

## 극소 저체중 출생아에서 뇌백질 병변의 MRI 소견

단국대학교 의과대학 소아과학교실

최재혁·장영표

= Abstract =

### Magnetic resonance imaging findings of the white matter abnormalities in the brain of very-low-birth-weight infants

Jae Hyuk Choi, M.D., Young Pyo Chang, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

**Purpose:** To observe the abnormal white matter findings on the magnetic resonance imaging (MRI) scans of very-low-birth-weight (VLBW) infant brains at term-equivalent age and to determine the clinical risk factors for the development of periventricular leukomalacia (PVL).

**Methods:** In all, MRI was performed in 98 VLBW infants and the white matter abnormalities were observed. Clinical risk factors for cystic and noncystic PVL were determined.

**Results:** MRI scans of 74 infants (75.5%) showed diffuse excessive high signal intensity (DEHSI) in the periventricular white matter, 17 (17.3%) lateral ventricle dilation, 5 (5.1%) and 11 (11.2%) focal punctate lesions and cystic changes in the periventricular white matter, respectively, 9 (9.1%), germinal layer hemorrhage (GLH) or subependymal cysts 3 (3.1%) intraventricular hemorrhage (>grade 2) 2 (2.0%) posthemorrhagic hydrocephalus and 2 (2.0%) periventricular hemorrhagic infarct. Gestational age (GA), 1-minute Apgar score, Clinical Risk Index for Babies-II (CRIB-II) score, and inotrope use, and GA, CRIB-II score, postnatal steroid administration, inotrope use, and abnormal white blood cell (WBC) count at admission were related to cystic PVL and noncystic PVL development, respectively ( $P<0.05$ ). However, in logistic regression analysis, CRIB-II (odds ratio, 1.63, 295% confidence interval, 1.15-2.30  $P=0.006$ ) for cystic PVL, and GA (odds ratio 0.90, 95% confidence interval, 0.82-0.99  $P=0.036$ ) for noncystic PVL were only significant independently.

**Conclusion:** White matter abnormalities could be observed on MRI scans of the VLBW infant brains at term-equivalent age, and CRIB-II and GA were only independently significant for cystic and noncystic PVL development, respectively.

(Korean J Pediatr 2009;52:1127-1135)

**Key Words:** Leukomalacia, Periventricular, Magnetic resonance imaging, Infant, Very low birth weight

### 서론

조산아의 주요 뇌백질 질환으로는 측뇌실 부위 백질연화증(periventricular leukomalacia, PVL)과 측뇌실 부위 출혈성 경색(periventricular hemorrhagic infarct)이 있다. 측뇌실 부위 백질연화증은 주로 신생아 집중 치료실에서 시행되는 뇌 초음파 검사에 의해 진단되어 왔는데, 뇌 초음파 검사는 뇌실 내 출혈이

나 낭성 측뇌실 부위 백질연화증(cystic PVL)의 진단에는 유용하나 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증(noncystic PVL)의 진단에는 한계가 있다<sup>1, 2)</sup>. 또한, 뇌성마비를 가진 영아의 40-50%만이 신생아기에 검사한 뇌 초음파에 이상 소견을 보인다는 연구 결과들이 있다<sup>3, 4)</sup>. 이러한 뇌 초음파 검사의 측뇌실 부위 백질연화증 진단의 한계를 보완하기 위해 최근에는 뇌 자기 공명 촬영(magnetic resonance imaging, MRI)이 이용되고 있는데, 뇌 MRI는 극소 저체중 출생아에서 낭성 측뇌실 부위 백질연화증이 나 두개 내 출혈의 진단 뿐 아니라 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증 진단에 뇌 초음파 보다 더 좋은 결과를 보여주고 있다<sup>1, 5-7)</sup>.

이에 연구자들은 국내의 한 신생아 집중치료실에서 입원 치료한 극소 저체중 출생아(very low birth weight infant)를 대상으로 교정 주수 만삭(40주) 근처에서 시행한 뇌 MRI에서 뇌백질의 주요 이상 소견을 관찰하고 이들 중 낭성 측뇌실 부위 백질

Received : 4 September 2009, Revised : 15 November 2009

Accepted : 20 November 2009

Address for correspondence : Young Pyo Chang, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Dankook University, 359 Manghyang-Ro Dongnam-Gu Cheonan Chungnam, 330-715, South Korea  
Tel : +82.41.550-3937, Fax :

E-mail : ychang@dankook.ac.kr

\*이 연구는 2008년도 단국대학교 대학 연구비 지원으로 연구되었음.

연화증과 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증을 보인 환자들의 임상 소견을 정상 측뇌실 백질 소견을 보인 환아들과 비교 관찰하여 측뇌실 부위 백질연화증 발생과 관련 있는 임상 위험 인자들을 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2005년 8월부터 2008년 12월까지 단국대학교 부속 병원 신생아 집중치료실에서 입원 치료를 받았던 출생체중 1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아 중 교정 주수로 만삭 근처에 뇌 MRI를 시행한 98명을 대상으로 뇌 MRI 촬영 소견과 의무기록을 후향적으로 조사하여 비교하였다. 뇌 두경부 기형, 염색체 이상, 복잡 심장 기형 등의 주요 선천성 기형 환아는 포함되지 않았다.

2. 뇌 MRI

뇌 MRI는 1.5 Tesla General Electric Signa System (GE Medical System, Milwaukee, Wisc. USA)으로 시행하였고, 본 연구를 위해 횡단면(transverse) 또는 가로면(sagittal)의 T1-가중 영상(T1-weighted conventional spin echo image; 4-mm thickness, repetition time 500 ms, echo time 11 ms)과 T2-가중 영상(T2-weighted fast spin echo image; 4-mm thickness, repetition time 3,000 ms, echo time 60 and 120 ms)을 관찰하였다.

교정 주수 40주 근처에 보육기 밖에서 체온, 심박수, 호흡 등이 안정적이며 스스로 조절 가능한 환아를 뇌 MRI 실로 보내어 촬영하였으며, 원칙적으로 수유 후 잠든 상태에서 시행하였으나 필요한 경우 chloral hydrate (20-50 mg/kg)를 경구 복용한 후 시행하였다.

3. 뇌 MRI 소견의 관찰

뇌 MRI 소견의 판독은 한명의 소아 영상의학과 전문의와 다른 한명의 뇌 MRI 판독에 익숙한 영상의학과 전문의에 의해 보고된 연구 결과에 근거하여 정성적으로 이루어졌다<sup>5, 8, 9</sup>. 판독 소견은 뇌백질 음영 증가와 분포, 뇌실의 크기와 모양, 측뇌실 부위의 낭성 소견, 측뇌실 부위 출혈성 경색, 뇌실 내 출혈(intraventricular hemorrhage)과 출혈 후 뇌수종(posthemorrhagic hydrocephalus), 종자층 출혈(germinal layer hemorrhage, GLH) 또는 상의 하 낭종(subependymal cyst) 등을 관찰하였다. 뇌백질의 음영 증가 소견 중 T2-가중 영상에서 뇌백질 음영이 미만성으로 증가하고 T1-가중 영상에서는 감소해 보이는 미만성 과도 고 신호강도(diffuse excessive high signal intensity, 이하 “DEHSI”라 한다)를 관찰하였고(Fig. 1), T1-가중 영상에서 측뇌실 주변에 국한되지 않은 비특이적인 국소 백질 음영 증가(focal punctate lesions in the white matter)를 관찰하였다(Fig. 2). 뇌실 확장은 이전의 연구 결과에 근거하여 측뇌실의 뇌실 방 횡단 거리(transverse atrial diameter)가 10 mm 이상인 경우로 하였다<sup>10, 11</sup>. 측뇌실 부위 백질 병변은 측뇌실 부위 출혈성 경색과 낭성 또는 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증으로 나누어 관찰하였다(Fig. 3, 4). 낭성 측뇌실 부위 백질연화증은 출혈 후 뇌수종이나 측뇌실 부위 출혈성 경색이 없는 환자 중 측뇌실 주변 백질에서 T1-가중 영상에서 뇌척수액과 같은 저 신호강도가 T2-가중 영상에서 뇌척수액과 같은 고 신호강도를 보이는 낭성 변화가 있거나(Fig. 3A), 측뇌실 부위 백질 낭성 변화가 백질의 손상으로 이어져 뇌실의 이차적 확장과 불규칙한 뇌실 벽의 소견을 보이는 경우로 하였고(Fig. 3B), 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증은 뇌백질의 낭성 변화가 없이 뇌실 확장만을 보이는 경우로 하였다(Fig. 3C). 정상 측뇌실 부위 백질은 낭성 또는 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증이나 측뇌실 부위 출혈성 경색, 출혈 후 뇌수종 등이 없는 경우로 하였다.

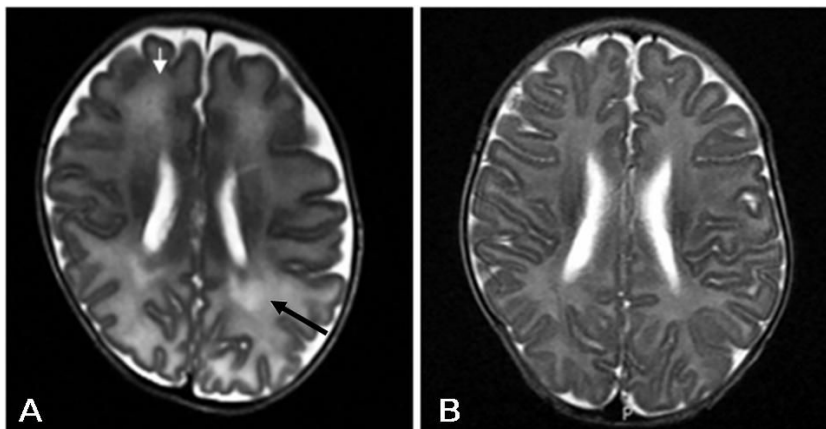
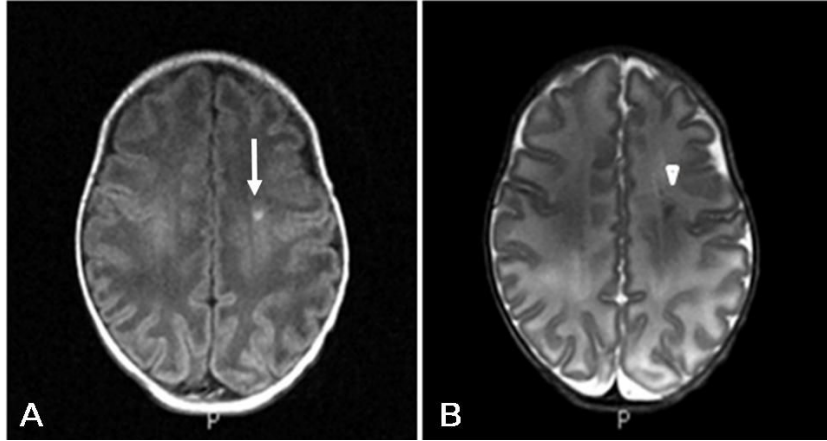


Fig. 1. Transverse T2-weighted images of infants at term-equivalent age show diffuse excessive high signal intensity (DEHSI) (arrows) (A) and no DEHSI (B) within the cerebral white matter.

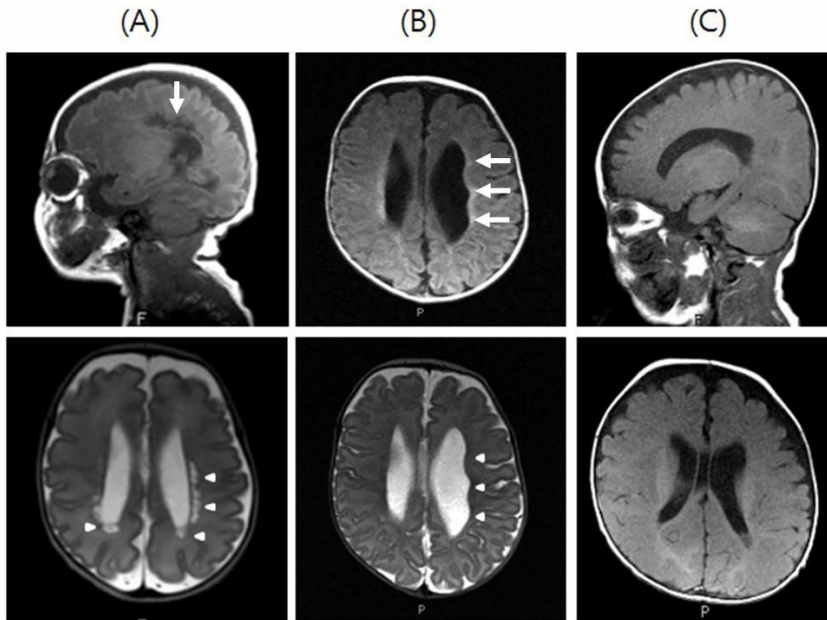
4. 측뇌실 부위 백질연화증 발생과 관련된 임상 위험 인자

대상아들의 임상 소견은 재태 기간, 출생체중, 1과 5분 Apgar 점수, CRIB-II (Clinical Risk Index for Babies-II) 점수<sup>12)</sup>,

분만 형태, 성별, 자궁 내 성장 지연, 조기 양막 파수(>24시간), 산모 발열, 산전 스테로이드 투여, 출생 후 기관지 폐 이형성증 치료를 위한 장기간의 스테로이드 투여, 신생아 호흡 곤란 증후군, 동맥관 개존증, 기관지 폐 이형성증, 혈압 상승제 투여, 입원



**Fig. 2.** Transverse T1- and T2-weighted images of infants at term-equivalent age born at 29 weeks gestational age (GA). There is a focal punctate lesion unilaterally in the white matter of the centrum semiovale, showing high signal intensity (arrow) on the T1-weighted image (A) and low signal intensity (arrow head) on the T2-weighted image (B).



**Fig. 3.** Magnetic resonance imaging (MRI) images of the periventricular leukomalacia (PVL). (A) Sagittal T1-weighted and transverse T2-weighted images of infants at term-equivalent age born at 28 weeks gestational age (GA) show dilation of the lateral ventricle and multiple cystic lesions on both the sides (cystic PVL) in the parietal and occipital white matter adjacent to the lateral ventricle, which show hypointensity on the T1-weighted image (arrow) and high signal intensity on the T2-weighted image (arrow heads). (B) Transverse T1- and T2-weighted images of infants at term equivalent age born at 26 weeks GA show marked asymmetric dilation of the lateral ventricle with irregular walls (arrows and arrow heads), resulting from the loss of white matter adjacent to the lateral ventricle. (C) Sagittal and transverse T1-weighted images of infants at term-equivalent age born at 25 weeks GA show moderate ventricular dilation with squared off anterior and posterior horns of the lateral ventricle (noncystic PVL).

시 비정상 백혈구 수, C 반응성 단백(C-reactive protein) 상승, 혈액 배양 검사 소견을 관찰하였다. 관찰된 임상 소견은 낭성 측뇌실 부위 백질연화증과 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증 환아와 정상 측뇌실 백질 소견을 보인 환아들을 비교하여 낭성 또는 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증 발생과 관련된 임상 위험 인자를 관찰하였다.

기관지 폐 이형성증은 교정 주수 36주에 산소에 의존적이며 흉부 X-선 또는 흉부 컴퓨터 단층 촬영에서 기관지 폐 이형성증에 합당한 소견을 보이는 경우로 정의하였다<sup>13)</sup>. 비정상 백혈구 수는 출생 시 시행한 혈액 검사에서 백혈구 수가 2,5000/mm<sup>3</sup> 이상 이거나 5,000/mm<sup>3</sup> 미만인 경우로 정의하였다.

5. 통계 분석

통계 분석은 SPSS (version 12.0, Chicago, IL, USA) 통계 프로그램을 이용하였다. 관찰한 임상 소견들을 낭성 및 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증 환아들과 정상 측뇌실 부위 백질 환아들 사이에 Student's t-test, ANOVA, Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney U test를 시행하였고, 측뇌실 부위 백질연화증 발생과 관련된 독립 위험 인자 규명을 위해 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis)을 시행하였다. 통계적 유의 수준은 P 값이 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 대상 환아의 임상적 특징

대상아 98명의 평균 재태 기간은 29.1±2.2주, 평균 출생체중은 1,172.7±202.3g, 뇌 MRI 검사 당시 평균 교정 재태 기간은 40.2±2.2주, 1분, 5분 Apgar 점수는 평균 5.3±2.0점, 7.7±1.4점이었으며 CRIB-II 점수는 평균 7.7±2.7점 이었다. 제왕절개술 출생아가 30명(30.6%), 남아는 52명(53.1%), 여아는 46명(46.9%), 자궁 내 성장 지연은 12명(12.2%), 조기 양막 파수는 58명(59.2%), 산모 발열은 24명(24.5%), 산전 스테로이드 투여는 88명(89.8%), 출생 후 스테로이드 투여는 19명(19.4%), 신생아 호흡 곤란 증후군과 동맥관 개존증은 각각 50명(50.1%), 39명(39.4%), 기관지 폐 이형성증은 45명(45.9%)이었다. 혈압 상승제는 27명(27.6%)의 환아에서 투여하였고, 입원 시 시행한 백혈구 이상은 27명(27.6%), C 반응성 단백 증가는 27명(25.5%), 혈액 배양 검사에서 양성 소견을 보인 경우는 4명(4.1%)이었다(Table 1).

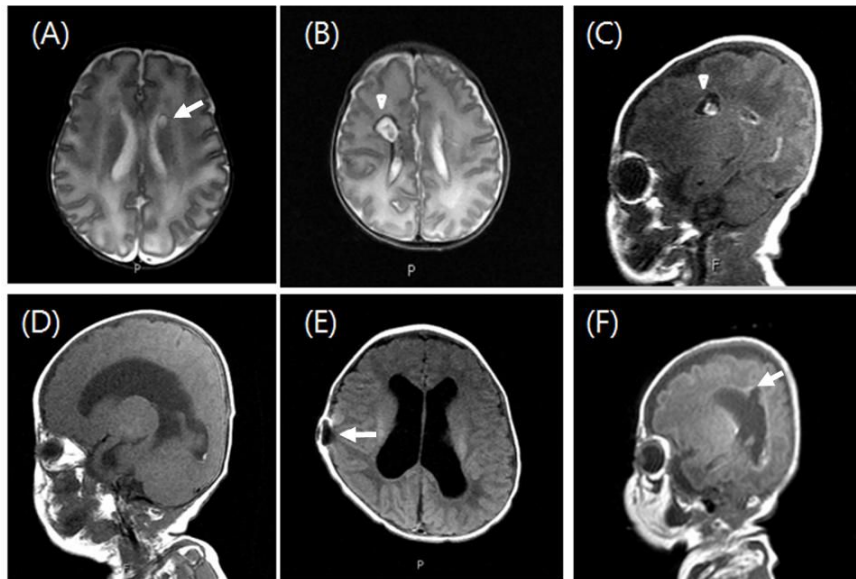


Fig. 4. (A) Transverse T2-weighted images of an infant at term-equivalent age born at 32 weeks gestational age (GA) shows subependymal cyst (arrow) with high signal intensity. (B), (C) Transverse T2- and sagittal T1-weighted images of an infant at term-equivalent age born at 29 weeks GA show intraventricular hemorrhage with extension into the adjacent white matter (arrow heads). (D), (E) Sagittal and transverse T1-weighted images of an infant at term-equivalent age born at 28 weeks GA show posthemorrhagic hydrocephalus with insertion site of ventriculoperitoneal (VP) shunt catheter (arrow). (F) Sagittal T1-weighted image of an infant at term-equivalent age born at 24 weeks GA show posthemorrhagic hydrocephalus with porencephalic cyst (arrow) in the adjacent white matter. The porencephalic cyst usually developed from periventricular hemorrhagic infarct in the white matter.

**Table 1.** Clinical Characteristics of Enrolled Infants

Clinical characteristics	Number n=98 (%)
Gestational age (weeks)	29.1±2.2
Birth weight (g)	1,172.7±202.3
Corrected gestational age at MRI scan (weeks)	40.2±2.2
Apgar score at 1 minute	5.3±2.0
Apgar score at 5 minute	7.7±1.4
CRIB-II score	7.7±2.7
Cesarean section	30 (30.6)
Male	52 (53.1)
Female	46 (46.9)
IUGR	12 (12.2)
PROM	58 (59.2)
Maternal fever	24 (24.5)
Antenatal steroid	88 (89.8)
Postnatal steroid	19 (19.4)
RDS	50 (51.0)
PDA	39 (39.8)
BPD	45 (45.9)
Inotrope use	27 (27.6)
Abnormal WBC at admission (>2.5000/, <5,000/)	27 (27.6)
Elevated CRP	25 (25.5)
Positive blood culture	4 (4.1)

Values are expressed by mean±standard deviations.  
Abbreviations : MRI, magnetic resonance imaging; CRIB-II, clinical risk index for babies-II; IUGR, intrauterine growth retardation; PROM, premature rupture of membrane; RDS, respiratory distress syndrome; PDA, patent ductus arteriosus; BPD, bronchopulmonary dysplasia; CRP, C-reactive protein

## 2. 뇌 MRI 소견

극소 저체중 출생아의 뇌백질 MRI에서 가장 흔히 관찰되는 소견은 DEHSI로 98명 중 74명(75.5%)에서 관찰되었다. 뇌실 확장은 17명(17.3%), 국소 백질 음영 증가는 5명(5.1%), 측뇌실 부위 낭성 소견은 11명(11.2%), 종자층 출혈 또는 상의 하 낭성은 9명(9.1%), 제 2단계 이상의 뇌실 내 출혈 3명(3.1%), 출혈 후 뇌수종 2명(2.0%), 측뇌실 부위 출혈성 경색 2명(2.0%)이었다(Table 2).

## 3. 측뇌실 부위 백질연화증 발생과 관련된 임상 위험 인자

낭성 측뇌실 부위 백질연화증은 정상 측뇌실 백질에 비해 재태 기간, 1분 Apgar 점수가 통계적으로 의미 있게 작았고( $P<0.05$ ), CRIB-II 점수는 통계적으로 의미 있게 높았다( $P<0.05$ ). 혈압 상승제 사용 빈도는 낭성 측뇌실 부위 백질연화증에서 정상 측뇌실 백질에 비해 의미 있게 높았다( $P<0.05$ ). 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증은 재태 기간이 정상 측뇌실 백질에 비해 의미 있게 작았고( $P<0.05$ ), CRIB-II 점수는 의미 있게 높았다( $P<0.05$ ). 출생 후 스테로이드 투여와 혈압 상승제 사용 빈도가 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증에서 정상 측뇌실 백질에 비해 높았고( $P<$

**Table 2.** Magnetic resonance imaging (MRI) Findings of the White Matter

MRI findings	Number n=98 (%)
DEHSI	74 (75.5)
Ventricular dilation	17 (17.3)
Punctate lesions in the periventricular white matter	5 (5.1)
Cystic lesions in the periventricular white matter	11 (11.2)
GLH or subependymal cyst	9 (9.1)
IVH (grade>2)	3 (3.1)
Posthemorrhagic hydrocephalus	2 (2.0)
Periventricular hemorrhagic infarct	2 (2.0)

Abbreviations : DEHSI, diffuse excessive high signal intensity; GLH, germinal layer hemorrhage; IVH, intraventricular hemorrhage

0.05), 입원 시 비정상 백혈구 수치를 보인 빈도도 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증에서 정상 측뇌실 백질에 비해 높았다( $P<0.05$ ). 그러나, 낭성 측뇌실 부위 백질연화증과 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증 사이에 통계적으로 의미 있는 차이를 보인 임상 위험 인자는 없었다( $P>0.05$ , Table 3).

측뇌실 부위 백질연화증 발생과 관련된 독립 위험 인자 규명을 위한 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis) 결과는 정상 측뇌실 백질에 대해 낭성 측뇌실 부위 백질연화증에서는 CRIB-II 점수(odd ratio, 1.63, 95% confidence interval, 1.15, 2.30,  $P=0.006$ )가 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증에서는 재태 기간(odd ratio 0.90, 95% confidence interval, 0.82, 0.99,  $P=0.036$ )이 독립적인 위험 인자이었다(Table 4).

## 고 찰

뇌 초음파 검사는 오랫동안 조산아의 뇌 영상 촬영에 가장 많이 사용되어 왔다. 그러나 뇌 초음파는 조산아의 미성숙 뇌의 구조와 발달을 보여 주는데 한계가 있고, 뇌의 구조적 손상 진단과 신경 발달 예측에 뇌 MRI에 비해 그 정확도가 떨어지는 것으로 알려져 있다<sup>6, 14-18</sup>. 신생아 집중치료실에서 신생아 측뇌실 부위 백질연화증의 진단은 주로 뇌 초음파 검사에 의존하여 왔는데 측뇌실 주변에 양측성 낭성 변화를 일으키는 낭성 측뇌실 부위 백질연화증의 진단은 뇌 초음파 검사로 비교적 쉽게 진단이 가능하나 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증이나 크기가 작은 낭성 측뇌실 부위 백질연화증, 신경아교증(gliosis)이 일어난 낭성 측뇌실 부위 백질연화증은 뇌 초음파 검사로 신생아기에 진단하는 것이 매우 어렵다<sup>1</sup>. 낭성 측뇌실 부위 백질연화증은 주로 저산소-허혈 손상에 의해 신경세포와 교원세포가 모두 사망하여 낭성 변화를 일으키는 것이 주원인이나, 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증은 자궁 내 감염, 염증, 사이토카인(cytokine), 스테로이드 투여 등과 관계있으며, 비교적 약한 손상에 의해 희소돌기아교세포 프로제니토(oligodendrocyte progenitor)가 손상을 받고 이후

**Table 3.** Comparison of Clinical Risk Factors Related to the Development of Cystic or Noncystic periventricular leukomalacia (PVL)

	Normal WM n=75 (%)	Cystic PVL n=9 (%)	Noncystic PVL n=7 (%)
Gestational age (weeks)	29.6±2.0* <sup>†</sup>	27.6±1.1*	26.3±1.6 <sup>†</sup>
Birth weight (g)	1,192.9±192.6	1,092.9±173.7	1073.0±230.5
Corrected gestational age at MRI scan (weeks)	40.1±0.9	41.3±2.1	40.8±2.4
Apgar score at 1 minute	5.6±1.7*	4.2±2.3*	4.3±2.5
Apgar score at 5 minute	7.7±1.3	7.3±1.7	7.1±2.0
CBIB-II score	7.2±2.4* <sup>†</sup>	9.9±1.8*	11.0±2.6 <sup>†</sup>
Cesarean section	22 (29.3)	3 (33.3)	3 (42.9)
Male	37 (49.3)	3 (66.7)	2 (28.6)
Female	38 (51.7)	3 (33.3)	5 (71.4)
IUGR	12 (16.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
PROM	41 (54.7)	5 (55.6)	6 (85.7)
Maternal fever	14 (18.7)	3 (33.3)	3 (42.9)
Antenatal steroid	65 (86.7)	9 ( 100)	7 ( 100)
Postnatal steroid	12 (16.0) <sup>†</sup>	2 (22.2)	4 (57.1) <sup>†</sup>
RDS	37 (49.3)	5 (55.6)	4 (57.1)
PDA	28 (37.3)	3 (33.3)	4 (57.1)
BPD	32 (42.1)	4 (50.0)	5 (71.4)
Inotrope use	14 (18.7)* <sup>†</sup>	5 (55.6)*	6 (85.7) <sup>†</sup>
Abnormal WBC at admission (>2,500/, <5,000/)	16 (21.2) <sup>†</sup>	4 (50.0)	4 (57.1) <sup>†</sup>
Elevated CRP	19 (25.0)	1 (12.5)	3 (42.9)
Positive blood culture	2 ( 2.6)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

\**P*<0.05 between normal WM and cystic PVL, <sup>†</sup>*P*<0.05 between normal and noncystic PVL. Values are expressed by mean±standard deviations.

Abbreviations : WM, white matter; PVL, periventricular leukomalacia; CRIB-II, clinical risk index for babies-II; IUGR, intrauterine growth retardation; PROM, premature rupture of membrane; RDS, respiratory distress syndrome; PDA, patent ductus arteriosus; BPD, bronchopulmonary dysplasia; CRP, C-reactive protein

**Table 4.** Analysis of Independent Clinical Risk Factors Related to the Development of Cystic or Noncystic Periventricular Leukomalacia (PVL), as Revealed by Logistic Regression

	Normal WM vs cystic PVL		Normal WM vs noncystic PVL	
	OR (95% CI)	<i>P</i> value	OR (95% CI)	<i>P</i> value
Gestational age			0.90 (0.82, 0.99)	0.036
CBIB-II	1.63 (1.15, 2.30)	0.006		

Abbreviations : PVL, periventricular leukomalacia; WM, white matter; CRIB-II, clinical risk index for babies-II; OR, odd ratio; CI, confidence interval

뇌신경 세포의 축삭(axon) 수초화 장애가 원인으로 알려져 있다<sup>19)</sup>. 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증은 뇌백질의 전반적인 위축과 뇌실의 확장 등으로 나타나는데, 최근에는 신생아 집중치료실에서 낭성 측뇌실 부위 백질연화증보다는 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증이 주로 관찰되는 경향을 보이고 있다<sup>5, 8, 9)</sup>. 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증의 진단에는 뇌 초음파보다는 뇌 MRI가 유용하며, 3차원 뇌 MRI 방법으로 뇌백질 용적을 정량적으로 측정하는 것이 진단에 매우 유용한 것으로 보고되고 있다<sup>20-23)</sup>.

뇌 MRI는 조산아의 미성숙 뇌의 구조적 발달 과정을 규명하는데 매우 효과적인 방법이다<sup>5, 8, 9)</sup>. 특히, T2-가중 영상은 미성숙 뇌의 대뇌 발달, 백질, 회백질을 구별하는데 유용하고 시간에 따른 연속적인 촬영은 뇌 반구의 성숙 정도를 명확하게 평가하는데

유용하다<sup>9)</sup>. 뇌백질은 수초화가 안되어 있으면 T2-가중 영상에서 그 음영이 증가되어 보이고 T1-가중 영상에서는 감소되어 보이는데, 조산아의 미성숙 뇌에서는 T2-가중 영상에서 측뇌실 주변의 백질에 음영 증가가 흔히 관찰 된다<sup>8)</sup>. 뇌 MRI는 조산아에서 뇌 병변의 관찰과 진단에도 매우 유용한데, 뇌백질에서는 DEHSI, 측뇌실 부위 백질연화증, 국소 백질 음영 증가, 측뇌실 부위 출혈성 경색, 뇌량 희박, 내포(internal capsule) 내 음영 이상 등이 보고되었다<sup>5, 8, 9)</sup>. 그 외에 뇌실 내 출혈, 종자층 출혈, 기저핵 경색, 소뇌 출혈 등이 관찰되는 주요 소견이다<sup>5, 8, 9)</sup>.

조산아 뇌 MRI에서 DEHSI는 교정 주수 만삭 근처의 뇌백질의 80%에서 관찰되는데 주로 T2-가중 영상에서 뇌실 주변에 미만성 음영 증가로 나타난다<sup>5, 8, 9)</sup>. 이는 정상 만삭아의 뇌 MRI

소견과 가장 큰 차이를 보이는 소견 중 하나인데 이의 원인으로 는 혈관성 부종, 희소돌기아교세포의 손상 등이 제안되나 확실하지 않으며 조산아의 뇌신경 발달 지연과의 관계도 불명확하다<sup>8)</sup>. 그러나 그 정도가 심한 경우 뇌신경 발달지연과 관계가 있다는 보고가 있는데, 본 연구에서는 그 심한 정도에 따른 추가 분류와 연구는 시행하지 않았다<sup>9, 24)</sup>. 측뇌실 부위 백질연화증은 초기 신생아기에 뇌실 주변의 백질에 T1-가중 영상에서는 음영 감소, T2-가중 영상에서는 음영 증가로 나타나며 후에 낭성 변화를 일으키거나 또는 뇌백질 위축에 의한 이차성 뇌실의 확대를 유발한다<sup>8)</sup>. 이는 확산 가중 영상(diffusion weighted image, DWI)에 의해 보다 일찍 명확하게 진단이 가능 하고, 3차원 뇌 MRI로 뇌백질 용적의 정량적 측정은 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증의 진단에 매우 유용하다<sup>20-27)</sup>. 또한, 뇌백질에서 주로 T1-가중 영상에서 뇌실 주변에 국한되어 있지 않은 비특이적인 국소적 음영 증가가 관찰되는데 출혈 또는 허혈과 관계있을 것으로 추측 된다<sup>8, 9)</sup>. 그 외에 뇌실 내 출혈과 종자층 출혈, 뇌실질 출혈 등은 촬영 시기에 따라 음영 증가 또는 감소를 보이는데 특히 측뇌실 부위의 출혈성 경색은 측뇌실 주변에 부채꼴 모양으로 나타나며 경색에 이은 출혈에 의해 T2-영상에서 음영이 감소하나 후에 천공 뇌성 낭포(porencephalic cyst)를 형성하기도 한다<sup>9)</sup>.

본 연구에서도 뇌 MRI의 주요 소견으로 DEHSI가 75.5%에서 관찰되어 Dyet 등<sup>9)</sup>의 결과와 비슷한 소견을 보였고 그 외의 주요 소견들도 Maalouf 등<sup>5)</sup>과 Dyet 등<sup>9)</sup>의 결과와 비슷한 소견을 보였다. 뇌백질의 주요 이상 소견인 낭성 또는 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증은 16명(16.3%)으로 그 발생 빈도가 다소 높은 경향을 보였으나 이는 뇌 MRI를 시행한 환아들 에서의 빈도이기 때문에 뇌 초음파 촬영에서의 빈도 보다 다소 높게 관찰된 것으로 여겨졌다. 측뇌실 백질에 낭성 변화, 출혈성 경색 등의 별다른 이상 소견 없이 뇌실 확대나 뇌백질 위축 소견을 보인 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증도 7명(7.1%)이 관찰되어 낭성 측뇌실 부위 백질연화증 9명(9.2%)과 비슷한 발생 빈도를 보였다.

본 연구는 만삭 전후에 일회 촬영한 뇌 MRI 소견만을 관찰하였기 때문에 Dyet 등<sup>9)</sup>의 보고처럼 주산기 또는 초기 신생아기의 뇌손상이나 이후의 변화를 관찰할 수는 없었다. 뇌백질의 수초화(myelination)의 진행과 발달 정도는 본 연구의 소견에서 사실상 관찰하지 못했으며, 이를 위해서는 일정한 시간 간격으로 뇌 MRI를 반복적으로 시행하는 연구가 필요할 것으로 여겨진다. 회백질의 경우 본 연구에서는 관찰 대상으로 정리하지는 않았으나 교정 주수 40주 근처에서도 회백질의 분리, 뇌주름 발달, 뇌외공간 크기 등이 여전히 미숙한 소견을 보였으며 회백질 발달과 백질 발달과의 관계에 관한 연구도 향후 필요 할 것으로 생각되었다.

뇌 MRI 소견 상 측뇌실 부위 백질연화증의 임상 위험 인자로는 낭성 측뇌실 부위 백질연화증에서는 재태 기간이 작을수록, 1분 Apgar 점수가 낮을수록, CRIB-II 점수가 높을수록 발생 위험이 증가하고, 저혈압 치료를 위해 혈압 상승제 투여가 관계있

는 것으로 추측되었는데, 이는 낭성 측뇌실 부위 백질연화증의 발생은 주산기 및 신생아기에 환아의 임상 상태의 심한 정도와 관계가 있으며 이로 인한 저산소-허혈 손상이 주요 원인이 될 것으로 추측되었다<sup>16)</sup>. 반면에 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증의 발생은 재태 기간, CRIB-II 점수, 혈압 상승제 사용 이외에 출생 후 기관지폐이형성증 치료를 위한 장기간의 스테로이드 투여와 입원 시 백혈구 증가 또는 감소와 관계있는 것으로 관찰되었는데 이는 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증의 발생 원인에 저산소-허혈 손상 이외에 스테로이드 장기 투여와 자궁 내 감염이 일부 관계할 것으로 추측되었다. 그러나, 로지스틱 회귀분석 결과에서는 낭성 측뇌실 부위 백질연화증에서는 CBIB-II 점수, 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증에서는 재태 기간만이 독립적인 위험인자로 관찰되었는데, 이는 분석 대상 환아 숫자가 적은 것과 일부 관계가 있을 것으로 추측되었다. 이들 임상 위험 인자에 대한 분석은 정상 백질에 대한 결과이며 낭성과 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증 사이에 위험 인자의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

최근에 Mirmiran 등<sup>1)</sup>은 극소 저체중 출생아를 대상으로 뇌성마비 발생을 예측 하는 데는 만삭 근처에 촬영한 뇌 MRI 소견이 반복적인 뇌 초음파 촬영 보다 유용하다는 보고를 하였고, Woodward 등<sup>17)</sup>은 조산아에서 만삭 근처에 촬영한 뇌 MRI 소견에 이상이 있으면 2세 때 뇌신경 발달에 이상을 보일 가능성이 매우 높다고 보고하였다. 따라서 신생아기에 촬영한 뇌 초음파 검사와 뇌 MRI 촬영의 비교 연구 및 뇌 MRI와 뇌신경 발달의 연관성에 관한 추가 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

본 연구는 출생체중 1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아를 대상으로 교정 주수 만삭 근처에 뇌 MRI를 시행하여 뇌백질 손상과 관련된 다양한 소견들을 관찰할 수 있었으며, 측뇌실 부위 백질 연화증 발생과 관련 있을 가능성이 있는 임상 위험 인자들을 관찰할 수 있었다.

## 요 약

**목 적:** 극소 저체중 출생아에서 교정 주수 만삭(40주) 근처에 시행한 뇌 MRI 소견에서 뇌백질 이상 소견을 관찰하고 측뇌실 부위 백질연화증 발생과 관련 있는 임상 위험 인자를 관찰하고자 하였다.

**방 법:** 교정 주수 만삭(40주) 근처에 뇌 MRI를 시행한 극소 저체중 출생아 98명을 대상으로 뇌 MRI의 뇌백질 이상 소견을 관찰하였다. 뇌백질 이상 소견 중 낭성 또는 비낭성 측뇌실 부위 백질 연화증 환아들의 임상 소견을 관찰하여 측뇌실 부위 백질연화증의 발생과 관련된 임상 위험 인자를 관찰하고자 하였다.

**결 과:** 1) 98명의 환아 중 DEHSI가 74명(75.5%), 뇌실 확장은 17명(17.3%), 국소 백질 음영 증가는 5명(5.1%), 측뇌실 부위 낭성 소견은 11명(11.2%), 종자층 출혈 또는 상의 하 낭종이 9명(9.1%), 뇌실 내 출혈이 3명(3.1%), 출혈 후 뇌수종이 2명(2.0%), 측뇌실 부위 출혈성 경색이 2명(2.0%) 관찰되었다. 2) 측뇌실

부위 백질연화증 발생과 관련된 임상 위험 인자로는 남성 측뇌실 부위 백질연화증에서는 재태 기간, 1분 Apgar 점수, CRIB-II 점수, 혈압 상승제 투여가, 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증에서는 재태 기간, CRIB-II 점수, 출생 후 스테로이드 투여, 혈압 상승제 투여, 출생 시 비정상적인 백혈구 수치 등이 통계적으로 의미 있었다 ( $P < 0.05$ ). 로지스틱 회귀분석에서는 남성 측뇌실 부위 백질연화증에서는 CRIB-II 점수(odd ratio, 1.63, 95% confidence interval, 1.15, 2.30,  $P = 0.006$ )가 비낭성 측뇌실 부위 백질연화증에서는 재태 기간(odd ratio 0.90, 95% confidence interval, 0.82, 0.99,  $P = 0.036$ )이 독립적인 위험 인자였다.

**결론:** 교정 주수 만삭 근처에 시행한 극소 저체중 출생아의 뇌 MRI는 다양한 뇌백질 이상 소견을 보였고, 측뇌실 부위 백질연화증 발생과 연관된 임상 위험 인자로는 CRIB-II 점수와 재태 기간이 의미 있었다.

### References

- Mirmiran M, Barnes PD, Keller K, Constantinou JC, Fleisher BE, Hintz SR, et al. Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 2004;114:992-8.
- Paneth N, Rudelli R, Monte W, Rodriguez E, Pinto J, Kairam R, et al. White matter necrosis in very low birth weight infants: neuropathologic and ultrasonographic findings in infants surviving six days or longer. *J Pediatr* 1990;116:975-84.
- O'Shea TM, Klinepeter KL, Dillard RG. Prenatal events and the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants. *Am J Epidemiol* 1998;147:362-9.
- Wheater M, Rennie JM. Perinatal infection is an important risk factor for cerebral palsy in very-low-birthweight infants. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:364-7.
- Maalouf EF, Duggan PJ, Rutherford MA, Counsell SJ, Fletcher AM, Battin M, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in a cohort of extremely preterm infants. *J Pediatr* 1999;135:351-7.
- Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan F, Azzopardi D, et al. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics* 2001;107:719-27.
- Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, Wells S, Volpe JJ. White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:805-9.
- Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan FM, Edwards AD. Magnetic resonance imaging of preterm brain injury. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F269-74.
- Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, Maalouf EF, Ajayi-Obe M, Duggan PJ, et al. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics* 2006;118:536-48.
- Farrell TA, Hertzberg BS, Kliewer MA, Harris L, Paine SS. Fetal lateral ventricles: reassessment of normal values for atrial diameter at US. *Radiology* 1994;193:409-11.
- Levine D, Trop I, Mehta TS, Barnes PD. MR imaging appearance of fetal cerebral ventricular morphology. *Radiology* 2002;223:652-60.
- Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet* 2003;361:1789-91.
- Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:164-70.
- Aida N, Nishimura G, Hachiya Y, Matsui K, Takeuchi M, Itani Y. MR imaging of perinatal brain damage: comparison of clinical outcome with initial and follow-up MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1909-21.
- Roelants-van Rijn AM, Groenendaal F, Beek FJ, Eken P, van Haastert IC, de Vries LS. Parenchymal brain injury in the preterm infant: comparison of cranial ultrasound, MRI and neurodevelopmental outcome. *Neuropediatrics*. 2001;32:80-9.
- Childs AM, Cornette L, Ramenghi LA, Tanner SF, Arthur RJ, Martinez D, et al. Magnetic resonance and cranial ultrasound characteristics of periventricular white matter abnormalities in newborn infants. *Clin Radiol* 2001;56:647-55.
- Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med.* 2006;355:685-94.
- Miller SP, Ferriero DM, Leonard C, Piecuch R, Glidden DV, Partridge JC, et al. Early brain injury in premature newborns detected with magnetic resonance imaging is associated with adverse early neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2005;147:609-16.
- Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009;8:110-24.
- Inder TE, Wells SJ, Mogridge NB, Spencer C, Volpe JJ. Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. *J Pediatr* 2003;143:171-9.
- Carmody DP, Dunn SM, Boddie-Willis AS, DeMarco JK, Lewis M. A quantitative measure of myelination development in infants, using MR images. *Neuroradiology* 2004;46:781-6.
- Inder TE, Warfield SK, Wang H, Hüppi PS, Volpe JJ. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics* 2005;115:286-94.
- Srinivasan L, Dutta R, Counsell SJ, Allsop JM, Boardman JP, Rutherford MA, et al. Quantification of deep gray matter in preterm infants at term-equivalent age using manual volumetry of 3-tesla magnetic resonance images. *Pediatrics* 2007;119:759-65.
- Krishnan ML, Dyet LE, Boardman JP, Kapellou O, Allsop JM, Cowan F, et al. Relationship between white matter apparent diffusion coefficients in preterm infants at term-equivalent age and developmental outcome at 2 years. *Pediatrics* 2007;120:e604-9.
- Bozzao A, Di Paolo A, Mazzoleni C, Fasoli F, Simonetti A, Fantozzi LM, et al. Diffusion-weighted MR imaging in the early diagnosis of periventricular leukomalacia. *Eur Radiol* 2003;13:1571-6.



- 26) Counsell SJ, Allsop JM, Harrison MC, Larkman DJ, Kennea NL, Kapellou O, et al. Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. *Pediatrics* 2003;112:1-7.
- 27) Counsell SJ, Shen Y, Boardman JP, Larkman DJ, Kapellou O, Ward P, et al. Axial and radial diffusivity in preterm infants who have diffuse white matter changes on magnetic resonance imaging at term-equivalent age. *Pediatrics* 2006;117:376-86.