

## 태아기 신생아 뇌실내 출혈

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과, 진단방사선과\*

진현승 · 박경아 · 구현우\* · 윤종현\* · 김애란 · 김기수 · 피수영

### Intrauterine Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants

Hyun-Seung Jin, M.D., Kyeng-Ah Park, C.N.S., Hyun-Woo Goo, M.D.\*  
Jong-Hyun Yoon, M.D.\*, Ellen Ai-Rhan Kim, M.D.  
Ki-Soo Kim, M.D. and Soo-Young Pi, M.D.

Department of Pediatrics, Department of Radiology\*, Asan Medical Center,  
College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

**Purpose :** To determine incidence, characteristics and risk factors associated with intrauterine intraventricular hemorrhage(IU-IVH) among premature infants.

**Methods :** The medical records of infants with intraventricular hemorrhage(IVH) admitted to the neonatal intensive care unit of Asan Medical Center from January 1999 to June 2003 were reviewed retrospectively. Infants whose IVH with cystic change were detected within five days of life were defined as the IU-IVH group. The control group included those without any IVH. Various maternal and neonatal factors were evaluated between the IU-IVH and control groups, and risk factors for IU-IVH were identified using multiple logistic regression analysis.

**Results :** The incidence of IU-IVH was 49/1024(15.9%). Mothers who are younger, primiparous, use less antenatal steroid, and neonates with greater incidence of neonatal respiratory distress syndrome, had higher incidences of IU-IVH compared to neonates with normal neurosonography. Risk factors associated with IU-IVH included neonatal respiratory distress syndrome and placenta infarct by placenta biopsy. Most infants with IU-IVH were  $\geq 1,501$  g,  $\geq 34$  weeks gestational age and had low grade IVH. The size of the cysts associated with IU-IVH remained the same or disappeared in 96%. IU-IVH does not seem to affect short-term neurodevelopmental outcome although a longer period of follow-up is needed.

**Conclusion :** IU-IVH occurred mostly in  $\geq 1,501$  g,  $\geq 34$  weeks infants with grade I IVH without developmental delays. However, the high incidence of total IVH merits more attention in terms of awareness of its existence as an unusual IVH among premature infants. (Korean J Pediatr 2005;48: 27-33)

**Key Words :** Intraventricular hemorrhage, Intrauterine, Cystic change, Risk factors, Prematurity

### 서 론

미숙아에 발생하는 뇌실내 출혈은 출혈 정도가 심할 경우에는 이와 동반되는 심각한 합병증 때문에 중요한 임상적 의의를 가진다. 뇌실내 출혈의 발생빈도는 출생시 체중과 반비례의 상관관

계를 가지며, 발생기전은 확실하지 않으나, 미숙아, 산통, 태아가사, 소생술 시행, 기흉, 인공호흡기 치료력 등 위험요소를 지닌 환자의 뇌 미세혈관 및 주위조직이 치밀하지 않은 특성을 지닌 배아기질(germinal matrix)의 혈관들에 대한 혈류조절이 잘 이루어지지 않아서 발생하는 것으로 추정하고 있다<sup>1)</sup>. 출혈의 정도에 따라 뇌실내 출혈이 일어난 환아는 무증상을 보일 수도 있고, 보챔, 기면, 무호흡, 경련 등의 증상을 보이며, 이후 신경학적 예후는 정상에서부터 중요한 신경학적 결손을 보일 수 있으며 심한 경우 사망까지 초래된다<sup>2-5)</sup>.

뇌실내 출혈의 발현시기는 생후 1일째 50%가 발생하고 생후 2일째 25%, 생후 3일째 15%, 생후 4일 이후에 나머지 10%가 발생하며, 발생 후 3-5일 동안 대략 20-40%에서 진행되는 것으

본 논문은 2003년 제53차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표되었음.

접수 : 2004년 8월 20일, 승인 : 2004년 9월 23일  
책임저자 : 김애란, 울산대 서울아산병원 소아과  
Correspondence : Ellen Ai-Rhan Kim, M.D.  
Tel : 02)3010-3382 Fax : 02)3010-6978  
E-mail : arkim@amc.seoul.kr

로 알려져 있으며, 수일에서 수주내 출혈 부위내에 양성 변화의 과정을 겪게 된다<sup>1)</sup>.

지난 몇 년간 저자들은 본원 신생아 집중치료실에서 실시한 첫 뇌초음파 검사 상에서 뇌실내 출혈과 함께 이미 양성 변화를 보인 환아들을 다수 발견할 수가 있었는데, 출혈과 동반된 양성 변화는 출혈이 나타난지 대부분 2-3주 이후에 나타나는 것으로 보아 이들은 출생 전, 즉 태아기에 이미 뇌실내 출혈(intrauterine intraventricular hemorrhage, IU-IVH)을 보인 환아들로 가정할 수 있다는 전제 하에 본 연구에서는 이러한 특이한 모집단에 속해 있는 미숙아에서의 태아기 뇌실내 출혈의 발생빈도와 특성을 알아보고, 정상 뇌초음파 소견을 가진 신생아와 비교하여 위험인자 및 이와 관련된 신경발달학적 예후에 대해 알아보고자 하였다.

**대상 및 방법**

1999년 1월부터 2003년 6월까지 54개월 동안 본원 신생아 집중치료실에 입원 또는 전원된 환아 총 2,955명 중 뇌초음파를 실시한 1,024명을 연구대상으로 삼았다. 조사기간 중 뇌실내 출혈을 가진 환아의 수는 총 309명이었다. 이중 생후 5일 이내 실시한 첫 뇌초음파 검사상 양성병변을 동반한 뇌실내 출혈을 가진 환아 49명과 같은 연구 기간 중 뇌초음파 검사상 정상 소견을 보인 68명을 대조군으로 하여 두 군간의 여러 산전 요인 및 신생아 요인에 대한 차이점을 알아보고 태아기 뇌실내 출혈을 유발시킬 수 있는 위험인자에 대해 분석을 입원 기록지를 토대로 조사하였다. 퇴원 후 외래 추적관찰은 신생아학과 전문의 및 재활의학과 전문의에 의하여 Denver Developmental Screening Test(DDST)를 시행했으며 이를 바탕으로 두 군간에 신경학적 예후의 차이를 분석하였다. 참고로 본원 신생아 집중치료실에서 뇌초음파 검사는 재태연령 34주 미만인 모든 미숙아 및 기타 뇌초음파 검사 적응증이 되는 경우에 생후 3일째와 생후 7일째 실시하고 있으며, 만약 두초음파에서 정상이면 생후 21일에서 한달째 추적검사를 시행하고 뇌실내 출혈을 포함한 이상 소견을 보이면 1주 간격으로 추적검사를 실시하고 있다. 모든 초음파 검사소견은 두 명의 소아 진단방사선과 전문의에 의해 공동으로 재검토되었다.

통계적 방법은 SPSS 10.0(SPSS Inc. Chicago, USA) 프로그램을 이용하였으며 두 군간의 차이점에 대해서는 Fisher's exact test와 Chi-square test를 시행하였고, 태아기 뇌실내 출혈을 일으킬 수 있는 위험인자의 분석을 위하여 multivariable logistic regression analysis를 시행하였다. 각각에 대하여 P value가 0.05 이하일 경우에 통계적 의의를 두었다.

**결 과**

**1. 태아기 뇌실내 출혈을 포함한 뇌실내 출혈군의 출생시 체중과 임신주수에 따른 출혈 정도**

조사 기간 중 뇌초음파 검사를 시행 받은 환아는 총 1,024명이었고 이중 309명(30.2%)이 뇌실내 출혈 소견을 보였고, 49명(15.9%)이 생후 첫 뇌초음파 검사상 양성병변을 동반한 뇌실내 출혈 소견을 보여 태아기 뇌실내 출혈의 조건을 만족하였다.

출생시 체중과 뇌실내 출혈과의 분포를 살펴보면 출생시 체중 1,501 g 이상에서 176명의 환아가 뇌실내 출혈 소견을 보였으며, 대다수의 환아가 I등급의 뇌실내 출혈을 보였다. 태아기 뇌실내 출혈을 보인 환아 역시 대다수의 환아가 1,501 g 이상의 출생체중을 보였고, 1,000 g 미만의 III등급의 뇌실내 출혈을 나타낸 1명을 제외하고는 모두 I등급의 뇌실내 출혈과 동반한 양성 변화를 보였다(Table 1).

출생시 임신주수와 뇌실내 출혈과의 분포에서도 역시 뇌실내 출혈과 태아기 뇌실내 출혈 모두 재태연령 34주 이상에서 발생했으며, 재태연령 27<sup>+6</sup>주 미만의 1명만이 III등급의 뇌실내 출혈과 동반한 양성병변 소견을 보였다(Table 2).

**Table 1.** The Incidence and Severity of IVH according to Birth Weight

IVH grade	Birth weight(g)				Total
	≤1,000	1,001-1,250	1,251-1,500	≥1,501	
Grade					
I	38(6)	29(1)	27(2)	155(39)	249(48)
II	6	5	1	6	18
III	5(1)	3	1	4	13( 1)
IV	11	3	4	11	29
Total	60(7)	40(1)	33(2)	176(39)	309(49)

( ) : IU-IVH number  
 IVH : intraventricular hemorrhage, IU-IVH : intrauterine intraventricular hemorrhage

**Table 2.** The Incidence and Severity of IVH according to Gestational Age

IVH grade	Gestational age(weeks)				Total
	≤27 <sup>+6</sup>	28-30 <sup>+6</sup>	31-33 <sup>+6</sup>	≥34	
Grade					
I	36(3)	51(6)	64(8)	98(31)	249(48)
II	6	5	6	1	18
III	7(1)	3	0	3	13( 1)
IV	11	5	5	8	29
Total	60(4)	64(6)	75(8)	110(31)	309(49)

( ) : IU-IVH number  
 IVH : intraventricular hemorrhage, IU-IVH : intrauterine intraventricular hemorrhage

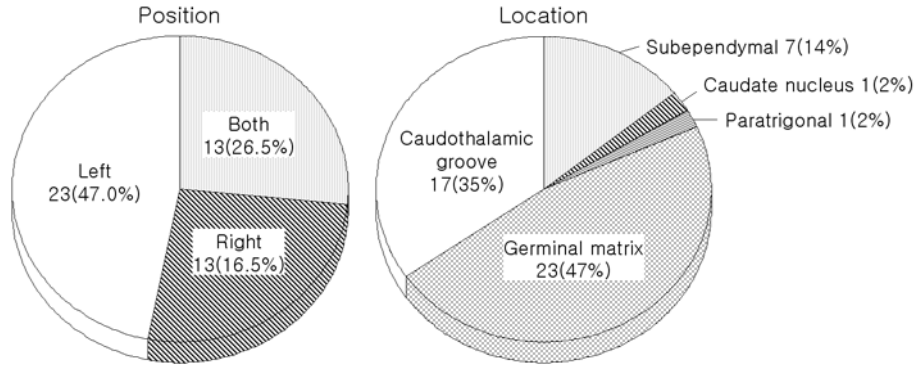


Fig. 1. Position and location of cysts associated with IU-IVH.

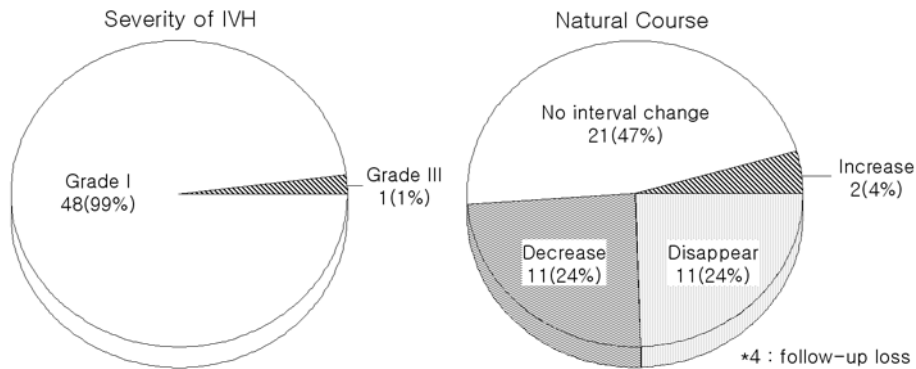


Fig. 2. Severity and natural course of cysts associated with IU-IVH.

2. 태아기 뇌실내 출혈과 동반한 낭성병변의 특징

태아기 뇌실내 출혈과 동반한 낭종은 좌측에 23명(47.0%), 우측에 13명(16.5%), 양측에 13명(16.5%)이 분포하였고, germinal matrix(47%), caudothalamic groove(35%), subependymal(14%), caudate nucleus(2%)와 paratrigonal(2%)에 각각 위치하였다(Fig. 1). 이러한 낭성병변은 이후 15개월경까지의 뇌초음파 추적검사상 21명(47%)에서는 별다른 크기 변화를 보이지 않았고, 22명(49%)은 크기가 감소하거나 사라졌으며, 2명(4%)에서만 크기가 증가하였다. 4명의 환아는 추가적 추적검사를 못하였으며, 낭성병변이 사라진 11명(24%)의 경우 평균 34일 후에 소실되었다(Fig. 2).

3. 산전 인자에 대한 태아기 뇌실내 출혈군과 대조군과의 비교분석

태아기 뇌실내 출혈군의 경우 출산시 산모의 나이는 평균 30±4.5세이었고 대조군의 경우는 32±4.4세이었다. 그 외 산모의 출산기록상 과거 출산력, 제왕절개력, 전치 태반, 둔위 분만, 양수과소증, 전자간증, 태아관란증, 조기양막파수 유무 등에서는 두 군간의 유의한 차이가 없었으나, 출산 당시 산모의 나이가 적을수록, 초산일수록, 산전 스테로이드를 투여 받지 못하였을 때 의미 있게 태아기 뇌실내 출혈의 빈도가 높았다( $P<0.05$ , Ta-

Table 3. Comparison of Maternal Characteristics between IU-IVH and Control Group(I)

	IU-IVH (n=49)	Control (n=68)	P value
Age(yrs)	30±4.5	31.7±4.4	0.05
Multi-gravida	23(60.5%)	57(83.8%)	0.01
C-section delivery	22(44.9)	19(27.9)	0.06
Antenatal dexamethasone use	9(23.7)	32(47.1)	0.02
PIH	9(18.3)	18(25.0)	0.50
Fetal distress	4( 8.2)	8(10.3)	0.76
Breech presentation	3( 6.1)	10(14.7)	0.15
PROM(≥24 hrs)	2( 4.1)	8(11.8)	0.14
Oligohydramnios	2( 4.0)	8(11.8)	0.19
Placenta previa	1( 2.0)	8(11.8)	0.08

IU-IVH: intrauterine intraventricular hemorrhage, PIH: pregnancy induced hypertension, PROM: prolonged rupture of membrane

ble 3). 또한, 출산시 실시한 산모의 혈액 검사상 백혈구증가, 빈혈, 혈소판감소 혹은 C-reactive protein(CRP) 상승에서는 두 군간 차이가 없었으며, 출산 후 실시한 태반 조직검사상 태반경색이나 태반 용모양막염에 있어서도 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 4).

**Table 4.** Comparison of Maternal Characteristics between IU-IVH and Control Group(II)

	IU-IVH(n=49)	Control(n=68)	P value
Hgb <10 gm/dL	10(27.0%)	24(35.3%)	0.39
WBC ≥15,000/mm <sup>3</sup>	3( 8.1)	10(14.7)	0.54
CRP ≥15 mg/dL	1( 5.0)	2( 3.6)	1.00
Plt <100 K/mm <sup>3</sup>	0( 0.0)	2( 1.5)	1.00
Placental infarct*	6(21.4)	7(11.5)	0.33
Chorioamnionitis*	4(14.3)	10(16.4)	1.00

\*Results of placental biopsy  
 IU-IVH: intrauterine intraventricular hemorrhage, Hgb: hemoglobin, Plt: platelet, CRP: C-reactive protein

**Table 5.** Comparison of Infant Characteristics between IU-IVH and Control Group(I)

	IU-IVH (n=49)	Control (n=68)	P value
Examination of first brain US(day)	2.5±1.1	2.8±1.1	0.75
Gestational age(weeks)	34.3±3.6	33.5±2.7	0.71
Sex(Male:Female)	1:1	1.3:1	0.60
Birth weight(gm)	2,198.5±794.7	2,014.5±666.2	0.17
HC(cm)*	31.4±3.8	30.5±2.6	0.16
Length(cm)*	44.0±6.3	43.3±4.1	0.56
C-section delivery	27(55.1%)	49(72.1%)	0.06
IUGR	8(16.2)	12(17.6)	0.85
Twin	7(14.3)	9(13.2)	0.87

\*Head circumference and length at birth  
 IU-IVH: intrauterine intraventricular hemorrhage, US: ultrasonography, IUGR: intrauterine growth retardation

**4. 신생아 인자에 대한 태아기 뇌실내 출혈군과 대조군과의 비교분석과 예후**

태아기 뇌실내 출혈을 가진 환자의 평균 재태연령과 출생체중은 각각 34.3주±3.6일에 2,198.5±794.7 g이었고, 대조군의 경우는 33.5±2.7일에 2,014±666.2 g이었다. 두 군간 남녀 성비, 출생시 두위, 키, 제왕절개력 유무, 자궁내발육지연, 쌍생아에 대한 출생 유무에서는 차이가 없었다(Table 5). 1분, 5분 아프가 점수, 저혈압 동반, 제대혈관 도관 사용, 인공호흡기 치료 유무, 백혈구감소증, 빈혈, 혈소판감소증, CRP 상승 유무에서는 두 군간에 통계적 유의가 없었으나 신생아 호흡곤란 증후군 동반 유무에서만 두 군간 통계적인 유의를 보였다( $P<0.05$ ). 외래 경과 관찰시 18개월경까지의 DDST를 이용한 신경발달 지연을 비교한 결과에서는 두 군간 차이가 없었고, 태아기 뇌실내 출혈군 증생후 2주 이내에 채취한 소변에서 거대세포 바이러스 배양 검사를 실시한 15명 중 2명에서 양성 판정을 받았다(Table 6).

**5. 태아기 뇌실내 출혈을 유발하는 위험인자의 분석**

Table 3과 4에서 비교한 여러 산전 인자와 신생아 인자 중  $P$ 값이 0.2 이하의 변수와 태아기 뇌실내 출혈과 연관이 있을 것

**Table 6.** Comparison of Infant Characteristics between IU-IVH and Control Group(II)

	IU-IVH (n=49)	Control (n=68)	P value
1 min Apgar score	6.4±2.2	6.2±1.9	0.53
5 min Apgar score	8.0±1.7	8.1±1.3	0.82
Ventilator care	12(24.5%)	14(20.6%)	0.62
UAC	12(24.5)	19(27.9)	0.68
UVC	11(22.5)	19(27.9)	0.50
RDS	9(18.4)	4( 5.9)	0.03
Hypotension	6( 6.1)	3( 4.4)	0.68
Anemia*	10(20.4)	6( 8.8)	0.07
Plt <150 K/mm <sup>3</sup>	8(16.3)	4( 5.9)	0.07
WBC <5,000/mm <sup>3</sup>	3( 6.1)	3( 4.4)	0.69
CRP ≥1.6 mg/dL	2( 4.1)	2( 2.9)	0.74
Delayed development	1( 2.0)	3( 4.4)	0.64
Positive urine CMV culture	2/15(13)		

\*Gestational age(GA) <26 weeks: hemoglobin(Hb) <11 mg/dL, GA 26-28 weeks: Hb <12 mg/dL, GA 29-34 weeks: Hb <13 mg/dL, GA >34 weeks: Hb <15 mg/dL  
 IU-IVH: intrauterine intraventricular hemorrhage, UAC: umbilical artery catheter, UVC: umbilical vein catheter, RDS: respiratory distress syndrome, WBC: white blood cell count, Plt: platelet count, CRP: C-reactive protein

**Table 7.** Multivariable Logistic Regression of Significant or Near Significant Univariable Predictors of IU-IVH

	Adjusted odd ratio	95% CI	P value
C-section delivery	0.20	0.04-1.16	0.07
Gestational age	1.02	0.94-1.10	0.71
Infant anemia	0.44	0.04-5.19	0.52
Infant thrombocytopenia	0.34	0.02-6.85	0.48
RDS	0.01	<0.01-0.38	0.01
Antenatal dexamethasone use	1.23	0.25-6.036	0.79
PROM(≥24 hrs)	0.71	0.07-7.27	0.77
Chorioamnionitis*	2.08	0.20-21.18	0.54
Placenta infarct*	0.10	0.01-0.79	0.03
Fetal distress	0.07	0.07-15.61	1.00
PIH	0.19	<0.01-999	0.96

\*Results of placental biopsy  
 IU-IVH: intrauterine intraventricular hemorrhage, RDS: respiratory distress syndrome, PROM: prolonged rupture of membrane, PIH: pregnancy induced hypertension

으로 생각되는 변수들을 토대로, multivariable logistic regression analysis를 실시한 결과 여러 변수 중 신생아 요인으로는 출생 후 신생아 호흡곤란 증후군을 보인 경우와 산전 인자 중 태반 조직검사상 경색소견을 보인 경우에 통계학적으로 유의한 결과를 보였다( $P<0.05$ , Table 7).

**고 찰**

신생아기에 발생하는 뇌실내 출혈은 신생아의 사망률과 유병

들의 중요한 원인 중에 하나이다. 특히 미숙아일수록 더 흔히 발생하여 대략 15% 정도의 유병률을 가진다. 이러한 뇌실내 출혈은 대부분 출생 후 3일 이내에 발생하는 것으로 알려져 있으나 본원 신생아 중환자실에서는 생후 3주 이후에 발생하는 지연성 뇌실내 출혈도 27.2%로 보고 한 바 있다<sup>6)</sup>. 미숙아의 뇌실내 출혈은 출생체중과도 연관이 있어 Sheth<sup>7)</sup>는 1,500 g 미만의 신생아 중 152명(17.5%)이 뇌실내 출혈이 생기는데 비해 1,500 g에서 2,250 g의 신생아에서는 15명(1.4%)에서만 뇌실내 출혈이 발생함을 보고한 바 있다.

뇌실내 출혈은 배아기질(germinal matrix)에서 주로 발생한다. 상의하 배아기질은 측뇌실의 배가쪽(ventrolateral)에 위치한 세포 조직으로, 세포 분화가 활성화된 부위이기 때문에 풍부한 혈관 조직이 분포하고 있으나 근육이나 콜라겐 등과 같은 지지 조직이 취약하여 급작스런 혈류 변화에 출혈 등의 손상을 받기 쉬운 부위이고, 배아기질 모세혈관망(germinal matrix capillary network)은 동맥 혈관의 말단 부위로 허혈성손상에 쉽게 노출될 수 있다. 이러한 배아기질에서 재태연령 10주에서 20주 사이에 대뇌의 신경모세포가 생겨나고, 임신 말기에는 아교 모세포(glioblast)로부터 아교세포 즉, 별모양 아교세포(astrocyte)와 희소돌기 아교세포(oligodendroglia)들이 만들어지는 곳으로 이 부위의 손상은 이후에 대뇌 발달에 지대한 영향을 미치게 된다<sup>8-12)</sup>.

신생아기에 발생하는 뇌실내 출혈은 주로 뇌초음파 검사상 증가된 음영으로 진단되며 더 이상 진행되지 않는 한 수일에서 수주간에 걸쳐 점차적으로 소실되는 과정을 거치며, 때때로 최초로 출혈성 음영을 보인 부위가 액상화 과정을 거쳐 잘 발달된 낭성 병변으로 변화하기도 한다고 하였다<sup>1)</sup>. 본 저자들의 경험도 뇌실내 출혈을 지닌 미숙아에게서의 낭성병변은 대부분 2-3주에서 일어나는 것을 보아 출생 후 실시하는 첫 뇌초음파 검사소견상 이미 낭성 변화를 보인 뇌실내 출혈을 가진 환아들은 태아기에 이미 뇌실내 출혈이 일어나 출혈 병변이 액상화 과정을 거친 환아들로 생각하였다.

출생 당시 실시한 첫 뇌초음파 검사 상에서의 낭성병변은 Larroche<sup>13)</sup>에 의해 처음으로 가낭종(pseudocyst)으로 보고되었다. 이러한 병변들은 상피세포에 의해 둘러싸인 전형적인 낭종과는 다르게 미성숙되고 미분화된 세포들에 의해 둘러싸였고, 일부의 경우에 있어서는 철 염색에 양성을 보여 뇌실내 출혈에 의한 병변이라 추측되었다. 이후 Shaw<sup>14)</sup> 및 Alvard<sup>15)</sup>에 의해 상의하 배아기질의 용해에 의해 일어난다는 의미로 'subependymal germinalolysis'라는 명칭이 사용되었다. 이러한 가낭종들은 출생 전 태아기에 배아기질의 출혈이나 극소 경색에 의한 낭성화에 의한 기질의 퇴행이나 배아기질의 분해에 의한 산물로 생각되어 진다는 보고들도 있다<sup>16-18)</sup>.

Shen와 Huang<sup>19)</sup>은 500명의 정상 신생아 중 5명(5%)에서 상의하 낭종을 발견하였고, 이러한 낭종들은 태아기에 발생한 배아기질 부위의 출혈에 의한 것이라 보고한 바 있고, Sudakoff 등<sup>20)</sup>은 생후 1일에 실시한 뇌초음파 소견상 발견된 전두엽의 뇌실

주위 낭종을 가진 7명의 신생아들을 보고하였는데, 이들 또한 이러한 낭종들은 산전 출혈성 경색 등의 태아기에 발생한 요인에 의해 생긴 것이라 추측하였다. 본 논문의 연구 대상은 이러한 상의하 낭종과 더불어 뇌실내 출혈을 동반한 경우를 대상으로 삼았으며 뇌실내 출혈이 생기고 액상화 되는 기간을 고려할 때 뇌실내 출혈을 보인 환자 중 15.9%라는 상당한 부분이 벌써 태아기에 뇌실내 출혈이 발생하였음을 추론할 수 있었다.

상의하 가낭종은 뇌실내 출혈 후에 생기는 경우 외에도 종종 선천성 기형과 동반된다는 보고가 있다. Shaw와 Alvard<sup>15)</sup>는 상의하 가낭종을 가진 30명의 대상 신생아 중 11명에서 선천성 심장병이 동반되었고, Mito 등<sup>21)</sup>도 대상 신생아 15명 중 10명에서 선천성 기형이 동반되었고 이중 4명에서 선천성 심장병, 2명에서 염색체 이상이 동반됨을 보고한 바 있다. 그 외에도 바이러스감염과의 연관성이 보고되고 있으며, Shaw와 Alvard<sup>15)</sup>는 상의하 가낭종을 보인 신생아 30명 중 7명에 있어서 선천성 풍진 바이러스감염과 거대세포 바이러스감염이 발견되었고, Mito 등<sup>21)</sup>도 대상 신생아 15명 중 3명에서 거대세포 바이러스감염을 보여, 선천성 바이러스감염이 뇌실내 출혈 후 생기는 경우 외에 가낭종 병변의 발생 원인이 될 수 있음을 시사하였다<sup>22)</sup>. 본 연구에서도 태아기 뇌실내 출혈을 보인 신생아들 중 2명에 있어서 거대세포 바이러스에 대한 생후 2주 이내에 채취한 소변 배양 검사상 양성을 보여 선천성감염의 가능성을 시사하였으나 이들 환자의 경우는 태아기 뇌실내 출혈 이후 생긴 낭성병변인지 선천성감염 이후 생긴 상의하 배아기질의 용해로 인한 산물로 생긴 낭성병변인지 구별이 힘들다 뇌초음파 소견상 뇌실내 출혈을 동반하였기 때문에 선천성감염은 우연한 동반 소견으로 생각되어진다.

그 외에 이러한 뇌실주위 가낭종은 Zellweger 증후군<sup>23)</sup>과 동반되기도 하고, 코카인을 복용한 산모에서 출생한 경우에 발생률이 증가하고<sup>24)</sup>, 특히 Smith 등<sup>25)</sup>은 코카인에 노출되지 않은 산모에서 출생한 신생아에서 상의하 낭종의 발생률이 8%인데 비하여 코카인에 노출된 산모에서 출생한 신생아에서는 44%가 발견됨을 비교하였다.

뇌실내 출혈을 포함한 산전에 진단된 태아의 뇌출혈에 대한 보고는 1982년 Kim과 Elyaderani<sup>26)</sup>에 의해 채장염의 병력을 가진 산모에게서 출산하여 광범위한 뇌출혈을 동반하여 사산한 환아가 보고된 이래로 드물게 보고되어지고 있다. Catanzarite 등<sup>27)</sup>이 보고한 논문에서는 재태연령 20주에서 33주 사이에 발견된 29명의 산전 뇌출혈 환자 중 12명(41%)에서 뇌실내 출혈 소견을 보였고, 재태연령 25주경에 산전 뇌초음파에 의해 진단 내려진 환자가 가장 일찍 보고된 예이었다. 총 29명 중 17명(59%)이 사망하여 예후는 비교적 불량하였다. 이러한 산전 뇌출혈과 관련된 위험인자로는 Sherer 등<sup>28)</sup>이 보고한 바에 의하면 산모와 관련된 유발 인자로는 간질, 자가면역성 혈소판감소증, 특발성 혈소판감소성 자반증, 본빌레브란트 병, 와파린 투여, 코카인 복용, 외상, 양수천자술, 열성질환 등을 거론하였고, 태아와 관련된

인자로는 혈액 응고장애, 선천성 V인자 결핍증, 선천성 X인자 결핍증, 쌍생아 쌍생아간 수혈, 태아 산모간 수혈, 태아곤란증, 뇌종양 등을 보고하였다. 전자간증의 경우 산모 인자와 태아 인자 모두에 관여하며, 태아기 뇌실내 출혈의 예방 인자로도 작용할 수 있다고 하였다. 반면 Catanzarite 등<sup>27)</sup>은 제태연령 20주에서 33주 사이에 발견된 태아기 뇌출혈을 지닌 29명 중 18명에서는 특별한 요인을 찾을 수 없었다고 하였다. 본 연구 결과에서는 Catanzarite 등의 보고와는 달리 예후는 비교적 양호하였고 상기에 열거한 특이 인자들과의 연관성은 발견할 수 없었으나 신생아 호흡곤란 증후군을 보인 경우와 태반 조직검사상 태반경색을 보인 경우에 있어서 만이 위험인자로 작용한다는 결과를 얻었다.

태아기 뇌실내 출혈과 동반된 낭성병변의 위치 및 자연경과를 살펴보자면 Rademaker 등<sup>29)</sup>은 제태연령 24주에서 41주에 출생한 24명의 상의하 가낭종을 지닌 신생아 중 뇌실내 출혈의 소견이 동반되었던 7명의 동반 낭종의 분포는 양측성이 2명, 좌측이 3명, 우측이 2명이었다. 또한 이 가낭종들은 6개월 이내에 모두 사라졌다고 보고하였다. 반면 Pal 등<sup>30)</sup>에 의하면 제태연령 27주에서 34주에 태어난 신생아 6명 중 동반 낭종의 분포를 양측성이 2명, 좌측이 3명, 우측이 1명으로 기술하였고 이중 5개월 이상의 추적검사상 5명이 출혈의 흡수와 더불어 사라졌다고 하였다. 본 연구에서의 뇌실내 출혈과 동반한 낭종의 위치는 상기 보고들과 비슷하게 좌측에서 더 많았으나 이의 임상적 의의는 뚜렷치 않다. 본 대상환아군들의 출혈과 동반한 낭성병변 중 48%에서는 그 크기가 감소하거나 사라졌으나 47%에서는 크기의 변화를 찾지 못하였는데 24%의 사라진 낭성병변들이 평균 34일이 소요된 점을 보아 더 긴 기간을 두고 의식적으로 추적검사를 할 경우 뇌실내 출혈이 경미할 경우 다수에서 소실되지 않을까 사료된다.

상의하 가낭종을 지닌 환아들의 신경발달학적 경과는 모두 양호하거나 경미한 발달지연을 나타내는 것으로 보고되고 있으며, 발달지연을 보이는 경우의 대부분은 선천성 바이러스감염과 동반된 경우나 동반 선천성 기형 때문인 것으로 보고하였다<sup>31)</sup>. 허나 본 연구에 근거한 태아기 뇌실내 출혈과 동반된 미숙아의 신경발달학적 예후는 뇌실내 출혈이 없었던 미숙아와 차이가 없는 것으로 보아 예후적 측면에서 볼 때에 비록 짧은 기간 동안의 관찰이긴 하지만 그다지 심각한 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다.

끝으로 저자들은 첫 뇌초음파 검사상 이미 낭성병변을 동반한 뇌실내 출혈로 추정된 태아기 뇌실내 출혈의 발생빈도가 총 뇌실내 출혈의 15.8%라는 상당한 부분을 차지함을 알 수 있었고, 이는 이미 태아기에 발생한 뇌실내 출혈임으로 각 신생아 집중치료실에서 치료받는 과정에서 발생한 미숙아 뇌실내 출혈 빈도와는 구분되어야 하지 않을까 생각된다.

## 요 약

**목 적 :** 미숙아에서 흔히 발생하는 뇌실내 출혈의 낭성병변은 출혈이 흡수되는 과정에서 생기는 것으로 출혈 후 수일에서 수주내 나타나는 것으로 알려져 있다. 본 연구는 출생 후 5일 이내에 실시한 뇌초음파 소견상 이미 낭성병변을 동반한 뇌실내 출혈을 지닌 환아들을 태아기 뇌실내 출혈을 보인 환아로 가정하고 이들의 특징적인 임상소견과 신경학적 예후 및 산전 위험인자를 알아보고자 하였다.

**방 법 :** 대상군으로는 1999년 1월부터 2003년 6월까지 3년 6개월간 본원 신생아 집중치료실에 입원한 환자 중 생후 5일 이내에 실시한 뇌초음파 검사상 낭성병변을 동반한 뇌실내 출혈을 지닌 환아와 대조군으로는 같은 기간 중 입원된 뇌실내 출혈이 없었던 환아를 대상으로 이들의 의무기록과 산모의 의무기록을 후향적 조사하였다.

**결 과 :** 연구 기간동안 뇌초음파를 실시한 총 1,024명의 환자 중에 309명이 뇌실내 출혈을 보였고, 이중 첫 뇌초음파상 낭성병변을 동반한 뇌실내 출혈을 보여 태아기 뇌실내 출혈의 조건을 만족하는 환아는 49명이었다. 이들 환아들의 출생체중은 대부분 1,501 g 이상이었고, 제태연령 역시 34주 이상이었으며, III 등급 뇌실내 출혈을 동반한 1명을 제외한 48명의 환아가 I등급의 뇌실내 출혈과 동반한 낭성병변을 보였다. 2명(4.4%)만이 이후 실시한 뇌초음파 검사상 낭성병변의 크기가 증가하였고, 11명(24.4%)은 평균 34일만에 사라졌다. 태아기 뇌실내 출혈과 연관된 산전 인자로는 산모의 나이가 적을수록, 초산일수록, 산전스테로이드를 투여 받지 못하였을 때 의미있게 태아기 뇌실내 출혈이 증가하였고, 신생아 인자로는 신생아 호흡곤란 증후군과 동반한 경우 유의하게 증가하였다. 여러 인자들에 대한 다변수 로지스틱 회귀분석 결과 신생아 호흡곤란 증후군을 보인 경우와 태반 조직검사상 경색소견을 보인 경우가 의의가 있었으며 생후 18개월경까지의 신경발달학적 예후에 있어서는 두 군간 별다른 차이를 보이지 않았다.

**결 론 :** 미숙아의 태아기 뇌실내 출혈의 빈도는 15.9%로서 전체 뇌실내 출혈 중 많은 부분을 차지하고 있었으나 대부분 I등급의 경미한 출혈로서 짧은 기간동안의 추적관찰상 신경발달학적 예후에 영향을 미치는 중요한 인자는 아니라고 사료된다.

## References

- 1) Volpe JJ. Neurology of the Newborn. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2001:428-93.
- 2) Volpe JJ. Neurologic outcome of prematurity. Arch Neurol 1998;55:297-300.
- 3) Whitelaw A. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus : pathogenesis, prevention and future intervention. Semin Neonatol 2001;6:135-46.

- 4) Whitaker AH, Feidman JF, Rossem RV, Schonfeld IS, Pinto-Martin JA, Torre C, et al. Neonatal cranial ultrasound abnormalities in low birth weight infants: relation to cognitive outcomes at six years of age. *Pediatrics* 1996;98:719-29.
- 5) Shalak L, Perlman JM. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant: Current concepts. *Clin Perinatol* 2002;29:745-63.
- 6) Min UG, Kim HB, Jun NL, Goo HW, Yoon JH, Kim EAR, et al. Delayed intraventricular hemorrhage in premature infants. *J Korean Soc Neonatol* 2002;9:176-85.
- 7) Sheth RD. Trends in incidence and severity of intraventricular hemorrhage. *J Child Neurol* 1998;13:261-4.
- 8) Tortorolo G, Luciano R, Papaci P, Tonelli T. Intraventricular hemorrhage: past, present and future, focusing on classification, pathogenesis and prevention. *Child's Nerv Syst* 1999;15:652-61.
- 9) Roland EH, Hill A. Germinal matrix-intraventricular hemorrhage in the premature newborn: management and outcome. *Neurol Clin N Am* 2003;21:833-51.
- 10) Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. Anatomic analysis of blood vessels in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants. *Pediatr Res* 2004;56:117-24.
- 11) Anstrom JA, Brown WR, Moody DM, Thore CR, Challa VR, Block SM. Subependymal veins in premature neonates implications for hemorrhage. *Pediatr Neurol* 2004;30:46-53.
- 12) Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis* 2004;16:1-13.
- 13) Larroche JC. Sub-ependymal pseudocysts in the newborn. *Biol Neonate* 1972;21:170-83.
- 14) Shaw CM. Subependymal germinolysis. *J Neuropathol Exp Neuol* 1973;32:153.
- 15) Shaw CM, Alvard EC. Subependymal germinolysis. *Arch Neurol* 1973;1:374-81.
- 16) Ramenghi LA, Domigio S, Quartulli L, Sabatino G. Prenatal pseudocysts of the germinal matrix in prenatal infants. *J Clin Ultrasound* 1997;25:169-73.
- 17) Bats AS, Molho M, Senat MV, Paupe A, Bernard JP, Ville Y. Subependymal pseudocysts in the fetal brain: prenatal diagnosis of two cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:502-5.
- 18) Malingier G, Lev D, Sira LB, Kidron D, Tamarkin M, Lerman-sagie T. Congenital periventricular pseudocysts: prenatal sonographic appearance and clinical implications. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:447-51.
- 19) Shen EY, Huang FY. Subependymal cysts in normal neonates. *Arch Dis Child* 1985;60:1072-4.
- 20) Sudakoff GS, Mitchell DG, Stanley C, Graziani LJ. Frontal periventricular cysts on the first day of life. *J Ultrasound Med* 1991;10:25-30.
- 21) Mito BT, Ando Y, Takeshita K, Takada K, Takashima S. Ultrasonographical and morphological examination of subependymal cystic lesions in maturely born infants. *Neuropediatrics* 1989;20:211-4.
- 22) Beltinger C, Saule H. Sonography of subependymal cysts in congenital rubellar syndrome. *Eur J Pediatr* 1988;148:206-7.
- 23) Russel IMB, Sonderen LV, Straaten HLMV, Barth PG. Subependymal germinolytic cysts in Zellweger syndrome. *Pediatr Radiol* 1995;25:254-5.
- 24) Cohen HL, Sloves JH, Laungani S, Glass L, DeMarinis P. Neurosonographic findings in full-term infants born to maternal cocaine abusers: visualization of subependymal and periventricular cysts. *J Clin Ultrasound* 1994;22:327-33.
- 25) Smith LM, Qureshi N, Renslo R, Sinow RM. Prenatal cocaine exposure and cranial sonographic findings in preterm infants. *J Clin Ultrasound* 2001;29:72-7.
- 26) Kim MS, Elyaderani MK. Sonographic diagnosis of cerebelloventricular hemorrhage in utero. *Radiology* 1982;142:479-80.
- 27) Catanzarite VA, Schrimmer DB, Maida C, Mendoza A. Prenatal sonographic diagnosis of intracranial hemorrhage: report of a case with a sinusoidal fetal heart rate tracing, and review of the literature. *Prenatal Diagn* 1995;15:229-35.
- 28) Sherer DM, Anyaebunam A, Onyeije C. Antepartum fetal intracranial hemorrhage, predisposing factors and prenatal sonography: a review. *Am J Perinatol* 1998;15:431-41.
- 29) Rademaker JK, Vries LSD, Barth PG. Subependymal pseudocysts: ultrasound diagnosis and findings at follow-up. *Acta Paediatr* 1993;82:394-9.
- 30) Pal BR, Preston PR, Morgan MEI, Rushton DI, Durbin GM. Frontal horn thin walled cysts in preterm neonates are benign. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:187-93.
- 31) Sauerbrei EE, Digney M, Harrison PB, Cooperberg PL. Ultrasonic evaluation of neonatal intracranial hemorrhage and its complication. *Radiology* 1981;139:677-85.