

최근 10년간 1,500 g이하 극소 저출생 체중아의 신경학적 위험 요인 및 예후 변화에 관하여

대구파티마병원 소아과

이세규 · 이지현 · 이상길

Changes of neurodevelopmental outcomes and risk factors of very low birth weight infants below 1,500 g, in the last 10 years

Se Kyu Lee, M.D., Ji Hyun Lee, M.D., and Sang Geel Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Fatima Hospital, Daegu, Korea

Purpose: As a result of advances in neonatal intensive care and perinatal care, neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infant(VLBWIS) is expected to lead to improvement. The aim of this study was to report neurodevelopmental outcomes and risk factors of neurologic impairment of very low birth weight infants during the past 10 years.

Method: We performed a retrospective study of 447 newborn infants below 1,500 gm admitted to neonatal intensive care unit of Taegu Fatima Hospital between January 1996 and December 2004. Infants were subdivided into group 1(Jan. 1996 to Dec. 1998), group 2(Jan. 1999 to Dec. 2001), and group3(Jan. 2002 to Dec. 2004). We analyzed epidemiologic data to study changes of neurodevelopmental outcomes and risk factors of neurologic impairment.

Result: The incidence of cerebral palsy and developmental delay decreased significantly in periods 2 and 3(vs period 1; cerebral palsy 10 percent, developmental delay; 18 percent, $P<0.05$). Periventricular leukomalacia incidence decreased in period 3(vs period 1; 14.5 percent, $P<0.05$). The overall survival rate of VLBWIS increased significantly in period 2 and 3(vs period 1; 90.0 percent, $P<0.05$). The risk factors of neurologic impairment are long-term ventilator care(above 1 wk), low Apgar score, low gestational age and low birth weight.

Conclusion: In the most recent 10 years, neurologic impairments of VLBWIS significantly decreased, as a result of advances in neonatal intensive care and perinatal care. (**Korean J Pediatr** 2006;49:1050-1055)

Key Words: Cerebral palsy, Risk factors, Infant, very low birth weight

서 론

극소 저출생 체중아는 출생 체중 1,500 g 미만의 미숙아를 말한다. 과거에는 극소 저출생 체중아의 집중 치료시, 생존율 향상이 주된 관심사였으나, 최근에는 생존 후 나타나는 신경학적 또는 성장 및 발달 장애를 비롯한 후유증의 최소화가 중요한 과제로 등장하였다

이를 위해 먼저 조산의 증후가 있는 산모에게 체계적인 산전

진료와 유사시의 즉각적인 원내 이송, 분만시 신생아 전문 인력과의 유기적인 협진과 최상의 신생아 집중 치료가 필수적이다. 또한 다양한 인공호흡 치료기법의 향상, 인공 폐표면 활성제의 사용, 스테로이드의 조기 사용, 총정맥영양의 공급과 신생아 치료에 필수적인 숙련된 간호사와 경험 많은 신생아 전문의의 출원 등은 1,500 g 미만 극소 체중아의 생존율 향상을 물론 각종 합병증의 감소를 가져올 것으로 기대된다. 선진 외국에서는 1,000 g 미만의 극소 체중아에서 생존율의 향상 및 합병증의 감소가 초미의 관심사가 되어 있으나 국내 여건은 미흡하지 않나 생각된다. 따라서 최근 10년간 대구 파티마병원 신생아 집중치료실에 입원한 1,500 g 미만 초미숙아의 생존율 및 유병률의 변화 양상, 신경학적 합병증, 특히 뇌성마비와 발달 장애의 기간에 따른 변화 양상과 신경학적 후유증에 영향을 주는 위험 인자를

접수: 2006년 6월 21일, 승인: 2006년 8월 11일

책임저자: 이상길, 대구 파티마병원 소아과

Correspondence: Sang Geel Lee, M.D.

Tel: 053)940-7242 Fax: 053)954-7417

E-mail: sgleeped@korea.com

확인함으로써 향후 생존율의 향상은 물론이고 생존 후 후유증의 최소화에도 도움이 될 수 있는 기초자료를 얻고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1996년 1월부터 2004년 12월까지 본원 신생아실에 입원한 1,500 g 미만의 극소 저출생 체중아 447례 중 치료를 포기한 45례를 제외한 402례를 대상으로 하였다. 1996년부터 1998년까지를 1기, 1999년부터 2001년까지를 2기, 2002년부터 2004년까지를 3기로 하여 3년 단위로 생후 1년간 외래 추적 관찰 및 병력지를 통한 후향적 조사를 실시하였다.

2. 방 법

뇌성마비¹⁻⁴⁾는 비진행성 중추신경계 장애로, 적어도 1개 이상의 사지에서 비정상적인 근육 긴장도와 행동 및 자세 장애를 가지는 경우로 정의하였다. 이에 기초하여 생후 2, 4, 6개월과 9개월, 12-15개월경에 소아 신경 전문의, 신생아 전문의, 소아 재활의학과 전문의의 신경학적, 이학적 검사를 통하여 뇌성마비를 진단하였다. 뇌성마비의 진단 기준에는 벗어나지만 한국형 영유아 발달 검사상 20% 이상의 지연을 보이며 신체검사와 신경학적 검사상 이상 소견을 가지는 경우를 발달 장애로 하였다. 뇌실내 출혈은 뇌 초음파 검사를 실시하여 Papile 등⁵⁾의 분류에 따라 grade I, II, III, IV로 나누어 이중 예후에 영향을 주는 III, IV를 각 기간별로 비교하였고, 즉 뇌실 외각주위 백질에 양측 혹은 선상으로 퍼져있는, 증가된 음영이 관찰되는 낭성 구조를 가진 뇌실주위 백질연화증을 조사하였다.

각 기간별로 생후 1년간 신경학적 합병증 특히, 뇌성마비와 발달 장애의 빈도 변화를 확인하였고, 기간별 영상 진단 결과의

변화 양상을 비교하였으며 이러한 신경학적 합병증에 영향을 미치는 위험 요인에 대해서 알아보았다.

3. 통 계

통계학적 분석은 후향적으로 수집한 대상 환자의 자료를 SPSS version 10.0 for windows를 이용하여 Chi-square test와 Fischer's exact test를 사용하였으며, P-value가 0.05미만인 경우를 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 각 기간별 극소 저출생 체중아의 임상적 특성

극소 저출생 체중아의 임상 양상을 보면 평균 제태 연령과 체중, 성별은 큰 차이가 없었으나 원내 출생이 2기, 3기에서 각각 137례(93.8%), 148례(96.7%)로 증가하였고, IVF-ET(Invitro fertilization embryo transplantation)의 비율이 3기에서 1기, 2기에 비해 18례(11.7%)로 증가하였다(P<0.05). 쌍생아 임신, 조기 양막 파수, 임신성 고혈압 및 낮은 Apgar 점수의 비율은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(P>0.05, Table 1).

2. 최근 10년간 극소 저출생 체중아의 각 기간별 출생 체중과 제태 연령

최근 10년간 극소 저출생 체중아의 각 기간별 출생 체중과 제태 연령을 살펴보면 1기, 2기, 3기에서 1,000 g 미만인 12례(10.2%), 14례(11.2%), 21례(15.2%)였고, 30주 미만이 29례(24.7%), 34례(27.2%), 49례(35.5%)로 각 기간별로 대상군의 임상적인 차이는 보이지 않았다(Table 2).

3. 최근 10년간 극소 저출생 체중아의 영상 진단 소견

최근 10년간 극소 저출생 체중아의 영상 진단 소견을 보면 grade III 이상의 뇌실내 출혈이 각 기간별로 10례(8.5%), 9례(7.2%), 9례(6.5%), 뇌실 확장이 각각 5례(4.2%), 3례(2.4%), 3례(2.1%)였다. 수두증의 경우는 각각 2례(1.7%), 1례(0.8%), 2례(0.01%)로 나타났고, 두개 내 출혈의 경우는 6례(5.1%), 5례(4.0

Table 1. Clinical Characteristics of VLBW Infants

	Period 1 (N=148)	Period 2 (N=146)	Period 3 (N=153)
Mean G/A	30.1±4.1 wk	29.6±3.5 wk	29.5±3.3 wk
Mean body weight	1,276±164 g	1,235±215 g	1,251±225 g
Male	78(52.7%)	64(43.8%)	75(49.0%)
Inborn	132(89.1%)	137(93.8%)*	148(96.7%)*
Twin pregnancy	38(25.6%)	29(19.8%)	42(27.4%)
PROM	62(41.8%)	45(30.8%)	54(35.2%)
PIH	46(31.0%)	44(30.1%)	42(27.4%)
IVF-ET	4(2.7%)	10(6.8%)	18(11.7%)*
Low apgar score (<5)	42(28.3%)	48(32.8%)	51(33.3%)

P value<0.05

Abbreviations: G/A, Gestational age; PROM, Premature rupture of membrane; PIH, Pregnancy induced hypertension; IVF-ET, In vitro fertilization embryo transplatation

Table 2. Gestational Age and Birth Weight of VLBW Infants in Recent 10 Years

	Period 1 (N=117)(%)	Period 2 (N=125)(%)	Period 3 (N=138)(%)
Birth weight			
<1,000 g	12(10.2)	14(11.2)	21(15.2)
1,000-1,249 g	28(23.9)	35(28.0)	28(20.2)
1,250-1,499 g	77(65.8)	76(60.8)	89(64.4)
Gestational age			
<30 wk	29(24.7)	34(27.2)	49(35.5)
30-32 wk	61(52.1)	72(57.6)	70(50.7)
>33 wk	27(23.0)	19(15.2)	19(13.7)

%), 3례(2.0%)였으나 이상의 통계학적 유의성은 없었다($P > 0.05$). 뇌실주위 백질연화증의 경우는 기간별로 17례(14.5%), 20례(16.0%), 10례(7.2%)로 3기에서 1기, 2기에 비해 감소하였다($P < 0.05$, Table 3).

4. 최근 10년간 극소 저출생 체중아의 생존율 및 신경학적 장애

최근 10년간 극소 저출생 체중아의 생존율은 3기에서 97.1%, 2기에서 96.1%로 1기(90.0%)에 비해 생존율이 향상되었다($P < 0.05$). 최근 10년간 극소 저출생 체중아의 신경적 장애를 보면, 뇌성마비의 경우가 2기, 3기에서 각각 5례(4.0%), 5례(3.6%)로 1기(12례, 10.2%)에 비해서 감소를 보였고, 발달 장애의 빈도 역시 2기, 3기에서 11례(8.8%), 12례(8.6%)로 1기(21례, 17.9%)에 비해 감소하였다($P < 0.05$, Table 4).

Table 3. Image Findings of VLBW Infants in Recent 10 Years

	Period 1 (N=117)(%)	Period 2 (N=125)(%)	Period 3 (N=138)(%)
IVH>grade3	10(8.5)	9(7.2)	9(6.5%)
Ventricular dilatation	5(4.2)	3(2.4)	3(2.1%)
PVL	17(14.5)	20(16.0)	10(7.2%)*
Hydrocephalus	2(1.7)	1(0.8)	2(0.01%)
ICH	6(5.1)	5(4.0)	3(2.1%)

Period 3 significant difference compared to period 1, 2 (P value<0.05)

Abbreviations : IVH, Intraventricular hemorrhage; PVL, Periventricular leukomalacia; ICH, Intracranial hemorrhage

Table 4. Survival Rates and Neurologic Outcomes of VLBW Infants in Recent 10 Years

	Period 1(%)	Period 2(%)	Period 3(%)
Survival rate	117/130(90.0)	125/130(96.1)	138/142(97.1)
Cerebral Palsy	12/117(10.2)	5/125(4.0)*	5/138(3.6)*
Developmental delay	21/117(17.9)	11/125(8.8)*	12/138(8.6)*

Period 2, 3 significant difference compared to period 1 (P value<0.05)

Table 5. Image Findings of VLBW Infants with Neurologic Complication

	Cerebral palsy (N=22)(%)	Developmental delay (N=44)(%)
IVH grade III, PVL, Hydrocephalus	18(81.8)	4(9.0)
nonspecific image finding	4(18.1)	40(90.9)

Abbreviations : IVH, Intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia

5. 신경학적 장애를 가진 극소 저출생 체중아에서의 영상 소견

신경학적 장애를 가진 극소 저출생 체중아에 있어 영상 소견과의 연관성을 보면 뇌성마비가 있었던 22례 중에서 grade III 이상의 뇌실내 출혈, 뇌실주의 백질연화증, 또는 수두증이 있었던 경우가 18례(81.8%), 영상 소견상 특별한 이상이 없었던 경우가 4례(18.1%)였다. 발달 장애가 있으나 영상 소견상 특별한 이상이 없었던 경우는 40례(90.9%)였다(Table 5).

6. 신경학적 예후와 관련된 위험 요인

신경학적 예후와 관련된 위험 요인을 보면 1기, 2기, 3기에서 모두 성별에 따른 신경학적 예후의 차이는 없었다. 이송 방법에 있어서 원내 출생의 경우 신경학적 장애의 비율은 기간별로 각각 26.6%, 11.9%, 13.2%, 원내 출생이 41.6%, 25.0%, 40.0%로 조사되어 원내 출생보다 원내 출생이 신경학적 장애가 많았다($P < 0.05$). 기간별로는 원내 출생 환아에서 1기에 비해 2기, 3기에서 장애의 비율이 감소하였다($P < 0.05$).

재태 연령에 있어서 30주 미만아에서 신경학적 장애의 비율은 각각 68.9%, 20.7%, 20.9%로 30주 이상에서 14.7%, 6.9%, 5.2%로 나타나서, 30주 미만에서 30주 이상보다 신경학적 장애의 비율이 많았고 기간별로는 2기, 3기에서 1기에 비해 장애의 정도가 감소하였다($P < 0.05$). 출생 체중에 있어서는 1,000 g 미만아에서 장애의 비율이 각각 91.6%, 57.1%, 58.3%, 1,000 g 이상에서는 각각 20.9%, 7.2%, 8.5%로 1,000 g 미만아에서 장애의 비율이 더 높았다($P < 0.05$, Table 6).

인공 호흡기 치료를 받은 군에서 장애의 비율은 보편은 1주일 이상의 인공 호흡기 치료를 받은 군에서 각각 82.6%, 60.0%, 57.1%, 1주일 미만의 인공 호흡기 치료를 받은 군에서 각각 11.3%, 10.0%, 11.1%로 장기간 호흡기 치료를 받은 군에서 그

Table 6. Risk Factors of Neurologic Outcomes(1)

	Ratio of neurologic impairment		
	Period 1 (N=117)	Period 2 (N=125)	Period 3 (N=138)
Sex			
Male	16/52(30.7%)	7/55(12.7%)	8/65(12.3%)
Female	17/65(26.1%)	9/70(12.8%)	9/73(12.3%)
Transfer status			
Inborn	28/105(26.6%)*	14/117(11.9%)*	15/113(13.2%)*
Outborn	5/12(41.6%)	2/8(25.0%)	2/5(40.0%)
Gestational age			
<30 wk	20/29(68.9%)*	11/53(20.7%)*	13/62(20.9%)*
>30 wk	13/88(14.7%)	5/72(6.9%)	4/76(5.2%)
Body weight			
<1,000 g	11/12(91.6%)*	8/14(57.1%)*	7/12(58.3%)*
>1,000 g	22/105(20.9%)	8/111(7.2%)	10/117(8.5%)

* P value<0.05

Table 7. Risk Factors of Neurologic Outcomes(2)

	Ratio of neurologic impairment		
	Period 1 (N=117)(%)	Period 2 (N=125)(%)	Period 3 (N=138)(%)
Ventilator care(>1 wk)			
Yes	19/23(82.6)*	9/15(60.0)*	8/14(57.1)*
No	6/53(11.3)	7/70(10.0)	9/81(11.1)
Apgar score(5 min)			
<5	20/52(38.4)*	11/55(20.0)*	13/58(22.4)*
>5	13/65(20.0)	5/70(7.1)	4/80(5.0)
PIH			
Yes	13/37(35.1)	4/40(10.0)	5/40(12.5)
No	20/80(25.0)	12/85(14.1)	12/98(12.2)
PROM			
Yes	14/45(31.1)	5/38(13.1)	6/54(11.1)
No	19/72(26.3)	11/87(12.6)	11/84(13.0)

*P value<0.05

Abbreviations : PIH, Pregnancy induced hypertension; PROM, Premature rupture of membrane

렇지 않은 군에 비해 신경학적 장애가 많았다($P<0.05$). 기간별로는 2기, 3기에서 1기에 비해 장애의 정도가 감소하였다($P<0.05$).

5점 미만의 Apgar 점수를 가진 경우의 신경학적 장애 비율은 각각 38.4%, 20.0%, 22.4%, 5점 이상의 Apgar 점수를 가진 경우는 각각 20.0%, 7.1%, 5.0%로 나타나서, Apgar 점수가 낮은 군의 신경학적 장애의 비율이 높았으며 기간별로는 2기, 3기에서 1기에 비해 장애의 정도가 감소하였다($P<0.05$).

그 외 임신성 고혈압과 조기 양막 파수 등 산전 인자는 신경학적 예후와 유의한 관계가 없었고, 기간별로는 장애의 비율이 2기, 3기에서 1기에 비해 감소하였다(Table 7).

고 찰

신생아의 집중 치료는 1960년대 말⁶⁾ 서구에서 시작되었으며 이후 인공 호흡기 사용과 인공 폐표면 활성제의 개발^{7,8)}이 이루어짐으로써 1,500 g 미만 극소 저출생 체중아의 생존율은 급속히 향상되었다. 따라서, 초미숙아의 생존율 향상과 함께 생존아에게서 나타나는 신경학적 후유증 및 성장 발달에 영향을 주는 위험 인자의 확인과 외래 추적이 중요한 과제가 되고 있다.

최근 10년간 본원에서 출생한 1,500 g 미만 극소 저출생 체중아의 임상적 특성을 살펴보면 평균 제태 연령과 체중, 성별은 큰 차이를 보이지 않았고 원내 출생이 2기, 3기에서 1기에 비해 증가하였고, 쌍생아 임신, 조기 양막 파수 및 임신성 고혈압의 빈도는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 이는 최근 고위험군 환자의 출산이 예상될 때, 산모 이송을 통해 신속한 처치를 하려는 노력을 반영한 것으로 사료된다.

극소 저출생 체중아의 영상진단 소견은 grade III 이상의 뇌

실내 출혈이 1기, 2기, 3기에서 각각 10례(8.5%), 9례(7.2%), 9례(6.5%), 뇌실 확장이 각각 5례(4.2%), 3례(2.4%), 3례(2.1%)였으며, 뇌실주의 백질연화증은 각각 17례(14.5%), 20례(16.0%), 10례(7.2%)로 뇌실주위 백질연화증이 3기에서 1기, 2기에 비해 통계학적으로 유의한 감소를 보였다($P<0.05$). 수두증의 비율은 각각 2례(1.7%), 1례(0.8%), 2례(0.01%), 두개 내 출혈의 비율은 각각 6례(5.1%), 5례(4.0%), 3례(2.1%)로 유의한 차이가 없었다. 이는 외국의 경우 최근 뇌실주위 백질연화증이 4-5%, 수두증이 3-4%, 뇌실내 출혈이 10%정도로 보고되는 것⁹⁾과 비교하여 모 집단과 방법의 차이는 있으나 최근 외국과 비슷한 수준에 이르렀다.

극소 저출생 체중아의 생존율은 보면 외국의 경우 1994-5년 보고^{10,11)}에 따르면 1,000-1,500 g에서 94-96%의 생존율을 보였고 국내의 최근 보고¹²⁾는 1,000 g 이상에서 85%에서 97%까지의 다양한 생존율을 보고하고 있다. 본원의 연구에서는 1기에서 90.0%, 2기에서 96.1%, 3기에서 97.1%로 조사되어 병원 여건 및 모 집단의 구성에 차이가 있었으나 생존율 향상을 확인할 수 있었다.

최근 10년간 극소 저출생 체중아에서 생후 1년 내에 확인된 신경학적 장애를 보면 뇌성마비의 경우 1기, 2기, 3기에서 각각 12례(10.2%), 5례(4.0%), 5례(3.6%)였으며 발달 장애는 각각 21례(17.9%), 11례(8.8%), 12례(8.6%)로 조사되었다. 이는 외국에서 1,500 g 이하 극소 체중아의 신경학적 장애 특히 뇌성마비의 정도를 1980년대에 5%정도로 보고한 것과 비교할 때¹³⁾ 1990-2000년에 이르면서 비로소 외국의 경우와 비슷하게 되었다. 국내의 경우 Yoon¹⁴⁾은 8.7%에서 중, 경증의 신경학적 이상을 보고하였으며 Kim 등¹⁵⁾은 6-7%에서 신경학적 이상을 보고한 것으로 나타나서, 장애 정도의 진단기준, 모 집단의 구성, 병원의 특성 등 여러 요인을 감안할 때 단순 비교는 어려우나 병원간의 차이는 다소 있을 것으로 추정된다. 특히 기간별 발생 빈도가 다소 감소한 것은 의료 여건의 변화와 연관이 있을 것으로 생각된다.

뇌 초음파, 전산화 단층 촬영, 자기공명영상 등 영상소견과 신경학적 예후의 연관성을 보면 22례의 뇌성마비 환자 중 grade III 이상의 뇌실내 출혈, 뇌실주위 백질연화증 또는 뇌실 확장을 동반한 경우는 18례(81.8%)을 차지하여 예후에 중요한 영향을 미치는 것으로 추정되며 이는 외국의 경우 50-80%로 신경학적 장애를 보고한 것¹⁶⁾과 비슷한 결과를 보이고 있다. 특히 발달 장애를 나타낸 44례 중 40례(90.9%)에서 영상 소견상 퇴원시 별다른 소견이 없었음에도 발달 장애가 나타나서 고위험 미숙아에 대한 외래에서의 정기적인 추적 검사 및 신경학적 장애의 조기 발견은 필수적이라 생각된다. 뇌 초음파 검사는 신경학적 예후를 판단하는데 있어 초기 예후 인자로서 매우 중요하다고 생각되며^{17,18)} 퇴원 시에는 이상 소견이 없으나 외래 추적 검사시 9-12개월에 촬영한 자기공명영상 소견에서 뇌 위축, 뇌실 확장, 수초화의 감소 등이 확인될 수 있으므로 생후 6개월에서 12개월 사

이에 신경학적 이상 소견이 있는 경우 전산화 단층 촬영 및 자기공명영상 등의 추가적인 검사가 필요하다¹⁹⁾.

신경학적 장애에 영향을 미치는 중요 요인을 분석해 보면 우선 성별의 경우 일반적으로 남아의 경우 여아보다 장애 빈도가 다소 높은 것으로 보고되고 있으나¹⁹⁾ 본 연구에서는 1기에서 남아의 경우 30.7%, 여아의 경우 26.1%로 2기, 3기에서는 각각 12.8%, 12.3%로 조사되었으며 통계적으로 의의가 없는 것으로 나타났다($P>0.05$). 자궁내 이송률을 보면 1기에서 89.1%, 2기에서 93.8%, 3기에서 96.7%로 급격히 향상된 것으로 조사되었다($P<0.05$). 즉 개인 산부인과 병원 및 분만 전문 병원에서 고위험 산모의 경우 3차병원으로 전원이 신속히 이루어지고 있음을 반영하는 것이라 생각된다.

재태 연령의 경우는 30주 미만에서 각 기별로 1기에서 68.9%, 2기에서 20.7%, 3기에서 20.9%로 나타나고 30주 이상에서는 1기에서 14.7%, 2기에서 6.9%, 3기에서 5.2%로 보고되어 재태 연령이 적을수록 신경학적 장애 빈도는 증가하는 것으로 추정된다($P<0.05$). 신생아 집중 치료 중 중증도 및 분만 당시의 초기 소견을 반영하는 Apgar 점수와 인공 호흡기 치료 기간의 변화 추이를 보면 각 기간별로 1기, 2기, 3기에서 1주일 이상 인공 호흡기를 사용한례는 각각 23례, 15례, 14례로 나타나서, 최근에 올수록 인공 호흡기 치료 기간이 단축되는 것을 볼 수 있다. 이는 분만후 초미숙아의 출생 당시 초기 조건의 개선과 인공 호흡기 치료 기법의 향상이 영향을 준 것으로 평가되며^{20, 21)} 본 병원에서 조사한 인공 호흡기 치료기간 단축에 대한 연구와 일치하는 것으로 사료된다^{22, 23)}.

산전 위험 인자로 임신성 고혈압이 있었던 산모에서 신경학적 합병증의 발생 빈도는 각각 35.1%, 10.0%, 12.2%, 임신성 고혈압이 없었던 산모에서 각각 25.0%, 14.1%, 12.2%로 나타났으며 조기 양막 파수가 있었던 경우는 31.1%, 13.1%, 11.1%로 조기 양막 파수가 없었던 경우는 26.3%, 12.6%, 13.0%로 나타나서 통계학적 유의성은 없었다($P>0.05$).

이상에서 최근 10년간 극소 저출생 체중아의 신경학적 합병증과 위험 요인을 살펴보았다. 최근 신생아 집중 치료 및 산전 진료의 발전으로 1999년 이후 뇌성마비와 발달 장애의 빈도가 이전에 비해 감소하였고 영상 소견상 뇌실주위 백질연화증의 발생 빈도 역시 2001년 이후 감소하였다. 신경학적 합병증에 영향을 주는 요인으로 1주일 이상의 인공 호흡기 치료, 낮은 Apgar 점수, 30주 미만의 재태 연령, 자궁내 태아 이송 및 1,000 g 미만의 출생 체중이 중요하며 산전, 분만 과정 중 위험 인자의 공존 여부, 초미숙아 출생후 집중 치료를 받는 기간 중 어떠한 임상경과를 취하느냐가 일반적으로 신경학적 예후를 좌우하는 중요한 조건이 될 것으로 본다. 인공 호흡기 치료기간의 단축과 자궁내 태아 이송률 증가 등 산전 진료와 신생아 집중 치료술의 향상이 신경학적 합병증 감소에 기여한 것으로 생각된다. 본 연구에서는 생후 1년까지의 기초적 발달 추적 검사에 중점을 두었으므로, 계속해서 학동기까지 장기적인 추적 검사를 실시함으로

써, 뇌성마비, 발달 장애뿐만 아니라 정서 장애, 행동 장애, 지능 장애 등에 대한 보다 장기적인 연구가 향후 주된 과제가 될 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 최근 신생아 집중 치료술과 산전 진료의 발달로 1,500 g 미만의 극소 저출생 체중아의 신경학적 장애가 감소하였다. 이와 같은 치료 성적의 향상은 산전 관리 및 인공 호흡기 치료를 포함한 집중 치료술의 발전과 연관이 있을 것으로 생각된다. 극소 저출생 체중아에서의 신경학적 합병증의 변화 양상과 이에 영향을 미치는 위험 요인에 대해 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 1996년 1월부터 2004년 12월까지 본원 신생아실에 입원한 1,500 g 미만의 극소 저출생 체중아 447례 대상으로 병력지를 이용하여 후향적 조사를 시행하였다. 1996년부터 2004년까지 각각 3년 단위로 병력지를 이용하여 후향적 조사를 시행하였다. 1996년부터 1998년까지를 1기, 1999년부터 2001년까지를 2기, 2002년부터 2004년까지를 3기로 나누어 생후 1년간 신경학적 합병증, 특히 뇌성마비와 발달 장애의 빈도 변화를 확인하였다. 그리고 기간별 영상진단 결과의 변화 양상을 비교하였으며 이러한 신경학적 합병증에 영향을 미치는 위험 요인들에 대해서 알아보았다.

결과 : 1기에서 뇌성마비와 발달 장애로 확인된 환아는 각각 12명(10.2%), 21명(17.9%) 2기에서는 각각 5명(4.0%), 11명(8.8%) 3기에서는 5명(3.6%), 12명(8.6%)로 통계학적으로 유의하게 감소하였다. 최근 10년간 영상소견상 IVH grade III 이상은 1기, 2기, 3기 각각 10명(8.5%), 9명(7.2%), 9명(6.5%)으로 통계학적으로 유의성은 없었으나, 뇌실주위 백질연화증은 각각 17명(14.5%), 20명(16.0%), 10명(7.2%)로 3기에서 1기에 비해 유의하게 감소하였다($P<0.05$). 최근 3년간의 생존율은 각 기간에서 90.0%, 96.1%, 97.1%로 2기, 3기에서 1기에 비해 유의하게 생존율이 향상되었다. 영상 소견상 뇌성마비 및 발달 장애가 있었던 군의 84%에서 grade III 이상의 뇌실내 출혈, 뇌실주위 백질연화증 또는 수두증이 관찰되었다. 뇌성마비 및 발달 장애에 영향을 주는 위험 요인으로는 1주일 이상 인공 호흡기 치료를 받은 군, 낮은 Apgar 점수, 재태 연령 및 출생 체중이 중요한 위험 요인으로 생각되었다.

결론 : 최근 10년간 신생아 집중치료술과 산전 진료의 발전으로 극소 저출생 체중아의 신경학적 장애가 유의하게 감소하였으며 신경학적 예후에 영향을 주는 요인으로는 인공 호흡기 치료와 Apgar 점수, 재태 연령 및 출생 체중이 중요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Shevell MI, Bodensteiner JB. Cerebral Palsy: Defining the problem. *Semin in the Pediatr Neurol* 2004;11:2-4.
- 2) Blair E, Stanley F. Interobserver agreement in the classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1985;27:615-22.
- 3) Badawi N, Watson L, Petterson B, Blair E, Slee J, Haan E, et al. What constitutes cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol* 1998;40:520-7.
- 4) Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russel D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-23.
- 5) Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal hemorrhage and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 g. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
- 6) Sinclair JC, Torrance GW, Boyle MH, Horwood SP, Saigal S, Sackett DL. Evaluation of neonatal intensive care programs. *N Engl J Med* 1981;305:489-94.
- 7) Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med* 1993;328:861-8.
- 8) Suresh GK, Soll RF. Current surfactant use in premature infants. *Clin Perinatol* 2001;28:671-94.
- 9) Vollmer B, Roth S, Baudin J, Stewart AL, Neville BG, Wyatt JS. Predictors of Long-term outcome in very preterm infants: Gestational age versus neonatal cranial ultrasound. *Pediatrics* 2003;112:1108-14.
- 10) Jones RA, Cummins M, Davies PA. Infants of very low birthweight. A 15-year analysis. *Lancet* 1979;23:1332-5.
- 11) Roth J, Resnick MB, Ariet M, Carter RL, Eitzman DV, Curran JS, et al. Changes in survival patterns of very low birth weight infants from 1980 to 1993. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1311-7.
- 12) Kim SS, Kim MH, Shin JW, Ko SY, Lee EK, Chang YS, et al. Changes in the outcomes of very low birth weight infants. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:828-33.
- 13) Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcome s in Young Adulthood For Very Low Birth Weight Infants. *N Engl J Med* 2002;346:149-57.
- 14) Yoon HS. Follow up study of the low birth weight infants less than birth weight 1,500gms. *J Korean Pediatr Soc* 1984;27:648-57.
- 15) Kim JH, Kim JN, Park MS, Park KI, Nam GL, Lee C, et al. The result of intensive care in the very low birth weight infants. *J Korean Soc Neonatol* 1996;3:9-18.
- 16) Roth SC, Baudin J, McCormick DC, Edwards AD, Townsend J, Stewart AL, et al. Relation between ultrasound appearance of the brain of very preterm infants and neurodevelopmental impairment at eight years. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:755-68.
- 17) de Vries L, Regev R, Pennock J, Wigglesworth J, Dubowitz L. Ultrasound evolution and later outcome of infants with periventricular densities. *Early Hum Dev* 1988;16:225-33.
- 18) Stewart AL, Reynolds EO, Hope PL, Hamilton PA, Baudin J, Costello AM, et al. Probability of neurodevelopmental disorders estimated from ultrasound appearance of brains of very preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:3-11.
- 19) Kim YG, Do SS, Cho MH, Lee SG. Comparison of intraventricular findings in preterm infants between brain ultrasonogram and magnetic resonance imaging at discharge. *J Korean Pediatr Soc* 2000;43:470-5.
- 20) Stevenson DK, Verter J, Fanaroff AA, Oh W, Ehrenkranz RA, Shankaran S, et al. Sex difference in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F182-5.
- 21) Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971;284:1333-40.
- 22) Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980;1:55-9.
- 23) Jung BK, Kim YJ, Lee SG. A study on the changes in ventricular care rate and outcomes of very low birth weight infants during last four years. *J Korean Pediatr Soc* 2004;46:1073-8.