신생아 허혈성 저산소뇌병증에서 저체온 치료의 장기 예후

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

김지훈 · 이준희 · 문청준 · 염숙경 · 윤영아 · 빈중현 · 성인경

Long Term Outcome after Therapeutic Hypothermia in Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy

Purpose: Therapeutic hypothermia is known to improve neurologic outcomes in hypoxic-ischemic encephalopathy(HIE) newborns. To the best of our knowledge, no report exists on the long term neurologic outcomes of HIE newborns who received therapeutic hypothermia in Korea, and we decided to conduct a study to evaluate these outcomes.

Methods: A chart review was performed for 154 patients who were diagnosed with HIE at the neonatal intensive care unit of Seoul St. Mary's hospital from April 2012 to July 2014. We compared newborns who have treated therapeutic hypothermia with newborns who have not due to more than 6 hours after birth. Outcomes were verified with magnetic resonance imaging (MRI), electroencephalogram (EEG), and neurologic assessment using the Korean Ages and Stages Questionnaires (K-ASQ), Infant Toddler checklist (ITC) at the outpatient clinic.

Results: Among 154 newborns, 117 underwent the 18 month-neurologic examination. Among these newborns, 56 received therapeutic hypothermia treatment and 61 did not. At 18 month neurological examination, developmental delay was observed in six of 56 newborns with therapeutic hypothermia and seven of 22 newborns without therapeutic hypothermia ($P=0.04$).

Conclusion: If therapeutic hypothermia is accompanied with early diagnosis, active neurologic status monitoring, and hemodynamic status monitoring, therapeutic hypothermia may be helpful for the prognosis of HIE in newborns.

Key Words: Hypothermia, Hypoxia-Ischemia, Brain, Infant, Newborn

Ji Hoon Kim, MD, Joon Hee Lee, MD, Cheong Jun Moon, MD, Sook-Kyung Yum, MD, Young-Ah Youn, MD, Joong Hyun Bin, MD, In Kyung Sung, MD

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea

Submitted: 19 September, 2016

Revised: 10 October, 2016

Accepted: 10 October, 2016

Correspondence to Cheong Jun Moon, MD
Department of Pediatrics, Seoul St. Mary's Hospital,
College of Medicine, The Catholic University of Korea,
505 Banpo-Dong, Seocho-Gu, Seoul 06591, Korea
Tel: +82-2-2258-3046, Fax: +82-2-537-4544
Email: pedmoon@catholic.ac.kr

서론

신생아 허혈성 저산소뇌병증(hypoxic-ischemic encephalopathy; HIE)은 신생아 가사가 원인이 되어 호흡곤란, 근긴장도 저하, 의식변화, 원시반사 소실, 경련, 수유 장애와 같은 이상 신경 행동학적 소견을 보이는 상태이다^{1,2)}. HIE로 진단된 신생아들의 사망률은 높은 것으로 알려져 있다^{1,2)}. 또한 HIE는 인지, 행동, 기억 영역에서 발달 지연과 연관 있다고 알려져 있다³⁻⁵⁾. 저체온 치료(therapeutic hypothermia)는 허혈성 저산소 상태에서 손상 받은 신경 세포의 회복을 향상시키는 치료법이다^{6,7)}. 저체온 치료가 HIE 신생아의 사망률과 단기 신경학적 예후를 개선한다는 것은 과거 여러 연구를 통해 밝혀졌으며, 장기 신경학적 예후에 대한 연구는 현재 활발히 진행되고 있다^{1,5,8-10)}.

National Institute of Child Health and Human Development에서 Shankaran 등⁹⁾

이 진행한 연구에서는 저체온 치료가 HIE 신생아의 18개월 신경학적 예후를 개선한다고 발표하였으며, Azzopardi 등¹⁰⁾이 보고한 발표에서는 저체온 치료가 사망이나 심각한 장애는 감소시키지 않지만 생존환아에서 장기 신경학적 예후를 향상시킨다고 보고하였고, Jacobs 등¹¹⁾은 저체온 치료가 24개월 시점에서 사망률과 주요 감각 신경 장애의 위험을 감소시킨다고 보고하였다. 이렇듯 HIE 신생아에서 저체온 치료와 관련하여 장기 예후에 대한 연구는 많이 이루어 졌으나 대부분이 다기관 연구였고^{1,9-14)} 해외에서의 보고는 많지만 아직 국내에서의 보고가 없었다. 우리는 HIE로 진단된 후 저체온 치료를 받았던 신생아와 받지 않았던 신생아들의 비교를 통해 저체온 치료의 장기 신경학적 예후를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2012년 4월부터 2014년 7월까지 서울성모병원 신생아 중환자실에서 HIE로 진단 받았던 신생아들을 대상으로 연구를 진행하였다. 연구는 의무기록을 후향적으로 조사하였고, Institutional Review Board of the Catholic Medical Center의 승인을 받고 연구를 진행 하였다(승인번호: KC16RISI0503).

본원에서는 HIE 진단을 받은 신생아 중 출생 주수가 35주 이상이면서, 출생 체중이 2,000 g 이상이고, 출생 6시간 이내에 HIE 진단을 받은 신생아를 저체온 치료 적용(inclusion criteria)의 첫 번째 원칙으로 정했다. 첫 번째 적용 기준을 만족하는 신생아들 중에서 출생 당시 호흡 상태가 좋지 않아 기관내 삽관 후 10분 이상의 호흡 보조가 필요 했거나 첫 1시간 이내 시행한 혈액 가스 검사에서 pH 7.0 이하 또는 염기 결핍(base deficit) 16 mmol/L 이상을 만족하면서, 신경학적 검사에서 sarnet stage II-III에 해당하거나 신생아 발작이 있었던 아이를 대상으로 저체온 치료를 진행하였다. 본 기준은 이전에 이루어졌던 연구^{9,10)}를 참고하여 본 기관에서 세운 적응증으로, 구체적인 적응증을 정리하였다(Table 1). 출생 6시간이 지났거나, 재태연령 35주 미만이거나, 출생 체중 2,000 g 미만이거나, 선천성 기형이 있거나, 대사 질환, 과다 출혈, 심각한 지속적 폐고혈압이 있는 경우는 저체온 치료에서 제외하였다.

전신 저체온 기기(whole body cooled, Blanketrol III Hyper-

Hypothermia System, Cincinnati Sub-Zero, Cincinnati, OH)와 저체온 모자(selective head cool cap, Olympic cool-cap system, Natus medical Inc., seattle WA)를 이용하여 저체온 치료를 시행하였으며 기기 선택은 무작위로 하였다. 두 치료법은 Gluckman 등¹²⁾에 의해 예후에 차이가 없음이 보고되었다. 체온은 중심 체온을 기준으로 측정 하였고, 전신 기기는 $33.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 모자는 $34.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 를 목표 체온으로 하였다. 저체온 치료는 72시간 동안 시행하였고, 진정제(fentanyl)로 진정 상태를 유지하였으며, 인공 호흡기를 이용하였고, 금식 상태를 유지하며 비경구영양으로 영양공급을 하였다. 저체온 치료 도중 예상치 못한 대량 출혈이 있거나, 조절되지 않는 지속적 폐고혈압 등의 합병증이 있는 경우 치료를 중단하였다. 저체온 치료가 끝난 뒤로는 1시간에 0.5도씩 서서히 체온을 올려 정상 체온이 되도록 하였다. 저체온 치료를 시행하는 중에 경련의 발생을 감시하기 위해 진폭 통합뇌파(amplitude integrated electroencephalogram; aEEG) 감시를 시행하였고, 뇌발작 발생 시 항경련제를 투여 하여 적극적으로 치료하였다.

저체온 치료의 시행 여부와 상관없이 HIE로 진단된 모든 신생아의 정확한 신경학적 평가를 위해 생후 5일 이내에 뇌파검사(electroencephalogram; EEG), 생후 10일 이내에 뇌 자기공명영상검사(magnetic resonance imaging; MRI)를 시행하였다. 청력은 생후 1달 이내에 청각 유발 전위검사(auditory evoked-potential; AEP)를 통해 확인하였다. 모든 아이들은 생후 2개월부터 재활치료를 같이 병행하였다. 18개월에 한국형 영유아 발달검진표(Korean Ages and Stages Questionnaires; K-ASQ), 영유아 검진표(Infant Toddler checklist; ITC)를 통해 신경학적 평가와 함께 신경학적 예후를 확인하였다.

본 연구를 위해 HIE 진단을 받은 신생아를 저체온 치료군과 비치료군으로 분류 하고 성별, 출생체중, 재태 연령, 아프가 점수(apgar score), 분만실에서 소생술 여부, 산모의 과거력, 임상적인 경련여부, HIE로 인한 심장합병증의 동반여부, 총 재원일수, 퇴원 시 산소 지참 여부, 뇌파 결과, 뇌 MRI 결과, 18개월 시점의 K-ASQ, ITC 문진 등에 대한 임상 정보를 획득하였다.

저체온 치료를 받지 않은 신생아들 중 Sarnet stage I으로 저체온 치료의 적응증을 만족하지 못한 신생아는 stage의 차이가 예후에 영향을 미칠 것으로 생각되었다. 대사질환, 과다 출혈, 심각한 지속적 폐고혈압과 같이 저체온 치료의 금기였던 환아들은 상기 상태가 예후에 역시 영향을 미칠 것으로 생각되었다. 그래서 본 연구에서는 Sarnet stage II-III였지만 생후 6시간이 지나 저체온 치료를 받지 못한 환아들과 저체온 치료를 받은 환아들을 비교 분석하였다.

18개월 시점에 시행한 K-ASQ, ITC 문진에서 하나 이상의 항목에서 유의미한 이상소견이 관찰되거나, 18개월 시점에 뇌성마비로 진단된 환아들을 발달 장애가 있는 것으로 생각하였다.

명목 변수에 대해서 교차분석(카이제곱)을 이용하였고, P 값은 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판단하였고, 통계분석은 IBM SPSS statistics 20을 사용하였다.

Table 1. Inclusion Criteria of Therapeutic Hypothermia

>35 weeks of gestation, birth weight >2,000 g
and < 6 hours after birth
presence of acute perinatal event
plus
>1 of
pH $\leq$ 7.0 or Base deficit $\geq$ 16 mmol/L
Apgar score <5 at 10 minutes after birth
Continued respiratory support at 10 minutes after birth
plus
>1 of
Neurologic examination: sarnet stage II-III
Neonatal seizure(clinico-electrographic)

결과

2012년 4월에서 2014년 7월까지 서울성모병원에 입원하였던 모든 신생아들 중에서 총 154명의 신생아가 HIE로 진단 받았다. 이 중 70명이 저체온 치료를 받았고, 84명은 저체온 치료를 받지 않았다. 저체온 치료를 받지 않은 61명 중 22명은 생후 6시간이 지나서 HIE 진단을 받았고, 31명은 sarnet stage I으로 평가 되었으며, 8명은 과다 출혈, 심각한 지속적 폐고혈압 등의 이유로 저체온 치료를 받지 않았다. 저체온 치료를 시행한 70명의 신생아 중에서 2명이 치료 중 발생한 과다 폐출혈로 치료를 끝마치지 못하고 사망하였다.

신생아들의 기본적인 임상양상을 정리하였다(Table 2). 치료받은 군과 생후 6시간이 지나서 치료를 받지 않은 군을 비교하였을 때 제태연령($P=0.081$), 출생체중($P=0.236$), 성별($P=0.744$), 산모 나이($P=0.576$)는 유의미한 차이가 확인되지 않았다. 원내출생 여부는 치료를 받은 군에서 62.9%, 받지 않은 군에서 30.4%로 저체온 치료를 받은 군에서의 비율이 더 높았으며($P=0.024$), 치료를 받은 군에서 자연분만의 비율이 72.9%로 치료 받지 않은 군의 39.1%에 비해 더 높았다($P=0.032$). 산모의 배속에 있을 때 태아가사(fetal distress)가 확인된 환아는 각각 37.1%, 4.3%로 치료를 받은 군에서 더 높게 나타났다($P=0.005$). 1분 아프가 점수와 5분 아프가 점수가 각각 5점 미만인 신생아의 비율 역시 저체온 치료를 받은 군에서 유의미하게 더 높게 나타났다($P=0.001$, $P=0.001$). 저체온 치료를 받은 신생아에서 출생 후 저체온 치료 시행까지는 평균 2.99 ± 2.0 시간이 소요되었다.

저체온 치료를 하는 동안의 임상경과를 정리하였다(Table 3). 저체온 치료 중 임상적인 경련의 여부는 두 군에 차이가 없었으나($P=0.811$), 퇴원 시 AED 개수는 두 군에서 유의미한 차이를 보였다($P=0.004$). 신생아 시기에 신경학적 평가의 가장 좋은 척도라고 할 수 있는 완전

경관 수유가 시작된 시점은 두 군에서 차이를 보이지 않았으며($P=0.519$), 두 군에서 입원기간의 차이도 없었다($P=0.326$).

생후 5일 이내 시행한 EEG, 생후 10일 이내 시행한 뇌 MRI와 생후 1개월 이내 시행한 AEP 검사 결과를 정리하였다(Table 4). 저체온 치료를 받은 신생아들은 모두 뇌파 검사를 시행하였으며, 그 중 36명(52.9%)이 비정상 소견을 보였다. 단독 배경파 이상(isolated background abnormality)을 보인 신생아는 총 5명인데, 그 중에서 2명은 억제 배경파(suppression background)를 보였다. 배경파는 정상이나 부분적인 뇌전증적 방전(epilepticform discharge)이 관찰된 신생아가 28명이었다. 2명의 신생아에서는 저전위 배경파와 함께 뇌전증적 방전이 확인되었다.

생후 6시간이 지나 저체온 치료를 받지 못한 신생아 23명 중에서는 20명이 뇌파검사를 시행하였고, 그 중 9명(45.0%)에서 비정상 소견을 보였다. 1명은 suppression background를 보였으며, background는 정상이나 부분적인 epilepticform discharge가 관찰된 신생아가 5명이었다. 두 군을 비교해 보았을 때 비정상 EEG를 보인 비율은 유의미한 차이를 보이지 않았다($P=0.491$).

뇌 MRI 검사에는 저체온 치료를 받은 신생아들에서 3명을 제외한 총 67명이 시행하였으며, 그 중 40명(59.7%)에서 HIE 병변이 관찰되었다. 생후 6시간이 지나 저체온 치료를 받지 못한 환아는 2명을 제외한 21명이 시행하였으며, 이 중 11명에서 HIE 병변이 확인되었다. 두 군을 비교해 보았을 때 HIE 병변이 확인된 비율 역시 유의미한 차이를 보이지 않았다($P=0.628$).

AEP를 생후 1개월 이내에 시행하였으며, 저체온 치료를 받은 신생아들은 이상 소견(상부 뇌줄기 병변: upper brain stem lesion)을 보인 2명 이외에는 모두 정상 소견을 보였다. 이상 소견을 보인 두 명도 추후 추적 검사에서 정상이 확인되었다. 생후 6시간이 지나 저체온 치료를 받지 못한 환아 중 1명에서 이상 소견이 관찰되었으며, 역시 추후 추적 검사에서 정상이 확인되었다.

Table 2. Patient Characteristics and Clinical Manifestations

	With TH (n=70)	Without TH >6 hours (n=23)	P value
Birth place (inborn) (%)	44 (62.9)	7 (30.4)	0.024
Gestational age (weeks)	39.3 $\pm$ 1.2	38.6 $\pm$ 2.0	0.081
Birth weight (g)	3213.9 $\pm$ 354.6	3102.3 $\pm$ 344.1	0.236
Sex (male) (%)	42 (60.0)	13 (56.5)	0.744
Maternal age (years)	32.3 $\pm$ 4.0	31.5 $\pm$ 7.5	0.576
Intra-partum complications			
Fetal deceleration (%)	26 (37.1)	1 (4.3)	0.005
Maternal hemorrhage (%)	1 (1.4)	0 (0.0)	1.000
Preeclampsia (%)	3 (4.3)	0 (0.0)	1.000
Delivery mode			
Vaginal (%)	51 (72.9)	9 (39.1)	0.032
Apgar score <5 at 1 min (%)	26 (40.0)	0 (0.0)	0.001
Apgar score <5 at 5 min (%)	6 (10.0)	0 (0.0)	0.001
Resuscitation at delivery room (%)	25 (35.7)	22 (95.7)	0.001
Initial pH	7.30 $\pm$ 0.1	7.35 $\pm$ 0.1	0.007
Initial base deficit	-7.2 $\pm$ 4.0	-4.7 $\pm$ 5.5	<0.001
Initial DIC positive (%)	41 (58.6)	7 (30.4)	0.016

Values are expressed as mean $\pm$ standard deviation or number (%) of infants.
TH, therapeutic hypothermia; DIC, disseminated intravascular coagulation.

Table 3. Hospital Course

	With TH (n=70)	Without TH >6 hours (n=23)	P value
Clinical seizure (%)	53 (75.7)	14 (60.9)	0.811
The number of AED (number)	1.76 $\pm$ 1.0	0.95 $\pm$ 0.9	0.004
Discharge with AED (%)	61 (87.1)	13 (56.5)	0.006
Hospital day (day)	13.56 $\pm$ 7.5	11.73 $\pm$ 5.4	0.326
Time to full feeding (day)	8.71 $\pm$ 3.7	6.32 $\pm$ 3.3	0.519
Discharge with O2 (%)	9 (12.9)	0 (0.0)	1.000

Values are expressed as mean $\pm$ standard deviation or number (%) of infants.
TH, therapeutic hypothermia; DIC, disseminated intravascular coagulation.

Table 4. Table 4. Results of EEG, Brain MRI and AEP

	With TH (n=70)	Without TH >6 hours (n=23)	P value
Abnormality on EEG, within 5 days (%)	36/70 (51.4)	9/20 (45.0)	0.491
HIE lesions in brain MRI, within 7 days (%)	40/67 (59.7)	11/21 (52.3)	0.628
Abnormality on AEP (%)	2/70 (2.9)	1/23 (4.3)	0.726

Values are expressed as mean $\pm$ standard deviation or number (%) of infants.
EEG, electroencephalography; MRI, magnetic resonance imaging; AEP, auditory evoked potentials; TH, therapeutic hypothermia; HIE, hypoxic ischemic encephalopathy.

HIE로 진단된 신생아 중 추적 조사 탈락되지 않고 생후 18 개월에 신경학적 평가를 받은 신생아는 저체온 치료군 70명 중 56명, 비치료군 84명중 61명이었다. 저체온 치료를 받은 환자 중에서 3명은 발화적(speech)영역에 단독 발달 지연을 보였고, 1명은 발화와 상징적(symbolic) 부분에서 발달 지연이 관찰되었으며, 1명은 발화와 개인-사회적(personal-social) 부분에서 발달 지연이 관찰되었다. 1명의 환아는 뇌실 내 출혈(intraventricular hemorrhage; IVH) grade IV로 뇌실 복강내 단락(ventriculoperitoneal shunt; V-P shunt) 후 최종 뇌성마비를 진단 받은 상태이다. 저체온 요법을 받은 총 68명의 환자 중 8.8%인 6명의 환자에서 발달지연이 확인되었고, 18개월 추적 검사에 참여한 환아들을 기준으로 하면 10.7%이다. 뇌성마비의 비율은 1.8%이다.

생후 6시간 이후 진단으로 치료를 받지 않은 환자에서는 2명이 발화와 사회 부문에서 발달 지연을 보였고, 3명이 대근육 운동(gross motor) 부문에서, 1명은 소근육 운동(fine motor) 부문에서, 1명은 발화에서 각각 발달 지연이 관찰되었다. 치료 받지 않은 총 22명의 환자 중 31.8%인 6명의 환자에서 발달지연이 확인되었고, 18개월 추적 검사에 참여한 환아들을 기준으로 하면 36.8%이다. 생후 18개월 신경학적 평가에서 치료를 받은 56명 중 6명에서, 생후 6시간 이후 진단으로 치료를 받지 않은 22명 중 7명에서 발달 지연이 관찰되었다($P=0.04$) (Table 5).

고찰

HIE 신생아의 신경학적 예후를 개선하기 위한 연구는 다양하게 이루어졌다. 장기 예후에 대해서는 각 연구마다 상이한 차이가 있는데, Shankaran 등⁹⁾이 시행한 연구에서는 저체온 치료를 시행한 102명의 환자들 중에서 24명(24%)이 사망하였고, 15명(15%)이 뇌성마비로 진단되었고, 실명 5명, 심각한 청신경 손상이 3명으로 보고되었다. TOBY trial에서는 저체온 치료를 시행한 HIE 환자 163명 중에 18-24개월 시점에서 사망이 42명(26%), 뇌성마비 33명(28%), 청각 손상 4명, 실명 8명이 보고되었다¹⁰⁾. Azzopardi 등¹⁴⁾이 6-7세에 163명을 follow up 하여 발표한 논문에서는 47명이 사망하였고, 21명이 뇌성마비였다. Jacobs 등¹¹⁾이 시행한 연구에서는 107명의 환자 중에 27명(25%)이 사망하였고, 21명(26.6%)이 뇌성마비로 진단되었으며, 실명 1명, 난청 2명이 보고되었다.

본 연구에서 저체온 치료를 시행한 군을 살펴보면 치료 도중 2명이 사망하였으나, 다른 연구에서 보고 되었던 저체온 치료 시행 후 실명, 난청 등의 후유증은 관찰되지 않았고, 환자 1명(1.8%)이 뇌성마비로 진단되었다.

본 연구에서는 생후 6시간이 지나서 저체온 치료를 받지 못한 환자군만을 저체온 치료를 받은 군과 비교하였는데 서두에서 언급하였듯이 sarnet stage I인 경우에는 저체온 치료를 받은 군의 sarnet stage II-III와 비교해서 HIE 손상 정도에 차이가 있기 때문이다. 과다 출혈, 심각한 지속적 폐고혈압 등의 이유로 저체온 치료를 받지 않은 군의 경우에도 상기와 같은 상황들이 장기 신경학적 예후에 영향을 미칠 수 있는 변수라고 생각하여 제외하였다.

두 군을 비교를 해보면 분만 형태, 분만실에서 소생술 시행 여부, 아프가 점수가 5점 미만이었는지 여부에서 유의미한 차이를 보였다. 이는 6시간이 지나서 저체온 치료를 받지 못하였던 환아들이 대부분 원외 출생 환아였고, 전원을 보냈던 산부인과마다 분만 전 산모에 대한 감시 과정이 다르고, 출생 후 각기 다른 의사에 의해 환자의 초기 평가 및 처치가 이루어지면서 발생한 편차로 생각된다.

6시간 지나서 저체온 치료를 받지 않은 군과 저체온 치료를 받은 군의 생후 18개월 발달 지연을 비교하였을 때 저체온 치료를 받은 군의 신경학적 예후가 더 좋은 결과를 보였는데, 치료를 하였던 군은 앞서 고찰에서 언급하였던 다른 연구들과 비교하여 장기 신경학적 예후가 더 좋은 결과를 보였다. 첫 번째 이유로 저체온 치료의 빠른 적용을 생각해 볼 수 있다. Guillet 등¹⁵⁾과 Thoresen 등¹⁶⁾은 저체온 치료의 빠른 적용이 신경학적 예후를 개선한다고 보고 하였으며, 특히 Youn 등¹⁷⁾은 1시간 이내 저체온 치료를 시작한 아이들에서 단기 신경학적 예후가 좋았다고 보고하였다. 본 연구에서의 치료 시작 시간은 출생 후 평균 2.98시간으로, 이전 연구들이 6시간 이내로 저체온 치료를 시행하는 것을 기준으로 제시 한 것과 비교하였을 때 진단과 치료가 빠르게 진행되었다고 할 수 있다.

두 번째로 과다 저체온 적용(overcooling)과 미달 저체온 적용(undercooling)을 최소화한 것을 생각해 볼 수 있다. 과다 저체온 적용은 혈액동학적인 악영향을 미치고, 미달 저체온 적용은 치료 효과를 감소시킨다^{18,19)}. 본 연구에서 1시간 간격으로 체온을 측정하여 체온의 변동 폭을 줄여 중심 체온의 변동을 최소화 한 것이 좋은 결과의 원인 중 하나로 생각한다.

세 번째로 저체온 치료 중 aEEG 감시를 통한 적극적인과 적절한 뇌 발작 관리가 도움이 되었으리라 생각한다²⁰⁾.

각 기관 신생아 중환자실에 따라 저체온 치료의 숙련도와 합병증에 대한 감시 등에서 차이점이 발생할 수 있는데, 본 연구는 단일기관 연구로서 발생할 수 있는 차이들을 최소화한 연구이고, HIE 신생아에서 신경학적 장기 예후를 국내 처음으로 확인하였다는 점에서 의의가 있다고 할 수 있다. 하지만 이전 대다수의 논문들에서 사용한 Bayley 영아 발달 척도(Bayley Scales of Infant Development)를 이용한 연구가 아니라는 점에서 이전 연구 결과들과 직접적인 비교를 하기 힘들다는 제한점이 있다.

결론적으로 본 연구를 통해 저체온 치료는 18개월 신경학적 예후를 개선한다는 것을 확인 할 수 있었다. 그리고 HIE를 좀더 빠르게 진단하여, 저체온 치료를 좀 더 빠르게 적용하고, 뇌파 감시 등과 같은 기계를 적극적으로 사용한다면 예후 향상에 더 도움이 될 것으로 기대된다.

Table 5. Developmental Delay on 18 Month

	With TH* (n=70)	Without TH >6 hours (n=23)
No developmental delay (%)	50 (89.3)	15 (68.2)
Developmental delay (%)	6 (10.7)	7 (31.8)

*Compare with chi square test $P=0.04$ (With TH vs Without TH >6 hours).

TH, therapeutic hypothermia.

요약

목적: 저체온 치료는 허혈성 저산소 뇌병증 신생아의 신경학적 예후를 향상시키는 것으로 알려져 있다. 저체온 치료를 받은 허혈성 저산소 뇌병증 신생아의 장기 신경학적 예후에 대한 국내 보고가 아직 없어, 이에 대한 연구를 진행하기로 하였다.

방법: 2012년 4월부터 2014년 7월까지 서울성모병원 신생아 중환자실에서 허혈성 저산소 뇌병증으로 진단된 154명의 환아를 대상으로 의무기록을 조사하였다. 우리는 허혈성 저산소 뇌병증 진단 후 저체온 치료를 받은 환아들과 생후 6시간이 지나서 진단되어 저체온 치료를 받지 못한 환아들을 비교하였다. 예후에 대한 평가는 뇌자기공명, 명, 영상 검사, 뇌파 검사와 함께 외래에서 시행된 한국형 영유아 발달검진표, 영유아 검진표 등을 통한 신경학적 문진을 통해 이루어졌다.

결과: 총 154명 중 생후 18개월에 신경학적 평가가 이루어진 환아는 117명이었고, 그 중 56명이 저체온 치료를 받았고, 61명은 저체온 치료를 받지 않았다. 저체온 치료를 받지 않은 61명 중 22명은 생후 6시간이 지나서 허혈성 저산소 뇌병증 진단을 받아서 치료를 받지 못한 환아였다. 생후 18개월 신경학적 평가를 하였을 때 저체온 치료를 받은 56명 중 6명에서, 6시간이 지나 저체온 치료를 받지 않은 22명 중 7명에서 발달 지연이 관찰되었다.

결론: 허혈성 저산소 뇌병증이 빨리 진단되고, 적극적인 신경학적 감시와 혈액동학적 감시가 잘 동반되어 저체온 치료가 시행된다면 허혈성 저산소 뇌병증 신생아의 장기 예후에 도움이 된다고 할 수 있다.

References

- Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD003311.
- Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol* 1976;33:696-705.
- Shankaran S, Woldt E, Koepke T, Bedard MP, Nandyal R. Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Early Hum Dev* 1991;25:135-48.
- Lindström K, Hallberg B, Blennow M, Wolff K, Fernell E, Westgren M. Moderate neonatal encephalopathy: pre- and perinatal risk factors and long-term outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:503-9.
- de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term outcome after neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F220-4.
- Drury PP, Gunn ER, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Clin Perinatol* 2014;41:161-75.
- Gunn AJ, Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx* 2006;3:154-69.
- Dixon G, Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Silburn SR, Zubrick SR, et al. Early developmental outcomes after newborn encephalopathy. *Pediatrics* 2002;109:26-33.
- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353:1574-84.
- Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al; TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349-58.
- Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al; Infant Cooling Evaluation Collaboration. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:692-700.
- Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365:663-70.
- Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yoltson K, et al; Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:2085-92.
- Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. TOBY Study Group. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:140-9.
- Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Ferriero DM, Gluckman PD, Whitelaw A, et al. Seven-to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 2012;71:205-9.
- Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology* 2013;104:228-33.
- Youn YA, Kim JH, Yum SK, Moon CJ, Lee IG, Sung IK. The hospital outcomes compared between the early and late hypothermia-treated groups in neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:2288-92.
- Rossetti AO, Carrera E, Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology* 2012;78:796-802.
- Yannopoulos D, Zviman M, Castro V, Kollandaivelu A, Ranjan R, Wilson RF, et al. Intra-cardiopulmonary resuscitation hypothermia with and without volume loading in an ischemic model of cardiac arrest. *Circulation* 2009;120:1426-35.
- Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009;37(7 Suppl):S186-202.