



# Neurodevelopmental Outcome of Severe Acidemic Term Infants

Seong Hwan Chang, MD<sup>1</sup>,  
Seung Hee Hong, MD<sup>1</sup>,  
In Ji Hwang, MD<sup>1</sup>,  
Eun Song Song, MD, PhD<sup>1,2</sup>,  
Young Youn Choi, MD, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics,  
Chonnam National University  
Children's Hospital, Gwangju;

<sup>2</sup>Department of Pediatrics,  
Chonnam National University  
Medical School, Gwangju, Korea

**Objective:** This study aimed to evaluate the perinatal factors associated with neonatal mortality and neurologic morbidity in term infants with severe acidosis.

**Methods:** We retrospectively reviewed the data of term infants with severe acidosis from January 2012 to December 2016. Severe acidosis was defined as initial pH of less than <7.0 and base excess  $\geq -12$  mmol/L. We searched the clinical characteristics, morbidities of mother and infants, and neuroimaging results. Also infants were divided by neurodevelopmental impairment and evaluated the relating perinatal factors.

**Results:** Twenty three term infants had severe acidosis. Meconium stained amniotic fluid was found in 43.5% and neonatal resuscitation with positive pressure ventilation and endotracheal intubation was needed in 43.5% and 26.1%. Among 8 infants with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), stage 2 or higher were 87.5%. Four infants (17.4%) showed abnormal brain imaging taken before discharge. On the analysis, the longer duration of invasive mechanical ventilation ( $P=0.049$ ) and increased need for gavage feeding ( $P=0.021$ ) were found in neurodevelopment impairment group.

**Conclusion:** The presence of HIE and abnormal findings of brain imaging before discharge were found to be associated with abnormal neurodevelopmental outcome in term infants with severe acidosis. Even if the brain imaging test was normal, we should consider the long-term follow-up of severe acidemic term infants.

**Key Words:** Acidosis, Child development, Term birth

**Received:** 1 October 2018

**Revised:** 13 October 2018

**Accepted:** 18 October 2018

## Correspondence to

Eun Song Song, MD, PhD  
Department of Pediatrics, Chonnam  
National University Children's Hospital,  
Chonnam National University Medical  
School, 42 Jebong-ro, Dong-gu,  
Gwangju 61469, Korea

**Tel:** +82-62-220-6641

**Fax:** +82-62-222-6103

**E-mail:** essong@jnu.ac.kr

Copyright© 2019 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.

## 서론

출생 시의 심한 산증은 저산소성 허혈성 뇌병증(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)을 보인 만삭아에서 나쁜 신경발달 및 사망을 예측하는 중요한 예측인자로 알려져 있다.<sup>1</sup> Malin 등<sup>2</sup>은 체격적 고찰과 메타분석을 통하여 제대 정맥의 pH나 제대 동맥의 염기 결핍(base deficit)보다 제대 동맥의 낮은 pH가 뇌실 내 출혈(intraventricular hemorrhage, IVH), 뇌실 주위 백질 연화증(periventricular leukomalacia, PVL) 및 뇌성마비(cerebral palsy, CP)와 같은 나쁜 신경학적 예후와 밀접한 연관이 있다고 하였다. 그러나 현실적으로 제대 혈액을 이용한 가스분석이 가능하지 않는 경우가 많고, 실제 HIE나 심한 IVH를 가진 신생아들의 상당수가 제대혈 가스분석에서 정상 소견을 보이는 경우가 있어<sup>3,4</sup> 제대 혈액을 이용한 출생 시 산증의 평가는 신생아의 동, 정맥혈 또는 말초혈액을 이용한 가스분석으로 대체되어 평가 시행되고 있다.

실제 임상에서는 예상 밖으로 출생 시 또는 출생 직후 산증을 보인 신생아들을 접하게 되고 이러한 환아들의 이환율과 사망률 그리고 신경학적 예후에 많은 차이가 있음을 경험하게 된다. Gaudier 등<sup>5,6</sup>은 산-염기 이상이 신생아의 나쁜 신경학적 예후와 관련이 있으나 사망과의 연관성을 찾지 못하였다고 발표하였고, Victory 등<sup>7</sup>은 산증으로 인하여 IVH 또는 PVL의 위험이 증가하지만 신경학적 평가 점수 및 신생아 사망과는 유의한 연관성을 찾지 못하였다고 기술하였다. 본 연구는 pH가 7.0 미만의 심한 산증을 보인 만삭아를 대상으로 사망 그리고 신경학적 예후와의 관련성을 알아보고 심한 산증에 영향을 미치는 주산기 인자와 임상

양상을 분석하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2012년 1월부터 2016년 12월까지 5년 동안 전남대학교병원 신생아 중환자실에 입원한 임신나이 37주 이상의 만삭아 중 출생 시 심한 산증을 보인 환아들을 대상으로 하였다. 원내 분만을 대상으로 하여 지역 분만 전문병원에서 출생 후 본원으로 전원된 원외 출생아는 대상에서 제외하였으며, 출생 당일 사망한 1명도 제외하였다. 검체는 출생 후 첫 번째 시행된 동맥혈 가스 분석을 기준으로 하였으며, 심한 산증은 pH가 7.0 미만과 염기과잉(base excess, BE)이  $-12$  mmol/L 이상을 모두 충족하는 경우로 정의하였다.

### 2. 방법

대상 환아들의 의무기록지를 후향적으로 조사하여 산모와 신생아들의 주산기 인자들을 조사하였다. 환아의 임상적 특성으로 임신나이, 출생 체중, 성별, 부당 경량아 유무, 1분 및 5분 아프가 점수, 분만장에서의 신생아 소생술 유무, 신생아 중환자실까지 이동 시간, 입원 시 체온 등을 조사하였다. 산모의 나이, 분만력, 당뇨병 임신, 고혈압, 양수 과다증, 양수 과소증, 태반 출혈 및 조직학적 용모양막염 등의 산과적 정보를 수집, 분석하였다. 출생 후 첫 번째 시행된 동맥혈 혈액 가스검사의 pH, BE값을 조사하였다.

환아들의 입원 기간 중 HIE 유무, 침습적 인공호흡기 치료 기간, 경구 수유 가능 여부, 입원 기간, 사망 여부 등을 조사하였다. HIE의 진단기준은 출생 후 불안, 기면, 혼수 등의 의식의 변화와 경련, 무호흡 등의 명백한 뇌증이 있으면서 출생 후 5분 아프가 점수가 7점 미만, 분만 중 신생아에 위협을 초래하는 주요 사건(intrapartum sentinel events) 중에 하나 이상이 있는 경우로 하였다.<sup>8</sup>

신생아 중환자실 입원 기간 중 모든 환아들에서 뇌 초음파가 시행되었고, 경련을 보인 환아에서는 뇌파(electroencephalography)가 시행되었다. 뇌 초음파에서 이상 소견을 보이거나 HIE로 진단된 환아의 경우 퇴원 전 뇌 컴퓨터 전산화단층촬영(computed tomography, CT) 또는 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 시행하여 뇌 손상 유무와 병변의 위치 그리고 범위를 확인하였고, 모든 환아들에게 퇴원 전 청력검사를 시행하였다.

퇴원 후 외래에서 대상 환아들의 신경발달 예후를 평가하

였다. 신경발달 평가는 신경학적 진찰로 뇌신경발달의 이상을 판단하였고, CP는 사지 중 어느 하나가 비진행형인 경직성(spastic) 또는 근이상성(dystonic) 근육 수축 또는 자세 유지장애 및 운동장애가 있는 경우로 하였다. 퇴원 전 청력검사(automatic auditory brainstem response)를 시행하고 이상이 있는 경우 이비인후과에 의뢰하여 추가로 시행한 확진검사(auditory steady-state responses와 brainstem evoked response audiometry)에서 생후 6개월까지 지속적으로 이상이 있을 때 감각신경성 난청으로 진단하였다. 발달 지연, CP와 감각신경성 난청 중 하나 이상이 있으면 나쁜 신경발달(poor neurodevelopmental outcome)을 가지는 것으로 정의하였다. 신경발달 예후 평가에서 정상 발달을 보이는 군과 불량한 신경발달을 보이는 군으로 나누어 이에 영향을 미치는 주산기 인자와 임상 양상의 차이를 분석하였다.

### 3. 통계 분석

본 연구에서 통계분석은 SPSS Statistics version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고 Student *t*-test, Pearson's Chi-square test 분석을 시행하였다. 관찰값은 기대빈도(%), 평균±표준편차로 표시하였고, *P*값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판단하였다.

## 결과

### 1. 산모와 신생아의 임상적 특성

심한 산증을 보인 대상 환아는 총 23명이었다. 평균 임신나이는  $38.6 \pm 1.2$ 주, 평균 출생 체중은  $3,082.2 \pm 425.6$  g이었고, 이 중 임신나이 37주에서 38주까지의 조기 만삭아(early term)는 12명(52.2%), 임신나이 39주에서 40주까지의 만삭아(full term)는 10명(43.5%), 임신나이 41주의 만삭아(late term)는 1명(4.3%)이었다. 남아가 12명(52.2%)으로 남녀의 차이는 없었고, 총 대상아 중 1명만이 부당 경량아(small for gestational age)였고, 나머지 22명 모두 적정 체중아였으며 다태아는 2명(8.7%)이었다. 1분과 5분 아프가 점수는 각각  $5.1 \pm 2.7$ 점,  $6.3 \pm 2.6$ 점이었고, 출생 직후 산소 투여는 19명(82.6%)에서 시행되었으며, 양압 환기 이상의 신생아 소생술은 10명(43.5%)에서, 추가적으로 기관 내 튜브 삽관은 6명(26.1%), 심장 마사지는 1명(4.3%)에서 시행되었다. 분만장에서 신생아 중환자실까지의 이동 시간은 평균  $7.9 \pm 4.4$ 분이 소요되었고, 신생아 중환자실 입실 시 액와에서 측정된 체온을 기준으로  $36.5^\circ\text{C}$  미만의 체온 저하는 4명(17.4%)에서만 측정되었는데, 모두  $36.0$ – $36.5^\circ\text{C}$  사이의 한

**Table 1.** Demographic Characteristics of Severe Acidemic Term Infants by Neurodevelopmental Impairment

	Total (n=23)	Abnormal (n=5)	Normal (n=17)	P-value
Gestational age (week)	38.6±1.2	38.6±1.2	38.6±1.3	0.989
Birth weight (g)	3,082.2±425.6	3,168.0±300.5	3,024.1±448.4	0.493
SGA	1 (4.3)	0 (0)	1 (5.9)	1.000
Male	12 (52.2)	2 (40.0)	9 (52.9)	0.613
Multiple gestation	2 (8.7)	1 (20.0)	1 (5.9)	0.362
Apgar score				
1 minute	5.1±2.7	4.0±2.2	5.4±2.8	0.359
5 minutes	6.3±2.6	6.4±1.5	6.2±3.0	0.901
Resuscitation				
Oxygen uses	19 (82.6)	4 (80.0)	14 (82.4)	0.905
PPV	10 (43.5)	2 (40.0)	8 (47.1)	0.781
Intubation	6 (26.1)	2 (40.0)	4 (23.5)	0.473
Cardiac compression	1 (4.3)	0 (0)	1 (5.9)	1.000
Transport time to NICU (minutes)	7.9±4.4	8.6±1.5	7.9±5.0	0.744
Hypothermia at admission				
Cold stress	4 (17.4)	0 (0)	4 (23.5)	0.999
Initial pH	6.9±0.1(6.722-6.995)	6.9±0.1 (6.722-6.942)	6.9±0.1 (6.728-6.995)	0.188
Initial BE (mmol/L)	-17.5±4.1	-19.4±5.3	-17.1±3.8	0.270

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

Abbreviations: SGA, small for gestational age; PPV, positive pressure ventilation; NICU, neonatal intensive care unit; BE, base excess.

냉 스트레스(cold stress)로 36.0℃ 미만의 중등도 체온 저하(moderate hypothermia)는 관찰되지 않았다. 모든 환자에서 출생 30분 이내에 첫 동맥혈 가스분석 검사가 시행되었고, pH는 평균 6.9±0.1, BE는 -17.5±4.1 mmol/L이었다(Table 1).

산모 23명 중 19명(82.6%)이 초산부였고, 4명에서만 제왕절개술이 시행되고 나머지 19명(82.6%)에서 질식분만으로 분만이 진행되었다. 양수 과다증은 없었으며 양수 과소증은 3명(13.0%)에서 관찰되었고, 당뇨와 고혈압 동반 임신의 경우 각각 5명(21.7%), 7명(30.4%)에서 동반되었다. 양수 내 태변 착색은 10명(43.5%)에서 관찰되었고 태반 출혈, 태반 박리, 자궁 파열, 제대 탈출의 응급 상황을 보이는 경우는 없었다. 태반 조직검사에서 융모양막염은 2명(8.7%), 경색은 9명(39.1%)에서 진단되었다(Table 2).

## 2. 이환율과 뇌 영상검사 결과

대상 환자 중에 신생아 중환자실 입원 기간 사망은 없었으나 추후 외래 추적관찰 15개월 경에 감염성 심내막염으로 사망한 환자가 1명 있었다. 생후 첫 날 침습적 인공호흡기 치료를 받았던 환자가 10명(43.5%)이었으나 이 중 인공 폐 계면활성제 투여는 1명에서만 필요로 하였고, 7명은 수 시간 이내에 인공호흡

**Table 2.** Maternal Characteristics of Severe Acidemic Term Infants by Neurodevelopmental Impairment

	Total (n=23)	Abnormal (n=5)	Normal (n=17)	P-value
Age (years)	32.0±4.0	31.4±3.8	32.0±4.1	0.761
Obesity (pregravid BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup> )	2 (8.7)	1 (20.0)	1 (5.9)	0.362
Nulliparous	19 (82.6)	4 (80.0)	14 (82.4)	0.905
Cesarean section	4 (17.4)	1 (20.0)	3 (17.6)	0.905
Oligohydramnios	3 (13.0)	1 (20.0)	2 (11.8)	0.641
Gestational diabetes	5 (21.7)	0 (0)	4 (23.5)	0.999
Preeclampsia/eclampsia	7 (30.4)	2 (40.0)	5 (29.4)	0.656
Fetal distress	4 (17.4)	1 (20.0)	3 (17.6)	0.905
MSAF	10 (43.5)	3 (60.0)	7 (41.2)	0.463
Histologic chorioamnionitis	2 (8.7)	0 (0)	2 (11.8)	0.999
Placental infarction	9 (39.1)	3 (60.0)	6 (35.3)	0.999

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

Abbreviations: BMI, body mass index; MSAF, meconium stained amniotic fluid.

기 이탈이 가능하였다. HIE는 8명에서 진단되었고, 이 중 stage 1은 1명(12.5%), stage 2는 6명(75.0%), stage 3은 1명(12.5%)이었다(Table 3).

뇌 초음파는 대상아 모두에서 생후 첫째 날에 시행되었고, 이

**Table 3.** Neonatal Morbidities by Neurodevelopmental Impairment

	Total (n=23)	Abnormal (n=5)	Normal (n=17)	P-value
Use of surfactant	1 (4.3)	1 (20.0)	0 (0)	1.000
Invasive ventilation on 1st day	10 (43.5)	3 (60.0)	7 (41.2)	0.463
HIE	8 (34.8)	3 (60.0)	5 (29.4)	0.225
Stage 1	1 (12.5)	0 (0)	1 (20.0)	1.000
Stage 2	6 (75.0)	2 (66.7)	4 (80.0)	0.473
Stage 3	1 (12.5)	1 (33.3)	0 (0)	1.000
Mechanical ventilation (day)	1.2±1.8	3.0±3.0	0.7±1.0	0.049
Need for tube feeding	4 (17.4)	3 (60.0)	1 (5.9)	0.021
Tube feeding until discharge	2 (8.7)	1 (20.0)	1 (5.9)	0.362
Duration of hospital stay (day)	10.3±8.6	18.0±13.1	8.1±5.2	0.067

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

Abbreviation: HIE, hypoxic ischemic encephalopathy.

중 10명(43.5%)에서 추가적으로 뇌 MRI가 촬영되었으며, 2명(8.7%)에서 뇌 CT가 촬영되었다. 뇌 영상검사 결과 두개골 골절과 뇌 외부 출혈(두혈종, 경막하 출혈, 지주막하 출혈, 모상건막하 출혈)을 제외한 비정상 소견은 총 4명(17.4%)에서 진단되었고 모두 HIE로 판독되었다.

### 3. 신경발달 예후 평가(Tables 1-3)

퇴원 이후 외래에서의 추적관찰은 1명을 제외하고 총 22명에서 최소 12개월에서 최대 60개월로 시행되었다. 이 1명은 연고지 관계로 생후 3개월까지만 추적관찰이 되어 신경발달 예후 평가는 추적관찰이 가능하였던 22명을 대상으로 비교, 분석하였다. 비정상 뇌 영상검사 소견을 보인 환자 4명 중 뇌성마비는 3명(75.0%), 감각신경성 난청은 2명(50.0%)이었다. 퇴원 시 정상 뇌 영상검사 소견을 보인 환자 19명 중 외래 추적관찰에서 신경발달이 정상인 경우는 17명(89.5%), 비정상인 경우는 2명(10.5%)이었다.

신경발달 차이를 보인 두 군 간에 산모의 나이, 체질량 지수(body mass index, BMI), 분만 방법, 당뇨병 임신 및 고혈압 등의 차이는 없었으며 태아곤란과 양수 내 태변 착색의 차이도 없었다. 태반 조직검사에서 진단된 융모양막염은 2예 모두 정상 신경발달군이었으며, 태반 경색은 총 9예에서 진단되었는데 비정상 신경발달을 보이는 군에서 3명(60.0%)으로 조금 높게 조사되었다. 두 군 간 평균 임신나이의와 출생 체중의 차이는 없었으며 성별과 부당 경량아, 다태아 빈도에서도 차이가 없었다. 1분 아프가 점수와 5분 아프가 점수는 모두 비정상 신경발달을 보이는 군에서 낮은 점수를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 출생 직후 시행된 신생아 소생술의 경우 비정상 신경발

달을 보이는 군에서 양압 환기 이후 기관 내 튜브 삽관의 비율이 더 높았으나 역시 통계적으로 유의하지는 않았다. 분만장에서 신생아 중환자실까지의 이동 시간은 비정상 신경발달군에서 다소 시간이 소요되었으나 통계적으로 차이는 없었고 입실 시 36.5℃ 미만의 체온 저하는 관찰되지 않았다. 동맥혈 혈액가스분석에서 pH, BE 모두 낮았으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 비정상 신경발달군에서 출생 첫날 침습적 인공호흡기 및 인공 폐 계면활성제의 사용 빈도가 정상군보다 더 높았으나 통계학적 유의성은 없었다. 그러나 신생아 중환자실 퇴원 시까지 총 인공호흡기 치료 기간( $P=0.049$ )과 튜브영양(gavage feeding)을 필요로 하는 빈도는 비정상 신경발달군에서 통계적으로 유의하게 더 높았다( $P=0.021$ ) (Tables 1, 2).

## 고찰

주산기 가사는 태반 혈류의 중단으로 태아의 저산소증(hypoxia), 고탄산증(hypercarbia) 그리고 산증을 초래하는데 태아는 이러한 질식에 대처하고 중요한 장기 기능을 보존할 수 있게 하는 순환(circulatory) 및 비순환(noncirculatory) 적응 메커니즘이 존재한다. 그러나 중증 또는 장기간의 손상으로 이러한 보상 메커니즘이 실패하여 저산소성 허혈성 상해가 초래된다.<sup>9</sup> 주산기 가사는 신생아 사망 이외에도 HIE, 경련 그리고 IVH 등과 같은 조기 신생아 이환율의 가장 중요한 원인이 되고, 생존 하더라도 생존아의 20-40%가 신경학적 후유증과 신경발달 장애를 가진다.<sup>10-12</sup>

신생아의 사망 또는 나쁜 신경학적 예후를 예측할 수 있는 태아기 또는 주산기의 여러 지표들이 연구되어 왔고, 이 중 제대 동맥혈의 산증은 산증의 정도에 따라 보고마다 차이는 있으나 신생아 사망 또는 단기, 장기 예후에 영향을 끼친다는 연구가 꾸준히 보고되고 있다.<sup>13-15</sup> Matsuda 등<sup>13</sup>은 심한 뇌성마비로 진단된 환아들의 제대 동맥혈 검사상 67.9%의 많은 수에서 pH가 7.0 미만의 심한 산증을 보고하였고, 태반 조기 박리를 낮은 pH와 가장 관련 있는 요인으로 언급하였다. 본 연구에서는 분만 전 태아 감시로 시행한 비스트레스 검사, 생물리학 계수, 심박수의 이상을 보인 태아곤란을 조사하였고, 연구대상 신생아의 4명(17.4%)에서 이러한 태아곤란의 소견을 보였다. 양수 내 태변 착색은 10명(43.5%)으로 비교적 높은 빈도로 조사되었으나 태반 박리, 자궁 파열, 제대 탈출 등의 중요한 산과적 합병증을 보인 예는 없었다. 아프가 점수는 만삭아에서 예후를 예측하는 지표로 사용되고 있으며 특히 5분 아프가 점수가 0-3인 경우 신생아 사망의 중요한 예후 예측인자로 알려져 있다. 본 연구에서의 대상 환아들의 평



군 아프가 점수는 1분  $5.1 \pm 2.7$ 점, 5분  $6.3 \pm 2.6$ 점이었다. 태반 조직검사는 산모와 신생아에게 예측하지 못한 불량한 예후를 보이는 경우 종종 유용한 정보를 제공해 주는데, 태반 자체 또는 이차적으로 발생하는 병변을 알려주는 것 이외에도 자궁 내 환경에 대한 이해를 돕게 해준다. 신생아 뇌증은 심한 용모 부족, 만성 혈관 혈전 등과 연관이 있고, 만삭아의 뇌성마비는 태아 혈전성 혈관병증, 심한 용모양막염, 다발성 태반 병리 등과 임상 병리적으로 연관이 있음이 보고되어 있다.<sup>16,17</sup> 본 연구에서는 대상아들 모두에서 태반 조직검사가 시행되었으며 용모양막염 2명(8.7%), 경색 9명(39.1%)을 확인할 수 있었다. 불량한 신경발달을 보인 군에서 태반 경색의 발생 빈도가 더 높았고 용모양막염은 보고되지 않아 기존의 보고와는 차이가 존재하였다.

Johansson 등<sup>18</sup>은 산모의 과체중과 비만이 분만 중 태아의 산증의 위험을 증가시킨다고 보고하였는데, 84,785명의 만삭아를 대상으로 진행한 population-based cohort study에 따르면 제대 동맥혈 가스분석에서 pH < 7.1 미만의 태아 산증의 발생 빈도가 정상 체중군에 비하여 BMI가 25 이상 30 미만인 산모에서 odds ratios (OR)가 1.35 (95% confidence interval [CI] 1.23-1.47), BMI가 30 이상 35 미만과 35 이상의 초고도 비만에서는 각각 OR=1.46 (95% CI 1.27-1.69), OR=1.75 (95% CI 1.42-2.15)로 증가하였다고 제시하였다. 본 연구에서도 산모의 체중과 비만도를 조사하여 분석하였으나 그 수가 2명으로 적어 관련성을 분석하기에는 한계가 있었다.

현재 치료가 크게 발전하였음에도 불구하고 출생 전후기 가사는 많은 경우에 예측이 불가능하다. 따라서 가사가 동반된 신생아는 보존적 지지 치료가 중요하며, 적응증에 해당하는 경우 치료적 저체온증을 유도할 수 있다. 이러한 치료적 저체온증은 이미 신경보호 효과가 확인된 안전한 표준 치료법으로 확립되어 있고, 대규모 다기관 무작위 대조 임상 시험에서 저체온요법은 중등도 혹은 중증 HIE 신생아의 사망률과 생후 18개월의 중증 장애의 발생 빈도를 의미 있게 감소시켰으며,<sup>19-21</sup> 저체온요법의 신경보호 효과는 학동기까지도 유효하다는 보고도 있었다.<sup>22</sup> 본원의 경우도 적응증에 해당되는 경우 선택적 두부 저체온요법을 시행하고 있으나, 해당 장비의 도입이 2015년 6월로 대상 환자 중 이 시기 이전의 중등도 또는 중증 HIE 환자의 경우 장기 치료를 시행하지 못하였다.

HIE 환자의 신경학적 예후를 예측하는 데에는 임상적 소견이 가장 중요한 것으로 알려져 있으나 그 외에 예후 예측을 위한 객관적인 검사가 시행되고 있다.<sup>23,24</sup> 뇌 MRI는 뇌 손상의 위치와 범위, 형태와 중증도를 파악하는데 가장 널리 이용되는 검사이며, 이를 통하여 손상의 원인 및 시기를 추정할 수 있을 뿐 아니라 추후 신경발달의 예측에도 도움이 된다.<sup>25</sup> 본 연구의 경

우 MRI를 포함한 뇌 영상검사에서 비정상 소견을 보였던 4명 모두에서 이전에 기술한 바와 같이 발달 지연, 뇌성마비, 감각신경성 난청 등의 나쁜 신경학적 예후를 보였고, 정상 소견을 보였던 19명 중 2명에서 발달 지연을 보였다. 심한 산증을 보인 경우에도 퇴원 시 정상 뇌 MRI 소견을 보이고 추적관찰에서도 양호한 신경발달을 보인 환자가 있었으나 본 연구 대상 신생아들의 경우 추적관찰 기간이 만 3세까지 제한되어 있어 심한 산증과 뇌 MRI 소견 및 신경발달에 관련성을 명확히 파악하기 위하여 장기적 추적관찰이 필요할 것으로 사료된다. 실제 van Kooij 등<sup>26</sup>은 뇌병증을 보였던 신생아를 대상으로 한 연구에서 정상 및 국소적인 백질 손상의 MRI를 보였어도 9-10세경까지 추적관찰하였을 경우에 신경발달 장애가 생길 수 있는 것을 보고한 바 있다. 심한 산증을 보인 신생아에서 불량한 신경발달을 초래하는 주요한 산모와 신생아의 임상적 특성 및 주요한 산과적 합병증 등을 조사하였으나 본 연구에서는 예측 가능한 위험인자를 찾기가 어려웠다.

연구의 제한점으로는 모집단 선정을 본원에서 출생한 만삭아로 한정하여 연구 대상 환자 수가 적었다는 점이다. 심한 산증을 보인 만삭아 중 많은 수가 지역 분만 전문병원에서 출생 후 전원된 경우로 신생아 소생술의 평가와 시행이 각 병원마다 차이가 있고 출생 후 전원까지의 시간에 많은 차이가 있어 제외하였다. 또한 대규모의 전향적인 연구가 아닌 단일 기관의 의무기록을 후향적으로 분석한 점도 한계점이다. 본 연구는 심한 산증을 보인 만삭아에서 실제 임상에서 신경발달 예후에 차이가 있음을 경험하여 퇴원 전 시행한 뇌 영상검사 결과와 외래에서 신경발달을 평가하여 이에 영향을 미치는 주산기 인자를 비교하였으나 명확한 원인을 파악하지 못하였다. 따라서 향후 보다 장기적 예후를 포함한 전향적인 다기관 연구가 필요하리라 생각된다.

## References

- 1) Ambalavanan N, Carlo WA, Shankaran S, Bann CM, Emrich SL, Higgins RD, et al. Predicting outcomes of neonates diagnosed with hypoxemic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2006;118:2084-93.
- 2) Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1471.
- 3) Randolph DA, Nolen TL, Ambalavanan N, Carlo WA, Peralta-Carcelen M, Das A, et al. Outcomes of extremely low birthweight infants with acidosis at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F263-8.
- 4) Yeh P, Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples. *BJOG* 2012;119:824-31.

- 5) Gaudier FL, Goldenberg RL, Nelson KG, Peralta-Carcelen M, Johnson SE, DuBard MB, et al. Acid-base status at birth and subsequent neurosensory impairment in surviving 500 to 1000 gm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:48-53.
- 6) Gaudier FL, Goldenberg RL, Nelson KG, Peralta-Carcelen M, DuBard MB, Hauth JC. Influence of acid-base status at birth and Apgar scores on survival in 500-1000-g infants. *Obstet Gynecol* 1996;87:175-80.
- 7) Victory R, Penava D, Da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to neonatal morbidity for infants delivered preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:803-7.
- 8) Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:587-95.
- 9) Rainaldi MA, Perlman JM. Pathophysiology of birth asphyxia. *Clin Perinatol* 2016;43:409-22.
- 10) Simon NP. Long-term neurodevelopmental outcome of asphyxiated newborns. *Clin Perinatol* 1999;26:767-78.
- 11) Suarez-Easton S, Hosary S, Zafran N, Garimi G, Felszer C, Salim R. Peripartum events associated with severe neurologic morbidity and mortality among acidemic neonates. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:877-83.
- 12) Adhikari S, Rao KS. Neurodevelopmental outcome of term infants with perinatal asphyxia with hypoxic ischemic encephalopathy stage II. *Brain Dev* 2017;39:107-11.
- 13) Matsuda Y, Umezaki H, Ogawa M, Ohwada M, Satoh S, Nakai A. Umbilical arterial pH in patients with cerebral palsy. *Early Hum Dev* 2014;90:131-5.
- 14) Victory R, Penava D, Da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2021-8.
- 15) Diviney M, Pinnamaneni R, Murphy JF, Lynch B, Rushe H, Madigan C, et al. Neurodevelopmental outcome at seven years in term, acidotic newborns. *Ir Med J* 2015;108:106-9.
- 16) Avagliano L, Locatelli A, Danti L, Felis S, Mecacci F, Bulfamante GP. Placental histology in clinically unexpected severe fetal acidemia at term. *Early Hum Dev* 2015;91:339-43.
- 17) Frank CM, Nikkels PG, Harteman JC, van Haastert IC, Benders MJ, Koopman-Elseboom C, et al. Placental pathology and outcome after perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia. *J Perinatol* 2016;36:977-84.
- 18) Johansson S, Sandström A, Cnattingius S. Maternal overweight and obesity increase the risk of fetal acidosis during labor. *J Perinatol* 2018;38:1144-50.
- 19) Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomized trial. *Lancet* 2005;365:663-70.
- 20) Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349-58.
- 21) Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353:1574-84.
- 22) Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:140-9.
- 23) Nevalainen P, Marchi V, Metsäranta M, Lönnqvist T, Toiviainen-Salo S, Vanhatalo S, et al. Evoked potentials recorded during routine EEG predict outcome after perinatal asphyxia. *Clin Neurophysiol* 2017;128:1337-43.
- 24) Satriano A, Pluchinotta F, Gazzolo F, Serpero L, Gazzolo D. The potentials and limitations of neuro-biomarkers as predictors of outcome in neonates with birth asphyxia. *Early Hum Dev* 2017;105:63-7.
- 25) Walsh BH, Inder TE. MRI as a biomarker for mild neonatal encephalopathy. *Early Hum Dev* 2018;120:75-9.
- 26) van Kooij BJ, van Handel M, Nievelstein RA, Groenendaal F, Jongmans MJ, de Vries LS. Serial MRI and neurodevelopmental outcome in 9- to 10-year-old children with neonatal encephalopathy. *J Pediatr* 2010;157:221-7.