

초극소 저체중 출생아에서 태반 병리와 신경발달의 예후 - 예비적 경험

울산대학교 서울아산병원 어린이병원 신생아과¹, 병리과²

오성희¹·김종재²·도현정¹·이병섭¹·김기수¹·김애란¹

Preliminary Study on Neurodevelopmental Outcome and Placental Pathology among Extremely Low Birth Weight Infants

Seong-Hee Oh, M.D.¹, Jong-jae Kim, M.D., Ph.D.², Hyun-jeong Do, M.D.¹, Byong Sop Lee, M.D., Ph.D.¹, Ki-Soo Kim, M.D., Ph.D.¹, Ellen Ai-Rhan Kim, M.D., Ph.D.¹

¹Division of Neonatology, Department of Pediatrics, ²Department of Pathology,
Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To investigate the relationship between placental pathology and neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight (ELBW) infants

Methods: Pathology of placentas from ELBW infants born at a tertiary neonatal intensive care unit from January 2007 to December 2012 were reviewed and placental histology was grouped into 3 categories by a designated pathologist: acute chorioamnionitis (ACA), maternal vascular underperfusion (MVU), and control group. Matched ELBW infants were tested for significant neurodevelopmental delays defined as mental developmental index (MDI) or psychomotor developmental index (PDI) <70, using Bayley Scales of Infant Development-II (BSID-II).

Results: The mean gestational age and birth weight of 175 infants were 27.1±2.5 weeks and 764.7±152.3 g respectively. Placental histology revealed MVU (48.0%), ACA (25.1%) and control (26.9%) in distribution. There were less significant patent ductus arteriosus in MVU group than in control group [adjusted odds ratio (OR)=0.331, *P*=0.011]. The frequencies of other neonatal diseases and mortality were similar in 3 groups. Sixty four of 175 infants were examined for BSID-II at mean corrected 19.9±3.2 months. MVU was associated with significant mental developmental delay (OR=5.185, *P*=0.036), but after adjustment for head circumference/weight at birth, the statistically significance of association disappeared (adjusted OR=4.391, *P*=0.075). ACA did not affect neonatal and neurodevelopmental outcomes.

Conclusion: The result of placenta biopsy could be a useful tool in counseling parents for future neurodevelopmental outcome, however, further studies are required to define definitive association in between placenta biopsy and neurodevelopmental outcomes.

Key Words: Placenta, Chorioamnionitis, Underperfusion, Neurodevelopmental, Extremely low birth weight

Received: 17 February 2015, Revised: 28 February 2015, Accepted: 28 February 2015

Correspondence to: Ellen Ai-Rhan Kim, M.D., Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-Ro 43-Gil, Songpa-Gu, Seoul 138-736, South Korea

Tel: +82-2-3010-3382, Fax: +82-2-3010-6978, E-mail: arkim@amc.seoul.kr

Copyright© 2015 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/3.0/>), 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

태반은 태아에게 영양 및 산소를 제공하는 유일한 구조물로 태아의 성장과 발달에 중요한 역할을 한다. 태반 조직의 병리는 자궁 내 환경을 대변하며, 우리는 태반 병리를 이해함으로써 태아의 상태를 추정할 수 있다. 태반 병리는 주로 급성 용모양막염(acute chorioamnionitis), 모성 태반 관류 부족(maternal vascular underperfusion), 태아 혈전 폐쇄증(fetal vascular thrombo-occlusive disease), 만성 용모양막염(chronic chorioamnionitis)으로 나눌 수 있다.¹

이전 연구들에서 급성 용모양막염이 기관지폐 형성 이상,² 미숙아 망막증³의 증가와 관련이 있다고 하였지만 메타 분석에서는 연구 간 오차가 크기 때문에 이를 단정지을 수는 없다고 하였다.^{4,5} 또한 뇌실 주위 백질연화증, 뇌성마비,^{6,7} 신경발달지연^{8,9}이 증가한다는 연구들도 있고, 서로 관련성이 없다는 연구들도 있다.¹⁰⁻¹²

모성 태반 관류 부족과 관련된 연구 중에서는 모성 태반 관류 부족이 괴사성 장염을 증가시킨다는 연구¹³ 외에는 보고된 연구가 많지 않다. 최근 연구에서는 미숙아 질한 발생 빈도가 대조군과 비교해 차이가 없었다.² 신경발달에 대해서는 지금까지 두 연구가 보고되었다. van Vliet 등¹⁴은 재태연령 32주 미만의 미숙아에서 모성 태반 관류 부족이 급성 용모양막염보다 인지발달지연과 관련이 있다고 하였고, Parra-Saavedra 등¹⁵은 재태연령 34주 이상의 부당 경량아에서 모성 태반 관류 부족이 동반될 때 전반적인 발달지연이 더 많다고 보고하였다. 지금까지 급성 용모양막염이 주산기 예후 및 신경학적 예후와 관련이 있는지에 대해 많은 연구가 이루어졌지만 아직도 논란이 있으며, 모성 태반 관류 부족 또는 기타 병리가 산모와 신생아에 미치는 영향에 대해서는 연구가 이루어지고 있지만 아직 미비하다.^{16,17}

본 연구의 저자는 급성 용모양막염과 모성 태반 관류 부족이 초극소 저체중 출생아들의 주산기 예후 및 영유아기 신경발달에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

1. 연구 대상

2007년 1월부터 2012년 12월까지 3차 병원 신생아 집중 치료실에서 1,000 g 미만으로 출생한 신생아들의 태반 병리 소견을 확인하였다. 급성 용모양막염, 모성 태반 관류 부족, 태아 혈전 폐쇄증, 만성 용모양막염, 대조군으로 태반 병리를 구분한 후 태아 혈전 폐쇄증, 만성 용모양막염은 대상자 수가 적어 연구 대상에서 제외하였다. 네 가지 소견이 없는 태반을 가진 신생아를 대조군으로 하여 급성 용모양막염, 모성 태반 관류 부족을 동반한 신생아의 특성을 비교하였다. 급성 용모양막염과 모성 태반 관류 부족 소견이 한 태반에 동반된 경우와 선천성 기형이 있는 신생아는 본 연구에서 제외하였다.

2. 연구 방법

1) 신생아와 산모의 주산기 특성

연구 대상자들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 연구 대상자의 주산기 특성으로 출생 시 재태연령, 체중, 두위, 성별, 분만 형태, 아프가 점수, 출생 후 1시간 이내의 동맥혈 가스 분석에서 산도(pH)와 부족 염기량(base deficit), 젖산, 산모의 산전 스테로이드 투여 여부, 조기양막파수, 임신성 고혈압, 양수과소증, 임신성 당뇨, 태반의 무게를 조사하였다.

부당 경량아 및 두위 백분위수는 Fenton 성장곡선¹⁸을 바탕으로 하였고 다태아는 재태연령 30주까지 단태아와 성장 속도가 비슷하여 같은 성장곡선을 이용하였고 재태연령 30주 이상 다태아는 Sankilampi 등의 성장곡선¹⁹을 참고하였다.

2) 단기적 예후

신생아 중환자실 입원 중 사망 여부와 미숙아 동맥관 개존증, 괴사성 장염, 패혈증, 뇌실 내 출혈, 뇌실 주위 백질연화증, 미숙아 망막증, 기관지폐 형성 이상을 조사하였다. 혈액학적으로 유의한 미숙아 동맥관 개존증은 심장 초음파에서 좌우 단락 양이 많거나 심부전 증상이 발생하여 치료를 시행한 경우와 예방적 약물 치료 후에도 동맥관이 닫히지 않아 재투여를 한 경우로 정의하였고, 괴사성 장염은 Modified Bell's criteria 2단계 이상인 경우,²⁰ 미숙아 망막증은 레이저 광응

고술을 시행한 경우로 정의하였다. 패혈증은 혈액 배양검사에서 균이 동정된 경우로 정의하였고 생후 7일 이전 동정된 경우는 조기 패혈증, 7일 이후 동정된 경우를 후기 패혈증으로 구분하였다. 뇌실 내 출혈은 Papile의 분류에 따라 단계를 구분하였다.²¹ 기관지폐 형성 이상은 The National Institute of Child Health and Human Development에서 2001년에 제시한 진단 기준을 바탕으로 중등도 이상인 경우로 정의하였다.²²

3) 태반 병리 검사

태반 조직 검사는 정해진 검사 프로토콜에 따라 이루어졌다. 탯줄과 융모양막을 제거한 태반의 무게를 측정하여, 임신 주수에 따른 태반 무게를 조사한 이전 자료를 참고하여 백분 위수를 평가하였다.²³ 다태아에서 태반이 분리되지 않고 합

쳐서 무게가 측정된 경우는 제외하였다. 태반을 10% formalin에 고정하였고 육안적 검사 후 탯줄과 융모양막(chorioamniotic membrane), 태반 실질에서 5-7개의 조직 검체를 채취하였다. 채취한 검체로 만든 표본은 hematoxylin-eosin 염색을 하였다. 한 명의 정해진 태반 병리학자가 연구 대상자에 대한 정보를 제공받지 않은 상태에서 태반 조직을 평가하였다. 태반 병리는 급성 융모양막염, 모성 태반 관류 부족, 태아 혈전 폐쇄증, 만성 융모양막염, 대조균으로 구분하였고, Perinatal Section of the Society of Pediatric Pathology에서 제시한 기준에 따랐다.¹ 상기 네 가지 병리 소견이 없는 태반을 대조균으로 정의하였다. 급성 융모양막염은 태반에 염증 소견이 보이는 것으로 정의하였으며, 모성 태반 관류 부족은 특징적인 태반 융모의 변화(villous in-

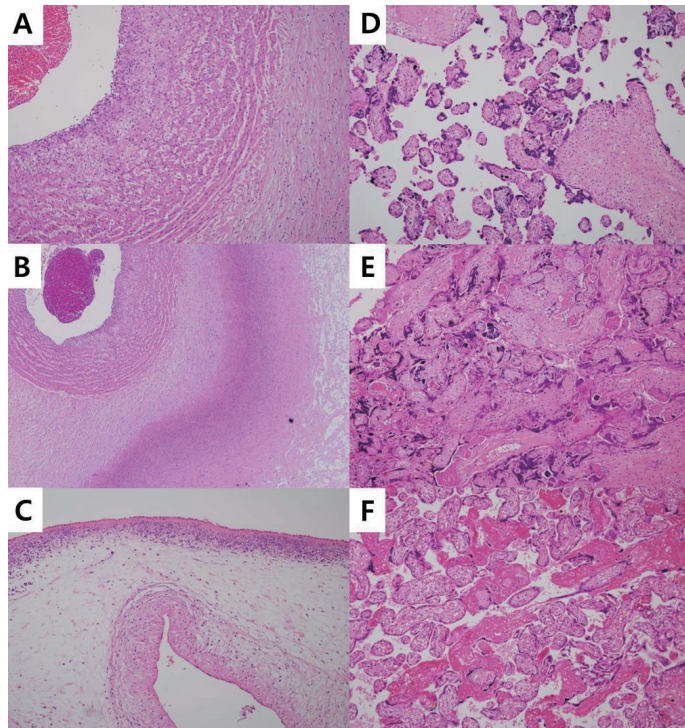


Fig. 1. Light microscopic findings of placental lesions. (A)-(C) compatible with amniotic fluid infection. (A) Umbilical vasculitis, a classical fetal inflammatory response (H-E stain, x100). (B) Necrotizing funisitis showing diffuse band of neutrophil debris in the Wharton's jelly (X40). (C) Acute chorioamnionitis of the chorioamniotic membranes, indicative of maternal inflammatory response. There is diffuse infiltration of the maternal neutrophils into the amnion (X200). Figure D-F compatible with maternal vascular underperfusion. (D) Increased syncytial knots. Almost every chorionic villus has syncytial knots (X100). (E) Acute villous infarct showing coagulation necrosis (X100). (F) Increased intervillous fibrin (X100).

farct, increased syncytial knots, villous agglutination, increased intervillous fibrin, distal villous hypoplasia)와 혈관 병변(persistent muscularization of basal plate arteries, mural hypertrophy of decidual arterioles, acute atherosclerosis of basal plates arteries and/or decidual arterioles)이 확인된 경우로 정의하였다(Fig. 1).

4) 신경학적 발달 평가

연구 대상자 중 교정연령 15-27개월에 Bayley 영유아 발달검사-II (Bayley Scales of Infant Development-II)를 시행한 신생아들을 대상으로 인지발달지수(mental developmental index, MDI)와 동작발달지수(psychomotor developmental index, PDI)를 조사하였다. 인지발달지수 또는 동작발달지수가 85 미만인 경우를 발달지연으로 정의

하였으며, 이 중 70 미만인 경우를 각 영역의 중등도 발달지연으로, 70 이상 85 미만인 경우를 경도 발달지연으로 구분하였다. 이들의 Bayley 영유아 발달검사-II 결과와 태반 병리와의 관계를 분석하였다.

3. 통계학적 분석

세 형태의 태반 병리에 따른 신생아와 산모의 주산기 특성 중 범주형 변수는 카이제곱 검정 또는 Fisher의 정확도 검정을 시행하여 분석하였고, 연속형 변수는 ANOVA 분석 또는 Kruskal-Wallis 검정을 통해 분석하였다.

급성 용모양막염군과 모성 태반 관류 부족군의 주산기 예후를 대조군과 비교하기 위해 재태연령과 출생 체중으로 보정하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 또한 신경

Table 1. Perinatal characteristics

Characteristics	Control (n=47)	ACA (n=44)	MVU (n=84)	P-value
Gestational age (weeks)*	26.4±2.3	25.6±1.2	28.2±2.6	<0.001
Birth weight (g)*	766.5±139.2	816.9±121.0	736.4±167.4	0.035
SGA, n (%)	13 (26.5)	0 (0)	51 (60.7)	<0.001
HC (cm)*	23.8±1.5	23.6±1.8	24.3±2.0	0.025
HC <10p, n (%)	12 (25.0)	4 (9.5)	44 (53.0)	<0.001
HC/weight (cm/g X100)*	3.2±0.5	2.9±0.3	3.4±0.8	<0.001
Male, n (%)	23 (48.9)	21 (47.7)	52 (61.9)	0.211
Multiple gestation, n (%)	31 (63.3)	17 (38.6)	30 (35.7)	0.002
Apgar score at 1min*	3.5±1.7	3.2±1.5	3.9±2.0	0.099
Apgar score at 5mins*	5.8±1.5	5.4±1.4	6.3±1.8	0.002
Initial pH*	7.2±0.1	7.2±0.1	7.2±0.1	0.325
Initial base deficit (mmEq/L)*	6.0±4.4	7.3±5.0	6.8±5.0	0.462
Lactic acid (mmol/L)*	4.6±2.9	4.3±2.8	5.8±3.7	0.064
Cesarean delivery, n (%)	28 (57.1)	14 (31.8)	72 (85.7)	<0.001
PPROM > 18hrs, n (%)	7 (14.3)	17 (38.6)	9 (10.7)	<0.001
Oligohydramnios	5 (10.6)	1 (2.3)	13 (15.5)	0.079
PIH, n (%)	2 (4.1)	1 (2.3)	28 (33.3)	<0.001
Gestational diabetes, n (%)	2 (4.3)	0 (0)	2 (2.4)	0.474
Antenatal corticosteroid, n (%)	27 (55.1)	25 (56.8)	53 (63.1)	0.789
Maternal age (years)*	31.0±4.2	33.3±3.3	31.5±4.2	0.017
Maternal education (College)	37 (78.7)	36 (81.8)	61 (72.6)	0.473
Placental weight (g)* [†]	211.7±69.5	249.6±92.6	203.6±79.9	0.011
Placental weight <10p, n (%) [†]	8 (53.3)	10 (37.0)	51 (80.9)	<0.001
Birth weight/placental weight (g/g)* [†]	3.9±1.4	3.6±1.0	4.2±1.3	0.170

Abbreviations: ACA, acute chorioamnionitis; MVU, maternal vascular underperfusion; SGA, small for gestational age; HC, head circumference; PPROM, preterm premature rupture of membrane; PIH, pregnancy-induced hypertension.

*Data are given as mean ± standard deviation.

[†]One hundred five placentas of 175 infants were checked for placental weights excluding fused placentas of twins.

발달을 평가하기 위해 연구 대상자 중 Bayley 영유아 발달 검사-II를 시행한 신생아를 대상으로 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 급성 용모양막염 또는 모성 태반 관류 부족군에서 발달지수 85 이상인 경우에 비해 70 이상 85 미만, 또는 70 미만인 경우의 오즈를 대조군과 비교하였다. 또한 인지발달 및 동작발달지연과 관련이 있는 주산기 특징 및 예후를 보정하기 위해 단변량 로지스틱 회귀분석에서 유의 수준 10%로 선택 후 후진 제거법(Backward elimination)을 이용하여, 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. $P<0.05$ 를 통계적으로 유의하다고 판단하였다. 모든 통계 분석은 SPSS version 21.0을 이용하였다.

결 과

1. 인구역학적 특성

연구 대상자는 총 175명으로 급성 용모양막염 44명(25.1%), 모성 태반 관류 부족 84명(48.0%), 대조군 47명(26.9%)이었다. 이들의 평균 재태연령은 27.1 ± 2.5 주($22.6-34.3$ 주), 평균 출생 체중은 764.7 ± 152.3 g이었다. 세 군의 재태연령은 대조군에서 26.4 ± 2.3 주, 급성 용모양막염은 25.6 ± 1.2 주, 모성 태반 관류 부족을 동반한 신생아에서 28.2 ± 2.6 주로 모성 태반 관류 부족을 동반한 군에서 재태연령이 더 높았다($P<0.001$)(Table 1). 부당경량아 및 두위

가 10백분위수 미만인 신생아가 모성 태반 관류 부족이 있는 군에서 많았고($P<0.001$), 출생 시 두위/체중비가 높았다($P<0.001$). 제왕절개, 임신성 고혈압이 모성 태반 관류 부족이 있는 군에서 더 많았으며($P<0.001$), 양수과소증, 임신성 당뇨병은 세 군에서 차이가 없었다($P=0.079$, $P=0.474$). 조기 양막파수는 급성 용모양막염이 있는 군에서 많았다($P<0.001$). 태반의 무게는 모성 태반 관류 저하가 있는 군에서 적었으며($P=0.011$), 출생 체중/태반 무게비는 세 군에서 차이가 없었다($P=0.170$).

2. 사망률과 질병 이환률

신생아 중환자실 입원기간 중 사망자수는 급성 용모양막염에서 9명(20.5%), 모성 태반 관류 부족군에서 20명(23.8%), 대조군에서 9명(19.1%)이었으며, 이 중 7일 이내의 사망자수는 각각 3명(33.3%), 9명(45.0%), 4명(44.4%)으로 통계학적 의미는 없었다($P=0.739$).

미숙아 동맥관 개존증은 대조군보다 모성 태반 관류 부족군에서 빈도가 더 낮았다[adjusted odds ratio (OR)=0.331, 95% confidence interval (CI) 0.141-0.778, $P=0.011$]. 그 밖의 다른 질환들은 세 군 간에 차이가 없었다(Table 2).

Table 2. Perinatal mortality and morbidity among neonates with acute chorioamnionitis and maternal vascular underperfusion

	ACA				MVU		
	Odds ratio	95% CI		P-value*	Odds ratio	95% CI	P-value*
Mortality	1.150	0.379	3.491	0.805	2.139	0.741	6.173
PDA	0.468	0.190	1.151	0.098	0.331	0.141	0.778
NEC	0.648	0.234	1.789	0.402	0.598	0.204	1.750
Early sepsis	1.421	0.218	9.285	0.714	2.257	0.359	14.202
Late sepsis	0.962	0.385	2.403	0.934	0.561	0.235	1.341
IVH	0.715	0.234	2.185	0.556	0.861	0.284	2.605
PVL	2.430	0.549	10.753	0.242	0.944	0.168	5.312
ROP	1.916	0.579	6.334	0.287	1.688	0.478	5.965
BPD	0.382	0.129	1.131	0.082	0.801	0.297	2.159

Abbreviations: ACA, acute chorioamnionitis; MVU, maternal vascular underperfusion; CI, confidence interval; PDA, patent ductus arteriosus; NEC, necrotizing enterocolitis; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; ROP, retinopathy of prematurity; BPD, bronchopulmonary dysplasia

*Adjusted by gestational age and birth weight

Table 3. Comparisons of neurodevelopmental delay based on the placental pathology

Developmental index	Control (n=18, 28.1%)	ACA (n=13, 20.3%)	MVU (n=33, 51.6%)	P-value
MDI<85 (n=36, 56.3%)	8 (44.4%)	4 (30.8%)	24 (72.7%)	0.018
PDI<85 (n=32, 50.0%)	10 (55.6%)	5 (38.5%)	17 (51.5%)	0.713
70≤MDI<85 (n=18, 28.1%)	5 (27.8%)	4 (30.8%)	9 (27.3%)	1.000
70≤PDI<85 (n=13, 20.3%)	4 (22.2%)	3 (23.1%)	6 (18.2%)	0.846
MDI<70 (n=18, 28.1%)	3 (16.7%)	0 (0.0%)	15 (45.5%)	0.003
PDI<70 (n=19, 29.7%)	6 (33.3%)	2 (15.4%)	11 (33.3%)	0.476

Abbreviations: ACA, acute chorioamnionitis; MVU, maternal vascular underperfusion; MDI, mental developmental index; PDI, psychomotor developmental index

Table 4. Neurodevelopmental outcome among neonates with acute chorioamnionitis or maternal vascular underperfusion

Developmental index	Placental pathology	Odds ratio	95% C.I.		P-value
70≤MDI<85	Control	1			0.277
	ACA	0.889	0.181	4.375	0.885
	MVU	2.222	0.547	9.023	0.264
MDI<70	Control	1			
	ACA	Infinite	0.993		
	MVU	5.185	1.114	24.142	0.036
70≤PDI<85	Control	1			0.694
	ACA	0.444	0.063	3.112	0.414
	MVU	0.750	0.163	3.441	0.711
PDI<70	Control	1			
	ACA	0.296	0.046	1.908	0.200
	MVU	0.917	0.248	3.389	0.896

Abbreviations: CI, confidence interval; MDI, mental developmental index; PDI, psychomotor developmental index, ACA, acute chorioamnionitis; MVU, maternal vascular underperfusion

3. 신경발달의 예후

신생아 중환자실에서 퇴원한 137명 중 Bayley 영유아 발달검사-II 시행이 가능하였던 64명의 검사 시 평균 교정나이는 19.9±3.2개월(15-27개월)이었다. 이들의 태반 병리 소견으로는 급성 용모양막염군 13명(20.3%), 모성 태반 관류 부족군 33명(51.6%), 대조군 18명(28.1%)의 분포를 보였다. 인지발달지연은 총 36명(56.3%)에서 확인되었고, 이 중 경도 지연이 18명(28.1%), 중등도 지연이 18명(28.1%) 있었다. 동작발달지연은 총 32명(50.0%)이 있었고, 이 중 경도 지연은 13명(20.3%), 중등도 지연은 19명(29.7%)이었다. 각각의 태반 병리에 따른 발달 상태의 분포는 다음과 같다(Table 3). 모성 태반 관류 부족군에서 인지발달지수 85 미만의 중등도 및 경도 발달지연과 인지발달지수 70 미만의 중등도 발달지연이 P -value가 각각 $P=0.018$, $P=0.003$ 으로 대조군과 급성 용모양막염군보다 더 많았다. 동작발달지수는 태반

의 병리에 따라 차이가 없었다.

태반 병리에 따른 신경발달지연의 위험도를 비교하기 위해 단변량 분석을 시행한 결과, 대조군에 비해 모성 태반 관류 부족군에서 인지발달지수 85 이상의 정상 발달보다 인지발달지수 70 미만의 중등도 발달지연이 있을 오즈가 5.2배 높았다[OR=5.185, 95% CI 1.114-24.142, $P=0.036$] (Table 4). 그러나 인지 및 동작발달지수에 영향을 미칠 수 있는 주산기 특징과 신생아 질환들을 변수로 후진 제거법을 시행하여 가장 관련성을 보인 출생 시 두위/체중비를 보정하여 다변량 분석을 시행한 결과에서는, 단변량 분석에서 유의하였던 모성 태반 관류 부족과 인지발달지연의 연관성이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다[adjusted OR=4.391, 95% CI 0.863-22.357, $P=0.075$] (Table 5).

Table 5. Neurodevelopmental outcome among neonates with acute chorioamnionitis or maternal vascular underperfusion after multivariable logistic regression

Developmental index	Placental pathology	Odds ratio	95% CI		P-value*
70≤MDI<85	Control	1			
	ACA	1.931	0.325	11.476	0.469
	MVU	1.845	0.398	8.558	0.434
MDI<70	Control	1			
	ACA	Infinite	0.963		
	MVU	4.391	0.863	22.357	0.075
70≤PDI<85	Control	1			
	ACA	0.619	0.082	4.660	0.641
	MVU	0.581	0.118	2.869	0.505
PDI<70	Control	1			
	ACA	0.533	0.075	3.788	0.529
	MVU	0.620	0.147	2.612	0.515

Abbreviations: CI, confidence interval; MDI, mental developmental index; PDI, psychomotor developmental index, ACA, acute chorioamnionitis; MVU, maternal vascular underperfusion

*Adjusted for head circumference/birth weight

고 찰

본 연구에서 초극소 저체중 출생아의 태반 병리와 주산기 특징, 신생아 질환, 신경발달과의 관계를 분석한 결과, 모성 태반 관류 부족군이 급성 용모양막염과 대조군보다 출생 시 채태연령이 높았으며, 이전 연구에서도 이와 비슷한 결과를 보고하였다.² 급성 용모양막염은 조산 원인의 25-40%를 차지하며 거의 대부분 임신 주수 24주경의 이른 시기에 자연 조산을 유발하는데, 이는 임신 주수 15-18주에 질 내 세균의 자궁 감염이 태반의 탈락막(decidua)과 태아막을 자극하고 사이토킨을 분비함으로써 이 시기에 조기진통을 유발하기 때문이다.²⁴

태반의 관류 부족은 태반의 부신 피질 자극 호르몬 유리 호르몬(Corticotropin-releasing hormone, CRH) 생성을 증가시켜 조산을 유발한다. 또한 태반 관류 부족이 동반되면 임신 후기에 태아 곤란증, 심한 자궁 내 성장지연, 산모의 고혈압 등 산모와 태아의 상태로 인해 유도분만, 또는 제왕절개를 하는 경우가 많다. 본 연구에서도 모성 태반 관류 부족군에서 산모의 고혈압과 제왕절개율이 높았으며, 이전의 여러 연구에서도 비슷한 결과를 보였다.^{14,25}

모성 태반 관류 부족은 태반의 발달을 저하시키고, 태아의 영양결핍과 저산소증을 일으켜 태아의 자궁 내 성장지연을

유발한다고 알려져 있는데 본 연구에서도 태반 관류 부족군은 대조군과 급성 용모양막염군에 비해 태반의 무게가 적었고, 임신 주수에 따른 태반 무게가 10백분위수 미만인 경우가 더 많았다. 또한 부당경량아 및 출생 시 두위가 10백분위수 미만인 경우가 많았고, 출생 시 두위/체중비가 더 높았다. 출생 체중/태반 무게비는 차이가 없었다. Aviram 등²⁶의 연구에서도 이와 비슷한 결과를 보였다. Vedmedovska 등²⁷의 연구에서는 모성 태반 관류 부족군에서 부당 경량아가 많고 태반 무게가 적은 것은 본 연구와 같았지만 본 연구 결과와는 달리 출생 체중/태반 무게비가 더 적었는데, 이에 대해 태반에 섬유소(fibrin)와 같은 물질들이 축적되기 때문이라 하였다. 임신 초기 자궁의 영양막(trophoblast) 침입과 나선형 동맥(spiral artery)의 리모델링을 통해 태반의 용모 사이 공간에 많은 혈류를 공급하여 태아에게 영양분을 제공한다. 이 과정의 결손은 태반의 지속적인 저관류 또는 반복적인 허혈과 재관류를 유발하여, 세포 융합 매듭(syncytial knot), 용모 사이 섬유소(intervillous fibrin), 용모의 응집(villous agglutination)이 증가하는 특징적인 조직학적 변화를 일으킨다.

본 연구에서 특징적인 신생아 질환의 차이로 모성 태반 관류 부족군에서 미숙아 동맥관 개존증이 대조군보다 더 적었다. 이는 태반 관류 부족군에서 더 많이 나타난 자궁 내 성장

지연아에서 동맥관의 조직 이상 및 스트레스에 의해 분비되는 카테콜라민의 폐동맥 혈관 이완 효과로 동맥관 개존증의 증상이 일찍 나타난다는 주장과는 상반되지만,²⁸ 본 연구에서 동맥관 개존증의 정의를 심장 초음파에서 좌우 단락 양이 많거나 및 증상 발생 후 치료를 시작한 경우, 예방적 치료 후에도 동맥관 개존증이 지속되어 재투여 한 경우로 제한하였다. 그러나 동맥관 개존증 증상이 나타나기 전에 시행한 예방적 약물 치료를 한 경우가 전체의 2/3를 차지하였기 때문에 이 질환의 발생률을 정확하게 반영할 수는 없을 가능성이 있다.

급성 용모양막염에서 기관지폐 형성 이상⁴ 및 괴사성 장염,²⁹ 미숙아 망막증⁵ 등의 관련성에 대한 이전 연구들을 살펴보면 급성 용모양막염의 진단 기준과 태아의 염증 반응에 따라 괴사성 장염의 발생 빈도가 달랐고, 기관지폐 형성 이상 및 미숙아 망막증은 재태연령을 보정 후 연관성이 없어졌다고 보고하였다. 이처럼 연구에 따라 결과들이 서로 차이가 있었던 것은 대상자들의 특성 및 의료센터에 따른 치료 방침, 질환의 진단 기준이 다르기 때문이었을 것으로 추측된다.

태반 병리와 발달지연과의 관계를 보면 본 연구에서는 단변량 분석시 모성 태반 관류 부족군에서 대조군에 비해 인지 발달지연이 많았다. 태아의 뇌는 저산소 허혈 손상에 의해 유발되는 자유 라디칼(free radical)과 염증성 사이토카인, 글루타민 과활성화 등의 신경 독성에 취약하고 세포 재생 능력이 부족하여 태반 기능 저하에 민감하게 뇌손상이 일어날 수 있겠다.³⁰ 그러나 출생 시 두위/체중비로 보정한 후에 결과를 재분석 해보았을 때 모성 태반 관류 부족군에서 인지 발달지연이 더 많은 경향은 보이나 통계적으로 유의하지 않았다. van Vliet 등¹⁴도 급성 용모양막염에 비해 모성 태반 관류 부족을 동반한 미숙아에서 인지발달지연이 많았다고 발표하였다. 임상적으로도 배꼽동맥 도플러가 정상인 만삭아 중 부당 경량아가 적정 체중아보다 신경발달지연이 더 많고,³¹ 재태연령 34주 이상의 부당 경량아 중 모성 태반 관류 부족이 있는 군에서 인지, 언어, 운동 신경발달지연을 보일 수 있다고 알려져 있다.¹⁵ 배꼽동맥 도플러가 정상이라도 산전 초음파에서는 확인되지 않는 태반의 기능 저하가 태아의 신경 발달에 영향을 미치며, 이는 지속적인 태아 저산소증과 영양결핍 때문일 것으로 설명하였는데¹⁵ 이런 점에서 태반의 조직소견이 임상소견보다 예후 예측에 더 유용할 수도 있겠다.

급성 용모양막염이 뇌실 주위 백질 연화증, 뇌성마비 등의 뇌백질 손상을 증가시키는 것으로 알려져 있고 최근까지 뇌손상 기전에 대한 연구가 이루어졌다.^{32,33} 급성 용모양막염과 뇌손상과의 관계를 해석할 때 태반의 조직학적인 소견 뿐 아니라 임상적 소견, 양수 내 염증지표를 종합하여 판단하는 것이 필요하다. 본 연구에서는 조직학적 급성 용모양막염은 신경발달지연과 관련성을 보이지 않았으며, 이전 연구들에서도 이와 비슷한 결과를 보였던 연구들이 있었다.¹⁰⁻¹² 이와 같이 신경발달지연과 관련성을 보이지 않은 이유로 몇 가지를 생각해 보면 첫째, 재태연령에 따라 면역과 신경계의 발달 상태가 변하므로 뇌신경 손상에 대한 반응이 다르게 나타나고,³⁴ 급성 용모양막염이 뇌신경 발달에 미치는 영향도 다르다.³⁵ 본 연구는 재태연령의 범위가 22.6-34.3주로 넓어서 뇌손상에 대한 반응이 다양하게 나타났을 것이다. 둘째, 태반의 염증이 태반의 태아 부분까지 침범했을 때 신경발달지연이 많다고 알려져 있는데,³⁶ 본 연구에서는 태아 쪽 태반을 따로 구분하여 조사하지 못하였다. 셋째, 본 연구는 태반의 조직학적 소견으로만 급성 용모양막염을 진단하였는데, 이전 연구들을 보면 임상적으로 급성 용모양막염이 진단된 경우에는 발달지연이 관련을 보였으나 조직학적으로 진단된 경우에는 관련이 없었다고 하였다.³⁷ 또한 뇌혈류의 자가 조절능이 저하되고 균혈증과 동반된 내독소에 반응해 저산소 허혈 뇌증에 취약하다.^{38,39} 넷째, 급성 용모양막염에 노출된 미숙아에서 산전 스테로이드가 뇌출혈과, 뇌실 주위 백질 연화증을 줄이는 것으로 알려져 있는데,⁴⁰ 본 연구 대상자의 절반에서 산전 스테로이드 치료를 받아 산전 스테로이드가 자궁 내 감염이 신경학적 예후를 악화시키는 것을 막았을 것으로 생각한다.

본 연구의 제한점은 첫째, 후향적 연구로써 Bayley 영유아 발달 검사-II를 시행한 연령의 범위가 넓으며 일정한 시점에서 발달을 서로 비교하지 못하였다. 또한 통계적으로 의의가 있는지 평가하기에 대상자 수가 충분하지 않았다. 둘째, 신경 발달은 태반 병리뿐만 아니라 신생아와 산모의 특성, 신생아 시기의 질환, 교육 및 재활 치료에 따라 다양하게 영향을 받을 수 있으며, 다변량 분석을 시행하였지만 본 연구에서 다루지 못하였던 변수를 완전히 통제할 수는 없을 것이다. 셋째, 태반 병변의 심한 정도를 구분하여 분석하지 않았기 때문에

태아에게 미치는 영향이 병변의 정도에 따라 달라질 수 있는 가능성을 반영하지 못하였다.

반면, 이 연구의 특징은 특정 소견이 음성인 태반을 대조군으로 한 이전 연구들과 달리¹³⁻¹⁵ 네 가지 병리 소견이 모두 음성인 태반을 대조군으로 하여, 다른 병리로부터 받을 수 있는 영향을 줄였고 태반 외의 신경발달에 영향을 미치는 인자들을 분석하여 보정함으로써 태반과 신경발달과의 관계를 최대한 분석하려고 하였다.

결론적으로, 본 연구의 예비적 결과를 토대로 앞으로 연구 대상자를 더 늘리고, 전향적 연구를 통해 일정한 교정연령에 신경발달검사를 시행하고 더불어 태반 병리의 심각한 정도를 구분하여 태반 병리를 분석한다면 주산기 질환, 신생아 질환 및 장기적 발달에 대한 더 많은 정보를 얻을 수 있을 것이다.

초극소 저체중 출생아에서 태반의 병리는 조산, 분만 형태, 자궁 내 성장과 관련이 있었으나, 미숙아 동맥관 개존증 외의 신생아 질환 및 사망률에는 영향을 미치지 않았다. 급성 용모양막염은 신경발달 예후와 관련이 없었으며, 단변량 분석 시 모성 태반 관류 부족이 동반된 신생아에서 교정연령 15-27개월에 중등도 인지발달지연이 더 많았다. 하지만 출생 시 두위/체중비로 보정 후 중등도 인지발달지연이 증가하는 경향은 있으나 통계적으로 유의하지 않았다. 이는 연구 대상자수가 통계적 의의를 밝히기에 부족하였을 것으로 생각하며, 나아가 전향적 코호트 연구 및 다기관 연구 등 더 큰 규모의 추가적인 연구가 필요할 것이다.

References

- 1) Redline RW, Heller D, Keating S, Kingdom J. Placental diagnostic criteria and clinical correlation--a workshop report. *Placenta* 2005;26 Suppl A:S114-7.
- 2) Perrone S, Toti P, Toti MS, Badii S, Becucci E, Gatti MG, et al. Perinatal outcome and placental histological characteristics: a single-center study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25 Suppl 1:110-3.
- 3) Dammann O, Brinkhaus MJ, Bartels DB, Dordelmann M, Dressler F, Kerk J, et al. Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: a multi-hit hypothesis. *Early Hum Dev* 2009;85:325-9.
- 4) Hartling L, Liang YY, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F8-17.
- 5) Mitra S, Aune D, Speer CP, Saugstad OD. Chorioamnionitis as a Risk Factor for Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology* 2014;105:189-99.
- 6) Wu YW, Colford JM, Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1417-24.
- 7) Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD, Newman TB. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003;290:2677-84.
- 8) Suppiej A, Franzoi M, Vedovato S, Marucco A, Chiarelli S, Zanardo V. Neurodevelopmental outcome in preterm histological chorioamnionitis. *Early Hum Dev* 2009;85:187-9.
- 9) Rovira N, Alarcon A, Iriando M, Ibanez M, Poo P, Cusi V, et al. Impact of histological chorioamnionitis, funisitis and clinical chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome of preterm infants. *Early Human Dev* 2011;87:253-7.
- 10) Andrews WW CS, Biasini F, Peralta-Carcelen AM, Rector R, Alriksson-Schmidt AI. Early preterm birth: association between in utero exposure to acute inflammation and severe neurodevelopmental disability at 6 years of age. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:446.e1-11.
- 11) Mu SC, Lin CH, Sung TC, Chen YL, Lin YC, Lee CC, et al. Neurodevelopmental outcome of very-low-birth-weight infants with chorioamnionitis. *Acta paediatr Taiwan* 2007;48:207-12.
- 12) Polam S, Koons A, Anwar M, Shen-Schwarz S, Hegyi T. Effect of chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Pediatr Adolesc Med* 2005;159:1032-5.
- 13) Ogunyemi D MM, Jackson U, Hunter N, Alperson B. The relationship between placental histopathology findings and perinatal outcome in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13:102-9.
- 14) van Vliet EOG, de Kieviet JF, van der Voorn JP, Been JV, Oosterlaan J, van Elburg RM. Placental pathology and long-term neurodevelopment of very preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:489.e1-7.
- 15) Parra-Saavedra M CF, Triunfo S, Savchev S, Pequero A, Nadal A, et al. Neurodevelopmental outcome of near-term small-for-gestational-age infants with and without signs of placental underperfusion. *Placenta* 2014;35:269-74.
- 16) Son SH, Choi KY, Lee JM, Shin SH, Kim C, Kim YJ, et al. Comparison of the incidences of neonatal morbidities by different criteria of histologic chorioamnionitis in extremely

- low gestational age newborns. *Neonatal Med* 2013;20:35-41.
- 17) Yoo C, Jang DG, Jo YS, Yoo J, Lee G. Pathologic differences between placentas from intrauterine growth restriction pregnancies with and without absent or reversed end diastolic velocity of umbilical arteries *Korean J Pathol* 2011;45:36-44.
- 18) Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC pediatr* 2003;3:13.
- 19) Sankilampi U, Hannila ML, Saari A, Gissler M, Dunkel L. New population-based references for birth weight, length, and head circumference in singletons and twins from 23 to 43 gestation weeks. *Ann Med* 2013;45:446-54.
- 20) Bell MJ TJ, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
- 21) Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
- 22) Jobe AH, Ikegami M. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:124-9.
- 23) Almog B, Shehata F, Aljabri S, Levin I, Shalom-Paz E, Shrim A. Placenta weight percentile curves for singleton and twins deliveries. *Placenta* 2011;32:58-62.
- 24) Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC. Choriodecidual infection and preterm birth. *Nutr Rev* 2002;60:S19-25.
- 25) Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, Wand S, Golan A, Bar J. Placental vascular lesion differences in pregnancy-induced hypertension and normotensive fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:561.e1-5.
- 26) Aviram R, T BS, Kidron D. Placental aetiologies of foetal growth restriction: clinical and pathological differences. *Early Hum Dev* 2010;86:59-63.
- 27) Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U, Melderis I, Donders GG. Placental pathology in fetal growth restriction. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2011;155:36-40.
- 28) Rakza T, Magnenant E, Klosowski S, Tourneux P, Bachiri A, Storme L. Early hemodynamic consequences of patent ductus arteriosus in preterm infants with intrauterine growth restriction. *J Pediatr* 2007;151:624-8.
- 29) Been JV, Lievense S, Zimmermann LJ, Kramer BW, Wolfs TGAM. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2013;162:236-42.e2.
- 30) Rezaie P, Dean A. Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *Neuropathology* 2002;22:106-32.
- 31) Savchev S, Sanz-Cortes M, Cruz-Martinez R, Arranz A, Botet F, Gratacos E, et al. Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:201-6.
- 32) Gavilanes AW, Strackx E, Kramer BW, Gantert M, Van den Hove D, Steinbusch H, et al. Chorioamnionitis induced by intraamniotic lipopolysaccharide resulted in an interval-dependent increase in central nervous system injury in the fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:437.e1-8.
- 33) Feldhaus B, Dietzel ID, Heumann R, Berger R. Effects of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha on survival and differentiation of oligodendrocyte progenitors. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:89-96.
- 34) Burd I, Balakrishnan B, Kannan S. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth. *Am J Reprod Immunol* 2012;67:287-94.
- 35) Meyer U, Nyffeler M, Engler A, Urwyler A, Schedlowski M, Knuesel I, et al. The time of prenatal immune challenge determines the specificity of inflammation-mediated brain and behavioral pathology. *J Neurosci* 2006;26:4752-62.
- 36) Redline R, Minich N, Taylor HG, Hack M. Placental lesions as predictors of cerebral palsy and abnormal neurocognitive function at school age in extremely low birth weight infants (<1 kg). *Pediatr Dev Pathol* 2007;10:282-92.
- 37) Nasef N, Shabaan AE, Schurr P, Iaboni D, Choudhury J, Church P, et al. Effect of clinical and histological chorioamnionitis on the outcome of preterm infants. *Am J Perinatol* 2013;30:59-68.
- 38) Eklin S, Mallard C, Leverin AL, Gilland E, Blomgren K, Mattsby-Baltzer I, et al. Bacterial endotoxin sensitizes the immature brain to hypoxic--ischaemic injury. *Eur J Neurosci* 2001;13:1101-6.
- 39) Garnier Y, Coumans AB, Jensen A, Hasaart TH, Berger R. Infection-related perinatal brain injury: the pathogenic role of impaired fetal cardiovascular control. *J Soc Gynecol Investig* 2003;10:450-9.
- 40) Kent A, Lomas F, Hurrien E, Dahlstrom JE. Antenatal steroids may reduce adverse neurological outcome following chorioamnionitis: Neurodevelopmental outcome and chorioamnionitis in premature infants. *J Paediatr Child H* 2005;41:186-90.

= 국 문 초 록 =

목적: 태반은 태아의 성장과 발달에 중요한 역할을 하며 태반의 이상은 사산, 조산, 자궁 내 성장지연을 야기할 수 있다. 초극소 저체중 출생아에서 태반의 병리와 주산기 예후 및 신경학적 발달과의 관계를 알아보고자 하였다.

방법: 2007년 1월부터 2012년 12월까지 서울아산병원에서 출생한 초극소 저체중 출생아를 대상으로 태반 병리를 조사하여 급성 용모양막염, 모성 태반 관류부족, 대조균으로 구분하였다. 이들의 미숙아 동맥관 개존증, 괴사성 장염, 패혈증, 뇌실 내 출혈, 뇌실 주위 백질연화증, 미숙아 망막증, 기관지폐 형성 이상, 사망 여부를 조사하였다. Bayley 영유아 발달검사-II에서 인지발달지수(mental developmental index, MDI) 또는 동작발달지수(psychomotor developmental index, PDI)가 70 미만일 때 중등도 발달지연, 70 이상 85 미만일 때 경도 발달지연으로 정의하였고, 태반 병리에 따른 신경학적 발달지연을 평가하였다.

결과: 총 175명의 초극소 저체중 출생아가 연구에 참여하였고 이들의 평균 재태연령은 27.1 ± 2.5 주, 평균 출생체중은 764.7 ± 152.3 g 이었다. 태반 병리는 모성 태반 관류부족 84명(48.0%), 급성 용모양막염 44명(25.1%), 대조균 47명(26.9%)의 분포를 보였다. 모성 태반 관류 부족군에서 미숙아 동맥관 개존증이 대조군보다 적었고($P=0.011$), 그 외의 질환이나 사망률에는 대조군에 비교했을 때 두 군 모두 차이가 없었다. 이 중 64명이 교정연령 19.9 ± 3.2 개월(15-27개월)에 Bayley 영유아 발달검사-II를 시행하였다. 단변량 분석시, 모성 태반 관류 부족군에서 정상 발달보다 중등도 인지발달지연이 있을 오즈가 대조군에 비해 5.185배 높았다($P=0.036$). 하지만 두위/체중비를 보정한 결과, 모성 태반 관류 부족과 인지발달지연 사이의 연관성의 통계적인 의미가 사라졌다(adjusted odds ratio=4.391, $P=0.075$)

결론: 태반 병리는 초극소 저체중 출생아에서 질병 이환률, 사망률과 관련이 없었으며, 모성 태반 관류 부족이 동반된 군에서 인지발달지연이 증가하는 경향은 있지만 통계적인 의미를 갖지는 못하였다. 하지만 향후 추적 관찰 대상자가 늘고 지속적으로 태반 조직과의 연관성을 찾는다면 태반 병리에서 많은 정보를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

중심 단어: 태반, 용모양막염, 관류 부족, 발달, 초극소 저체중 출생아