

## 기계적 환기 요법을 시행 받은 미숙아에서 고탄산혈증과 뇌실내 출혈의 발생과의 관계

연세대학교 의과대학 세브란스 어린이병원 소아청소년과, 영상의학과교실\*

김정은 · 남궁란 · 박민수 · 박국인 · 이 철 · 김명준\*

### Association of Hypercapnia in the First Week of Life with Severe Intraventricular Hemorrhage in the Ventilated Preterm Infants

Jeong Eun Kim, M.D., Ran Namgung, M.D., Min Soo Park, M.D., Kook In Park, M.D. Chul Lee, M.D. and Myung Jun Kim, M.D.\*

Department of Pediatrics, Department of Diagnostic Radiology\*  
Yonsei University College of Medicine, Severance Children's Hospital, Seoul, Korea

**Purpose :** The aim of this study was to examine whether hypercapnia during the first seven days of life was associated with severe intraventricular hemorrhage (IVH) in preterm infants requiring mechanical ventilation.

**Methods :** A matched pair analysis was performed for 19 preterm infants with severe IVH (grade ≥3) and 38 infants with no severe IVH (normal or grade 1), who required mechanical ventilation for more than seven days. The univariate and multivariate analysis of severe IVH with maximal and minimal PaCO<sub>2</sub>, average PaCO<sub>2</sub>, SD of PaCO<sub>2</sub>, and difference in the PaCO<sub>2</sub> were assessed. The major perinatal factors and maximal ventilator index (VI) were also compared.

**Results :** Infants with severe IVH had a higher maximal PaCO<sub>2</sub> (86.1±18.4 mmHg vs. 60.1± 11.6 mmHg, *P*<0.001) and mean PaCO<sub>2</sub> (47.5±5.6 mmHg vs. 41.2±6.3 mmHg, *P*=0.004) and a larger SD or difference in PaCO<sub>2</sub> (14.0±4.4 mmHg vs. 9.0±2.4 mmHg; 60.3±20.9 mmHg vs. 35.5±11.8 mmHg, *P*<0.001). However the minimal PaCO<sub>2</sub> values did not differ between the groups. Disseminated intravascular coagulation, pulmonary hemorrhage, and the air leak syndrome were more frequent in the IVH group than in the controls. The maximal VI on each day was higher in the IVH group. The multivariate logistic regression analysis after controlling for bleeding tendency showed that the air leak syndrome, maximal VI, and maximal PaCO<sub>2</sub> were independently associated with severe IVH [OR, 1.324 (95% CI, 1.011–1.733; *P*=0.041)].

**Conclusion :** Extreme hypercapnia was significantly associated with severe IVH in preterm infants, after adjustment for major perinatal risk factors. Frequent monitoring of the PaCO<sub>2</sub> may be important for early detection of inadvertent hypercapnia and prompt correction of high PaCO<sub>2</sub> levels. (*J Korean Soc Neonatol* 2010;17:34–43)

**Key Words :** Prematurity, Hypercapnia, Intracranial hemorrhage

Received : 6 May, 2010, Accepted : 15 May 2010  
Corresponding author : Ran Namgung, M.D.  
Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine,  
134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea  
Tel : +82-2-2228-2050, Fax : +82-2-393-9118  
E-mail : ranng@yuhs.ac



뇌실내 출혈(intraventricular hemorrhage)은 초극

소 미숙아(extremely premature infants)에서 발달 지연, 운동장애 등 신경학적 발달의 나쁜 예후(poor neuro-developmental outcomes)를 가져올 수 있는 주요 위험질환 중 하나이다<sup>1, 2)</sup>. 최근 신생아 집중 치료 기술이 발달함에 따라 초극소 미숙아의 생존율이 높아지면서 뇌실내 출혈의 발생 및 예방에 대한 관심이 중요하게 부각되어 왔다. 미숙아에서 뇌실내 출혈의 발생에는 여러 가지 인자가 관여하며, 특히 뇌혈류(cerebral blood flow)의 장애와 대뇌 혈관의 자동조절 기능(cerebral autoregulation)이 중요한 역할을 한다고 알려져 있다<sup>3-8)</sup>.

다수의 선행 연구에서 혈중 이산화탄소 분압은 뇌혈류와 대뇌 혈관의 자동조절 기능에 주요한 조절 인자임이 규명되었다. 고탄산혈증(hypercapnia)의 경우, 뇌혈관을 확장시켜 뇌혈류량의 증가를 가져오고, 이로 인해 뇌실내 출혈의 중요한 위험 요소가 될 수 있고, 저탄산혈증(hypocapnia)은 대뇌 혈관 주변의 pH를 증가시킴으로써 혈관의 수축을 유발하여 뇌혈류량을 감소시키며, 그 결과 허혈성 뇌손상의 발생과 연관된다고 언급하였다<sup>9-13)</sup>. 또한 몇몇의 동물 실험 연구를 통해 고탄산혈증은 대뇌혈관의 자동조절 기능의 손상과 관련되어 있음을 보고하였으며<sup>14, 15)</sup>, Kaiser 등<sup>16)</sup>은 처음으로 인공호흡기 치료를 받고 있는 극소 저체중 출생아를 대상으로 생후 첫 주 동안 고탄산혈증은 뇌혈관 자동 조절 기능의 점진적인 장애를 유발한다고 하였다.

그렇지만 고탄산혈증과 뇌실내 출혈의 연관성에 관한 연구는 대부분이 계면활성제 치료가 도입되기 이전에 발표되었으며, 연구 대상자 수가 적고, 단변량 분석에서의 연관성만 보고하였다는 한계가 있다<sup>17-19)</sup>. 또한 최근에 상대적 고탄산혈증을 허용하는 “최소한의 인공 환기 요법(minimal ventilation)”을 선호하는 시대적 변화가 있어 온 점을 지적하여, 몇몇의 연구자들에 의해 고탄산혈증이 뇌실내 출혈과 여전히 연관성을 보이는데에 대해 재조명하는 연구가 시도되었다. Erickson 등<sup>20)</sup>은 1992년에서 1994년까지 274명의 인공호흡기 치료를 받은 29주 미만의 미숙아에서 생후 96시간 동안의 PaCO<sub>2</sub>의 최대값, 최소값, 평균값, 저탄산혈증에 노출된 시간을 조사하였는데, 저탄산혈증(PaCO<sub>2</sub> <30 mmHg)이 중증 뇌실내 출혈 및 뇌실주위 백질연화증의 중요한 위험인자라고 언급하였다. 그러나 Kaiser 등<sup>21)</sup>은 초극소 저체중 출생아에서 생후 첫 72시간 동안 PaCO<sub>2</sub>의 최대값이 높을수록 중증 뇌실내 출혈의 발생이 증가함을 보고하였다.

Fabres 등<sup>22)</sup>은 총 849명의 1,250 g 미만의 미숙아를 대상으로 PaCO<sub>2</sub>의 최대값과 최소값 외에 시간의 가중치를 고려한 time-weighted PaCO<sub>2</sub>와 PaCO<sub>2</sub>의 변화 정도를 반영하는 지표를 추가하여 연구한 결과, 혈중 이산화탄소 분압이 너무 높거나 낮은 경우와 변동폭이 큰 경우에 3단계 이상의 중증 뇌실내 출혈의 발생과 연관되어 있음을 보고하였다. 그렇지만 위의 선행 연구들은 뇌실내 출혈의 알려진 위험 요소인 기계적 환기 요법의 영향과 호흡기 질환의 중증도가 고려되지 않은 면이 있고, 아직까지 국내에서는 고탄산혈증과 뇌실내 출혈과의 관련성에 대한 연구가 보고된 바가 없다.

따라서 본 연구에서는 뇌실내 출혈의 발생에 영향을 미칠 수 있는 다른 인자들을 배제한 상태에서 생후 초기의 고탄산혈증과 중증 뇌실내 출혈의 발생과의 관계를 규명하여 향후 뇌실내 출혈의 발생 빈도를 줄이고 나아가 미숙아의 신경발달학적 예후를 향상시키는데 도움이 되고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2000년 1월부터 2007년 12월까지 연세대학교 의과대학 세브란스 어린이 병원 신생아 집중 치료실에 입원한 제태주령 37주 미만의 미숙아 중 출생 직후 7일 이상 기계적 환기 요법을 시행 받은 환아를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 이 중 심한 선천성 기형이나 선천성 심질환이 동반된 환아와 출생 후 24시간이 경과한 후 본원에 입원한 환아 및 생후 7일 이전에 사망한 환아는 연구 대상에서 제외하였다. 그리고 출생 후 기계적 환기 요법을 시행 받지 않은 경우나 출생 당시부터 중증 뇌실내 출혈이 의심되거나 생후 2주 이후 중증 뇌실내 출혈로 진단받은 경우도 제외하였다(n=10).

생후 7일 이상 기계적 환기 요법을 시행 받은 미숙아 중 뇌초음파 검사로 3단계 이상의 뇌실내 출혈로 진단받은 경우를 IVH 군(n=19)으로 정하였으며, 정상 또는 1단계 뇌실내 출혈을 보인 환아 중 출생체중과 주수를 대응하여 38명의 대조군(control group)을 선정하였다.

## 2. 방법

뇌초음파 검사는 방사선 전문의가 7.5 MHz의 탐촉자를 사용하여 생후 3일 이전에 1회, 생후 3일에서 14일 사이에 적어도 1회 이상, 생후 8주까지 1-2주에 1회씩 시행하였으며 필요에 따라 더 짧은 간격으로 시행하였다. 뇌초음파 소견은 소아 방사선과 전문의의 판독에 따라, 뇌실내 출혈의 단계를 Papile 등<sup>23)</sup>의 분류에 의하여 1-4단계로 나누었고<sup>24)</sup>, 중증 뇌실내 출혈은 3단계 이상으로 정의하였다.

각 군에서 생후 첫 1주 동안의 혈액 가스 검사 결과를 분석하였으며, 본원 신생아 집중 치료실의 치료 지침에 따라 혈액 가스 검사는 보통 4-6시간 간격으로 시행하였고, 동맥 도관을 확보하지 않은 환아는 가온화된 모세혈관에서 얻은 혈액 가스 검사 결과를 보정하여 이용하였다. 기계적 환기 요법의 목표는 동맥혈 가스 검사상 pH 7.35-7.45, PaO<sub>2</sub> 50-80 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 45-55 mmHg를 유지하는 데 두었다.

생후 첫 7일 동안 혈액 가스 분석에서 고탄산혈증의 정도를 파악하기 위해 사용된 간접 지표는 다음과 같다.

- 1) 혈중 이산화탄소 분압의 최대값과 최소값: 생후 첫 7일 동안 관찰된 혈중 이산화탄소 분압 중 최대값과 최소값의 평균값
- 2) 혈중 이산화탄소 분압의 평균값: 생후 첫 7일 동안 관찰된 혈중 이산화탄소 분압의 평균값
- 3) 혈중 이산화탄소 분압의 변화 정도를 반영하는 지표

(1) 혈중 이산화탄소 분압의 표준편차(SD of PaCO<sub>2</sub>): 생후 첫 7일 동안 관찰된 혈중 이산화탄소 분압이 평균값에서 치우친 정도

(2) 혈중 이산화탄소 분압의 차이(difference of PaCO<sub>2</sub>): 생후 첫 7일 동안 관찰된 혈중 이산화탄소 분압의 최대값과 최소값의 차이의 평균값

그리고 조기 양막 파수, 임신성 고혈압, 용모양막염, 산전 스테로이드 투여, 태아 곤란증, 태반 조기 박리 등의 산전 병력과 뇌실내 출혈의 발생에 영향을 미칠 수 있는 임상적인 요소로 주산기 가사, 유리질막증, 폐포면활성제 사용횟수, 동맥관 개존증, indomethacin 치료, 폐출혈, 공기 누출 증후군, 폐혈증, 혈압 상승제 사용 유무 등을 조사하였다. 또한 기계적 환기 요법을 시행 받은 환아들의 호흡기계 상태의 중증도를 평가하기 위해 인공 호흡기 사용 기간과 생후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일째 인공

호흡기 지수의 최대값을 비교 분석하였다. 인공 호흡기 지수(ventilator index)는 평균 기도압(mean airway pressure)과 호흡수(respiratory rate)의 곱으로 정의하였다.

## 3. 통계 처리

통계 방법으로는 혈중 이산화탄소 분압의 최대값, 최소값, 평균값, 표준편차, 최대값과 최소값의 차이와 중증 뇌실내 출혈과의 연관성을 규명하기 위해 단변량 분석(univariate analysis)을 시행했으며 chi-square test (Fisher's exact test)와 independent two-samples t-test를 변수의 특성에 따라 적절하게 사용하였다. 그리고 뇌실내 출혈에 영향을 미칠 수 있는 주요 주산기 및 임상적 특성을 통제하기 위해 다중 회귀 분석(multivariate logistic regression analysis)을 사용하였다. 모든 값은 평균과 표준편차 또는 중앙값으로 표시하였으며, P값이 0.05 미만인 경우를 통계적 의의가 있다고 판단하였고, 수집된 자료 분석은 SAS (Version 9.1)를 이용하였다.

# 결 과

### 1. 대상 환자의 주산기 특성

제태주령과 출생체중은 IVH 군은 26.9±1.7주, 975.3±262.5 g였고, 대조군은 26.8±1.5주, 915.6±198.2 g였다. 분만방식, 성별, 다태 임신, IVF-ET (in vitro fertilization-embryo transfer), 부당경량아 여부는 두 군 간 유의한 통계적 차이는 없었다(Table 1). 산모의 산전 병력상 임신성 고혈압, MgSO<sub>4</sub> 투여, 용모양막염, 조기 양막 파수, 태반 조기 박리, 태아 곤란증의 비율도 유사하였다(Table 2). 하지만 출생 직후 시행한 동맥혈 가스 검사의 pH는 IVH 군에서 유의하게 낮았고 (IVH 군 vs. 대조군, 7.20±0.13 vs. 7.29±0.09, P=0.023), 혈중 이산화탄소 분압은 유의하게 높았으나 (59.3±19.9 mmHg vs. 44.1±9.8 mmHg, P=0.005), 혈중 산소 분압 및 base excess는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

**Table 1.** Demographic Characteristics

	IVH (n=19)	Control (n=38)	P-value
Gestational age (wks)	26.9±1.7	26.8±1.5	0.602
Birth weight (g)	975.3±262.5	915.6±198.2	0.360
Gender (female)	8 (42.1%)	19 (50.0%)	0.574
Delivery type (C-section)	17 (89.5%)	28 (73.7%)	0.301
APGAR score (1min)	2 (1-7)	1 (0-5)	0.103
APGAR score (5min)	5 (2-8)	4 (1-7)	0.226
IVF-ET	6 (31.6%)	5 (13.2%)	0.153
SGA	3 (15.8%)	6 (15.8%)	1.000
Multiple gestation	9 (47.4%)	12 (31.6%)	0.244
Initial blood gases			
pH	7.20±0.13	7.29±0.09	0.023
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	59.3±19.9	44.1±9.8	0.005
PO <sub>2</sub> (mmHg)	79.2±23.0	81.9±11.0	0.632
Base excess (mM)	-6.7±3.7	-4.6±4.8	0.090

Values are mean±SD (range) or number of patients (%). Abbreviations : IVH, intraventricular hemorrhage group; IVF-ET, in vitro fertilization-embryo transfer; SGA, small for gestational age

**Table 2.** Maternal Characteristics

	IVH (%) (n=19)	Control (%) (n=38)	P-value
Antenatal steroid	8 (42.1)	15 (39.5)	0.849
Premature rupture of membranes (>24 hr)	5 (26.3)	15 (39.5)	0.327
Preeclampsia	5 (26.3)	9 (23.7)	1.000
Chorioamnionitis	7 (36.8)	15 (39.5)	0.847
Magnesium sulfate	2 (10.5)	11 (28.9)	0.183
Fetal distress	5 (26.3)	5 (13.2)	0.275
Placenta abruption	1 ( 5.3)	0 ( 0)	0.333

Abbreviation : IVH, intraventricular hemorrhage group

## 2. 혈액 가스 검사

단변량 분석 결과, IVH 군에서 생후 7일 동안 혈중 이산화탄소 분압의 최대값(IVH 군 vs. 대조군, 86.1±18.4 mmHg vs. 60.1±11.6 mmHg,  $P<0.001$ ), 평균값(47.5±5.6 mmHg vs. 41.2±6.3 mmHg,  $P=0.004$ ), 최대값과 최소값의 차이(60.3±20.9 mmHg vs. 35.5±11.8 mmHg,  $P<0.001$ ), 평균값의 표준편차(14.0±4.4 mmHg vs. 9.0±2.4 mmHg,  $P<0.001$ )가 유의하게 높았으나 최소값은 두 군 간의 차이가 없었다. 그리고 생후 7일 동안의 pH의 최소값, 평균값, 최대값과 최소값의 차이, 평균값의 표준편차와 혈중 산소 분압의 최소값이 통계적으로 유의한 차이를 보였으나, 나머지 측정값은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

## 3. 대상 환아의 임상적 특성

IVH 군에서 파중성혈관내응고, 폐출혈, 공기누출 증후군의 빈도가 많았으나, 유리질막증, 폐표면활성제 투여 횟수, 동맥관 개존증, indomethacin 치료, 패혈증, 괴사성 장염, 혈압 상승제 사용 유무는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 그리고 사망률은 IVH 군에서 더 높았다(Table 4).

## 4. 호흡기계 상태와 관련된 임상적 요소

인공 호흡기 치료 기간은 IVH 군에서 대조군보다 더 많은 경향을 보였으나 통계적으로 의미는 없었다(IVH 군 vs. 대조군, 78.8±109.0일 vs. 39.7±33.1일,  $P=0.142$ ).

**Table 3.** Blood Gas Analysis between IVH and Control Group

	IVH (n=19)	Contol (n=38)	P-value
pH			
Maximum	7.49±0.05	7.46±0.03	0.070
Minimum	7.06±0.09	7.20±0.07	<0.001
Average	7.30±0.04	7.33±0.04	0.012
Difference	0.43±0.13	0.26±0.08	<0.001
SD	0.10±0.02	0.06±0.02	<0.001
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)			
Maximum	86.1±18.4	60.1±11.6	<0.001
Minimum	25.9±4.5	24.6±6.1	0.438
Average	47.5±5.6	41.2±6.3	0.004
Difference	60.3±20.9	35.5±11.8	<0.001
SD	14.0±4.4	9.0±2.4	<0.001
PaO <sub>2</sub> (mmHg)			
Maximum	110.4±12.2	110.5±8.3	0.965
Minimum	67.6±6.0	72.2±5.1	0.042
Average	85.3±3.3	87.1±4.7	0.127
Difference	42.8±14.4	38.4±9.0	0.157
SD	10.1±3.0	10.3±2.8	0.778
Base excess (mM)			
Maximum	5.3±5.3	4.2±8.1	0.579
Minimum	-12.3±5.5	-10.0±3.5	0.117
Average	-3.0±2.6	-3.4±2.6	0.621
Difference	17.6±8.3	14.2±9.3	0.183
SD	4.5±2.2	3.6±1.9	0.155

Values are mean±SD (range). Abbreviation : IVH, intraventricular hemorrhage group

**Table 4.** Clinical Features between IVH and Control Group

	IVH (n=19)	Control (n=38)	P-value
HMD	19 (100%)	38 (100%)	1.000
Number of surfactant use	2.42±0.9	1.89±1.5	0.108
PDA	10 (52.6%)	20 (52.6%)	1.000
Indomethacin	4 (21.1%)	10 (26.3%)	0.821
DIC	11 (57.9%)	9 (23.7%)	0.011
Pulmonary hemorrhage	12 (63.2%)	10 (26.3%)	0.007
Air leak syndromes	4 (21.1%)	1 (2.6%)	0.021
Sepsis	0 (0%)	1 (2.6%)	1.000
NEC	2 (10.5%)	4 (10.5%)	1.000
Inotropics use	18 (94.7%)	37 (97.4%)	1.000
Death	8 (42.1%)	4 (10.5%)	0.006

Values are mean±SD (range) or number of patients (%). Abbreviations : IVH, intraventricular hemorrhage group; HMD, hyaline membrane disease; PDA, patent ductus arteriosus; DIC, disseminated intravascular coagulation; NEC, necrotizing enterocolitis

생후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일째의 인공 호흡기 지수의 최대값은 IVH 군에서 통계적으로 유의하게 높았으며, 최대 인공 호흡기 지수의 평균값은 IVH군은 530.1±309.3, 대조군은 242.3±128.9로 측정되었다( $P=0.008$ ) (Table 5).

### 5. 다중회귀분석

중증 뇌실내 출혈과 PaCO<sub>2</sub> 간에 독립적인 연관성이 있는지 알아보기 위하여 두 그룹 간 단변량 분석에서 통계적으로 유의한 차이를 보였던 공기 유출 증후군, 출혈성 경향(폐출혈, 과중성혈관내응고), 인공 호흡기 지수의 영향력을 통계하여 다중회귀 분석을 시행한 결과, 혈중 이산화탄소 분압의 최대값이 중증 뇌실내 출혈의 발생과 통계적으로 유의한 연관성을 보였다(odds ratio, 1.324; 95% CI, 1.011-1.733, *P*=0.041). 반면, 혈중 이산화탄소 분압의 평균값, 최대값과 최소값의 차이, 평균값의 표준편차는 유의한 연관성을 보이지 않았다(Table 6).

## 고찰

본 연구는 기계적 환기 요법을 받은 37주 미만의 미숙

**Table 5.** Ventilator Index between IVH and Control Group

	IVH (n=19)	Control (n=38)	<i>P</i> -value
Day 1	616.3±332.7	414.1±176.0	0.021
Day 2	485.6±356.9	220.7±145.6	0.007
Day 3	564.4±405.3	212.7±184.7	0.004
Day 4	431.0±307.4	214.4±188.6	0.025
Day 5	356.1±236.8	200.7±163.5	0.014
Day 6	382.4±190.9	184.9±141.7	0.001
Day 7	345.1±225.7	199.9±135.9	0.045
Average VI	530.1±309.3	242.3±128.9	0.008

Values are mean±SD (range) or number of patients (%). Abbreviations : IVH, intraventricular hemorrhage group; VI, ventilator index (VI=mean airway pressure×respiratory rate)

아에서 출생 후 첫 7일 동안 극심한 고탄산혈증은 뇌출혈의 다른 위험 인자의 영향을 배제한 후에도 3단계 이상의 뇌실내 출혈의 발생과 연관성이 있음을 입증하였다.

미숙아에서 뇌실내 출혈은 보통 측뇌실(lateral ventricle) 주위의 뇌실막하 종자 바탕질(germinal matrix)에서 시작하여 뇌실내 또는 뇌실질 출혈로 진행하게 된다. 종자 바탕질은 미상핵(caudate nucleus)과 시상사이, 즉 caudothalamic notch에 있는 미세 혈관분포가 풍부한 조직으로 세포 증식이 활발한 부위이며, 이 조직 내의 혈관들은 단세포의 혈관 내피 세포로 이루어져 있고, 주위 조직이 치밀하지 않은 특성이 있어, 쉽게 파열되어 출혈을 일으킨다. 뇌실내 출혈의 발생빈도와 출혈 정도는 재태주령 및 출생체중과 역비례하며, 뇌혈류의 과도한 변화와 증가를 유발하는 다양한 임상적인 상황과 연관되어 있다.

동물 및 사람을 대상으로 한 많은 연구에서 혈중 이산화탄소 분압이 뇌혈류의 주요한 조절 인자로 규명되었는데<sup>5-8, 25-27</sup>, 몇몇 연구자들은 고탄산혈증이 뇌혈관을 확장시켜, 뇌혈류량을 증가시키고, 이로 인해 종자 바탕질내 혈관의 파열을 유발하여 뇌실내 출혈의 발생에 영향을 줄 수 있다고 밝혔다. 뇌실내 출혈과 관련되는 또 다른 기전으로, 대뇌 혈관의 자동조절 기능의 장애와 관련되어 있음을 보고하였는데, 아픈 미숙아에서 뇌혈류의 자동조절이 잘 일어나지 않아 전신적인 혈압의 변화에 직접적으로 뇌혈류가 영향을 받을 수 있어 뇌손상의 위험이 높다<sup>28</sup>. 그리고 여러 실험 연구에서 고탄산혈증은 뇌혈관의 자동조절 기능 장애를 초래하여 전신 혈압의 변동시 뇌혈관의 허혈 또는 과관류의 위험을 야기시킬 수 있다고 하였고<sup>14, 15</sup>, 이러한 병적인 상태는 과환기(hyperventilation)를 통해 회복될 수 있다고 하였다<sup>29</sup>. Kaiser 등<sup>16</sup>은 처음으로 43명의 기계적 환기 요법을 받은 극소 저체중 출생아를 대상으로 생후 첫 주 동안 우측

**Table 6.** Identification of Variables Associated with Severe IVH in Multivariate Analysis

	Odds ratio	95% CI	<i>P</i> -value
Bleeding tendency	2.336	0.428-12.747	0.327
Average VI	0.999	0.994-1.005	0.839
Air leak syndromes	6.730	0.143-315.91	0.332
Maximal PaCO <sub>2</sub>	1.324	1.011-1.733	0.041
Difference of PaCO <sub>2</sub>	0.846	0.686-1.042	0.116
SD of PaCO <sub>2</sub>	1.104	0.529-2.303	0.792

Area under curve=0.918. Abbreviation : VI, ventilator index (VI=mean airway pressure×respiratory rate)

중뇌동맥의 평균 뇌혈류 속도, PaCO<sub>2</sub> (by Diametrics Medical Ltd, Neotrend-multiparameter neonatal sensor), 평균 동맥 혈압을 모니터링하여, 생후 첫 주 동안 PaCO<sub>2</sub>가 증가함에 따라 대뇌 혈관의 자동조절 기능의 점진적인 장애가 나타남을 보고하였다.

고탄산혈증과 뇌실내 출혈과의 관련성에 대해 많은 연구가 진행되었는데, Kenny 등<sup>17)</sup>은 처음으로 뇌실내 출혈이 있는 미숙아에서 제대 PaCO<sub>2</sub>가 더 높음을 보고하였다. Cooke<sup>18)</sup>는 뇌실내 출혈이 있는 극소 저체중 출생아에서 생후 첫 1주 동안 PaCO<sub>2</sub>의 최대값이 더 높음을 관찰하였고, Van de Bor 등<sup>19)</sup>은 생후 6시간 이내 뇌실내 출혈로 조기에 진단된 극소 저체중 출생아에서 생후 첫 36시간 동안 최대 PaCO<sub>2</sub>가 더 높았던 것을 발견해, PaCO<sub>2</sub>의 증가는 미숙아에서 뇌실내 출혈의 발생에 선행요인이 될 수 있음을 입증하였다.

그러나 1980년대 진행된 대부분의 연구는 연구 대상의 수가 적으며 단변량 분석에서의 뇌실내 출혈과 혈중 이산화탄소 분압과의 연관성이 있음을 보고하였고, 단지 소규모로 진행된 한 연구에서만 다변량 분석을 이용하여 고탄산혈증이 중증 뇌실내 출혈의 통계적으로 유의한 선행 요인임을 보고하였다<sup>30)</sup>. 반면, 소수의 연구에서는 고탄산혈증과 뇌실내 출혈과의 연관성을 밝히지 못하였거나, 심지어는 상반되는 결과를 보고하였다. Erickson 등<sup>20)</sup>은 1992년에서 1994년까지 274명의 호흡기 치료를 받은 29주 미만의 미숙아에서 생후 96시간 동안의 PaCO<sub>2</sub>의 최대값, 최소값, 평균값, 저탄산혈증(PaCO<sub>2</sub> <30 mmHg)에 노출된 기간을 조사하였고, 저탄산혈증이 생후 48시간 내에 중증 뇌실내 출혈의 발생과 뇌실주위 백질연화증의 위험인자라고 보고하였으나, 이와는 반대로 Linder 등<sup>31)</sup>은 생후 1일 동안 저탄산혈증이 실제적으로 뇌실내 출혈의 방어인자임을 보고하였다.

최근에는 신생아 집중 치료에 계면 활성제의 투여와 함께 호흡기 유발 폐손상을 줄이고, 이로 인한 만성 폐질환을 감소시키기 위한 목적으로 상대적 고탄산혈증을 허용하는 최소한의 인공 환기 요법이 선호되어 왔다<sup>32-34)</sup>. 그래서 몇몇 연구자들은 이러한 시대적 변화가 있어 온점을 지적하여, 고탄산혈증이 뇌실내 출혈과 여전히 상관성이 있는지에 대해 재조명하는 연구를 시도하였다. Kaiser 등<sup>21)</sup>은 극소 저출생 체중아에서 첫 72시간 동안 PaCO<sub>2</sub>의 최대값, 최소값, 평균값, PaCO<sub>2</sub> >55 mmHg 이상인 비율, PaCO<sub>2</sub> >60 mmHg 이상인 비율을 조사하

였으며, 최대 PaCO<sub>2</sub> 값이 75 백분위수(percentile) 이상인 경우는 25 백분위수 미만인 경우에 비해 중증 뇌실내 출혈에 대한 비교위험도가 4.67배로 높게 관찰되어, 생후 초기 최대 PaCO<sub>2</sub> 값이 높을수록 중증 뇌실내 출혈의 용량 의존적 예측인자가 될 수 있다고 보고하였다. 하지만 이 연구에서는 IVH 군에서 재태 주령이 더 어리고, 출생 체중이 더 작은 미숙아가 포함되어 일반화시키는데 제한점이 있다. Fabres 등<sup>22)</sup>은 401-1,250 g으로 출생한 849명의 미숙아를 대상으로 생후 첫 4일 동안, 혈중 이산화탄소 분압의 최대값 및 최소값 외에, 일정한 기간 동안 고탄산혈증에 노출된 누적된 영향을 평가하기 위해 시간의 가중치를 고려한 time-weighted PaCO<sub>2</sub>와 변화 정도를 나타내는 지표인 최대값과 최소값의 차이, 평균값의 표준편차를 추가로 포함시켰다. 그 결과 혈중 이산화탄소 분압이 높거나 낮을수록, 그리고 혈중 이산화탄소 분압의 변화 정도가 심할수록 중증 뇌실내 출혈과 연관되어 있음을 밝혔다.

본 연구에서는 IVH 군에서 생후 7일 동안 혈중 이산화탄소 분압의 최대값, 평균값, 최대값과 최소값의 차이, 평균값의 표준편차가 유의하게 높았다. 이는 1980년대에 발표된 선행 연구에서 단변량적인 통계적 유의성을 보였던 결과와 일치하며, 최근 보고된 Kaiser 등<sup>21)</sup>과 Fabres 등<sup>22)</sup>의 연구 결과와도 일치한다. 그렇지만, 본 연구에서는 혈중 이산화탄소 분압의 최소값과 중증 뇌실내 출혈과의 연관성은 보이지 않았다. Fabres 등<sup>22)</sup>은 저탄산혈증과 혈중 이산화탄소 분압의 변동이 뇌실내 출혈의 발생과 연관된다고 보고하였는데, 이는 저탄산혈증 기간 동안 뇌허혈 상태가 되었다가, 다시 재관류되면서 출혈이나 선행된 출혈의 정도가 심해지는 것으로 설명하였다. 그러나 저탄산혈증은 뇌실주위 백질연화증의 위험인자로 많은 연구를 통해 이미 밝혀져 있기 때문에, 뇌실내 출혈과의 관련성은 좀더 다양한 각도에서 연구되어 할 부분으로 생각된다. 그리고 생후 7일 동안의 pH의 최소값, 평균값, 최대값과 최소값의 차이, 평균값의 표준편차가 통계적으로 유의한 차이를 보였는데, 이와 같은 pH의 차이는 호흡성 산증에 의한 2차적 변화로 생각된다.

대상 환자의 주산기 특성을 보면, 분만방식, 성별, 다태 임신 여부, IVF-ET, 부당경량아 여부 등 산모의 산전 병력간에 두 군 간의 차이가 없었지만, 출생 직후 시행한 혈액 가스 검사의 pH는 IVH 군에서 더 낮았고, PaCO<sub>2</sub>는 IVH 군에서 더 높았다. 그렇지만 출생 직후 혈

중 이산화탄소 분압이 뇌실내 출혈의 발생에 선행요인이 될 수 있는지는 명확하지 않다. 또한 대상 환자의 임상적 특성상 공기누출 증후군, 과중성혈관내응고, 폐출혈의 빈도가 많은 것을 고려할 때, 전신적인 상태가 좋지 않은 경우나 호흡기계 관련 질환에 이환된 빈도가 많을수록 과도한 고탄산혈증으로 진행될 수 있는 위험이 높았을 것으로 생각할 수 있다.

본 연구에서는 뇌실내 출혈과 고탄산혈증과의 연관성을 규명하는 데 있어서, 호흡기계 상태의 중증도를 평가하기 위해 선행연구에서 다루지 않았던 인공 호흡기 지수를 포함시켰다. Kaiser 등<sup>16, 21)</sup>은 기계적 환기 요법을 받은 미숙아로 국한시켰지만, 각각 호흡기 상태의 중증도가 고려되지 않았고, Fabres 등<sup>22)</sup>은 기계적 환기 요법을 시행 받은 경우와 받지 않은 경우로 나누어 분석하여, 기계적 환기 요법을 시행 받지 않은 군에서도 최대 이산화탄소 분압이 높거나 변동이 심할수록 중증 뇌실내 출혈의 발생률이 높다고 보고하였지만, 기계적 환기 요법에 의한 고탄산혈증의 영향을 명확히 하지 못하였다. 본 연구에서 생후 7일 동안 IVH 군에서 인공 호흡기 지수의 최대값이 통계적으로 유의하게 높았고, 최대 인공 호흡기 지수 이외에도 자료로 제시하지 않았지만 생후 7일간 최대 인공호흡기 조절값도 더 높았다. 이는 IVH 군에서 호흡기계 상태가 더 중증이었을 것으로 생각되며, 이로 인해 혈중 이산화탄소 분압의 목표 범위에 반해, 의도하지 않은 과도한 고탄산혈증의 발생이 높았던 것으로 추정되며, 이는 인공 호흡기 치료를 받았던 미숙아에서, 받지 않은 경우에 비해 PaCO<sub>2</sub> 변동폭이 더 크다고 보고한 Fabres 등<sup>22)</sup>의 연구결과와도 일치한다. 그렇지만 다중회귀분석에서, 출혈성 경향과 공기누출 증후군, 인공 호흡기 지수의 영향력을 통제한 후에도 혈중 이산화탄소 분압의 최대값이 중증 뇌실내 출혈과 통계적으로 유의한 연관성을 보여, 다른 뇌실내 출혈의 위험요소를 배제하여도 극심한 고탄산혈증은 중증 뇌실내 출혈의 발생에 영향을 주는 위험 인자임이 입증되었다고 할 수 있다.

본 연구의 한계로는 후향적 연구로서, 신생아 집중 치료실에서 산소화 정도는 산소포화도 측정기(pulse oximetry)로 쉽게 모니터링할 수 있으나, PaCO<sub>2</sub>는 혈액가스 분석을 통해서 측정하기 때문에 빈번하게 검사할 수 없어, 혈중 이산화탄소 분압을 검사하기 위해 선택한 어느 한 시점의 측정값이 대상 환자의 실제적이고, 전반적인 혈액가스 상태를 정확하게 반영한다고 할 수 없다. 혈중

이산화탄소 분압을 경피적 이산화탄소 감시(transcutaneous CO<sub>2</sub> monitoring), 호기말 이산화탄소 분압 측정(end-tidal carbon dioxide measurements) 등을 이용한 지속적인 혈액 가스 모니터 방법으로 측정할 수 있겠지만, 여러 가지 단점 때문에 임상에서 일반적으로 잘 사용하지 않으며, 신생아의 경우 호기말의 이산화탄소 측정값은 실제 PaCO<sub>2</sub> 값보다 낮게 나와 폐포 환기 상태가 과소평가 될 수 있다. 그리고 환아의 상태가 좋지 않은 경우 혈액 가스 검사를 자주 하게 되어 혈액 가스 검사 수치가 더 빨리 발견되는 경향이 있어 약간의 편견(bias)이 개입될 가능성도 크다. 또한 동맥혈 가스 분석은 동맥 도관을 통해 측정하였지만, 동맥 도관 확보가 불가능한 경우, 동맥화된 모세혈관 가스 분석 결과를 공식으로 환산하여 포함시켰다. 하지만 이전 연구와 달리 연구 대상의 수는 적으나 기계적 환기 요법의 영향 및 호흡기계 상태의 중증도를 고려하기 위해 인공 호흡기 지수를 포함시켰고, 과도한 고탄산혈증의 원인 인자가 될 수 있는 임상적 상황을 언급하였다는 점에서 의미가 있다고 생각한다.

미숙아의 호흡기 치료의 목표가 상대적 고탄산혈증을 허용하는 지점으로 시대적 변화가 있었지만, 혈중 이산화탄소 분압의 목표값의 안전한 범주를 정하는 문제는 예전부터 논의되어 왔고, 아직 논란의 여지가 남아있다. 본 연구자는 인공 환기 요법이 필요했던 미숙아에서 혈중 이산화탄소 분압을 45-55 mmHg로 맞추기 위해 노력하였지만, 의도하지 않게 고탄산혈증에 노출된 환아에서 중증 뇌실내 출혈의 발병이 많았던 경험으로 본 연구를 진행하였으며, 극심한 고탄산혈증 및 이에 따른 혈중 이산화탄소 분압의 심한 변화는 뇌실내 출혈의 위험 인자가 될 수 있다고 생각되며, 생후 초기 취약한 시기에 세심하고, 빈번한 PaCO<sub>2</sub>의 감시가 필요하며, 갑작스런 상황 악화에 따른 이산화탄소 분압의 상승을 적극적으로 대처해, 빠른 기간 내에 안전한 범위로 교정하는 것이 필요하리라 생각한다.

## 요 약

**목적:** 기계적 환기요법을 시행 받은 미숙아에서 생후 첫 7일 동안 고탄산혈증과 중증 뇌실내 출혈의 발생과의 연관성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

**방법:** 출생 후 7일 이상 기계적 환기 요법을 받은 재



태주령 37주 미만의 미숙아를 대상으로 하여, 3단계 이상의 뇌실내 출혈로 진단받은 경우 IVH 군(n=19)으로, 정상 또는 1단계 뇌실내 출혈을 보인 경우, 출생 체중과 주수를 대응하여 대조군(n=38)으로 선정하였다. 두 군 간의 생후 첫 7일 동안 혈중 이산화탄소 분압(PaCO<sub>2</sub>)의 최대값, 최소값, 평균값과 변화 정도(fluctuation)를 측정하기 위한 지표로 혈중 이산화탄소 분압의 최대값과 최소값의 차이(maximum-minimum)와 평균값의 표준편차를 비교 분석하였다.

**결 과 :** 재태주령과 출생체중은 IVH 군은 26.9±1.7 주, 975.3±262.5 g이었고, 대조군은 26.8±1.5주, 915.6±198.2 g이었다. IVH 군에서 생후 7일 동안 혈중 이산화탄소 분압의 최대값(IVH 군 vs. 대조군, 86.1±18.4 mmHg vs. 60.1±11.6 mmHg, *P*<0.001), 평균값(47.5±5.6 mmHg vs. 41.2±6.3 mmHg, *P*=0.004), 최대값과 최소값의 차이(60.3±20.9 mmHg vs. 35.5±11.8 mmHg, *P*<0.001), 평균값의 표준편차(14.0±4.4 mmHg vs. 9.0±2.4 mmHg, *P*<0.001)는 유의하게 높았으나 최소값은 두 군 간의 차이가 없었다. 또한 IVH 군에서 과중성혈관내응고[11 (57.9%):9 (23.7%), *P*=0.011], 폐출혈[12 (63.2%):10 (26.3%), *P*=0.007], 공기누출 증후군[4 (21.1%):1 (2.6%), *P*=0.021]의 빈도가 많았고, 생후 7일 동안 인공 호흡기 지수의 최대값이 통계적으로 유의하게 높았다. 출혈성 경향, 공기누출 증후군, 인공 호흡기 지수의 영향력을 통제한 후에는 혈중 이산화탄소 분압의 최대값이 odds ratio 1.324 (95% CI: 1.011-1.733, *P*=0.041)로 중증 뇌실내 출혈과 통계적으로 유의한 연관성을 보였다.

**결 론 :** 기계적 환기 요법을 시행 받은 미숙아에서 출생 후 첫 7일 동안 극심한 고탄산혈증은 뇌출혈의 다른 위험 인자의 영향을 배제한 후에도 중증 뇌실내 출혈의 발생과 연관성을 보였다. 따라서 생후 초기에 호흡기 유발 폐손상을 막기 위해 고탄산혈증을 허용하는 시도는 중요하지만, 과도한 고탄산혈증과 심한 이산화탄소 분압의 변화를 피하고 적절한 이산화탄소 분압을 유지하는 노력이 필요할 것으로 생각된다.

## References

1) Ambalavanan N, Nelson KG, Alexander G, John-

son SE, Biasini F, Carlo WA. Prediction of neurologic morbidity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2000;20:496-503.

2) Sherlock RL, Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants. *Early Hum Dev* 2005;81:909-16.

3) Pryds O, Greisen G, Lou H, Friis-Hansen B. Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr* 1989;115:638-45.

4) Tsuji M, Saul JP, du Plessis A, Eichenwald E, Sobh J, Crocker R, et al. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics* 2000;106:625-32.

5) Leahy FA, Cates D, MacCallum M, Rigatto H. Effect of CO<sub>2</sub> and 100% O<sub>2</sub> on cerebral blood flow in preterm infants. *J Appl Physiol* 1980;48:468-72.

6) Pryds O, Greisen G. Effect of PaCO<sub>2</sub> and haemoglobin concentration on day to day variation of CBF in preterm neonates. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989;360:33-6.

7) Hansen NB, Brubakk AM, Bratlid D, Oh W, Stonestreet BS. The effects of variations in PaCO<sub>2</sub> on brain blood flow and cardiac output in the newborn piglet. *Pediatr Res* 1984;18:1132-6.

8) Wyatt J, Meek J. Commentary on cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics* 2000;106:828.

9) Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, Stanley C, Merton DA, McKee L, et al. Effects of hypocarbia on the development of cystic periventricular leukomalacia in premature infants treated with high-frequency jet ventilation. *Pediatrics* 1996;98:918-24.

10) Gannon CM, Wiswell TE, Spitzer AR. Volutrauma, PaCO<sub>2</sub> levels, and neurodevelopmental sequelae following assisted ventilation. *Clin Perinatol* 1998;25:159-75.

11) Graziani LJ, Spitzer AR, Mitchell DG, Merton DA, Stanley C, Robinson N, et al. Mechanical ventilation in preterm infants: neurosonographic and developmental studies. *Pediatrics* 1992;90:515-22.

12) Collins MP, Lorenz JM, Jetton JR, Paneth N. Hypocapnia and other ventilation-related risk factors for cerebral palsy in low birth weight infants. *Pediatr Res* 2001;50:712-9.

- 13) Wallin LA, Rosenfeld CR, Laptook AR, Maravilla AM, Strand C, Campbell N, et al. Neonatal intracranial hemorrhage: II. Risk factor analysis in an inborn population. *Early Hum Dev* 1990;23:129-37.
- 14) Harper AM. Autoregulation of cerebral blood flow: influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966;29:398-403.
- 15) Haggendal E, Johansson B. Effects of arterial carbon dioxide tension and oxygen saturation on cerebral blood flow autoregulation in dogs. *Acta Physiol Scand Suppl* 1965;258:27-53.
- 16) Kaiser JR, Gauss CH, Williams DK. The effects of hypercapnia on cerebral autoregulation in ventilated very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2005;58:931-5.
- 17) Kenny JD, Garcia-Prats JA, Hilliard JL, Corbet AJ, Rudolph AJ. Hypercarbia at birth: a possible role in the pathogenesis of intraventricular hemorrhage. *Pediatrics* 1978;62:465-7.
- 18) Cooke RW. Autoregulation and intraventricular haemorrhage. *Lancet* 1980;1:1197-8.
- 19) Van de Bor M, Van Bel F, Lineman R, Ruys JH. Perinatal factors and periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J Dis Child* 1986;140:1125-30.
- 20) Erickson SJ, Grauaug A, Gurrin L, Swaminathan M. Hypocarbica in the ventilated preterm infant and its effect on intraventricular haemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health* 2002;38:560-2.
- 21) Kaiser JR, Gauss CH, Pont MM, Williams DK. Hypercapnia during the first 3 days of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2006;26:279-85.
- 22) Fabres J, Carlo WA, Phillips V, Howard G, Ambalavanan N. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics* 2007;119:299-305.
- 23) 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.
- 24) Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germix matrix-intraventricular hemorrhage. In: Volpe JJ, editor. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia : WB Saunders, 2008:539-41.
- 25) Wilson DF, Pastuszko A, DiGiacomo JE, Pawlowski M, Schneiderman R, Delivoria-Papadopoulos M. Effect of hyperventilation on oxygenation of the brain cortex of newborn piglets. *J Appl Physiol* 1991;70:2691-6.
- 26) Wyatt JS, Edwards AD, Cope M, Delpy DT, McCormick DC, Potter A, et al. Response of cerebral blood volume to changes in arterial carbon dioxide tension in preterm and term infants. *Pediatr Res* 1991;29:553-7.
- 27) Perlman JM, Goodman S, Kreusser KL, Volpe JJ. Reduction in intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood-flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1985;312:1353-7.
- 28) Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J Pediatr* 1979;94:118-21.
- 29) Hauerberg J, Juhler M, Rasmussen G. Cerebral blood flow autoregulation after experimental subarachnoid hemorrhage during hyperventilation in rats. *J Neurosurg Anesthesiol* 1993;5:258-63.
- 30) Skouteli HN, Kuban KC, Leviton A, Brown ER, Krishnamoorthy KS, Pagano M, et al. Arterial blood gas derangements associated with death and intracranial hemorrhage in premature babies. *J Perinatol* 1988;8:336-41.
- 31) Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003;111:e590-5.
- 32) Carlo WA, Stark AR, Wright LL, Tyson JE, Papile LA, Shankaran S, et al. Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr* 2002;141:370-4.
- 33) Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics* 1999;104:1082-8.
- 34) Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD002061.