

## 기계적 환기요법을 시행받은 미숙아에서 저탄산혈증과 뇌실주위 백질연화증의 발생과의 관계

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 진단방사선과학교실\*

박은혜 · 남궁란 · 박민수 · 박국인 · 김명준\* · 이 철

= Abstract =

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

Eun-hye Park, M.D., Ran Namgung, M.D, Min Soo Park, M.D.  
Kook In Park, M.D., Myung Joon Kim, M.D.\* and Chul Lee, M.D.

*Department of Pediatrics, Department of Radiology\*,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Purpose :** To investigate whether hypocarbica during the first 3 days of life plays a role in the development of periventricular leukomalacia (PVL) in preterm infants with mechanical ventilation.

**Methods :** 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, ante-natal and neonatal variables were compared. The CO<sub>2</sub> index, TA (time-averaged)-PaCO<sub>2</sub>, TA-PaO<sub>2</sub> and TA-pH were calculated within the first 72 hours of life. The TA-FiO<sub>2</sub>, TA-respiratory rate (RR), TA-peak inspiratory pressure (PIP), TA-mean airway pressure (MAP) and TA-ventilator index (VI) were also calculated.

**Results :** 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<sub>2</sub> index, TA-PaCO<sub>2</sub> and TA-PaO<sub>2</sub> 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<sub>2</sub>, TA-RR, TA-PIP, TA-MAP and TA-VI of two groups showed no significant differences.

**Conclusion :** Partial pressure of arterial carbon dioxide during the first 3 days 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. (*J Korean Soc Neonatol* 2002;9:150-158)

**Key Words :** Periventricular leukomalacia, Hypocarbica, Mechanical ventilation

서 론

책임저자: 남궁란, 서울시 서대문구 신촌동 134번지  
연세대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel : 02)361-5510, Fax : 02)393-9118  
E-mail : ranng@yumc.yonsei.ac.kr

뇌실주위 백질연화증(Periventricular leukomalacia, 이하 PVL)은 출생 이후 동맥혈의 저산소증 및

허혈로 인하여 측뇌실 주변의 백질에 발생하는 허혈성 질환으로 미숙아에서 뇌성마비의 중요한 원인으로 생각되고 있다.<sup>1-3)</sup> 최근 신생아 집중치료술이 발달함에 따라 PVL을 동반하기 쉬운 초극소 저출생 체중아의 생존율이 높아지면서 이 질환의 발생 및 예방에 대한 관심이 고조되고 있다.<sup>4)</sup>

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.<sup>5)</sup> 또한 아픈 미숙아일수록 뇌혈관의 자동조절 기능의 장애로 인하여 전신 혈압의 변동에 따른 대뇌 혈류의 자동조절이 이루어지지 않아 PVL의 위험이 높다.<sup>6, 7)</sup>

PVL의 발생에는 여러 가지 인자가 관여하는 것으로 알려져 있으며 출생 전 위험요인으로는 산모의 조기 양막파열, 용모양막염 및 산전 출혈이 대표적이고 출생 후 요인으로는 주산기 가사, 무호흡, 경련, 기계적 환기요법, 저혈당, 산혈증 및 폐혈증 등이 거론되고 있다.<sup>8-14)</sup> 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.<sup>15, 16)</sup> 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.<sup>17)</sup> 그러나 이러한 저탄산혈증이 PVL을 유발하는 것이 아니라, 다른 원인에 의해 이미 일어난 뇌손상으로 인하여 과호흡이 유발되고 이로 인하여 저탄산혈증이 발생한다는 반론도 제기되고 있다.<sup>18)</sup> 실제로 동물 실험에서는 만성적 자궁내 저산소증에 노출되었을 때 과호흡이 유발된다는 보고가 있다.<sup>19)</sup> 이들 간의 인과관계는 아직 명확히 밝혀져 있지 않은 상태이며 향후 더 많은 임상 연구를 통해 규

명되어야 할 것으로 생각된다.

기계적 환기요법을 시행받는 미숙아에서 과다한 환기요법에 의하여 저탄산혈증이 발생한다<sup>10)</sup>는 기존의 연구 결과와는 달리, 낮은 호흡기 지표에서도 저탄산혈증이 발생하는 빈도가 적지 않음을 볼 때 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 향상시키는 데 도움이 되고자 하였다.

## 대상과 방법

### 1. 대 상

1998년 1월부터 2001년 4월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 신생아 집중치료실에 입원한 재태주령 37주 미만, 출생 체중 2,500 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<sub>2</sub> 50-80 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 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. 기계적 환기요법을 시행받은 미숙아 중 정상 뇌초음파 검사 소견을 보인 환아를 대상으로 난수표를 이용하여 38명의 대조군을 선정하였다.

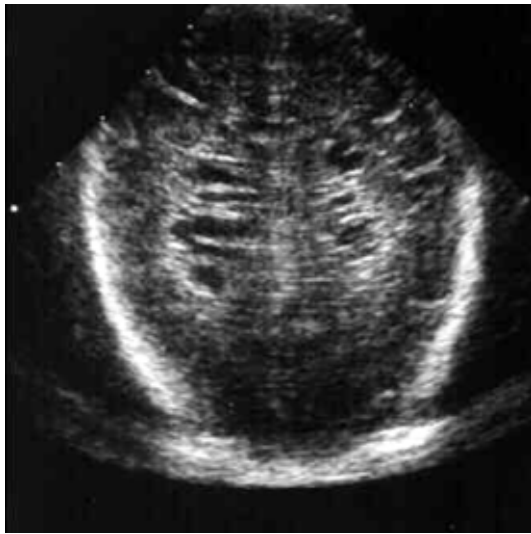
### 2. 방 법

뇌초음파 검사는 7.5 MHz의 탐촉자를 사용하여 생후 3일 이전에 1회, 생후 3일에서 14일 사이에 적

어도 1회 이상, 생후 8주까지 1-2주에 1회씩 시행하였으며 필요에 따라 더 짧은 간격으로 시행하였다. 소아 방사선과 전문의의 판독에 따라, 측뇌실 외각 주위의 백질에 양측성으로 맥락층보다 증가된 음영을 보이거나(Fig. 1) 이 부위에 뇌실과 교통하지 않는 낭종



**Fig. 1.** Ultrasonographic finding of periventricular leukomalacia. Coronal ultrasound scan shows periventricular echodensities.



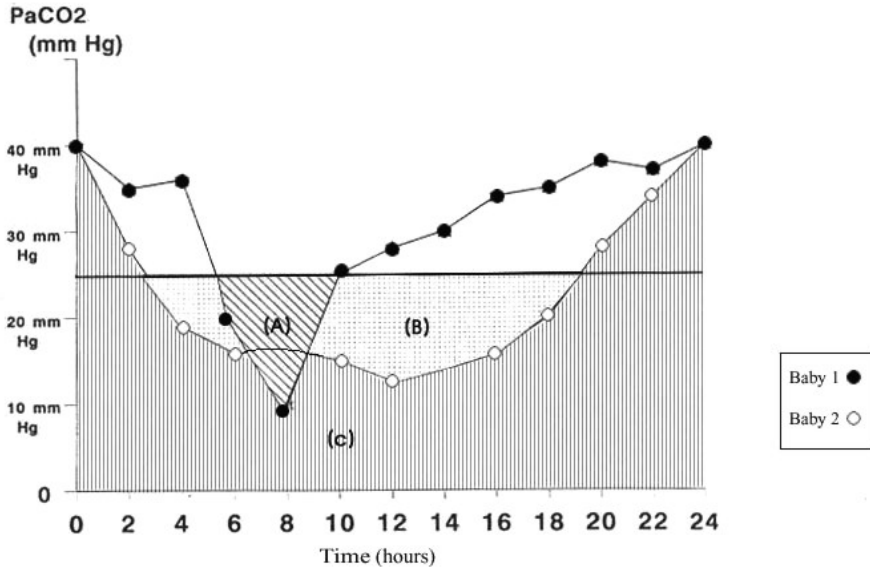
**Fig. 2.** Ultrasonographic finding of cystic periventricular leukomalacia. Coronal ultrasound scan demonstrates multiple small echoculencies in the periventricular white matter.

성 병변을 보일 때(Fig. 2) PVL로 진단하였으며, PVL로 진단된 평균 연령은 생후 20일이었고 뇌초음파 검사상 병변이 관찰되지 않는 환아를 정상으로 판별하였다. 뇌실 주위의 일시적인 음영 증가를 보이던 추적 검사상 소실된 환아는 PVL군에서 제외하였다.

조기 양막 파열, 산전 출혈 및 산전 감염 등의 산전 병력과 환아의 주산기 가사, 저혈당, 폐혈증(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<sup>20)</sup>에 의한 Fig. 3과 같은 그래프를 이용하였다. 먼저 각 시간별 이산화탄소 분압을 선으로 연결하여 꺾은 선 그래프를 구하고 PaCO<sub>2</sub>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<sub>2</sub> index라고 명명하였다. 이것은 어느 한 시점에서의 이산화탄소 분압으로 저탄산혈증을 정의하지 않고 한 명의 환아에 있어서 일정한 기간동안 저탄산혈증에 노출된 누적된 영향을 나타내는 것이므로 저탄산혈증의 심한 정도를 더 잘 반영한다고 할 수 있다(Fig. 3A, 3B). 또한 생후 첫 72시간 동안의 PaCO<sub>2</sub>의 그래프 아래 면적의 총합을 구하였고(Fig. 3C) 같은 방법으로 pH, PaO<sub>2</sub>, 호흡기의 FiO<sub>2</sub>, 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<sub>2</sub>, TA-PaO<sub>2</sub>, TA-pH, TA-FiO<sub>2</sub>, TA-RR, TA-PIP, TA-MAP 및 TA-VI로 명명하고 두 군간의 차이를 비교하였다.

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



**Fig. 3.** The definition of CO<sub>2</sub> index and TA-PaCO<sub>2</sub>. Baby 1 (black dots) has a single value of PaCO<sub>2</sub> lower than any of the values for baby 2 (white dots). But when we compare the area above the curve, which represents the total cumulative degree of hypocarbia (between this particular threshold value and longitudinally connected PaCO<sub>2</sub> data points) during a 24-hour period, we note that baby 2 has more cumulative hypocarbia (B) than that of baby 1 (A). The area under the curve obtained with longitudinal data for PaCO<sub>2</sub> (C) were divided by the observation time. The result was called the time-averaged PaCO<sub>2</sub> (from ref no. 20; Wiswell TE, 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).

단하였다.

dium bicarbonate의 투여로 잘 교정되었다(Table 1).

## 결 과

### 1. 대상 환자의 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 so-

### 2. 대상 환자의 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 신생아 호흡곤란 증후군의 발생은 PVL군에서 8명(42%), 대조군에서 31명(81%)으로 대조군에서 더 많았다( $P=0.0025$ ) (Table 2).

### 3. 동맥혈 가스 검사

PVL군의 CO<sub>2</sub> index는 0.28±0.58, 대조군은 0.29±0.77로 통계적으로 유의한 차이는 없었다. PVL군 환자 19명 중 PaCO<sub>2</sub> 값이 한 번이라도 25 mmHg

**Table 1.** Clinical Characteristics of Study Subjects

	PVL (n=19)	Control (n=38)
Gestational age (weeks)	29.9±2.6	30.5±2.7
Birth weight (g)	1,338±363	1,479±491
Sex(Male:Female)	10:9	17:21
Apgar score at 1 min*	4 (1-6)	4 (1-8)
Apgar score at 5 min*	6 (3-8)	6 (1-9)
Cesarean section <sup>†</sup>	13 (68%)	28 (74%)
PROM <sup>†</sup>	6 (32%)	8 (21%)
Preeclampsia <sup>†</sup>	7 (37%)	15 (40%)
Initial ABGA		
pH	7.30±0.08	7.29±0.08
Base excess (mEq/L)	-6.1±3.4	-5.1±3.1
Bicarbonate <sup>†</sup>	5 (26%)	10 (26%)

Values are expressed as mean±SD. A significant difference was not observed. PROM, premature rupture of membrane; ABGA, arterial blood gas analysis. \*median(range), <sup>†</sup>number(percent)

**Table 2.** Neonatal Variables of Study Subjects

	PVL (n=19)	Control (n=38)
Perinatal asphyxia	7 (37%)	18 (47%)
Hypoglycemia	1 ( 5%)	0
Sepsis	5 (26%)	10 (26%)
Patent ductus arteriosus	6 (32%)	9 (24%)
Use of steroids	7 (37%)	13 (35%)
Apnea	10 (53%)	17 (45%)
Hypotension	9 (47%)	17 (45%)
Respiratory distress syndrome	8 (42%)*	31 (81%)

\*P<0.05

이하로 감소했던 환아는 11명(58%), 대조군에서는 17명(45%)으로 비슷하였다. 생후 첫 72시간 동안 TA-PaCO<sub>2</sub>는 PVL군 38.2±7.4 mmHg, 대조군 36.8±5.2 mmHg로 두 군간에 차이가 없었으며 TA-PaO<sub>2</sub>도 의미있는 차이는 없었다. 그러나 TA-pH는 PVL군 7.33±0.06, 대조군 7.37±0.05로 PVL군에서 유의하게 낮았다(P=0.035)(Table 3).

#### 4. 호흡기 지표

기계적 환기요법을 시행받은 기간은 PVL군이 14.1일(4-41일), 대조군이 14.7일(4-71일)로 비슷하였다.

**Table 3.** Blood Gas Analysis

	PVL (n=19)	Control (n=38)
CO <sub>2</sub> index	0.28±0.58	0.29±0.77
TA-PaCO <sub>2</sub>	38.2±7.4	36.8±5.2
TA-PaO <sub>2</sub>	82.2±12.2	86.8±14.3
TA-pH	7.33±0.06*	7.37±0.05

Values are expressed as mean±SD. TA-PaCO<sub>2</sub>, time-averaged PaCO<sub>2</sub>. \*P<0.05

**Table 4.** Ventilator Settings

	PVL (n=19)	Control (n=38)
TA-FiO <sub>2</sub> *	0.44±0.12	0.45±0.10
TA-RR (/min)	19±11	18±6
TA-PIP (cmH <sub>2</sub> O)	12±6	14±3
TA-MAP (cmH <sub>2</sub> O)	5.6±3.1	5.6±1.3
TA-VI	138±106	108±60

Values are expressed as mean±SD. A significant difference was not observed. TA, time-averaged; RR, respiratory rate; PIP, peak inspiratory pressure; MAP, mean airway pressure; VI, ventilator index.

생후 72시간동안 TA-FiO<sub>2</sub>는 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(Table 4).

## 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.<sup>6)</sup>

Calvert 등<sup>9)</sup>은 낭성 PVL이 있는 미숙아가 생후 72시간 이내에 상대적으로 낮은 평균 PaCO<sub>2</sub>값을 보였고 25 mmHg 이하로 감소했던 기간이 대조군에 비하여 길었다고 하였으며(PVL군 11.8±5.5 시간, 대조군 7.3±5.2시간), Greisen 등<sup>21)</sup>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<sup>10)</sup>은 저탄산성 알칼리혈증(hypocarbic alkalosis)이 있었던 1,500 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<sup>18)</sup>은 저탄산혈증이 있었던 PVL군 미숙아의 FiO<sub>2</sub>, RR, PIP, MAP 및 VI 등 호흡기 지표가 대조군에 비해 유의한 차이가 없다는 것을 관찰하였고, 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<sub>2</sub>, TA-RR, TA-PIP, TA-MAP 및 TA-VI에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 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<sup>18)</sup>은 PVL군에서 대조군에 비하여 생후 3일째 환아의 자발적 호흡수가 많음을 관찰하였으며 Kubota 등<sup>22)</sup>은 기도 발관 후 나타난 중추신경성 과호흡(central neurogenic hyperventilation)으로 인하여 저탄산혈증 및 PVL이 발생한 증례를 보고하였다. 본 연구에서는 양 군 간의 기계적 환기요법의 호흡수에 유의한 차이가 없었으나 후향적 연구라는 제한이 있어 환아의 자발적 과호흡의 발생 여부를 정확히 알기 힘들었으며 다만 양 군 간의 PaCO<sub>2</sub>에 유의한 차이가 없어 임상적으로 환아의 동맥혈 가스 검사 결과에 영향을 줄 만한 자발적 과호흡은 일어나지 않았으리라 추측된다.

동물실험에 따르면 PaCO<sub>2</sub>에 따른 대뇌 혈류의 변화는 양적으로 비례하는 것으로 알려져 있다. 사람에서는 PaCO<sub>2</sub>가 1 mmHg 감소함에 따라 대뇌 혈류가 1-2 ml/100 gm/분씩 감소하는 것으로 밝혀졌다.<sup>24)</sup> 저탄산혈증에 의한 대뇌 혈류의 감소는 동맥혈 내 PaCO<sub>2</sub> 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<sub>3</sub><sup>-</sup>의 감소에 의해 세포외 기질의 pH가 감소되어 정상 pH에 가까워짐으로써 대뇌 혈류량이 정상으로 서서히 회복되기 때문인 것으로 생각되고 있다. 본 연구의 대상 환아들을 PaCO<sub>2</sub>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<sub>2</sub> 33.4 mmHg)에서 39%, 비교군(평균 PaCO<sub>2</sub> 39.5 mmHg)에서 28%로 유의한 차이가 없었다.

생후 첫 72시간동안 PVL군의 TA-pH가 7.33±0.06으로 대조군의 7.37±0.05에 비해 유의하게 낮았는데 이는 Low 등<sup>11)</sup>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 7명(37%)의 환아에서 생후 72시간 이내에 대사성 산증(pH가 7.20 이하)으로 인한 보상 기전으로 PaCO<sub>2</sub>가 15 mmHg 정도로 감소하였다. 대조군에서는 18명(47%)의 환아가 pH 7.20 이하로 감소하였으며 이 때 PaCO<sub>2</sub>가 20 mmHg 이하로 감소하였다. 뇌간의 국소성 산증은 일시적인 과호흡을 유발할 가능성이 있으나 본 연구 결과에 의하면 적어도 과호흡으로 유발된 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 미치지 때문에 전신적 pH와는 연관이 없을 수도 있으며 전신적 pH와 대뇌 혈관 주위 pH와의 연관성에 대한 연구 또한 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서 TA-PaO<sub>2</sub>가 두 군간에 유의한 차이가 없으며 모두 80 mmHg 이상이고 두 군의 환아 모두 생후 72시간 이내에 PaO<sub>2</sub>가 50 mmHg 이하로 감소한 적이 없는 것으로 보아 저산소증에 의한 전신적 산증이 PVL의 발생에 영향을 미쳤을 가능성은 떨어진다고 볼 수 있다. Nakamura 등<sup>27)</sup>은 PVL의 병인 중 백질 깊은 곳의 소동맥이 뇌부종, 출혈 등에 의하여 압박을 받아 혈류량이 감소하여 괴사를 초래한다고 주장하여 기존의 PaCO<sub>2</sub> 및 pH에 의한 혈류량 감소 이론을 반박하였으며, 따라서 저탄산혈증이 PVL의 발생에 미치는 영향은 기존에 보고된 것보다 미미할 가능성도 있다.

PVL의 위험을 증가시키는 것으로 보이는 PaCO<sub>2</sub>의 값을 25 mmHg로 정한 것은 Liao 등<sup>25)</sup>의 연구 결과에 기준한 것이다. 이들은 PVL군에서 첫 72시간동안 최저 PaCO<sub>2</sub>값이 대조군에 비하여 유의하게 낮았으며(PVL군 25.2±6.2 mmHg, 대조군 29.7±6.1 mmHg, P=0.004) 특히 평균 PaCO<sub>2</sub>가 25 mmHg 미만이었을 때 PVL의 발생이 증가한다는 것을 회귀분석적으로 증명하였다. Calvert 등<sup>9)</sup>에 의한 연구에서도 PVL 환아에서 PaCO<sub>2</sub> 값이 25mmHg 이하로 감소한 횟수와 기간이 대조군에 비해 길었다고 하였으며 Graziani 등<sup>26)</sup>과 Fujimoto 등<sup>10)</sup>의 연구도 유사한 PaCO<sub>2</sub> 값을 기준으로 하였다.

미숙아의 대뇌 혈관의 이산화탄소에 대한 반응성은 재태 주령 및 환아의 임상적 특징에 따라 달라질 수 있으므로 각 연구마다 대상 환자의 이러한 특성의 차이에 의해 PaCO<sub>2</sub>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.

## 요 약

**목 적 :** 미숙아의 PVL의 발생에는 여러 요인들이 복합적으로 관여하는 것으로 알려져 있다. 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 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

**방 법 :** 1998년부터 2001년 4월 사이에 출생한 재태 주령 37주 미만의 저출생 체중아 중 생후 첫 72시간동안 기계적 환기요법을 시행받은 미숙아를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 이들 중 뇌초음파 검사상 PVL을 보인 환아(19명)와 정상 조건을 보인 대조군(38명)을 선정하여 PVL 관련 위험인자를 비교 분석하였다. 저탄산혈증에 노출된 정도를 비교하기 위하여 생후 첫 72시간동안 시행한 동맥혈 가스 검사 결과 CO<sub>2</sub> index 및 TA-PaCO<sub>2</sub>를 구하여 두 군간의 차이를 비교하였다. 같은 방법으로 TA-PaO<sub>2</sub> 및 TA-pH를 두 군간에 비교하였다. 호흡기 지표인 TA-FiO<sub>2</sub>, TA-RR, TA-PIP, TA-MAP 및 TA-VI를 TA-PaCO<sub>2</sub>와 같은 방법으로 구하여 비교 분석하였다.

**결 과 :** 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. 신생아 호흡곤란 증후군은 대조군(81%)에서 PVL군(42%)에 비하여 유의하게 많았다(P=0.0025). 생후 첫 72시간 동안 CO<sub>2</sub> index, TA-PaCO<sub>2</sub> 및 TA-PaO<sub>2</sub>는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었으나 TA-pH는 PVL군 7.33±0.06, 대조군 7.37±0.05로 PVL군에서 유의하게 낮

았다( $P=0.035$ ). 두 군간에 TA-FiO<sub>2</sub>, TA-RR, TA-PIP, TA-MAP 및 TA-VI에는 유의한 차이가 없었다.

**결론**: 기계적 환기요법을 시행받은 미숙아에서 출생 후 첫 72시간 동안의 동맥혈 이산화탄소 분압은 PVL의 발생과 관련이 없는 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. Hypocarbica 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;162:977-81.
- 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. Hypocarbica 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<sub>2</sub> and 100% O<sub>2</sub> on cerebral blood flow in preterm infants. *J Appl Physiol* 1980;48: 468-74.
- 17) Vannucci RC, Towfighi J, Heitjan DF, Bruklacher 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. Hypocarbica in preterm infants with periventricular leukomalacia: The relation between hypocarbica and mechanical ventilation. *Pediatrics* 2001;107:469-75.
- 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 hypocarbica 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 hypocarbica in preterm infants and neurodevelopmental deficit. *Acta Paediatr 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.
-