

방사선 검사에서 뇌병변이 확인된 미숙아에서의 대근육 운동발달의 예후 인자

서울대학교 의과대학 소아과학교실

김승효 · 김세희 · 김현민 · 임병찬 · 채종희 · 김기중 · 황용승 · 최창원 · 김병일 · 황 희

= Abstract =

Prognostic Indicators of Gross Motor Developmental Outcomes in Preterm Infants with Cerebral Insults as Detected by Neuroimaging

Seung Hyo Kim, M.D., Se Hee Kim, M.D., Hun Min Kim, M.D., Byung Chan Lim, M.D.,
Jong Hee Chae, M.D., Ki Joong Kim, M.D., Yong Seung Hwang, M.D.,
Chang Won Choi, M.D., Beyong Il Kim, M.D. and Hee Hwang, M.D.

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

Purpose : To examine the developmental outcome of preterm infants with cerebral insults and to evaluate the prognostic indicators for gross motor development.

Methods : Forty-eight preterm infants less than 37 weeks of gestation, who had been born at Seoul National University Bundang Hospital between March, 2004 and September, 2008 where the subjects of this. The infants' charts were reviewed to obtain data, including gestational age, birth weight, gender, 1/5 minute Apgar scores, neuroimaging findings, and others.

Results : Of the 48 patients, 29 infants (60.4%) were put into a normal developmental group and 19 (39.6%) were put into developmental delay group. Univariate analysis of the two groups showed that *P* values less than 0.05 were observed with respect to gestational age, premature rupture of membrane (PROM), respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, and patent ductus arteriosus. PROM and antenatal steroid showed statistically significant differences on a multivariate analysis. The same analysis method was applied to preterm infants less than a corrected age of 32 weeks. Multivariate analysis suggested that PROM showed statistically significant differences. Also, 48 patients were analyzed with respect to neuroimage finding. Twenty-five infants (52.1%) were assigned to a germinal matrix hemorrhage (GMH) group and 23 infants (47.9%) were allocated to a non-GMH group. Cesarean section delivery showed statistically significant difference according to univariate analysis.

Conclusion : In preterm infants with cerebral insults, PROM and antenatal steroids were independent risk factors for impaired gross motor development.

Key Words : Gestational age, Premature rupture of membrane, Development

접수 : 2010년 9월 2일, 1차 수정 : 2010년 10월 5일
2차 수정 : 2010년 10월 11일, 승인 : 2010년 10월 15일
책임저자 : 황 희, 서울대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 031)787-7284, Fax : 031)787-4054
Email : neuroandy@korea.com

서 론

주산기, 신생아기 관리 기술이 발전함에 따라 미숙아의 생존율이 높아지고 있지만 생존율에 비해 미숙아의 질병 이환율은 30여 년 전부터 현재에 이르기까지 대체적으로 변하지 않고 있다^{1, 2)}. 오히려 생존율이 늘어나면서 미숙아의 10-15%에서 발달 지연, 정신 지체, 난청, 미숙아 망막증, 간질 등이 동반되고 있다^{3, 4)}. 따라서 미숙아들의 질병 이환이나 발달 지연의 개선을 위해서 미숙아들에 대해 지속적인 발달 평가를 하고 예후 인자를 찾는 것이 중요하다¹⁾. 이러한 평가를 통하여 보호자들은 정확한 예후에 대한 정보를 얻을 수 있으며 의료진은 발달 지연과 관련된 예후 인자를 통해 주산기에 조기 개입을 하고 미숙아에서 나타나는 질환들의 정도를 완화시키거나 예방할 수 있다⁵⁾.

미숙아에서 대부분의 뇌신경 발달 장애는 주산기 뇌손상의 결과이며 이러한 뇌병변의 대부분은 뇌 영상학적 검사인 초음파와 자기공명영상(MRI)을 이용하여 신생아 시기에 확인할 수 있다⁶⁾. 뇌 실내 출혈, 뇌경색, 뇌실주위 백질연하증 등이 대표적인 예이며 뇌 영상기법으로 미숙아의 뇌병변을 확인함으로써 발달 평가에서 조기 예후와 관련된 정보를 얻을 수 있다⁷⁾. 이 연구의 목적은 뇌 영상기법으로 미숙아의 뇌병변이 확인되었고 교정연령 24개월까지 추적 관찰과 교정 연령 3개월 베일리 영유아 발달 검사가 시행된 환아들을 대상으로 대근육 운동발달을 평가하고 운동 발달과 관련된 위험인자를 찾고자 하였다.

대상 및 방법

재태 연령 37주 미만 미숙아로서 2004년 3월부터 2008년 9월까지 분당서울대병원에서 출생하여 신생아 집중치료센터에서 입원 치료를 받은 48명의 환자를 대상으로 의무기록 분석을 통해 후향적 조사를 시행하였다. 뇌병변 양성 소견, 교정연령 2세까지 발달 체크, 교정연령 3개월 베일리 영유아 발달

검사를 받은 환자를 대상으로 하였다. 추적관찰 기간이 2년 미만이거나 뇌영상 촬영에서 선천성 뇌기형을 가진 경우, 베일리 영유아 발달 검사를 시행하지 않은 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

베일리 영유아 발달 검사 중 발달 지수에는 운동 발달지수(PDI, Psychomotor Developmental Index), 인지발달지수(MDI, Mental Developmental Index), 행동발달지수(Behavior rating scale)가 있다. 발달 지수에서 85점 이상은 정상 발달, 70-84점은 경도의 지연, 69점 이하는 중증 지연으로 구분하고 있지만, 본 연구에서는 경도의 지연과 중증 지연을 합하여 85점 미만을 발달 지연으로 구분하였다. 베일리 영유아 발달 검사는 한 명의 숙련된 재활치료가 시행하였다.

12개월 이후 베일리 영유아 발달 검사가 일부 환자에서만 이루어져 최종 발달 평가방법으로 베일리 영유아 발달 검사를 사용하지 못하였다. 그래서 최종 발달 평가 방법으로 자유 독립 보행 시기와 신경학적 검진 결과를 사용하였다. 외래에서 한 명의 소아신경 전문의가 신경학적 검진을 시행하였고 교정 연령 3, 6, 12, 18, 24개월에 신경학적 검진이 이루어졌다. 신경학적 검진에서 정상이면서 15개월까지 자유 독립 보행이 가능한 경우를 정상 대근육 운동 발달, 신경학적 검진에서 이상이 있고 15개월까지 독립 보행이 불가능한 경우를 지연 대근육 운동 발달로 분류하였다.

두 쌍의 혈액 배양 검사에서 양성이 나오고 패혈증에 연관된 임상 증상과 혈액 검사 소견이 있는 경우를 신생아 패혈증이라고 정의하였다⁸⁾. 혈액 배양 검사에서 음성이었으나 패혈증과 연관된 임상 증상과 혈액 검사 소견이 있는 경우는 임상적 패혈증(clinical sepsis)으로 정의하였다⁸⁾. 기관지폐 이형성증은 교정연령 36주 이후에도 산소가 필요한 경우로 정의하였다⁹⁾. 조기 양막파수는 양막파수가 분만 24시간 전에 발생한 경우로 정의하였다¹⁰⁾. 용모양막염의 진단은 병리학 조직검사 결과를 기준으로 하였다.

37주 미만 미숙아와 32주 미만으로 연령을 제한한 미숙아를 대상으로 동일한 분석을 시행하였다.

37주 미만의 경우 정상발달군은 Group A, 지연발달군은 Group B로 표기하였다. 32주 미만으로 재태연령을 제한한 경우 정상발달군은 Group C, 지연발달군은 Group D로 표기하였다. 또한 연구 대상자들의 추적 뇌영상 검사에서 배아바탕질 출혈이 흡수되는 양호한 경과를 보여 뇌병변을 GMH group과 non-GMH group으로 나누어서 분석하였다.

모든 자료의 정리와 분석은 SPSS version 18.0을 이용하였으며, 결과 분석 시 비연속변수에 대하여 검정, 연속 변수의 경우에는 독립 표본 T 검정과 Mann-Whitney U test를 사용하였다. P값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 보았고 다변량 분석에서 P 값이 0.1 미만인 변수에 대하여

다변량 분석 방법인 이분형 로지스틱 회귀 분석을 실시하였다.

결 과

1. 37주 미만 미숙아를 대상으로 한 결과 비교

48명의 환자 중 group A는 29명(60.4%), group B는 19명(39.6%)이었다. 출생 시 재태연령은 group A는 31.1±2.9주, group B는 29.0±3.9주였다($P < 0.05$). 남, 여 빈도는 group A는 15명(51.7%)과 14명(48.3%), group B는 9명(47.4%)과 10명(52.6%)이었다. 5분 아프가(Apgar) 점수에서 group A는 6.6±1.8점, group

Table 1. Clinical Characteristics of Preterm Infants less than 37 Weeks of Age (N=48)

| Factors | Group A* (N=29) | Group B† (N=19) | P value |
|-----------------|------------------------|------------------------|-----------|
| GA (wk) | 31.1±2.9 | 29.0±3.9 | 0.04 |
| Male/Female | 15 / 14 (51.7 / 48.3%) | 9 / 10 (47.4 / 52.6%) | 0.77 |
| Body weight (g) | 1,482 (±477) | 1,286 (±618) | 0.22 |
| AS 1/5 min | 4.3/6.6 (±2.1 / 1.8) | 3.8 / 5.8 (±2.0 / 1.9) | 0.45/0.15 |
| 3 mo PDI | 92.2 (±9.5) | 85.3 (±17.8) | 0.13 |
| 3 mo MDI | 97.3 (±9.7) | 87.5 (±16.7) | 0.03 |
| PIH | 9 (31.0%) | 4 (21.1%) | 0.45 |
| C-sec | 22 (75.8%) | 12 (63.2%) | 0.34 |
| PROM | 5 (17.2%) | 9 (47.4%) | 0.03 |
| CA | 10 (34.4%) | 9 (47.4%) | 0.37 |
| AnteS | 15 (51.7%) | 5 (26.3%) | 0.08 |
| postDexa | 1 (3.4%) | 2 (10.5%) | 0.55 |
| PDA | 8 (27.6%) | 12 (63.2%) | 0.02 |
| BPD | 5 (17.2%) | 9 (47.4%) | 0.03 |
| RDS | 9 (31.0%) | 12 (63.2%) | 0.03 |
| Clinical sepsis | 9 (31.0%) | 10 (52.6%) | 0.14 |
| NEC | 2 (6.9%) | 3 (15.8%) | 0.37 |
| IVH | 4 (13.8%) | 6 (31.6%) | 0.16 |
| CI | 2 (6.9%) | 4 (21.1%) | 0.20 |
| PVL | 4 (13.8%) | 4 (21.1%) | 0.69 |

*Group A: Group with normal gross motor development

†Group B: Group with gross motor delay

Abbreviations: GA, gestational age; AS, Apgar score; PDI, psychomotor developmental index; MDI, mental developmental index; PDA, patent ductus arteriosus; PROM, premature rupture of membrane; AnteS, antenatal steroid; IVH, intraventricular hemorrhage; CI, cerebral infarction; PVL, periventricular leukomalacia; NEC, necrotizing enterocolitis; PIH, pregnancy induced hypertension; BPD, bronchopulmonary dysplasia; C-sec, cesarean section; PostDexa, postdexamethasone; CA, chorioamnionitis; RDS, respiratory distress syndrome; (±SD), standard deviation

B는 5.8 ± 1.9 점이었다($P > 0.05$). 출생 체중에서 group A는 $1,482 \pm 477$ g, group B는 $1,286 \pm 618$ g 이었다($P > 0.05$). 교정연령 3개월 PDI에서 group A는 92.2 ± 9.5 , group B는 85.3 ± 17.8 이었다($P > 0.05$). 교정연령 3개월 MDI에서 group A는 97.3 ± 9.7 , group B는 87.5 ± 16.7 이었다($P < 0.05$). 조기 양막파수에서 group A는 5명(17.2%), group B는 9명(47.4%)이었다($P < 0.05$). 임신성 고혈압, 제왕절개술, 임상적 패혈증, 피사성 장염, 용모양막염의 경우 통계적 유의성은 없었다. Group A, B간 단변량 분석에서 통계적으로 유의한 차이를 보인 변수에는 출생 시 재태연령, 조기 양막파수, 기관지폐 이형성증, 신생아 호흡 곤란 증후군, 동맥관 개존, 교정연령 3개월 인지발달지수가 있었다(Table 1). P 값이 0.1미만인 변수에 대하여 다

변량 분석을 시행하였고 해당 변수로는 P 값이 0.05미만인 변수 이외에 0.1미만을 보인 산전 스테로이드 사용 유무를 다변량 분석에 추가하였다. 다변량 분석 결과 조기 양막파수와 산전 스테로이드 사용 유무가 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 3).

2. 32주 미만 미숙아를 대상으로 한 결과 비교

출생 시 재태연령이 결과 분석에 미치는 영향을 줄이기 위하여 연구 대상자를 32주 미만으로 제한하였고 선택된 32명에 대하여 동일한 분석을 시행하였다. Group C와 group D는 각각 18명(56.3%), 14명(43.7%)이었다(Table 2). 출생 시 재태연령에서 group C는 29.3 ± 1.9 주, group D는 27.1 ± 2.4 주였다($P < 0.05$). 남, 여 빈도는 group

Table 2. Clinical Characteristics of Preterm Infants less than 32 Weeks of Age (N=32)

| Factors | Group C* (N=18) | Group D† (N=14) | P value |
|-----------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------|
| GA (wk) | 29.3 ± 1.9 | 27.1 ± 2.4 | 0.01 |
| Male / Female | 9 / 9 (50.0 / 50.0%) | 6 / 8 (42.9 / 57.1%) | 0.69 |
| Body weight (g) | 1,217 (± 299) | 994 (± 317) | 0.05 |
| AS 1/5 min | $3.9 / 5.9$ ($\pm 2.2 / 1.7$) | $3.6 / 5.6$ ($\pm 2.0 / 1.8$) | 0.70 / 0.56 |
| 3 mo PDI | 90.1 (± 8.0) | 81.4 (± 18.1) | 0.11 |
| 3 mo MDI | 97.8 (± 6.7) | 87.2 (± 14.8) | 0.02 |
| PIH | 4 (22.2%) | 2 (14.3%) | 0.67 |
| C-sec | 12 (66.7%) | 8 (57.1%) | 0.58 |
| PROM | 4 (22.2%) | 8 (57.1%) | 0.04 |
| CA | 8 (44.4%) | 8 (57.1%) | 0.48 |
| AnteS | 13 (72.2%) | 5 (35.7%) | 0.04 |
| PDA | 8 (44.4%) | 11 (78.6%) | 0.05 |
| BPD | 5 (27.7%) | 8 (57.1%) | 0.09 |
| RDS | 9 (50.0%) | 11 (78.6%) | 0.09 |
| Clinical sepsis | 9 (50.0%) | 7 (50.0%) | NS |
| NEC | 2 (11.1%) | 3 (21.4%) | 0.63 |
| IVH | 4 (22.2%) | 3 (21.4%) | NS |
| CI | 2 (11.1%) | 2 (14.3%) | NS |
| PVL | 2 (11.1%) | 2 (14.3%) | NS |

*Group C : Group with normal gross motor development (a part of Group A)

†Group D : Group with gross motor delay (a part of Group B)

Abbreviation : GA, gestational age; AS, Apgar score; PDI, psychomotor developmental index; MDI, mental developmental index; PDA, patent ductus arteriosus; PROM, premature rupture of membrane; AnteS, antenatal steroid; IVH, intraventricular hemorrhage; CI, cerebral infarction; PVL, periventricular leukomalacia; NEC, necrotizing enterocolitis; PIH, pregnancy induced hypertension; BPD, bronchopulmonary dysplasia; C-sec, cesarean section; CA, chorioamnionitis; RDS, respiratory distress syndrome; (\pm SD), standard deviation

C가 9명(50.0%)과 9명(50.0%), group D는 6명(42.9%)과 8명(57.1%)이었다. 출생 시 체중에서 group C는 1,217±299 g, group D는 994±317 g 이었다($P > 0.05$). 교정연령 3개월 PDI에서 group C는 90.1±8.0, group D는 81.4±18.1이었다($P > 0.05$). 교정연령 3개월 MDI에서 group C는 97.8±6.7, group D는 87.2±14.8이었다($P < 0.05$). 조기 양막파수에서 group C는 4명(22.2%), group D는 8명(57.1%)이었다($P < 0.05$). 단변량 분석에서 통계적으로 유의한 차이를 보인 변수에는 출생 시 재태연령, 조기 양막파수, 산전 스테로이드 사용, 3개월 인지발달지수가 있었다. P 값이 0.05미만인 변수 이외에 0.1미만을 보인 출생 시 체중, 동맥관 개존, 기관지폐 이형성증, 신생아 호흡곤란 증후군 유무에 대한 변수를 다변량 분석에 추가하였다. 다변량 분석 결과 조기 양막파수가 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Table 3).

3. 뇌 영상 소견을 기준으로 한 결과 비교

연구 대상자 48명 중 38명의 환자에서 MRI를 시행하였고 44명의 환자에서 초음파를 시행하였다. 초음파는 출생 후 평균 4.7±6.2일, MRI는 출생 후 평균 58.5±46.3일에 시행하였다. 그리고 34명의 환자에서 두 가지 뇌 영상 촬영을 같이 시행하였다. 뇌 영상 촬영에서 배아바탕질 출혈만 있었던 경우는 48명 중 25명(52.1%)이었다. 나머지 23명(47.9%)에서는 다양한 뇌병변을 보였다(Table 4).

GMH group와 non-GMH group은 각각 25명(52.1%), 23명(47.9%)이었다. 출생 시 재태연령은 GMH group에서 30.7±3.3주, non-GMH group에서 29.9±3.4주였다($P < 0.05$). 남, 여 빈도에서 GMH group은 16명(64.0%)과 9명(36.0%), non-GMH group은 8명(34.8%)과 15명(65.2%)이었다. 출생 시 체중은 GMH group에서 1,464±393 g, non-GMH group에서 1,340±667 g 이었다($P > 0.05$). 교정연령 3개월 PDI에서

Table 3. Multivariate Analysis of Variables for Preterm Infants less than 37 Weeks of Age and Those less than 32 Weeks of Age

| GA | Factors | P value | 95% CI |
|---------------|---------|---------|-------------|
| < CA of 37 wk | PROM | 0.042 | 1.07-29.92 |
| | AnteS | 0.017 | 0.02-0.67 |
| < CA of 32 wk | PROM | 0.049 | 1.02-187.18 |

Abbreviations : GA, gestational age; CA, corrected age; PROM, premature rupture of membrane; AnteS, antenatal steroid

Table 4. Cerebral Lesions of Preterm Infants less than 37 Weeks of Age Detected by Neuroimaging Studies (brain sonography and brain MRI)

| Brain Lesion | No | SL | Mixed brain lesions (N) |
|--------------|----|----|--|
| PVL | 8 | 4 | GMH Gr1 (1), GMH GR3 (1), IVH Gr1 (1), IVH Gr1+HCP (1) |
| IVH | 10 | 2 | GMH Gr1 (4), GMH Gr1+HCP (1), PVL (1), PVL+HCP (1), CI+GMH Gr3 (1) |
| CI | 6 | 2 | GMH Gr1 (3), GMH Gr3 (1) |
| GMH | 37 | 25 | Other mixed brain lesions (12) |

Abbreviations : No, number; SL, single lesion; PVL, periventricular leukomalacia; IVH, intraventricular hemorrhage; CI, cerebral infarction; GMH, germinal matrix hemorrhage; HCP, hydrocephalus

Table 5. Comparison between the GMH and Non-GMH Groups of Preterm Infants less than 37 Weeks of Age (N=48)

| Factors | GMH group (N=25) | Non-GMH group (N=23) | P value |
|-----------------|-----------------------|------------------------|-----------|
| GA (wk) | 30.7±3.3 | 29.9±3.4 | 0.04 |
| Male / Female | 16 / 9 (64.0 / 36.0%) | 8 / 15 (34.8 / 65.2%) | 0.04 |
| Body weight (g) | 1,464 (±393) | 1,340 (±667) | 0.57 |
| AS 1/5 min | 4.2 / 6.3 (±2.1/2.1) | 4.0 / 6.2 (±2.0 / 1.7) | 0.69/0.53 |
| 3mo PDI | 90.2 (±12.4) | 88.7 (±15.1) | 0.11 |
| 3mo MDI | 97.3 (±6.9) | 89.3 (±17.6) | 0.03 |
| PIH | 9 (36.6%) | 4 (17.4%) | 0.14 |
| C-sec delivery | 13 (52.0%) | 21 (91.3%) | 0.003* |
| PROM | 7 (28.0%) | 7 (30.4%) | 0.85 |
| CA | 10 (40.0%) | 9 (39.1%) | NS |
| AnteS | 11 (44.0%) | 9 (39.1%) | 0.73 |
| PostDexa | 1 (4.0%) | 2 (8.7%) | 0.60 |
| PDA | 10 (40.0%) | 10 (43.5%) | 0.80 |
| BPD | 5 (20.0%) | 9 (39.1%) | 0.14 |
| RDS | 11 (44.0%) | 11 (47.8%) | 0.79 |
| Clinical sepsis | 8 (32.0%) | 11 (47.8%) | 0.26 |
| NEC | 3 (12.0%) | 2 (8.7%) | NS |
| Motor delay | 7 (28.0%) | 12 (52.2%) | 0.08 |
| DV (d) | 5.4 (±11) | 17.0 (±27) | 0.03 |

*C-sec delivery OR 9.7 95% CI 1.86-50.41

Abbreviations : GA, gestational age; AS, Apgar score; PDI, psychomotor developmental index; MDI, mental developmental index; PDA, patent ductus arteriosus; PROM, premature rupture of membrane; AnteS, antenatal steroid; NEC, necrotizing enterocolitis; PIH, pregnancy induced hypertension; BPD, bronchopulmonary dysplasia; C-sec, cesarean section; PostDexa, postdexamethasone; CA, chorioamnionitis; RDS, respiratory distress syndrome; DV, duration of ventilator; (±SD), standard deviation

GMH group은 90.2±12.4, non-GMH group은 88.7±15.1이었다($P > 0.05$). 교정 연령 3개월 MDI에서 GMH group은 97.3±6.9, non-GMH group은 89.3±17.6이었다($P < 0.05$). 단변량 분석에서 대근육 운동발달지연에서 GMH group은 7명(28.0%), non-GMH group은 12명(52.2%)이었다($P > 0.05$). GMH group과 non-GMH group간 단변량 분석에서 P 값이 0.05 미만인 경우는 제왕절개 분만, 남녀 비율, 출생 시 재태연령, 인공호흡기 적용 기간, 3개월 인지발달지수가 있었다.

고 찰

신생아 집중치료술의 발달로 미숙아의 출생 빈도

가 증가하고 있지만 질병 이환율은 줄어들지 않고 있다. 뇌의 발달은 재태 기간 동안 세포 단위, 생화학적 단위에서 성장과 분화를 하게 되는데 특히 미숙아는 이러한 성장과 분화의 과정이 불완전하여 뇌에 손상이 가해질 경우 발달 지연, 청각 장애, 정신지체, 뇌성 마비 등의 여러 가지 합병증이 올 수 있다. 본 연구에서는 방사선학적 검사를 통하여 뇌손상의 흔적이 확인된 미숙아들을 대상으로 대근육 운동발달을 평가하고 운동발달의 예후 인자를 찾고자 하였다.

발달 평가 방법으로는 베일리 영유아 발달 검사를 사용하였다. 베일리 영유아 발달 검사는 1-42개월의 영유아의 발달 수준을 평가하여 세 가지 발달지수를 산출하며¹¹⁾, 본 연구에서는 PDI와 MDI를 사용하였다. 교정연령 3개월에 시행한 베일리 영유

아 발달 검사를 이용하여 초기 발달을 평가하였고 12개월 이후 최종 발달 평가도 베일리 영유아 발달 검사를 사용하려 하였다. 하지만 12개월 이후 베일리 영유아 발달 검사를 시행한 환자수가 적어 최종 발달 평가에 베일리 영유아 발달 검사 결과를 적용하지 못하였다. 국내에서 Kim 등¹²⁾이 한국형 영유아 발달 검사가 베일리 영유아 발달 검사와 유의한 상관관계와 일치도를 밝혀 본 연구에서도 본원 외래에서 시행한 한국형 영유아 발달 검사를 최종 발달 평가 기준으로 삼고자 하였다. 또한 일부에서만 한국형 영유아 발달 검사가 이루어져 발달 평가에 사용하지 못하였다.

정상 영아의 경우 걷기는 12개월부터 가능하고 15개월까지는 자유 독립 보행이 가능하다고 언급한 점으로¹³⁾ 미루어 볼 때 자유 독립 보행은 대근육 운동 발달 획득의 중요한 이정표임을 알 수 있겠다. 따라서 본 연구에서는 베일리 영유아 발달 검사나 한국형 영유아 발달 검사를 대신하여 자유 독립 보행 시기를 최종 대근육 운동발달 평가 기준으로 하였다. 그리고 자유 독립 보행 시기 기준 이외에 발달 평가에 대한 보완 방법으로 외래에서 정기적으로 시행한 신경학적 검진 결과도 같이 적용하였다.

1952년 Virginia Apgar가 출생 직후 신생아의 신체적 상황을 판단하기 위한 방법으로 아프가 점수를 제안하였다¹⁴⁾. 아프가 점수가 출생 직후에 소생술이 필요한 신생아를 계통적으로 알아 내는 데 널리 사용되고 있는 방법이지만 신생아의 신경학적 발달에 대한 예후 인자로 아프가 점수 사용의 적절성에 대해서는 아직도 논란이 되고 있다¹⁵⁾. 예를 들면, 선천성 기형, 미숙아 분만, 환아 모에 대한 약물 투여 등에서도 낮은 아프가 점수를 보일 수 있기 때문에 신생아 가사를 확인하기 위한 방법으로 아프가 점수를 사용하는 것은 부적절하다¹⁵⁾. 본 연구에서 보면 Table 1에서 1분과 5분 아프가 점수는 정상 발달 그룹과 지연발달 그룹간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 다른 연구에서 아프가 점수와 같은 생화학적 표지인자는 발달 평가에 별다른 의미를 갖지 못하였다¹⁵⁾. 본 연구결과 일치하는 소견이다.

일부 연구에서 재태연령과 뇌신경 발달은 밀접한 연관이 있으며 출생 시 재태연령이 낮을수록 발달 지연의 정도가 심해지는 경향을 보였다^{16, 17)}. 단변량 분석에서 출생 시 재태연령은 지연발달 그룹에서 29.0 ± 3.9 주로 통계적으로 유의하게 낮아 다른 연구 결과와 일치하는 소견을 보였다.

신생아 중환자실의 장비와 기술의 발전으로 미숙아 출산이 많아짐에 따라 신생아 호흡 곤란 증후군의 빈도가 증가하고 이에 대한 합병증으로 기관지폐 이형성증 또한 증가하고 있다. 신생아 호흡 곤란 증후군은 폐의 발달이 미숙하여 폐의 지속적인 팽창을 유지시켜주는 물질인 폐 표면 활성제가 부족하여 무기폐를 초래하는 진행성 호흡부전증의 하나이며 주로 미숙아에서 발생한다⁹⁾. 신생아 호흡 곤란 증후군의 후기 합병증으로 뇌신경 발달 장애가 있으며 기관지폐 이형성증 또한 성장지연, 뇌신경 운동지연을 유발할 수 있다⁹⁾. 본 연구의 단변량 분석에서 지연 운동발달군의 기관지폐 이형성증이나 신생아 호흡 곤란 증후군의 발생 빈도가 통계적으로 유의하게 높았으나 다변량 분석시에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 다른 연구에서 심한 기관지폐 이형성증이 있는 미숙아에서 운동발달지연의 빈도가 높게 나타나지만 다변량 통계 분석을 시행하였을 때 기관지폐 이형성증이 운동발달지연의 독립 인자로 작용하지는 않았다⁹⁾. 본 연구와 유사한 결론이다.

미숙아에서 동맥관 개존의 발생 빈도가 높지만 동맥관 개존이 뇌신경 발달에 영향을 미치는지에 대해서는 논란의 여지가 많다¹⁸⁾. 본 연구의 지연발달군에서 동맥관 개존의 발생 빈도가 통계적으로 유의하게 높았으나 다변량 분석에서는 독립 인자로 작용하지는 않았다(Table 1). 본 연구의 대상자들 중 동맥관 개존이 있는 환자들은 indomethacin을 치료 목적으로 투여 받았으므로 동맥관 개존 자체보다는 indomethacin을 투여한 것이 발달지연 여부와 관련이 있을 것으로 본다. 하지만 다른 연구에서 동맥관 개존이 있는 미숙아들에게 치료 목적으로 indomethacin을 투여하였으나 교정연령 2세가 되었을 때 뇌신경 발달지연에 영향을 미치지 않았다¹⁵⁾. 본 연구 결과와는 차이를 보여 추가 연구가 필

요할 것으로 판단된다.

조기 양막파수는 주산기 질병 이환과 사망의 주요 원인으로¹⁹⁾ 조기 양막파수가 있는 산모의 대략 30%에서 양막강 내의 균의 침범이 발견되지만²⁰⁾,²¹⁾ 조기 양막파수가 있는 산모의 상당수에서는 미생물의 침범 없이도 양막강내 염증이 관찰되었다²²⁾. 조기 양막파수를 유발하는 자궁 내 감염은 체내 염증 반응을 유발시키고 염증 매개체(inflammatory mediators)의 생산을 유도하여 중추신경계 발달과 성숙에 영향을 미치게 되고 결국 발달지연을 야기하게 된다²³⁾.

전체 48명 환자 중 조기 양막파수는 14명(29.2%)에서 진단되었고 조기 양막파수가 있으면서 용모양막염이 있는 경우는 11명(78.6%)이었다. 48명 중 34명(70.8%)이 조기 양막파수가 없었고 조기 양막파수가 없으면서 용모양막염이 있는 경우는 8명(23.5%)이었다. 다른 연구에서 조기 양막파수가 있는 환자 99명 중 10%에서 용모양막염의 빈도를 보였다²⁴⁾. 다른 연구 결과와 비교시 조기 양막파수가 있으면서 용모양막염이 있는 경우의 빈도 차이는 뇌병변이 있고 베일리 영유아 발달 검사를 받은 환자들로 연구 대상자를 제한한 것과 연관이 있을 것으로 판단된다. 본 연구의 지연발달군에서 통계적으로 유의하게 조기 양막파수의 빈도가 높았다. 다른 연구에서도 30-32주 사이의 미숙아에서 운동발달, 인지발달지연에 영향을 미치는 유일한 독립 인자로 조기 양막파수를 제시하였다²⁵⁾. 본 연구 결과와 일치하는 소견이다. 따라서 조기 양막파수는 태아에게 염증을 유발하여 뇌신경 발달저하에 영향을 미칠 수 있으므로 조기 양막파수가 있을 때에는 항생제 치료나 산부인과적인 처치 등의 조기 개입이 있어야 하겠다.

30여 년 전 Liggins과 Howie가 미숙아에서 산전 스테로이드를 사용함으로써 신생아 호흡 곤란 증후군, 뇌실내 출혈 등의 빈도가 감소하였다고 처음으로 기술하였다²⁶⁾. 그리고 다른 연구에서도 미숙아에서 산전 스테로이드의 사용은 신생아 사망률 감소 및 교정연령 1세경에 운동발달과 인지기능발달 개선에 중요한 역할을 한다고 기술하였다^{27, 28)}. 37주 미

만 미숙아를 대상으로 한 저자들의 연구에서도 산전 스테로이드의 사용이 통계적으로 유의한 차이를 보여 다른 연구 결과와 일치하는 소견을 보였다.

출생 시 재태연령 24주-32주 사이의 미숙아에서 발달지연과 관련된 위험성은 재태 연령보다는 주로 두개강 내 병변의 존재 유무와 병변의 형태에 달려있다고 하였다²⁾. 그리고 배아바탕질 출혈(Germinal Matrix Hemorrhage, GMH)은 미숙아에서 흔히 발생하는 뇌병변으로 추적 검사에서는 소실되는 경향이 많으며 운동발달 지연에 별다른 영향을 미치지 않는 점을 고려하여 GMH group과 non-GMH group으로 나누어 분석하였다. 교정연령 3개월 인지발달지수는 통계적으로 유의하게 낮게 나왔으나 최종 대근육 운동발달지연은 통계적으로 유의한 결과가 나오지 않았는데 발달에 영향을 미치는 요인이 뇌병변 이외에도 여러가지 인자가 있기 때문인 것으로 판단된다. 발달에 영향을 미치는 인자로 출생 시 재태연령, 신생아 패혈증, 용모양막염, 조기 양막파수, 기관지폐 이형성증, 신생아 호흡 곤란 증후군 유무 등이 있겠다.

단변량 분석에서 non-GMH group의 제왕절개술의 빈도가 GMH group보다 통계적으로 유의하게 높았으나($P < 0.05$), 통계적으로 유의한 변수가 적어서 다변량 분석을 시행하지 못하였다. 다른 연구에서 보면 32-36주 사이의 미숙아에서 제왕절개술을 시행한 경우 미숙아 사망률과 질병 이환율이 높게 나타난다는 보고도 있고²⁹⁾, 일부에서는 저체중 출생 미숙아에서 제왕절개술이 자연 분만보다 더 나은 발달 결과를 보이기도 하였다³⁰⁾. 따라서 제왕절개술이 미숙아의 발달에 미치는 영향에 대한 연구는 현재까지도 결론이 나지 않고 있으므로 추가 연구가 이루어져야 할 것으로 판단된다.

결론적으로 조기 양막파수와 산전 스테로이드 투여가 뇌병변을 갖고 있는 37주 미만 미숙아에서 대근육 운동발달지연에 대해 독립 인자로 작용하였다. 그리고 32주로 재태연령을 제한하였을 때 조기 양막파수가 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

요 약

목적: 주산기 신생아 관리 기술이 향상됨에 따라 미숙아의 생존율이 높아지고 있다. 이에 따른 미숙아들의 발달지연에 대해 관심을 높이고 조기 개입을 통한 발달향상을 기대하고자 한다. 뇌병변을 갖고 있는 환아들을 대상으로 대근육 운동발달을 평가하고 발달지연과 관련된 예후 인자를 찾고자 하였다.

방법: 37주 미만 미숙아로서 2004년 3월부터 2008년 9월까지 분당서울대병원에서 출생하여 신생아 집중치료센터에서 입원 치료를 받은 환아들을 대상으로 후향적으로 차트를 분석하였다. 뇌병변 양성 소견, 교정연령 2세까지 발달체크, 교정연령 3개월 베일리 영유아 발달 검사를 받은 48명의 환자를 대상으로 하였다. 뇌 기형을 갖고 있는 경우는 제외하였다.

결과: 48명의 환자 중 정상운동발달군 29명 (60.4%), 지연운동발달군 19명 (39.6%)으로 분류하여 분석하였다. 출생 시 재태연령에서 정상운동발달군은 31.1 ± 2.9 주, 지연운동발달군은 29.0 ± 3.9 주였다. 출생 시 체중에서 정상운동발달군은 $1,482 \pm 477$ g, 지연운동발달군은 $1,286 \pm 618$ g 이었다. 단변량 분석에서 P 값이 0.05 미만인 변수에는 출생 시 재태연령, 조기 양막파수, 기관지폐 이형성증, 신생아 호흡 곤란 증후군, 동맥관 개존, 교정연령 3개월 인지발달지수가 있었다. 다변량 분석에서 조기 양막파수와 산전 스테로이드 사용이 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 32주 미만으로 재태연령을 제한하여 동일한 분석을 시행하였을 때 조기 양막파수가 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 그리고 37주 미만 미숙아 48명에 대하여 뇌병변에 따른 기준으로 단변량 분석을 시행하였다. 출생 시 재태연령, 남녀 비율, 인공호흡기 적용 기간, 제왕절개술, 3개월 인지발달지수가 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

결론: 뇌병변을 갖고 있는 미숙아에서 조기 양막파수와 산전 스테로이드 투여가 대근육 운동발달지연에 독립 인자로 작용하였다.

References

- 1) Escobar GJ, Littenberg B, Petitti DB. Outcome among surviving very low birth weight: a meta-analysis. Arch Dis Child 1991;66:204-11.
- 2) Stewart AL, Reynolds EO, Lipscomb AP. Outcome for infants of very low birth weight: survey of world literature. Lancet 1981;1:1038-41.
- 3) Lorenz JM. Survival of extremely preterm infants in North America in the 1990s. Clin Perinatol 2000;27:255-62.
- 4) Deanne WC, Harriet F, Nori M, Bonnie S, Gerry T, Mark S, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. Pediatrics 2007;119:37-45.
- 5) Cooke RW. Perinatal and postnatal factors in very preterm infants and subsequent cognitive and motor abilities. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005;90:60-3.
- 6) Hope PL, Gould SJ, Howard S, Hamilton PA, Costello AM, Reynolds EO. Precision of ultrasound diagnosis of pathologically verified lesions in the brain of very preterm infants. Dev Med Child Neurol 1988;30:457-71.
- 7) 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.
- 8) De WK, Evans N. Hemodynamics in preterm infants with late-onset sepsis. J pediatr 2010;156:918-22.
- 9) Gray PH, Burns YR, Mohay HA, O'Callaghan MJ, Tudehope DI. Neurodevelopmental outcome of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1995;73:128-34.
- 10) Shim SS, Romero R, Hong JS, Park CW, Jun JK, Kim BI, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 2004;191:

- 1339-45.
- 11) Bayley N. Bayley scales of infant development. Psychological Corporation, NEW York, 1993:227-8.
 - 12) KIM JH, Yum MS, Jeong SJ, Ko TS. Assessment of children with developmental delay: Korean infant and child development test (KICDT) and Korean Bayley scale of infant development-II (K-BSID-II). Korean J Pediatr 2009;52:772-7.
 - 13) Richard EB, Robert MK, Hal BJ. Nelson textbook of pediatrics 17th edition. Saunders Co, 2003:38-9.
 - 14) Apgar V. Proposal for new method of evaluation of newborn infant. Anesth Analg 1953;32:260-7.
 - 15) Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. Pediatrics 1981;68:36-44.
 - 16) Kiechl KU, Ralser E, Pupp PU, Reiter G, Trawoger R. Adverse neurodevelopmental outcome in preterm infants: risk factor profiles for different gestational ages. Acta Pediatr 2009;98:792-6.
 - 17) 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.
 - 18) Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JJ, Frantz ID. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome. Pediatrics 2009;123:674-81.
 - 19) Kaltreider DF, Kohl S. Epidemiology of preterm delivery. Clin Obstet Gynecol 1980;23:17-31.
 - 20) Garite TJ, Freeman RK, Linzey EM, Braly P. The use of amniocentesis in patients with premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 1979;54:226-30.
 - 21) Yoon BH, Jun JK, Park KH, Syn HC, Gomez R, Romero R. Serum C-reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 1996;88:1034-40.
 - 22) Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Jun JK, Gomez R, Choi JH, et al. Amniotic fluid interleukin-6: a sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. Am J Obstet Gynecol 1995;172:960-70.
 - 23) Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. Br J Obstet Gynaecol 1990;97:11-25.
 - 24) Sims EJ, Vermillion ST, Soper DE. Preterm premature rupture of the membranes is associated with a reduction in neonatal respiratory distress syndrome. Am J Obstet Gynecol 2002;187:268-72.
 - 25) Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. Pediatr Res 1997;42:1-8.
 - 26) Adams DF, Ment LR, Vohr B. Antenatal therapies and the developing brain. Semin Neonatol. 2001;6:173-83.
 - 27) Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. Br J Obstet Gynaecol 1990;97:11-25.
 - 28) Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. National institute of child health and human development neonatal research network intensive care for extreme prematurity—moving beyond gestational age. N Engl J Med 2008;358:1672-81.
 - 29) Malloy MH, Oustad L, Wright E. The effects of caesarean delivery on birth outcome in very low-birth weight infants. Obstet Gynecol 1991;77:498-503.
 - 30) 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.