기계적 환기요법을 시행받은 미숙아에서 저탄산혈증과 뇌실주위 백질연화증의 발생과의 관계

연세대학교 대학원

의 학 과

박 은 혜

기계적 환기요법을 시행받은 미숙아에서 저탄산혈증과 뇌실주위 백질연화증의 발생과의 관계

지도교수 남 궁 란

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2001년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

박 은 혜

박은혜의 석사 학위논문을 인준함

심사위원_____ 인

심사위원_____ 인

심사위원_____ 인

연세대학교 대학원

2001년 12월 일

감사의 글

이 논문이 완성되기까지 세심한 배려와 인내심으로 지도해주신 남궁란 선생님께 감사를 드리며 귀한 시간을 쪼개어 자문과 심사로 지도해주신 박국인 선생님, 김명준 선생님께 감사를 드립니다.

지금은 미국에 계신 박민수 선생님께서도 많은 도움을 주셨고 또한 가까이에서 크고 작은 도움으로 힘이 되어준 이소현 선생, 저의 고민을 함께 해준 오창희 선생님께도 감사의 마음을 전합니다.

일과 학업을 병행하도록 배려해주신 이혜란 과장님과 조현상 선생님 덕분에 이 논문을 끝까지 마칠 수 있었습니다. 감사드립니다.

항상 곁에서 한결같은 사랑과 격려로 모자라는 저를 지켜봐주신 어머니와 시부모님께 진심으로 감사드리며, 엄마가 함께 하지 못해도 건강하게 자라준 사랑하는 아들 현서와 지치고 어려울 때 힘이 되어준 남편에게도 고마움을 전합니다.

저 자 씀

차 례

그림 차례

표 차례

국문 요약

기계적 환기요법을 시행받은 미숙아에서 저탄산혈증과 뇌실주위 백질연화증의 발생과의 관계

미숙아의 뇌실주위 백질연화증(이하 PVL)은 측뇌실 주변의 백질 부위의 허혈성 조직 손상에 의해 발생하며 뇌성마비의 중요한 원인 중 하나이다. PVL의 발생에는 여러 요인들이 복합적으로 관여하는 것으로 알려져 있는데 최근 생후 초기의 저탄산혈증이 대뇌 혈관의 수축을 유발하여 허혈성 뇌손상을 일으킴으로써 PVL의 발생을 증가시킨다는 보고가 있어, 기계적 환기요법을 시행받은 미숙아에서 생후 첫 72시간동안의 동맥혈 이산화탄소 분압과 PVL의 발생과의 연관성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 : 1998년부터 2001년 4월 사이에 출생한 재태 주령 37주 미만의 저출생 체중아 중 생후 첫 72시간동안 기계적 환기요법을 시행받은 미숙아를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 이 중 태내 요인이 관여되어 PVL이 발생되었다고 생각되는 환아는 대상에서 제외하였다. 뇌초음파 검사상 PVL을 보인 환아(19명)와 정상 소견을 보인 대조군(38명)을 선정하여 PVL 관련 위험인자를 비교 분석하였다. 어느 한 시점의 최저 이산화탄소 분압보다는 연구기간동안 저탄산혈증에 노출된 누적된 영향(cummulative effect)을 비교하기 위해 생후 첫 72시간동안 시행한 동맥혈 가스 검사 결과 시간별 이산화탄소 분압을 꺾은선 그래프로 표시하고 이산화탄소 분압이 25 mmHg 이하로 감소된 정도를 비교하기 위하여 Y축의 25 mmHg에서 수평선을 그어 그래프와 만나서 생기는 역삼각형의 면적(area under the curve, AUC)을 CO_2 index로 정의하여 비교하였다. 또한 그래프의 꺾은선 아래 면적(AUC)의 총합을 구하여 환아를 관찰한 시간으로 나눈 후 이를 시간 이산화탄소 분압(time-averaged $PaCO_2$)으

로 정의하고 두 군간의 차이를 비교하였다. 같은 방법으로 TA(time-averaged)-PaO_2 및 TA-pH를 두 군간에 비교하였다. 호흡기 지표인 TA-FiO_2, TA-respiratory rate(RR), TA-peak inspiratory pressure(PIP), TA-mean airway pressure(MAP), TA-ventilator index (VI)를 TA-$PaCO_2$와 같은 방법으로 구하여 비교 분석하였다.

결과 : PVL군과 대조군 사이에 재태 주령, 출생 체중 및 산전 병력에는 차이가 없었으며 PVL의 위험요인으로 조기 양막파열, 신생아 가사, 산혈증, 패혈증 등은 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 유리질막증은 대조군(81%)에서 PVL군(42%)에 비하여 유의하게 많았다(P=0.0025). 생후 첫 72시간 동안 CO_2 index, TA-$PaCO_2$ 및 TA-PaO_2는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었으나 TA-pH는 PVL군 7.33±0.06, 대조군 7.37±0.05로 PVL군에서 유의하게 낮았다(P=0.035). 두 군간에 TA-FiO_2, TA-RR, TA-PIP, TA-MAP 및 TA-VI에는 유의한 차이가 없었다.

결론 : 기계적 환기요법을 시행받은 미숙아에서 출생 후 첫 72시간동안의 동맥혈 이산화탄소 분압은 PVL의 발생과 관련이 없는 것으로 보이며 PVL의 발생에는 전신적 pH 등 여러 요인의 복합적 영향이 관여되는 것으로 보인다.

핵심되는 말 : 뇌실주위 백질연화증, 저탄산혈증, 기계적 환기요법

기계적 환기요법을 시행받은 미숙아에서 저탄산혈증과 뇌실주위 백질연화증의 발생과의 관계

<지도교수 남 궁 란>
연세대학교 대학원 의학과
박 은 혜

I. 서 론

뇌실주위 백질연화증(Periventricular leukomalacia, 이하 PVL)은 출생 전후 동맥혈의 저산소증 및 허혈로 인하여 측뇌실 주변의 백질에 발생하는 허혈성 질환으로 미숙아에서 뇌성마비의 중요한 원인으로 생각되고 있다[1-3]. 최근 신생아 집중치료술이 발달함에 따라 PVL을 동반하기 쉬운 초미숙아의 생존율이 높아지면서 이 질환의 발생 및 예방에 대한 관심이 고조되고 있다[4].

미숙아의 뇌실주위 혈관은 대뇌 동맥으로부터 분지되는 장투과 동맥(long penetrating artery)의 분지가 미약하고 단투과 동맥(short penetrating artery)과의 문합이 거의 없어 혈관 분포의 경계 및 말단 지역이 비교적 잘 나누어져 이 부위가 저산소성 허혈성 손상에 노출되기 쉽다[5]. 또한 아픈 미숙아일수록 뇌혈관의 자동조절 기능의 장애로 인하여 전신 혈압의 변동에 따른 대뇌 혈류의 자동조절이 이루어지지 않아 PVL의 위험이 높다[6-7].

PVL의 발생에는 여러 가지 인자가 관여하는 것으로 알려져 있으며 출

생 전 위험요인으로는 산모의 조기 양막파열, 융모양막염 및 산전 출혈이 대표적이고 출생 후 요인으로는 주산기 가사, 무호흡, 경련, 기계적 환기요법, 저혈당, 산혈증 및 패혈증 등이 거론되고 있다[8-14]. 그러나 이와 같은 위험요인들이 실제 PVL의 발생에 관여되는 기전에 대해서는 아직 확실히 밝혀져 있지 않다.

이 중 최근에 많은 연구가 진행되고 있는 것이 생후 초기의 저탄산혈증과 PVL의 발생과의 연관성이다. 저탄산혈증은 대뇌 혈관 주변의 pH를 증가시킴으로써 혈관의 수축을 유발하여 대뇌 혈류량을 감소시키고 허혈성 뇌손상을 일으킨다고 알려져 있다[15-6]. 또한 동물 실험에서 경동맥 결찰로 저산소성 허혈성 뇌손상을 유도하였을 때 같은 산소 분압 하에서 저탄산혈증을 동반한 군이 대조군에 비해 뇌손상의 정도가 더 심한 것으로 미루어 보아 적절한 농도의 이산화탄소는 손상받은 뇌에 대해 어느 정도 보호 작용이 있다고 생각되고 있다[17]. 그러나 이러한 저탄산혈증이 PVL을 유발하는 것이 아니라, 다른 원인에 의해 이미 일어난 뇌손상으로 인하여 과호흡이 유발되고 이로 인하여 저탄산혈증이 발생한다는 반론도 제기되고 있다[18]. 실제로 동물 실험에서는 만성적 자궁내 저산소증에 노출되었을 때 과호흡이 유발된다는 보고가 있다[19]. 이들 간의 인과관계는 아직 명확히 밝혀져 있지 않은 상태이며 향후 더 많은 임상 연구를 통해 규명되어야 할 것으로 생각된다.

기계적 환기요법을 시행받는 미숙아에서 과다한 환기요법에 의하여 저탄산혈증이 발생한다[10]는 기존의 연구 결과와는 달리 낮은 호흡기 지표에서도 저탄산혈증이 발생하는 빈도가 적지 않음을 볼 때 과환기가 저탄산혈증의 직접적인 원인은 되지 않을 수도 있으며 따라서 과다한 환기요법이 PVL의 유발인자라고 단정할 수는 없다.

본 연구에서는 PVL의 발생에 영향을 미칠 수 있는 다른 변수들을 배제한 상태에서 동맥혈 이산화탄소 분압과 PVL과의 관계를 규명하고, 생후 초기의 과다한 기계적 환기요법에 의한 저탄산혈증이 PVL의 발생에 관여하는지 알아보아 향후 PVL의 발생빈도를 줄이고 나아가 미숙아의 신경학적 예후를 향상시키는데 도움이 되고자 하였다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 대 상

1998년 1월부터 2001년 4월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 신생아 집중치료실에 입원한 재태 주령 37주 미만, 출생 체중 2500 gm 미만의 미숙아 중 출생 직후 72시간 이상 기계적 환기요법을 시행받은 환아를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 이 중 심한 선천성 기형을 가진 환아와 출생 후 24시간이 경과한 후 본원에 입원한 환아 및 생후 28일 이전에 사망한 환아는 대상에서 제외하였으며 고빈도 환기요법을 사용한 환아도 제외하였다. 기계적 환기요법의 목표는 동맥혈 가스검사상 pH 7.35-7.45, PaO_2 50-80 mmHg, $PaCO_2$ 40-50 mmHg를 유지하는데 두었다.

총 573명의 입원 환아 중 PVL을 보인 환아는 27명이었으며 이 중 72시간 이상 기계적 환기요법을 시행받은 환아 19명을 PVL군으로 선정하였다. 정상 뇌초음파 검사 소견을 보인 환아 중 난수표를 이용하여 38명의 대조군을 선정하였다.

2. 방 법

뇌초음파 검사는 7.5MHz의 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. 소아 방사선과 전문의의 판독에 따라, 측뇌실 외각 주위의 백질에 양측성으로 맥락총보다

증가된 음영을 보이거나(그림 1) 이 부위에 뇌실과 교통하지 않는 낭종성 병변을 보일 때(그림 2) PVL로 진단하였으며, PVL로 진단된 평균 연령은 생후 20일이었고 뇌초음파 검사상 병변이 관찰되지 않는 환아를 정상으로 판별하였다. 뇌실 주위의 일시적인 음영 증가를 보이다 추적 검사상 소실된 환아는 PVL군에서 제외하였다.

조기 양막 파열, 산전 출혈 및 산전 감염 등의 산전 병력과 환아의 주산기 가사, 저혈당, 패혈증(C-반응 단백 양성 혹은 검체내 균배양 양성), 동맥관 개존증, 스테로이드 투여, 무호흡, 저혈압 및 유리질막증 등 PVL의 발생에 영향을 미칠 수 있는 위험 요인을 조사하였다.

생후 첫 72시간 동안 제대 동맥 도관을 통하여 4-6시간 간격으로 시행되었던 혈액가스 검사 결과를 비교하기 위하여 Wiswell 등[20]에 의한 그림 3과 같은 그래프를 이용하였다.

그림 1. 뇌실주위 백질연화증의 초음파 영상

그림 2. 낭성 뇌실주위 백질연화증의 초음파 영상

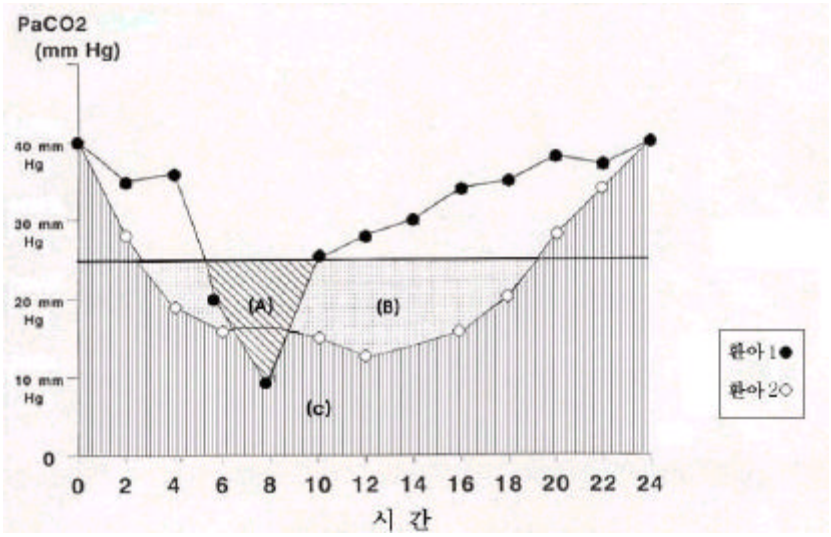

그림 3. CO_2 index와 TA-$PaCO_2$의 정의. 환아 1의 경우 환아 2에 비하여 단일 최저 $PaCO_2$ 값은 더 낮으나 PVL의 발생에 영향을 미칠 수 있는 역치 $PaCO_2$ 25 mmHg 이하로 감소된 면적의 누적된 합(CO_2 index)(A)은 오히려 환아 2(B)보다 적다. 즉 환아 2가 환아 1에 비하여 저탄산혈증의 누적된 영향이 더 심하다고 볼 수 있다. $PaCO_2$ 그래프 아래의 면적(AUC)(C)을 구하여 환아를 관찰한 시간으로 나눈 값을 TA-$PaCO_2$라고 정의한다(from Wiswell TE, *et al*. Effect of hypocarbia on the development of periventricular leukomalacia in premature infants treated with high-frequency ventilation. Pediatrics 1996;98:918-24).

먼저 각 시간별 이산화탄소 분압을 선으로 연결하여 꺾은 선 그래프를 구하고 $PaCO_2$가 25 mmHg 미만으로 감소하였을 때 PVL의 발병율이 증가한다고 가정하여 역치 25 mmHg에서 수평선을 그어 그래프와 만나서 만들어지는 역삼각형의 면적(area under the curve, 이하 AUC)을 구하여 이를 CO_2 index라고 명명하였다. 이것은 어느 한 시점에서의 이산화탄소 분압으로 저탄산혈증을 정의하지 않고 한 명의 환아에 있어서 일정한 기간동

안 저탄산혈증에 노출된 누적된 영향을 나타내는 것이므로 저탄산혈증의 심한 정도를 더 잘 반영한다고 할 수 있다(그림 3-A, B). 또한 생후 첫 72 시간 동안의 $PaCO_2$의 그래프 아래 면적의 총합을 구하였고(그림 3-C) 같은 방법으로 pH, PaO_2, 호흡기의 FiO_2, 호흡수(respiratory rate, RR), 최대 흡기압(peak inspiratory pressure, PIP), 평균 기도압(mean airway pressure, MAP) 및 호흡기 지수(ventilator index, VI, MAP × RR)의 AUC를 구하여 이 면적을 환아를 관찰한 시간으로 나누어 이를 TA (time-averaged)-$PaCO_2$, TA-PaO_2, TA-pH, TA-FiO_2, TA-RR, TA-PIP, TA-MAP 및 TA-VI로 명명하고 두 군간의 차이를 비교하였다.

3. 통계 분석

본 연구는 SAS 프로그램(V. 6.12)을 이용하였고 통계적 분석은 연속형 변수에 대해서는 *t*-test, 범주형 변수에 대해서는 chi-square test 및 Fisher's exact test를 이용하였다. 모든 값은 평균과 표준편차로 표시하였으며 *P* 값이 0.05 미만인 경우를 통계적 의의가 있다고 판단하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 대상 환아의 주산기 특성

PVL군의 재태 주령은 29.9±2.6주, 대조군은 30.5±2.7주였으며 출생 체중은 PVL군 1,338±363 g, 대조군 1,479±491 g으로 유의한 차이는 없었다. 성별, APGAR 점수 및 분만 방법에도 차이는 없었다. 조기 양막파수 및 임신성 고혈압의 빈도는 양 군에서 차이가 없었고 산모의 발열은 대조군에서 1명이 있었다. 출생 직후 시행한 동맥혈 가스 검사의 pH는 PVL군 7.30±0.08, 대조군 7.29±0.08로 차이가 없었으며 이후 대사성 산증의 빈도는 PVL군에서 5명(26%), 대조군에서 10명(26%)으로 유의한 차이가 없었고 이들 대부분은 일시적인 산증으로, 기계적 환기요법과 sodium bicarbonate의 투여로 잘 교정되었다(표 1).

표 1. 대상 환아의 주산기 특성

특 성	PVL군(n=19)	대조군(n=38)
재태 주령 (주)	29.9±2.6	30.5±2.7
출생 체중 (g)	1,338±363	1,479±491
성별(남:여)	10:9	17:21
1분 APGAR 점수*	4 (1-6)	4 (1-8)
5분 APGAR 점수*	6 (3-8)	6 (1-9)
제왕절개 분만†	13 (68%)	28 (74%)
조기 양막 파수†	6 (32%)	8 (21%)
임신성 고혈압†	7 (37%)	15 (40%)
첫 혈액가스 검사		
pH	7.30±0.08	7.29±0.08
Base excess (mEq/L)	-6.1±3.4	-5.1±3.1
Bicarbonate 투여†	5 (26%)	10 (26%)

값은 평균±표준편차임. 모든 변수는 두 군간에 유의한 차이가 없음.
* 중앙값 (범주) † 명(백분율)

2. 대상 환아의 임상적 특성

양 군에서 주산기 가사, 저혈당, 패혈증 및 indomethacin 투여를 필요로 하는 동맥관 개존증의 빈도는 유의한 차이가 없었다. 만성 폐질환의 치료를 위한 steroid 투여의 빈도 및 무호흡의 발생도 두 군간에 차이가 없었다. 저혈압은 PVL군에서 9명(47%), 대조군에서 17명(45%)으로 비슷하였다. 그러나 유리질막증의 발생은 PVL군에서 8명(42%), 대조군에서 31명(81%)으로 대조군에서 더 많았다(P =0.0025)(표 2).

표 2. 대상 환아의 임상적 특성

특 성	PVL군(n=19)	대조군(n=38)
주산기 가사	7 (37%)	18 (47%)
저혈당	1 (5%)	0
패혈증	5 (26%)	10 (26%)
동맥관 개존증	6 (32%)	9 (24%)
스테로이드 투여	7 (37%)	13 (35%)
무호흡	10 (53%)	17 (45%)
저혈압	9 (47%)	17 (45%)
유리질막증	8 (42%)*	31 (81%)

*대조군에 비하여 $P < 0.05$

3. 동맥혈 가스 검사

PVL군의 CO_2 index는 0.28±0.58, 대조군은 0.29±0.77로 통계적으로 유의한 차이는 없었다. PVL군 환아 19명 중 $PaCO_2$ 값이 한 번이라도 25

mmHg 이하로 감소했던 환아는 11명(58%), 대조군에서는 17명(45%)으로 비슷하였다. 생후 첫 72시간동안 TA- $PaCO_2$는 PVL군 38.2±7.4 mmHg, 대조군 36.8±5.2 mmHg로 두 군간에 차이가 없었으며 TA-PaO_2도 의미있는 차이는 없었다. 그러나 TA-pH는 PVL군 7.33±0.06, 대조군 7.37±0.05로 PVL군에서 유의하게 낮았다(P=0.035)(표 3).

표 3. 동맥혈 가스 검사

동맥혈 가스 검사	PVL군(n=19)	대조군(n=38)
CO_2 index	0.28±0.58	0.29±0.77
TA-$PaCO_2$*	38.2±7.4	36.8±5.2
TA-PaO_2	82.2±12.2	86.8±14.3
TA-pH	7.33±0.06†	7.37±0.05

값은 평균±표준편차임.
*TA-$PaCO_2$: Time-averaged $PaCO_2$
†대조군에 비하여 $P < 0.05$

4. 호흡기 지표

기계적 환기요법을 시행받은 기간은 PVL군이 14.1일(4-41일), 대조군이 14.7일(4-71일)로 비슷하였다. 생후 72시간동안 TA-FiO_2는 PVL군 0.44±0.12, 대조군에서 0.45±0.10으로 유의한 차이가 없었다. TA-RR, TA-PIP, TA-MAP 및 TA-VI도 두 군간에 유의한 차이가 없었다(표 4).

표 4. 호흡기 지표

호흡기 지표	PVL군(*n*=19)	대조군(*n*=38)
TA-FiO_2*	0.44±0.12	0.45±0.10
TA-RR(회/분)	19±11	18±6
TA-PIP(cmH_2O)	12±6	14±3
TA-MAP(cmH_2O)	5.6±3.1	5.6±1.3
TA-VI	138±106	108±60

값은 평균±표준편차임.
모든 변수는 두 군간에 유의한 차이가 없음.
*TA-FiO_2 : Time-averaged FiO_2

Ⅳ. 고 찰

PVL이 뇌성마비의 중요한 원인이라는 견해는 여러 연구에서 증명되어 있으며 이러한 PVL의 발생을 줄이기 위하여 그 위험 요인을 밝혀내기 위한 노력이 계속되고 있다. PVL의 병인은 알려진 바와 같이 저산소성 허혈성 뇌손상에 의한 백질 괴사이며 특히 기계적 환기요법을 시행받은 미숙아에서 그 발병율이 높은 것으로 알려져 있다.

여러 동물 실험을 통하여 저탄산혈증이 대뇌 혈관 주위의 pH를 높임으로써 혈관의 수축을 유발하여 허혈성 뇌손상을 일으킨다는 사실이 밝혀져 있으며 미숙아의 경우 대뇌 혈관의 자동조절 기전이 미숙하고 특히 아픈 미숙아에서는 이러한 자동조절이 잘 일어나지 않아 뇌손상의 위험이 높다[6].

Calvert 등[9]은 낭성 PVL이 있는 미숙아가 생후 72시간 이내에 상대적으로 낮은 평균 $PaCO_2$값을 보였고 25 mmHg 이하로 감소했던 기간이 대조군에 비하여 길었다고 하였으며(PVL군 11.8±5.5 시간, 대조군 7.3±5.2 시간), Greisen 등[21]은 생후 첫 24시간동안 기계적 환기요법을 받은 미숙아에서 저탄산혈증과 발달 지연 간에 상관관계가 있음을 보고하였으나 7명이라는 적은 수의 환아를 대상으로 하였다는 한계가 있었다. Fujimoto 등[10]은 저탄산성 알칼리혈증(hypocarbic alkalosis)이 있었던 1500 gm 미만의 미숙아에서 PVL의 발생 빈도가 높음을 관찰하였는데 이들은 기계적 환기요법을 시행받지 않았던 환아에서는 PVL이 발생하지 않았으며 따라서 과다한 호흡기 지표에 의한 저탄산혈증이 PVL의 발생과 관계가 있다고 주장하였다.

그러나 PVL과 저탄산혈증과의 관계에 대한 연구가 더욱 활발해지면서 Okumura 등[18]은 저탄산혈증이 있었던 PVL군 미숙아의 FiO_2, RR, PIP,

MAP 및 VI 등 호흡기 지표가 대조군에 비해 유의한 차이가 없다는 것을 관찰하고 따라서 환아의 저탄산혈증은 과다한 기계적 환기요법에 의한 것보다는 선행된 뇌손상에 의한 과호흡의 결과일 수 있다는 점을 지적하였다.

본 연구에서도 PVL과 대조군에 있어 생후 첫 3일간 TA-FiO_2, TA-RR, TA-PIP, TA-MAP 및 TA-VI에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 따라서 비슷한 조건 하에서는 $PaCO_2$가 PVL의 발생에 영향을 미친다고 보기는 어렵다. 그러나 호흡기의 호흡수는 동일하더라도 환아의 자발적인 과호흡이 있을 수 있음을 고려할 때 이로 인한 저탄산혈증 및 그에 따른 PVL의 발생 위험을 간과할 수는 없다. Okumura 등[18]은 PVL군에서 대조군에 비하여 생후 3일째 환아의 자발적 호흡수가 많음을 관찰하였으며 Kubota 등[22]은 기도 발관 후 나타난 중추신경성 과호흡(central neurogenic hyperventilation)으로 인하여 저탄산혈증 및 PVL이 발생한 증례를 보고하였다. 본 연구에서는 자발적 과호흡 여부는 확인되지 않았지만 양 군 사이에 $PaCO_2$ 값이나 호흡기 지표에 유의한 차이가 없어 환아의 자발적 과호흡에 의한 영향은 미약할 것으로 추측된다.

대상 환아의 주산기의 임상적 특성을 볼 때 APGAR 점수나 출생 후 첫 혈액가스 검사상 pH, base excess 및 저혈압 등 일반적으로 PVL의 위험요인으로 생각되는 변수들은 두 군간에 차이가 없었다. 유리질막증의 발생율은 대조군에서 높았는데 실제 신생아 집중치료실에서 기계적 환기요법을 시행받는 환아의 상당수가 유리질막증을 동반하며 무작위 추출로 대조군을 선정한 것을 고려할 때 유리질막증을 동반한 미숙아에서 PVL의 발생율이 증가한다는 기존의 연구결과[23]는 재고되어야 할 것으로 생각된다.

동물실험에 따르면 $PaCO_2$에 따른 대뇌 혈류의 변화는 양적으로 비례하

는 것으로 알려져 있다. 사람에서는 $PaCO_2$가 1 mmHg 감소함에 따라 대뇌 혈류가 1-2 ml/100gm/분 씩 감소하는 것으로 밝혀졌다[24]. 저탄산혈증에 의한 대뇌 혈류의 감소는 동맥혈 내 $PaCO_2$ 자체보다는 뇌혈관 내피세포의 pH의 증가에 의한 것으로 생각되고 있으며, 그 증거로 만성적인 저탄산혈증 상태에서는 대뇌 혈류량이 비교적 정상 수준으로 유지되는데 이는 아마도 저탄산혈증이 지속되는 상태에서는 뇌척수액 내 HCO_3^-의 감소에 의해 세포외 기질의 pH가 감소되어 정상 pH에 가까와짐으로써 대뇌 혈류량이 정상으로 서서히 회복되기 때문인 것으로 생각되고 있다. 본 연구의 대상 환아들을 $PaCO_2$값이 25 mmHg 이하로 감소한 적이 한 번이라도 있는 환아(저탄산혈증군) 및 그렇지 않은 환아(비교군)로 나누어 PVL의 발생을 비교하였을 때 저탄산혈증군(평균 $PaCO_2$ 33.4 mmHg)에서 39%, 비교군(평균 $PaCO_2$ 39.5 mmHg)에서 28%로 유의한 차이가 없었다. 이는 일시적인 저탄산혈증이 있더라도 일정 기간 이상 지속될 경우 세포외 기질의 pH가 다시 감소하여 정상에 가까워짐에 의해 대뇌 혈류가 정상으로 회복되어 뇌손상으로부터 뇌를 보호할 수 있는 가능성을 시사한다.

생후 첫 72시간동안 PVL군의 TA-pH가 7.33±0.06으로 대조군의 7.37±0.05에 비해 유의하게 낮았는데 이는 Low 등[11]의 연구 결과와 일치한다. 이들은 생후 4일 이내에 심한 대사성 산증(buffer base < 38 mmol/L)이 있었던 경우 PVL의 발생이 증가한다고 하였는데 이 연구에서 대사성 산증이 있었던 12명의 환아 중 PVL군의 평균 pH는 6.94, PVL이 발생하지 않은 환아는 7.09로 심한 대사성 산증을 보였다. 본 연구에서는 두 군 모두 TA-pH가 정상 범주에 속하기는 하지만, PVL군 중 7명의 환아에서 생후 72시간 이내에 대사성 산증으로 인하여 이의 보상 기전으로 $PaCO_2$가 15 mmHg 정도로 감소하였으며 당시 pH가 7.20 이하로 감소하였다. 뇌간의

국소성 산증은 일시적인 과호흡을 유발할 가능성이 있으며 혹은 과호흡으로 인한 호흡성 알칼리증의 결과 보상적으로 대사성 산증이 올 가능성도 있다. 따라서 과호흡과 산증의 선후관계는 확실히 알 수 없으나 본 연구 결과에 의하면 적어도 저탄산혈증에 의한 알칼리혈증이 PVL의 발생에 관련된다고 할 수 없다. 전신적 산증은 혈중 산소의 부족이나 허혈로 인한 조직 저산소증이 있었음을 뜻하며 PVL의 병인과 연관성이 있을 수 있으나 저탄산혈증과는 일치하지 않는 현상으로 이 점에 대해서는 더욱 연구할 필요가 있다. 아마도 대뇌 혈관의 수축을 일으키는 pH는 대뇌 혈관 내피세포 등 혈관벽 주위에만 국한되어 영향을 미치기 때문에 전신적 pH와는 연관이 없을 수도 있으며 전신적 pH와 대뇌 혈관 주위 pH와의 연관성에 대한 연구 또한 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서 TA-PaO_2가 두 군간에 유의한 차이가 없으며 모두 80 mmHg 이상이고 두 군의 환아 모두 생후 72시간 이내에 PaO_2가 50 mmHg 이하로 감소한 적이 없는 것으로 보아 저산소증에 의한 전신적 산증이 PVL의 발생에 영향을 미쳤을 가능성은 떨어진다고 볼 수 있다. Nakamura 등[27]은 PVL의 병인 중 백질 깊은 곳의 소동맥이 뇌부종, 출혈 등에 의하여 압박을 받아 혈류량이 감소하여 괴사를 초래한다고 주장하여 기존의 $PaCO_2$ 및 pH에 의한 혈류량 감소 이론을 반박하였으며, 따라서 저탄산혈증이 PVL의 발생에 미치는 영향은 기존에 보고된 것보다 그 영향이 미미할 가능성도 있다.

PVL의 위험을 증가시키는 것으로 보이는 $PaCO_2$의 값을 25 mmHg로 정한 것은 Liao 등[25]의 연구 결과에 기준한 것이다. 이들은 PVL군에서 첫 72시간동안 최저 $PaCO_2$값이 대조군에 비하여 유의하게 낮았으며(PVL군 25.2±6.2 mmHg, 대조군 29.7±6.1 mmHg, P=0.004) 특히 평균 $PaCO_2$가 25 mmHg 미만이었을 때 PVL의 발생이 증가한다는 것을 회귀분석으로

증명하였다. Calvert 등[9]에 의한 연구에서도 PVL 환아에서 $PaCO_2$ 값이 25mmHg 이하로 감소한 횟수와 기간이 대조군에 비해 길었다고 하였으며 Graziani 등[26], Fujimoto 등[10]의 연구도 유사한 $PaCO_2$ 값을 기준으로 하였다.

미숙아의 대뇌 혈관의 이산화탄소에 대한 반응성은 재태 주령 및 환아의 임상적 특징에 따라 달라질 수 있으므로 각 연구마다 대상 환아의 이러한 특성의 차이에 의해 $PaCO_2$의 역치도 조금씩 차이가 있을 것으로 생각된다. 그러나 어느 정도 기간동안 저탄산혈증에 노출되어야 대뇌 백질에 허혈성 손상을 유발할 수 있을지에 대해서는 아직 정립된 이론이 없다. 환아가 미숙할수록, 그리고 상태가 위중한 미숙아일수록 짧은 시간동안 노출되어도 상대적으로 많은 손상을 받을 것으로 생각된다. 본 연구에서 PVL군과 대조군에서 저탄산혈증의 정도가 비슷하였지만 연구 기간을 생후 72시간으로 한정하지 않고 기계적 환기요법을 시행받은 전기간동안 관찰한다면 PVL의 발생과 저탄산혈증 간의 관련성을 더욱 정확히 알아볼 수 있을 것으로 보인다. 또한 EEG 등 뇌손상의 여부 및 시기를 증명할 수 있는 진단법을 병행하여 분석함으로써 뇌손상이 선행되어 과호흡이 유발되는 것인지 과호흡이 선행된 것인지 그 선후 관계를 구체적으로 증명할 수 있는 연구가 이루어져야 하겠다.

V. 결 론

기계적 환기요법을 시행받은 미숙아에서 PVL의 발생에 저탄산혈증이 관여되는지 알아보기 위하여 PVL군(19명)과 대조군(28명) 간의 주산기, 임상적 특성 및 생후 72시간 동안의 동맥혈 가스검사 결과와 호흡기 지표를 비교 분석하였다. 임상적 특성은 대조군에서 유리질막증의 발생이 많은 것 외에는 차이가 없었다. 생후 첫 72시간 동안 CO_2 index, TA-$PaCO_2$ 및 TA-PaO_2는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었으나 TA-pH는 PVL군에서 대조군에 비교하여 유의하게 낮았다(P=0.035). 두 군간에 TA-FiO_2, TA-RR, TA-PIP, TA-MAP 및 TA-VI에는 유의한 차이가 없었다.

본 연구 결과에 의하면 PVL군은 대조군과 비교하여 호흡기 지표에 유의한 차이가 없었고 저탄산혈증의 정도도 비슷하였으나 PVL군에서 TA-pH가 유의하게 낮았는데 이는 저탄산혈증에 의한 대뇌 혈류 감소 이론과는 일치하지 않는 결과로, PVL의 발생에 전신적 pH의 변화도 관련됨을 시사하는 결과로 보인다.

결론적으로 기계적 환기요법을 시행받은 미숙아에서 PVL은 출생 후 첫 72시간동안의 동맥혈 이산화탄소 분압과 관련되지 않는 것으로 보이며 PVL의 발생에는 전신적 pH 등 여러 요인의 복합적 영향이 관여되는 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1) Aziz K, Vickar DB, Sauve RS, Etches PC, Pain KS, Robertson CM. Province-based study of neurologic disability of children weighing 500 through 1249 grams at birth in relation to neonatal cerebral ultrasound findings. Pediatrics 1995;95:837-44.

2) Feldman HM, Scher MS, Kemp SS. Neurodevelopmental outcome of children with evidence of periventricular leukomalacia on late MRI. Pediatr Neurol 1990;6:296-302.

3) Rogers B, Msall M, Owens T, Guernsey K, Brody A, Buck G *et al.* Cystic periventricular leukomalacia and type of cerebral palsy in preterm infants. J Pediatr 1994;125:S1-8.

4) Bhushan V, Paneth N, Kiely JL. Impact of improved survival of very low birth weight infants on recent secular trends in the prevalence of cerebral palsy. Pediatrics 1993;91:1094-100.

5) Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: Neuropathology and pathogenesis. In: Volpe JJ. Neurology of the newborn. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co.;1995, p.291-9.

6) Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infants. J Pediatr 1979;94:118-21.

7) 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.

8) Perlman JM, Risser R, Bryles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the preterm infant: associated risk factors. Pediatrics 1996;97:822-7.

9) Calvert SA, Hoskins EM, Fong KW, Forsyth SC. Etiological factors associated with the development of periventricular leukomalacia. Acta Paediatr Scand 1987;76:254-9.

10) Fujimoto S, Togari H, Yamaguchi N, Mizutani F, Suzuki S, Sobajima H. Hypocarbia and cystic periventricular leukomalacia in preterm infants. Arch Dis Child 1994;71: F107-10.

11) Low JA, Froese AF, Galbraith RS, Sauerbrei EE. McKinven JP, Karchmar BA. The association of fetal and newborn metabolic acidosis with severe periventricular leukomalacia in the preterm newborn. Am J Obstet Gynecol 1990; 162:977-829.

12) Kuban KC. White-matter disease of prematurity, periventricular leukomalacia, and ischemic lesions. Dev Med Child Neurol 1998;40:571-3.

13) Leviton A, Gilles HF. Acquired perinatal leukoencephalopathy. Ann Neurol 1984;16:1-8.

14) Trounce JQ, Shaw DE, Levene MI, Rutter N. Clinical risk factors and periventricular leukomalacia. Arch Dis Child 1988;63:17-22.

15) Dammann O, Allred EN, Kuban KC, Van Marter LJ, Stewart JE, Pagano M *et al*. Hypocarbia during the first 24 postnatal hours and white matter echolucencies in newborns $\leq$28 weeks gestation. Pediatr Res 2001;49:388-93.

16) Leahy FAN, Cates D, MacCallum M, Rigatto H. Effect of CO_2 and 100% O_2 on cerebral blood flow in preterm infants. J Appl Physiol 1980;48:468-74.

17) Vannucci RC, Towfighi J, Heitjan DF, Brucklacher RM. Carbon dioxide protects the perinatal brain from hypoxic-ischemic damage: An experimental study in the immature rat. Pediatrics 1995;95:868-74.

18) Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Itomi K, Maruyama K, Ishihara N et al. Hypocarbia in preterm infants with periventricular leukomalacia: The relation between hypocarbia and mechanical ventilation. Pediatrics 2001;107(3):469-75.

19) Gleed RD, Mortola JP. Ventilation in newborn rats after gestation at simulated high altitude. J Appl Physiol 1991;70:1146-51.

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

21) Greisen G, Munck H, Lou G. Severe hypocarbia in preterm infants and neurodevelopmental deficit. Acta Pediatr Scand 1987;76: 401-4.

22) Kubota M, Matsuda F, Hashizume M, Nakamura T, Nishida A. Periventricular leukomalacia associated with hypocarbia. Acta Paediatr Jap 1996;38:57-60.

23) Bejar RF, Vaucher YE, Benirschke K, Berry CC. Postnatal white

matter necrosis in preterm infants. J Perinatol 1992;12:3-8.

24) Brian JE. Carbon dioxide and the cerebral circulation. Anesthesiology 1998;88:1365-86.

25) Liao S, Lai S, Chou Y, Kuo C. Effect of hypocarbia in the first three days of life on the subsequent development of periventricular leukomalacia in premature infants. Acta Paediatr Tw 2001;42:90-3.

26) 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.

27) Nakamura Y, Okudera T, Hashimoto T. Vascular architecture in white matter of neonates: its relationship to periventricular leukomalacia. J Neuropathol Exp Neurol 1994;53:582-9.

Abstract

The Relation between Hypocarbia and Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants with Mechanical Ventilation

Eun-hye Park

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Ran Namgung)

The purpose of this study is to investigate whether hypocarbia during the first 3 days of life plays a role in the development of periventricular leukomalacia(PVL) in preterm infants with mechanical ventilation.

The medical records were reviewed for 19 infants with PVL and 38 with normal neurosonogram who were born before 37 weeks' gestation and who required mechanical ventilation during the first 3 days of life. The patients' characteristics, antenatal and neonatal variables were compared. The CO_2 index, TA(time-averaged)-$PaCO_2$, TA-PaO_2 and TA-pH were calculated within the first 72 hours of life. The TA-FiO_2, TA-respiratory rate(RR), TA-peak inspiratory pressure(PIP), TA-mean airway pressure(MAP) and TA-ventilator index(VI) were also calculated.

No significant difference was observed in the clinical characteristics

or neonatal variables except hyaline membrane disease(42% in PVL group vs 81% in control group)(P=0.0025). There were no significant differences in CO_2 index, TA-$PaCO_2$ and TA-PaO_2 between groups. The TA-pH was lower in infants with PVL(7.33±0.06) than in control group(7.37±0.05)(P=0.035). The TA-FiO_2, TA-RR, TA-PIP, TA-MAP and TA-VI of two groups showed no significant differences.

In conclusion, partial pressure of arterial carbon dioxide during the first 3days of life was not associated with the subsequent development of PVL. The compound effects of other risk factors including systemic pH may be important in the development of PVL in preterm infants.

Key Words : Periventricular leukomalacia, Hypocarbia, Mechanical ventilation