

## 재태연령 32주 미숙아에서 재태연령군에 따른 낭종성 뇌실 주위 백질 연화증 발생 위험 요인

인제대학교 상계백병원 소아청소년과  
심규홍·최명재

### Risk Factors of Cystic Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants with Gestational Ages of Less Than 32 Weeks according to Gestational Age Group

Gyu Hong Shim, M.D., and MyoungJae Chey, M.D.

*Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea*

**Purpose:** The aim of the study was to determine the incidence of cystic periventricular leukomalacia (PVL) and identify the risk factors for cystic PVL in preterm infants with gestational age (GA) less than 32 weeks according to gestational age group.

**Methods:** The medical records and brain imaging were reviewed for preterm infants with less than 32 weeks GA who lived more than 4 weeks and admitted to the neonatal intensive care unit at Inje University Sanggye Paik Hospital from January 2009 to June 2015. We determined the incidence and the risk factors for the development of cystic PVL in preterm infants according to GA group.

**Results:** Incidence of cystic PVL was 15.1% (26/172). Multivariate analysis showed that intraventricular hemorrhage (IVH) [ $P=0.006$ , odds ratio (OR) 5.478, 95% confidence interval (CI) 1.641-18.285], oxygen uses over 28 days ( $P=0.025$ , OR 3.086, 95% CI 1.152-8.264), and NEC ( $P=0.042$ , OR 3.731, 95% CI 1.047-13.333) were independent risk factors for the development of cystic PVL. Subgroup analysis showed that pregnancy-induce hypertension and IVH were independent risk factors in preterm infants with GA of less than 28 weeks. Also, oxygen uses over 28 days and culture proven sepsis were independent risk factors in preterm infants with GA of 28<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup> weeks.

**Conclusion:** These results suggest that pregnancy-induce hypertension and IVH may increase the risk for the subsequent development of cystic PVL in preterm infants with GA of less than 28 weeks, and oxygen uses over 28 days and culture proven sepsis may increase in preterm infants with GA of 28<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup> weeks.

**Key Words:** Cystic periventricular leukomalacia, Preterm infants, Intraventricular hemorrhage, Necrotizing enterocolitis

Received: 17 February 2016, Revised: 25 February 2016

Accepted: 26 February 2016

Correspondence to: Gyu Hong Shim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital,  
Dongil-ro 1342, Nowon-gu, Seoul 01757, Korea

Tel: +82-2-950-1632, Fax: +82-2-950-1246

E-mail: peddoc@paik.ac.kr

Copyright© 2016 by The Korean Society of Perinatology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.  
The Korean Journal of Perinatology · pISSN 1229-2605 eISSN 2289-0432 · e-kjp.org

뇌실주위 백질연화증(periventricular leukomalacia, PVL)은 출생 전후 여러 원인에 의하여 동맥혈의 저산소증 및 허혈이 생기며 이로 인해 뇌실 주변 특정 부위(dorsal and lateral to external angles of lateral ventricle)의 피사와 피사 주변부 백질의 손상으로 발생하는 질환으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 최근 초미숙아의 생존률이 급격히 높아지고 영상 기술이 발달하면서 과거에 비하여 더 많이 진단되고 있고, 이 질환이 장기적인 예후와 관련성이 알려지면서 진단,

치료 및 예방에 대한 관심이 많아지고 있다.

이 중 신생아중환자실에서 흔히 접하는 낭종성 뇌실주위 백질연화증은 조기 양막 파수, 임상적 용모양막염, 병리학적 용모양막염, 산모 출혈, 중증의 태아 산혈증, 저혈량증, 패혈증, 저탄산혈증, 증상이 있는 동맥관 개존증, 신생아 감염 및 반복적인 무호흡 등과 관련이 있다고 알려져 있다.<sup>2-9</sup> 그리고 여러 국내 문헌에서도 주산기 가사, 산증, 호흡 곤란 증후군 반복적인 무호흡, 신생아 패혈증, 저혈압을 동반한 패혈증, 뇌실 내 출혈, 신생아 괴사성 장염 및 장기간의 인공 호흡기 치료 등이 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생과 연관이 있다고 알려졌다.<sup>10-14</sup> 위의 연구들 중 최근의 연구들은 출생체중에 초점을 맞추어 1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아들을 대상으로 한 연구들이 대부분인데, 임상 진료에서는 1,500 g 이상에서도 종종 낭종성 뇌실주위 백질연화증이 진단되어 조금 더 넓은 범위의 미숙아들을 대상으로 하는 연구가 필요하였다. 그리고, Perlman 등<sup>3</sup>은 재태연령에 따른 뇌실주위 백질의 손상의 취약성 차이 등을 언급하여 각 시기별 뇌실 주위 백질 연화증의 발생 원인 및 위험요인이 차이에 대하여 알아보는 연구도 필요하였다.

이에 저자들은 뇌실 주위 혈액 공급 혈관이 취약한 미숙아인 32주 미만의 미숙아들을 대상으로 하여 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생률과 위험 요인에 대하여 알아보고,<sup>15</sup> 뇌실주위 백질의 손상의 취약성 차이를 보일 수 있는 재태연령 28주를 기점으로 하여 28주 미만의 미숙아와 28<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup>주 미숙아의 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생의 위험 요인 차이를 알아보고자 본 연구를 진행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2009년 1월부터 2015년 6월까지 인제대학교 상계백병원에서 태어나고 신생아중환자실에 입원한 재태연령 32주 미만 미숙아 198명을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 출생 28일 이전에 사망한 경우(n=18), 타 병원으로 전원된 경우(n=6), 염색체 이상이 있는 경우(n=1) 또는 다발성 기형이 있는 경우(n=1)는 연구 대상에서 제외하였다. 이 중에서 뇌 초음파검사 또는 뇌 magnetic resonance

imaging (MRI) 검사를 통하여 낭종성 뇌실주위 백질연화증으로 진단된 26명은 환자군(cystic PVL군)으로 분류하였고, 나머지 146명을 대조군으로 정하였다.

### 2. 방법

32주 미만으로 태어난 미숙아들을 대상으로 대상 환아들의 산전 특성, 신생아기의 특성 및 혈액 검사 결과 등을 의무기록을 통하여 조사하였다. 두 군간 산전 특성으로 산모의 나이, 출산력, 진통 여부, 초산 여부, 다태아 임신 여부, 산모의 당뇨 여부, 18시간 이상의 조기 양막 파수 여부, 임상적 및 병리학적 용모양막염 여부, 임신성 고혈압 유무, 자궁 내 성장 제한 유무, 산전 스테로이드 사용과 산전 항생제 사용 여부 등을 조사하였다. 신생아의 특성으로는 재태연령, 출생체중, 성별, 1분 및 5분 아프가 점수, grade 2 이상의 뇌실 내 출혈 유무, 28일 이상의 산소 사용 여부, 침습적 환기 기간, 신생아 경련 유무, 텍사메타손 사용 여부, 호흡 곤란 증후군 유무, 동맥관 결찰 여부, 폐 출혈 여부, 공기 누출 증후군 유무, 배양 검사로 확인된 패혈증, 적혈구 수혈 빈도, 로타바이러스 감염 여부 및 stage 2 이상의 신생아 괴사성 장염 여부 등에 대하여 조사하였다. 혈액 검사로는 출생 당시 모세혈관 가스 검사를 통하여 출생 후 첫 pH, 출생 후 첫 이산화 탄소 분압, 출생 후 첫 이온화 칼슘 농도, 생후 72시간 이내 가장 낮은 pH, 생후 72시간 이내 이산화 탄소 분압 30 mmHg 미만 여부, 생후 72시간 이내 이산화 탄소 분압 60 mmHg 이상 여부, 생후 첫 백혈구수, 생후 첫 절대 중성구수, 생후 첫 혈소판수 100,000/mm<sup>3</sup> 미만 여부 및 입원 기간 중 혈소판 수 100,000/mm<sup>3</sup> 미만 여부에 대한 조사를 시행하였다. 그리고, 위 조사 항목들은 28주 미만의 미숙아와 28<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup>주 미숙아로 구분하여 세분화하여 비교 분석하였다.

낭종성 뇌실주위 백질연화증의 진단은 연속적인 뇌 초음파 검사 및 뇌 MRI 검사를 통하여 이루어졌다. 뇌실주위 백질의 음영 정도가 맥락종과 비교하여 이보다 높은 곳에서 양성 변화가 생긴 것을 낭종성 뇌실주위 백질연화증이라 정의하였다. 신생아중환자실에 입원한 미숙아는 생후 72시간 이내에 첫 뇌초음파를 시행하였고 이후 소아 영상의학과 전문의의 소견에 따라 1-4주 간격으로 추적 검사를 시

행하였다. 그리고, 뇌 초음파에서 이상 소견이 발견되거나, 인공환기기 치료를 받거나, 신경학적 증상이 있거나 1,500 g 미만으로 출생한 미숙아의 경우에는 뇌 MRI를 시행하였다.

임상적 용모양막염은 산모의 발열이 37.8℃ 이상이면서, 악취나는 분비물, 자궁의 압통, 혈액 검사상 백혈구수가 15,000/ $\mu$ L 이상, 산모의 맥박수 100회/분 이상, 태아의 맥박수 160회/분 이상 등 5가지 중에서 2가지 이상이 있는 경우로 정의하였고,<sup>16</sup> 병리학적 용모양막염은 중증도 2 이상의 양막 또는 용모기저막염이 있거나 중증도 1 이상의 제대염이 있을 때로 정의하였고,<sup>17</sup> 임신성 고혈압은 혈압 140/90 mmHg 이상이거나 1+ 이상의 단백뇨를 보이는 경우로 정의하였다.<sup>18</sup> 뇌실내 출혈은 Volpe의 분류에 따라 grade 2 이상인 경우를 의미 있는 뇌실 내 출혈로 정의 하였고,<sup>1</sup> 신생아 호흡곤란 증후군은 흡기 산소의 농도가 0.4 이상 필요한 급성 호흡 부전으로 방사선학적인 소견이 그에 합당하고 다른 요인에 의한 호흡 부전이 아닌 경우를 정의하였고,<sup>19</sup> 폐출혈은 기관내관에서 출혈성 분비물이 나올 때,<sup>20</sup> 기흉은 공기 누출이 20% 이상일 때,<sup>21</sup> 패혈증은 혈액 배양에서 균이 동정되었을 때로 정의하였고, 신생아 괴사성 장염은 modified Bell's staging criteria에 의거하여 진단된 stage 2 이상의 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis, NEC)으로 정의하였다.<sup>22</sup>

### 3. 통계

통계학적인 분석은 두 군의 여러 인자를 비교하기 위해 SAS version 4.2를 이용하였다. 범주형 변수들은 백분율 값으로 나타내고 Chi-square test 또는 Fisher's exact test로 분석하였고 연속 변수들은 Student *t*-test 또는 Mann-Whitney *U*-test를 시행하였다. 독립적인 예측 인자들을 분석하기 위해 단변량 분석에서 *P*값이 0.05 미만으로 나온 항목들을 가지고 다중 회귀분석을 진행하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미가 있다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생률

낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생률은 172명 중 26명으로 15.1%였다. 재태연령 별 발생률은 26<sup>+0</sup>주 미만 31명 중 6명(19.4%), 26<sup>+0</sup>-27<sup>+6</sup>주 26명 중 4명(15.4%), 28<sup>+0</sup>-29<sup>+6</sup>주 44명 중 7명(15.9%), 30<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup>주 71명 중 9명(12.7%)이었으며 재태연령 구간별 발생률의 유의한 차이는 없었다(*P*=0.863).

### 2. 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 위험 요인 분석

낭종성 뇌실주위 백질연화증으로 진단된 26명과 대조군 146명의 위험 요인 분석에서 산전 요인은 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 낭종성 뇌실주위 백질연화증 군이 대조군에 비하여 grade 2 이상의 뇌실 내 출혈이 더 많았으며(26.9% vs. 5.5%, *P*=0.001), 28일 이상의 산소 사용이 더 많았고(73.1% vs. 37.7%, *P*=0.001), 폐 출혈(15.4% vs. 3.4%, *P*=0.031), 배양 검사로 확진된 패혈증(26.9% vs. 9.6%, *P*=0.013), 로타바이러스 감염(38.5% vs. 19.9%, *P*=0.037) 및 stage 2 이상의 신생아 괴사성 장염(19.2% vs. 6.2%, *P*=0.025)이 더 많았다. 혈액 검사의 두 군간 비교에서는 낭종성 뇌실주위 백질연화증군에서 생후 72시간 이내 가장 높은 이산화 탄소 분압이 더 높았으며[64.0 (41.7-85.5) vs. 59.2 (36.6-95.6), *P*=0.045], 입원 기간 중 가장 낮은 혈소판 수([143 (7-354)×1,000/mm<sup>3</sup> vs. 175 (16-466)×1,000/mm<sup>3</sup>, *P*=0.026])가 더 낮았다 (Table 1).

### 3. 독립 위험 요인 분석을 위한 다중 로지스틱 회귀분석

낭종성 뇌실주위 백질연화증의 독립적인 위험 요인을 분석하기 위하여 Table 1-3에 있는 변수 중 *P*<0.05인 변수들을 다중 로지스틱 회귀분석을 통하여 분석하였다. 이중 grade 2 이상의 뇌실 내 출혈[*P*=0.006, odds ratio (OR) 5.478, 95% confidence interval (CI) 1.641-18.285], 28일 이상의 산소 사용 유무(*P*=0.025, OR 3.086, 95% CI 1.152-8.264) 및 stage 2 이상의 신생아 괴사성 장염

**Table 1.** Analysis of Risk Factors Associated with Cystic PVL in Preterm Infants with Gestational Ages of Less than 32 Weeks

Risk factors	Cystic PVL (n=26)	Control (n=146)	P-value
Maternal age	33 [19-40]	33 [21-43]	0.795
Cesarean section	20 (76.9)	96 (65.8)	0.263
Primiparity	14 (53.8)	52 (35.6)	0.078
PROM	7 (26.9)	48 (32.9)	0.549
Histologic chorioamnionitis	8 (30.8)	52 (35.6)	0.633
PIH	6 (23.1)	29 (19.9)	0.708
IUGR	3 (11.5)	15 (10.3)	0.738
Antenatal steroid	20 (76.9)	93 (63.7)	0.191
Gestational age (wks)	28.6 [23.3-31.9]	29.6 [23.6-31.9]	0.352
Birth weight (g)	1,153 [460-1,870]	1,195 [600-2,135]	0.359
Female	11 (42.3)	76 (52.1)	0.360
Apgar score			
1 min	4 [0-7]	5 [1-9]	0.343
5 min	7 [2-10]	7 [2-10]	0.143
IVH (≥grade 2)	7 (26.9)	8 (5.5)	0.001
Oxygen uses ≥28 days	19 (73.1)	55 (37.7)	0.001
Duration of invasive ventilation (days)	11 [0-185]	2 [0-114]	0.084
Dexamethasone	7 (26.9)	19 (13.0)	0.068
RDS	17 (65.4)	67 (45.9)	0.067
Pulmonary hemorrhage	4 (15.4)	5 (3.4)	0.031
Culture proven sepsis	7 (26.9)	14 (9.6)	0.013
Frequency of RBC transfusion	4.5 [0-48]	1 [0-29]	0.061
Rotavirus infection	10 (38.5)	29 (19.9)	0.037
NEC (≥stage 2)	5 (19.2)	9 (6.2)	0.025
pCO <sub>2</sub> within 72 hours after birth <30 mmHg	11 (42.3)	44 (30.1)	0.220
pCO <sub>2</sub> within 72 hours after birth >60 mmHg	17 (65.4)	68 (46.6)	0.077
Lowest platelet count during admission <100,000/mm <sup>3</sup>	10 (38.5)	20 (13.7)	0.002

Values are expressed as number (%) or medians and ranges in square brackets.

Abbreviations: PVL, periventricular leukomalacia; PROM, premature rupture of membrane; PIH, pregnancy induced hypertension; IUGR, intrauterine growth restriction; IVH, intraventricular hemorrhage; RDS, respiratory distress syndrome; RBC, red blood cell; NEC, necrotizing enterocolitis.

( $P=0.042$ , OR 3.731, 95% CI 1.047-13.333)이 독립적인 위험 요인으로 분석되었다(Table 2).

#### 4. 재태연령 28주 미만의 미숙아와 28<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup>주 미숙아간의 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 위험 요인 비교

전체 172명의 대상 환아를 재태연령에 따라 28주 미만 57명과 28주 이상 115명으로 나누었고 각각의 세부군에서 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 위험 요인을 비교하였고, 독립적인 위험 요인을 알아보기 위하여 다중 회귀분석을 시행하였다. 그 결과 28주 미만의 세부군에서는 임신

**Table 2.** Multiple Logistic Regression Analysis of Risk Factors Associated with Cystic in Preterm Infants with Gestational Ages of Less than 32 Weeks

	Odds Ratio	95% confidence Interval	P-Value
IVH (≥grade 2)	5.478	1.641-18.285	0.006
Oxygen uses ≥28 days	3.086	1.152-8.264	0.025
NEC (≥stage 2)	3.731	1.047-13.333	0.042

\*This analysis was performed while controlling for IVH (≥grade 2), and oxygen uses ≥28 days, pulmonary hemorrhage, culture proven sepsis, rotavirus infection, NEC (≥stage 2), and lowest platelet count during admission <100,000/mm<sup>3</sup>.

Abbreviations: PVL, periventricular leukomalacia; IVH, intraventricular hemorrhage; NEC, necrotizing enterocolitis.

성 고혈압(40.0% vs. 6.4%,  $P=0.014$ ), 자궁 내 성장제한(20.0% vs. 0%,  $P=0.028$ ), grade 2 이상의 뇌실 내 출혈(50.0% vs 12.8%,  $P=0.007$ )의 빈도가 더 많았으며, 적혈구 수혈을 더 빈번하게 받았고(15 [3-48] vs. 8 [0-29],  $P=0.029$ ), 이에 반하여 28<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup>주 미숙아의 세부군 분석에서는 28일 이상의 산소 사용(56.3 vs. 14.1,  $P=0.001$ )이 더 많았으며, 배양 검사로 확진된 패혈증(37.5% vs. 5.1%,  $P=0.001$ ), 로타바이러스 감염(43.8% vs. 19.2%,  $P=0.029$ ) 및 입원 기간 중 중등도 혈소판 감소증(31.3%

vs. 10.1%,  $P=0.020$ )의 빈도가 더 많았다(Table 3).

그리고 두 세부군에서 각각 시행된 다중 회귀분석에서는 임신성 고혈압 유무(40.0% vs. 6.4%,  $P=0.014$ ) 및 grade 2 이상의 뇌실 내 출혈 유무(50.0% vs 12.8%,  $P=0.007$ )가 28주 미만의 미숙아에서 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 독립적인 발생 위험 요인으로 나왔고, 28일 이상의 산소 사용 유무(56.3 vs. 14.1,  $P=0.001$ ) 및 배양 검사로 확진된 패혈증 유무(37.5% vs. 5.1%,  $P=0.001$ )가 28<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup>주 미숙아의 독립적인 발생 위험 요인으로 나왔

**Table 3.** Subgroup Analysis of Prenatal and Neonatal Risk Factors Associated with Cystic PVL in Preterm Infants with Gestational Ages of Less Than 28 Weeks and Gestational Ages of 28<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup> Weeks

Risk factors	Preterm Infants with Gestational Ages of Less than 28 Weeks			Preterm Infants with Gestational Ages of 28 <sup>+0</sup> -31 <sup>+6</sup> Weeks		
	Cystic PVL (n=10)	Control (n=47)	P-value	Cystic PVL (n=16)	Control (n=99)	P-value
PIH	4 (40.0)	3 (6.4)	0.014	2 (12.5)	26 (26.3)	0.350
IUGR	2 (20.0)	0	0.028	1 (6.3)	15 (15.2)	0.464
IVH (≥grade 2)	5 (50.0)	6 (12.8)	0.007	2 (12.5)	2 (2.0)	0.092
Oxygen uses ≥28 days	10 (100)	41 (80.4)	0.577	9 (56.3)	14 (14.1)	0.001
Dexamethasone	7 (70%)	16 (34.0)	0.072	0	3 (3.0)	1.000
Pulmonary hemorrhage	3 (30.0)	3 (6.4)	0.060	1 (6.3)	2 (2.0)	0.365
Culture proven sepsis	3 (30)	9 (19.1)	0.672	6 (37.5)	5 (5.1)	0.001
Frequency of RBC transfusion	15 [3-48]	8 [0-29]	0.029	2 [0-24]	1 [0-20]	0.198
Rotavirus infection	3 (30.0)	10 (21.3)	0.680	7 (43.8)	19 (19.2)	0.029
NEC (≥stage 2)	2 (20.0)	5 (10.6)	0.594	3 (18.8)	4 (4.0)	0.055
Lowest platelet count during admission <100,000/mm <sup>3</sup>	5 (33.3)	5 (11.9)	0.061	5 (31.3)	10 (10.1)	0.020

Values are expressed as number (%) or medians and ranges in square brackets.

Abbreviations: PVL, periventricular leukomalacia; PIH, pregnancy induced hypertension; IUGR, intrauterine growth restriction; IVH, intraventricular hemorrhage; RBC, red blood cell; NEC, necrotizing enterocolitis.

**Table 4.** Multiple Logistic Regression Subgroup Analysis of Risk Factors Associated with Cystic PVL in Preterm Infants with Gestational Ages of Less than 32 Weeks

Preterm Infants with Gestational Ages of Less than 28 Weeks

	Adjusted Odds Ratio	95% Confidence Interval	P-Value
PIH	7.813	1.229-50.000	0.029
IVH (≥grade 2)	5.581	1.097-28.400	0.038

\*This analysis was performed while controlling for PIH, IUGR, IVH (≥grade 2), and frequency of RBC transfusion.

Preterm Infants with Gestational Ages of 28<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup> Weeks

	Adjusted Odds Ratio	95% Confidence Interval	P-Value
Oxygen uses ≥28 days	4.926	1.391-17.544	0.014
Culture proven sepsis	5.184	1.256-27.027	0.024

\*This analysis was performed while controlling for oxygen uses ≥28 days, culture proven sepsis, rotavirus infection, and lowest platelet count during admission <100,000/mm<sup>3</sup>.

Abbreviations: PVL, periventricular leukomalacia; PIH, pregnancy induced hypertension; IVH, intraventricular hemorrhage; IUGR, intrauterine growth restriction; RBC, red blood cell.



다(Table 4).

## 고 찰

본연구에서는 임신성 고혈압 및 grade 2 이상의 뇌실 내 출혈이 28주 미만 미숙아의 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 독립적인 발생 위험 요인으로 나왔고, 28일 이상의 산소 사용과 배양 검사로 확진된 패혈증이 28<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup>주 미숙아의 독립적인 발생 위험 요인으로 나왔다.

뇌실주위 백질연화증은 미숙아의 신경학적 장애를 일으킬 수 있는 질환 중 하나로 특히 재태연령 23-32주에 출생한 미숙아에서 발생하며 뇌실주위 뇌백질에 허혈과 손상을 유발하는 여러 가지 인자들의 상호작용으로 발생한다. 여러 연구자들에 의하여 뇌실주위 백질연화증의 세포 병리학적 변화가 일부만 밝혀졌으나,<sup>1</sup> 아직 정확한 병리기전은 아직 완전히 이해되지 않고 있다. 그러나, 미숙아의 뇌실주위 혈관의 해부학적, 생리학적 인자, 뇌혈류 자동 조절 기능 (autoregulation)의 장애, 미숙아 뇌백질의 선천성 취약성 등이 중요한 인자로 알려져 있으며, 그 밖에 감염, 염증, 사이토카인, 유리기(free radical) 및 글루타메이트 등의 흥분성 아미노산 등이 뇌백질에 영향을 미칠 수 있다고 알려져 있다.<sup>1, 23, 24</sup>

낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생률은 문헌마다 다양하게 발표되었는데 국내 문헌에서는 극소 저체중 출생아에서 5.9-7.8% 정도로 보고되었고,<sup>11, 12, 14</sup> 37주 미숙아에서는 7.2% 정도로 보고되었다.<sup>13</sup> 이에 해외 문헌은 3-20% 정도로 조금 더 넓은 범위의 발생률은 보인다.<sup>3, 25-27</sup> 본 연구에서는 15.1% 정도로 다른 국내 연구에 비하여 높은 편이지만 일부 해외 연구 결과와 비슷한 수준을 보였다. 그리고 재태연령별 발생률을 비교한 연구를 살펴보면 Perlman 등<sup>3</sup>은 재태연령 28-32주가 뇌실주위 백질의 손상에 가장 취약한 시기라고 제시하였고, Zupan 등<sup>28</sup>의 보고에서는 27-30주경 낭종성 뇌실주위 백질연화증이 많이 발생하여 그 중 28주경 발생 빈도가 가장 높았다고 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 재태연령 구간별 발생률의 유의한 차이는 없었다.

본 연구에서 28주를 기점으로 두 군을 세분화 하였을 대

낭종성 뇌실주위 백질연화증 발생의 독립적인 위험적인 위험 요인이 서로 달랐다. 28주 미만 미숙아를 대상으로 한 세부그룹 분석에서는 임신성 고혈압 유무와 grade 2 이상의 뇌실 내 출혈 유무가 독립적인 위험요인으로 나왔다. 일부 연구에서는 본 연구와 같은 결과로 임신성 고혈압이 낭종성 뇌실주위 백질연화증군의 위험 요인으로 나왔고 이는 태반 부전에 의한 영향일 가능성을 제시하였는데,<sup>29</sup> 다른 연구에서는 오히려 황산마그네슘의 사용과 더불어 임신성 고혈압이 발생을 줄이는 결과를 보였다.<sup>30</sup> 아쉬운 점은 연구에서는 임신성 고혈압의 발생 시점과 관리에 대한 분석이 없었기 때문에 단순한 임신성 고혈압 유무에 대한 분석으로 인과관계 및 관련성에 대하여 말하기는 어려울 것이다. 그러므로 추후 연구에서는 임신성 고혈압의 발생 시점 및 관리 여부 등에 대한 추가적인 조사가 필요할 것으로 보인다. 그리고, 28주 미만 미숙아의 독립 위험 인자 중 하나인 뇌실 내 출혈을 살펴보면 낭종성 뇌실주위백질 연화증과 공통된 병리기전인 저산소증과 허혈로 인하여 뇌실 내 출혈이 있는 28주 미만 미숙아에서 낭종성 뇌실주위백질 연화증의 발생이 더 높은 것으로 보인다. 미숙아에서 저산소증과 허혈로 인해 유발된 철이온 성분이 활성화된 산소 유리기의 증가를 초래하여 출혈 부위 또는 출혈 이외 부위 뇌실 주변에 영향을 미쳐서 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생을 증가시키는 것으로 생각된다.<sup>29</sup> 특히 뇌실 내 출혈이 28주 미만에 영향을 미치는 이유는 첫째 뇌실 내 출혈의 빈도가 28주 이상의 미숙아에 비하여 많은 것이 그 영향 중 하나로 생각되고, 둘째는 아직 뇌실주위 백질의 손상에 가장 취약한 시기 이전이므로 뇌실주위 백질연화증이 발생하려면 뇌실 내 출혈이 발생할 가능성이 높은 정도의 저산소 및 허혈이 있어야만 되는 것이 아닐까 하는 가정을 할 수 있을 것이다. 그러나, 이는 본 기관의 후향적 연구로 결론 내기는 어려운 것으로 추가적인 연구들이 필요할 것으로 보인다. 28<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup>주 미숙아의 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 독립적인 발생 위험 요인은 28일 이상의 산소 사용 유무 및 배양 검사로 확진된 패혈증 유무로 나왔다. 28일 이상의 산소 사용은 기관지폐 형성 이상의 진단 기준 중 하나로,<sup>19</sup> 낭종성 뇌실주위 백질연화증과의 연관성이 제기되었다.<sup>31</sup> 배양 검사로 확진된 패혈증에 대하여 여러 연구들<sup>1, 32</sup>을 살

퍼보면 폐혈증이 전신적으로 염증 반응 촉진 인자인 사이토카인 IL-1, IL-6 및 TNF- $\alpha$ 의 농도를 급격히 상승시켜 뇌혈류 자율조절 기능의 장애를 초래하여, 미숙아의 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생에 중요한 역할을 한다고 제시하였다. 이 중 AI Tawil 등<sup>33</sup>은 Coagulase-negative staphylococci의 감염이 TLR2의 활성화를 통한 꺾이고 세포에 중요한 손상을 입힌다고 하였다. 본 연구에서 28주를 기점으로 두 군으로 나누어 세부군 분석을 하였다. 본 연구를 시행한 목적 중 하나가 미숙아의 뇌 중에서 뇌실 주위가 조금 더 취약한 시기가 있는데 Perlman 등<sup>3</sup>은 재태연령 28-32주가 뇌실주위 백질의 손상에 가장 취약한 시기라고 제시하였고, 이 연구를 통해 아이디어를 얻어서 28주 미만의 미숙아와 28<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup>주 미숙아의 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생 기전 및 위험 요인이 다를 수도 있겠다는 가설을 세우게 되었다. 본 연구는 단일기관 후향적 연구로 본 연구 결과를 거창하게 해석하기는 어렵겠지만 28주 미만의 미숙아의 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생은 일부 태반 부전을 통한 산소 공급 부족과 출혈에 의한 이차적인 뇌실주위 백질 연화증의 발생 가능성이 더 높다고 할 수 있고, 28<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup>주 미숙아는 뇌백질이 가장 취약한 시기에 감염, 염증, 사이토카인 분비 및 유리기(free radical) 영향을 미쳐서 낭종성 뇌실주위 백질연화증이 발생하는 것이 아닌가라고 추정할 수 있겠다.<sup>1, 23, 24</sup>

본연구에서는 28주 미만 미숙아에서는 임신성 고혈압 및 grade 2 이상의 뇌실 내 출혈이, 28<sup>+0</sup>-31<sup>+6</sup>주 미숙아에서는 28일 이상의 산소 사용과 배양 검사로 확진된 폐혈증이 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 독립적인 위험 요인으로 나왔다. 이렇듯 28주를 기점으로 두 군으로 세분화 하였을 경우에는 각각의 세부군에서 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 위험 요인이 다르다는 것을 본 연구에서 보여주고 있다. 그러나, 단일 기관 연구로 대상 환자의 수가 적은 점, 후향적 연구로 여러 교란 변수가 존재하는 점, 낭종성 뇌실주위 백질연화증과 여러 위험 요인과의 선후 관계가 명확하지 않은 점과 미낭종성 뇌실주위 백질연화증이 연구에 포함되지 못한 점들은 본 연구의 제한점이라고 할 수 있다. 그러므로 당연한 말이지만 다기관적 유거적인 연관을 통한 전향적인 연구가 꼭 필요하고, 이를 바탕으로 낭종성 및 미낭종성 뇌실

주위 백질연화증의 위험 요인들을 확인하여 뇌실주위 백질연화증의 예방, 조기 진단 및 치료에 활용할 수 있을 것으로 생각된다.

## 감사의 글

본 연구는 2010년 인제대학교 교내학술연구비 지원을 받아 진행되었습니다.

## References

- 1) Bass WT. Periventricular leukomalacia. NeoReviews 2011; 12:e76-84.
- 2) Kaiser JR, Gauss CH, Poot MM, Williams DK. Hypercapnia in the first 3 days of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. J Perinatol 2006;26:279-85.
- 3) Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. Pediatrics 1996;97:822-7.
- 4) Faix RG, Donn SM. Association of septic shock caused by early onset group B streptococcal sepsis and periventricular leukomalacia in the preterm infant. Pediatrics 1985;76:415-9.
- 5) Fujimoto S, Togari H, Yamaguchi N, Mizutani F, Suzuki S, Sobajima H. Hypocarbica and cystic periventricular leukomalacia in premature infants. Arch Dis Child 1994;71:F107-10.
- 6) Shankaran S, Langer JC, Kazzi SN, Laptook AR, Walsh M; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Cumulative index of exposure to hypocarbica and hyperoxia as risk factors for periventricular leukomalacia in low birth weight infants. Pediatrics 2006;118:1654-9.
- 7) Low JA, Froese AF, Galbraith RS, Sauerbrei EE, McKiven JP, Karchmar EJ. The association of fetal and newborn acidosis with severe periventricular leukomalacia in the preterm infant. Am J Obstet Gynecol 1990;162:977-82.
- 8) Perlman JM, Hill A, Volpe JJ. The effect of patent ductus arteriosus on flow velocity in the anterior cerebral arteries: ductal steal in the premature newborn infant. J Pediatr 1981; 99:767-71.
- 9) Perlman JM, Volpe JJ. Episodes of apnea and bradycardia in the preterm newborn: impact on cerebral circulation. Pediatrics 1985;76:333-8.
- 10) Lee DK, Kwon BS, Lee YS, Chang YP. Risk factors for

- cystic periventricular leukomalacia and neurologic outcomes according to cranial ultrasonography in preterm infants. *J Korean Soc Neonatol* 2002;9:90-8.
- 11) Lee SH, Kim SH, Lee KH, You DK, Choi SJ, Hwang JH, et al. A study on the incidence and risk factors of cystic periventricular leukomalacia in very low birth weight infants. *J Korean Soc Neonatol* 2003;10:61-6.
- 12) Lee HS, Lee SK, Kim YJ, Lee SG. Development of periventricular leukomalacia and severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight newborns and relationship with ventilator care (study of ventilator care as a risk factor of PVL and PV-IVH). *Korean J Pediatr* 2005;48:1330-6.
- 13) Kim MJ, Kim AS, Choi SM, Kim DK, Lee DS, Cho SM, et al. Incidence and risk factors for cystic periventricular leukomalacia in premature low birth weight infants. *J Korean Soc Neonatol* 2007;14:22-9.
- 14) Park JM, Choi BS, Sohn IA, Seol IJ, Kim CR, Park HK, et al. Risk factors for cystic periventricular leukomalacia in very low birth weight infants. *Neonatal Med* 2014;21:172-8.
- 15) Takenouchi T, Perlman JM. Intraventricular hemorrhage and white matter injury in the preterm infant. In: Perlman JM, editor. *Neurology (Neonatology Questions and Controversies)*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2012. p.27-45.
- 16) Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ, Castaneda YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. *J Infect Dis* 1982;145:1-8.
- 17) Salafia CM, Weigl C, Silberman L. The prevalence and distribution of acute placental inflammation in uncomplicated term pregnancies. *Obstet Gynecol* 1989;73:383-9.
- 18) Kim YJ, Park HS, Ha EH, Pang HG. A study on the association between pregnancy-induced hypertension and mutations for lipoprotein lipase gene. *Korean J Obstet Gynecol* 2001;44:891-7.
- 19) Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics* 1999;103:759-65.
- 20) Ferreira CH, Carmona F, Martinez FE. Prevalence, risk factors and outcomes associated with pulmonary hemorrhage in newborns. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90:316-22.
- 21) Apiliogullari B, Sunam GS, Ceran S, Koc H. Evaluation of neonatal pneumothorax. *J Int Med Res* 2011;39:2436-40.
- 22) Kamitsuka MD, Horton MK, Williams MA. The incidence of necrotizing enterocolitis after introducing standardized feeding schedules for infants between 1,250 and 2,500 grams and less than 35 weeks of gestation. *Pediatrics* 2000;105:379-84.
- 23) Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia. *Pediatr Res* 2001;50:553-62.
- 24) Razaie P, Dean A. Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *Neuropathology* 2002;22:106-32.
- 25) Perlman JM. White matter injury in the preterm infant: an important determination of abnormal neurodevelopment outcome. *Early Hum Dev* 1998;53:99-120.
- 26) Sakamoto S, Terao T. How to lower perinatal mortality? Perinatal care in Japan. *Croat Med J* 1998;39:197-207.
- 27) Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Paediatr* 2001;90:271-7.
- 28) Zupan V, Gonzalez P, Lacaze-Masmonteil T, Boithias C, d'Allest AM, Dehan M, et al. Periventricular leukomalacia: risk factors revisited. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:1061-7.
- 29) Hatzidaki E, Giahnakis E, Maraka S, Korakaki E, Manoura A, Saitakis E, et al. Risk factors for periventricular leukomalacia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:110-5.
- 30) Murata Y, Itakura A, Matsuzawa K, Okumura A, Wakai K, Mizutani S. Possible antenatal and perinatal related factors in development of cystic periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2005;27:17-21.
- 31) Gagliardi L, Bellù R, Zanini R, Dammann O. Network Neonatale Lombardo Study Group. Bronchopulmonary dysplasia and brain white matter damage in the preterm infant: a complex relationship. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;23:582-90.
- 32) Volpe JJ. Postnatal sepsis, necrotizing enterocolitis, and the critical role of systemic inflammation in white matter injury in premature infants. *J Pediatr* 2008;153:160-3.
- 33) Al Tawil KI, El Mahdy HS, Al Rifai MT, Tamim HM, Ahmed IA, Al Saif SA. Risk factors for isolated periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol* 2012;46:149-53.



## = 국 문 초 록 =

**목적:** 본 연구는 32주 미만의 미숙아에서 재태연령군에 따른 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생률과 발생에 대한 위험 요인을 알아보고자 시행하게 되었다.

**방법:** 대상은 2009년 1월부터 2015년 6월까지 인제대학교 상계백병원에서 출생하고, 신생아 중환자실에 입원하여 4주 이상 생존한 재태연령 32주 미만의 미숙아를 대상으로 후향적 의무기록 분석을 통하여 연구를 진행하였다. 이를 토대로 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생률과 발생에 대한 위험 요인에 대한 조사를 재태연령군에 따라 진행하였다.

**결과:** 32주 미만의 미숙아에서 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생률은 15.1% (26/172) 였다. 전체 환자군에 대한 다변량 분석에서는 이중 grade 2 이상의 뇌실 내 출혈( $P=0.006$ , odds ratio (OR) 5.478, 95% confidence interval (CI) 1.641-18.285], 28일 이상의 산소 사용 유무( $P=0.025$ , OR 3.086, 95% CI 1.152-8.264) 및 stage 2 이상의 신생아 괴사성 장염( $P=0.042$ , OR 3.731, 95% CI 1.047-13.333)이 독립적인 위험 요인으로 분석되었다. 28주를 기점으로 세분화 하였을 때 28주 미만에서는 임신성 고혈압과 뇌실 내 출혈이 독립적인 위험 요인이었고, 28-31주의 미숙아에서는 28일 이상의 산소 사용 유무 와 배양 검사로 확진된 패혈증 유무가 독립적인 위험요인으로 나왔다.

**결론:** 이러한 결과는 임신성 고혈압과 뇌실 내 출혈은 28주 미만의 미숙아에서 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생 위험을 증가시킬 수 있다는 것을 보여주고, 28일 이상의 산소 사용과 배양 검사로 확진된 패혈증은 28<sup>+</sup>0-31<sup>+</sup>6주 미숙아에서 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생 위험을 증가시킬 수 있다는 것을 보여준다.

---

**중심 단어:** 낭종성 뇌실주위 백질연화증, 미숙아, 뇌실 내 출혈, 신생아 괴사성 장염