미숙아에서 선별검사를 이용한 발달지연 위험인자 분석

한림대학교의료원 강남성심병원 소아청소년과

최성은 · 이건희

Analysis of Risk Factors for Developmental Delay in Preterm Infants Using Screening Test

Seong-Eun Choi, MD, Kon-Hee Lee, MD

Department of Pediatrics, Hallym University
Kangnam Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea

Purpose: The purpose of this study was to identify the risk factors for developmental delays in preterm infants.

Methods: We studied 151 preterm infants admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) at the Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital from January 2013 to November 2016. After discharge, the infants were evaluated by a pediatric neurologist via the developmental screening test K-ASQ:SE II, which consists of five domains: communication (CC), gross motor (GM), fine motor (FM), problem solving (PS), and social-emotional (SE). The subjects were divided into a normal group and an abnormal group (abnormal results on at least one of the five domains). Several variables were compared between the two groups and risk factors for developmental delays were analyzed.

Results: Several factors, such as birth weight (BW), gestational age (GA), Apgar score at 1 and 5 min (AS1, AS5), hospital days (HDs), respiratory distress syndrome (RDS), chronic lung diseases, intraventricular hemorrhage (IVH), early sepsis, retinopathy of prematurity (ROP), and history of management of invasive ventilators, dexamethasone, anti-hypotensive, were significantly different between the normal and abnormal groups. BW was a risk factor for developmental delay according to the binary logistic regression analysis. On individual domain analysis, risk factors were lower GA for domains CC and FM, lower AS1 for GM domain, lower BW for PS domain, and longer HDs for SE domain.

Conclusion: In preterm infants, regular developmental screening especially follow-up observation, is important for early detection of developmental delay, considering the risk factors, such as GA (≤ 30 weeks), BW ($\leq 1,500$ g), low AS1, and long HDs, which may be helpful in the early diagnosis of developmental delay.

Key Words: Preterm infant, Developmental delays, Risk factors, Developmental screening test

Submitted: 9 July, 2018

Revised: 28 August, 2018

Accepted: 2 September, 2018

Correspondence to Kon-Hee Lee, MD
Department of Pediatrics, Hallym University Kangnam
Sacred Heart Hospital, 1, Singil-ro, Yeongdeungpo-
gu, Seoul 07441, Korea
Tel: +82-2-829-5142, Fax: +82-2-829-4469
E-mail: headaches77@gmail.com

서론

최근 우리나라의 미숙아 출생율이 꾸준히 증가하고 있고, 신생아 집중치료실 (Neonatal Intensive Care Unit, NICU)의 의학적 발전으로 생존율도 높아지고 있다¹⁻³⁾. 미숙아 또는 저체중으로 출생한 환아는 만삭 및 정상체중으로 출생한 경우보다 발달장애의 발생 가능성이 높다는 것은 잘 알려져 있으며⁴⁻⁶⁾ 이를 조기에 파악하여 중재를 해주는 것이 발달 정도에 좋은 예후에 영향을 줄 수 있다^{7,8)}.

미숙아는 주산기 신경발달 과정의 신경손상 및 장기적인 예후가 매우 중요한 문제이며, 이는 신경발달 과정의 여러 위험요인에 의해 영향을 받는다. 기존 연구결과들을 보면 대개 출생체중이 작고 재태연령이 짧을수록 신경학적 발달장애가 증가된다는 보고가 있고^{9,10)}, 특히 초극소 및 극소 저체중 출생아에서와 같이 미성숙도가 심한 경우, 그 외 여러 주산기 위험인자와 합병증이 중요한 인자로 작용한다는 보고들이 있다¹¹⁻¹³⁾. 산모요인(maternal factors)은 산모나이, 출생 전 산전 감염, 태반기능부전 등이 있고, 미숙아요인(neonatal factors)으로는 재태연령, 저체중, 출생 후 저산소증, 패혈증, 저혈압 등의 여러 요인이 고려되며, 이러한 위험요인들이 중추신경계의 손상을 초래하여 발달장애 등을 일으킬 수 있다¹⁴⁻¹⁶⁾. 미숙아에서 이런 요인을 미리 파악하고 발달지연을 조기에 진단하여 적절한 치료를 하면 호전을 보이거나 그 정도를 완화시킬 수 있으므로¹⁷⁻¹⁹⁾ 발달지연의 조기발견을 위하여 주기적인 발달선별검사가 매우 중요하다. 따라서 위험인자(risk factors)를 미리 파악하여 발달지연의 고위험군을 분류하고 집중적인 발달선별검사를 실시하는 것이 매우 중요하다.

이에 본 연구에서는 발달선별검사를 이용하여 발달지연의 가능성을 높이는 주산기 위험인자들을 알아보고 발달영역과의 연관성 및 상관관계를 파악하여 조기진단 및 중재에 역할을 하고자 한다.

대상 및 방법

2013년 1월에서 2016년 12월까지 만 4년 동안 한림대학교의료원 강남성심병원에서 재태연령 37주 미만으로 출생하여 입원 후 퇴원하였던 미숙아 151명을 대상으로 하였다.

대상아는 퇴원 후에 주기적으로 소아신경 발달 전문가가 진찰을 하였고, 교정연령 4-6개월, 8-12개월, 18-24개월, 40-60개월에 맞추어 주기적인 발달선별 검사를 시행하였다(Table 1). 발달선별검사로 우리나라에서 표준화가 되어있는 '한국형 부모작성 유아사회정서 모니터링 체계(Korean Ages and Stages Questionnaires: Social Emotional, K-ASQ:SE 2판)'로 실시하였다. K-ASQ:SE 2판은 4개월에서 60개월 사이의 영유아에게 적용이 가능하고, 5가지 발달영역인 의사소통(CC, communication), 대근육운동(GM, gross motor), 소근육운동(FM, fine motor), 문제해결(PS, problem solving), 사회정서(SE, social-emotional) 각각에 6개씩 30개의 문항으로 구성되어 있으며 보호자가 문항에 답하는 형식이다. 한가지 영역이라도 절선점수 이하의 결과를 얻은 아이는 발달 지연을 의심하여 추가적인 검사를 시행하거나 정도가 심하지 않으면 추후 재검사를 시행하도록 권고하

고 있다.

본 연구에서는 선별검사 연속적 추적관찰 중에 한번 이상 지연소견을 보인 경우를 '비정상군'으로 두었고, 이는 5가지 발달영역 중에서 한 개 이상에서 지연을 보인 경우를 포함하여 발달지연이 없는 '정상군'과 나누어 비교 및 위험인자를 분석하였다.

비교항목은 대상아에서 출생체중, 재태연령, 1분 및 5분 Apgar 점수, 입원기간 등과 합병증으로 신생아호흡곤란증후군(RDS, respiratory distress syndrome), 만성폐질환(chronic lung diseases), 초기 뇌 출혈과 뇌실 내 출혈소견(intraventricular hemorrhage, IVH, $\geq$ stage 2), 조기패혈증(early sepsis), 미숙아망막증(ROP, retinopathy of prematurity) 및 치료력으로 72시간이상의 침습적 기계환기, 만성폐질환 예방을 위한 덱사메타손(dexamethasone)사용, 저혈압에 대한 약물투여 등을 비교하였다. 산모에서는 산모나이와 융모양막염(chorioamnionitis), 자궁경부무력증(incompetent internal Os of cervix, IIOC), 시험관수정 및 배아이식(in vitro fertilization & embryo transfer, IVF-ET) 유무 등을 비교하였다.

이 중 RDS는 임상증상과 영상의학적 소견(Chest X-ray)으로 진단 후 1회 이상의 폐표면활성제(surfactant)를 사용한 군으로 정의하였고, 만성폐질환은 진단 기준에 따라 경증, 중등도 및 중증으로 분류되는데 모두 포함하여 분석하였다. 또한 ROP는 안과 전문의가 주기적인 검진 후 진단하여 Laser Indirect Ophthalmoscope (LIO)를 시행한 군으로 정의하였다.

본 연구는 한림대학교 강남성심병원 생명윤리위원회의 승인을 받고 시행하였다(HKS 2018-06-040).

통계방법으로 자료의 정규성을 검증한 후에 두 군간의 T 검정, Mann-Whitney 검정 및 카이제곱 검정 검사로 비교하였고, 위험인자를 알아보기 위해 이분형 로지스틱 회귀분석(binary logistic regression analysis) 등을 이용하였다. 통계적 유의값은 P -value 0.05 미만으로 하였으며, SPSS (version 23.0, IBM, Armonk, NY, USA)를 이용하여 통계자료를 분석하였다.

결과

대상 환아는 모두 151명으로 정상군 115명, 발달지연이 의심되는 비정상군 36명이었고, 평균 재태연령이 30.7 ± 3.5 주였으며 출생체중은 평균 $1,625.2 \pm 650.8$ g 이었다. 성별은 남아 92명(60.9%), 여아 59명(39.1%)이고, 출생 시 Apgar 점수는 1분 및 5분에서 4.6 ± 2.2 , 6.6 ± 2.1 점이었다. 분만형태는 자연분만 53명(35.1%), 제왕절개 97명(64.2%)이고, 다태아 25명(16.6%)이었으며 입원기간은 평균 51.9 ± 35.9 일이었다. 산모의 평균 나이는 32.83 ± 3.7 세였고, 이들 중 융모양막염이 80명(52.9%), IIOC 85명(56.3%)이었으며 IVF-ET를 받은 산모는 24명(15.9%)이었다(Table 2).

두 군간을 비교하면 미숙아요인에서 재태연령은 정상군 31.3 ± 3.2 주, 비정상군 28.9 ± 3.8 주로 약 2주가량의 차이를 보였고($P < 0.001$), 재태연령을 세 군으로 나눈 경우 비정상군에서 23-27.9주 18명(50%),

Table 1. Corrected ages of Developmental Screening Test and Number of Participants

CA	Normal (n)	Delayed (n)	Participants (n)
4-6 months	121	16	137
8-12 months	79	15	94
18-24 months	37	15	52
40-60 months	3	3	6

CA, corrected age.

Table 2. Comparison of Factors on The Normal and Delayed Groups (n=151)

Factors	Variables	Total (n=151)	Normal (n=115)	Delayed (n=36)	P-value
Neonatal	GA (weeks, mean±SD)	30.7±3.5	31.3±3.2	28.9±3.8	<0.001
	BW (g, mean±SD)	1,625.2±650.8	1,734.1±624.1	1,277.5±619.0	<0.001
	Apgar score (mean±SD)				
	1 min	4.6±2.2	4.9±2.1	3.5±2.1	0.001
	5 min	6.6±2.1	6.9±1.9	5.6±2.3	0.003
	Hospital day (mean±SD)	51.9±35.9	45.4±31.7	72.8±41.2	<0.001
	Sex (n, %)				
	Male	92 (60.9)	67 (58.3)	25 (69.4)	NS
	Female	59 (39.1)	48 (41.7)	11 (30.6)	
	Delivery type (n, %)				
	NSVD	53 (35.1)	40 (35.1)	13 (36.1)	NS
	C/S	97 (64.2)	74 (64.9)	23 (63.9)	
Maternal	Multiple fetus (n, %)	25 (16.6)	19 (16.5)	6 (8.3)	NS
	Age (mean±SD)	32.83±3.7	32.8±18.6	33.6±3.6	NS
	Chorioamnionitis (n, %)	80 (52.9)	58 (50.4)	22 (61.1)	NS
	IIOC (n, %)	85 (56.3)	63 (54.8)	22 (61.1)	NS
	IVF-ET (n, %)	24 (15.9)	16 (13.9)	8 (22.2)	NS

SD, standard deviation; NS, non-specific; GA, gestational age; BW, birth weight; NSVD, normal spontaneous vaginal delivery; C/S, cesarean section; IIOC, incompetent internal Os of cervix; IVF-ET, In vitro fertilization & Embryo transfer.

Table 3. Comparison of Neonatal Factors on The Normal and Delayed Groups (n=151)

Neonatal factors	Normal (n=115) n (%)	Delayed (n=36) n (%)	P-value
Complications			
RDS	59 (51.3)	27 (75.0)	<0.001
Chronic lung diseases	24 (20.9)	20 (55.6)	0.012
IVH≥stage 2	13 (11.3)	10 (27.8)	0.001
Early Sepsis	57 (49.6)	29 (80.6)	<0.001
ROP	28 (24.3)	21 (58.3)	0.016
Treatments			
Invasive ventilator (≥72 hr)	23 (20.0)	19 (52.8)	<0.001
Dexamethasone	15 (13.0)	12 (33.3)	0.006
Hypotension	30 (26.1)	16 (44.4)	0.037

RDS, respiratory distress syndrome; IVH, intraventricular hemorrhage; ROP, retinopathy of prematurity.

28—31.9주 9명(25%), 32—36.9주 9명(25%)으로 재태연령이 정상군보다 유의하게 낮았다($P=0.001$). 또한 출생체중은 비정상군 1,277.5±619.0 g이고 정상군 1,734.1±624.1 g 보다 작은 값으로 유의한 차이를 보였고($P<0.001$), 출생체중을 기준으로 초극소 저체중(extremely low birth weight, ELBW, 1,000 g 미만), 극소 저체중(very low birth weight, VLBW, 1,500 g 미만), 저체중(low birth weight, LBW, 2,500 g 미만) 출생아로 세분화하여 비교한 결과 비정상군에서 ELBW 15명(41.7%), VLBW 10명(27.7%), LBW 8명(22.2%)으로 출생체중이 정상군보다 유의하게 낮았다($P=0.001$). Apgar 점수는 1분에서 비정상군 3.5±2.1점으로 정상군보다 낮았으며($P=0.001$), 5분에서 역시 비정상군이 5.6±2.3점으로 정상군보다 낮은 값을 보였다($P=0.003$). 입원기간은 비정상군 72.8±41.2일이며 정상군 45.4±31.7일보다 길었다($P<0.001$). 성별, 분만방법 및 다태아 여부는 정상군과 비정상군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다. 산모요인에서 산모나이는 비정상군에

Table 4. Risk Factors Identified in Binary Logistic Regression Model for Delayed Groups

	Variables	beta	SE	Wald test	P-value	OR (95% CI)
K-ASQ:SE	BW	-0.001	1.000	12.328	<0.001	0.999 (0.998–0.999)
Each domains						
Communication	GA	-2.110	0.076	7.735	0.005	0.810 (0.698–0.940)
Gross motor	AS 1	-0.545	0.165	10.90	0.001	0.580 (0.419–0.810)
Fine motor	GA	-0.996	0.375	7.058	0.008	0.369 (0.177–0.770)
Problem solving	BW	-0.002	0.001	9.252	0.002	0.997 (0.997–0.999)
Social-Emotional	HD	0.073	0.023	9.695	0.002	1.075 (1.027–1.126)

BW, birth weight; GA, gestational age; AS 1, 1 min Apgar score; HD, hospital days.

Variables on step 1: GA, BW, sex, AS 1, AS 5, HD, invasive ventilator, RDS, BPD, Dexamethasone, IVH, sepsis.

서 평균 33.6세로 많았으나, 융모양막염(61.6%), IIOC (61.6%) 및 IVF-ET (22.2%) 등과 같이 유의하지 않았다(Table 2).

미숙아요인 중에서 합병증은 비정상군에서 신생아호흡곤란증후군(75.0%), 폐이형성증의 만성폐질환(55.6%), 뇌실 내 출혈(27.8%), 조기폐혈증(55.6%) 및 미숙아망막증(58.3%)로 정상군에 비해 유의하게 많았다. 치료력으로 비정상군에서 침습적 기계환기(52.8%), 텍사메타손 투여(33.3%), 저혈압치료(44.4%) 모두 정상군에 비해 유의하게 사용이 많았다(Table 3).

발달지연에 대한 위험인자를 파악하기 위해 정상군과 비정상군에서 유의한 차이를 보인 변수들을 이분형 로지스틱 회귀분석에 적용하여 분석하였다.

발달선별검사 전체 결과에서 지연을 보인 위험인자는 출생체중($P<0.001$)이었다. 출생체중이 작을수록 발달지연 위험성이 높았다

(OR=0.999).

세부영역별로 위험인자를 분석한 결과 의사소통영역에서 위험인자는 재태연령($P=0.005$)으로 재태연령이 짧을수록 발달지연의 위험성은 높았고(OR=0.810), 미세운동영역에서도 위험요인은 재태연령($P=0.008$)으로 짧을수록 발달지연의 위험성이 높았다(OR=0.369). 대근육영역에서는 1분 Apgar 점수가 위험인자로 유의한 값($P=0.001$)을 보였으며 1분 Apgar 점수가 낮을수록 발달지연의 위험성이 높았다(OR=0.580). 문제해결영역에서는 출생체중이 위험인자($P=0.002$)였고, 출생체중이 작을수록 발달지연 위험성이 높았다(OR=0.997). 사회정서영역에서는 입원기간이 위험인자($P=0.002$)로 입원기간이 길수록 발달지연 위험성이 높았다(OR=1.075)(Table 4).

고찰

최근 신생아집중치료의 발달로 미숙아 출생아의 생존율이 증가하고 있고, 이에 생존 환아들의 발달과 신경학적 예후에 관심이 많아지며 이에 대한 위험인자 확인 및 추적 관리는 중요한 과제가 되고 있다.

본 연구에서 발달지연 요인을 보면 정상군에 비해 비정상군에서 출생체중이 작고, 재태연령이 짧은 경우가 통계학적으로 유의하게 차이를 보였으며 이는 기존 보고와 같은 결과였다^{9,10)}.

재태연령을 세 군으로 나눈 경우 비정상군에서 23-27.9주 18명(50%), 28-31.9주 9명(25%), 32-36.9주 9명(25%)으로 재태연령이 정상군보다 유의하게 낮았다($P=0.001$). 또한 출생체중을 기준으로 세분화하여 초극소 저체중(extremely low birth weight, ELBW, 1,000 g 미만), 극소 저체중(very low birth weight, VLBW, 1,500 g 미만), 저체중(low birth weight, LBW, 2,500 g 미만) 출생아로 세분화하여 비교한 결과 비정상군에서 ELBW 15명(41.7%), VLBW 10명(27.7%), LBW 8명(22.2%)으로 출생체중이 정상군보다 유의하게 낮았다($P=0.001$).

그 외에 비정상군에서 정상군과 비교하여 낮은 1분 및 5분 Apgar 점수, 긴 입원기간이 유의한 차이를 보였다. 일부 연구에서는 남아의 경우가 발달장애의 가능성이 더 높다고 하였으나^{21,22)}, 본 연구에서 성별은 통계학적 차이가 없었다. 분만형태와 다태아 여부는 발달지연의 유의한 상관관계가 없다는 보고^{23,24)}가 있었는데, 본 연구에서도 유의한 차이를 보이지 않았다.

산모와 관련된 요인에서 정상군과 비정상군에 차이를 보이는 변수는 없었다. 그러나 다른 연구에서 자궁 내 감염 및 양막염이 중증 뇌실 내 출혈의 발생을 증가시켜 발달지연에 영향을 준다고²⁵⁾ 했으나, 최근 출산 전 산모에게 예방적 항생제 투여하였을 경우 뇌실 내 출혈 발생률이 감소했다는 보고가²⁶⁾ 있었고, 본 연구에서도 자궁 내 감염 및 양막염이 이환된 산모에게 대부분 예방적 항생제를 투여했기 때문에 두 군간의 유의한 차이가 없었던 것으로 추정된다.

미숙아 합병증에 대한 변수에서 신생아호흡곤란증후군, 만성폐질환, 뇌실 내 출혈, 조기폐혈증 및 미숙아망막증과 치료력에 대한 변수에서 침습적 기계환기 사용 및 텍사메타손, 저혈압치료제 투여 등 모

두 유의한 차이를 보였다. 이는 기존 연구들에서 신생아호흡곤란증후군, 낮은 Apgar 점수 등의 심한 주산기 가사로 인해 기계적 환기요법이 필요한 환아는 이환율이 높고, 이는 이차적인 만성폐질환 발생률을 높이고, 이를 예방하기 위한 약물투여 및 미숙아 망막증, 장기 입원기간 등의 결과로 이어질 수 있으며 이들 중 신경발달장애가 초래되는 경우²⁷⁻²⁹⁾들로 결과를 추정해 볼 수 있다. 특히, 뇌실 내 출혈은 신경발달 예후를 결정하는 중요한 요인으로 보고되고³⁰⁾, 뇌실 내 출혈 발생빈도 및 중증도가 작은 출생체중, 짧은 재태연령과 연관되며^{31,32)}, 저혈압, 쇼크 및 기계적 환기요법 기간과 총 산소 투여기간이 길수록 증가하는 연구결과^{23,33,34)}가 있다. 본 연구에서도 정상군에 비해 비정상군에서 출생체중이 작고 재태연령이 짧으면서, 뇌실 내 출혈이 유의하게 많았다.

발달지연과 관련된 위험인자는 이분형 로지스틱 회귀분석을 통해 비정상군과 정상군 간의 유의한 차이를 보인 변수들로 분석하였다. 발달선별검사서 한가지 이상에서 지연을 보인 경우에 영향을 미친 위험인자는 작은 출생체중이었다. 일부 고위험 신생아에서 출생체중, 재태연령 요인보다 초기 뇌영상 소견이 발달지연에 영향을 준다고 보고하였는데²⁰⁾, 본 연구에서 정상군과 비정상군에서 작은 출생체중, 짧은 재태연령이 유의하게 차이가 보였지만, 출생체중만 위험요인으로 분석된 것은 대상으로 초극소 저체중 출생아가 포함되었기 때문으로 추정된다.

발달선별검사의 세부적인 영역별로 위험인자를 분석해 보면 의사소통영역과 미세근육영역에서 짧은 재태연령이 유의하게 위험인자로 나타났다. 문제해결영역에서는 출생체중이 작을수록 유의하게 위험인자로 나타났다. 즉, 본 연구에서 재태연령이 정상군 약 31.3주, 비정상군 약 28.9주이며, 출생체중은 정상군 약 1,700 g, 비정상군 약 1,300 g으로 30주 미만의 재태연령이나 출생체중이 약 1,500 g 미만인 경우에 의사소통, 미세근육 및 문제해결영역의 발달장애에 대한 추적조사가 필요한 것으로 생각된다.

대근육 영역에서는 낮은 1분 Apgar 점수가 위험인자로 분석되었다. 일부 5분 Apgar 점수가 발달장애에 관련된다는 보고가 있지만⁶⁾ 1분 Apgar 점수가 더 발달장애에 관련이 있다는 연구²⁰⁾도 있으며, 특히 본 연구로 1분 Apgar 점수가 낮은 경우는 대근육 영역의 발달장애에 대한 면밀한 추적관찰이 필요하다.

또한 사회정서영역에서는 긴 입원기간이 위험인자로 확인되었다. 입원기간이 정상군 약 45일, 비정상군 약 73일로 유의하게 차이를 보이면서 위험인자로 분석되었기 때문에 약 2개월 이상 입원한 경우에 장기간 추적 조사하면서 사회정서영역의 발달장애를 조기 진단하는 것이 중요하다.

본 연구의 제한점은 후향적 연구로써 발달 선별검사를 시행한 연령의 범위가 넓으며 일정한 시점에서의 발달을 서로 비교하지 못하였다. 또한, 신경발달 예후에 영향이 있을 변수들에 대해 다변량 분석을 하였으나 본원 NICU에 입원하는 미숙아군이 초극소와 극소 저체중 출생아의 비율이 높아 이에 대한 고려가 필요하다.

결론적으로 미숙아 출생아에서 발달지연을 조기에 발견하는 노력으로 정기적인 발달 선별검사가 중요하며 특히 발달지연의 위험인자인 재태연령 약 30주 미만, 출생체중 약 1,500 g 미만, 낮은 1분 Apgar

점수 및 장기입원기간 인자들을 고려한 추적관찰이 발달지연의 조기 진단에 도움된다고 생각한다.

요약

목적: 미숙아의 출산율과 생존율이 높아짐에 따라 신경학적 예후에 대한 관심이 높아지고 있다. 신경학적 예후를 높이기 위해 발달지연 및 장애의 조기 진단과 중재 역시 많이 노력이 필요하다. 본 연구는 NICU에서 치료를 받고 생존한 미숙아 출생아에서 발달선별검사를 이용하여 발달지연의 가능성을 높이는 주산기 위험인자들을 조사하고자 한다.

방법: 2013년 1월에서 2016년 12월까지 본원 NICU에서 치료 후 퇴원한 미숙아 출생아 151명을 대상으로 추적관찰을 통해 발달선별검사(K-ASQ:SE II)를 실시하였고 그 결과를 바탕으로 의무기록을 후향적으로 검토하여 유의한 요인들을 비교 후 이분형 로지스틱 회귀분석을 통해 위험인자들을 분석하였다.

결과: 총 151명의 환아들은 비정상군 36명, 정상군 115명의 두 군으로 나누어졌고 두 군간의 유의한 차이를 보이는 요인으로는 작은 출생체중, 짧은 재태연령, 낮은 1분 및 5분 Apgar 점수, 긴 입원기간이 있었으며 합병증 관련 요인으로는 신생아 호흡곤란 증후군, 뇌실 내 출혈, 조기 패혈증, 만성폐질환 및 미숙아망막증, 치료력으로 침습적 기계환기, 텍사메타손, 저혈압이 유의하였다. 발달선별검사 결과 전체에 영향을 미치는 위험인자는 작은 출생체중이었다. 각각의 세부적 발달 영역에서 의사소통영역과 미세근육영역은 짧은 재태연령, 대근육 영역에서는 낮은 1분 Apgar 점수, 문제해결영역에서는 작은 출생체중, 사회정서영역에서는 긴 입원기간이 위험인자로 나타났다.

결론: 미숙아 출생아에서 발달지연을 조기에 발견하는 노력으로 정기적인 발달 선별검사가 중요하며 특히, 발달지연의 위험인자인 재태연령(약 30주 미만), 출생체중(약 1,500 g 미만), 낮은 1분 Apgar 점수 및 장기입원기간 요인들을 고려한 추적관찰이 발달지연의 조기 진단에 도움된다고 생각한다.

References

- 1) Chang YS. Past, present, and future of neonatology in Korea. *J Korean Med Assoc* 2016;59(7 suppl):487-9.
- 2) Shim JW, Jin HS, Bae CW. Changes in survival rate for very-low-birth-weight infants in Korea: comparison with other countries. *J Korean Med Sci* 2015;30:S25-34.
- 3) Heo YH, Lee YJ, Lee WS, Chung SH, Choi YS, Lee KS, et al. Survival outcome of neonatal intensive care units in Korea by gestational age (2002- 2009). *J Korean Soc Neonatol* 2012;19:134-9.
- 4) 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.
- 5) Valla L, Wentzel-Larsen T, Hofoss D, Slinning K. Prevalence of suspected developmental delays in early infancy: results from a regional population-based longitudinal study. *BMC pediatr* 2015;15:215.
- 6) Kang JW, Lee KS. Prognostic factors of developmental delay in premature infants. *J Korean Child Neurol Soc* 2007;15:67-74.
- 7) Cioni G, Inguaggiato E, Sgandurra G. Early intervention in neurodevelopmental disorders: underlying neural mechanisms. *Dev Med Child Neurol* 2016;58 Suppl 4:61-6.
- 8) 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.
- 9) Schonhaut L, Armijo I, Pérez M. Gestational age and developmental risk in moderately and late preterm and early term infants. *Pediatrics* 2015;135:e835-41.
- 10) Lee SY, Min AR, Lee HJ, Park HW, Oh MY, Cho JH, et al. The effect of low birth weight and age on the cognitive performance of preterm preschoolers. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;28:141-8.
- 11) Jin EK, Kim JU, Kil DW, and Lee OK. Impact of perinatal risk factors on mental or psychomotor developmental outcome of very low birth weight infants. *J Korean Pediatr Soc* 1997;40:1202-9.
- 12) Tsai AJ, Lasky RE, John SD, Evans PW, Kennedy KA. Predictors of neurodevelopmental outcomes in preterm infants with intraparenchymal hemorrhage. *J Perinatol* 2014;34:399-404.
- 13) Marret S, Ancel PY, Marpeau L, Marchand L, Pierrat V, Larroque B, Foix-L'Hélias L, et al. Neonatal and 5-year outcomes after birth at 30-34 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2007;110:72-80.
- 14) Xiong T, Gonzalez F, Mu Dz. An overview of risk factors for poor neurodevelopmental outcome associated with prematurity. *World J Pediatr* 2012;8:293-300.
- 15) Rand KM, Austin NC, Inder TE, Bora S, Woodward LJ. Neonatal infection and later neurodevelopmental risk in the very preterm infant. *J Pediatr* 2016;170:97-104.
- 16) Stool 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.
- 17) Cheong JL, Doyle LW, Burnett AC, Lee KJ, Walsh JM, Potter CR, et al. Association between moderate and late preterm birth and neurodevelopment and social-emotional development at age 2 years. *JAMA Pediatr* 2017;171:e164805.
- 18) Sutton PS, Darmstadt GL. Preterm birth and neurodevelopment: a review of outcomes and recommendations for early identification and cost-effective interventions. *J Trop Pediatr* 2013;59:258-65.
- 19) Hughes AJ, Redsell SA, Glazebrook C. Motor development interventions for preterm infants: a systematic review and meta-

- analysis. *Pediatrics* 2016;138:e20160147.
- 20) Woo MK, Kim DW, Huh K, Shim GH, Chey MJ. Study on the neurodevelopmental predictors for the results of the bayley scales of infant development II in high-risk neonates. *Korean J Pediatr* 2009;52:1221-7.
- 21) 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.
- 22) Hack M, Wilson-costello D, Freidman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weight of less than 1000 g: 1992-1995. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:725-31.
- 23) Cheon MK, Yum SK, Moon CJ, Youn YA, Kim SY, Sung IK. Risk factors for severity of intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants and neurodevelopmental outcomes. *Korean J perinatol* 2014;25:266-75.
- 24) Torabi F, Akbari SA, Amiri S, Soleimani F, Majd HA. Correlation between high-risk pregnancy and developmental delay in children aged 4-60 months. *Libyan J Med* 2012;7:18811.
- 25) Furekawa S, Sameshima H, Ikenoue T. Circulatory disturbances during the first postnatal 24 hours in extremely premature infants 25 weeks or less of gestation with histological fetal inflammation. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:27-33.
- 26) Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJ. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *BJOG* 2011;118:113-22.
- 27) Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Brain Dev* 2012;34:201-5.
- 28) Institute of Medicine, Board on Health Sciences Policy, Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. Mortality and acute complications in preterm infants. In: Behrman RE, Butler AS, editors. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington (DC):NAP, 2007:313-45.
- 29) Singer L, Yamashita T, Lilien L, Collin M, Baley J. A longitudinal study of developmental outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *Pediatrics* 1997;100:987-93.
- 30) Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics* 2014;133:55-62.
- 31) Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol* 2000;5:89-106.
- 32) Stoll BJ, Hansen NI, Bell FF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-56.
- 33) Batton B, Li L, Newman NS, Das A, Watterberg KL, Yoder BA, et al. Early blood pressure, antihypertensive therapy and outcomes at 18-22 months' corrected age in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101:F201-6.
- 34) Szpecht D, Nowak I, Kwiatkowska P, Szymankiewicz M, Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born from 23 to 26 weeks of gestation: retrospective analysis of risk factors. *Adv Clin Exp Med* 2017;26:89-94.