

극저출생체중아에서 뇌성마비 및 발달지연 관련 고위험요인의 분석

연세대학교 의과대학 소아과학교실

재활의학과학교실* · 예방의학과학교실**

장혜영 · 남궁란 · 김정년 · 박창일* · 신지철*
신동천** · 박민수 · 박국인 · 이 철 · 한동관

I. 서 론

최근 산과적 관리 및 신생아 집중치료의 급속한 발전으로 신생아의 생존률이 현저히 향상됨에 따라 뇌성마비의 발생빈도가 오히려 증가된다고 보고되고 있다. 이는 이전에는 사망했던 환아들의 생존이 가능해짐에 따라 생존아 중 신경학적 장애의 절대수가 증가하였고, 특히 1,500 g미만의 극저출생체중아의 비율이 점차 증가되기 때문으로 생각된다(Pharoach et al., 1990 ; Bhushan et al., 1993). 따라서 최근에는 생존아들의 추적관찰로 신경학적 장애를 최소화 시키는 것이 중요한 과제로 부각되고 있다.

뇌성마비의 원인은 아직까지 확실치 않으나, 뇌성마비 발생에 관련된 위험요인은 산전요인, 주산기 요인 및 출생후 요인으로 대별할 수 있다. 산전 위험요인으로는 월경주기가 긴 경우, 태아 기형의 기왕력 등이 알려져있고(Torfs et al., 1990), 임신 중의 위험요인으로는 저 사회계층, 선천성기형, 태아발육지연, 쌍생아임신, 태아위치이상, 산모가 갑상선호르몬이나 에스트로겐을 투여받은 경우 등이 있다(Nelson et al., 1986). 분만시 위험요인으로는 산모의 융모막염, 태반조기박리(Hiller et al., 1988) 등이 있고, 출생후 요인으로는 저산소성 허혈성뇌증, 신생아 경련 및 고빌리루빈혈증 등이 관련되어 있다고 알려져있다. 반면 임신중독증과 산모에게 황산마그네슘의 투여 등은 뇌성마비의 빈도를 감소시키는 요인으로 보고되고 있다.

(Nelson et al., 1995 ; Schendel et al., 1996). 극저출생체중아의 집중치료에 현재 널리 이용되고 있는 뇌초음파검사 소견상 뇌실질의 음영증가, 뇌실비대, 뇌실주위 백질연화증, 출생전의 뇌손상 소견으로 뇌성마비를 예측할 수 있다고 보고되고 있다(Pinto-Martin et al., 1995 ; 박국인 등, 1994).

수 년전부터 뇌성마비의 조기진단과 조기치료 개념이 도입되면서 이를 고위험 신생아에서 신경학적 장애가 현저하게 감소되고 있다. 효율적인 뇌성마비의 조기진단과 조기치료를 위하여 뇌성마비의 조기진단을 요하는 고위험신생아의 선정 기준의 필요성이 절실히 요구되고 있다. 따라서 위험요인을 알게되면 고위험 신생아의 선정기준에 의해 영구적인 신경학적 후유증이 발생할 가능성이 높은 신생아들을 선별하여 이들을 효과적으로 추적관찰 할 수 있으며 또한 조기진단과 조기치료를 실시하여 적극적으로 장애를 줄이려는 노력을 할 수 있다.

1,500 g미만의 극저출생체중아에서 뇌성마비가 발생할 가능성은 정상체중아에 비해 25~30배 높은 것으로 알려져 있으나(Stanley, 1992), 국내에서는 아직 뇌성마비 및 발달지연과 관련된 고위험요인에 대한 연구가 없었다. 본 연구에서는 1,500 g미만의 극저출생체중아 중 뇌성마비 및 발달지연과 관련된 고위험요인들을 분석하여 뇌성마비 조기진단법 시행을 요하는 고위험 신생아의 선별기준을 정하고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

1990년 1월부터 1994년 12월까지 5년간 연세의 대 세브란스병원에서 출생한 1,500 g미만의 극저 출생체중아 중 1년이상 추적관찰이 가능하였던 81례를 대상으로 후향적으로 병록지를 조사하였다. 대상중 3례는 초기에는 발달지연으로 진단되었으나 추적관찰 중에 정상발달을 보인 경우로 대상에서 제외하였고, 염색체이상이나 선천성기형이 동반된 경우도 제외하였다. 78명의 환아중 뇌성마비와 발달지연을 보인 19명을 연구군으로, 정상발달을 보인 59명을 대조군으로 하였다.

뇌성마비의 진단은 비진행형 뇌증으로 발달초기단계에 뇌의 이상에 의해 이차적으로 발생하는 운동장애로 하였고(Mutch et al., 1992), 발달지연(delayed development)의 진단은 Vojta의 발달단계를 기준으로 평가한 교정연령에 따른 운동발달단계의 지표 중 각 단계에서 2개월이상 지연된 경우로 하여, 본 연구에서는 정기적인 추적관찰 동안 재활의학과에서 진단된 경우를 연구군으로 하였다. 19명의 환아중 뇌성마비는 7명으로 모두 강직성 하지마비(spastic diplegia)였고, 발달지연은 12명이였다.

고위험요인의 분석은 주산기 요인과 출생후 요인으로 나누어 시행하였다. 주산기 요인으로 임신 중독증 여부, 산전 황산마그네슘 투여, 산전 스테로이드 투여, 분만억제제 투여, 응모막염(임상적, 세균학적, 조직병리 소견상 2가지 이상의 응모막 염소견을 보인 경우) 및 태반조기박리(12시간이상) 여부, 분만방식, 둔위분만 여부, 태아곤란증 유무, 분만직후의 소생술 여부와 1분 및 5분 Apgar 점수 등을 조사하였다. 출생후 요인으로는 뇌초음파검사상 뇌실내 출혈소견, 뇌실주위 백질연화증 소견, 뇌파검사이상, 인공호흡기 치료기간 등을 조사하였다. 뇌초음파검사는 생후 1주이내, 1주에서 1개월, 1개월이후로 나누어 최소한 3회 시행하여 방사선과 전문의가 판독하였고, 뇌실내 출혈의 진단기준은 Papile 등(Papile et al., 1979)의 분류에 따라 Grade I~Grade IV로 나누어 Grade I은 germinal matrix-subependymal region

에 국한되거나 뇌실내에 10%이하로 출혈이 있는 경우, Grade II는 뇌실내에 출혈이 10~50%인 경우, Grade III는 뇌실내에 출혈이 50%이상이고 뇌실내화장이 있는 경우이고, Grade IV는 Grade III를 포함하면서 뇌실질내에 출혈이 있는 경우로 하였다. 뇌실주위 백질연화증의 진단은 뇌실주위 백질부위에 단일 혹은 다발성의 낭종 혹은 낭종의 직경이 3mm미만의 미세낭종이 생성되어 초음파음영의 감소를 보이거나, 첫 초음파검사상 음영의 증가를 보였으나 추적검사상 초음파음영의 증가부위에 낭종이 형성되어 초음파음영의 감소를 보이는 경우로 하였다. 뇌파검사상 이상소견은 생후 1개월이후 시행하여 최소 2회이상 비정상적인 뇌파소견을 보인 경우로 하였다.

본 연구의 통계적 분석은 SAS(version 7.0)를 이용하여 단변량 분석(univariate analysis)으로 명목변수에 대하여는 chi-square나 Fisher' exact test를 이용하였고, 재태주령, 출생체중, Apgar 점수와 같은 순위변수에 대하여는 t-test를 이용하였다. 각 변수에 대하여 odd ratio(OR)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 산출하였으며, p 값이 0.25이하인 변수들에 대해 로지스틱 다중 회귀분석(multivariate logistic regression analysis)을 시행하였다. 또한 재태주령과 출생체중의 영향을 교정하기 위하여, 재태주령을 28주이상과 미만, 출생체중을 1,000 g이상과 미만으로 나누어 로지스틱 다중 회귀분석을 시행하였다.

III. 결 과

1. 연구대상의 특성

연구군의 재태주령은 29.8 ± 2.8 주, 대조군은 31.1 ± 2.1 주($p=0.15$), 출생체중은 연구군은 1174 ± 214 g, 대조군은 1282 ± 155 g($p=0.23$)으로 비슷하였다. 부당경량아는 연구군에서 3례(16%), 대조군에서 11례(19%)로 비슷하였고, 남녀비와 쌍생아 빈도도 두 군이 비슷하였다(Table 1).

2. 주산기 위험요인에 대한 단변량 분석

응모막염과 태반조기박리가 있었던 경우는 연

Table 1. Clinical characteristics

	Study (n=19)	Control (n=59)	Odd ratio	p value
Gestational age(wk) ⁺	29.8±2.8	31.1±2.1		0.15
Birth weight (g) ⁺	1174±214	1282±155		0.23
SGA	3	11	0.87	0.46
Male	9 : 10	40 : 38	0.50	0.38
Twin	2	7	0.92	0.31

+p<0.25 ; SGA, Small for gestational age

구군 7례(37 %), 대조군 10례(17 %)로 의미 있는 위험요인 이었다(OR 3.03, p=0.04). 산모의 임신 중독증, 산전 황산마그네슘의 투여, 산전 스테로이드 투여, 산전 분만억제제 투여, 제왕절개술 여부 및 둔위분만 여부등은 두 군간에 차이가 없었다(Table 2). 출생직후에 자발호흡의 출현이 자연

Table 2. Perinatal risk factors associated with CP/
DD in VLBW infants

	Study (n=19)	Control (n=59)	Odd ratio	p value
PIH	6	28	0.56	0.29
Magnesium sulfate	4	11	1.23	0.74
Antenatal steroid	2	4	1.71	0.44
Tocolysis	3	13	0.71	0.62
Chorioamnionitis/ PROM ⁺	7	10	3.03	0.04
Cesarean section	13	42	1.03	0.55
Breech presentation	3	8	1.27	0.74

+p<0.25 ; PIH, Pregnancy induced hypertension

되어 산소와 마스크로 적극적 소생술을 시행한 경우는 연구군이 10례(52 %), 대조군이 16례(27 %)로 의미 있는 위험요인이었다(OR 3.19, p=0.03). 태아곤란증이나 1분과 5분의 평균 Apgar 점수는 두 군간에 차이가 없었다(Table 3).

3. 생후 위험요인에 대한 단변량 분석

뇌초음파검사상 뇌실주위 백질연화증은 연구군이 16례(84 %), 대조군이 13례(22 %)로 연구군이 대조군에 비해 높았고(OR 12.85, p=0.01), Grade II 이상의 뇌실내출혈은 연구군이 9례(47 %), 대

Table 3. Perinatal risk factors associated with CP/
DD in VLBW infants

	Study (n=19)	Control (n=59)	Odd ratio	p value
Fetal distress	2	9	0.69	0.66
Resuscitation after birth ⁺ (oxygen and mask)	10	16	3.19	0.03
APGAR score				
1min		3.5±2.0	4.4±2.1	0.33
5min		4.8±1.8	6.1±1.9	0.34

+p<0.25

조군이 19례(37 %)로 연구군이 대조군에 비해 높았다(OR 2.37, p=0.11). 뇌파검사상 이상소견(연구군 19 %, 대조군 16 %, OR 0.55 p=0.35), 인공 호흡기 치료(연구군 평균 14.7일(1~43일), 대조군 평균 8.8일(1~56일), p=0.32)도 차이가 없었다(Table 4).

Table 4. Perinatal risk factors associated with CP/
DD in VLBW infants

	Study (n=19)	Control (n=59)	Odd ratio	p value
IVH(>Grade II) ⁺	9	19	2.37	0.11
PVL ⁺	16	13	12.85	0.01
Abnormal EEG	3/16	6/38	0.55	0.35
Ventilator duration(d)	14.7 (1~43)	8.8 (1~56)		0.32

+p<0.25

4. 로지스틱 다중 회귀분석

단변량 분석결과를 기초로 p 값이 0.25이하인 6가지 위험요인(재태주령, 출생체중, 육모막염과 태반조기박리, 출생직후 소생술을 시행한 경우, 뇌실내출혈, 뇌실주위 백질연화증)에 대하여 로지스틱 다중 회귀분석을 시행하였다. 이중 뇌실주위 백질연화증만이 유의한 위험요인이었다(OR 13.2 ; 95 % CI(confidence interval) 2.5-69.5, p=0.02), 단변량 분석에서 의미가 있었던 육모막염과 태반조기박리(OR 2.2 ; 95 % CI 0.4-11.1, p=0.08), 출생직후 소생술을 시행한 경우(OR 1.7 ; 95 % CI 0.9-3.1, p=0.34), 뇌실내출혈(OR 1.1 ; 95 % CI 0.5-2.1, p=0.29)은 유의한 위험요인으로 판정되지 않았다.

% CI 0.2~5.8, p=0.93)은 로지스틱 다중 회귀분석상 의미있는 위험요인이 아니었다(Table 5).

Table 5. Multivariate logistic regression analysis of significant risk factors associated with CP/DD in VLBW infants (best model)

Risk factors	OR(95% CI)	p value
Gestational age	1.2(0.9~ 1.7)	0.25
Birth weight	1.0(0.9~ 1.1)	0.42
Chorioamnionitis/PROM	2.2(0.4~11.1)	0.08
Resuscitation after birth	1.7(0.9~ 3.1)	0.34
IVH	1.1(0.2~ 5.8)	0.93
PVL	13.2(2.5~69.5)	0.002

OR : odd ratio, CI : confidence interval

5. 재태주령과 출생체중의 영향을 교정한 후의 로지스틱 다중 회귀분석

재태주령과 출생체중의 영향을 교정하기 위하여 순위변수인 재태주령을 28주이상과 28주미만, 출생체중을 1,000 g이상과 1,000 g미만으로 나누어 명목변수로 바꾼 후 로지스틱 다중 회귀분석을 시행하였다. 재태주령과 출생체중의 영향을 교정한 후에도 뇌실주위 백질연화증은 의미있는 위험요인 이었다(OR 9.4 ; 95 % CI 2.0~44.9, p=0.005). 용모막염과 태반조기박리(OR 1.7 ; 95 % CI 0.4~7.8, p=0.51), 출생직후 소생술을 시행한 경우(OR 1.7 ; 95 % CI 0.9~3.1, p=0.12), 뇌실내출혈(OR 1.0 ; 95 % CI 0.2~5.7, p=0.96)은 재태주령과 출생체중의 영향을 교정한 후 시행한 로지스틱 다중 회귀분석상 의미있는 위험요인이 아니었다(Table 6).

IV. 고 졸

뇌성마비는 뇌가 성숙되기 전에 손상을 받거나 병변이 생겨 나타나는 비진행성 운동 및 자세의 장애로 정의된다. 뇌성마비의 발생빈도는 1,000명 당 2~3명 정도로(Bushan et al., 1993), 미국의 경우 약 60만명 정도의 뇌성마비 환자가 있고, 매년 4,500명의 새로운 환자가 발생한다. 국내에서

Table 6. Multivariate logistic regression analysis of significant risk factors associated with CP/DD in VLBW infants (best model)

Risk factors	OR(95% CI)	p value
Gestational age	2.1(0.3 ~ 14.5)	0.44
Birth weight	0.2(0.01 ~ 2.1)	0.17
Chorioamnionitis/PROM	1.7(0.4 ~ 7.8)	0.51
Resuscitation after birth	1.7(0.9 ~ 3.1)	0.12
IVH	1.0(0.2 ~ 5.7)	0.96
PVL	9.4(2.0 ~ 44.9)	0.005

OR : odd ratio, CI : confidence interval

의 빈도는 아직 확실치않으나, 김 등(김연희 등, 1990)은 농촌지역의 장애인의 유병률이 2.8%, 자체장애인의 유병률은 1.8%였다고 보고한 바 있다. 미숙아 및 저출생체중아에서 발생빈도는 0.2%~50%로 다양하게 보고되고 있고(Pharoach et al., 1990), 전체 뇌성마비 환자중 약 1/3이 미숙아이다. 특히 1,500 g미만의 극저출생체중아에서 뇌성마비의 발생빈도는 정상체중아에 비해 25~30배 높은 것으로 알려져있다(Stanley, 1992). 신생아 집중치료의 발달로 인한 미숙아의 생존률의 증가는 오히려 예전에는 살리지 못했던 미숙아들을 살릴 수 있게되면서 뇌성마비의 유병률을 증가시키고 있는 것으로 보인다(Kuban et al., 1994).

과거에 뇌성마비의 원인은 출생순상에 의한 주산기 가사가 주된 요인으로 알려져 왔다. 그러나 Nelson 등(Nelson et al., 1986)은 주산기 가사는 뇌성마비의 여러 원인중 한 부분일 뿐이며, 대부분은 임신과 관련된 산전요인 및 산모의 위험요인들이 뇌성마비의 발생과 관련되어 있음을 밝혔다. Blair 등(Blair et al., 1988)은 주산기 가사와 뇌성마비와의 관련을 알아보기 위한 비교연구에서 뇌성마비 환아 183례중 15례(8%)만이 주산기 가사와 관련되어 있다고 보고하였다. Torfs 등(Torfs et al., 1990)은 5년간 추적관찰한 뇌성마비 환아 41명의 주산기 위험요인을 분석한 결과 78%는 주산기 가사와 전혀 관련이 없었다고 보고하였다.

산모의 용모막염은 뇌성마비의 위험요인이라고

보고되어 있다. Nelson 등(Nelson et al., 1985)은 용모막염이 저출생아와 뇌성마비의 위험인자라고 하였다. Murphy 등(Murphy et al., 1995)은 뇌성마비의 위험요인 분석을 위해 293례의 분만중 뇌성마비가 발생한 59례와 뇌성마비가 발생하지 않은 234례의 무작위 증례-대조 연구를 시행하여 산모의 용모막염, 조기양막파수, 산모의 감염이 뇌성마비의 가장 중요한 위험인자라고 하였다. Grether 등(Grether et al., 1996)은 1983년~1985년 사이에 출생한 극저출생체중아 중 뇌성마비로 진단된 42명과 대조군 75명의 비교연구에서 용모막염이 뇌성마비의 가장 중요한 위험요인이라고 보고하였다.

용모막염이 뇌성마비를 유발시킬 수 있는 기전으로 Leviton 등(Leviton, 1993)은 감염시 tumor necrosis factor(TNF)에 의한 과다 반응으로 대뇌혈관의 변형을 일으켜 허혈성병변을 일으킬 수 있는 가능성을 제의하였고, 그외 TNF에 대한 유전적인 과다반응 및 TNF가 prostaglandin 분비를 증가시켜서 대뇌혈관의 변화를 일으킬 수 있다는 보고도 있다(Hillier et al., 1988 ; Romero et al., 1989). 용모막염은 미숙아분만과 밀접한 관련이 있다(Gibbs et al., 1992). 따라서 미숙아의 생존률이 증가하고 있는 최근에, 용모막염과 미숙아분만이 뇌성마비 발생에 중요한 위험요인일 수 있다(Stanley et al., 1992). 또한 용모막염은 뇌실주위 백질연화증과도 관련되어 있는 것으로 보고되고 있으므로(Bejar et al., 1988 ; Perlman et al., 1996), 용모막염은 직접 혹은 간접적으로 미숙아와 뇌성마비 발생에 영향을 미치는 요인으로 보인다. 본 연구에서는 용모막염은 단변수 분석에서는 의미있는 위험요인이었으나, 로지스틱 다중 회귀분석과 재태주령과 출생체중의 영향을 교정한 후의 로지스틱 다중 회귀분석상에서는 의미가 없었다. 이것은 미숙아 분만에 용모막염이 밀접하게 관련되어 있어 미숙아의 영향을 통계적으로 교정한 후에 유의성이 없어진 것으로 보인다. 또한 미숙아에서 빈노가 높은 뇌실주위 백질연화증이 혼란변수로 작용하였을 수도 있다.

산모의 임신중독증은 뇌성마비의 위험도를 감

소시키는 것으로 보고되고 있다(Nelson et al., 1985 ; Murphy et al., 1995). 또한 산모에 황산마그네슘 투여가 뇌성마비의 위험도를 감소시키는 것으로 보고되고 있으나(Nelson et al., 1995 ; Schendel et al., 1996), 본 연구에서는 임신중독증 유무와 산모에 황산마그네슘 투여는 두 군간에 차이가 없었다. 비정상적인 태아위치가 뇌성마비의 발생빈도를 증가시키는 것으로 보고되고 있으나(Nelson et al., 1986 ; Torfs et al., 1990), 본 연구에서 둔위분만 여부는 두 군간에 차이가 없었다. 본 연구에서는 각 변수에 해당하는 예가 적고 후향적 연구이므로 비교하는데 어려움이 있었으며, 향후 더 많은 대상에서 전향적 연구로 다른 요인의 관련여부에 대한 확인이 필요할 것으로 보인다.

주산기 위험인자중 낮은 5분 Apgar점수는 오랫동안 뇌성마비의 위험요인으로 생각되어 왔으나, Apgar점수 자체는 위험요인이 아니고 낮은 Apgar점수를 유발시키는 다른 요인들이 더 중요한 인자로 보인다(Nelson et al., 1996). 본 연구에서 5분 Apgar점수는 연구군 4.8 ± 1.8 점, 연구군 6.1 ± 1.9 점으로 두 군간에 차이가 없었다($p=0.33$). 이는 미숙함에 따른 낮은 Apgar점수의 영향이 관련된 것으로 생각된다(Catlin et al., 1986). 출생직후에 자발호흡의 출현이 지연되어 산소와 마스크로 적극적 소생술을 시행했던 경우는 단변수 분석에서는 의미있는 위험요인 이었으나, 로지스틱 다중 회귀분석과 재태주령과 출생체중의 영향을 교정한 후의 로지스틱 다중 회귀분석상에서는 의미가 없었다.

출생후 요인으로서 뇌성마비에 관련된 뇌초음파 소견에 대해 많은 연구들이 진행되어 왔다. 이전의 연구에 의하면 중등도 및 중증의 뇌실내 출혈은 60 %~75 %까지 신경발달학적 후유증의 발생을 보였다고 보고하고 있다(Shankaran et al., 1982 ; Papile et al., 1983). 박 등(박국인 등, 1994)은 뇌실내출혈이 뇌성마비 환아에서 의의있게 많았다고 보고하였다. Pinto-Martin 등(Pinto-Martin et al., 1995)은 본 연구와 같은 로지스틱 다중 회귀분석을 이용하여 극저출생체중아의 뇌성

마비 위험요인을 분석한 결과 극저출생체중아에서 뇌실내출혈은 불구성 뇌성마비(disabling CP)에서는 의미있는 위험인자이나, 신경학적 장애가 적어 물리치료나 보조기가 필요없는 비불구성 뇌성마비(nondisabling CP)에서는 의미가 없다고 보고하여, 뇌실내출혈과 뇌성마비의 정도와의 관련성을 제시하였다. 본 연구에서는 극저출생체중아에서 뇌실내출혈은 연구군과 대조군간에 의의 있는 차이는 없었다.

뇌실주위 백질연화증(periventricular leukomalacia ; PVL)은 뇌실상의하(subependymal germinal matrix) 혈관조직 분포부위의 허혈성 손상에 의해 발생하는 질환으로, 주로 미숙아에서 나타난다. 발생기전은 확실치 않으나 뇌출혈후의 백질손상, 임신중 감염에 의해 발생한 싸이토카인에 의한 뇌백질손상(Leviton et al., 1993), 산소유리기와 독성이 강한 신경전달물질에 의한 손상 등이 제시되고 있다(Oka et al., 1993). Ikonen 등(Ikonen et al., 1992)은 미숙아에서 뇌실주위 백질연화증이 신경학적 장애에 가장 중요한 위험인자라고 보고하고 있으며, Fujimoto 등(Fujimoto et al., 1994)은 2,500 g이하의 신생아에서 낭종성 뇌실주위 백질연화증이 있는 경우 뇌성마비 발생빈도가 83 %라고 보고하였다. Rogers 등(Rogers et al., 1994)은 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 위치와 크기가 미숙아에서 뇌성마비의 유형 및 심한정도와 밀접한 연관이 있다고 보고하였고, 낭종의 크기가 클 수록 뇌성마비의 정도는 심하다고 보고하였다. 본 연구에서 뇌실주위 백질연화증은 뇌성마비와 발달지연의 의미있는 위험인자로 로지스틱 다중 회귀분석을 시행한 후에도 통계학적으로 의미가 있었으며, 출생체중과 재태주령의 영향을 교정하고 시행한 로지스틱 다중 회귀분석에서도 가장 의미있는 위험인자였다.

뇌파검사상 이상소견이 뇌성마비의 위험인자라는 보고들이 있으나(Tharp et al., 1981 ; Holmes et al., 1982 ; 김재광 등, 1995), 본 연구에서는 두 군간에 뇌파검사상 이상소견이 차이가 없었다. 오랜 인공호흡기 치료기간도 뇌성마비의 위험인자로 보고되고 있으나(Graziani et al., 1992 ; Pinto

-Martin et al., 1995), 본 연구에서는 두 군간에 호흡기 사용기간에서 의미있는 차이는 없었다. 최근에는 미숙아에서 인공호흡기 치료과정중 지속적인 저탄산혈증이 뇌실주위 백질연화증을 유발시켜 뇌성마비에 이르게 할 것이라는 연구들이 보고되고 있으나(Graziani et al., 1992 ; Wiswell et al., 1996), 본 연구에서는 이에 대한 분석은 시행하지 못하였다.

본 연구는 후향적인 중례-대조군 연구로 출생 후 1년간 추적관찰이 가능하였던 중례에서 뇌성마비 및 발달지연에 관련된 고위험요인을 규명하였으나, 대상 예수가 적었고, 학령기의 추적관찰 자료가 없어 장기적인 신경학적 결함에 대한 평가에 미흡한 면이 있다. 본 연구에서는 뇌성마비 및 발달지연이 있던 중례에 대하여 위험요인을 분석하였으나, 뇌성마비 7례에 대한 위험인자만 따로 분석한 결과도 뇌초음파검사상 뇌실주위 백질연화증 소견이 가장 의미있는 위험요인이었다.

앞으로 뇌성마비 발생에 관련된 고위험요인에 관한 전향적인 연구를 진행하여 뇌성마비 관련 고위험요인들을 규명하면, 이는 조기진단을 요하는 대상의 선정기준으로 사용되어 신경학적 장애의 조기발견 및 조기치료로 중증 장애아의 발생을 줄이고, 체계적인 추적관찰 및 재활치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

극저출생체중아에서 뇌성마비 및 발달지연에 관련된 위험요인은 단변수 분석에서는 유통막염과 조기양막파수, 출생직후에 심폐소생술을 시행한 경우, 및 뇌실주위 백질연화증 등이었다. 로지스틱 다중 회귀분석 결과 뇌실주위 백질연화증만이 가장 의미있는 위험요인이었고 재태주령과 출생체중의 영향을 교정한 후에도 뇌실주위 백질연화증은 가장 의미있는 위험요인으로 나타났다. 극저출생체중아들에서 뇌초음파검사상 뇌실주위 백질연화증 소견을 보이는 경우 뇌성마비와 발달지연에 대한 지속적 추적관찰이 필요하다.

-References-

- 김연희 · 박창일 · 김기순 · 신정순. 농촌지역 지체장애아의 실태 및 주민의 태도에 관한 조사. 대한재활의학회지 1990 ; 14 : 76-79.
- 김재광 · 박국인 · 박창일 · 박민수 · 박문성 · 남궁란 · 이 철 · 한동관. 운동발달장애가 있는 영유아에서 신생아 뇌초음파, 뇌도플러 및 뇌전기생리검사 소견. 소아과 1995 ; 38 : 445-458.
- 박국인 · 주혜정 · 남궁란 · 이 철 · 한동관. 미숙아에서 뇌 백질 손상의 발생시기와 관련된 위험인자에 관한 연구. 대한신생아학회지 1994 ; 1 : 102-110.
- 박국인 · 한동관 · 남궁란 · 이 철. 출생전에 발생한 신생아 뇌손상에 관한 연구. 소아과 1994 ; 37 : 1364-1375.
- 박동식 · 박창일 · 신정순. 운동발달 장애가 있는 영유아에 대한 Vojta 진단 및 치료체계의 효과검토. 재활의학 1989 ; 32 : 55-64.
- 박창일 · 신정순 · 박은숙 · 이범석 · 남궁란 · 박국인. 뇌성마비 조기진단을 위한 자세반응검사 및 신경학적 검사의 진단적 가치. 대한재활의학회지 1991 ; 15 : 160-170.
- Amon E, Anderson GD, Sibai BM, Mabie WC. Factors responsible for preterm delivery of the immature newborn infant (<1000 gm). Am J Obstet Gynecol 1987 ; 156 : 1143-1148.
- Bejar R, Wozniac P, Allard M. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. I. preterm infants. Am J Obstet Gynecol 1988 ; 159 : 357-363.
- 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 : 1094-1100.
- Blair E, Stanley FJ. Intrapartum asphyxia : A rare cause of cerebral palsy. J Pediatr 1988 ; 112 : 515-519.
- Bobath B. The very early treatment of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 1967 ; 9 : 373-390.
- Catlin EA, Carpenter MW, Brall BS IV. The Apgar score revisited. Influence of gestational age. J Pediatr 1986 ; 109 : 865-869.
- Cashore WL. Neurotoxicity of bilirubin. Clin Perinatol 1990 ; 17 : 437-447.
- Escobar GJ, Littenberg B, Pettiti DB. Outcome among surviving very low birth weight infants : a meta-analysis. Arch Dis Child 1991 ; 66 : 204-211.
- Fawer CL, Diebold P, Calame A. Periventricular leukomalacia and neurodevelopmental outcome in preterm infants. Arch Dis Child 1987 ; 62 : 30-36.
- Fujimoto S, Yamaguchi N, Togari H, Wada Y, Yokochi K. Cerebral palsy of cystic periventricular leukomalacia in low birth weight infant. Acta Paediatr 1994 ; 83 : 397-401.
- Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 166 : 1515-1528.
- Grether JK, Nelson KB, Emery ES, Cummins SK. Prenatal and perinatal factors and cerebral palsy in very low birth weight infants. J Pediatr 1996 ; 128 : 407-414.
- Graziani LJ, Mitchell DG, Kornhauser MS, Pidcock FS, Merton DA, Stanley C, McKee L. Neurodevelopment of preterm infants : neonatal neurosonographic and serum bilirubin studies. Pediatrics 1992 ; 89 : 229-234.
- Graziani LJ, Spitzer AR, Mitchell DG, Merton DA, Stanley C, Robinson N, McKee L. Mechanical ventilation in preterm infants : neurosonographic and developmental studies. Pediatrics 1992 ; 90 : 515-522.
- Hillier SL, Marius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control study of chorioamnionitis infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. N Engl J Med 1988 ; 325 : 972-978.
- Holmes G, Rowe J, Hafford J, Schmidt R, Testa M, Zimmerman A. The prognostic value of the electroencephalogram in neonatal asphyxia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1980 ; 53 : 60-72.
- Ikonen RS, Janas MO, Koivikko MJ, Laippala P, Kausinen EJ. Hyperbilirubinemia, hypoxia, and periventricular leukomalacia in preterm infants : relationship to cerebral palsy. Acta Paediatr 1992 ; 81 : 802-807.
- Kliegman RM. The fetus and the newborn infants. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Textbook of Pediatrics 15th ed. Philadelphia ; WB Saunders Co.. 1996 ; 438.
- Leviton A. Preterm birth and cerebral palsy : is tumor necrosis factor the missing link ? Develop Med Child Neurol 1993 ; 35 : 549-558.
- Lopez BA, Hansell DJ, Khong TY, Keeling JW, Turnbull AC. Prostaglandin E production by the fetal membranes in unexplained preterm labour and preterm labour associated with chorioamnionitis. Br J Obstet Gynecol 1989 ; 96 : 1133-1139.
- McCormic MC. Has the prevalence of handicapped infants increased with improved survival of the very low birth weight infant? Clin Perinatol 1993 ; 20 : 263-277.
- McGuire W, Hill AVS, Allsopp CEM, Greenwood BW, Kwiatkowski D. Variation in the TNF α promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. Nature 1994 ; 371 : 508-510.
- Msall ME, Buck GM, Rogers BT, Merke D, Catanzaro NL, Zorn WA. Risk factors for neurodevelopmental impairment.

- ments and need for special education resources in extremely premature infants. *J Pediatr* 1991 ; 119 : 606-614.
- Murphy DJ, Sellers S, Mackenzie IZ, Yudkin PL, Johnson AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995 ; 346 : 1449-1454.
- Mutch L, Alberman E, Hagberg B, Kodama K, Perat MV. Cerebral palsy epidemiology : where are we now and where are we going? *Dev Med Child Neurol* 1992 ; 34 : 547-551.
- Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of very low birth weight and the relation of these to cerebral palsy. *JAMA* 1985 ; 254 : 1473-1479.
- Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy : multivariate analysis of risk. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 81-86.
- Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants? *Pediatrics* 1995 ; 95 : 263-269.
- Oka A, Belliveau MJ, Rosenberg PA, Volpe JJ. Vulnerability of oligodendroglia to glutamate : pharmacology, mechanisms, and prevention. *J Neurosci* 1993 ; 13 : 1441-1553.
- Papile LA, Burstein J, Bunstein R, Kofler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage : a controlled double blind study. *Pediatrics* 1979 ; 63 : 73-79.
- Papile LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *J Pediatr* 1983 ; 103 : 273-277.
- Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia : associated risk factors. *Pediatrics* 1996 ; 97 : 822-827.
- Pharoach POD, Cooke T, Cooke RWI, Rosenbloom L. Birthweight specific trends in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 1990 ; 65 : 602-606.
- Pinto-Martin JA, Riolo S, Cnaan A, Holzman C, Susser MW, Paneth N. Cranial ultrasound prediction of disabling and nondisabling cerebral palsy at age two in a low birth weight population. *Pediatrics* 1995 ; 95 : 249-254.
- Rogers B, Msall M, Owens T, Guernsey K, Brady A, Buck G, Hudak M. Cystic periventricular leukomalacia and type of cerebral palsy in preterm infants. *J Pediatr* 1994 ; 125 : 51-58.
- Romero RMKR, Mitchell MD. Infection and labor : IV cagectin-tumor necrosis factor in the amniotic fluid of women with intraamniotic infection and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989 ; 161 : 336-341.
- Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsop M, Boyle CA, Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *JAMA* 1996 ; 276 : 1805-1810.
- Shankaran S, Slovis TL, Bedard MP. Sonographic classification of intracranial hemorrhage : a prognostic indicator of mortality, morbidity, and short-term neurologic outcome. *J Pediatr* 1982 ; 100 : 469-475.
- Stanley FJ. Survival and cerebral palsy in low birth weight infants : implications for perinatal care. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992 ; 6 : 298-310.
- Stanley FJ, Watson L. Trends in perinatal mortality and cerebral palsy in Western Australia, 1967 to 1985. *Br Med J* 1992 ; 304 : 1658-1663.
- Tharp BR, Cuckier F, Monod N. The prognostic value of the electroencephalogram in premature infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981 ; 51 : 219-236.
- Torfs CP, van den Berg B, Oechsli FW, Cummins S. Prenatal and perinatal factors in the etiology of cerebral palsy. *J Pediatr* 1990 ; 116 : 615-619.
- Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, Stanley C, Merton DA, McKee L, Spitzer AR, Oka A, Belliveau MJ, Rosenberg PA, Volpe JJ. Effects of hypoxia on the development of cystic periventricular leukomalacia in premature infants treated with high-frequency jet ventilation. *Pediatrics* 1996 ; 98 : 918-924.

=Abstract=

Risk Factors of Cerebral Palsy and Delayed Development in Very Low Birth Weight(VLBW) Infants

Hye Young Chang, M.D., Ran Namgung, M.D.,

Jeong Nyun Kim, M.D., Chang Il Park, M.D.,*

Ji Chul Shin, M.D.,* Dong Chun Shin, M.D.,** Min Soo Park, M.D.,

Kook In Park, M.D., Chul Lee, M.D., Dong Gwan Han, M.D.

*Department of Pediatrics, Department of Rehabilitation Medicine,**

*Preventive Medicine,** Yonsei University College of Medicine,*

Seoul, Korea

Although the recent development of prenatal and neonatal intensive care have increased the survival rate of premature infants, the incidence of cerebral palsy(CP) is increasing due to the increased survival of very tiny, initially ill infants. Screening criteria for cerebral palsy and delayed development(DD) is needed to perform an early diagnosis and treatment for CP in high risk infants.

The purpose of this study is to identify the risk factors of cerebral palsy and delayed development in VLBW infants. We performed a case-control study in 19 VLBW infants who developed cerebral palsy and delayed development at 1 year of postconceptional age. For control group, we selected 59 VLBW infants who showed normal development at 1 year of postconceptional age.

In univariate analysis, factors associated with an increased risk of CP and DD were chorioamnionitis/premature rupture of membrane(PROM)(OR 3.03, p=0.04), resuscitation after birth(OR 3.19, p=0.03), and periventricular leukomalacia(PVL)(OR 12.85, p=0.01). In multivariate logistic regression analysis, a significant factor associated with an increased risk of CP and DD was PVL(OR 13.2 ; 95 % CI 2.5-69.5, p=0.002). In multivariate logistic regression analysis after adjustment for gestational age and birth weight, a factor associated with an increased risk of CP and DD was PVL(OR 9.4 ; 95 % CI 2.0-44.9, p=0.005).

In conclusion, the only significant risk factor of cerebral palsy and delayed development in VLBW infants is periventricular leukomalacia. The VLBW infants with PVL should be on the careful follow-up program after hospital discharge from neonatal intensive care unit to evaluate the early diagnosis and possible early treatment for CP and DD.

Key Words : Cerebral palsy, Delayed development VLBW, Periventricular leukomalacia.