

Risk Factors for Cystic Periventricular Leukomalacia in Very Low Birth Weight Infants

Jong Mo Park, M.D., Byeong Seon Choi, M.D., In A Sohn, RN., In Joon Seol, M.D., Chang Ryul Kim, M.D., Hyun Kyung Park, M.D., and Hyun Ju Lee, M.D.

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

ABSTRACT

Purpose: In the present study, we aimed to determine the risk factors for the development of cystic periventricular leukomalacia (CPVL) in very low birth weight (VLBW) infants.

Methods: We reviewed the medical records of 309 infants weighing less than 1,500 g who were admitted to the neonatal intensive care unit at Hanyang University Medical Center, Seoul from April 2007 to December 2012. Thirty-nine infants died within 28 days of birth. Of the remaining 270 infants, 21 with CPVL established by cranial ultrasonography, and 63 without CPVL, who were matched for gestational age, were enrolled in this study. Univariate and multivariate analyses of maternal, perinatal, and neonatal risk factors for CPVL were performed through retrospective assessment of data collected from the medical records.

Results: Necrotizing enterocolitis (NEC \geq stage II: 42.9% vs. 9.5%, $P=0.002$), culture-proven sepsis (66.7% vs. 34.9%, $P=0.021$), hypotension with sepsis (33.3% vs. 6.3%, $P=0.004$), and severe intraventricular hemorrhage (\geq grade III: 61.9% vs. 22.2%, $P=0.002$) were associated with the development of CPVL on univariate analysis. Using multivariate logistic regression analysis, two variables were found to be statistically significant independent risk factors: NEC (\geq stage II: adjusted OR, 5.12; 95% CI, 1.219–21.514; $P=0.026$) and hypotension with sepsis (adjusted OR, 8.23; 95% CI, 1.194–56.713; $P=0.032$).

Conclusion: NEC (\geq stage II) and hypotension with sepsis were associated with an increased risk of developing CPVL in VLBW infants.

Key Words: Cystic periventricular leukomalacia, Very low birth weight, Risk factors, Necrotizing enterocolitis, Hypotension, Sepsis

Received: 3 April 2014

Revised: 25 May 2014

Accepted: 2 July 2014

Correspondence to:

Hyun Ju Lee, M.D.

Department of Pediatrics,
Hanyang Medical Center, Hanyang
University College of Medicine,
Haengdang-dong, Sungdong-gu,
Seoul 133-792, Korea

Tel: +82-2-2290-8397

Fax: +82-2-2297-2380

E-mail: bleslee77@hanmail.net

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

최근 신생아 집중 치료의 발전으로 미숙아 생존율이 크게 향상되었다¹⁾. 그럼에도 불구하고

고 극소저출생체중아에서 뇌성마비의 강직성 운동장애와 인지장애 등을 포함한 심각한 만성 신경학적 합병증은 여전히 문제로 남아있다. 이러한 신경학적 장애의 가장 중요한 원인은 미숙아에서 발생하는 낭종성뇌실주위백질연화증이며 이는 측뇌실 외측에 위치하고 있는 백질에 발생하는 괴사를 일컫는다²⁾.

특히 낭종성뇌실주위백질연화증의 병리기전은 미숙아에서 뇌혈관의 자율조절(auto-regulation) 기전이 불안정하고 측뇌실 부위의 혈관 발달이 미비하여 저산소 및 허혈에 대해 취약한 점과 재관류에 의한 산소유리기 손상 등 여러 인자가 함께 동반되는 것으로 이해되고 있다. 낭종성뇌실주위백질연화증의 출생 전 위험요인으로는 산모의 조기 양막파열, 용모양막염, 태아 곤란증, 쌍태아 수혈증후군 그리고 산전 출혈 등이 있고 출생 후 요인으로는 신생아 가사, 기계적 환기요법 및 저탄산혈증, 동맥관개존증(patent ductus arteriosus, PDA)에 의한 뇌혈류의 변화, 그리고 서맥을 수반하는 중증 무호흡발작 등이 거론되고 있다³⁾. 이와 더불어 최근에는 산모의 용모양막염과 같은 산전 감염이나 출생 후 감염 등으로 유발된 체내 사이토카인의 증가가 뇌실주위백질연화증 발생에 관련이 있을 것이라는 연구들의 가설에 따라 출생 전후 감염으로 인한 영향과 낭종성뇌실주위백질연화증과의 관련성이 보고되고 있으나 정확한 원인이 밝혀지지 않고 있다⁴⁾.

낭종성뇌실주위백질연화증과 관련한 신경학적 손상은 태아 시기에서부터 비롯되는 것으로 알려져 있고 출생 이후의 시기마다 다양한 원인들이 함께 작용할 것이라고 생각되는바 최근 신생아 치료 기술의 발달과 생존율의 증가가 이루어지는 시점에서 이에 따른 위험 요인의 재조명과 이해가 필요할 것이라 생각된다. 또한 신생아 시기에 낭종성뇌실주위백질연화증으로 인한 신경 손상 정도를 가늠하는 것이 어려우나 신생아 진료시 낭종성뇌실주위백질연화증의 가능한 원인과 위험요인을 고찰하고 규명하려는 노력이 중요하다고 판단하였다. 이에 저자들은 1,500 g 미만의 극소저출생체중아들을 대상으로 낭종성뇌실주위백질연화증의 발생빈도와 주요한 위험인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 4월부터 2012년 12월까지 한양대학교 서울병원 신생아 중환자실에 입원한 출생체중 1,500 g 미만의 극소저출생체중아 309명을 대상으로 의무기록지를 통한 후향적 조사를 실시하였다. 출생 당시 염색체 이상, 다발성 기형, 의미 있는 선천성 심기형이 있는 경우 그리고 출생 28일 이전에 사망한 환아는 대상에서 제외하였다. 이중 뇌 초음파검사를 통하여 뇌실주위백질내에 다수의 낭종성 변화를 보인 21명을 낭종성뇌실주위백질연화증군으로 분

류하였고 이에 대해 재태연령을 바탕으로 3배수로 과거 대응하여 대조군으로 정하였다. 이에 총 84명이 연구 대상이 되었다.

2. 방법

대상 환아들의 의무기록을 토대로 인구통계학적 특징, 주산기력과 산모력, 신생아 집중치료 과정 중의 질병양태 등을 후향적으로 조사하였다. 두 군간의 재태연령, 출생체중, 부당경량아, 성별, 분만형태, 1분 및 5분 Apgar 점수, 태아 곤란, 출생 당시의 정맥혈 가스 분석소견, 산모나이, 다태임신, 인공수정, 양수과소증, 임신성 고혈압(pregnancy-induced hypertension, PIH), 산모의 당뇨, 분만 전 스테로이드 투여, 조기 양막 파열, 산모의 용모양막염(chorioamnionitis) 등을 조사 분석하였다. 이때 산모의 용모양막염은 임상적인 소견이 아닌, 태반의 조직학적 소견을 토대로 진단하였다.

신생아 집중치료 과정 중의 질병양태로는 신생아 호흡곤란증후군(respiratory distress syndrome, RDS), 심장 초음파상 혈역학적으로 의미가 있는 동맥관 단락이 있으면서 동맥관 개존에 의한 임상적 징후나 증상이 있는 동맥관개존증과 이의 치료방법, Modified Bell's staging criteria⁵⁾에 의거하여 진단된 stage II 이상의 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis, NEC), 혈액내에서 세균이나 진균이 확인된 균혈증이나 진균혈증, 저혈압, 패혈증을 동반한 저혈압, 텍사메타손 투여 여부, 배꼽동맥 카테터의 사용, 배꼽정맥 카테터의 사용, Papile 등⁶⁾의 분류에 의한 grade III 이상의 뇌실내출혈(intraventricular hemorrhage, IVH), 인공호흡기 치료기간, 저탄산혈증의 유무와 정도, 총정맥내 영양요법 기간, 사망률 등을 조사하였다. 저혈압은 평균 동맥압이 5% 미만이면서 치료가 필요한 경우로 정의하고, 이때 저혈압군은 저혈압의 원인으로 감염 또는 감염 이외의 원인이 모두 포함되었고, 감염시 저혈압이 동반된 경우는 따로 분류하였다. 이에 패혈증과 괴사성 장염이 중복된 한례에서는 두 군에 각각 포함되었다. 저탄산혈증의 유무와 정도는 생후 첫 5일 동안 측정된 동맥혈가스 검사상 PaCO₂ 값이 35 mmHg 미만인 경우의 유무와 그때의 최소값으로 정하였다⁷⁾.

뇌 초음파검사를 통하여 뇌실주위백질내에 낭종성 변화가 있었던 경우를 낭종성뇌실주위백질연화증으로 정의하였다. 3기 이상의 중증 뇌출혈에서 출혈성 경색으로 낭종이 발생한 경우는 대상군에서 제외하였다. 뇌 초음파검사는 생후 3일과 생후 7일에 각각 1회 시행 후, 정상인 경우에는 생후 3-4주 이내에 재검사를 한 후 2-3주 간격으로 추적 관찰 하였고, 이상 소견을 보인 경우에는 특별한 변화가 보이지 않을 때까지 매주 뇌 초음파 검사를 시행하였다. 이후 월경 후 연령(postmenstrual age, PMA)으로 40주가 되었을 때는 뇌 자기공명영상(magnetic resonance image, MRI) 검사를 시행하여 낭종성뇌실주위백질연화증의 분포 및 위치 등을 확인하였다.

3. 통계학적분석

수집된 자료에 대한 통계적 분석은 SPSS for Windows, version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 연속변수는 평균값±표준편차로 표현하였고, 그 평균값은 Independent t-test를 시행하여 비교하였다. 범주형 변수는 두 군 사이의 빈도차를 Chi-square test 또는 Fisher's exact test로 비교하였다. 낭종성 뇌실주위백질연화증 발생에 영향을 미칠 수 있는 인자들의 상호간 영향을 보정하기 위해 다중 회귀 분석(multivariate logistic regression analysis)을 사용하였다. 두 군간의 각 변수의 비교는 모든 분석에서 $P < 0.05$ 인 경우에 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결과

1. 대상아의 특징

2007년 4월부터 2012년 12월까지 한양대학교 서울병원 신생

Table 1. Comparison of Perinatal and Maternal Risk Factors between Infants with (+) or without (-) Cystic Periventricular Leukomalacia

	CPVL(+) (N=21)	CPVL(-) (N=63)	P-value
Gestational age (wk)	27.1±2.4	27.1±3.9	1.000
Birth weight (g)	872.1±237.0	981.0±209.8	0.053
Birth weight < 10th percentile	4 (19.0%)	9 (14.3%)	0.728
Male gender	12 (57.1%)	28 (44.4%)	0.328
Cesarean section	18 (85.7%)	55 (87.3%)	1.000
Breech	7 (33.3%)	19 (30.2%)	0.586
Apgar score at 1min	1.9±0.9	2.0±1.1	0.816
Apgar score at 5min	3.7±1.6	4.0±1.6	0.564
Fetal distress	1 (4.8%)	2 (3.2%)	1.000
Capillary pH at birth	7.2±0.1	7.2±0.1	0.564
Base deficit at birth	6.9±5.2	5.4±3.9	0.153
Maternal age (y)	32.1±3.6	31.3±4.3	0.487
Multiple gestation	10 (47.6%)	25 (39.7%)	0.612
In-vitro fertilization	5 (23.8%)	11 (17.5%)	0.532
Oligohydramnios	2 (9.5%)	7 (11.1%)	1.000
Maternal PIH	3 (14.3%)	10 (15.9%)	1.000
Maternal DM	3 (14.3%)	4 (6.3%)	0.359
Antenatal steroid	11 (52.4%)	46 (73%)	0.106
PROM (>18 hr)	5 (23.8%)	11 (17.5%)	0.532
Histological chorioamnionitis	13 (61.9%)	24 (38.1%)	0.082

Values represent mean±standard deviation, or number (%).
Abbreviations: CPVL, cystic periventricular leukomalacia; PIH, pregnancy-induced hypertension; DM, diabetes mellitus; PROM, premature rupture of membrane.

아 중환자실에 입원한 출생체중 1,500 g 미만의 극소저출생체중 아 309명 중에서 28일 이전 사망한 39명은 제외하였고, 남은 대상 아 270명의 평균 재태연령은 28⁺주, 평균 출생체중은 1,054.7 g 이었다. 낭종성 뇌실주위백질연화증의 발생빈도는 연구대상 환아 270명 중 21명으로 7.8%였다. 낭종성 뇌실주위백질연화증으로 진단된 21명의 평균 재태연령은 27⁺주, 평균 출생체중은 872.1 g 이었다.

2. 낭종성 뇌실주위백질연화증의 위험인자

낭종성 뇌실주위백질연화증으로 진단된 21명과 대조군 63명의 주산기 및 산모의 위험인자를 비교 하였을 때 두 군간의 재태연령 은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 낭종성 뇌 실주위백질연화증 군이 대조군에 비해 출생 체중이 작고(872.1 ± 237.0 g vs. 981.0±209.8 g, $P=0.053$), 산모의 병리학적 용모양 막염의 빈도가 더 높았다(61.9% vs. 38.1%, $P=0.082$). 그 외 부당 경량아, 성별, 분만형태, 1분 및 5분 Apgar 점수, 태아 곤란, 출생 당시의 정맥혈 가스 분석 소견, 산모나이, 다태임신, 인공 수정, 양 수과소증, 임신성고혈압, 산모의 당뇨, 분만 전 스테로이드 투여, 조기 양막 파열 유무에서는 두군 사이에 유의한 차이가 없었다

Table 2. Comparison of Neonatal Risk Factors between Infants with (+) or without (-) Cystic Periventricular Leukomalacia

	CPVL(+) (N=21)	CPVL(-) (N=63)	P-value
RDS	21 (100%)	58 (92.1%)	0.325
PDA	18 (85.7%)	45 (71.4%)	0.251
PDA Ligation	8 (38.1%)	16 (25.4%)	0.278
NEC (≥stage II)	9 (42.9%)	6 (9.5%)	0.002
Culture-proven sepsis	14 (66.7%)	22 (34.9%)	0.021
Hypotension	8 (38.1%)	13 (20.6%)	0.146
Hypotension with sepsis	7 (33.3%)	4 (6.3%)	0.004
Dexamethasone use	11 (52.4%)	20 (31.7%)	0.121
Umbilical artery catheterization	6 (28.6%)	22 (34.9%)	0.790
Umbilical vein catheterization	6 (28.6%)	26 (41.3%)	0.437
IVH (≥grade III)	13 (61.9%)	14 (22.2%)	0.002
Days on ventilator	22.0±16.5	16.9±17.5	0.250
Hypocarbica	17 (81%)	58 (92.1%)	0.218
Lowest PaCO ₂ value	27.7±6.8	25.3±5.9	0.123
Days of TPN	47.5±28.9	35.5±19.6	0.089
Mortality	1 (4.8%)	2 (3.2%)	1.000

Values present mean±standard deviation, or number (%).
Abbreviations: CPVL, cystic periventricular leukomalacia; RDS, respiratory distress syndrome; PDA, patent ductus arteriosus; NEC, necrotizing enterocolitis; IVH, intraventricular hemorrhage; TPN, total parenteral nutrition; PaCO₂, arterial carbon dioxide partial pressure.

(Table 1).

낭종성뇌실주위백질연화증 군과 대조군 간에 신생아기 위험 인자를 단변수 비교하였을 때 낭종성뇌실주위백질연화증 군이 대조군에 비해 stage II 이상의 괴사성 장염(42.9% vs. 9.5%, $P=0.002$), 원인균이 동정된 패혈증(66.7% vs. 34.9%, $P=0.021$) 및

Table 3. Multivariate Logistic Regression Analysis of the Neonatal and Maternal Characteristics of the Case and Control Groups

	Adjusted odds ratio	95% CI	P-value
Body weight	1.00	1.000-1.005	0.068
NEC (\geq stage II)	5.12	1.219-21.514	0.026
Culture-proven sepsis	1.25	0.293-5.354	0.761
Hypotension with sepsis	8.23	1.194-56.713	0.032
IVH (\geq grade III)	3.17	0.929-10.785	0.065

Abbreviations: CI, confidence interval; NEC, necrotizing enterocolitis; IVH, intraventricular hemorrhage.

Table 4. Sites and Extent of Cystic Periventricular Leukomalacia by Brain Magnetic Resonance Imaging

Site of cystic PVL	Unilateral (n=7)	Bilateral (n=14)	Total (n=21)
Localized	4/13 (30.8%)	9/13 (69.2%)	13 (61.9%)
Frontal	2	1	
Parietal	2	8	
Occipital	0	0	
Diffuse	3/8 (37.5%)	5/8 (62.5%)	8 (38.1%)
Frontal-Parietal	0	3	
Parietal-Occipital	3	1	
Frontal-Parietal-Occipital	0	1	

Abbreviation: PVL, periventricular leukomalacia.

패혈증을 동반한 저혈압(33.3% vs. 6.3%, $P=0.004$)의 발생빈도가 높았고, 각각의 평균 발생 시기는 괴사성 장염(\geq stage II)이 14.4 ± 8.9 일, 패혈증은 21.2 ± 25.0 일, 패혈증을 동반한 저혈압이 8.4 ± 7.7 일이었다. 그 외 grade III 이상의 뇌실내출혈(61.9% vs. 22.2%, $P=0.002$)이 동반되는 경우가 유의하게 높았다(Table 2). 그 외의 인자들인 RDS, PDA, PDA ligation 시행 유무, 텍사메타손 사용 유무, 배꼽동맥 카테터의 사용, 배꼽정맥 카테터의 사용, 인공호흡기 치료기간, 저탄산혈증의 유무와 정도, 총정맥내 영양요법 기간 그리고 사망률에는 두군간에 의미있는 차이가 없었다.

위에서 언급한 신생아기 위험인자들간의 상호간 영향과 출생 체중을 보정한 상태로 위험인자를 알아보기 위하여 다인자 분석을 하였을 때 stage II 이상의 괴사성 장염 [Adjusted OR 5.12 (95% CI, 1.219-21.514; $P=0.026$)] 과 패혈증을 동반한 저혈압 [Adjusted OR 8.23 (95% CI, 1.194-56.713; $P=0.032$)] 만이 의미 있는 요인으로 나타났다(Table 3).

3. 낭종의 발생시기와 위치

낭종성뇌실주위백질연화증 군에서 뇌 초음파상 낭종성 변화를 보인 평균시기는 15.7 ± 19.9 일이었다. 본 연구에서는 낭종성뇌실주위백질연화증 군으로 선정된 환아들(n=21) 모두 뇌 MRI를 시행하여 병변 부위를 확인하였고, 그 결과 양측성으로 분포하는 경우가 14례(66.7%)로 일측성으로 분포한 7례(33.3%) 보다 더 많았다(Table 4). 이러한 양상은 국소성 병변을 보이는 경우에서 양측성 분포 9례(69.2%)(Figure 1), 일측성 분포 4례(30.8%)로 더욱 뚜렷하게 나타났다. 광범위 병변의 경우에는 전두-두정엽에서의 발생이 3례(37.5%), 두정-후두엽에서의 발생이 4례(50%)로 많았고, 광범위하게 전두-두정-후두엽에 걸친 병변의 발생은 1례(12.5%) 였다(Figure 2).

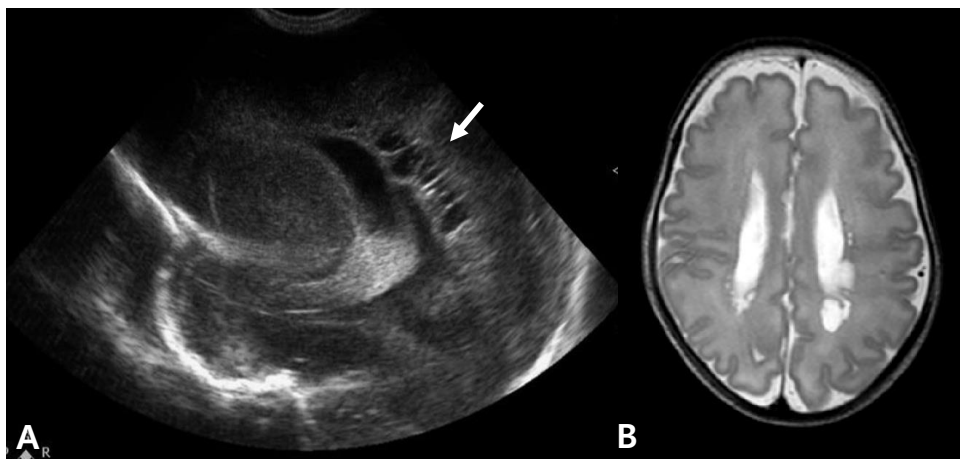


Figure 1. (A) Sagittal cranial ultrasonograph. Arrow indicates multiple posterior periventricular cyst formations with lateral ventricular dilatation. (B) Magnetic resonance image (T2) showing bilateral parieto-occipital cystic periventricular leukomalacia.

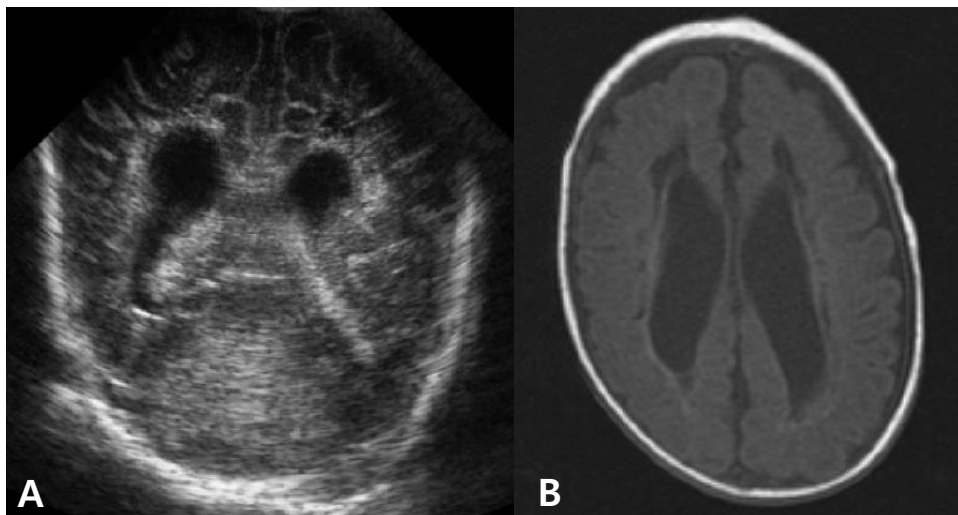


Figure 2. (A) Ultrasonograph with coronal view, and (B) Magnetic resonance image showing diffuse bilateral cystic periventricular leukomalacia with ventricular dilatation.

고찰

낭종성뇌실주위백질연화증은 극소저출생체중아의 사망률뿐만 아니라 질적 예후를 결정하는 중요한 원인으로, 가능한 위험 인자를 고찰하고 이를 예방하고자 하는 연구가 활발히 이루어지고 있다. 과거에는 주산기 저산소증이나 허혈로 인해 유발된 흥분독성과 자유라디칼에 의한 뇌손상이, 최근에는 산전 또는 출생 후 감염 및 염증 작용으로 인해 유발된 사이토카인의 작용이 뇌실주위백질연화증의 중요한 병인으로 생각되고 있다. Falahati 등⁸⁾에 의하면 신경염증(neuroinflammation)이 퓌지교세포(oligodendrocyte)의 성숙과 수초화 과정의 결핍을 가져옴으로써 직접적으로 뇌실주위백질연화증을 유발할 수 있다고 하였다.

본 연구에서는 괴사성 장염이 없었던 경우에 비해 있었던 경우에서 낭종성뇌실주위백질연화증이 5.12배 증가하였다. Hintz 등⁹⁾은 1,000 g 미만의 초극소저출생체중아들에서 괴사성 장염이 없었던 경우 뇌성마비 발생율이 12%였던 것에 비해서 괴사성 장염이 있었던 경우는 40%에 달한다고 하였고, 이는 본 연구에서의 결과와 비슷하다. Volpe¹⁰⁾에 의하면 패혈증과 괴사성 장염이 전신적으로 염증 반응 촉진 인자인 사이토카인(interleukin-1, -6 and tumor necrosis factor- α)의 농도를 급격히 상승시키면서 뇌혈류 자율조절 기능의 장애를 초래하여 대뇌 혈류를 감소시키므로, 미숙아의 낭종성뇌실주위백질연화증 병리 기전에 중요한 역할을 한다고 제시하였다. 즉 감염과 염증이 대뇌의 저산소성허혈 손상을 더욱 증폭시키고 심각한 뇌손상을 초래할 수 있다는 점에서 패혈증 또는 괴사성 장염과 낭종성뇌실주위백질연화증과의

상관관계가 강조되어야 할 것이다. 특히 괴사성 장염의 경우에는 많은 연구에서 일괄적으로 뇌백질 손상과 연관이 있다고 보고되고 있는데, 이는 증폭된 염증반응이 사이토카인을 올릴 뿐만 아니라 지질다당류(lipopolysaccharide, LPS)의 농도가 증가하고, 미세아교세포(microglia) 내 TLR4 (Toll-Like Receptor 4)를 활성화시킴으로써 조직 손상을 악화시키는 것으로 생각된다^{11,12)}. 특히 AI Tawil 등²⁾은 특히 coagulase-negative staphylococcus 의 감염이 TLR2의 활성화를 매개로 뇌발달 과정 중 수초화 전단계의 퓌지교세포에 중요한 손상을 입힌다고 하였다. 본 연구에서는 다변수분석 결과상 신생아 패혈증이 단독적으로는 낭종성뇌실주위백질연화증의 발생과 관련이 없었으나, 심한 저혈압이 동반된 패혈증의 경우에는 낭종성뇌실주위백질연화증의 중요한 위험인자로 나타났다. 그러나 최근 Chau 등¹³⁾에 의한 연구에서는 32주 미만 미숙아 117명을 대상으로 출생 후 감염이 뇌발달에 미치는 영향을 뇌 MRI 검사를 통해 분석한 결과 배양검사 확진 감염이나 배양검사 결과없이 임상적 감염증세만 있었던 환자군에서도 월경 후 연령 40주 이전에 측정된 뇌 MRI 검사소견에서 광범위한 구조적 또는 대사적 이상소견을 보였다고 하였다. 낭종성뇌실주위백질연화증은 저산소증과 허혈, 그리고 산전 및 산후 감염등의 다인자들에 의해 뇌손상이 시작 및 유지, 그리고 악화되는 것으로 생각된다. 본 연구의 결과상 낭종성 변화를 보인 평균시기는 괴사성 장염(\geq Stage II)과 패혈증을 동반한 저혈압이 발생한 평균시기 보다는 빨랐다. 그러나 정확히 어떤 인자가 뇌실주위백질연화증등의 뇌손상에 방아쇠 역할을 하고, 손상의 지속인자 및 악화인자로 작용하는 지에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 위험인자로서 산모의 용모양막염은 통계학적으로 유의한 결과를 보이진 않았으나 빈도상으로 낭종성뇌실주위

백질연화증 군에서 더 많은 빈도를 보였고 이미 다른 실험연구 및 임상 연구들을 통해서 낭종성뇌실주위백질연화증의 위험요인으로 잘 알려져 있다¹⁴⁻¹⁸⁾. 특히 Perlman 등¹⁵⁾은 1,750 g 미만의 미숙아 632명을 대상으로 산전 또는 분만 중 일어나는 염증 및 감염의 중요성을 보고하였는데, 조기 양막 파열과 임상적 용모양막염이 있는 산모에게 태어난 미숙아에서 낭종성뇌실주위백질연화증의 위험이 증가하므로 주의 깊게 관찰해야 한다고 하였다. 한편 Wharton 등¹⁶⁾은 1,250 g 미만 34명의 낭종성뇌실주위백질연화증환아를 대상으로 조직학적 자궁용모양막염 중에서도 제대염(funisitis) 같은 심한 단계의 감염이 낭종성뇌실주위백질연화증의 위험을 증가시킨다고 하였고, 이는 자궁내 감염으로 인한 cytokine 분비가 산화적 스트레스와 흥분독성을 가중시켜 미숙아의 백질 부위에 미성숙한 희소돌기교세포들을 손상시킨다고 하였다^{17,18)}.

낭종성뇌실주위백질연화증의 가장 중요한 병태생리는 혈관 발달이 미비하여 뇌 혈류 감소에 취약한 border zone에 뇌 허혈이 발생하는 것이다. 최근 여러 연구를 종합해 보면 뇌혈류 자율조절 기능이 약한 미숙아들은 전신 혈압에 의존하여 뇌혈류가 조절되므로, 전신 혈압이 감소할 때 뇌혈류도 감소하고 이로 인한 뇌허혈과 활성산소의 증가가 뇌실주위백질연화증의 발생 증가와 관련이 있다고 보고하였다^{19,20)}. 그러나 본 연구에서는 Perlman 등¹⁵⁾의 연구 결과와 같이 저혈압이 낭종성뇌실주위백질연화증의 발생을 증가시키지 않았고, 이에 전신 저혈압이 단독적으로 뇌실주위백질연화증을 일으킨다고 보기에는 어려웠다. 이는 많은 환아에서 혈압을 지속적으로 모니터하지 못했고 또한 어느 정도의 의미 있는 전신 저혈압이 뇌혈류를 감소시키는지를 측정하지 못했기 때문에 연구 결과들이 각기 상이한 것으로 생각된다¹⁹⁾. 본 연구에서 낭종성뇌실주위백질연화증의 빈도는 대조군과 비교하여 grade III 이상의 뇌실내 출혈이 동반된 환아에서 위험률이 증가하였으나 출생 체중 등을 보정한 다인자 분석에서는 통계학적 의미가 없었다. 저산소증과 허혈에 따른 관류가 낭종성뇌실주위백질연화증과 뇌실내 출혈의 공통된 병리기전으로 작용하고, 출혈로 유발된 철이온 성분이 활성화된 산소유리기의 증가를 초래하여 다시 낭종성뇌실주위백질연화증의 발생을 증가시키는 것으로 생각된다²¹⁾.

Giannakopoulou 등²²⁾은 지나친 기계호흡으로 인한 저탄산혈증이 낭종성뇌실주위백질연화증의 위험인자임을 강조하였으나, Park 등²³⁾은 생후 첫 72시간 동안의 동맥혈 이산화탄소 분압이 낭종성뇌실주위백질연화증 발생과 직접적 관련은 없는 것으로 보이며 TA (Time average)-pH가 낭종성뇌실주위백질연화증군에서 유의하게 낮게 나온 것으로 보아 낭종성뇌실주위백질연화증의 발생에는 전신적인 pH 등의 요인들이 복합적으로 관여하는 것으로 보인다고 하였다. 본 연구에서는 낭종성뇌실주위백질연화증

환아 그룹에서 더 호흡기 치료 일수가 길고 텍사메타손 약물 치료가 더 많았으나 저탄산혈증의 유무와 정도가 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 저탄산혈증이 낭종성뇌실주위백질연화증을 일으키는 독립적인 위험인자인지 아니면 출생 후 뇌손상과 동반된 중증 질환 등의 악화로 초래된 결과인지는 명확하지 않으므로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

2001년 Hagberg 등²⁵⁾에 의하면 1,500 g 미만의 극소저출생체중아의 5-17%에서 뇌실주위백질연화증이 일어난다고 보고하였고, 2003년 Schmidt 등²⁶⁾은 초소저출생체중아 뇌성마비 유병률을 18%에 이룬다고 하였다. 이는 본 연구의 결과에서도 비슷한 유병률을 보였다. 그리고, 낭종성뇌실주위백질연화증의 위치와 크기 그리고 양측성 분포 유무는 향후 신경학적 장애를 예측하는 중요한 인자로, 특히 전두엽보다 후두엽에서 그리고 낭의 크기가 10 mm 이상이거나 양측성일 때 예후가 좋지 않다고 알려져 있다^{3,24,27)}. 본 연구에서는 후두엽에 병변을 보인 경우는 2례(9.5%) 뿐이었지만, 병변의 분포가 일측성보다는 양측성으로 나타난 환자군이 많았고, 광범위 병변을 보인 경우도 8례(38.1%)에 달해 향후 환아들의 신경학적 예후에 낭종성뇌실주위백질연화증이 미치는 영향에 대한 지속적인 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 1,500 g 미만 극소저출생체중아에서의 낭종성뇌실주위백질연화증의 위험인자 분석에서 stage II 이상의 괴사성 장염과 저혈압이 동반된 패혈증이 중요한 독립적 위험인자로 나타났다. 이들을 최소화하기 위한 노력이 낭종성뇌실주위백질연화증의 빈도를 줄이는데 도움이 될 것이다. 본 연구는 단일기관에 입원하였던 극소저출생체중아를 대상으로 하였으므로 대상 환아의 수가 적고, 후향적 연구로서 낭종성뇌실주위백질연화증의 진단과 괴사성 장염, 패혈증, 텍사메타손 사용 등의 요인과의 선후관계 규명에 한계점을 보이는 등의 분석에 제한점이 있었다. 추후에 다기관 연구 및 전향적 연구를 통해 낭종성뇌실주위백질연화증과 위험인자들 간의 유발인자로서의 명확한 선후관계나 대상 환아군들의 신경학적 발달과정을 추적 관찰하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147.e1-8.
- 2) Al Tawil KI, El Mahdy HS, Al Rifai MT, Tamim HM, Ahmed IA, Al Saif SA. Risk factors for isolated periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol* 2012;46:149-53.
- 3) Resch B, Vollaard E, Maurer U, Haas J, Rosegger H, Müller W.

- Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leukomalacia. *Eur J Pediatr* 2000;159:663-70.
- 4) Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, Bear M, Daley AJ, Hunt RW, et al. Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term. *J Pediatr* 2008;153:170-5.
 - 5) Kamitsuka MD, Horton MK, Williams MA. The incidence of necrotizing enterocolitis after introducing standardized feeding schedules for infants between 1,250 and 2,500 grams and less than 35 weeks of gestation. *Pediatrics* 2000;105:379-84.
 - 6) Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
 - 7) Resch B, Neubauer K, Hofer N, Resch E, Maurer U, Haas J, et al. Episodes of hypocarbia and early-onset sepsis are risk factors for cystic periventricular leukomalacia in the preterm infant. *Early Hum Dev* 2012;88:27-31.
 - 8) Falahati S, Breu M, Waickman AT, Phillips AW, Arauz EJ, Snyder S, et al. Ischemia-induced neuroinflammation is associated with disrupted development of oligodendrocyte progenitors in a model of periventricular leukomalacia. *Dev Neurosci* 2013;35:182-96.
 - 9) Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005;115:696-703.
 - 10) Volpe JJ. Postnatal sepsis, necrotizing enterocolitis, and the critical role of systemic inflammation in white matter injury in premature infants. *J Pediatr* 2008;153:160-3.
 - 11) Chakravarty S, Herkenham M. Toll-like receptor 4 on nonhematopoietic cells sustains CNS inflammation during endotoxemia, independent of systemic cytokines. *J Neurosci* 2005; 25:1788-96.
 - 12) Sharma R, Tepas JJ 3rd, Hudak ML, Mollitt DL, Wludyka PS, Teng RJ, et al. Neonatal gut barrier and multiple organ failure: role of endotoxin and proinflammatory cytokines in sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2007;42:454-61.
 - 13) Chau V, Brant R, Poskitt KJ, Tam EW, Synnes A, Miller SP. Postnatal infection is associated with widespread abnormalities of brain development in premature newborns. *Pediatr Res* 2012;71:274-9.
 - 14) Bejar R, Wozniak P, Allard M, Benirschke K, Vaucher Y, Coen R, et al. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. I. Preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:357-63.
 - 15) Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics* 1996;97:822-7.
 - 16) Wharton KN, Pinar H, Stonestreet BS, Tucker R, McLean KR, Wallach M, et al. Severe umbilical cord inflammation—a predictor of periventricular leukomalacia in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2004;77:77-87.
 - 17) Leviton A, Paneth N. White matter damage in preterm newborns: an epidemiologic perspective. *Early Hum Dev* 1990;24:1-22.
 - 18) Blumenthal I. Periventricular leukomalacia: a review. *Eur J Pediatr* 2004;163:435-42.
 - 19) Martens SE, Rijken M, Stoelhorst GM, van Zwieten PH, Zwinderman AH, Wit JM, et al. Is hypotension a major risk factor for neurological morbidity at term age in very preterm infants? *Early Hum Dev* 2003;75:79-89.
 - 20) Batton B, Zhu X, Fanaroff J, Kirchner HL, Berlin S, Wilson-Costello D, et al. Blood pressure, anti-hypotensive therapy, and neurodevelopment in extremely preterm infants. *J Pediatr* 2009;154:351-7.
 - 21) Hatzidaki E, Giahnakis E, Maraka S, Korakaki E, Manoura A, Saitakis E, et al. Risk factors for periventricular leukomalacia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:110-5.
 - 22) Giannakopoulou C, Korakaki E, Manoura A, Bikouvarakis S, Papageorgiou M, Gourgiotis D, et al. Significance of hypocarbia in the development of periventricular leukomalacia in preterm infants. *Pediatr Int* 2004;46:268-73.
 - 23) Park EH, Namgung R, Park MS, Park KI, Kim MJ, Lee C. The relation between hypocarbia and periventricular leukomalacia in preterm infants with mechanical ventilation. *J Korean Soc Neonatol* 2002;9:150-8.
 - 24) Fazzi E, Orcesi S, Caffi L, Ometto A, Rondini G, Telesca C, et al. Neurodevelopmental outcome at 5-7 years in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics* 1994;25: 134-9.
 - 25) Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Paediatr* 2001;90: 271-7.
 - 26) Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low birth weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA* 2003;289:1124-9.
 - 27) Lee DK, Kwon BS, Lee YS, Chang YP. Risk factors for cystic periventricular leukomalacia and neurologic outcomes according to cranial ultrasonography in preterm infants. *J Korean Soc Neonatol* 2002;9:90-8.