

고위험 신생아에서 Bayley 발달 검사 결과에 영향을 미치는 신경발달 예후인자에 대한 연구

인제대학교 의과대학 상계백병원 소아청소년과, 안동병원 소아청소년과*

우미경 · 김동욱* · 허 경 · 심규홍 · 최명재

= Abstract =

Study on the neurodevelopmental predictors for the results of the Bayley Scales of Infant Development II in high-risk neonates

Mi Kyeong Woo, M.D., Dong Wook Kim, M.D.*, Kyoung Huh, M.D., Gyu Hong Shim, M.D., and Myoung Jae Chey, M.D.

Department of Pediatrics, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea
Department of Pediatrics*, Andong Hospital, Andong, Korea

Purpose: To identify the risk factors for poor neurodevelopmental outcomes in high-risk neonates.

Methods: We studied 94 infants admitted to the neonatal intensive care unit at the Sanggye Paik Hospital between January 2002 and November 2005 and evaluated the follow-up data. The following events were considered as risk factors: ≤ 32 weeks of gestation, very low birth weight, Apgar scores of less than 5, neonatal resuscitation, neonatal seizure, congenital infection, and abnormalities in cranial ultrasound or magnetic resonance imaging (MRI). The infants who had any one of these risk factors were included. They were evaluated at their mean corrected age of 13.84 ± 8.03 months. Mental and Psychomotor Developmental Indices (MDI, PDI) were determined by a clinical psychologist using the Bayley Scales of Infant Development II.

Results: The mean MDI and PDI of all the patients were 96.28 ± 26.70 and 94.00 ± 22.80 , respectively. Abnormalities on cranial ultrasound or MRI were significant predictors of both low MDI ($P < 0.05$) and low PDI ($P < 0.001$). These abnormalities showed a stronger association with low PDI than with low MDI. The infants with periventricular leukomalacia had the lowest MDI and PDI (70.10 ± 28.68 and 69.70 ± 24.91 , respectively). Apgar score at 1 minute and very low birth weight were also significant predictors for low PDI ($P < 0.05$, $P < 0.05$, respectively).

Conclusion: Image findings with cranial ultrasound or MRI were the strongest predictors of neurodevelopmental outcome. Periventricular leukomalacia was the best predictive factor for mental and psychomotor development. (Korean J Pediatr 2009;52:1221-1227)

Key Words: Bayley scales, Developmental delay, Periventricular leukomalacia

서 론

최근 신생아 집중 치료술이 발달함에 따라 미숙아 및 극소 저체중 출생아 등 고위험 신생아의 생존율이 크게 향상되었다^{1, 2)}. 이러한 고위험 신생아의 경우 발육 지연, 뇌성마비, 청력 저하, 시력 이상 등의 장애를 동반할 위험이 높기 때문에 환아들의 이

상을 보다 조기에 발견하기 위해 추적 관리의 필요성이 증대되고 있다^{3, 4)}.

저자들은 신생아 집중 치료실에서 치료받고 퇴원한 환자 중 주산기 위험 인자들로 인하여 발달 이상의 위험이 상대적으로 높아 고위험 신생아로 추적관리를 받고 있는 환자에서 인지 발달 및 운동 발달 관정에 객관성을 인정받아 최근 국제적으로 널리 쓰이는 Bayley 발달 검사(Bayley Scales of Infant Development II)⁵⁾를 이용하여 발달에 영향을 미치는 주산기 위험 인자 간의 비교에 대한 연구를 시행하였다.

Received : 15 June 2009, Revised : 14 August 2009

Accepted : 19 October 2009

Address for correspondence: Myoung Jae Chey, M.D.

Department of Pediatrics, Inje University College of Medicine, Sanggye Paik Hospital, 761-1, Sanggye 7-dong, Nowon-gu, Seoul, 139-707, Korea

Tel : +82.02-950-1625, Fax : +82.02-951-1246

E-mail : neonate@paik.ac.kr

This work was supported by grant from Inje University, 2005

대상 및 방법

2002년 1월부터 2005년 11월까지 인제대학교 의과대학 상

계백병원 신생아 집중 치료실에 입원하였던 신생아 중에서 퇴원 후 외래에서 추적 관리하였던 환자 중 Bayley 발달 검사를 시행한 94례를 대상으로 하였다.

연구 대상은 32주 미만의 재태 연령, 극소 저체중 출생아, 5점 이하의 Apgar 점수, 뇌 초음파 및 자기 공명 검사상 뇌실 내 출혈 혹은 뇌실주위 백색질 연화증 등의 이상, 양압 환기를 포함한 신생아 소생술을 시행한 경우, 신생아 경련 또는 선천성 감염 중 한 가지 이상의 요인이 있었던 환자이다.

위험 요인의 유무에 따라 두 그룹으로 나누어 분석하였으며, 재태 연령은 28주 미만, 28주 이상 32주 미만, 32주 이상의 세 그룹으로, 뇌 초음파 및 자기 공명 검사 결과는 정상, 뇌실주위 예코 증가, 뇌실 내 출혈 1-2도, 뇌실 내 출혈 3-4도, 뇌실질 병변 및 뇌실주위 백색질 연화증의 6개 그룹으로 구분하여 비교하였다. 뇌실 내 출혈은 뇌 초음파 검사에서 Papile 등⁶⁾의 분류에 따라 구분하였다. 뇌실질 병변은 뇌량무형성을 동반한 왼쪽 대뇌 피질이형성(left cortical dysplasia with agenesis of corpus callosum), 결절성 경화증(tuberous sclerosis), 우측 시상하의 국소 출혈이나 감염(focal hemorrhage or infection in right thalamus), 양측 대뇌 백색질의 고에코(increased hyperintense lesion in both cerebral white matter)가 보여 저산소성 허혈성 손상이 의심되는 경우를 포함하였다.

대상 환아들에게 Bayley 발달 검사(Bayley Scales of Infant Development II)⁵⁾를 임상심리치료가 시행하였고, 인지발달 지수(Mental Developmental Index, MDI)와 운동발달지수(Psychomotor Developmental Index, PDI)를 분석에 이용하였다. 85점 이상은 정상, 70점에서 84점은 경한 발달 지연, 69점 이하의 심한 발달 지연으로 정의하였다.

통계검사법은 SAS (version 9.1)를 이용하였으며, 두 그룹으로 나눈 변수에서 그룹 간의 비교는 student t-test, 세 그룹 이상으로 나눈 변수의 그룹 간 비교는 ANOVA를 이용하였고, 사후 검정에는 Scheffe's test를 시행하였다. 또한, 다중 선형 회귀분석을 이용하여 MDI 및 PDI에 대해 독립적으로 영향을 미치는 변수에 대해 분석하였다. P 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판단하였다. MDI와 PDI의 연관성을 보기 위해 Pearson 상관분석을 시행하였고, Pearson 상관계수는 0.2-0.5인 경우를 약한 양의 상관관계, 0.5-0.8 사이인 경우를 중간 정도의 양의 상관관계, 0.8보다 큰 경우를 매우 강한 양의 상관관계로 정의하였다.

결 과

총 94명의 환자 중 남자는 57명(60.6%), 여자는 37명(39.4%)이었으며, Bayley 발달 검사의 평균 시행 시기는 교정 연령 13.84±8.03개월이었다. 전체 환자의 평균 재태 연령은 34.11±4.13주, 출생 체중은 2,198±902 g, 1분 Apgar 점수는 6.87±2.43점, 5분 Apgar 점수는 8.35±1.78점, MDI는 96.28±26.70

점, PDI는 94.00±22.80점이었다. MDI가 85점 미만인 경우는 25명(26.6%), PDI가 85점 미만인 경우는 24명(25.5%)이었으며, MDI와 PDI 둘 중 하나가 85점 미만인 경우는 33명(35.1%), MDI와 PDI 모두 85점 미만인 경우는 16명(17.0%)이었다. MDI와 PDI는 양의 상관관계를 보였다(Pearson 상관계수 r=0.58, P<0.001, Fig. 1).

1. 성별에 따른 비교

전체 대상군에서 남아와 여아 간에 교정 연령, 재태 연령, 출생 체중, Apgar 점수, MDI, PDI의 유의한 차이는 없었다.

2. 출생 체중에 따른 비교

극소 저체중 출생아와 그렇지 않은 환아로 구분하여 분석하였을 때 MDI, PDI의 유의한 차이는 없었다(Table 1).

3. 재태 연령에 따른 비교

재태 연령 별로 구분하여 분석하였을 때 MDI, PDI의 유의한 차이는 없었으나 재태 연령이 28주 미만인 환자의 경우 MDI는

Table 1. Mental and Psychomotor Developmental Indices according to Birth Weight

Birth weight	<1,500 g (n=28)	≥1,500 g (n=66)	P
Corrected age (month)	13.43±5.5	14.02±8.92	NS
Gestational age (week)	29.7±1.97	35.97±3.3	<0.001
Apgar score at 1 minute	6.25±2.35	7.14±2.43	NS
Apgar score at 5 minute	8.11±1.87	8.45±1.75	NS
MDI	95.71±24.99	96.52±27.57	NS
PDI	97.71±19.7	92.42±23.96	NS

Abbreviations : MDI, Mental Developmental Index; PDI, Psychomotor Developmental Index; NS, non-significant

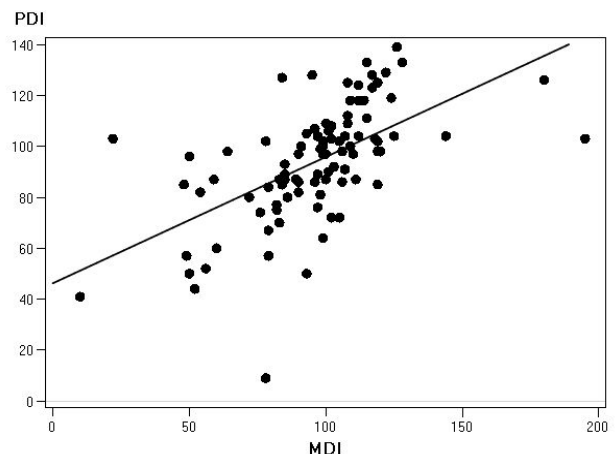


Fig. 1. Correlation between Mental Developmental Index and Psychomotor Developmental Index. Pearson correlation coefficient r=0.58, P<0.001

83.33±20.10, PDI는 83.00±17.09로 다른 군에 비해 낮은 점수를 보였다(Table 2).

4. Apgar 점수에 따른 비교

1분 Apgar 점수가 5점 이하인 군과 6점 이상인 군 간에 교정 연령, 재태 연령, 출생 체중 및 MDI, PDI는 유의한 차이가 없었다(Table 3).

5분 Apgar 점수가 5점 이하인 군과 6점 이상인 군 간에 교정 연령, 재태 연령, 출생 체중 및 MDI, PDI는 유의한 차이가 없었다(Table 4).

5. 뇌 초음파 및 자기 공명 검사 결과에 따른 비교

MDI와 뇌의 영상학적 검사 소견은 유의한 상관관계를 보였으며($P<0.05$), PDI 역시 뇌의 영상학적 검사 소견과 상관관계가 있었다($P<0.05$). 뇌실주위 백색질 연화증의 경우 MDI는 70.10±28.68, PDI는 69.70±24.91로 의미 있게 낮은 점수를 보였다(Fig. 2, 3).

Table 2. Mental and Psychomotor Developmental Indices according to Gestational Age

Gestational age	<28 weeks (n=6)	28-32 weeks (n=27)	≥32 weeks (n=61)	P
MDI	83.33±20.10	98.81±25.37	96.43±27.79	NS
PDI	83.00±17.09	96.81±18.90	93.84±24.72	NS

Abbreviations : MDI, Mental Developmental Index; PDI, Psychomotor Developmental Index; Ns, non-significant

Table 3. Mental and Psychomotor Developmental Indices according to Apgar Score at 1 Minute

Apgar score at 1 minute	≤5 (n=27)	≥6 (n=67)	P
Corrected age (month)	13.11±3.89	14.13±9.2	NS
Gestational age (week)	33.15±4.42	34.49±3.97	NS
Birth weight (g)	2,063±1,003	2,252±860	NS
MDI	87.59±35.98	99.78±21.24	NS
PDI	90±23.18	95.61±22.62	NS

Abbreviations : MDI, Mental Developmental Index; PDI, Psychomotor Developmental Index; NS, non-significant

Table 4. Mental and Psychomotor Developmental Indices according to Apgar Score at 5 Minute

Apgar score at 5 minute	≤5 (n=9)	≥6 (n=85)	P
Corrected age (month)	13.89±2.47	13.84±8.42	NS
Gestational age (week)	32.79±4.97	34.25±4.04	NS
Birth weight (g)	2,227±1,033	2,195±894	NS
MDI	94.22±22.93	96.49±27.18	NS
PDI	100.33±20.46	93.33±23.04	NS

Abbreviations : MDI, Mental Developmental Index; PDI, Psychomotor Developmental Index; NS, non-significant

6. 신생아 소생술 여부에 따른 비교

양압 환기를 포함한 신생아 소생술을 시행하였던 32명의 환자 중 16명이 기관 삽관을 필요로 하였으며 심장마사지를 시행한 경우는 1례였다. 32명의 환자 중 1분 Apgar 점수가 5점 이하인 환자는 24명(24/32, 75.0%)이었으며, 5분 Apgar 점수가 5점 이하인 환자는 9명(9/32, 28.1%)이었다.

신생아 소생술을 시행한 군과 그렇지 않은 군 간에 MDI, PDI

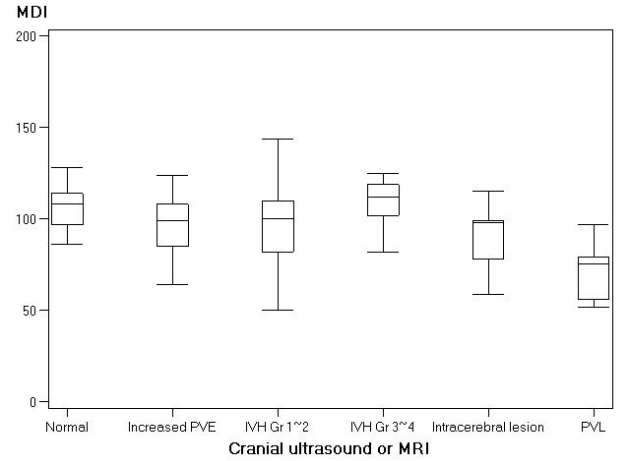


Fig. 2. Mental Developmental Index according to the findings of cranial ultrasound or magnetic resonance imaging (MRI). Abbreviations: MDI, Mental Developmental Index; PDI, Psychomotor Developmental Index; Increased PVE, Increased periventricular echogenicity; IVH Gr 1-2, Intraventricular hemorrhage grade 1-2; IVH Gr 3-4, Intraventricular hemorrhage grade 3-4; PVL, Periventricular leukomalacia

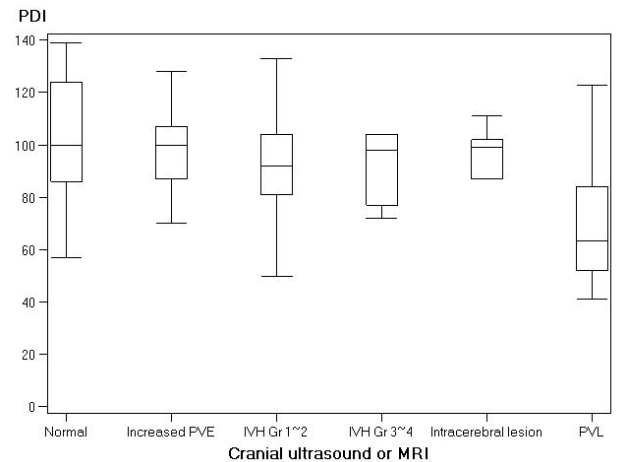


Fig. 3. Psychomotor Developmental Index according to the findings of cranial ultrasound or magnetic resonance imaging (MRI). Abbreviations: MDI, Mental Developmental Index; PDI, Psychomotor Developmental Index; Increased PVE, Increased periventricular echogenicity; IVH Gr 1-2, Intraventricular hemorrhage grade 1-2; IVH Gr 3-4, Intraventricular hemorrhage grade 3-4; PVL, Periventricular leukomalacia

Table 5. Mental and Psychomotor Developmental Indices in Relation to Neonatal Resuscitation

Neonatal resuscitation	Resuscitation (n=32)	No resuscitation (n=62)	P
MDI	93.81±31.17	97.55±24.25	NS
PDI	96.50±23.07	92.71±22.74	NS

Abbreviations : MDI, Mental Developmental Index; PDI, Psychomotor Developmental Index; NS, non-significant

Table 6. Multiple Linear Regression Analysis of Risk Factors Associated with Neurologic Outcomes

Risk factors	P (MDI)	P (PDI)
Very low birth weight	NS	<0.05*
Gestational age	NS	NS
Apgar score at 1 minute	NS	<0.05*
Apgar score at 5 minute	NS	NS
Cranial ultrasound or MRI	<0.05*	<0.001*
Neonatal resuscitation	NS	NS
Neonatal seizure	NS	NS
Congenital infection	NS	NS

Abbreviations : MDI, Mental Developmental Index; PDI, Psychomotor Developmental Index; NS, non-significant

*P-value < 0.05

는 유의한 차이가 없었다(Table 5).

7. 신생아 경련 유무에 따른 비교

신생아 경련이 있는 군과 없는 군 간에 MDI, PDI는 유의한 차이가 없었다.

9. 다중 선형 회귀분석

다중 선형 회귀분석상 MDI에 독립적으로 영향을 미치는 변수로는 뇌의 영상학적 검사 소견이 유의하였고, PDI는 뇌의 영상학적 검사 소견, 1분 Apgar 점수, 극소 저체중 출생아인 경우와 유의한 연관성을 보였다. 또한 MDI보다는 PDI가 뇌의 영상학적 검사 소견과 상관관계가 더 큰 것으로 나타났다(Table 6).

고 찰

국내 미숙아와 저체중 출생아의 비율은 각각 8.4%, 7.2%, 극소 저체중 출생아는 1.4%로 보고된 바 있고⁷⁾, Ma 등⁸⁾은 2000년에서 2001년 사이에 태어난 극소 저체중 출생아의 생존율을 92.1%로 보고하였으며, Lee 등¹⁾은 1996년부터 2004년 사이에 태어난 환아들을 대상으로 시행한 연구에서 극소 저체중 출생아의 생존율이 90.0%에서 97.1%로 증가하였고 뇌실주위 백색질 연화증의 비율은 14.5%, 16.0%, 7.2%로 감소하고 있음을 보고하였다. Washburn 등⁹⁾은 재태 연령 23주에서 27주 사이에 태어난 환아들을 대상으로 1990년대 초반기, 후반기로 나누어 시

행한 연구에서 생존율은 67%에서 71%로 증가하였으며 중증 발달 장애는 20%에서 14%로 감소하였음을 발표하였다.

미숙아 및 극소 저체중 출생아의 생존율이 증가함에 따라 발달 장애에 대한 위험인자 확인 및 추적 관리는 중요한 과제가 되고 있다. 또한 엄마의 교육 정도나 사회경제적 상태가 발달 장애에 영향을 미칠 수 있다는 보고들이 있고^{4, 10-12)}, 발달에 대한 관리가 도움이 될 수 있다고 보고되고 있다¹³⁾. 본 연구의 경우, 미숙아 및 극소 저체중 출생아 뿐 아니라 만삭아 중에서도 발달 장애에 대하여 고위험군인 환아들을 포함하여 연구를 진행하였다.

Lee 등¹⁾의 보고에 의하면 재태 연령 30주 미만, 1,000 g 미만아에서 발달 장애가 더 많았고, Farooqi 등¹⁴⁾은 스웨덴에서 재태 연령 23주에서 25주 사이로 출생한 환아에서의 10-12세 때 시행한 발달 평가에 대한 연구에서 정신적인 문제 및 학습 장애의 가능성이 높음을 보고하였다. Stoelhorst 등³⁾은 재태 연령 32주 미만의 환아를 대상으로 18개월, 24개월에 시행한 발달 검사에서 60%의 환아는 정상이었지만, 40%의 환아에서 중등도의 인지 발달 지연 및 운동 발달 지연을 보였고 이 중 6-7%에서 인지 발달과 운동 발달 모두 중증의 지연을 보였다고 하였다. 또한 Vohr 등⁴⁾은 초극소 저체중 출생아를 18개월에서 22개월 사이에 평가하였으며 이 중 37%에서 Bayley 발달 검사의 MDI가 70 미만, 29%에서 PDI가 70 미만이었으며, 9%에서 시각 장애, 11%에서 청각 장애가 있었다고 보고하였다. 본 연구에서는 추적 관찰이 가능하였던 재태 연령이 28주 미만인 환아와 초극소 저체중 출생아 수가 적어 통계적으로 의미를 따지기 어렵지만, 이런 환아의 경우 발달 지연의 예가 많음을 확인할 수 있었다. 추적 관찰이 가능하였던 초극소 저체중 출생아는 3례였고, 이 중 한 환아에서 MDI는 50점, PDI는 96점이었으며, 다른 한 환아는 MDI 76점, PDI 74점으로 2례에서 발달 지연을 보였고, 나머지 1례는 정상 MDI와 PDI를 보였다. 재태 연령 28주 미만의 환아 6례 중 MDI와 PDI 모두 85점 미만인 경우는 2례, MDI가 85점 미만인 경우가 2례(이 중 1례는 50점), PDI가 85점 미만인 경우가 1례(64점)로, MDI와 PDI가 모두 정상인 환아는 1례 뿐이었으며, 이들 모두 뇌실 내 출혈이나 뇌실주위 백색질 연화증은 없는 환아들이었다.

성별의 경우, 본 연구에서는 통계학적 차이가 없었으나 Hack 등¹⁵⁾, Vohr 등⁴⁾은 초극소 저체중 출생아를 대상으로 시행한 연구에서 남아의 경우 발달 장애의 가능성이 더 높다고 하였다. 또한 Whitaker 등¹⁶⁾은 저체중 출생아를 대상으로 한 연구에서 남아에서 운동 발달의 문제가 많다고 하였고, Marlow 등¹⁷⁾도 재태 연령 25주 미만의 환아에 대한 연구에서 대조군의 경우 남녀 간의 차이가 없었으나 환자군에서는 남아가 여아보다 인지 장애가 더 심하였다고 보고하였다.

Apgar 점수의 경우, Kang과 Lee¹⁸⁾는 재태 연령 및 5분 Apgar 점수가 발달 장애와 관련이 있었음을 보고하였고, 1분 Apgar 점수는 응급 심폐소생술의 필요성을 결정하는데 유의하나 예측하는 관련성이 없다고 하였다. Lee 등¹⁾은 5점 미만의

Apgar 점수가 신경학적 장애와 관련이 있었음을 보고하였다. 본 연구에서는 1분 Apgar 점수와 PDI 사이에 연관성을 보였다. 본 연구에 참여한 환아들의 경우 1분 Apgar 점수가 5점 이하인 환아들은 27명이었으나 5분 Apgar 점수가 5점 이하인 환아는 9명으로 이 중 7명은 1분 Apgar 점수 역시 5점 이하였다. 본 연구에 참여한 환아들의 경우 신생아 소생술 후 5분 Apgar 점수가 대부분의 환아에서 호전을 보였기 때문에 발달 지연과는 크게 관련이 없었던 것으로 생각된다.

Iype 등¹⁹⁾의 보고에 따르면 신생아 경련 대부분의 경우 발달 지연이나 신경 손상과는 관련이 없었고 뇌파 검사에서 극과가 저명할 경우 신경 발달의 이상과 관련이 있었다. 국내의 연구에서도 Lee 등²⁰⁾은 주산기 가사 환아들을 대상으로 시행한 연구에서 초기 뇌파 검사에서 전반적 이상을 보이는 경우 사망 혹은 발달 장애를 동반한 나쁜 예후를 보여, 예후를 예견하는 지표로 이용할 수 있다고 보고하였다. 본 연구에서도 뇌파 검사의 이상 소견을 보인 환아에서 심한 발달 지연을 보이는 경우가 많음을 확인할 수 있었다. 경련을 보인 5명의 환아 중 4명이 뇌파 검사에서 이상 소견을 보였고, 이 중 2명이 각각 MDI 59와 PDI 87, MDI 10과 PDI 41로 현저한 발달 지연을 보였다.

본 연구에서 뇌 초음파 및 자기 공명 검사 결과는 발달 장애와 유의한 연관성이 있었다. 그 중 뇌실주위 백색질 연화증에서 발달 장애의 위험이 가장 높았다. Van de Bor 등²¹⁾은 뇌실주위 백색질 연화증이 발달 장애의 가장 중요한 예측인자라 한 바 있으며, 국내에서도 Jeon 등²⁾은 초극소 저체중 출생아를 대상으로 시행한 연구에서 뇌성마비의 가장 큰 위험요인은 3도 이상의 고도 뇌실 내 출혈, 따라잡기 성장의 실패, 뇌실주위 백색질 연화증이라 하였다. Vohr 등²²⁾의 연구를 보면 뇌실주위 백색질 연화증이 있는 환아에서 MDI, PDI가 현저하게 낮음을 확인할 수 있다. 또한 Lee 등²³⁾은 뇌 자기 공명 검사에서 뇌실주위 백색질 연화증을 보인 미숙아에서 병변의 정도가 심할수록 발달의 지연 및 신경학적 후유증이 동반될 가능성이 높아진다고 하였다. D'Angio 등¹⁰⁾은 재태 연령 29주 미만 출생 환아들의 15세 추적 관찰에 대한 연구에서 뇌실 내 출혈 및 사회적 요인이 발달 장애의 가장 중요한 예후 인자라 하였으며, 뇌실 내 출혈이 없는 환아에 비하여 4도 뇌실 내 출혈이 있는 환아에서 신경학적 이상이나 뇌성마비가 현저하게 많음을 보고하였다. Patra 등²⁴⁾은 초극소 저체중 출생아에서 1도나 2도의 뇌실 내 출혈이 있는 경우 정상 뇌 초음파를 보인 경우보다 발달 장애가 많다고 하였다. 또한 De Vries 등²⁵⁾, Fily 등¹¹⁾, Woodward 등²⁶⁾의 연구에서도 뇌 초음파 및 자기 공명 검사 소견이 미숙아의 발달 장애를 예측하는데 가장 중요하다고 하였다. 본 연구에서는 영상학적 이상 소견이 MDI보다 PDI와 더 관련이 있는 것으로 나타났는데, Vohr 등²²⁾, O'Shea 등²⁷⁾의 연구에서도 같은 결과가 나왔으며, 이는 뇌실주위의 두뇌 구조가 지각-운동 통합, 감각 통합, 운동의 질 같은 PDI를 평가하는 기능과 관련이 있기 때문으로 보인다⁵⁾.

뇌실주위 백색질 연화증은 극소 저체중 출생아에서 신경학적

장애의 가장 흔한 기질적 요인이며, 이는 재태 연령 24주에서 32주 사이에 출생한 환아에서 가장 많고, 대뇌 허혈 및 감염에 의한 대뇌 백색질의 손상이 주요 원인이다²⁸⁾. 미숙아의 경우 신생아 집중 치료실로 입원할 가능성이 높고 신생아 호흡 곤란 증후군, 무호흡, 감염 등의 위험이 더 높으며, 이는 뇌실주위 백색질 연화증의 위험 요인들로 알려져 있다²⁸⁾. 본 연구에서 재태 연령 및 출생 체중, 신생아 소생술의 시행 여부가 통계적으로 의미는 없었고 Apgar 점수의 경우도 1분 Apgar 점수만이 PDI와 관련이 있었으나 이들 모두 이런 위험 요인을 동반하게 될 가능성이 높고, 신생아 초기의 저산소성 뇌손상의 가능성을 높이므로 뇌실주위 백색질 연화증의 가능성을 높일 수 있다고 생각된다. 또한 본 연구에서 선천성 감염은 1례 뿐이었고 발달 장애를 보이지 않았으나 자궁 내 감염 및 신생아기 감염은 발달 장애의 위험 요인이 될 수 있다는 보고들이 있다²⁹⁻³¹⁾. 본 연구에서 뇌실주위 백색질 연화증을 보인 환아는 9례(9.6%)였으며, 이 중 2례를 제외한 7례가 모두 MDI, PDI에서 발달 지연을 보였다. 이 중 4례에서는 MDI와 PDI 모두 60점 이하로 심한 발달 지연을 보였으며, 나머지 3례의 경우 MDI는 모두 79점이었으며 2례에서 PDI가 69점 이하로 심한 발달 지연을 보였다. 3도 이상의 뇌실 내 출혈을 보인 환아는 12례(12.8%)였고, 이 중 MDI, PDI 모두 85점 미만인 경우는 2례, MDI가 85점 미만인 경우는 2례, PDI가 85점 미만인 경우는 1례이었다.

신생아 집중 치료의 발달로 고위험 신생아들의 생존율이 높아짐에 따라 발달 장애에 대한 조기 발견 및 적절한 치료의 필요성이 증대되고 있어 여러 위험 인자에 대하여 알아보았다. 다중 선형 회귀분석에서 뇌의 영상학적 검사 소견이 MDI에 독립적으로 영향을 미치는 변수였고, PDI에 독립적으로 영향을 미치는 변수는 뇌의 영상학적 검사 소견 및 1분 Apgar 점수, 극소 저체중 출생아였다. 발달 장애의 예후와 가장 관련이 깊은 예측 인자는 뇌의 영상학적 검사 소견이었다. 그 중에서도 뇌실주위 백색질 연화증 환자군의 경우 다른 환자군에 비하여 의미 있게 낮은 Bayley 점수를 보였고, 특히 PDI에서 연관성이 더 깊었다. 기관지폐 이형성증 및 출생 후 스테로이드의 사용^{3, 4, 22, 32)}, 인공 호흡기 치료^{1, 16, 22, 33)} 등이 발달 장애와 관련이 있다는 보고도 있으나, 본 연구에서는 이에 대한 조사는 시행하지 못하였다. 고위험 신생아의 경우 Bayley 발달 검사를 통해 분석하였을 때 뇌의 영상학적 검사 소견상 이상이 있는 경우 발달 장애의 가능성이 가장 높고, 그 외의 위험 요인에 대해서도 주기적인 추적 관찰이 중요할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 신생아 집중치료술이 발달함에 따라 미숙아 및 극소 저체중 출생아 등의 고위험 신생아의 생존율이 크게 향상되었다. 따라서 이러한 고위험 신생아의 생존율 향상과 더불어 생존 환아에서 발육 지연, 뇌성마비, 청력 저하 등 신경학적 발달 이상을

보이는 환아의 수도 증가하여 이들 환아들의 이상을 보다 조기에 발견하기 위해 추적 관찰의 필요성이 증대되고 있다. 저자들은 신생아 집중 치료실에서 치료 후 퇴원한 환아 중 위험한 주산기 인자들로 인하여 발달 이상의 위험도가 상대적으로 높아 고위험 신생아로 추적 관리를 받고 있는 환아에서 Bayley 발달 검사를 이용하여 발달 이상의 위험 인자를 확인하기 위하여 연구를 시행하였다.

방법 : 2002년 1월부터 2005년 11월까지 인제대학교 의과대학 상계백병원 신생아 집중 치료실에 입원하였던 신생아 중에서 퇴원 후 외래에서 추적 관리하였던 환아 중 Bayley 발달 검사를 시행한 94례를 대상으로 하였다. 연구 대상은 32주 미만의 제대 연령, 극소 저체중 출생아, 5점 이하의 Apgar 점수, 뇌 초음파 및 자기 공명 검사상 뇌실 내 출혈 혹은 뇌실주위 백색질 연화증 등의 이상, 신생아 소생술을 시행한 경우, 신생아 경련 또는 선천성 감염 중 한 가지 이상의 요인이 있었던 환아이다. 대상 환아들의 발달 검사로 Bayley 발달 검사(Bayley Scales of Infant Development II)를 임상심리치료가사가 시행하였고, MDI와 PDI를 분석에 이용하였다.

결과 : 뇌 초음파 및 자기 공명 검사는 MDI, PDI와 각각 통계적인 연관성을 보였으며($P < 0.05$, $P < 0.001$), 뇌실주위 백색질 연화증의 경우 MDI는 70.10 ± 28.68 , PDI는 69.70 ± 24.91 로 의미 있게 낮은 점수를 보였다. MDI보다 PDI가 뇌의 영상학적 검사 소견과 상관관계가 더 큰 것으로 나타났다. PDI는 1분 Apgar 점수 및 극소 저체중 출생아와도 유의한 상관관계가 있었다($P < 0.05$, $P < 0.05$). Bayley 발달 검사 결과는 성별, 제대 연령, 신생아 소생술 여부, 신생아 경련과 유의한 연관성이 없었다.

결론 : 신생아 집중 치료실에서 치료받은 고위험 신생아를 추적 관찰하며 Bayley 발달 검사를 시행하였을 때, 검사 결과에 독립적으로 영향을 미치는 위험 인자는 뇌의 영상학적 검사 소견, 1분 Apgar 점수 및 극소 저체중 출생아였다. 그 중 뇌의 영상학적 검사 소견상 이상이 있는 경우 발달 장애의 가능성이 가장 높고, 그 외의 위험 요인에 대해서도 주기적인 추적 관찰이 중요할 것으로 생각된다.

References

- Lee SK, Lee JH, Lee SG. Changes of neurodevelopmental outcomes and risk factors of very low birth weight infants below 1,500 g, in the last 10 years. *Korean J Pediatr* 2006; 49:1050-5.
- Jeon GW, Kim MJ, Kim SS, Shim JW, Chang YS, Park WS, et al. Improved survival rate with decreased neurodevelopmental disability in extreme immaturity. *Korean J Pediatr* 2007;50:1067-71.
- Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, van Zwieten PH, Feenstra J, Zwinderman AH, et al. Developmental outcome at 18 and 24 months of age in very preterm children: a cohort study from 1996 to 1997. *Early Hum Dev* 2003;72: 83-95.
- Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000;105:1216-26.
- Bayley N. Bayley scales of infant development. 2nd ed. San Antonio: TX Psychological Co, 1993.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
- Shin SM, Chang YP, Lee ES, Lee YA, Son DW, Kim MH, et al. Low Birth Weight, Very Low Birth Weight Rates of Newborn Infants in Korea. *J Korean Soc Neonatol* 2005; 12:233-7.
- Ma TH, Lee YK, Kim KA, Ko SY, Kim MJ, Shin SM. Outcome of very low birth weight infants in past 2 years at Samsung Cheil Hospital. *J Korean Soc Neonatol* 2003;10: 7-13.
- Washburn LK, Dillard RG, Goldstein DJ, Klinepeter KL, deRegnier RA, O'Shea TM. Survival and major neurodevelopmental impairment in extremely low gestational age newborns born 1990-2000: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr* 2007;7:20.
- D'Angio CT, Sinkin RA, Stevens TP, Landfish NK, Merzbach JL, Ryan RM, et al. Longitudinal, 15-year follow-up of children born at less than 29 weeks' gestation after introduction of surfactant therapy into a region: neurologic, cognitive, and educational outcomes. *Pediatrics* 2002;110: 1094-102.
- Fily A, Pierrat V, Delpierre V, Breart G, Truffert P. Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the population-based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort. *Pediatrics* 2006;117:357-66.
- Delobel-Ayoub M, Kaminski M, Marret S, Burguet A, Marchand L, N'Guyen S, et al. Behavioral outcome at 3 years of age in very preterm infants: the EPIPAGE study. *Pediatrics* 2006;117:1996-2005.
- Als H, Gilkerson L, Duffy FH, McAnulty GB, Buehler DM, Vandenberg K, et al. A three-center, randomized, controlled trial of individualized developmental care for very low birth weight preterm infants: medical, neurodevelopmental, parenting, and caregiving effects. *J Dev Behav Pediatr* 2003;24: 399-408.
- Farooqi A, Hagglof B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Mental health and social competencies of 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks of gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics* 2007;120:118-33.
- Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992-1995. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154: 725-31.
- Whitaker AH, Feldman JF, Lorenz JM, Shen S, McNicholas F, Nieto M, et al. Motor and cognitive outcomes in non-disabled low-birth-weight adolescents: early determinants.

- Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:1040-6.
- 17) Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352:9-19.
 - 18) Kang JW, Lee KS. Prognostic factors of developmental delay in premature infants. *J Korean Child Neurol Soc* 2007;15:67-74.
 - 19) Iype M, Prasad M, Nair PM, Geetha S, Kailas L. The newborn with seizures -- a follow-up study. *Indian Pediatr* 2008;45:749-52.
 - 20) Lee JU, Choi WJ, Kim CS, Lee SL, Kim JS. The significance of the early electroencephalographic findings in severely asphyxiated newborn infants. *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:784-8.
 - 21) van de Bor M, den Ouden L, Guit GL. Value of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in predicting neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Pediatrics* 1992;90:196-9.
 - 22) Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005;116:635-43.
 - 23) Lee HJ, Park SH, Na KH, Park SY, Kim EY, Kim KS, et al. Developmental assessment of preterm infants at two years of age with periventricular leukomalacia. *J Korean Soc Neonatol* 2002;9:167-75.
 - 24) Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minich N, Hack M. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 2006;149:169-73.
 - 25) De Vries LS, Van Haastert IL, Rademaker KJ, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr* 2004;144:815-20.
 - 26) Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2006;355:685-94.
 - 27) O'Shea TM, Kuban KC, Allred EN, Paneth N, Pagano M, Dammann O, et al. Neonatal cranial ultrasound lesions and developmental delays at 2 years of age among extremely low gestational age children. *Pediatrics* 2008;122:e662-9.
 - 28) Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol* 2006;30:81-8.
 - 29) O'Rourke D, Bradley L, King MD, Ryan S. Leukoencephalopathy with anterior temporal cysts due to congenital CMV infection diagnosed retrospectively. *J Neuroimaging*. 2008, Sep 22. [Epub ahead of print]
 - 30) Adams-Chapman I, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:290-7.
 - 31) Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357-65.
 - 32) Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F134-40.
 - 33) Whitaker AH, Feldman JF, Van Rossem R, Schonfeld IS, Pinto-Martin JA, Torre C, et al. Neonatal cranial ultrasound abnormalities in low birth weight infants: relation to cognitive outcomes at six years of age. *Pediatrics* 1996;98:719-29.