

극소 저체중 출생아에서 뇌실 내 출혈의 중증도 관련 위험 요인과 신경발달학적 예후

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 소아과학교실
천미경·염숙경·문청준·윤영아·김소영·성인경

Risk Factors for Severity of Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight Infants and Neurodevelopmental Outcomes

Mi-Kyung Cheon, M.D., Sook-Kyung Yum, M.D., Cheong-Jun Moon, M.D.,
Young-Ah Youn, M.D., So-Young Kim, M.D., and In-Kyung Sung, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul St. Mary's Hospital, Catholic University, Seoul, Korea

Purpose : The purpose of this study is to investigate the perinatal risk factors for severity of intraventricular hemorrhage (IVH) in very low birth weight infants (VLBWIs) and to study the following neurodevelopmental outcomes depending on the degree of IVH severity.

Methods : The retrospective study included 145 VLBWIs who were admitted at Seoul St. Mary's Hospital between May of 2009 and April of 2013. Prenatal, obstetric and postnatal risk factors for IVH were investigated. VLBWIs were divided into the group of IVH grade 1-2 and IVH grade 3-4. During this study period, 26 VLBWIs were died and 11 VLBWIs were lost to followed up, thereby 108 infants were included in the final analysis. They were regularly followed up and assessed for presence of major neurodevelopmental impairments including cognitive impairment, cerebral palsy, visual deficit, hearing deficit, and epilepsy. Among 108 infants, 23 (21.3%) patients had neurodevelopmental impairments.

Results : The lower gestational age and birth weight were significant prenatal risk factors for severe IVH. Lower Apgar score at 1 and 5 min, hypotension/shock, higher levels of partial pressure of carbon dioxide, presence of patent ductus arteriosus, pneumothorax, thrombocytopenia, necrotizing enterocolitis, and bronchopulmonary dysplasia were significant postnatal risk factors for severe IVH. After multiple logistic regression analysis, gestational age, birth weight, and hypotension/shock were independent risk factors for severe IVH. The incidence of major neurodevelopmental impairments were also significantly higher in VLBWIs who survived after severe IVH.

Conclusion : In addition to preterm birth, minimizing hypotension/shock, the risk factor of severe IVH, is important to prevent major neurodevelopmental impairments in VLBWIs.

Key Words : Intraventricular hemorrhage, Prematurity, Risk factors, Outcome

접수 : 2014년 8월 7일, 수정 : 2014년 9월 16일
승인 : 2014년 10월 16일
주관책임자 : 성인경, 137-701 서울특별시 강남구 반포대로 222
가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 소아청소년과
전화 : 02)2258-2830, 전송 : 02)537-4544
Email : sinky@catholic.ac.kr

Copyright© By The Korean Society of Perinatology

미국아 집중 치료술의 발달로 극소 저체중 출생아(very low birth weight infants, VLBWIs)의 생존율은 현저히 향상되고 있으며,¹ 생존한 영아의 장기적인 신경발달 예후에 대해서도 주목하게 되었다.² 출생 시 재태 연령과 체중, 인종, 뇌실내 출혈(intraventricular hemorrhage, IVH), 뇌실 주위 백질연화증, 주산기 스테로이드 사용, 신생아 패

혈증, 신생아 괴사성 장염과 같은 동반 질환 등 여러 요인이 VLBWI의 신경발달 예후를 결정하는 인자들로 알려져 있다.^{3,4} 특히 IVH는 예후를 결정하는 가장 중요한 요인 중 하나로서⁵ 신생아 집중치료술의 발달에도 불구하고 3단계 이상의 중증 IVH의 발생은 뚜렷하게 감소되는 경향을 보이지 않아 VLBWI에서 뇌성마비 등 신경발달 장애가 줄어들지 않는 데 기여하고 있다.⁶ VLBWI 혹은 초극소 저체중 출생아(extremely low birth weight infant, ELBWI)의 장기 생존율이 높아지면서 이들이 갖게 되는 신경 발달 장애를 최소화하거나 예방하기 위한 방안으로 IVH의 발생을 낮추거나 예방하려는 연구들이 진행되어 왔다.

저자들은 특히 3단계 및 4단계의 중증 IVH가 생존 VLBWI의 신경발달 예후에 부정적인 영향을 미치는 것으로 알려진 바, VLBWI 혹은 ELBWI에서 IVH의 중증도를 높이는 주산기 요인들이 있는지 알아보기 위하여 이번 연구를 진행하였으며, 생존한 VLBWI에서 IVH의 중증도에 따른 신경발달 예후도 알아보았다.

대상 및 방법

2009년 5월부터 2013년 4월까지 가톨릭의대 부속 서울성모병원 신생아 집중치료실에서 치료받았던 제태연령 37주 미만의 미숙아, 출생체중 1.5 kg 미만인 VLBWI 148명 중 뇌초음파 검사 상 IVH가 확인된 145명을 1단계 혹은 2단계 IVH를 보였던 87명과 3단계 혹은 4단계 IVH가 확인된 58명의 두 군으로 나누어 IVH의 중증도와 관련이 있는 요인들이 있는지 조사하였다. 연구 기간 동안 VLBWI는 모두 148명이었는데 뇌초음파 검사 상 IVH가 없다고 판정된 3명은 이번 연구에서 제외하였다. 총 VLBWI 148명 중 신생아 사망은 총 26명이었는데, 2단계 IVH 54명 중 5명, 3단계 이상의 중증 IVH 58명 중 21명이 포함되었다. IVH가 있던 VLBWI로 생존하여 퇴원 한 119명 중 11명이 외래 추적관찰에서 누락되었고, 108명은 최소 교정 연령 12개월 이상 장기 관찰이 가능하여 신경발달 예후 조사 대상에 포함되었다.

IVH 중증도 관련 요인들은 출생 전 요인, 산과적 요인, 출생 후 요인으로 구분하여 1+2단계 IVH군과 3+4단계

IVH군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있는지 알아보았다. 출생 전 요인은 제태 연령, 출생 체중, 부당 경량아 여부, 성별, 제왕절개 여부, 다태아 여부, 외부병원 출생 여부 등을 조사하였다. 산과적 요인은 산모의 출산 당시 연령, 임신성 고혈압, 임신성 당뇨, 산전 스테로이드 사용, 용모양막염, 산모의 *Ureaplasma urealyticum* 배양 양성 등의 여부, 조기 양막파수 여부 및 조기 파수 시간, 태아 가사 여부 등을 조사하였다. 용모양막염의 경우 임상적으로 의심되는 산모에서 태반 병리 검사에서 확진이 된 경우만을 포함하였다. 조기 양막파수란 nitrazine test로 양막파수를 진단하여 17시간 이상이 지난 경우로 정의하였으며 태아 가사는 태아 두피 모세혈관 혈액 채취를 하여 pH가 7.20 미만 혹은 태아심박수(fetal heart tone) 이상 징후 중 ominous sign으로 판단할 수 있는 loss of variability, severe variable deceleration, late deceleration 등의 기록이 확인된 경우를 포함시켰다. 출생 후 요인은 1분 및 5분 아프가 점수, 저혈압/쇼크 여부, 동맥혈 가스검사 상 최대 및 최소 이산화탄소 분압(PaCO₂)과 pH, 동맥관 개존증 유무와 개존 동맥관의 최대 크기, 3기 이상의 호흡 곤란 증후군(respiratory distress syndrome, RDS),⁷ 기흉, 기계적 환기 및 산소 투여 기간, 호중구 감소증 및 혈소판 감소증, 무호흡 발작, 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis, NEC), 중증도 이상의 기관지 폐 형성이상(bronchopulmonary dysplasia, BPD), 미숙아 망막증(retinopathy of prematurity, ROP), 폐렴에 대해 조사하였다. 저혈압/쇼크의 경우 제태 연령을 기준으로 평균 혈압(mean blood pressure)이 3 percentile인 경우로 정의하였다.⁸ 동맥관 개존증은 도플러 심초음파로 소아 심장 전문의가 진단하였고, 개존 동맥관의 최대 크기를 조사하였다. 호중구 감소증이란 혈액 내 중성구의 절대수가 1,500/ μ L 이하인 경우로 정의하였으며 혈소판 감소증이란 혈액 내 혈소판의 수가 150,000/ μ L이하인 경우로 정의하였다. 무호흡 발작은 호흡이 20초 이상 정지하거나, 20초 미만이라도 청색증(SaO₂<85%)이나 서맥(심박수<100회/분)을 동반하는 경우로 정의하였다. NEC는 modified Bell's 기준⁹을 적용하였으며, 제2기 이상의 NEC가 IVH 중증도에 따라 차이가 있는지 조사하였다. BPD의 정의 및 중증도 분류는 Jobe와 Bancalari 기준¹⁰을

적용하여 중등도 이상의 BPD가 IVH 중증도에 따라 차이가 있는지 조사하였다. ROP의 진단은 제태 연령 22주에서 27주 사이의 미숙아는 31주경, 제태 연령 28주에서 32주 사이의 미숙아는 출생 4주에 소아안과 전문의의 검진으로 확인하였으며, 레이저 광응고술이 필요하였던 ROP가 IVH 중증도에 따라 차이가 있는지 조사하였다.

IVH의 진단은 뇌초음파 검사로 하였으며, 중증도 구분은 Papile의 4단계 분류 기준¹¹⁾을 따랐으며, 1단계와 2단계 IVH를 중등도 이하, 3단계와 4단계 IVH를 중증(severe IVH)으로 정의하였다. IVH는 단측 혹은 양측을 구분하지 않았으며, 가장 중증도가 높았던 단계를 기술하였다.

신경발달 예후는 중증 신경발달 장애에 관해 조사하였다. 중증 신경발달 장애란 인지 발달 장애(cognitive impairment), 뇌성마비, 시각 및 청각 장애, 뇌전증 중에서 한 가지라도 있는 경우 정의하였다. 외래 추적 검진은 만삭 시기, 교정 연령 2개월, 4개월, 8개월, 12개월, 18개월에 시행하였다. 매 방문 때마다 원시 및 후기 반사, 근 긴장도 및 발달 이정표(developmental milestone) 점검을 포함한 표준 신경학적 검진(Neurologic examination of newborn & infants)을 시행하였고, 발달 선별검사로는 Denver Developmental Screening Test, Korean Ages and Stages Questionnaires, Bayley Scales of Infant and Toddler Development III 발달 검사, 및 운동기능 평가를 시행하였다. 운동기능 평가는 Gross Motor Function Measure (GMFM), Pediatric Range of Motion (ROM) 검사와 (Erhardt Developmental Prehension Assessment (EDPA)를 이용한 손 기능 평가가 포함되었다. 대상아의 증상에 따라 구강운동기능, 섭식장애 평가, 사회성발달 평가를 시행하였다. 인지 발달 검사는 교정연령 8개월부터 실시하였는데 Bayley Scales of Infant and Toddler Development III를 이용하였다. Bayley Scales of Infant and Toddler Development III에서는 인지(cognitive scale), 언어(receptive & expressive language scale) 및 운동(fine & gross motor scale) 발달을 알아볼 수 있는데 저자들은 composite score를 산출하여 발달 수준을 평가하였다. 인지 발달 장애의 정의는 Bayley Scales of Infant and Toddler Development III 검사 상 cognitive

scale의 composite score가 평균 -2 표준편차 미만인 경우로 하였다. 즉, composite score 69점 이하인 경우 인지 발달 장애로 분류하였다. 뇌성마비는 재활의학과 전문의의 추적 관찰을 통해 진단하였으며 최소 1개 이상의 사지에서 비정상적인 근육 긴장도와 행동 및 자세를 가지는 경우로 정의하였다.¹²⁾ 시각 장애는 소아 안과 전문의가 렌즈로 교정되지 않는 단안 또는 양안의 시력 상실이 있다고 판정한 경우로 하였다. 모든 대상아들은 신생아 집중치료실에서 퇴원하기 전에 자동화 청성 뇌간 반응 검사(automated auditory brainstem response)를 시행하였는데, 한 쪽이라도 이상이 있을 경우는 소아 이비인후과를 방문하여 교정 3개월, 교정 7개월에 순음청력검사를 시행하며 추적 관찰하였다. 저자들의 연구에서 청각 장애는 보청기 사용이 필요한 중등도 이상의 청각소실이 단측 혹은 양측에 있는 경우로 정의하였다. 뇌전증은 교정 6개월 이후에도 지속적인 뇌파의 이상을 보여 항경련제의 투여가 필요한 경우로 정의하였다.

수집된 자료는 통계 프로그램 SPSS version 20.0 (IBM Corporation, New York, NY, USA)을 사용하여 분석하였으며, $P < 0.05$ 이면 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다. 관찰값은 평균 \pm 표준편차로 제시하였다. 빈도분석을 통해 표본의 현황을 파악하였으며, 범주형 변수간의 독립성 검정은 카이제곱 검정(Chi-square test)을 적용하였다. 연속형 변수는 독립 이표본 t -검정(independent two-samples t -test)을 이용하여 IVH 중증도에 따라 통계적으로 유의한 차이가 있는지 분석하였다. 통계적으로 유의한 인자들에 대하여 회귀분석을 하였으며, 이들 인자들의 상호 영향을 보정하기 위하여 다중 회귀분석을 시행하였다.

결 과

1. 중증 IVH 관련 위험 요인

전체 대상 VLBWI의 제태 연령은 평균 27.3주(22-34주), 출생 체중은 평균 1,060 g (520-1,495 g)이었다. 중증 IVH군에서 제태 연령과 출생 체중이 통계적으로 유의하게 낮았다. 부당 경량아 여부, 성별, 제왕절개 여부, 다태

아 여부, 외부병원 출생 여부는 통계적 유의성이 없었다 (Table 1).

산과적 위험 요인으로 조사한 산모의 출산 당시 연령, 임신성 고혈압 혹은 임신성 당뇨 유무, 산전 스테로이드 사용, 용모양막염, 산모의 *U.urealyticum* 배양 양성, 조기 양막 파수, 태아 가사 등의 여부는 중증 IVH군과 중등도 이하 IVH군 간에 통계적으로 유의한 차이를 관찰할 수 없었다 (Table 2).

출생 후 신생아 요인 중 1분과 5분 아프가 점수, 저혈압/쇼크, 동맥혈 이산화탄소 분압 최고치, 동맥관 개존증 여부 및 개존 동맥관의 최대 크기, 기흉 여부, 기계적 환기요법 기간, 총 산소투여 기간, 혈소판 감소증 여부, 무호흡 발작, NEC, 중등도 이상의 BPD 등은 중증 IVH군과 중등도 이하의 IVH군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

동맥혈 이산화탄소 분압 최저치와 pH, 3기 이상의 호흡 곤란 증후군, 호중구 감소증, 레이저 광응고술이 필요했던 미숙아 망막증, 폐렴 등은 중증 IVH군과 중등도 이하 IVH군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 3).

2. IVH의 위험요인 분석

IVH 중증도 관련 출생 전, 산과적, 및 출생 후 요인 중 $P<0.05$ 로 중증 IVH군과 중등도 이하 IVH군 간에 유의한 차이를 보였던 인자들을 대상으로 회귀분석을 시행하였다. 제태 연령, 저혈압/쇼크, 기계적 환기요법 기간, 총 산소투여 기간 등이 중증 IVH 발생과 연관이 있었다. 즉, 제태 연령과 출생 체중이 낮을수록 중증 IVH 발생 위험이 높았고, 저혈압/쇼크가 있으면 중증 IVH 발생 위험이 높았다. 또한 기계적 환기요법 기간과 총 산소투여 기간이 길수록 중증

Table 1. Clinical characteristics of 145 very low birth weight infants with intraventricular hemorrhage

	IVH		P
	Grade I+II (n=87)	Grade III+IV (n=58)	
Gestational age (weeks)	28.0±2.4	26.4±2.2	0.000
Birth weight (g)	1,115±223	966±233	0.000
SGA	18 (20.7)	10(17.2)	0.509
Male sex	43 (49.4)	32(55.2)	0.611
C-sec delivery	71 (81.6)	43(74.1)	0.366
Twin	31 (27.7)	25(43.1)	0.388
Outborn	18 (20.7)	6 (10.3)	0.855

Data expressed as mean±SD or number of cases (%)

Abbreviations: IVH, intraventricular hemorrhage; SGA, small-for-gestational age; C-sec, Cesarean section; Outborn, birth at an outside hospital

Table 2. Obstetric factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants

	IVH		P
	Grade I+II (n=87)	Grade III+IV (n=58)	
Maternal age (years)	33.1±4.5	32.1±3.4	0.168
PIH	17 (19.5)	5 (8.6)	0.073
GDM	7 (8.0)	2 (3.4)	0.261
Antenatal steroid	26 (30.0)	10 (17.2)	0.184
Chorioamnionitis	17 (19.5)	9 (15.5)	0.536
Maternal <i>U. urealyticum</i>	39 (44.8)	20 (34.5)	0.232
PROM	25 (28.7)	15 (25.9)	0.704
PROM (hours)	47.4±154.3	22.2±50.3	0.233
Fetal distress	16 (18.4)	5 (8.6)	0.148

Data expressed as mean±SD or number of cases (%)

Abbreviations: IVH, intraventricular hemorrhage; PIH, Pregnancy-induced hypertension; GDM, Gestational diabetes mellitus; *U. urealyticum*, *Ureaplasma urealyticum*; PROM, Premature rupture of membrane

Table 3. Postnatal factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants

	IVH		P
	Grade I+II (n=87)	Grade III+IV (n=58)	
Apgar score, 1 min.	3.4±1.8	2.6±1.8	0.008
5 min	5.7±1.9	4.7±2.1	0.005
Hypotension or shock	49 (56.3)	52 (89.7)	0.000
ABGA, PaCO ₂ , maximum (mmHg)	71.1±24.1	91.6±27.5	0.000
ABGA, PaCO ₂ , minimum (mmHg)	32.6±5.9	34.2±6.5	0.141
ABGA (pH)	7.2±0.1	7.0±0.4	0.314
PDA	49 (56.3)	49 (84.5)	0.000
PDA, maximum (mm)	1.24±1.28	2.24±1.26	0.045
RDS (≥grade 3)	57 (65.5)	33 (56.9)	0.362
Pneumothorax	1 (1.1)	6 (10.3)	0.011
MV duration (days)	22.6±26.9	32.2±4.2	0.001
Oxygen duration (days)	65.1±56.9	75.6±53.9	0.020
Neutropenia	11 (12.6)	12 (20.7)	0.247
Thrombocytopenia	51 (58.6)	47 (81.0)	0.005
Apneic spell	54 (62.0)	45 (77.6)	0.049
NEC	3 (3.4)	9 (15.5)	0.000
BPD (≥moderate)	26 (29.9)	27 (46.6)	0.022
ROP with laser coagulation	25 (28.7)	19 (32.8)	0.279
Pneumonia	11 (12.6)	6 (10.3)	0.673

Data expressed as mean±SD or number of cases (%)

Abbreviations: IVH, intraventricular hemorrhage; ABGA, arterial blood gas analysis; PDA, patent ductus arteriosus; RDS, respiratory distress syndrome; MV, Mechanical ventilation; NEC, necrotizing enterocolitis; BPD, bronchopulmonary dysplasia; ROP, retinopathy of prematurity

IVH 발생 위험이 높았다(Table 4).

단변량 분석에서 통계적 유의성을 가진 요인들간의 상호 영향을 보정하기 위하여 다중 회귀분석을 시행하였다. 재태 연령, 출생 체중, 저혈압/쇼크가 독립적으로 VLBWI에서 중증 IVH의 발생에 영향을 주는 인자로 나타났다(Table 5).

3. 신경발달 예후

인지발달 장애, 뇌성마비, 시각 장애, 청각 장애 및 뇌전증 등의 주요 신경발달 장애 중 한가지 이상의 장애를 보였던 증례는 중증 IVH군에서 통계적으로 유의하게 높았다. 뇌성마비, 시각 장애는 중증 IVH군에서 중등도 이하 IVH군보다 통계적으로 유의하게 발생 빈도가 높았다. Bayley Scales of Infant and Toddler Development III 검사는 재태 연령 12개월, 18개월에 시행하였으며 이 중 한 차례만 시행한 경우도 포함하였다. 시행 시기의 평균은 13.5±4.3개월이었으며 12개월, 18개월 중 더 낮은 점수를 받은 경

Table 4. Logistic regression analysis of factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants

	Odds ratio	95% confidence interval
Gestational age (weeks)	0.966	0.925-0.997
Birth weight (g)	0.997	0.995-0.999
Apgar score, 1 min.	0.864	0.524-1.425
5 min	1.274	0.809-2.005
Hypotension or shock	8.581	1.410-52.206
ABGA, PaCO ₂ , maximum (mmHg)	0.990	0.968-1.012
PDA	1.335	0.330-5.400
Pneumothorax	3.828	0.282-51.928
MV duration (days)	1.027	1.002-1.053
Oxygen duration (days)	1.034	1.012-1.057
Thrombocytopenia	0.710	0.224-2.252
Apneic spell	0.905	0.272-3.010
NEC	2.696	0.851-8.541
BPD (≥moderate)	2.354	0.715-4.089

Abbreviations: ABGA, arterial blood gas analysis; PDA, patent ductus arteriosus; MV, Mechanical ventilation; NEC, necrotizing enterocolitis; BPD, bronchopulmonary dysplasia

우를 인지 발달 장애로 정의하였다. 인지 발달 장애는 12개월 이상 추적 관찰이 가능하였던 32명의 중증 IVH군에서 3명(9.4%), 87명의 중등도 이하 IVH군에서 1명(1.1%)으로 나타났다. 전체 대상아 중 11명이 외래 추적관찰에서 누락되었는데 그 중 10명이 4단계 IVH 환자였으며 1명은 2단계 IVH 환자였다. 따라서 중증 IVH군 중 4단계 IVH 환아는 7명만이 추적 관찰 가능하였고 그 중 3명(42.9%)에서 인지 발달 장애가 있었다.

청각 장애는 중증 IVH군에서 3명(9.4%), 중등도 이하 IVH군에서 2명(2.3%)였으며 뇌전증은 중증 IVH군에서 2명(6.3%), 중등도 이하 IVH군에서는 한 명도 없었다(Table 6).

고 찰

IVH의 발생 빈도 및 중증도는 제태 연령이 작을수록 또한 출생 체중이 작을수록 높아지는 것은 잘 알려진 사실이며¹³⁻¹⁵ 저자들의 조사에서도 3단계 이상의 중증 IVH를 보였던 VLBWI의 출생 시 제태 연령 및 체중이 유의하게 작았다.

Table 5. Multiple logistic regression analysis of factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants

	Odds ratio	95% confidence interval
Gestational age (weeks)	0.972	0.932-0.998
Birth weight (g)	0.997	0.995-0.999
Hypotension or shock	6.482	2.165-19.407

Table 6. The neurodevelopmental outcomes in 108 very low birth weight infants

	IVH		P
	Grade I+II (n=87)	Grade III+IV (n=32)	
Major ND impairment	8 (9.2)	15 (46.9)	0.002
Cognitive impairment	1 (1.1)	3 (9.4)	0.204
Cerebral palsy	7 (8.0)	12 (37.5)	0.013
Visual deficit	0 (0.0)	3 (9.4)	0.012
Hearing deficit	2 (2.3)	3 (9.4)	0.402
Epilepsy	0 (0.0)	2 (6.3)	0.060

Data expressed number of cases (%)

Abbreviations: IVH, intraventricular hemorrhage; ND, neurodevelopmental

Amato 등¹⁶은 부당 경량아인 VLBWI는 IVH의 발생률이 적정 체중아(appropriate for gestational age, AGA)에 비하여 낮다고 보고 하였으나 이후의 연구에서는 차이가 없는 것으로 밝혀진 바 있으며¹⁷ 저자들의 관찰에서도 부당 경량아 여부는 IVH 중증도에 따른 차이가 없었다.

분만 형태가 IVH 발생빈도에 미치는 영향에 관하여는 통일된 견해가 없으나 이론적으로는 질식분만 과정에서 태아의 머리가 자궁수축에 의하여 압박을 받으므로 인하여 중심 정맥압이 상승하여 IVH를 유발시킬 가능성이 있으나¹⁸ 무작위 비교 연구 결과에 의하면 미숙아에서의 제왕 절개 분만이 IVH의 위험도를 낮춘다는 증거는 불충분하다고 하였다.¹⁹ 저자들의 연구에서도 분만 형태는 IVH의 중증도와 유의한 상관관계가 없었다.

분만 전 산모의 스테로이드 투약은 IVH의 발생을 감소시키는 것으로 알려져 있으며^{20, 21} 이는 용모양막염을 동반한 임신에서도 동일한 효과가 입증된 바 있다.²² 저자들의 연구에서 중증 IVH를 가졌던 VLBWI군에서는 17.2%가 산모에게 출산 전 유효한 일정의 스테로이드 투약이 이루어졌고, 중등도 이하의 IVH군에는 30.0%에서 출산 전 스테로이드 투약이 이루어졌던 것으로 조사되어 IVH 중증도가 낮은 VLBWI군에서의 스테로이드 투약률이 높았던 것으로 조사되었으나 통계적으로 유의한 차이라고 하기에는 부족하였다. 타 연구에서는 산전 스테로이드를 70-80%의 산모들에서 투여하나 본 연구에서는 이보다 적은 비율로 투여되었다. 여기엔 자궁수축억제제의 투여 등의 영향²¹이 있었던 것으로 판단된다. 본 연구에서는 산모나 태아의 상태 악화로 응급 분만을 한 경우가 있어 조산임에도 산전 스테로이드가 투여되지 못한 경우가 포함된 한계점이 있다.

산모의 자궁 내 감염 및 양막염은 IVH의 발생을 증가시키고 3단계 이상의 중증 IVH의 발생위험을 1.6배 증가시키는 것으로 보고된 바 있다.²³ 산모의 자궁 내 감염이 미숙아의 IVH 발생과 연관이 있다는 점은 조기 양막파수가 있는 산모에게 출산 전 항생제를 투여한 경우 모든 중증도의 IVH의 발생률이 감소 되는 것을 확인 한 대규모 조사결과로 미루어 알 수 있다.²⁴ 산모의 용모양막염 또는 태반의 감염이 있는 경우 싸이토키린이 태반을 통해 태아에게 전달되어 IVH를 유발한다는 연구도 있다.²⁵ 저자들의 연구에서

산모의 용모양막염, 조기과수 여부 및 조기과수 기간 등이 VLBWI의 IVH 중증도와 통계적으로 유의한 상관관계가 없었던 결과는 중태 수도 적었지만, 대상 산모들에게 대부분 출산 전 항생제를 투여하였던 점이 일부 기여하지 않았을까 추정할 수 있겠다.

산모의 질에 상주하는 *U. urealyticum*은 미숙아에게 혈행을 통한 전신 감염을 일으키고, 혈뇌 장벽을 통하여 뇌실내 출혈의 빈도를 높일 수 있다는 보고가 있으나²⁶ *U. urealyticum*이 뇌실내 출혈의 중증도와 상관이 있다는 보고는 아직 없다. 저자들의 조사에서는 *U. urealyticum*이 VLBWI에서 IVH의 중증도와는 유의한 상관은 없었다.

미성숙(Prematurity) 이외 IVH 발생과 연관이 있는 신생아기 및 출생 후 위험요인으로 RDS, 혈압의 상승, 기계적 환기, 미숙아의 병원간 이송, 중탄산 나트륨 투약 등이 보고된 바 있으며 이들 위험요인들은 주로 뇌혈류와 중심 정맥압의 급격한 변동을 유발 함으로써 IVH를 일으키는 것으로 보고 있다.²⁷⁻³¹ 저자들의 연구에서는 3기 이상의 RDS 여부는 중증 IVH와 중등도 이하의 IVH 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 저자들의 연구 대상아들이 거의 대부분 RDS에 이환되어 있었으므로 RDS 여부가 IVH 발생과 연관이 있는지를 분석하지는 못하였다. 혈압의 상승, 기계적 환기, 중탄산 나트륨 투여 여부도 본 연구에서는 조사하지 못하였다. 출생 후 급격한 혈압의 상승이 IVH를 유발한다는 사실을 확인 할 수는 없었으나 저자들의 연구에서 출생 당시 저혈압/쇼크가 IVH 중증도와 통계적으로 유의한 상관관계를 보여 급격한 혈압의 변화가 중증 IVH의 발생과 연관이 있음을 알 수 있었다. 이러한 결과는 VLBWI 미숙아의 출생 직후 관리에 있어서 순환 혈액량의 급격한 증가, 승압제 투여 등의 승압요법에 신중을 기해야 한다는 것을 시사하는 소견으로 볼 수 있겠다.

중증 IVH를 보였던 VLBWI군에서 출생 시 아파가 점수가 유의하게 더 낮았던 저자들의 조사 결과는 Shankaran 등³²이 태대 연령 24주 미만, 출생 체중 750 g 이하의 미숙아들을 대상으로 한 연구에서 낮은 아파가 점수가 IVH 중증도에 영향을 준다는 보고와 같았다.

혈중 이산화탄소 분압이 증가하면 뇌혈류 자가조절 능력의 장애와 뇌혈관 확장이 유발되어 뇌실 내 출혈의 위험이

높아지는 것으로 보고된 바 있는데³³ 본 연구에서도 중증 IVH에서 혈중 이산화탄소 분압의 최대치가 통계적으로 유의하게 높아 혈중 탄산가스 분압이 높은 것은 IVH 중증도와 연관이 있음을 시사하였다. 혈중 이산화탄소 최저치 및 pH는 IVH 중증도와 상관이 없었다. 출생 후 미숙아 관리에 있어서 혈중 이산화탄소 최대치가 지나치게 높아지지 않도록 하는 것이 IVH의 중증도를 높이지 않게 하는 방안이 될 수 있음을 시사하였다.

저자들의 연구에서 동맥관 개존이 있고, 개존 동맥관이 클수록 IVH 중증도도 높아져 동맥관 개존증이 뇌 순환 혈류량의 변동(fluctuation), 뇌손상, IVH 등과 연관이 있다는 Noori 등³⁴의 연구결과를 뒷받침하였다.

혈소판 감소증이 IVH와 연관이 있다는 보고도 있으나³⁵ 혈소판 감소증 및 혈액 응고장애가 IVH 병태생리에 원인적 역할을 하는지에 대해서는 아직 논란이 많다. 저자들의 조사에서는 혈소판 감소증이 중증 IVH일수록 유의하게 빈도가 높았는데 이러한 혈소판 감소증이 IVH의 원인적 요인으로만 작용했는지 여부는 불명확하다.

무호흡 발작, NEC, 중등도 이상의 BPD 등은 중증 IVH에서 유의하게 발생 빈도가 높아 중증 IVH를 가진 VLBWI들이 주요 신생아 질환들을 흔히 동반하는 것을 알 수 있었다. 그러나 폐렴, 레이저 광응고치료가 필요했던 ROP 증례는 중증 IVH와 중등도 이하의 IVH 간에 차이를 보이지 않았다.

인지 발달 장애는 출생 체중이 작을수록 빈도가 높아지며, 시각 및 청각 장애 발생율보다 높은 것으로 보고되어 있으나³⁶ IVH를 가진 VLBWI를 대상으로 한 저자들의 연구에서는 인지발달 장애의 빈도가 약 4%로 시각장애(3%), 청각장애(4%)와 비슷한 수준이었다. 그러나 저자들의 연구에서 외래 추적 관찰이 누락된 11명 중 대부분인 10명이 4단계 IVH를 가진 VLBWI였기 때문에 중증 IVH군 중 4단계 IVH 환아는 7명만이 추적 관찰 가능하였으며, 42.9%에서 인지 발달 장애가 진단되었다. 이러한 저자들의 연구 대상아의 특성으로 인하여 심각한 인지 발달 장애의 가능성이 높은 4단계 IVH 환아의 누락이 많아 전체 IVH 환아를 대상으로 한 인지 발달 장애의 발생 빈도가 실제보다 더 낮게 조사되었을 가능성이 있다. 또한 저자들의 연구에서

인지 발달 장애의 진단에 이용한 Bayley Scales of Infant and Toddler Development III는 검사의 특성상 이전의 보고에서 주로 사용하였던 Bayley Scales of Infant and Toddler Development II에 비하여 인지 발달 지수가 높게 측정된다는 최근의 보고들^{37,38}로 미루어, 저자들의 인지 발달 지수도 이전의 보고들보다는 높게 산출되었고, composite score 69점 이하인 경우 인지 발달 장애로 정의함으로써 상당수의 인지 발달 장애아가 통계 분석에서 누락한 결과를 초래할 수 있는 점도 고려해야 할 것이다.

극소 및 초극소 미숙아의 생존율이 현저히 개선되었음에도 불구하고 생존 미숙아에서 뇌성마비의 발생빈도는 15-23%로 크게 변화하지 못하고 있는 실정이다.^{39,40} 저자들의 관찰에서 뇌성마비가 중증도 이하 IVH군에서는 8.0%, 중증 IVH에서는 37.5%가 진단되어 IVH 중증도에 따라 유의한 차이를 보였다. 이러한 저자들의 결과는 이전의 보고들과 대상아의 인구학적 구성이 다르고 IVH 중증도의 구분에 따른 뇌성마비 발생율을 조사한 것이 아니므로 직접적인 비교는 어려웠으나 추적 관찰하였던 VLBWI 생존아의 17.6%에서 뇌성마비가 진단되어 전체적인 뇌성마비 발생빈도는 큰 차이가 없었다.

재태 연령이 짧고 출생 체중이 작을수록 중증 IVH의 빈도가 높아지며, 중증 IVH로 인한 신경발달 예후도 불량해지므로 생존 극소 미숙아의 장기 예후를 개선하기 위해서는 미숙아 출생을 예방하는 것이 최우선 과제는 틀림없으며 다중 회귀분석 결과 재태 연령이나 출생 체중 이외에 저혈압/쇼크가 중증 IVH 발생에 의미 있는 위험 요인이 되므로 VLBWI에서 쇼크에 관한 적극적인 대처를 함으로써 중증 IVH 발생을 줄일 수 있을 것으로 판단된다.

References

- 1) Hahn WH, Chang JY, Chang YS, Shim KS, Bae CW. Recent trends in neonatal mortality in very low birth weight Korean infants: in comparison with Japan and the USA. *J Korean Med Sci* 2011;26:467-73.
- 2) Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005;115:997-1003.
- 3) Tsai AJ, Lasky RE, John SD, Evans PW, Kennedy KA. Predictors of neurodevelopmental outcomes in preterm infants with intraparenchymal hemorrhage. *J Perinatol* 2014;34:399-404.
- 4) Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000;105:1216-26.
- 5) Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics* 2014;133:55-62.
- 6) Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics* 2012;129:1019-26.
- 7) Bomsel F. Radiologic study of hyaline membrane disease: 110 cases. *J Radiol Electrol Med Nucl* 1970;51:259-68.
- 8) Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1989;19:103-10.
- 9) Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr* 1987;17:213-88.
- 10) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 11) Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ, ed. *Neurology of the newborn*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 2001:428-93.
- 12) Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:631-46.
- 13) Philip AG, Allan WC, Tito AM, Wheeler LR. Intraventricular hemorrhage in preterm infants: declining incidence in the 1980s. *Pediatrics* 1989;84:797-801.
- 14) Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol* 2000;5:89-106.
- 15) Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Hale EC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-56.
- 16) Amato M, Konrad D, Hüppi P, Donati F. Impact of prematurity and intrauterine growth retardation on neonatal hemorrhagic and ischemic brain damage. *Eur Neurol* 1993;33:299-303.
- 17) Giapros V, Drougia A, Krallis N, Theocharis P, Andronikou S. Morbidity and mortality patterns in small-for-gestational age infants born preterm. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:

- 153-7.
- 18) Gould DB, Phalan FC, Breedveld GJ, van Mil SE, Smith RS, Schimenti JC, et al. Mutations in Col4a1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. *Science* 2005;308:1167-71.
- 19) Haque KN, Hayes AM, Ahmed Z, Wilde R, Fong CY. Caesarean or vaginal delivery for preterm very-low-birth weight (< or =1,250 g) infant: experience from a district general hospital in UK. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277:207-12.
- 20) Wong D, Abdel-Latif M, Kent A. Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: a regional cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F12-20.
- 21) Sasaki Y, Ikeda T, Nishimura K, Katsuragi S, Sengoku K, Kusuda S, et al. Association of Antenatal Corticosteroids and the Mode of Delivery with the Mortality and Morbidity of Infants Weighing Less than 1,500 g at Birth in Japan. *Neonatology* 2014;106:81-6.
- 22) Fanaroff AA, Fanaroff JM. Short- and long-term consequences of hypotension in ELBW infants. *Semin Perinatol* 2006;30:151-5.
- 23) Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJ. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *BJOG* 2011;118:113-22.
- 24) Furukawa S, Sameshima H, Ikenoue T. Circulatory disturbances during the first postnatal 24 hours in extremely premature infants 25 weeks or less of gestation with histological fetal inflammation. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:27-33.
- 25) Liu Z, Tang Z, Li J, Yang Y. Effects of placental inflammation on neonatal outcome in preterm infants. *Pediatr Neonatol* 2014;55:35-40.
- 26) Viscardi RM, Hashmi N, Gross GW, Sun CC, Rodriguez A, Fairchild KD. Incidence of invasive ureaplasma in VLBW infants: relationship to severe intraventricular hemorrhage. *J Perinatol* 2008;28:759-65.
- 27) Zayek MM, Alrifai W, Whitehurst RM Jr, Kua KL, Martino A, Eyal FG. Acidemia versus hypercapnia and risk for severe intraventricular hemorrhage. *Am J Perinatol* 2014;31:345-52.
- 28) Fabres J, Carlo WA, Phillips V, Howard G, Ambalavanan N. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics* 2007;119:299-305.
- 29) Goldberg RN, Chung D, Goldman SL, Bancalari E. The association of rapid volume expansion and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *J Pediatr* 1980;96:1060-3.
- 30) Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Brain Dev* 2012;34:201-5.
- 31) Mohamed MA, Aly H. Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:403-7.
- 32) Shankaran S, Johnson Y, Langer JC, Vohr BR, Fanaroff AA, Wright LL, et al. Outcome of extremely-low-birth-weight infants at highest risk: gestational age < or =24 weeks, birth weight < or =750 g, and 1-minute Apgar < or =3. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1084-91.
- 33) Kaiser JR, Gauss CH, Pont MM, Williams DK. Hypercapnia during the first 3 days of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2006;26:279-85.
- 34) Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics* 2009;123:138-44.
- 35) Brunner B, Hoeck M, Schermer E, Streif W, Kiechl-Kohlendorfer U. Patent ductus arteriosus, low platelets, cyclooxygenase inhibitors, and intraventricular hemorrhage in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr* 2013;163:23-8.
- 36) Marlow N, Hennessy EM, Bracewell MA, Wolke D. Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth. *Pediatrics* 2007;120:793-804.
- 37) Anderson PJ, De Luca CR, Hutchinson E, Roberts G, Doyle LW. Underestimation of developmental delay by the new Bayley-III Scale. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:352-6.
- 38) Vohr BR, Stephens BE, Higgins RD, Bann CM, Hintz SR, Das A, et al. Are outcomes of extremely preterm infants improving: Impact of Bayley assessment on outcomes. *J Pediatr* 2012;16:222-8.
- 39) Vohr BR, Msall ME. Neuropsychological and functional outcomes of very low birth weight infants. *Semin Perinatol* 1997;21:202-20.
- 40) Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005;116:635-43.

= 국 문 초 록 =

목적 : 극소 저체중 출생아(very low birth weight infant, VLBWI)에서 뇌실 내 출혈(ntraventricular Hemorrhage, IVH)의 중증도 관련 주산기 요인들을 알아보고, 생존한 VLBWI에서 IVH의 중증도에 따른 신경발달 예후도 알아보고자 하였다.

방법 : 2009년 5월부터 2013년 4월까지 가톨릭대 부속 서울성모병원 신생아 집중치료실에서 치료받았던 재태 연령 37주 미만의 미숙아로서 출생 체중 1.5 kg 미만인 VLBWI 중 IVH이 확인된 145명을 대상으로 후향적으로 분석하였다. IVH 중증도 관련 요인들을 출생 전 요인, 산과적 요인, 출생 후 요인으로 구분하여 1+2단계 IVH군과 3+4단계 IVH군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있는지 알아보았다. 신생아가 사망 26명과 퇴원 후 추적 관찰에서 누락된 11명을 제외한 108명을 대상으로 IVH 중증도에 따른 신경발달 예후를 조사하였다. 신경발달 예후는 인지 발달 장애, 뇌성마비, 시각 및 청각 장애, 뇌전증 등 중증 신경발달 장애가 있는 경우에 대해서 조사하였다. 중증 신경발달 장애는 108명 중 23명(21.3%)에서 조사되었다.

결과 : 재태 연령과 출생 체중이 중증 IVH 발생과 관련된 출생 전 요인이었다. 낮은 1분 및 5분 아프가 점수, 저혈압/쇼크, 동맥혈 최대 이산화탄소 분압, 동맥과 개존증의 존재, 기흉, 혈소판 감소증, 무호흡 발작, NEC, 중등도 이상의 기관지 폐형성 이상 등이 중증 IVH 발생과 관련된 출생 후 요인이었다. 이들 요인들을 대상으로 다중 회귀분석을 한 결과, 낮은 재태 연령과 작은 출생 체중, 저혈압/쇼크가 중증 IVH 발생과 관련된 독립적인 인자였다. 중증 신경발달 장애는 중증 IVH에서 생존한 VLBWI에서 유의하게 빈도가 높았다.

결론 : VLBWI에서 조산 예방과 더불어 중증 IVH 위험 요인인 저혈압/쇼크를 최소화하는 것이 중증 신경발달 장애를 최소화하는 방침이다.

중심 단어 : 뇌실 내 출혈, 미숙아, 위험 요인, 예후