

미숙아에서 이온화 마그네슘, 총 마그네슘과 재태 연령과의 관계 및 뇌실 내 출혈과의 관계

한림대학교 의과대학 소아과학교실

김태연 · 이현희 · 성태정

= Abstract =

Association of ionized magnesium, total magnesium, gestational age, and intraventricular hemorrhage in preterm babies

Tae-Yeon Kim, M.D., Hyun-Hee Lee, M.D., and Tae-Jung Sung, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Purpose: The pathophysiology of magnesium, the second highest common compound in humans, is still unclear, especially in preterm babies. We accessed the association between total magnesium (tMg), ionized Mg (iMg), and gestational age (GA) and that between serum magnesium (sMg) and intraventricular hemorrhage (IVH) in preterm babies.

Methods: In all, 119 inborn preterm infants admitted between July 2006 and February 2008 were divided into the IVH group (19) and the control group (100) and were prospectively analyzed. TMg, iMg, pH, total calcium (tCa), and ionized Ca (iCa) levels were determined immediately after delivery or within 3 hours after birth, and their correlation with GA were investigated.

Results: TMg was not correlated with GA, tCa, iCa, and pH. IMg was correlated with tMg ($r=0.288$, $P=0.002$) and iCa ($r=0.212$, $P=0.021$); however, it was not correlated with GA and pH. Mean GA and birth weight were significantly lower ($P=0.002$) and smaller ($P=0.030$) in the IVH group. Mean sMg was higher in the IVH group (2.5 ± 0.9 mg/dL) than in the control group (2.1 ± 0.6 mg/dL) ($P=0.021$). sMg was a risk factor even after logistic regression analysis (OR, 2.798; 95% C.I., 1.265–6.192; $P=0.011$).

Conclusion: In less than 37-week-old preterm babies, tMg and iMg were similar, regardless of GA. High sMg may be a risk factor for IVH in premature babies, regardless of their exposure to antenatal magnesium. (Korean J Pediatr 2009;52:1140–1146)

Key Words: Magnesium, Ionized magnesium, Gestational age, Intraventricular hemorrhage

서 론

마그네슘은 인체에서 네 번째로 많이 존재하는 양이온이며 세포 내에서는 두 번째로 많은 양이온으로 53%는 뼈에 존재하며 27%는 근육에 19%는 연조직에 분포하고 있으며, 단지 1%만이 세포 밖에 분포한다. 이들 혈청 마그네슘은 62%는 이온화된 형태로, 33%는 알부민과 같은 단백질에 결합된 상태로, 인산과 같은 음이온과 복합체를 이루는 형태로 존재한다¹⁻³⁾.

마그네슘은 세포의 여러 대사작용에 중요한 역할을 하는데 필요한 2가 양이온으로, ATP와 같은 음이온 리간드와 킬레이트를 형성하거나, 단백질이나 세포막에 있는 결합자리에 대해 칼슘과 경쟁하는 등 크게 두 가지 형태로 생리화학적 역할을 수행한다^{4, 5)}. 마그네슘은 이온화 된 Ca^{2+} 과 Na^+ 은 들여보내고 K^+ 은 내보내는 작용을 하는 NMDA (N-methyl-D-aspartate)통로 등을 통해 칼슘 이온의 유입을 조절한다. 즉, NMDA 수용체 활성화에 의한 Ca^{2+} 통로의 개방을 억제하는 등 칼슘과의 결합부위에 대해 경쟁적으로 결합하여 세포 내 결합부위로부터 칼슘을 이동시킴으로써 칼슘 억제제로 작용하며 신경 세포사를 방지한다고 알려져 있다^{6, 7)}. 또한, 마그네슘이 뇌병리에 중요한 작용을 한다는 보고들이 있는데 뇌에서 glutamate 수용체를 통한 칼슘 유입의 선택적인 억제와 뇌혈관 이완 등의 작용을 한다고도 알려져 있다^{8, 9)}.

현재까지 보고된 바에 의하면 만삭아의 경우 제대혈 마그네슘의 농도는 비교적 일정하게 유지된다고 알려져 있으나^{10, 11)} 신생아 중 특히 미숙아의 경우 아직도 논란이 많다. 많은 연구에서 주

Received : 30 June 2009, Revised : 31 August 2009

Accepted : 11 September 2009

Address for Correspondence : Tae-Jung Sung, M.D.

Department of Pediatrics, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University Medical Center, 948-1 Daerim-Dong, Yungdungpo-ku, Seoul, 150-950, Korea

Tel : +82.2-829-5142, Fax : +82.2-829-4469

E-mail : neosung@hallym.or.kr

This study was supported by the research grant of the Hallym University in 2007.

로 혈청 총 마그네슘과 신생아 산혈증, 주산기 가사, 미숙아 질환과 관련성에 대해 보고되었으나, 이러한 혈청 총 마그네슘농도가 마그네슘의 활성 정도를 보기에 부정확하다고 알려지면서 최근에는 생리적으로 활성화 된 형태인 이온화 마그네슘을 측정하여 새롭게 연구가 진행되고 있다¹²⁻¹⁴). 또한, 혈중 이온화 마그네슘 농도와 미숙아 질환과 관련하여 고마그네슘혈증이 미숙아에게 있어 사망률을 높이며, 특히 뇌실 내 출혈, 뇌실 주변 백질연화증, 뇌성마비와 같은 질환을 유발한다는 보고¹⁴)가 있으나 미숙아를 대상으로 시행한 연구는 아직 미미하며, 총 마그네슘 농도와 이온화 마그네슘을 함께 비교한 연구는 적다. 이에 저자들은 37주 미만의 미숙아에서 출생 직후 시행한 혈액 검사에서 측정된 총마그네슘 및 이온화 마그네슘 농도와 재태 연령과의 상관성을 살펴보고, 미숙아 질환 중 뇌실 내 출혈과 출생 직후 마그네슘 농도와의 관계를 평가하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2006년 1월부터 2008년 2월까지 한림대학교의료원 강남성심병원 신생아집중치료실에 입원하였던 37주 미만의 미숙아를 대상으로 전향적 연구를 하였다. 본 연구는 한림대학교 강남성심병원 임상시험윤리위원회(Institutional Review Board)에 의해 검토되고 승인을 받았으며 검사 시행 전 보호자의 서면동의서를 받았다. 이 중 산모가 전 임신기간 동안 한번이라도 황산 마그네슘을 투여 받은 경우, 선천성 기형이 있는 경우, 5분 Apgar 점수가 3점 이하로 지속되는 경우, 보호자가 검사에 동의를 하지 않은 경우를 제외한 119명을 대상으로 하였다.

이들을 대상으로 출생 직후 늦어도 3시간 이내에 혈액 검사를 실시하여 혈청 총 마그네슘, 이온화 마그네슘, 총 칼슘, 이온화 칼슘 농도 및 pH를 측정하였다. 혈액검사는 제대관 삽입이 필요한 미숙아의 경우는 제대동맥에서 그렇지 않는 미숙아의 경우는 요골동맥에서 다른 기본 혈액 검사들과 함께 채혈하여 검사를 진행하였다. 대상 환아들에 대해 재태 연령, 출생체중, 1분 및 5분 Apgar 점수, 출생 직후 시행한 동맥혈 pH, 혈청 총 마그네슘, 이온화 마그네슘, 총 칼슘, 이온화 칼슘 농도 등을 조사하였고, 미숙아 관련 질환은 신생아 호흡 곤란증, 기관지폐 형성 이상, 동맥관 개존, 미숙아 망막증, 괴사성 장염, 뇌실 내 출혈, 패혈증 등에 대해 조사하였고, 산모 측의 비교 변수로는 산전 진통, 산모의 고혈압 등을 비교하였다.

신생아 호흡 곤란 증후군은 PaO₂ 50 mmHg 이상 유지하기 위하여 FiO₂ 0.4이상의 산소흡입 및 인공 환기 요법을 필요로 하고 흉부 방사선 소견 상 양측 폐의 과립상 침윤, 폐 용적의 감소 및 공기기관지 음영을 보이는 경우로 정의하였으며¹⁵), 기관지폐 형성 이상은 월경 후 주수 36주에서 21%가 넘는 산소를 적어도 28일 이상 투여하는 산소의존도가 지속되는 경우로 정의하였다¹⁶). 동맥관 개존의 진단은 심잡음이 들리는 경우, 심 초음파 검사를 시행하여 확진 된 경우로 하였으며, 뇌실 내 출혈은 뇌 초음파

검사상 이상이 있는 경우 1주 간격으로 추적 검사하여 grade 1 이상의 뇌출혈 소견이 지속적으로 관찰된 경우로 정의 하였다¹⁷). 미숙아 망막증은 국제 안과협회의 진단기준에 따라 제 2기 이상인 경우로 하였으며¹⁸), 안과 의사의 소견에 따라 이상이 있는 경우 1-2주 간격으로 검사를 하였다. 조기패혈증은 생후 7일 이내에 임상증상과 함께 혈액배양검사서 균이 자란 경우로 정의하였고, 임상증상으로는 분당 200회 이상의 빈맥, 3시간 내에 분당 100회 미만의 서맥이 3회 이상 있을 때, 무호흡 또는 무호흡의 빈도가 증가 할 때, 분당 60회 이상의 빈호흡, 저긴장증, 청색증, 호흡곤란, 경련, 보챔, 기면, 피부색의 변화 등을 고려하였다. 이들을 대상으로 뇌실 내 출혈이 있는 경우를 연구군(IVH 군, n=19)으로 출혈이 없는 경우를 대조군(control 군, n=100)으로 하여 마그네슘과의 연관성에 대해 조사하였다.

통계분석은 SPSS (version 16.0) program을 이용하여 두 군사이의 연속형 변수에 대한 평균 분석을 위해 Student's t-test를 이용하였고, 혈청 마그네슘 농도와 다른 요소들과의 상관성 분석은 Pearson 상관 분석을 이용하였다. 또한, 두 군 사이의 비교분석은 Chi-square test 와 Fisher's Exact test를 이용하였으며, 뇌실 내 출혈의 유무에 따른 출생 시 혈청 마그네슘 농도에 영향을 줄 수 있는 다른 인자들에 관한 분석은 Logistic 다중 회귀 분석을 이용하였고, 모든 경우 P값이 <0.05인 경우를 통계상 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 37주미만 미숙아에서 혈청 총 마그네슘 및 이온화 마그네슘 농도와 재태 연령 및 다른 변수들과의 상관관계

혈청 총 마그네슘 농도는 재태 연령, 총 칼슘농도, 이온화 칼슘 농도, pH 등과 모두 관계가 없었다($P>0.05$, Fig. 1). 반면, 혈청 이온화 마그네슘 농도와 총 마그네슘과의 관계는 총 마그네슘 농도가 증가할수록 이온화 마그네슘도 증가하는 통계학적으로 유의한 상관성을 보였으며($r=0.288$, $P=0.002$), 이온화 칼슘과도 통계적으로 의미 있는 결과를 보였다($r=0.212$, $P=0.021$). 하지만, 이온화 마그네슘과 재태 연령과는 유의한 차이가 없었고($P=0.387$), pH와도 관련이 없었다($P=0.854$, Fig. 2).

2. 연구군과 대조군 사이의 일반적 특징과 혈청 마그네슘 농도

뇌실 내 출혈이 있던 연구군은 119명중 19명이었고, 출혈이 없던 대조군은 100명이었다. 평균 총 마그네슘 농도는 연구군에서 2.5 ± 0.9 mg/dL, 대조군에서 2.1 ± 0.6 mg/dL로 연구군이 통계학적으로 의미 있게 혈중 마그네슘 농도가 높았다($P=0.021$). 반면, 이온화 마그네슘, 총 칼슘농도, 이온화 칼슘농도, 동맥혈 pH는 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P>0.05$). 평균 재태 연령은 연구군이 33.3 ± 2.6 주, 대조군은 35.0 ± 2.1 주였고, 평균 출생체중은 연구군이 $2,093.2\pm 628.1$ g, 대조군은

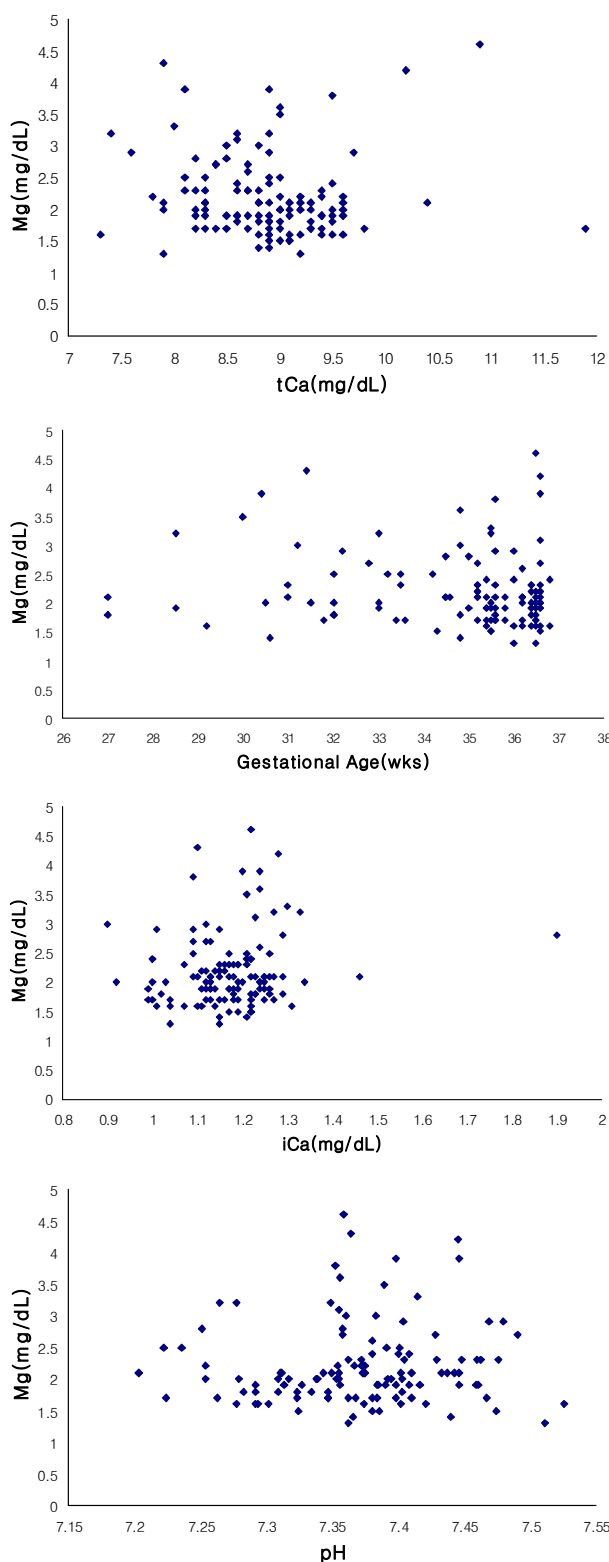


Fig. 1. Correlation analysis between serum total magnesium levels and other parameters such as gestational age, total calcium level, ionized calcium level and pH.

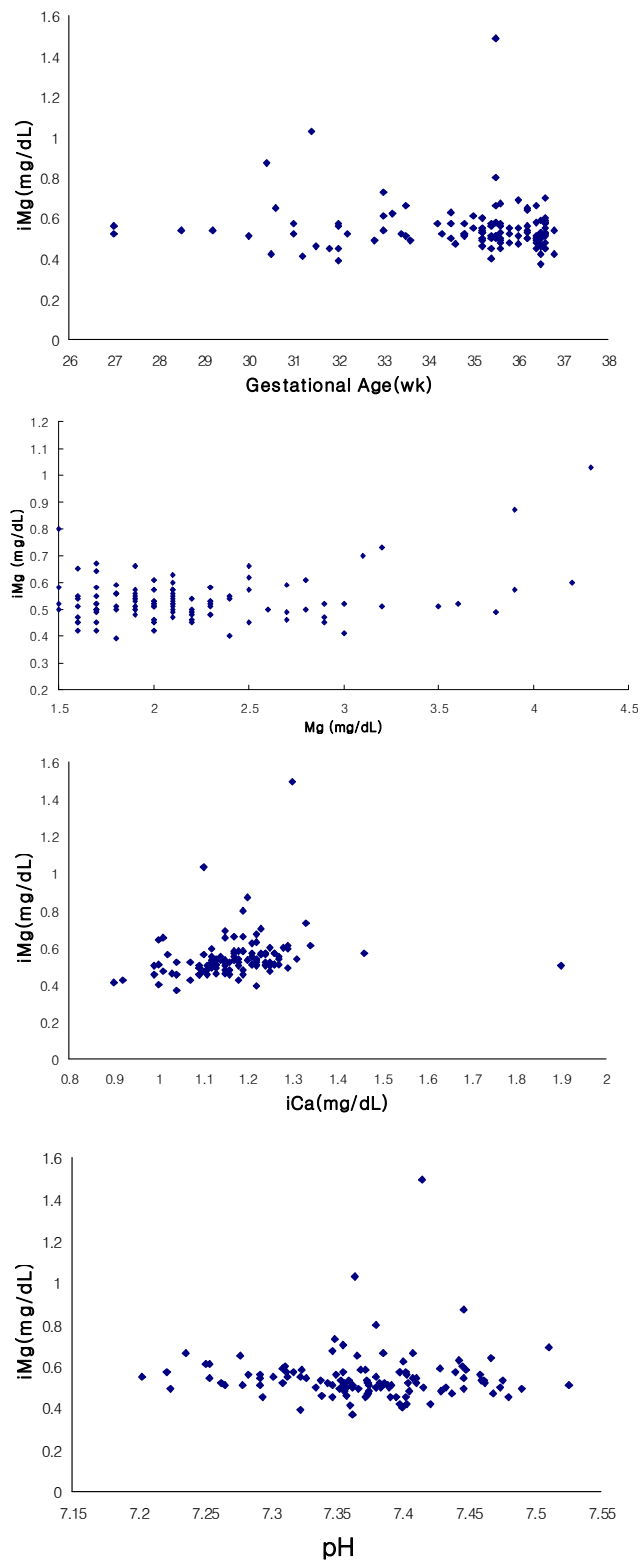


Fig. 2. Correlation analysis between serum ionized magnesium levels and other parameters such as gestational age, total magnesium level, ionized calcium level and pH.

2,385.7±514.3 g으로 연구군이 통계학적으로 재태 연령이 의미 있게 작았고 출생체중이 어렸다($P=0.002$, $P=0.030$). 미숙아 관련 질환 중 하나 이상에서 질환을 보인 경우가 연구군에서 의미 있게 많았고(31.6% vs. 9.0%, $P=0.007$), 제왕절개의 빈도와 1분 및 5분 Apgar 점수는 두 군간에 차이가 없었다($P>0.05$). 산모의 고혈압 관련질환의 빈도는 두 군간에 차이가 없었으며 산전 진통 역시 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1). 일반적으로 잘 알려진 뇌실 내 출혈의 위험인자인 재태 연령과 출생체중, Apgar 점수를 고려하여 다시 한번 다변수 회귀분석을 시행한 결과 총마그네슘의 농도(OR 2.798, 95% C.I. 1.265–6.192, $P=0.011$)는 역시 통계학적으로 의미 있는 위험인자로 나왔으며 그 외에 재태 연령(OR 0.926, 95% C.I. 0.868–0.988, $P=0.020$)도 의미 있는 인자였다(Table 2).

고 찰

최근 들어 미숙아에서의 마그네슘 항상성에 대한 연구가 다시 관심을 끌고 있다. 신생아 초기에 재태 연령과 마그네슘 농도 사이의 연관성에 대한 보고들은 아직도 논란이 많다. 마그네슘은 주로 세포 내에 존재하여 혈청 총 마그네슘은 체내 마그네슘의 정도를 정확하게 측정할 수 없어, 최근에는 생리적으로 활성화된 형태로 마그네슘의 생물학적 활성을 가장 잘 반영하는 것으로 알려진 이온화 마그네슘을 측정하여 미숙아 관련된 질환들 및 병태 생리에 대한 연구가 진행되고 있다^{19–21}.

본 연구에서는 37주미만의 미숙아에서 출생 후 3시간 이내에 측정된 혈청 총 마그네슘 농도는 재태 연령과는 통계적으로 유의한 관련이 없는 것으로 나왔다. 혈청 이온화 마그네슘 농도 역시 재태 연령과는 유의한 상관성은 없었으나 혈청 총 마그네슘 농도가 증가할수록 증가하는 양의 상관관계를 보였다. 그 밖에 이온화 마그네슘의 농도는 이온화 칼슘과는 통계적으로 유의성을 보였으나 총 칼슘 농도, pH와는 연관성이 없었다. 이는 Mehta와 Petrova²⁰의 연구에서 보여준 산모가 마그네슘을 투여 받은 적이 없는 극소 저체중 미숙아에서 출생 시 이온화 마그네슘 농도와 재태 연령이 상관관계가 없다고 나온 것과 일치한다. 그러나 이온화 마그네슘이 혈중 pH와 이온화 칼슘과 음의 상관관계를 가진다고 보고한 것과는 본 연구의 결과는 상반된 결과를 보인다. 이는 두 연구 모두 연구대상이 적어서 차이를 보인 것으로 생각된다. Marcus 등¹⁰은 28명의 미숙아(33–37주)와 63명의 만삭아를 대상으로 한 연구에서 이온화 마그네슘의 참고 농도를 각각 0.41–0.69 mmol/L, 0.39–0.79 mmol/L로 보고하면서 혈청 이온화 마그네슘 농도는 총 마그네슘과 마찬가지로 만삭에 가까울수록 감소하는 양상을 보이며, 혈청 이온화 칼슘과는 양의 상관관계를 가진다고 하였고, 그 이유로 재태 연령이 낮을수록 세포와 장기의 발달에 필요한 충분한 혈액을 공급하기 위한 혈관 확장을 하는데 있어 마그네슘이 더 많이 작용하기 때문이라고 하였다. 또한, Sarici 등¹⁹은 혈청 이온화 마그네슘과 혈청 총 마그

네슘과는 상관성이 없다고 발표하였으며, Nelson 등²¹도 신생아 마그네슘 농도와 혈청 이온화 마그네슘 농도 사이에 상관성이 없다고 보고하여 본 연구를 포함하여 각각 연구자마다 조금씩 다른 결론을 내리고 있다. 따라서 이에 대해서는 앞으로 대규모 연구를 통해 좀 더 정확한 결론을 내릴 필요가 있을 것으로 생각된다.

한편, 황산 마그네슘($MgSO_4$)은 1960년대 이후 초기 진통 억제에 마그네슘이 효과적이라고 알려진 이후 조산을 지연시키거나 임신중독증 산모의 일차 치료제로 산부인과에서 널리 사용되고 있는 약이다^{6, 22}. 하지만, 이들의 사용은 불필요하게 신생아의 고마그네슘혈증을 유발시킬 수 있다. 신생아의 혈청 마그네슘 농도가 높은 경우 신생아는 기면, 긴장저하, 운동저하, 반사약화를 보일 수 있으며, 심한 경우 호흡장애가 일어날 수 있다⁶. 반면, 동물실험에서는 뇌의 NMDA 수용체에 대해서는 경쟁적으로 작용해 신경세포사를 방지하여 마그네슘 농도가 증가할수록 오히려 뇌손상 정도가 적었다는 보고가 있다²³.

혈청 마그네슘과 미숙아 질환과의 연관성에 대한 연구들이 많이 보고되고 있는데, Del Moral 등²⁴은 1,000 g 이하의 초극소 저체중 미숙아의 연구에서 산전 마그네슘을 투여와 동맥관 개존의 연관성에 대해 발표하였고 이는 마그네슘 농도와 연관이 있다고 하였다. Caddell²⁵은 기관지폐 형성 이상과 마그네슘 결핍과 관련이 있다고 하였으나, Kim 등²⁶은 기관지폐 형성 이상군에서 정상 범위내지만 마그네슘농도가 높았다고 하였다. 또한, Sarici 등¹⁹은 초기 이온화 마그네슘을 측정하면 신생아 호흡 곤란증을 예측할 수 있을 것이라고 제시 하였으며, Ilves 등¹²은 가사 상태에 빠진 46명의 만삭아를 대상으로 진행한 연구에서 고마그네슘혈증이 저산소성 허혈성 뇌증과 관련이 있으며 다른 전해질검사와 함께 마그네슘 농도를 측정하면 신생아 가사의 예후를 예측하는데 도움이 된다고 주장하였다.

이렇듯 미숙아 관련 여러 질환들과 마그네슘과의 연관성에 관하여 여러 가지 연구들이 현재도 진행 중에 있다. 이중 뇌병변과 관련된 연구들이 가장 활발히 진행되고 있는데 특히, 1995년 Nelson과 Grether²⁷가 출생체중 1,500 g 미만의 환아를 대상으로 연구한 결과 임신 중 마그네슘을 투여 받은 산모에게서 태어난 신생아가 뇌성마비 발생이 적었다는 보고 이후, 지속적으로 산모의 산전 황산 마그네슘 투여가 뇌성마비의 빈도를 감소시켰다는 보고들이 있었다. Schendel 등²⁸은 출생체중 1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아에서 산모가 산전 마그네슘을 투여 받은 경우가 그렇지 않은 경우와 비교하여 의미 있게 뇌성마비와 정신지체의 발생이 감소되었다고 보고하였고, Hirtz와 Nelson²⁹은 많은 경우에서 마그네슘의 산전투여가 신경학적 보호작용을 하여 뇌성마비를 감소시킨다고 보고하며 대규모 연구의 필요성을 주장하였다. 비교적 최근 발표된 Crowther 등³⁰에 따르면 Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO₄) 연구에서 산전 마그네슘 투여가 교정 2살까지 사망과 운동 기능장애를 통계적으로 유의하게 감소시킨다고 보고하였다. 하지만, Stigson 등³¹은 출생 시 혈청 마그네슘 농도가

미숙아 질환 중 동맥관 개존, 기관지폐 형성 이상뿐만 아니라 뇌실 내 출혈과 연관성이 있다고 보고하였고, Grether 등³²⁾은 1995년 발표²⁷⁾ 이후 다시 연구를 진행하여 이전에 본인들이 발표한 것과는 달리 산전 마그네슘 노출이 뇌성마비의 빈도를 낮추는 것은 아니라고 발표하였다. Mittendorf 등^{33, 34)}은 마그네슘과 뇌 병리에 관련된 여러 연구들을 보고했는데 산전 마그네슘의 투여로 산모의 혈청 마그네슘농도가 높았던 경우 출생 시 시행한 제대동맥에서의 혈청 이온화 마그네슘농도가 높은 신생아의 경우에 뇌병리적 관점이나 생존율 모두에서 해로운 효과를 준다고 하였고, 특히 Magnesium and Neurologic Endpoints (MagNET) Trial이라는 연구를 통해 투여한 마그네슘의 농도에 관계 없이 평균 이온화 마그네슘 농도가 높았던 신생아의 경우, 뇌실 내 출혈, 뇌실 주위 백질연화증, 뇌성마비의 발생이 증가되었다고 보고하였다^{33, 34)}.

본 연구에서는 뇌실 내 출혈이 있는 군이 출혈이 없던 군보다 출생 시 혈중 마그네슘의 농도가 통계적으로 유의하게 높았음을 알 수 있었고, 이는 출혈을 일으킬 수 있는 다른 요인인 제대주수, 출생체중, Apgar 점수의 영향을 배제하기 위해 다중회귀분석을 시행하였을 때도 유의한 차이를 보여 혈중 마그네슘 농도와 뇌실 내 출혈이 관계 있다는 최근 발표되는 연구들과 같은 결과를 얻었다.

일반적으로 마그네슘은 강력한 뇌혈관 확장제로 알려져 있다⁸⁾. 이는 세포의 마그네슘농도가 증가하게 되면 세포 내 칼슘농도가 감소하게 되는데, 이때 마그네슘이 길항작용을 함으로써 뇌혈관 평활근 세포내의 칼슘 농도를 감소시켜 혈관을 확장시키는 것으로 알려져 있다⁶⁾. 마그네슘 증가가 어떠한 병태생리적 기전으로 미숙아 질환을 유발하는지, 특히 뇌실 내 출혈과 같은 뇌 병변을 유발하는 지는 아직도 정확히 알려져 있지 않다. 그러나 현재까지 보고된 가능성 있는 것으로 이온화된 마그네슘이 혈소판을 억제하거나 다른 지혈기전을 방해하여 신생아의 혈액 응고를 방해하는 형태로 뇌실 내 출혈을 일으킬 수 있다고 보고하고 있다³³⁾. 미숙아에서 발생한 뇌실 내 출혈은 신경학적 장애를 유발하여 뇌실 내 출혈이 있는 환자 중 25%에서 뇌성마비로 진행된다는 보고가 있다³⁵⁾. 그러므로 뇌실 내 출혈이 있는 미숙아 및 고마그네슘혈증을 보인 미숙아들은 발달에 대해 좀 더 면밀한 추적관찰을 지속하여 뇌성마비 등의 신경학적 후유증에 대한 최종 평가가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에는 몇 가지 한계가 있다. 우선 연구 대상 환아수가 적어 본 연구의 결과만으로 최종 결론을 내리는 데는 오류가 있을 수 있다는 것, 연구에 포함된 미숙아들의 장기적인 신경 발달상태에 대한 조사가 없어 뇌실 내 출혈과 뇌성 마비 등의 발달상태와의 연관성을 밝히지 못했다는 점이다. 뇌실 내 출혈이 반드시 발달 이상을 일으키는 것은 아니므로 앞으로 이들을 대상으로 DDST나 Bayley 등의 발달 검사를 시행하여 장기적인 예후에 대해서도 조사할 계획이다.

결론적으로, 본 연구 및 다른 여러 연구들에서 얻은 결과를 통

해 미숙아를 대상으로 출생 시 마그네슘농도를 측정 후 이전 마그네슘의 노출된 적이 없음에도 고마그네슘혈증을 보이는 경우는 뇌실 내 출혈의 가능성과 추후 뇌성마비의 가능성을 고려해봐야 할 것으로 생각되며, 산전 황산 마그네슘 투여는 조심스럽게 고려해봐야 할 것으로 생각된다. 또한, 혈청 마그네슘 및 이온화 마그네슘의 측정이 미숙아 질환 중 뇌 실내 출혈을 조기에 예측할 수 있는 표지자로 사용될 수 있을 것이라고 생각되나, 이를 위해서는 좀더 광범위한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 마그네슘은 인체 혈중에서 두 번째로 높은 농도로 존재하지만, 인체 내에서의 역할, 특히 미숙아에서 이에 대한 병태생리가 현재까지 명확히 규명되어 있지 않다. 한편 진통용해제나 임신중독증 치료를 위해 산전에 황산 마그네슘 사용이 보편화되면서 고마그네슘혈증에 따른 신생아시기에 영향에 대해 많은 연구가 되고 있으며, 최근에는 마그네슘보다 이온화 마그네슘이 생리적으로 활성화되어 더욱 정확히 마그네슘의 역할을 볼 수 있어 이에 대한 연구가 활발히 되고 있다. 따라서 저자들은 첫 번째 연구로 미숙아에서 총마그네슘(tMg), 이온화 마그네슘(iMg) 과 제태 연령, 총칼슘(tCa), 이온화 칼슘(iCa)과의 상관성을 살펴보고, 두 번째로 혈청 마그네슘 농도와 미숙아 질환 중 뇌실 내 출혈과의 관계를 평가하고자 하였다.

방법: 2006년 6월부터 2008년 2월까지 한림대학교의료원 강남성심병원 신생아중환자실에 입원한 미숙아를 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 산모에게 산전 어느 기간에라도 황산 마그네슘을 투여 받은 경우, 선천성 기형이 있는 경우, 5분 Apgar 점수가 3점 이하로 지속되는 경우, 보호자가 검사에 동의를 하지 않은 경우를 제외한 119 명을 대상으로 하였다. 출생 직후 혹은 늦어도 출생 3시간 안에 태아의 혈액 검체로부터 tMg, iMg, tCa, iCa를 측정하였다. 1차 연구로 tMg 및 iMg와 제태 연령, tCa, iCa, pH와의 연관성을 조사하였고, 2차 연구로 뇌실 내 출혈군(IVH, n=19)과 없는 군(대조군, n=100)으로 나누어 tMg, iMg, tCa, iCa, 제태 연령, 출생체중, 1분 및 5분 Apgar 점수, 산모의 고혈압의 유병율, 산전 진통 유병율 등을 비교하였다.

결과: 혈청 tMg 농도는 제태 연령, tCa, iCa, pH 등과 모두 관계가 없는 것으로 나왔으나, iMg은 tMg가 증가할수록 통계학적으로 유의한 상관성을 보였으며($r=0.288, P=0.002$), iCa과도 통계적으로 의미 있는 결과를 보였다($r=0.212, P=0.021$). 하지만, 제태 연령과 pH와는 유의한 차이가 없는 것으로 나왔다. 총 119명 중 IVH 군은 19명, 대조군은 100명이었다. tMg은 IVH에서 2.5 ± 0.9 mg/dL, 대조군에서 2.1 ± 0.6 mg/dL로 뇌실 내 출혈이 있는 군이 통계학적으로 의미 있게 더 높은 마그네슘 농도를 보였다($P=0.021$). 반면, iMg, tCa, iCa, pH 는 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P>0.05$). 평균 제태 연령과 출생체중은 각각 연구군이 33.3 ± 2.6 주 vs. 대조군 35.0 ± 2.1

주, 연구군 2,093.2±628.1 g vs. 2,385.7±514.3 g으로 연구군이 통계학적으로 더 의미 있게 더 작고 더 어렸다($P=0.002$, $P=0.030$). 재태 연령과 출생체중, Apgar 점수를 고려하여 다시 한번 다변수 회귀분석을 시행한 결과 총 마그네슘의 농도(OR 2.798, 95% C.I. 1.265-6.192, $P=0.011$)는 역시 통계학적으로 의미 있는 위험인자로 나왔다

결론: 재태 연령 37주 미만의 미숙아에서 tMg의 농도는 재태 연령과는 관계가 없었으며, iMg의 혈중농도 역시 재태 연령과는 관계없이 비슷했고, tMg, iCa과 관계가 있었다. 또한, 뇌실 내 출혈이 있던 미숙아에서 고마그네슘혈증을 보였으므로, 이전에 마그네슘에 노출된 적이 없더라도 출생 직후의 혈청 마그네슘 농도가 높은 미숙아들의 경우 IVH를 고려해봐야 할 것으로 생각된다.

References

- 1) Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999;83:302-20.
- 2) Altura BM. Introduction: Importance of Mg in physiology and medicine and the need for ion selective electrodes. *Scand J Clin Lab Invest* 1994;217:5-9.
- 3) Elin RJ. Assessment of magnesium status. *Clin Chem* 1987; 33:1965-70.
- 4) Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev* 2003;24:47-66.
- 5) Ryan MF. The role of magnesium in clinical biochemistry: An overview. *Ann Clin Biochem* 1991;28:19-26.
- 6) Kim CR. Effects of maternal hypertension on premature infants and neuroprotective role of magnesium. *J Korean Pediatr Soc* 1997;40:747-58.
- 7) Levine BS, Coburn JW. Magnesium, the mimic/antagonist to calcium. *N Engl J Med* 1984;310:1253-5.
- 8) Altura BM, Altura BT, Carella A, Gebrewold A, Murakawa T, Nishio A. Mg^{2+} - Ca^{2+} interaction in contractility of vascular smooth muscle: Mg^{2+} versus organic calcium channel blockers on myogenic tone and agonist-induced responsiveness of blood vessels. *Can J Physiol Pharmacol* 1987;65: 729-45.
- 9) Delivoria-Papadopoulos M, Mishra OP. Mechanisms of cerebral injury in perinatal asphyxia and strategies for prevention. *J Pediatr* 1998;132:30S-4S.
- 10) Marcus JC, Valencia GB, Altura BT, Cracco RQ, Jean-Baptiste D, Sinha K, et al. Serum ionized magnesium in premature and term infants. *Pediatr Neurol* 1998;18:311-4.
- 11) Cook LA, Mimouni FB. Whole blood ionized magnesium in the healthy neonate. *J Am Coll Nutr* 1997;16:181-3.
- 12) Ilves P, Kiisk M, Soopold T, Talvik T. Serum total magnesium and ionized calcium concentrations in asphyxiated term newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Acta Paediatr* 2001;89:680-85.
- 13) Caddell JL, Reed GF. Unreliability of plasma magnesium values in asphyxiated neonates. *Magnesium* 1989;8:11-6.
- 14) Mittendorf R, Covert R, Boman J, Khoshnood B, Lee KS, Siegler M. Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased total paediatric mortality? *Lancet* 1997;350:517-8.
- 15) Pi SY. Manual of neonatal care. 2nd ed. The Korean Society of Neonatology, 2008;184-9, 247-8, 235-40, 452-5, 350-4.
- 16) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 17) Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal hemorrhage and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
- 18) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
- 19) Sarici SU, Serdar MA, Erdem G, Alpay F, Tekinalp G, Yurdakok M, et al. Plasma ionized magnesium levels in neonatal respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 2004; 86:110-5.
- 20) Mehta R, Petrova A. Ionized magnesium and gestational age. *Indian J Pediatr* 2007;74:1025-8.
- 21) Nelson N, Finnstrom O, Larsson L. Plasma ionized calcium, phosphate and magnesium in preterm and small for gestational age infants. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:351-7.
- 22) Katz VL, Farmer RM. Controversies in tocolytic therapy. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:802-19.
- 23) McDonald JW, Silverstein FS, Johnston MV. Magnesium reduces N-methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated brain injury in perinatal rats. *Neuroscience Lett* 1990;109:234-8.
- 24) Del moral T, Gonzalez-Quintero VH, Claire N, Vanbuskirk S, Bancalari E. Antenatal exposure to magnesium sulfate and the incidence of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2007;27:154-7.
- 25) Caddell JL. Evidence for magnesium deficiency in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Magnes Res* 1996;9: 205-16.
- 26) Kim JN, Chey MJ, Chung CY. Correlation of serum magnesium concentrations and diseases of prematurity in very low birth weight infants. *J Korean Pediatr Soc* 1999;42:1239-45.
- 27) Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants? *Pediatrics* 1995;95:263-9.
- 28) Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *JAMA* 1996;276: 1805-10.
- 29) Hirtz DG, Nelson K. Magnesium sulfate and cerebral palsy in premature infants. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:131-7.
- 30) Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth. *JAMA* 2003;290:2669-76.
- 31) Stigson L, Kjellmer I. Serum levels of magnesium at birth related to complications of immaturity. *Acta Paediatr* 1997; 86:991-4.
- 32) Grether JK, Hoogstrate J, Walsh-Greene E, Nelson KB. Magnesium sulfate for tocolysis and risk of spastic cerebral palsy in premature children born to women without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:717-25.
- 33) Mittendorf R, Dambrosia J, Dammann O, Pryde PG, Lee KS, Ben-Ami TE, et al. Association between maternal serum ionized magnesium levels at delivery and neonatal intra-

- ventricular hemorrhage. *J Pediatr* 2002;140:540-6.
- 34) Mittendorf R, Dammann O, Lee KS. Brain lesions in newborns exposed to high-dose magnesium sulfate during preterm labor. *J Perinatol* 2006;26:57-63.
- 35) Pinto-Martin JA, Riolo S, Cnaan A, Holzman C, Susser MW, Paneth N. Cranial ultrasound prediction of disabling and nondisabling cerebral palsy at age two in a low birth weight population. *Pediatrics* 1995;95:249-54.