

낭종성 뇌실주위 백질연화증 발생의 임상양상과 신경학적 예후

성균관대학교 의과대학 마산삼성병원 소아과, 계명대학교 의과대학 소아과학교실*

김천수 · 이상락* · 김준식*

= Abstract =

Cystic Periventricular Leukomalacia : Clinical Features in the Development and Neurologic Outcome

Chun Soo Kim, M.D., Sang Lak Lee, M.D.* and Joon Sik Kim, M.D.*

*Department of Pediatrics, Sungkyunkwan University, College of Medicine,
Samsung Hospital, Masan, Department of Pediatrics*, Keimyung University,
College of Medicine, Taegu, Korea*

Purpose : Cystic periventricular leukomalacia (PVL) remains a significant problem in the premature infant, despite recent advances in neonatal intensive care. This study was undertaken to investigate clinical features in the development and neurologic outcome of cystic PVL.

Methods : This study involved 24 newborn infants with cystic PVL on brain ultrasonography who were admitted to Dongsan Medical Center between Jan. 1993 and Aug. 1997. We investigated sex ratio, development rate according to gestational age or birth weight, occurrence sites, risk factors and neurologic sequelae related to cystic PVL.

Results : Most cases with cystic PVL were premature infants. The incidence of cystic PVL was 4.5% in babies less than 32 weeks gestational age, 4.6% in babies less than 1,500 g birth weight and 1.3% in all premature babies. Among 24 cases, 22 cases had bilateral lesions and 2 had unilateral lesion. Two cases among 15 extensive lesions showed expansion of lesion to subcortical white matter and 5 showed microcystic PVL among 9 localized lesions. Occurrence sites of 9 localized lesions were frontal area in 2, parietal area in 5 and occipital area in 2. Neurologic outcome of children with cystic PVL showed cerebral palsy : 68.2%, normal development : 22.7%, epilepsy and hearing defect 9.1%, motor disturbance and visual defect : 4.5% respectively. Types of cerebral palsy showed spastic diplegia : 66.7%, spastic quadriplegia : 20%, spastic hemiplegia and mixed form : 6.7% respectively. Cerebral palsy and other neurologic sequelae developed more highly in extensive or bilateral cystic PVL.

Conclusion : Most children with cystic PVL had development of cerebral palsy or other neurologic deficit. Thus establishment of adequate follow-up care program is needed to minimize neurologic sequelae and screening test for early diagnosis of cystic PVL in high risk newborn infants, for example very low birth weight infant. (**J Korean Soc Neonatal 2000;7:145-153**)

Key Words : Cystic PVL, Premature infant, Cerebral palsy

서 론

낭종성 뇌실주위 백질연화증(Periventricular leukomalacia: PVL)은 측뇌실 외각 주변의 백질부위에 동맥혈의 허혈성 조직괴사로 인해 발생하며, 생존 환자에서 강직성 운동장애, 실명, 간질, 발달장애 등의 신경학적 휴유증이 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁻⁴⁾ 과거 이 질환은 발생 원인은 모르는 채 사망 전에 조산, 심정지, 무호흡, 태반의 이상 등의 병력을 가진 환자들에서 단지 부검에 의해서만 설명되는 뇌백질조직의 괴사성 병변으로 이해되었으나,⁵⁾ 1980년대 이후 고해상력의 실시간 초음파영상술(real-time ultrasonography)이 개발되어 신생아 초기부터 낭종성 PVL의 조기진단과 추적관찰이 용이해졌다.⁶⁾ 뇌손상을 받은 신생아의 초음파 소견은 생후 첫 수일경에는 측뇌실 주변 백질부위에 미만성 초음파음영의 증가를 보이다가 약 2-3주 후에는 PVL의 객관적 소견인 낭종성 병변으로 진행하며 약 1-3개월이 지나면 낭종은 없어지고 뇌백질 소실에 대한 보상현상으로 뇌실 확장이 관찰된다고 알려져 있다.^{6, 7)}

미숙아들은 해부학적으로 뇌실주위의 백질부위가 동맥혈공급의 경계 또는 종착지역에 해당하고 산혈증, 저혈압, 저산소증 등에 노출되기 쉬운 생리적 취약성을 가지기 때문에 뇌세포의 저산소성 허혈성 손상에 의한 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생율이 높다고 알려져 있다.⁸⁾ 최근 신생아 집중치료술의 발달과 더불어 낭종성 뇌실주위 백질연화증을 동반하기 쉬운 심한 미숙아의 생존율이 향상되면서 이 질환의 발생과 동반될 수 있는 신경학적 휴유증에 대한 관심이 증가하는 추세이다.^{9, 10)} 이에 저자들은 신생아 집중치료실에 입원했던 환자들 중 낭종성 뇌실주위 백질연화증이 동반되었던 환자들을 대상으로 임상자료와 이들의 추적관찰을 통해서 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생과 관련된 임상양상을 알아보고 향후 신경학적 장애의 예측과 대책을 세우는데 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1993년 1월부터 1997년 8월까지 계명대학교 동산의료원 신생아 집중치료실에 입원하여 뇌초음파검사 소견상 낭종성 뇌실주위 백질연화증이 있었던 환자들을 대상으로 하였다. 오차를 줄이기 위해서 Papile 분류상 III-IV 등급 이상의 뇌실출혈이 있었던 환자들을 제외한 24명의 환아를 대상으로 하였으며 산전 병력, 출생 및 신생아 집중치료실 입원 중의 병력, 생후 13개월 이후까지 추적관찰을 통한 신경학적 소견 등의 임상양상을 평가하였다.

2. 방 법

1) 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 검사 방법

뇌초음파검사(Acuson 128-XP, USA, 탐촉자: 5, 7.5 MHz)는 생후 2주 이내에 또는 환자에서 갑작스러운 신경학적 변화가 있을 때 시행한 후 병변 유무에 따라 1-2주 간격으로 반복 시행하였으며, 추후에 뇌자기공명촬영(1.5T Magnetom vision, Siemens, Erlangen, Germany)을 시행하여 낭종성 PVL의 분포 및 크기, 뇌실의 변화, 심부 및 주변부 백질의 변화, 유수화(myelination) 정도 등을 평가하였다.

2) 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 정의 및 분류

뇌초음파검사상 추후에 낭종형성 없이 일시적으로 뇌실주위 초음파음영이 증가된 경우는 제외하였으며, 초기에 뇌실주위 초음파음영의 증가가 있다가 추적검사상 낭종으로 진행하였거나 처음 발견 당시부터 낭종으로 관찰된 경우를 낭종성 뇌실주위 백질연화증으로 정의하였다(Fig. 1). 뇌초음파 및 뇌자기공명영상 소견상 뇌실주위 백질연화증의 분포가 전두엽, 두정엽 또는 후두엽 중 어느 한곳에 국한되어 있는 것을 국소성, 전두엽에서 두정-후두엽 까지 넓게 분포한 것을 광범위 병변으로 규정하였고, 병소의 백질부 위치에 따라 뇌실주위 심부백질 병변, 피질하백질 병변으로 구분하였으며 낭종의 직경이 3 mm 이하인 것을 미세 낭종, 그 이상을 낭종으로 분류하였다(Fig. 2).

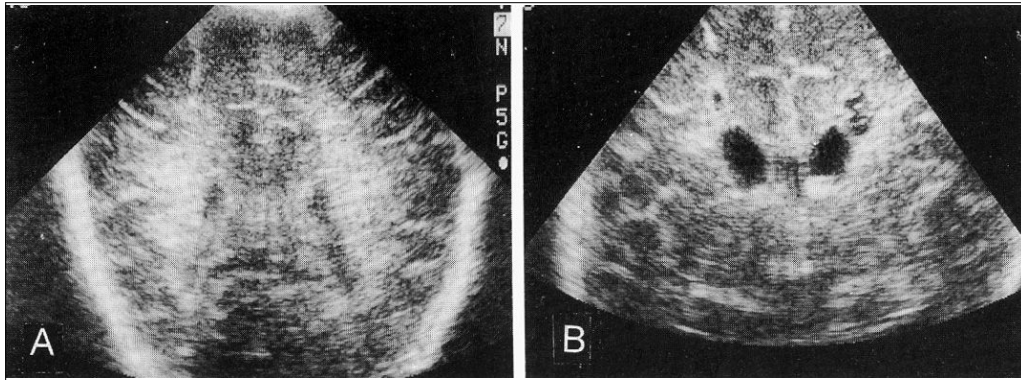


Fig. 1. Brain ultrasonographic findings of periventricular leukomalacia in the coronal plane. **A)** Note the bilateral increased periventricular echogenicity. **B)** Note the development of bilateral cystic changes in the periventricular white matter.

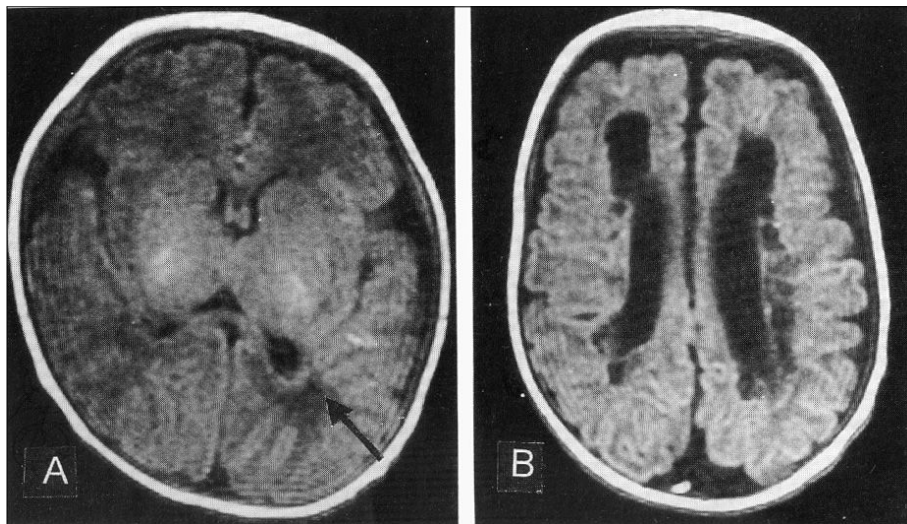


Fig. 2. Brain MRI findings of periventricular leukomalacia (PVL) in the coronal plane. **A)** Note the small low signal lesion (arrow) on T1-weight image at left posterior trigonal area indicating microcystic PVL. **B)** Note the multiple cystic lesions located periventricular white matter indicating extensive PVL.

3) 추적관찰 및 자료분석

낭종성 뇌실주위 백질연화증이 동반된 환아는 퇴원 후 외래에서 1-3개월 간격으로 추적하여 뇌신경 검사, 심부전 반사, 근력 평가, 운동 및 감각 신경검사 등의 기본적인 신경학적 검사를 하였고 뇌간 청각 유발전위검사도 퇴원 전후에 시행하였다. 병력지와 방사선 검사소견의 후향적 분석 및 생후 13개월 이후까지 추적관찰을 통한 신경학적 소견 등의 임상자료를 조사하였고 통계학적 비교는 Student t-test를 이용하여

$P < 0.05$ 인 경우 의의가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상환아의 성별 및 연령분포, 발생율

연구군 24례의 성별은 남아가 16명(66.7%), 여아가 8명(33.3%)이었고 이들 중 22명(91.7%)은 미숙아, 나

머지 2명(8.3%)은 만삭아였다. 미숙아군의 평균 재태 주령은 31.2주, 체중은 1,502 g이었으며 만삭아군의 평균 재태주령은 38.5주, 체중은 3,275 g이었다. 발생 율은 미숙아군은 1.3%, 만삭아군은 0.08%였다. 미숙 아군의 발생율 중 재태주령 32주 미만군의 발생율 (4.5%)이 32주 이상군(0.3%) 보다 높았으며($P<0.001$), 1,500 g 미만군의 발생율(4.6%)이 1,500 g 이상군(0.7 %) 보다 높았다($P<0.001$, Table 1).

2. 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생부위 및 정도

총 24례 중 양측성(22례:91.7%) 분포가 일측성(2례 :8.3%) 보다 높았고($P<0.001$), 국소성 병변이 9례, 광 범위 병변이 15례였다. 국소성 병변 중 5례는 미세낭 종, 4례는 낭종이었으며 발생부위는 두정엽이 5례로 가 장 많았고 전두엽과 후두엽은 각각 2례였다. 광범위 병 변은 미세낭종은 없고 모두 낭종이었으며 이들 중 2례 는 피질하 백질까지 병변이 확장되어 있었다(Table 2).

3. 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 위험인자

낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생과 관련된 위험

Table 1. Incidence of Cystic Periventricular Leuko-malacia in the Prematurity

	No. of cases (n=22)	Incidence (%)
Gestational age (wks)		
<32	17 (77.3%)	4.5
≥32	5 (22.7%)	0.3
Birth weight (g)		
<1,500	13 (59.1%)	4.6
≥1,500	9 (40.9%)	0.7

Table 2. Location and Severity of Cystic Periventricular Leukomalacia

	No. of cases	Size (mm)	
		<3	≥3
Localized (n=9)			
Frontal	2 (22.2%)	1	1
Parietal	5 (55.5%)	3	2
Occipital	2 (22.2%)	1	1
Extensive (n=15)			
Deep white matter	13 (86.7%)	0	13
Subcortical	2 (13.3%)	0	2

인자는 미숙아군에서는 산전인자로 극소저출생체중아 가 가장 많았고(13례) 그 외에 다태임신, 조기양막파 수, 자궁내 발육지연 등이 있었으며 출생시 또는 출생 후 인자는 생후 1일 부터의 환기요법이 가장 많았 고(13례) 그 외에 호흡곤란증후군, 무호흡, 뇌실출혈 (grade: I, II), 패혈증, 주산기 가사, 동맥관 개존증 등 이 있었으며 만삭아에서는 2명 모두 출생 당시 주산 기 가사와 생후 1일 부터의 환기요법 병력을 동반하 였다(Table 3).

4. 추적관찰에 따른 성별 및 연령분포

생후 2개월 및 4개월에 사망한 2명의 환아를 제외 한 22명(남아:15명, 여아:7명)이 생후 13개월 이후까

Table 3. Risk Factors of Cystic Periventricular Leu-komalacia in the Prematurity

Risk factors	No. of cases (n=22)
Antepartum factors	
VLBW* infant	13 (59.1%)
Multiple pregnancy	7 (31.8%)
PROM†	4 (18.2%)
GR‡	3 (13.6%)
Intrapartum or postnatal factors	
Ventilator care	13 (59.1%)
RDS [§]	10 (45.5%)
Apnea	10 (45.5%)
IVH (grade I/II)	9 (40.1%)
Sepsis	5 (22.7%)
Asphyxia	4 (18.2%)
PDA [¶]	3 (13.6%)

*very low birth weight, †premature rupture of mem-brane, ‡intrauterine growth retardation, [§]respiratory distress syndrome, ^{||}intraventricular hemorrhage, [¶]pa-tent ductus arteriosus

Table 4. Age and Sex Distribution of Patients with Cystic Periventricular Leukomalacia at Last Exami-nation Time

Age (month)	Male	Female	Total (%)
13-24	4	3	7 (31.8)
25-36	6	2	8 (36.4)
37-48	4	1	5 (22.7)
>48	1	1	2 (9.1)
Total	15	7	22 (100.0)

지 추적관찰 되었다. 최종 추적관찰 당시의 환아들의 연령분포는 13개월에서 60개월로 평균 31개월이었다 (Table 4).

5. 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 양상에 따른 신경발달 결과

신경발달 결과는 국소성 병변을 가진 환아들(9례)의 경우 뇌성마비가 5례(55.6%)로 가장 많았고 운동장애가 1례(11.1%)였으며, 정상발달은 3례(33.3%)였는데 이들의 병변은 모두 미세낭종이었다. 추적관찰 도중 생후 2개월 및 4개월에 사망한 2명을 제외한 13례의 광범위 병변을 가진 환아들의 경우 뇌성마비가 10례(76.9%)로 가장 많았고 간질 및 청각장애가 각각 2례(15.4%), 중증 발달지연 및 시각장애가 각각 1례(7.7%)였으며 정상발달을 보인 경우는 2례(15.4%)였

Table 5. Neurologic Outcomes according to Cystic Periventricular Leukomalacia Aspect

Outcomes	Localized (n=9)		Extensive (n=13)	
	<3 mm (n=5)	≥3 mm (n=4)	Deep* (n=12)	sub-C* (n=1)
Cerebral palsy	1	4	9	1
Normal	3	0	2	0
Epilepsy	0	0	1	1
Hearing defect	0	0	2	0
Motor disturbance	1	0	0	0
Developmental delay	0	0	1	0
Visual defect	0	0	0	1

*deep white matter, *subcortical white matter

Table 6. Type of Cerebral Palsy in Patients with Cystic Periventricular Leukomalacia

Type	Localized (n=9)		Extensive (n=13)	
	<3 mm (n=5)	≥3 mm (n=4)	Deep* (n=12)	sub-C* (n=1)
Spastic diplegia	1	4	5	0
Spastic quadriplegia	0	0	2	1
Spastic hemiplegia	0	0	1	0
Mixed	0	0	1	0
Total	1	4	9	1

*deep white matter, *subcortical white matter

다(Table 5).

6. 뇌성마비의 종류

22명의 환아 중 15명(68.2%)에서 뇌성마비가 동반되었다. 이들 중 강직성 하지마비가 10례(66.7%)로 가장 많았으며 강직성 사지마비는 3례(20%)였는데 이들은 모두 광범위 병변소견이었고 강직성 반신마비 및 혼합형이 각각 1례(6.7%)였다(Table 6).

고 찰

뇌실주위 백질연화증은 신생아기에 나타날 수 있는 저산소성 허혈성 뇌손상의 한 형태로 호발부위는 측뇌실 삼각부(trigone) 근처의 시방선(optic radiation) 부위와 몬로공(foramen of Monro) 주변의 심부 백질이며 양측성으로 잘 발생한다고 알려져 있다.⁸⁾ 1962년 Banker와 Larroche⁵⁾가 신생아의 부검소견상 측뇌실 주변의 백질에 육안적으로 흰점으로 보이는 조직괴사에 따른 연화성 병소라는 병리학적 관점에서 PVL이란 용어를 처음 사용한 이래 최근 뇌실주위 백질연화증의 세포병리학적 변화가 밝혀지고 있는데, 손상된 뇌세포는 6-12시간내에 응고괴사(coagulation necrosis)가 일어나며 24-48시간 사이에 소교세포의 침윤이나 성상세포 및 내피세포의 증식이 관찰되고 5일-2주 후에는 대식세포의 활동이 활발해지고, 1-3주 후에는 조직의 액화괴사(liquefaction)에 따른 낭종이 형성되며, 결국 이 낭종은 낭종내 액체의 흡수와 탐식세포의 감소로 인한 동공내압의 감소로 허탈(collapse)되고 신경교증(gliosis)과 탈수초화(demyelination)가 진행되어 병소는 신경교 반흔(glial scar)으로 남게 된다.⁸⁾ 이러한 병변은 과거에는 단지 부검에 의해서만 설명되었으나 1980년대 이후 고해상력의 초음파영상술, 자기공명영상술 등의 진단기술의 발달과 더불어 출생 초기부터 조기진단 및 추적관찰이 용이해졌다. 뇌초음파검사는 방사선 조사의 위험이 없이 신생아 집중치료실 내에서 쉽게 적용할 수 있으며 진단적 특이성은 90% 이상이고 감수성은 50-85% 정도로 고위험 신생아를 대상으로 선별검사에 적합하고, 뇌자기공명영상은 낭종형성과 관련된 변화 뿐 아니라 유수화의 정도를 평가함으로써 보다 정확한 신경학적 예후

의 예측에 유용하다고 알려져 있다.^{11, 12)}

발생빈도는 부검소견상 생후 1개월 전에 사망한 신생아의 20%, 생후 6일 이상 생존 후 사망한 미숙아의 88%에서 동반되었고 신생아기에 환기요법 병력이 있는 군의 발생율이 38%인데 비해서 없는 군은 8%였다는 등의 다양한 보고가 있으며,^{6, 13)} 최근에는 뇌초음파 소견상 극소저출생체중아의 4-15%에서 뇌실주위 백질연화증이 발생한다고 알려져 있다.¹⁴⁾ 본 연구에서는 극소저출생체중아의 4.6%에서 발생하였는데 본 연구의 결과가 기존의 보고에 비해서 상대적으로 발생율이 낮은 이유는 뇌실내 출혈과 관련된 뇌실질 병변이나 낭종형성 없이 뇌실주위에 일시적으로 초음파음영이 증가된 경우는 통계에서 제외시킨 선택기준의 차이와 뇌실주위 백질연화증의 위험성이 있는 환아들을 대상으로 출생 초기부터 엄격한 선별검사를 적용하지 못해서 환아를 놓쳤을 가능성도 고려해야 할 것으로 생각되나 낭종성 병변에 국한하여 조사한 Perlman 등¹⁵⁾의 보고와는 발생율이 비슷하였다.

뇌실주위 백질연화증 발생의 병태생리 기전은 몇 가지로 나누어 생각할 수 있다. 첫째, 해부학적으로 뇌실주위 백질부위는 뇌동맥혈 공급의 경계 및 종착지역에 해당하는데 미숙아일수록 뇌실주위 혈관은 경계 및 종착지역의 형태로 잘 형성되어 있어서 이 부위가 저산소성 허혈성 손상에 노출되기 쉽다.^{8, 13)} 둘째, 뇌혈관 자동조절(autoregulation) 기능의 장애로서 정상적으로 뇌혈류량은 전신 혈압의 변동에 따라서 능동적인 자동조절이 이루어져야 하나 주산기 가사, 심부전증, 무호흡 등으로 인해 저산소증, 과탄산혈증, 산혈증 동반시 이러한 자동조절기능이 상실되어 저혈압에 대한 수동적인 뇌혈류량 감소로 허혈성 뇌손상을 받게 되며, 특히 미숙아에서는 뇌혈관벽 근육의 미발달로 인하여 뇌혈류 자동조절체계가 아직 미성숙하다는 생리적 취약점을 더불어 가진다.^{8, 16)} 셋째, 뇌실주위 백질부위 혈관은 저혈압, 저산소증, 과탄산혈증 등의 순환 및 대사성 변화에 대응하는 혈관확장 능력이 뇌의 다른 부위 보다 제한되어 있어서 뇌혈류 순환장애를 잘 일으킬 수 있을 뿐 아니라 저산소증에 대한 혐기성 해당작용이 활발하여 에너지 결핍에 의한 뇌세포 손상도 쉽게 일어날 수 있다고 한다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 이외에도 세균의 내독소(endotoxin)가 발생기전이 될 수 있다고 하는데 Gilles 등²⁰⁾에 의하면 뇌실주위 백

질연화증의 초기형태인 perinatal telencephalic leukoencephalopathy (PTL)가 있었던 신생아군의 약 50%에서 균혈증이 동반되었는데 이 수치는 PTL이 없었던 대조군의 균혈증 동반율 보다 3배가 높은 것이며, 실제로 신생 고양이의 복강내에 대장균 내독소의 주입시 뇌실주위 백질병변이 발생하였다고 한다. 또한 Leviton 등²¹⁾도 패혈증이나 괴사성장염을 가진 신생아에서 뇌실주위 백질연화증의 발생율이 증가한다고 보고하였다. 내독소가 뇌실주위 백질연화증을 일으키는 기전은 유수화 장애, 세포막 지질 손상에 의한 세포독성, 백혈구 및 interleukin-2, tumor necrotic factor- α 등의 cytokine 분비에 의한 세포 손상 등이 제기되고 있으며,^{8, 22)} 신생 개를 이용한 실험에서 내독소는 동맥혈 저혈압에 의한 뇌실주위 백질손상을 일으킨다는 보고도 있다.²³⁾ 특히 재태주령 28-32주에는 뇌발달 과정 중 퓌지교세포(oligodendroglial cell)의 활발한 분화와 신경섬유의 수초발생(myelinogenesis)이 일어나는 시기로서 저산소성 허혈성 손상에 더욱 민감하다고 한다.¹⁴⁾

분자생물학적인 관점에서 저산소성 허혈성 뇌손상은 진행단계에 따라 저산소증과 허혈증에 의한 1차적 손상(primary injury), 심폐소생술 등에 의한 재관류-재산소화 시기에 발생하는 손상(reperfusion injury) 및 1차적 손상 후 수시간에서 수일의 잠복기를 거쳐 나타나는 지연성 손상(delayed injury)의 과정으로 구분할 수 있는데, 1차적 손상은 세포내 고인산 에너지의 결핍, 세포막 투과성의 장애, 세포내 칼슘농도의 증가 등에 의해 세포 부종 및 괴사가 일어나는 단계이고, 재관류 또는 지연성 손상에는 glutamate 등의 흥분성 신경전달물질 및 nitric oxide에 의한 세포독성, 산소 유리 라디칼에 의한 손상, 염증성 cytokine에 의한 손상, 소교세포 및 대식세포의 침윤, 세포자살(apoptosis) 등의 기전들이 복합적으로 관여한다.²⁴⁻²⁶⁾

뇌실주위 백질연화증은 주로 주산기 및 출생 후에 발생한다고 알려져 있으나 산전에도 발생할 수 있으며,²⁷⁾ 환자의 80% 이상이 미숙아에서 발생하고 산모의 산전 출혈, 주산기 가사, 심폐기능 장애, 패혈증, 경련, 무호흡, 환기요법, 저혈당, 저산소증, 산혈증 등이 유발 위험인자로 알려져 있다.^{28, 29)} 최근에는 모체의 자궁내 감염이 중요한 위험인자 중의 하나로 알려졌는데 Perlman 등¹⁵⁾은 미숙아에서 낭종성 뇌실주위

백질연화증의 가장 독립적인 위험인자는 조기양막파수나 용모양막염 등과 관련된 자궁내 감염이며, 산모의 자궁내 감염에 노출된 미숙아는 주산기 가사 등의 다른 위험인자가 없더라도 생후 초기부터 뇌실주위 백질연화증 발생에 대한 적극적인 선별검사가 필요하다고 하였는데 본 연구에서도 뇌실주위 백질연화증을 가진 22례의 미숙아 중 4례에서 조기양막파수의 병력이 있었다.

낭종성 뇌실주위 백질연화증에 의한 신경학적 증상은 영아 초기에는 과도한 보챔, 진전 등의 비특이적 증상과 근긴장도의 감소를 보이다가 점차적으로 근긴장도가 증가하여 생후 약 6개월 부터 특징적인 양쪽 하지의 강직성 마비가 잘 동반되는데, 이러한 증상은 뇌실주위 백질연화증에 의해 운동피질에서 하지로 가는 원심성 신경섬유인 대뇌피질-척수로(cerebral corticospinal tract)가 손상 받기 때문이며 병변이 외측으로 넓게 확장됨에 따라 상지, 어깨, 몸통부위 까지 운동장애가 생길 수 있다, 신경학적 장애의 정도는 병변의 크기, 발생부위, 분포범위 등에 따라 다르게 나타날 수 있는데 양측성 병변을 가진 환아들은 추후 강직성 하지마비 등의 뇌성마비가 거의 대부분에서 발생하나, 전두엽에 국한된 미세낭종이나 일측성 병변을 가진 경우는 상대적으로 예후가 양호해서 일부 환아들은 정상 발달소견을 보인다고 한다.^{30, 31)} 이러한 병변이 좋은 예후를 나타내는 기전은 병변이 작을수록 백질섬유의 완전성(intactness)을 기대할 수 있으며, 일측성 병변의 경우에는 손상 받지 않은 대뇌 피질-척수로에 의한 병변측의 보상작용이나 일부의 뇌 손상에 따른 운동기능 회복능력이 신생아와 영아 초기에서는 강하게 일어나기 때문이라고 추측하고 있다.³²⁾ 병변이 두정엽이나 후두엽에 분포시에는 청방사(auditory radiation)나 시방사(optic radiation)를 침범하여 청력이나 시력손상을 남길 수 있으며,^{33, 34)} 병변이 광범위할수록 사지마비 등의 중증 운동장애나 지능저하, 간질, 인지장애, 감각기능 장애, 학습장애 등의 다양한 휴유증을 동반할 가능성이 높다.^{30, 35, 36)} 또한 뇌동맥 공급의 경계부위는 재태주령이 증가할수록 뇌실주위의 심부백질에서 외측으로 이동됨에 따라 저산소성 허혈성 손상시 만삭에 가까울수록 피질하 백질연화증이 동반되기 쉬운데 이러한 병변은 신경학적 예후가 더욱 나쁘다고 알려져 있다.³⁷⁾ 본 연구에서

는 22명 중 15명(68.2%)에서 뇌성마비가 발생하였는데 광범위 병변을 가진 경우(76.9%)가 국소성 병변을 가진 경우(55.6%) 보다 뇌성마비의 발생율이 더 높았고, 강직성 사지마비와 같은 중증 운동장애나 청력 또는 시력장애, 간질, 발달지연 등의 휴유증도 광범위 병변을 가진 환아들에서 주로 발생하였다. 또한 피질하 병변이 동반된 2례는 모두 재태주령이 34주 이상이었으며 이들 중 추적관찰된 1례에서는 강직성 사지마비와 강직-간대성 경련, 실명 등의 중증 장애가 동반되었다.

본 연구는 뇌초음파 및 자기공명영상 소견상 낭종성 뇌실주위 백질연화증을 가진 환아들을 대상으로 출생 후 13개월 이상의 추적관찰을 통한 후향적 조사로서 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생양상과 신경학적 예후에 대해 알아보고자 하였다. 대조군 조사가 병행되지 않아서 위험인자의 규명에 미흡한 면이 있으나 낭종성 뇌실주위 백질연화증을 가진 대부분의 환아들이 뇌성마비 등의 신경학적 휴유증을 보였으며, 병변이 광범위할수록 장애의 정도가 심함을 알 수 있었다. 따라서 낭종성 뇌실주위 백질연화증 발생의 위험성이 높은 극소저출생체중아 등의 환아들을 대상으로 병변의 조기발견을 위한 선별검사와 더불어 뇌성마비 등의 신경학적 휴유증에 대한 예측과 장애를 최소화하기 위한 환자의 관리 및 재활 프로그램의 확립이 필요하다고 생각된다.

요 약

목 적 : 신생아 집중치료실에 입원했던 환아들 중 낭종성 뇌실주위 백질연화증이 동반되었던 환아들을 대상으로 임상자료와 추적관찰을 통해서 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생양상과 신경학적 예후에 대해 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 : 1993년 1월부터 1997년 8월까지 계명대학교 동산의료원 신생아 집중치료실에 입원해서 뇌초음파검사 소견상 낭종성 뇌실주위 백질연화증이 있었던 환아들 중 Papile 분류상 III-IV 등급 이상의 뇌실출혈이 있었던 경우를 제외한 24명의 환아를 대상으로 임상자료와 생후 13개월 이후까지 진행된 추적관찰 결과에 대한 후향적 조사를 통하여 재태주령 및 출생

체중에 따른 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 발생양상과 위험인자, 발생부위와 병변의 정도에 따른 신경발달 결과 등을 조사하였다.

결 과 : 24례의 성별은 남아가 16명(66.7%), 여아가 8명(33.3%)이었고 이들 중 22명(91.7%)은 미숙아, 나머지 2명(8.3%)은 만삭아였다. 미숙아군의 평균 재태주령은 31.2주, 체중은 1,502 g이었으며 만삭아군의 평균 재태주령은 38.5주, 체중은 3,275 g이었다. 발생율은 미숙아군은 1.3%, 만삭아군은 0.08%였다. 미숙아군의 발생율 중 재태주령 32주 미만군의 발생율(4.5%)이 32주 이상군(0.3%) 보다 높았으며($P<0.001$), 1,500 g 미만군의 발생율(4.6%)이 1,500 g 이상군(0.7%) 보다 높았다($P<0.001$). 발생양상은 양측성(22례: 91.7%) 분포율이 일측성(2례: 8.3%) 보다 높았다($P<0.001$). 국소성 병변(9례) 중 5례는 미세낭종, 4례는 낭종이었고 발생부위는 두정엽이 5례, 전두엽과 후두엽 각각 2례였다. 광범위 병변(15례)은 미세낭종은 없고 모두 낭종이었으며 이들 중 2례는 피질하 백질까지 병변이 확장되어 있었다. 유발 위험인자는 미숙아군에서는 산전인자로 극소저출생체중아가 가장 많았고(13례) 그 외에 다태임신, 조기양막파수, 자궁내 발육 지연 등이 있었고 출생시 또는 출생 후 인자는 생후 1일 부위의 환기요법이 가장 많았고(13례) 그 외에 호흡곤란증후군, 무호흡, 뇌실출혈(grade: I, II), 패혈증, 동맥관 개존증 등이 있었으며 만삭아에서는 2명 모두 출생 당시 주산기 가사와 생후 1일 부위의 환기요법 병력을 동반하였다. 22명(남아: 15명, 여아: 7명)이 생후 13개월 이후까지 추적관찰 되었고, 최종 추적관찰 당시 환아들의 연령분포는 13개월에서 60개월로 평균 31개월이었다. 신경발달 결과는 국소성 병변을 가진 환아들(9례)의 경우 뇌성마비가 5례(55.6%)로 가장 많았고 운동장애가 1례(11.1%), 정상발달은 3례(33.3%)였는데 이들의 병변은 모두 미세낭종이었다. 생후 2개월 및 4개월에 사망한 2명을 제외한 13례의 광범위 병변을 가진 환아들의 경우 뇌성마비가 10례(76.9%)로 가장 많았고 간질 및 청각장애가 각각 2례(15.4%), 중증 발달지연 및 시각장애가 각각 1례(7.7%)였으며 정상발달은 2례(15.4%)에서 보였다. 뇌성마비는 15명(68.2%)에서 동반되었는데 강직성 하지마비가 10례(66.7%)로 가장 많았으며 강직성 사지마비는 3례(20%)였는데 이들은 모두 광범위 병변이었고, 강

직성 반신마비 및 혼합형이 각각 1례(6.7%)였다.

결 론 : 낭종성 뇌실주위 백질연화증을 가진 대부분의 환아들은 뇌성마비 등의 신경학적 후유증을 보였으며, 병변이 광범위할수록 장애의 정도가 심했다. 따라서 낭종성 뇌실주위 백질연화증 발생의 위험성이 높은 극소저출생체중아 등의 고위험 환아들을 대상으로 병변의 조기발견을 위한 선별검사와 더불어 신경학적 후유증에 대한 예측과 장애를 최소화하기 위한 환아의 관리 및 재활 프로그램의 확립이 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Rogers B, Msall M, Owens T, Guernsey K, Brody A, Buck G, Hudak M. Cystic periventricular leukomalacia and type of cerebral palsy in preterm infants. *J Pediatr* 1994;125:S1-8.
- 2) Fazzi E, Orcesi S, Caffi L, Ometto A, Rondini G, Telesca C, Lanzi G. Neurodevelopmental outcome at 5-7 years in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics* 1994;25:134-9.
- 3) Jongmans M, Henderson S, de Vries L, Dubowitz L. Duration of periventricular densities in preterm infants and neurologic outcome at 6 years of age. *Arch Dis Child* 1993;69:9-13.
- 4) Gurses C, Gross DW, Andermann F, Bastos A, Dubeau F, Calay M, et al. Periventricular leukomalacia and epilepsy: Incidence and seizure pattern. *Neurology* 1999;52:341-5.
- 5) Banker BQ, Larroche JC. Periventricular leukomalacia of infancy. *Arch Neurol* 1962;7:386-410.
- 6) Hope PL, Gould SJ, Howard S, Hamilton PA, Costello AM, Reynolds EO. Precision of ultrasound diagnosis of pathologically verified lesions in the brains of very preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:457-71.
- 7) Rodriguez J, Claus D, Verellen G, Lyon G. Periventricular leukomalacia: Ultrasonic and neuropathological correlations. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:347-52.
- 8) Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1995, p291-9.
- 9) Bhushan V, Paneth N, Kiely JL. Impact of improved survival of very low birth weight infants on recent secular trends in the prevalence of cerebral palsy. *Pediatrics* 1993;91:1094-100.
- 10) Stanley FJ. Survival and cerebral palsy in low

- birth weight infants: Implications for perinatal care. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992;6:298-310.
- 11) Keeney SE, Adcock EW, McArdle CB. Prospective observation of 100 high-risk neonates by high-field (1.5 Tesla) magnetic resonance imaging of the central nervous system. II. Lesions associated with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1991;87:431-8.
- 12) 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.
- 13) Shuman RM, Selednik LJ. Periventricular leukomalacia. A one-year autopsy study. *Arch Neurol* 1980;37:231-5.
- 14) Leviton A, Paneth N. White matter damage in preterm newborns: An epidemiologic perspective. *Early Hum Dev* 1990;24:1-22.
- 15) Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: Associated risk factors. *Pediatrics* 1996;97:822-7.
- 16) Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J Pediatr* 1979;94:118-21.
- 17) Livera LN, Spencer SA, Thorniley MS, Wickramasinghe YA, Rolfe P. Effect of hypoxaemia and bradycardia on neonatal cerebral haemodynamics. *Arch Dis Child* 1991;66:376-80.
- 18) Low JA, Froese AF, Galbraith RS, Sauerbrei EE, McKinven JP, Karchmar EJ. The association of fetal and newborn metabolic acidosis with severe periventricular leukomalacia in the preterm newborn. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:977-81.
- 19) Szymonowicz W, Walker AM, Yu VY, Stewart ML, Cannata J, Cussen L. Regional cerebral blood flow after hemorrhagic hypotension in the preterm, near-term, and newborn lamb. *Pediatr Res* 1990;28:361-6.
- 20) Gilles FH, Averill DR Jr, Kerr CS. Neonatal endotoxin encephalopathy. *Ann Neurol* 1997;2:49-56.
- 21) Levinton A, Gilles FH. Acquired perinatal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 1984;16:1-8.
- 22) Adinolfi M. Infectious disease in pregnancy, cytokine and neurological impairment: An hypothesis. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:549-53.
- 23) Young RS, Hernandez MZ, Yagel SK. Selective reduction of blood flow to white matter during hypotension in newborn dogs: A possible mechanism of periventricular leukomalacia. *Ann Neurol* 1982;12:445-8.
- 24) Hara H, Sukamoto T, Kogure K. Mechanism and pathogenesis of ischemia-induced neuronal damage. *Prog Neurobiol* 1993;40:645-70.
- 25) Nose PS. Cytokine and reperfusion injury. *J Card Surg* 1993;8:305-8.
- 26) MacManus JP, Buchan AM, Hill IE, Rasquinha I, Preston E. Global ischemia can cause DNA fragmentation indicative of apoptosis in rat brain. *Neurosci Lett* 1993;164:89-92.
- 27) Squier M, Keeling JW. The incidence of prenatal brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1991;17:29-38.
- 28) Taeusch HW, Ballard RA. Avery's diseases of the newborn. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1998, p855-9.
- 29) Graziani LJ, Spitzer AR, Mitchell DG, Merton DA, Stanley C, Robinson N, et al. Mechanical ventilation in preterm infants: Neurosonographic and developmental studies. *Pediatrics* 1992;90:515-22.
- 30) Fujimoto S, Yamaguchi N, Togari H, Wada Y, Yokochi K. Cerebral palsy of cystic periventricular leukomalacia in low-birth-weight infants. *Acta Paediatr* 1994;84:397-401.
- 31) Fawer CL, Calame A. Significance of ultrasound appearance in the neurological development and cognitive abilities of preterm infants at 5 years. *Eur J Pediatr* 1991;150:515-20.
- 32) Ono K, Shimada M, Yamano T. Reorganization of the corticospinal tract following neonatal unilateral cortical ablation in rats. *Brain Dev* 1990;12:226-36.
- 33) Mjoen S, Langslet A, Tangsrud SE, Sundby A. Auditory responses (ABR) in high-risk neonates. *Acta Paediatr Scand* 1982;71:711-5.
- 34) Scher MS, Dobson V, Carpenter NA, Guthrie RD. Visual and neurological outcome of infants with periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol* 1989;31:353-65.
- 35) Shortland D, Levene MI, Trounce J, Ng Y, Graham M. The evolution and outcome of caviting periventricular leukomalacia in infancy. A study of 46 cases. *J Perinat Med* 1988;16:241-7.
- 36) De Vries LS, Connell JA, Dubowitz LM, Oozeer RC, Dubowitz V, Pennock JM. Neurological, electrophysiological and MRI abnormalities in infants with extensive cystic leukomalacia. *Neuropediatrics* 1987;18:61-6.
- 37) Trounce JQ, Levene MI. Diagnosis and outcome of subcortical cystic leukomalacia. *Arch Dis Child* 1985;60:1041-4.