

## 미숙아에서 뇌백질 손상의 발생시기와 관련된 위험인자에 관한 연구

연세대학교 의과대학 소아과학교실

박국인 · 주혜정 · 남궁란 · 이 철 · 한동관

### 〈국문 요약〉

**목 적 :** 고위험 미숙아에서 흔히 동반되는 뇌실주위백질연화증(periventricular leukomalacia; PVL) 혹은 뇌실주위출혈성경색증(periventricular hemorrhagic infarction; PHI)과 같은 뇌백질 손상(white matter lesion; WML)은 추후 뇌성마비와 같은 중증의 신경학적 후유증 발생과 밀접한 연관이 있는데, 최근 초음파술의 발달로 WML의 진단이 보다 용이해져 미숙아에서 WML의 발생시기를 알아보고 발생과 관련된 위험 인자를 분석하고자 본 연구를 실시하였다.

**방 법 :** 1989년 12월부터 1992년 6월까지 본원 신생아 집중치료실에 입원한 미숙아중 총 418명의 환아에서 생후 첫 24시간 이내에 뇌초음파 검사를 실시하였고, 그 후 생후 4일, 1주일, 2주일, 그리고 퇴원할 때까지는 2주일 간격으로 연속적으로 검사를 시행하여 45례의 환아에서 WML이 동반되었음을 진단하였는데, WML은 발생시기에 따라 생후 첫 초음파 검사에서 진단된 경우는 조기형, 첫 초음파 검사에서는 정상 소견이었으나 추적 검사상 발견된 경우는 후기형으로 구분하여 양군에 있어서 임상적 특징, 산과적 합병증, 초음파 및 뇌전기생리검사 소견을 비교 분석하였다.

WML의 진단 기준은 뇌실주위 백질 부위에 낭종 혹은 미세낭종이 형성되어 초음파음영의 감소(echolucency; EL)를 보이거나, 첫 초음파 검사상 초음파음영의 증가(echodensity; ED)를 보였거나 추적 검사상 EL을 보이는 경우로 하였다.

**결 과 :** 미숙아에서 WML의 발생빈도는 10.8%(45/418)였고, WML의 종류는 낭종성 PVL이 8례, 미세낭종성 PVL이 31례, PHI가 2례, 그리고 미세낭종성 PVL과 PHI가 동반된 경우가 4례 있었다. WML은 조기형이 41례(91%)로 대다수를 차지하였으며, 첫 초음파 검사상 EL을 보인 경우가 11례, 처음에는 ED였다가 EL로 전환한 경우 30례였다. 조기형과 후기형 WML간에 재태주령, 출생체중, 남녀비, 부당경량아의 분포, 5분 Apgar 점수등은 차이가 나지 않았으나 1분 Apgar 점수는 조기형에서 의의있게 낮았다. 조기형 WML환아는 후기형에 비하여 의의있게 산전 합병증이 많이 동반되어 있었으며(36례, 88%), 출생후 중증의 신생아 질환은 적게 합병되어 있었다(18례, 43.9%). 조기형 WML인 경우 출생전에 발생한 뇌실내출혈이 18례(43.9%), 출혈후 뇌실종대를 보이는 경우가 16례(39%)로 많은 예에서 출생전에 이미 출혈성 및 허혈성 뇌손상이 발생하였음을 보였다.

**결 론 :** 미숙아에 있어서 추후 신경학적 후유증 발생과 밀접한 연관이 있는 뇌백질 손상은 대부분 생후 첫날에 발견되었으며, 출생후 요인보다는 출생전 혹은 주산기 요인들이 뇌백질 손상 발생에 중요함을 시사하였다.

## 서 론

최근 뇌초음파술의 발달로 인하여 신생아에서 발생하는 뇌손상을 쉽게 진단할 수 있게 되었고 그 병태생리를 이해하는데 있어서 커다란 진전이 이루어졌는데, 특히 고위험 미숙아에서 흔히 동반되는 낭종성 뇌실주위백질연화증(cystic periventricular leukomalacia; cystic PVL) 혹은 뇌실주위 출혈성경색증(periventricular hemorrhagic infarction; PHI)과 같은 뇌백질손상(white matter lesion; WML)은 추후 뇌성마비와 같은 중증의 신경학적 후유증 발생과 연관이 있음을 잘 알려져 있다<sup>[1-3]</sup>.

부검 소견상 미숙아에서 PVL의 동반 여부를 확인한 연구에 의하면 출생후 오랫동안 생존하였거나 중증의 심폐기능 장애가 자주 동반된 경우에 PVL의 발생빈도가 높았다고 보고하여<sup>[4,5]</sup> 주로 출생후 발생한 저산소증 및 혀혈증에 의하여 중증의 뇌손상이 발생함을 제시하였으나, 최근의 연구에 의하면 WML을 유발하는 전구요인들로 산모의 산전출혈(antepartum hemorrhage; 임신기간중 둘째 및 셋째 삼개월 시기에 출혈)과 주산기기사가 가장 연관이 있다고 하였으며<sup>[6]</sup>, Sinha 등<sup>[7]</sup>은 생후 2시간 이내에 확인된 조기형 PVL 인 경우 자궁내성장지연과 밀접한 연관을 보였고 이러한 조기형 PVL이 전체 혀혈성 뇌손상의 약 1/3을 차지하고 있어 출생전 혹은 주산기시 저산소증 및 혀혈증이 PVL을 유발하는 중요한 원인임을 시사하였다.

이에 본 저자들은 미숙아에서 주로 발생하는 뇌백질 손상의 발생시기를 결정하고 발생과 관련된 위험인자를 분석하며 그 임상적 특징을 알아보고자 본 연구를 실시하였다.

## 대상 및 방법

1989년 12월부터 1992년 6월까지 연세의료원 세브란스병원 신생아집중치료실에 입원한 미숙아중 생후 첫 24시간 이내에 뇌초음파 검사가 가능하였고, 그 후 생후 4일, 1주일, 2주일, 그리고 퇴원할 때까지는 2주일 간격으로 연속적으로 뇌초음파 검사를 시행한 418명을 대상으로 하였다.

뇌초음파 검사는 duplex doppler scanner with col-

or flow imaging(ATL Ultramark 9; Advanced Technical Laboratories, Bellevue, WA)을 사용하였고 probe는 5.0MHz였으며, 초음파 검사는 동일한 환자 람이 일률적으로 시행하였고 각각의 환자에 있어서 초음파 소견은 hard copy 혹은 videotape에 기록하여 분석하였다. 뇌백질 손상을 보이는 45례의 대상환아와 산모의 병력지를 후향적으로 분석하였고 기록된 뇌초음파 영상 소견도 후향적으로 분석하였다.

초음파 검사상 뇌백질 손상의 진단 기준은 뇌실주위 배질 부위에 단일 혹은 다발성의 낭종 혹은 낭종의 직경이 3mm 미만의 미세낭종이 생성되어 초음파음영의 감소(echolucency)를 보이거나, 첫 초음파 검사상 뇌실주위 초음파음영의 증가(echodensity)를 보였으나 추적 검사상 초음파음영의 증가 부위에 낭종이 형성되어 초음파음영의 감소를 보이는 경우로 하였다.

뇌백질 손상은 발생시기에 따라 생후 24시간 이내에 첫 뇌초음파 검사시 진단된 경우는 조기형, 첫 초음파 검사에서는 뇌실주위 초음파음영이 정상 소견이었으나 추적 검사상 뇌백질 손상이 발견된 경우는 후기형으로 나누었는데 양군에 있어서 임상적 특징, 산모의 산과적 합병증, 출생후 동반된 신생아 질환, 그리고 초음파 소견 및 뇌전기생리검사를 비교 분석하였는데, 통계 방법으로는 Mann-Whitney U test와 Fisher's exact test를 사용하였다.

## 결 과

미숙아에서 뇌백질 손상의 발생빈도는 총 418명중 45례로 10.8%를 보였고, 뇌백질 손상의 종류로는 낭종성 PVL이 8례, 미세낭종성 PVL이 31례, PHI가 2례, 그리고 4례에서는 미세낭종성 PVL에 PHI가 동반되어 있었다(Table 1).

뇌백질 손상 환아 45례를 뇌초음파 검사상 뇌백질 손상이 발견된 시기에 따라 나누어 보았는데 조기형이 41례(91%)로 대다수를 차지하였으며, 생후 첫 24시간 이내에 실시된 초음파 검사상 이미 형성된 뇌실주위 낭종에 의하여 초음파음영의 감소를 보인 경우가 41례중 11례였고 첫 초음파 검사에서는 뇌실주위 초음파음영이 비정상적으로 증가되어 있다가 추적 검사상 낭종이 형성된 경우는 30례였다. 후기형 뇌백질 손상 환아는 4례(9%)였는데 출생 초기에는 정상 뇌실

주위 음영을 보이다가 추적 검사상 초음파음영이 증가 되었고 시간이 지나자 이 부위에 낭종이 형성되는 전형적인 PVL의 초음파 소견을 보였다(Table 2).

**Table 1.** Incidence and Type of White Matter Lesion in 418 Preterm Infants

	No. of Newborn Infants(%)
White matter lesion	45(10.8)
cystic PVL	8
microcystic PVL	31
PHI	2
microcystic PVL+PHI	4

Abbreviation. PVL; periventricular leukomalacia, PHI; periventricular hemorrhagic infarction

**Table 2** Time of Onset of White Matter Lesion detected by Ultrasonography and its Echogenicity in 45 Preterm Infants

	No. of Newborn Infants(%)
Early onset*	45(91)
Echodensity	30
Echolucency	11
Late onset**	4(9)

\*;detection of white matter lesion on the first scan

\*\*;detection of white matter lesion after second scan

뇌백질 손상 환아의 평균 재태주령 및 출생체중은  $30.8 \pm 2.6$ (mean  $\pm$  SD)주,  $1.40 \pm 0.49$ kg이었고 재태주령 32주 미만이 45례 중 34례(76%), 출생체중, 1, 500gm 이하가 33례(73%)로 대다수를 차지하였다. 뇌백질 손상을 조기형과 후기형으로 나눌 경우 각각의 평균 재태주령 및 출생체중은  $30.0 \pm 2.6$ 주,  $1.38 \pm 0.48$ kg;  $29.8 \pm 3.1$ 주,  $1.70 \pm 0.56$ kg로 양군간에 의의있는 차이를 보이지 않았다. 생후 1분 Apgar 점수의 평균은 조기형인 경우  $3.6 \pm 2.0$ , 후기형인 경우  $5.8 \pm 0.5$ 로 조기형 WML환아에서 의의있게 중증의 신생아가사를 보였으나 5분 Apgar 점수의 평균은 양군에서 차이를 보이지 않았다. 조기형 WML 41례 중 부당경량아 9례, 상당체중아 29례, 그리고 부당중량아가 3례였고, 후기형인 경우 4례 전원 상당체중아였는데 조기형이 후기형보다 통계적으로 의의있게 부당경량아 수가 많지는 않았다. 남녀 비와 분만 방식에 있어서도 양군간에 의의있는 차이는 보이지 않았다(Table 3).

조기형 WML 환아는 41례 중 36례(88%)에서, 후기형 환아는 4례 중 1례에서만 산전 합병증이 동반되어 통계적으로 의의있게 조기형인 경우 산전 합병증이 동반된 경우가 많았으며, 조기형 WML에서 동반된 산전 합병증의 종류로는 조기양막파수가 11례, 임신성 고혈압증이 11례, 자궁내성장 지연이 9례, 비정상적 태아 심박동수를 보인 경우가 8례, 쌍태임신이 6례, 산전출혈이 있었던 경우가 6례, 융모양막증이 4례,

**Table 3.** Clinical Features of Preterm Infants with White Matter Lesion

	White Matter Lesion	
	Early onset(n=41)	Late onset(n=4)
Gestational age(wk)	$30.3 \pm 2.6$ (26-35)*	$29.8 \pm 3.1$ (27-34)
Birth weight(kg)	$1.38 \pm 0.48$ (0.75-2.90)	$1.70 \pm 0.56$ (1.27-2.51)
Apgar score		
1min	$3.6 \pm 2.0$ (0-7)**	$5.8 \pm 0.5$ (5-6)
5min	$5.6 \pm 1.9$ (1-9)	$6.8 \pm 1.3$ (5-8)
SGA	9	0
AGA	29	4
LGA	3	0
Male/Female	20/21	0/4
Mode of delivery		
Cesarean section	24	1
Vaginal delivery	17	3

\*;mean  $\pm$  SD(range), \*\*;p=0.0377 by Mann-Whitney test, SGA;small for gestational age, AGA;appropriate for gestational age, LGA;large for gestational age

**Table 4.** Antenatal History of Preterm Infants with White Matter Lesion

	White Matter Lesion	
	Early onset(n=41)	Late onset(n=4)
Antenatal complications	36(88)*+	1(25)
PROM(> 24hr)**	11	1
Pregnancy-induced hypertension	11	0
Intrauterine growth retardation	9	0
Abnormal fetal heart rate	8	0
Twins	6	0
Antepartum hemorrhage	6	0
Chorioamnionitis	4	0
Oligohydramnios	2	0
Fetal ascites	1	0
Hydramnios	1	0
No antenatal complications	5(12)	3(75)

\*%; \*\*; prolonged rupture of membrane, +p<0.001 vs late onset by Fisher's exact test

**Table 5.** Neonatal Events of Preterm Infants with White Matter Lesion

	White Matter Lesion	
	Early onset(n=41)	Late onset(n=4)
Postnatal complications	18(43.9)**	4(100.0)
Hyaline membrane disease	14	2
Pneumonia	12	2
Patent ductus arteriosus	11	3
Apnea	5	2
Sepsis	5	2
Necrotizing enterocolitis	2	1
Pneumothorax	2	1
Seizure	2	0
Benign course	23(56.1)	0(00.0)
Apnea	13	0

\*%; ^p<0.05 vs late onset by Fisher's exact test before Yates correction

양수과소증이 2례, 양수과다증이 1례 있었고 태아 복수증을 보인 경우가 1례 있었다(Table 4).

출생후 유리질막증, 폐렴, 동맥관개존증, 무호흡, 폐혈증, 괴사성대장염, 기흉, 경련 발작등의 신생아 질환이 동반되어 산소 투여 및 기계적환기 요법을 투여 받은 경우는 조기형 WML 환아에서는 18례(43.9%), 후기형 환아에서는 4례(100%)로 조기형인 경우보다 후기형인 경우 의의있게 중증의 신생아 질환이 많이 동반되었음을 보였다. 조기형 WML 환아에서 나머지 23례는 출생후 경증의 무호흡 외에는 특별한 증상 및 징후를 보이지 않았다. 후기형 WML 환아 4례중 1례

는 정상질식분만하여 특별한 문제없이 자내다가 생후 4일경 갑자기 호흡곤란증, 저혈압, 폐혈증 및 폐렴, 동맥관개존증, 심부전증등이 발생하였는데 생후 6일경에 실시한 US 검사상 뇌실주위초음파음영의 증가를 보였으며, 생후 27일에 추적 US 검사상 좌측에 미세낭종성 PVL을 보였으며 또 다른 1례에서는 생후 23일경부터 괴사성 대장염과 무호흡이 있었다가 생후 42일경에 실시한 US검사상 뇌실주위초음파음영의 증가를 보였고 생수 89일에 실시한 US 검사에서는 미세낭종성 PVL을 보였다. 다른 2례에서는 유리질막증이 있어 인공호흡기 치료후 한례에서는 기흉이 동반되었다가

**Table 6.** Accompanied Other Sonographic Findings in Preterm Infants with WML

	White Matter Lesion	
	Early onset(n=41)	Late onset(n=4)
Antenatal IVH	18(43.9)*	
Antenatal PHV	16(39.0)	
Postnatal PVH	6(14.6)	
Postnatal PVH	23(56.1)	3(75.0)
Postnatal PHV	13(31.7)	2(50.0)
Basal ganglia hemorrhage	2( 4.9)	
Choroid plexus cyst	2( 4.9)	
Leukoencephalomalacia	1( 2.4)	
Congenital subependymal cyst		
Normal	3( 7.3)	1( 2.4)

\*%; Abbreviations. WML:white matter lesion, IVH;intraventricular hemorrhage, PHV;posthemorrhagic ventriculomegaly, PVH;periventricular(subependymal germinal matrix)hemorrhage

**Table 7.** Results of Other Studies in Preterm Infants with White Matter Lesion

	White Matter Lesion	
	Early onset(n=41)	Late onset(n=4)
No. of Infants taken EEG	25	4
abnormal EEG	9(36)*	2(50)
normal EEG	16(64)	2(50)
No. of Infants taken BSAEP	30	4
abnormal BSAEP	9(30)	0(0)
normal BSAEP	21(70)	4(100)

\*%; Abbreviation. EEG;electroencephalogram, BSAEP;brain stem auditory evoked potential

생후 21일경에 실시한 US 검사상 낭종성 PVL을 보였고, 다른 1례는 인공호흡기 이탈후 반복적인 무호흡이 오랫동안 지속되다가 생후 34일경에 미세낭종 PVL이 발견되었다(Table 5).

대상환아의 뇌초음파 검사상 PVL 및 PHI등의 WML이외에 동반된 다른 뇌손상 소견으로는 조기형 WML인 경우 출생전에 발생한 뇌실내출혈이 18례(43.9%), 산전 뇌실내출혈후 뇌실증대를 보이는 경우가 16례(39%)로 많은 예에서 출생 전에 이미 출혈성 및 허혈성 뇌손상이 발생하였음을 시사하였고, 미숙아로 출생한 후에는 뇌실상피하 기저막 출혈만 보인 경우가 6례(14.6%), 뇌실내출혈이 있었던 경우가 23례(56.1%), 출혈후 뇌실증대를 보인 경우가 13례(31.7%) 있었다. 그 외 기저핵 출혈이 2례, 맥락총 낭종이 2례, 다발성 뇌연화증이 동반된 경우가 1례 있었다. 후기형 WML인 경우는 출생후 발생한 뇌실내출혈이

3례, 출혈후 뇌실증대가 동반된 경우가 2례 있었다. WML이외에 특별한 다른 이상 소견을 보이지 않았던 경우가 조기형 및 후기형에서 각각 3례, 1례 있었다 (Table 6).

조기형 및 후기형 WML 환아중 각각 25, 4례에서 뇌파검사를 실시하였는데 비정상 소견을 보인 경우가 각각 9례(36%), 2례(50%) 있었고, 청성뇌간유발전 위검사를 실시한 경우가 각각 30례, 4례 있었는데 비정상 소견을 보인 경우는 조기형에서만 9례(30%) 있었다(Table 7).

## 고 칠

미숙아의 뇌조직은 해부학적 및 대사적 측면에서 매우 민감하고 취약하므로 뇌손상이 잘 발생하는데, 뇌실주위 백질부위에 손상을 유발하는 원인들로는 유전

적 요인, 선천성 효소결핍, 감염증, 내독소(endotoxin), 출혈, 저산소증 및 허혈증, 출혈성 질환, 외상, 저혈당증 및 잠원성(cryptic)요인등 매우 다양하나<sup>3)</sup> 주로 저산소증 및 허혈증, 그리고 동반된 합병증으로 인한 뇌손상이 가장 중요한 원인으로 작용한다. 미숙아에 있어서 뇌발달은 신경관(neural tube)의 형성과 분열화는 완성되어 있는 상태이고, 신경교세포의 증식 및 신경세포의 아주 그리고 신경세포 적합부의 형성(synaptogenesis)등은 왕성한 상태이며, 유수화(myelination)는 임신 셋째 3개월경부터 시작하여 출생후 수년간 지속되고, 혈관생성(vascularization)-은 뇌실 상피하 배기질 부위에서 가장 활발하며 뇌실주위 백질 부위에는 동맥혈관 밀단 부위를 형성하고 있어 허혈증에 취약한 상태를 이루고 있다. 그러므로 미숙아에 있어서 뇌손상은 신경 및 신경교세포의 아주, 시냅스의 형성, 유수화등이 진행되는 과정에 영향을 미치게 되므로 모든 운동 및 지적 기능 발달에 장애를 일으키게 된다<sup>9)</sup>.

PVL은 측뇌실의 외각 부위에 인접한 뇌백질 부위에 촉점성 허혈성 조직괴사가 발생한 것인데 PVL의 약 25%에서는 허혈성 뇌경색 부위에 출혈이 발생하며 대개는 점상출혈이나 드물게는 큰 출혈이 일어나 뇌실내출혈이 동반된 경우 뇌실내출혈이 뇌실질내로 진행된 것처럼 보이며, 또 이런 경우 PHI시 동반된 출혈과도 구분하여야 할 것이다. PHI는 뇌실주위뇌백질의 출혈성 괴사를 의미하는데 PVL과는 달리 보통 병소가 크며 비대칭적이고, 약 80%에서 뇌실내출혈이 동반되다<sup>1,2)</sup>. 초음파검사에 의한 PVL 및 다른 허혈성 뇌손상을 진단할 경우 초음파술 자체의 기술적인 문제와 진단 범주의 설정에 있어서 차이등으로 인하여 출혈성 뇌질환보다는 진단에 있어서 주관적인 경우가 많으므로 발생빈도도 다양하게 보고되고 있는데, Trounce 등<sup>10)</sup>은 극소체중아에서 PVL의 발생빈도가 13%라고 하였으나 Bozynski 등<sup>11)</sup>은 극소체중아의 2~5%에서 낭종성 PVL이 발생함을 보고하였으며, 출생 후 환아가 생존한 기간 및 초음파 검사를 실시한 시기 등이 발생빈도에 영향을 미친다고 하였다. 부검한 환아를 대상으로 PVL의 발생빈도를 조사한 연구에 의하면 사망한 극소체중아에서 25~40%로 보고되었으며, 사망전에 시행한 뇌초음파 검사와 부검 소견을 비교한 결과 사망전에 단지 30~40%의 PVL만 진단 가

능하여 현재 임상적으로 사용하고 있는 뇌음영 검사로는 PVL의 정확한 진단은 한계가 있다고 하겠다<sup>1,4,5)</sup>. 일반적으로 PVL은 주로 미숙아에서 발생하며, 출생 후 중증의 심폐기능 장애를 보이고 집중치료하에 장기간 생존한 경우 발병률이 증가한다고 하며, 발생시기는 주로 주산기 및 출생후라고 하였다<sup>2)</sup>. PHI는 뇌실 내출혈의 약 15%에서 관찰되는데 최근 극미숙아의 생존율이 증가하면서 점차 발생율이 증가하고 있으며, 발생시기는 주로 생후 4일째로 대개 뇌실내출혈이 나타난 후에 발생하는 것으로 보아 배기질 및 뇌실내출혈에 의하여 배기질내 종밀정맥의 폐쇄가 먼저 일어나고 따라서 정맥혈출혈성뇌경색증이 발생하는 것으로 생각되고 있다<sup>2)</sup>.

상기에서 언급한 바와 같이 신생아 뇌손상의 원인에 관하여 그동안 주로 출생시 혹은 출생후에 동반되는 여러 위험 요인들에 관하여 연구가 주로 이루어져 왔으나 1868년 Virchow에 의하여 중추신경계의 손상이 태아기에서도 발생할 수 있음이 처음으로 언급된 이래<sup>12)</sup>, 출생전에 발생한 뇌손상이 추후 중증이 신경발달학적 후유증을 유발하는데 중요한 역할을 한다는 임상적, 병리적 및 방사선학적인 증거가 점차 증가하고 있다<sup>13~17)</sup>. 특히 최근에는 초음파검사술이 발전함에 따라 출생 즉시 혹은 수일 이내에 신생아 뇌의 병리적 손상을 진단할 수 있게 되고 그 발생 시기를 추정할 수 있게 되어 뇌성마비등의 신경학적 후유증과 출생전에 발생한 태아 뇌손상이 밀접히 연관되어 있음이 강력히 시사되고 있다<sup>18~21)</sup>. 또 Terplan<sup>22)</sup>은 사산아의 부검 소견상 미숙아의 22%, 만삭아의 12%에서 뇌손상이 동반되었음을 밝혔고, Ellis 등<sup>23)</sup>은 생후 1주일 이내에 사망한 신생아의 부검 소견상 약 25%에서 태아기에 발생한 뇌손상이 있었음을 보고하였다. 한편 최근에는 초음파 검사를 인구 단위로 연속적으로 실시하여 출생 전 뇌손상의 발생빈도 및 출생 전에 발생한 뇌손상이 추후 뇌성마비등의 신경학적 후유증 발생에 미치는 영향을 조사하고자 하는 연구가 진행되고 있는데, 스웨덴에서 나온 보고에 의하면 만삭아인 경우 뇌성마비의 원인은 대부분이 산전에 발생한 뇌손상에 기인하였고 미숙아에서는 출생후 초기 혹은 출생전 및 주산기 요인들의 상호작용에 의한 뇌손상이라고 하였고<sup>24)</sup>, 512 명의 미숙아를 대상으로 한 연구에 의하면 11례의 낭종성 PVL, 3례의 뇌실질출혈 및 뇌공동증이 출생 전

에 발생하였음이 보고되었다<sup>25)</sup>. 본 저자들의 연구에서 도 508명의 신생아중 12례(2.4%)에서 출생전 뇌손상을 발견하였고<sup>26)</sup>, 또 본 연구에서도 미숙아에서 뇌백질 손상의 발생빈도는 10.8%였고, 생후 24시간 이내에 실시한 초음파 검사상 별씨 뇌실주위에 낭종이 형성되어 출생전에 뇌손상에 발생하였음이 확실한 경우는 418례의 미숙아중 11례(2.6%)로 타 연구와 비슷한 발생빈도를 나타내었다.

서론에서 언급한 바와 같이 PVL의 발생빈도와 임상경과에 관한 최근의 연구에 의하면 PVL을 유발하는 전구요인으로 산모의 산전출혈과 주산기기사가 가장 중요하다고 하였으며<sup>6)</sup>, Sinha 등<sup>7)</sup>은 생후 2시간 이내에 PVL이 진단된 조기형 환아인 경우 자궁내성장지연이, 생후 4일 이후에 발견된 후기형 PVL인 경우는 유리질막증이 의의있게 많이 동반되어 있어 조기형 PVL은 태아 저산소증에 의하여 발생하고 후기형 PVL은 출생후 발생한 저산소증 및 허혈증에 의하여 유발된다고 하였다. 한편, 조기형 및 후기형 PVL 환아에서 산모의 산전출혈이 있었던 빈도가 높았다고 하였는데, 산전출혈을 일으키는 원인은 다양하지만 주로 태반조기박리시 태아에 혈류역동학적으로 큰 변화를 유발하는 경우가 많으며, 실제 태반조기박리가 있었던 산모에서 출생한 신생아는 그렇지 않은 경우보다 PVL의 발생빈도는 3배, 뇌실내출혈 및 뇌실질출혈의 발생빈도는 1.5배 높다고 하였다<sup>27)</sup>. 또 최근 Sanocka 등<sup>28)</sup>의 연구에 의하면 22례의 뇌백질 손상 미숙아중 21례가 생후 첫날 뇌초음파 검사상 발견되었으며, 초기에 뇌백질 손상이 발견된 환아 21례중 20례에서 쌍태아, 산전출혈, 융모양막염 및 비정상적 태아심박동수등의 산전 합병증이 동반되었고, 21례중 단지 7례에서 유리질막증 및 괴사성대장염등의 출생후 신생아 질환 합병증이 동반되어 있음을 보고하였다. 본 연구에서도 뇌백질 손상 환아의 91%가 생후 첫날 초음파 검사에서 발견되었으며, 조기형 뇌백질 손상인 경우 통계적으로 의의있게 88%에서 산과적 합병증이 동반되었고, 출생후 신생아 질환이 동반된 경우는 43.9%였으나 56.1%에서는 특별한 합병증없이 양성 임상경과를 보였는데, PVL 및 PHI등의 중증의 신경학적 합병증을 유발하는 미숙아 뇌백질 손상이 대부분 출생전 혹은 주산기시에 발생함을 의미하며 뇌백질 손상의 원인으로 출생후 발생하는 저산소증 및 허혈증 보다는

출생전 혹은 주산기 요인들이 더 중요하게 작용함을 의미한다고 하겠다. 이상의 결과들은 PVL의 임상 경과에 관한 기존의 보고들과는 다른 점을 보이는데 차이가 나는 주요인들로는 뇌초음파술의 발달로 신생아에서 발생하는 뇌손상의 진단이 용이해지고 그 병태생리에 관한 연구가 발전한 결과로서, 출생 즉시 뇌초음파 검사를 실시하여 뇌실상피하배기질출혈후 낭종, 뇌실질출혈후 소낭종 및 대낭종, 그리고 뇌실주위 허혈성 손상으로 인한 낭종성 PVL등의 소견들을 보이면 출생전에 뇌손상이 발생하였음을 쉽게 진단할 수 있으며<sup>23)</sup>, 또 손쉽게 계속하여 반복적으로 뇌초음파 검사를 실시하여 병소의 진행과정을 추적 관찰할 수 있어 뇌손상 발생 시기를 평가하기가 용이해져, 뇌손상의 발생시기등의 임상적 경과에 관한 정확한 관찰이 가능하기 때문으로 생각된다.

이상으로 중증의 신경학적 후유증을 유발하는 미숙아 뇌백질 손상은 출생후 발생하는 저산소증 및 허혈증보다는 출생전 혹은 주산기시 작용하는 다양한 원인들에 의하여 주로 발생하므로, 뇌성마비의 원인을 평가할 경우 미숙아 출생에 따른 신생아 집중치료의 영향외에 반드시 산전 뇌손상의 발생 가능성을 고려하여야 할 것이다. 그러므로 미숙아에서 흔히 동반되는 출혈성 및 허혈성 뇌손상을 평가하기 위하여 출생후 일률적으로 실시하는 뇌초음파 검사 이외에 임신성 고혈압, 산전출혈, 자궁내성장지연, 출생전 저산소증과 태아곤란증을 나타내는 비정상적인 태아 심박동수, 쌍태아등의 산전 합병증이 동반된 경우는 물론, 고위험임신으로 판단되는 가능한 모든 산모를 대상으로 임신 말기에 태아 뇌초음파 검사를 실시하여야 하며, 출생후에도 가능한 생후 1주일 이내에 초음파 검사를 실시하여 산전에 발생한 뇌손상을 조기에 진단하고 초기에 물리치료등의 중재적 치치술을 시도하며, 뇌성마비 발생에 따른 의료사고에 대한 법률적 소송에 대처하고, 추후 신경학적 후유증 발생에 부모 및 소아과 의사가 대비하는데 기여하여야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

- 1) 박국인 : 미숙아에서의 뇌손상. 대한의학협회지 37:843-850, 1994
- 2) Volpe JJ: *Brain injury in the premature infant*.

- Is it preventable? *Pediatr Res* 27:S28-S33, 1990
- 3) Weindling AM, Fok T-F, Calvert S, Rochefort MJ, Wilkinson A: Newborn babies with periventricular cysts detected ultrasonographically are likely to develop cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 27:806-806, 1985
  - 4) Shuman RM, Selednik LL: Periventricular leukomalacia. A one-year autopsy study. *Arch Neurol* 37:231-239, 1980
  - 5) Barth PG, Stam FC, Oosterkamp RF, Bezemer PD, Koopman PA: On the relationship between germinal layer haemorrhage and telencephalic leukoencephalopathy in the preterm infant. *Neuropadiatrie* 11:17-24, 1980
  - 6) Weindling AM, Wilkinson AR, Cooj J, Calvert SA, Fok T-F, Rochefort MJ: Perinatal events which precede periventricular haemorrhage and leukomalacia in the newborn. *Br J Obstet Gynaecol* 92:1218-1223, 1985
  - 7) Sinha SK, D'Souza SW, Rivlin E, Chiswick ML: Ischaemic brain lesions diagnosed at birth in preterm infants: Clinical events and developmental outcome. *Arch Dis Child* 65:1017-1020, 1990
  - 8) Armstrong DL: Preterm periventricular axonal and myelin injury. *Semin perinatol* 17:342-350, 1993
  - 9) Ichord RN: Advances in neonatal neurology. *Pediatr Ann* 21:339-345, 1992
  - 10) Trounce JQ, Rutter N, Levene MI: Periventricular leukomalacia and intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Arch Dis Child* 61:1196-1202, 1986
  - 11) Bozynski ME, Nelson MN, Matalon TAS, Meier WA: Cavitary periventricular leukomalacia: incidence and short term outcome in infants weighing <1200g at birth. *Dev Med Child Neurol* 27:572-577, 1985
  - 12) Squier M, Keeling JW: The incidence of prenatal brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol* 17:29-38, 1991
  - 13) Malamud N, Itabashi HH, Castor J, Messinger HB: An etiologic and diagnostic study of cerebral palsy. *J Pediatr* 65:270-293, 1964
  - 14) Michaelis R, Rooschuz B, Dopfer R: Prenatal origin of congenital spastic hemiparesis. *Early Hum Dev* 4:243-255, 1980
  - 15) Christensen E, Melchior J: *Cerebral palsy-a clinical and neuropathological study. Clinics in Developmental medicine No. 25*, London, Heinemann Medical Books, 1967
  - 16) Haar F, Dyken P: Hereditary nonprogressive atetoid hemiplegia: a new syndrome. *Neurology* 27:849-854, 1977
  - 17) Zonana J, Adomato BT, Glass ST, Webb MJ: Familial porencephaly and congenital hemiplegia. *J Pediatr* 109:671-674, 1986
  - 18) Claeys V, Deonna T, Chrzanowski R: Congenital hemiparesis: the spectrum of lesions. *Helv Paediatr Acta* 38:439-455, 1983
  - 19) Cohen ME, Duffner PK: Prognostic indicators in hemiparetic cerebral palsy. *Ann Neurol* 9:353-357, 1981
  - 20) Kotarek F, Rodewig R, Brull D, Zeumer H: Computed tomographic findings in hemiparesis in childhood and their relation to etiology and prognosis. *Neuropediatrics* 12:101-109, 1981
  - 21) Bejar R, Wozniak P, Allard M, Benirschke K, Vaucher Y, Coen R, Berry C, Schrapp P, Villegas I, Resnik R: Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 159:357-363, 1988
  - 22) Terplan KL: Histopathologic brain changes in 1152 cases of the perinatal and early infancy period. *Biol Neonate* 11:348-366, 1967
  - 23) Ellis WG, Goetzman BW, Lindenberg JA: Neuropathologic documentation of prenatal brain damage. *Am J Dis Child* 142:858-866, 1988
  - 24) Nelson KB: Prenatal origin of hemiparetic cerebral palsy: How often and why? *Pediatrics* 88:1059-1062, 1991
  - 25) Skolnick A: New ultrasound evidence appears to link prenatal brain damage, cerebral palsy. *JAMA* 265:948-949, 1991
  - 26) 박국인, 한동관, 남궁관, 이철: 출생전에 발생한 신생아 뇌손상에 관한 연구. *소아과*:37(in press), 1994
  - 27) Weindling M, Russel G: Prenatal pathophysiology of brain damage: In Fukuyama Y, Suzuki Y, Kamoshita S, and Caser P(Eds); *Fetal and Perinatal Neurology*, Basel, Karger p223-231, 1992
  - 28) Sanocka UM, Glasser R, Driscoll JM: Early detection of white matter lesion(WML) in premature infants. *Pediatr Res* 31:353 A, 1992

= Abstract =

**Early Detection of White Matter Lesion in Premature Infants**

**Kook In Park, M.D., Hye Jung Joo, M.D., Ran Namgung, M.D.,  
Chul Lee, M.D. and Dong Gwan Han, M.D.**

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

**Purpose:** White matter lesion(WML), periventricular leukomalacia(PVL) and hemorrhagic infarction(PHI) are the best predictor of adverse neurologic outcome in premature infants. The purpose of this study was to determine when WML occur and analyze the risk factors which are temporally related.

**Methods:** From December 1989 to June 1992, 418 premature infants admitted to NICU weighing  $1.40 \pm 0.49\text{kg}$ (mean  $\pm$  SD) and  $30.3 \pm 2.6$  gestations had cranial ultrasonography done within 24 hours after birth and on days 4, 7, 14 and biweekly until discharge. Scans were performed by one ultrasonographer. WML was defined as periventricular echolucency(EL) or echodensity(ED) which evolved into an EL. Early WML was detected within 24 hours after birth and late WML was only found on ultrasound scanning after 4 days. Maternal and infant charts were reviewed.

**Results:** WML was present in 45 of 418 babies studied(10.8%). Eight infants had cystic PVL;31 had microcystic PVL;2 had PHI;4 had microcystic PVL and PHI. Early WML was present in 41 of 45(91%). EL was seen on the first scan in 11 infants and ED in 30. Infants with early WML showed lower Apgar scores at 1 minute than those with late type. Infants with early WML had antenatal complications in 36 of 41(88%), but only 18/41(43.9%) had early postnatal complications. And remaining 23 infants had a benign course.

**Conclusion:** Ultrasonographic abnormalities can be detected on the first day of life in the majority of infants with WML. Antepartum-intrapartum factors are more important in the genesis of WML than postnatal factors.

---

**Key Words:** White matter lesion, periventricular leukomalacia, periventricular hemorrhagic infarction, premature infants, ultrasonography