

Growth and Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Twins Conceived by *In Vitro* Fertilization

Ka Young Choi, M.D., and Ee-Kyung Kim, M.D., Ph.D.

Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea

ABSTRACT

Purpose: To compare the growth and neurodevelopmental outcomes of preterm twins conceived by *in vitro* fertilization (IVF) with those naturally conceived.

Methods: We reviewed the electronic medical records of 64 children assessed by K-ASQ (Korean ages & stages questionnaires) at 18 month or 24 month of corrected age. Physical growth was evaluated by Z-scores of weight, length and head circumference at 12 months and 24 months.

Results: Thirty eight (59.4%) preterm twins were the *in vitro* fertilization group and 26 (40.6%) preterm twins were in the natural conception group. Significantly higher rate of monozygosity and small for gestational age were detected in the natural conception group (P value=0.001, P value=0.025, respectively). Z scores of weight, length and head circumference were calculated in 56 (87.5%) infants and 51 (79.7%) infants at 12 months and 24 months, respectively. Physical growth did not differ between the two groups. Fifty nine (92.2%) and 40 (65.2%) preterm twins were assessed by K-ASQ at 18 months and 24 months, respectively. There were no significant differences in the rates of cases scored less than -2 standard deviation below the mean in K-ASQ between the IVF and natural conception groups.

Conclusion: Growth and neurodevelopmental outcomes of preterm twins conceived by IVF were comparable with that of naturally conceived preterm twins.

Key Words: Infant, Premature, Twins, *In vitro* fertilization, Growth & development

서론

세계적으로 1978년¹⁾, 국내에서는 1985년²⁾ 체외수정(*In vitro* fertilization, IVF)에 의하여 첫 분만이 이루어진 후 체외수정을 통한 출산은 꾸준히 증가하여서 전세계적으로 2003년 한 해 동안 232,980명 이상의 신생아가 출생한 것으로 추정되며³⁾ 국내에서는 2008년 한 해 동안 5,291명의 산모가 살아있는 신생아를 출산하였다⁴⁾.

체외수정을 통한 임신은 자연수정을 통한 임신과 비교하였을 때 산모의 평균 연령, 전자간증, 태반 조기 박리, 전치 태반, 조기 양막 파수의 발생률이 높고 출생한 아이들에게서는 미숙

Received: 18 January 2013

Revised: 5 February 2013

Accepted: 13 February 2013

Correspondence to:

Ee-Kyung Kim, M.D., Ph.D.

Division of Neonatology,
Department of Pediatrics, Seoul
National University Children's
Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-
gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: +82-2-2072-3628,
Fax: +82-2-2072-0590,
E-mail: kimek@snu.ac.kr

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

아, 저출생 체중아, 선천성 기형, 신생아 중환자실 입원율과 신생아 사망률이 높다⁵⁾. Klemetti 등⁶⁾과 Källén 등⁵⁾은 그 주된 원인으로 체외수정을 통한 임신에서 다태아가 많기 때문으로 보고하였다. 다태아 임신은 단태아 임신에 비하여 미숙아, 저체중 출생아, 자궁 내 성장 지연, 기형아 출생 위험이 높고 이와 관련된 신생아 질환의 발생률과 신생아 중환자실 재원기간 동안의 사망률이 높으며⁷⁻⁹⁾ 신경학적 발달에도 영향을 미쳐 뇌성마비가 될 확률이 높다¹⁰⁾. 미숙아와 다태아는 뇌신경발달의 위험 요인이며 Abdel-Latif 등¹¹⁾은 28주 미만의 미숙아 1,473명을 대상으로 한 비교적 대규모 연구에서 2-3세 때 평가한 키와 머리둘레가 인공수정 그룹에서 의미 있게 낮았으며 22주 이상 26주 이하의 미숙아들에 있어서 체외수정이 중등도 이상의 신경학적 장애와 관련이 있다고 보고하였다. 그러나 이들의 연구에서 단태아와 다태아를 구별하여 분석하지 않았고 다태아 여부를 보정하였을 때 동일한 결과를 보고하였으나 용모막성은 고려되지 않았다. Ito 등¹²⁾은 1,500 g 미만의 미숙아 쌍생아를 대상으로 인공수정이 뇌신경발달에 미치는 영향에 대하여 연구하였고 자연수정 그룹과 인공수정 그룹을 3세 때 평가하였을 때 인지, 언어 능력이 인공수정 그룹에서 의미 있게 낮다고 보고하였다. 그러나 이들의 연구에서 자연적으로 수정된 단일용모막 쌍생아들 중 쌍생아 중 한 명이 사망하거나 선천성 기형이 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 따라서 생존하여 퇴원한 자연적으로 수정된 일란성 쌍생아가 연구에서 제외되었고 이것이 연구 결과에 중대한 영향을 주었을 가능성이 있다고 보고하였다.

이제까지 연구와 달리 본 연구에서는 사망한 쌍생아만 제외하고 둘 중 한 명이라도 살아서 퇴원한 쌍생아는 모두 연구 대상으로 하였고 단일용모막인 경우와 이용모막인 경우로 나누어서 분석하였다. 본 연구를 통하여 체외수정으로 출생한 32주 미만 미숙아 쌍생아들의 교정 연령 12개월과 24개월에서의 성장과 18개월과 24개월의 뇌신경발달을 자연수정으로 출생한 미숙아 쌍생아들과 비교하여 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 11월부터 2011년 3월까지 본원에서 출생하여 본원 신생아 중환자실에서 입원 치료를 받았던 분만 시 재태 연령 32주 미만 쌍생아들 중에 18개월 또는 24개월에 한국형 ASQ 발달 선별 검사(Korean ages & stages questionnaires, K-ASQ) 설문지에 응답한 환자들을 대상으로 하였다.

2. 방법

후향적으로 입원기록 및 외래기록을 조사하였다. K-ASQ 검사

를 받은 환자들을 체외 인공수정을 통하여 출생한 환자군과 자연적으로 수정되어 출생한 환자군으로 나누어 주산기 병력, 신생아 질환을 조사하였고 성장 평가를 위하여 교정 연령 12개월과 24개월 각각의 체중, 키, 머리둘레를 분석하였다. 뇌신경발달 평가로 18개월과 24개월에 시행한 K-ASQ 점수와 뇌성마비, 청력 소실, 시력 소실 여부를 조사하였다.

또한, 신생아 중환자실에서 치료 받은 후 생존하여 퇴원한 환자들 중 K-ASQ 검사를 받지 않은 환자들의 주산기 질환, 신생아기 질환을 K-ASQ 검사를 받은 환자들과 비교하였다.

주산기 병력으로는 출산 당시 산모의 나이, 체외 인공수정, 산모의 교육수준, 용모막성(chorionicity), 전자간증, 조기 양막파수, 용모양막염, 임신성 당뇨, 태아 폐성숙 촉진을 위한 산전 스테로이드 사용, 제왕 절개술 유무 등을 조사하였다. 또한 1분과 5분 아프가 점수, 성별, 분만 시 재태 연령, 출생 몸무게, 출생기, 출생 머리둘레, 부당 경량아(small for gestational age, SGA) 유무에 관하여 조사하여 비교하였다. 신생아 질환으로 신생아 호흡 곤란 증후군(respiratory distress syndrome, RDS), 동맥관 개존증(patent ductus arteriosus, PDA), 기관지폐 이형성증(bronchopulmonary dysplasia, BPD), 뇌실 내 출혈(intraventricular hemorrhage, IVH), 뇌실주변백질연화증(periventricular leukomalacia, PVL), 신생아 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis, NEC), 패혈증 여부를 조사하였으며 신생아 중환자실 재원기간을 조사하였다. 산모의 교육 수준으로 대학원 이상을 졸업한 경우와 대학교 이상을 졸업한 경우를 각각 조사하였고 용모막성은 분만 후 태반 병리 검사를 기준으로 하였다. 전자간증은 National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (2000)¹³⁾의 정의를 따랐고 조기 양막파수는 분만 18시간 이전에 양막 파수가 된 경우로 하였다. 신생아 호흡곤란 증후군은 0.4 이상의 흡기 산소 농도 및 인공 환기 요법을 필요로 하고 흉부 방사선 소견 상 양측 폐의 과립상 침윤, 폐 용적의 감소 및 공기기관지 음영을 보이면서 폐계면활성제치료가 필요하였던 경우와 흉부 방사선 소견이 없이도 0.4 이상의 흡기 산소 농도를 필요로 하면서 호흡곤란 증세를 보이거나 분만장에서 신생아 소생술과 함께 폐계면활성제를 사용한 경우를 포함하여 조사하였다. 동맥관 개존증은 소아심장분과 전문의가 심초음파를 시행하여 진단한 후 약물적 치료 또는 수술적 치료가 필요한 경우를 조사하였으며 기관지폐 이형성증은 재태 연령 36주 이전에 최소 28일 이상 산소 의존도를 보이는 경우로 정의 하였고 Moderate 이상의¹⁴⁾ 기관지폐 이형성증을 조사하였다. 신생아 괴사성 장염은 Modified Bell's criteria를 기준으로 하였으며¹⁵⁾, 뇌실내출혈은 뇌 초음파로 진단하였고 Papile 등¹⁶⁾의 분류에 따라 중등도를 평가하여 Grade 3 이상의 뇌실내출혈을 조사하였다. 패혈증은 임상 증상이 있으면서 혈액 배양 검사에서 1쌍 이상 균주가 동정된 경우로 정의하였다.

성장 평가를 위하여 교정 연령 12개월과 24개월의 외래 추적 관찰 기록을 통하여 각각 체중, 키, 머리둘레의 연령별 표준편차인 Z-score를 구하여 비교하였다. 재태 연령 50주까지의 Z-score는 Fenton 등¹⁷⁾이 제시한 미숙아 LMS (Lambda for the skew, Mu for the median and sigma for the generated coefficient of variation; cole, 1990)¹⁸⁾ 점수를 사용하여 계산하였고 50주 이후로는 대한소아과학회에서 제시한 2007년 소아 표준 성장도표에 수록된 LMS 점수를 사용하여 계산하였다.

K-ASQ는 ASQ2판의 표준화 작업을 진행하여 우리나라 아이들에게 적절한 절선점수를 산출하여 질문지 문항을 재편성한 것으로 4개월부터 60개월 사이의 영유아에게 적용할 수 있다^{19,20)}. 5가지 발달 영역인 의사소통, 대근육운동, 소근육운동, 문제해결, 개인-사회성 각각에 6개씩 총 30개 문항으로 구성되어 있으며 부모가 질문에 답하는 형식이다. 5가지 발달영역별로 6가지 문항의 점수를 합산하여 각 영역별로 정해져 있는 월령별 절선점수와 비교하며 절선점수는 평균으로부터 2표준편차 아래의 점수이다. 한 개 이상의 발달 영역에서 절선점수보다 낮은 점수를 받은 아이는 '발달 지연 의심'이라고 판정하고 추가적인 검사를 시행하게 된다. 18개월과 24개월에 시행한 K-ASQ는 K-ASQ 설문지를 집으로 우송하여 보호자가 작성하여 우편으로 회신하였다. 5가지 발달영역인 의사소통, 대근육운동, 소근육운동, 문제해결, 개인-사회성 각 문항들의 점수를 합산하고 18개월과 24개월에 2표준편차를 나타낸 절선 점수 미만인 경우를 조사하였다. K-ASQ 점수 외에 신경학적 평가를 위하여 뇌성마비, 청력소실, 시력소실 여부를 조사하였다. 뇌성마비는 소아 재활의학과 전문의의 신경학적, 이학적 검진을 통하여 진단하였고 최소 1개 이상의 사지에서 비정상적인 근육 긴장도와 행동 및 자세의 장애를 가지는 경우로 정의하였다. 청력소실은 소아 이비인후과 외래 추적관찰을 통해 한 쪽 귀라도 보청기가 필요한 경우로 정의하였고 시력소실은 한 쪽 눈의 시력이라도 렌즈로 교정되지 않는 경우로 정의하였다.

3. 통계적 분석

통계적 분석은 SPSS for windows(version 18.0)을 사용하였다. 연속형 변수의 경우 Mann Whitney u test를 통하여 분석하였고 범주형 변수의 경우 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다. P value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결과

2006년 11월부터 2011년 3월까지 분만 시 재태 연령 32주 미만 쌍생아 126명이 본원에서 출생하여 신생아중환자실에 입실하였

으며 신생아중환자실 입원기간 동안 사망한 환자는 19명(15.1%), 생존하여 퇴원한 환자는 107명(84.9%)이었다. 생존하여 퇴원하였던 107명 중에 추적 관찰이 불가능하였던 환자는 17명(15.9%)이었는데 이들 중 4명의 환자는 외국으로 이민을 갔고 13명의 환자는 서울 이외의 지역에 거주하여서 거주지 병원에서 퇴원 후 추적관찰이 되었다. 추적관찰이 가능하였던 환자는 90명(84.1%)이었으며 이들 중 K-ASQ 설문지에 응답하지 않았던 환자는 26명(28.9%), 응답하였던 환자는 64명(71.1%)이었다. K-ASQ 설문지에 응답하여 결과를 조사할 수 있었던 64명을 추적관찰군으로 하였고 이 중

Table 1. Comparison of Characteristics and Morbidities between *In Vitro* Fertilization and Natural Conception Group

Characteristics	IVF twins (n=38)	Natural twins (n=26)	P value
Maternal age (years)	33.5±3.6	31.1±2.5	0.005
Maternal education			
>Graduate school	5 (16.7%)	2 (8.7%)	0.69
>University	19 (50%)	14 (53.8%)	0.85
Monochorion	4 (12.1%)	13 (54.2%)	0.001
Preeclampsia	4 (10.5%)	0	0.14
PROM	25 (65.8%)	10 (38.5%)	0.31
Chorioamnionitis	9 (23.7%)	7 (26.9%)	0.77
GDM	8 (21.1%)	1 (3.8%)	0.71
Any antenatal steroid	34 (89.5%)	25 (96.2%)	0.64
Cesarean section	22 (57.9%)	20 (76.9%)	0.12
Apgar score at 1 min.	4.7±2.1	4.2±2.1	0.44
Apgar score at 5 min.	6.6±1.7	6.8±0.9	0.96
Male gender	24 (63.2%)	12 (46.2%)	0.18
Gestational age (weeks)	28.2±2.4	28.1±2.4	0.98
Birth weight (g)	1,082±427	1,235±372	0.68
SGA	2 (5.3%)	7 (26.9%)	0.025
Birth weight (Z)	-0.61±0.88	-0.54±0.88	0.74
Height (Z)	-0.19±0.85	-0.28±1.11	0.8
Head circumference (Z)	-0.49±1.0	-0.66±1.11	0.7
Surfactant therapy	13 (34.2%)	10 (38.5%)	0.73
PDA requiring treatment	26 (68.4%)	20 (76.9%)	0.46
BPD (moderate or severe)	15 (39.5%)	15 (57.7%)	0.15
IVH grade 3 or 4	3 (7.9%)	3 (11.5%)	0.68
PVL	2 (5.3%)	1 (3.8%)	1.0
Necrotizing enterocolitis	5 (13.2%)	4 (15.4%)	1.0
Sepsis	11 (26.3%)	8 (30.8%)	0.7
NICU stay (days)	98.3±33.9	77.2±36.4	0.32

Data are presented as n (%) or average±s.d.

Abbreviations: IVF, fertilization *in vitro*; PROM, premature rupture of membrane; GDM, Gestational diabetes mellitus; SGA, Small for gestational age; Z, Z-score; PDA, Patent ductus arteriosus; IVH, Intra-ventricular hemorrhage; PVL, Periventricular leukomalacia; BPD, Bronchopulmonary dysplasia; NICU, Neonatal intensive care unit.

에 체외 인공수정을 통하여 출생한 환자 38명(59.4%)을 체외수정군으로 하였으며 자연적으로 수정되어 출생한 환자 26명(40.6%)을 자연수정군으로 하였다. 쌍생아 중 두 명이 모두 살아서 퇴원한 경우는 체외수정군에서 32명(84.2%), 자연수정군에서 18명(69.2%)이었으며 통계적으로 차이가 없었다($P=0.21$).

1. 주산기 특성과 신생아기 입원 결과

K-ASQ 설문지에 응답하였던 64명의 환자들 중 체외수정군과 자연수정군의 주산기 특성과 신생아기 입원 결과를 비교하였다 (Table 1). 체외수정군에서 산모의 평균 나이는 33.5 ± 3.6 세로 자연수정군 산모의 31.1 ± 2.5 세보다 유의하게 많았다. 두 군에서 산모의 교육 수준으로 대학원 이상을 졸업한 산모는 각각 5명(16.7%), 2명(8.7%)이었으며 대학교 이상을 졸업한 산모의 빈도는 각각 19명(50%), 14명(53.8%)으로 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 그 외에 전자간증, 조기양막파수, 융모양막염, 임신성당뇨, 태아 폐성숙을 위한 분만 전 스테로이드 사용, 제왕절개, 1분과 5분 아프가점수 등 주산기 특성은 차이가 없었다. 단일융모막의 경우 체외수정군에서 4명(12.1%), 자연수정군에서 13명(54.2%)으로 자연수정군에서 많았으며 P value 0.001로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 성별, 분만 시 제태 연령, 몸무게와 출생 시 몸무게, 키, 머리둘레의 Z -score에는 두 군간에 차이가 없었다. 부당경량아의 경우 체외수정군에서 2명(5.3%), 자연수정군에서 7명(26.9%)으로 자연수정군에서 유의하게 더 많았다. 폐계면활성제 치료가 필요하였던 신생아호흡곤란 증후군, 동맥관 개존증, 기관지폐 이형성증, grade 3 이상의 뇌출혈, 뇌백질연화증, 신생아 괴사성 장염, 패혈증, 신생아중환자실 입원기간에는 두 군간에 차이가 없었다.

2. 성장 및 뇌신경발달 평가

K-ASQ 설문지에 응답하였던 64명의 환자들 중 교정 연령 12개월과 24개월에 외래에서 성장 평가가 이루어진 환자는 각각 56명(87.5%), 51명(79.7%)이었으며 18개월과 24개월 K-ASQ 평가가 이루어진 환자는 각각 59명(92.2%), 40명(62.5%)이었다.

교정 연령 12개월에 체외수정군 31명(81.%)과 자연수정군 25명(96.2%)에서 외래 성장 평가가 이루어졌고 교정 연령 24개월에는 체외수정군 30명(78.9%)과 자연수정군 21명(80.8%)에서 외래 성장 평가가 이루어졌다. 12개월과 24개월의 성장평가에서 체외수정군과 자연수정군의 몸무게, 키, 머리둘레를 각각 Z -score로 비교하였을 때 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

교정 연령 18개월과 24개월에서 체외수정군과 자연수정군의 K-ASQ의 각 항목별 절선 점수 이하인 환자 빈도를 비교하였을 때 다섯 가지 항목에서 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3). 교정 연령 18개월에 체외수정군 34명(89.5%), 자연수정군 25명(96.2%)에서 K-ASQ 설문지에 응답하였다. 결과에서 절선점수 이하인 환자는 의사소통 항목에서 체외수정군이 6명(17.6%), 자연수정군이 4명(16.0%)이었고 대근육운동 항목에서 체외수정군이 6명(17.6%), 자연수정군이 8명(21.0%)이었고 소근육운동 항목에서는 체외수정군이 3명(8.8%), 자연수정군이 4명(16.0%)이었고 문제해결 항목에서는 체외수정군이 1명(2.9%), 자연수정군이 3명(12.0%)이었고 개인-사회성 항목에서는 체외수정군이 3명(8.8%), 자연수정군이 4명(16%)이었다. 교정 연령 24개월에는 체외수정군 26명(68.4%), 자연수정군 25명(53.8%)에서 K-ASQ 설문지에 응답하였다. 결과에서 절선점수 이하인 환자는 의사소통 항목에서 체외

Table 2. Growth at 12 Months and 24 Months

	12 months (Corrected age)			24 months (Corrected age)		
	IVF twins (n=31)	Natural twins (n=25)	<i>P</i> value	IVF twins (n=30)	Natural twins (n=21)	<i>P</i> value
Weight (Z)	-0.90±1.5	-0.89±1.31	0.93	-1.04±1.56	-1.14±0.99	0.37
Height (Z)	-0.46±1.47	-0.75±1.16	0.69	-0.52±1.25	-0.55±0.92	0.77
Head (Z)	-0.06±1.17	-0.22±1.82	0.54	-0.18±1.10	-0.38±1.69	0.22

Data are presented as average±s.d.

Abbreviations: Z, Z-score; Head, Head circumference.

Table 3. Number of Patients under 2 Standard Deviations of K-ASQ Score

K-ASQ	18 months (Corrected age)			24 months (Corrected age)		
	IVF twins (n=34)	Natural twins (n=25)	<i>P</i> value	IVF twins (n=26)	Natural twins (n=14)	<i>P</i> value
Communication	6 (17.6%)	4 (16.0%)	1.0	1 (3.8%)	3 (21.4%)	0.12
Gross motor	6 (17.6%)	8 (32.0%)	0.2	3 (11.5%)	2 (14.3%)	1.0
Fine motor	3 (8.8%)	4 (16.0%)	0.44	1 (3.8%)	2 (14.3%)	0.28
Problem solving	1 (2.9%)	3 (12.0%)	0.3	0	1 (7.1%)	0.35
Personal/Social	3 (8.8%)	4 (16.0%)	0.44	3 (11.5%)	1 (7.1%)	1.0

수정군이 1명(3.8%), 자연수정군이 3명(21.4%)이었고 대근육운동 항목에서 체외수정군이 3명(11.5%), 자연수정군이 2명(14.3%)이었고 소근육운동 항목에서는 체외수정군이 1명(3.8%), 자연수정군이 2명(14.3%)이었고 문제해결 항목에서는 체외수정군은 절선 점수 이하가 한 명도 없었고, 자연수정군이 1명(7.1%)이었으며 개인-사회성 항목에서는 체외수정군이 3명(11.5%), 자연수정군이 1명(7.1%)이었다.

체외수정군 중 4명(10.5%), 자연수정군 중 3명(11.5%)에서 뇌성 마비가 발생하였고 *P* value 1.0으로 유의한 차이는 없었다(Table 4). 두 군 모두에서 시력 상실이나 청력 상실은 없었다.

3. 용모막성에 따른 하위군 분석

K-ASQ 설문지에 응답하였던 64명을 용모막성에 따라 단일용모막군과 이용모막군으로 나누어 각각에서 체외수정군과 자연수정군의 K-ASQ 점수를 비교하였다(Table 5). 64명 중 용모막성 여부가 태반 병리 검사로 확인된 경우는 57명(89.1%)이었으며 이들 중 단일용모막이 17명(29.8%), 이용모막이 40명(70.2%)이었다. 단일용모막군과 이용모막군을 각각 체외수정군과 자연수정군으로 나누어 비교하였을 때, 18개월과 24개월 모두에서 K-ASQ 절선점수 이하인 환자 빈도에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

4. 추적관찰 소실군의 주산기 특성과 신생아중환자실 입원 결과 추적관찰이 불가능하였던 17명과 K-ASQ 설문지에 응답하지

Table 4. Neurologic Outcomes of *In Vitro* Fertilization and Natural Conception Group

Outcomes	IVF twins (n=38)	Natural twins (n=26)	<i>P</i> value
Blindness	0	0	
Hearing loss	0	0	
Cerebral palsy	4 (10.5%)	3 (11.5%)	1.0

않은 26명을 더하여 총 43명을 추적관찰 소실군으로 하고 64명의 추적관찰군과 비교하였다(Table 6). 추적관찰 소실군에서 산모의 나이와 용모막성, 전자간증, 조기양막파수, 용모양막염, 임신성 당뇨, 제왕절개 비율, 1분과 5분 아프가점수 등 주산기 특성은 추적관찰군과 차이가 없었다. 그러나 체외수정을 통한 임신은 16명(37.2%)으로 추적관찰군의 38명(59.4%)에 비하여 유의하게 낮았다. 분만 시 재태 연령은 29.5±2.7주로 추적관찰군 28.2±2.4주에 비하여 높았으며 출생 몸무게 또한 1,230.9±379.2 g으로 추적관찰군의 출생 몸무게 1,063.2±403.2 g에 비하여 유의하게 컸다. 그러나 부당경량의 빈도와 연령별 표준편차를 나타낸 출생 시 몸무게, 키, 머리둘레의 *Z*-score에는 두 군간에 차이가 없었다. 분만 전에 태아 폐성숙을 위하여 스테로이드가 투여된 경우는 추적관찰군에 비하여 더 적었으나 폐계면활성제 치료가 필요하였던 신생아호흡곤란 증후군 발생 빈도에는 유의한 차이가 없었다. 성별, 동맥관 개존증, 기관지폐 이형성증, grade 3 이상의 뇌출혈, 뇌백질연화증, 신생아 괴사성 장염, 패혈증, 신생아중환자실 입원기간에는 두 군간에 차이가 없었다.

고찰

그 동안 체외수정을 통하여 출생한 아이들의 주산기와 신생아기 특성을 자연수정을 통하여 출생한 아이들과 비교한 연구에서 분만 당시 산모의 연령이 높고 단일용모막이 더 많은 것으로 보고 되었으며^{6,21,22)} 이는 본 연구의 결과와 일치한다. Källén 등⁵⁾이 1982년부터 2006년까지 스웨덴의 체외수정 결과에 대하여 보고한 바에 의하면 체외수정이 시작된 초기인 1982년부터 1991년 사이에는 산모의 전자간증, 조기양막파수와 신생아의 호흡기 질환, 패혈증, 뇌출혈 등의 빈도가 자연수정군보다 유의하게 높았다가 2005년부터 2007년 사이에서는 자연수정군과 비슷한 정도로 감소하였으며 저자들은 체외수정군에서 이식하는 배아의 개수가 줄어

Table 5. Number of Patients under 2 Standard Deviations of K-ASQ Score According to Chorionicity

K-ASQ	Monochorionic twins (n=17)						Dichorionic twins (n=40)					
	18 months (CA)			24 months (CA)			18 months (CA)			24 months (CA)		
	IVF twins (n=4)	Natural twins (n=13)	<i>P</i> value	IVF twins (n=3)	Natural twins (n=11)	<i>P</i> value	IVF twins (n=25)	Natural twins (n=11)	<i>P</i> value	IVF twins (n=22)	Natural twins (n=2)	<i>P</i> value
Communication	0	3	0.54	0	3	1.0	5	1	0.64	1	0	1.0
Gross motor	0	5	0.26	0	2	1.0	6	2	1.1	3	0	1.0
Fine motor	0	2	1.0	0	2	1.0	3	2	0.63	1	0	1.0
Problem solving	0	2	1.0	0	1	1.0	1	1	0.52	0	0	
Personal/Social	0	2	1.0	0	1	1.0	2	1	1.0	2	0	1.0

Abbreviation: CA, corrected age.

Table 6. Comparison of Characteristics and Morbidities between Followed-up Group and Follow-up Lost Group

Characteristics	Follow-up (n=64)	Lost follow-up (n=43)	P value
Maternal age (years)	32.6±3.4	32.1±3.6	0.69
Monochorion	17 (29.8%)	11 (25.6%)	0.64
Preeclampsia	4 (6.3%)	0	0.15
IVF	38 (59.4%)	16 (37.2%)	0.03
PROM	35 (54.7%)	19 (44.2%)	0.29
Chorioamnionitis	16 (25%)	5 (11.6%)	0.09
GDM	9 (14.1%)	3 (7.0%)	0.35
Any antenatal steroid	59 (92.2%)	33 (76.7%)	0.02
Cesarean section	42 (65.6%)	26 (60.5%)	0.587
Apgar score at 1 min.	4.5±2.1	4.4±1.8	0.79
Apgar score at 5 min.	6.7±1.4	6.1±1.7	0.12
Male gender	36 (56.3%)	27 (62.8%)	0.5
Gestational age (weeks)	28.2±2.4	29.5±2.7	0.01
Birth weight (g)	1,063±403	1,230±379	0.04
SGA	9 (14.1%)	5 (11.6%)	0.71
Birth weight (Z)	-0.58±0.87	-0.47±0.7	0.69
Height (Z)	-0.56±1.04	-0.77±1.01	0.45
Head circumference (Z)	-0.22±0.96	-0.34±0.93	0.59
Surfactant therapy	23 (35.9%)	18 (41.9%)	0.54
PDA requiring treatment	46 (71.9%)	24 (55.8%)	0.09
BPD (moderate or severe)	30 (46.9%)	15 (34.9%)	0.24
IVH grade 3 or 4	6 (9.4%)	5 (11.6%)	0.71
PVL	3 (4.7%)	6 (14.0%)	0.15
Necrotizing enterocolitis	9 (14.1%)	6 (14.0%)	0.99
Sepsis	18 (28.1%)	6 (14.0%)	0.09
NICU stay (days)	71.9±34.9	56.7±38.3	0.05

Data are presented as n (%) or average±s.d.

Abbreviations: IVF, In vitro fertilization; PROM, premature rupture of membrane; GDM, Gestational diabetes mellitus; SGA, Z, Z-score; Small for gestational age; PDA, Patent ductus arteriosus; IVH, Intraventricular hemorrhage; PVL, Periventricular leukomalacia; BPD, Bronchopulmonary dysplasia; NICU, Neonatal intensive care unit.

들면서 쌍생아 임신이 줄어들었기 때문이라고 보고하였다. 1994년부터 국내에서 체외수정으로 출생한 쌍생아들의 결과에 대하여 보고된 논문들에서도²³⁻²⁶⁾ 산모의 고혈압성 질환, 조기양막파수, 임신성당뇨 등의 산모의 주산기 특성과 신생아기의 호흡곤란 증후군, 동맥관 개존증, 뇌실내출혈, 뇌백질 연화증, 기관지폐이형성증, 패혈증, 신생아중환자실 입원 기간등이 자연수정군과 비교하였을 때 차이가 없었고 이는 본 연구에서도 확인할 수 있었다 (Table 1). 체외수정으로 출생한 아이들의 부당경량아 빈도에 관한 연구에서 쌍생아들을 대상으로 고찰하였을 때 부당경량아의 빈도는 자연수정으로 출생한 쌍생아들과 차이가 없다는 보고가 있었으며²⁶⁻²⁸⁾ 이 연구들에서 대상들의 출생시 평균 재태 연령은

34-36주였다. 반면에 Sazonova 등²⁹⁾이 단일아들을 대상으로 연구하였을 때 오히려 체외수정군에서 자연수정군보다 부당경량아의 비율이 높았으며 저자들은 산모의 높은 나이, 첫 임신, 높은 흡연율, 오랜 불임 기간 등이 관련이 있다고 설명하였다. Abdel-Latif 등¹¹⁾이 28주 미만의 미숙아 쌍생아들을 대상으로 한 대규모 연구에서는 자연수정군에서 체외수정군에 비하여 부당경량아가 유의하게 많았으며 이는 본 연구의 결과와 일치한다.

체외수정을 통하여 출생한 아이들의 성장에 대하여 Brandes 등³⁰⁾이 체외수정으로 출생한 만삭아군을 평균 연령 22개월에 추적 관찰하여 몸무게, 키, 머리둘레를 평가하였을 때 자연수정을 통하여 출생한 대조군과 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 한편, Ito 등¹²⁾이 출생 체중 1,500 g 미만의 미숙아 쌍생아들을 대상으로 연구하였는데 28명의 인공수정으로 출생한 쌍생아군과 16명의 자연수정으로 출생한 쌍생아군을 교정 연령 36개월에 평가하였을 때 몸무게, 키, 머리둘레의 차이가 없었으며 이는 본 연구에서 미숙아 쌍생아들을 대상으로 교정연령 12개월과 24개월에 추적 관찰하여 평가한 결과와 일치한다. 그러나 이들의 연구에서 28명의 인공수정으로 출생한 쌍생아군은 모두 이용모막성 쌍생아였고 이들을 자연수정으로 출생한 4명의 이용모막성 쌍생아군과 비교하였을 때 36개월에 평가한 키에서만 유의한 차이를 보였으나 자연수정군의 수가 적었다. 또한 Källén 등⁵⁾이 29주 미만의 미숙아를 대상으로 교정연령 2-3세 때 몸무게, 키, 머리둘레를 평가하였을 때 인공수정으로 출생한 미숙아의 키와 머리둘레가 자연수정으로 출생한 미숙아에 비하여 유의하게 작았으나 인공수정군에서 다태아가 유의하게 많았고 다태아 여부가 고려되지 않은 결과였다.

체외수정으로 출생한 만삭아들의 장기적인 뇌신경발달은 자연수정으로 출생한 아이들과 비슷하다는 보고가 있는데 Brandes 등³⁰⁾이 116명의 체외수정군을 12개월에서 45개월까지 추적관찰 하였을 때 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았고 이들의 연구에서 쌍생아와 삼태아는 단일아에 비하여 낮은 뇌신경발달을 보인다고 보고하였다. La Sala 등²⁷⁾의 연구에서도 50명의 체외수정군을 2세 때 추적 관찰하여 뇌신경발달을 평가하였을 때 자연수정군과 차이가 없었으며 Leunens 등²⁸⁾이 109명의 체외수정으로 출생한 아이들을 10세 때 추적관찰 하였을 때 마찬가지로 자연수정군과 인지능력, 운동 능력의 차이를 보이지 않았다. 만삭아 쌍생아만을 대상으로 한 연구에서는 Pinborg 등³¹⁾은 472명의 체외수정으로 출생한 쌍생아를 자연수정으로 출생한 쌍생아와 비교하였을 때 3-4세에 평가한 청력, 시력, 언어 및 중증 뇌신경장애의 빈도에 차이가 없다고 보고하였다. Abdel-Latif 등¹¹⁾의 연구에서 체외수정으로 출생한 29주 미만의 미숙아의 시력, 청력, 뇌신경 신체검사로 평가한 기능장애를 자연수정군과 비교하였을 때 경증의 기능장애는 의미 있는 차이를 보였으나 중증 이상의 기능장애에는 차이가 없었고 이것은 본 연구에서 시력소실, 청력 소실, 뇌

성마비의 빈도에 유의한 차이를 보이지 않았던 결과와 일치한다 (Table 4). 이들의 연구에서 체외수정으로 출생한 아이들과 자연수정으로 출생한 아이들을 Griffiths Mental Developmental Scale 또는 Bayley Scales of Infant Development-II를 사용하여 교정 연령 2-3세 때 평가한 뇌신경발달에서 자연수정군과 유의한 차이를 보이지 않았으며 본 연구에서도 교정 연령 18-24개월 때 K-ASQ로 평가한 뇌신경발달의 차이가 없었다(Table 3). 본 연구와 다른 결과를 보인 Ito 등¹²⁾의 연구에서 미숙아 쌍생아를 대상으로 28명의 체외수정으로 출생한 아이들 16명을 교정 연령 36개월에 평가하였을 때 자연수정으로 출생한 아이들에 비하여 유의하게 인지 능력과 언어능력이 낮다고 보고하였다. 그러나 이들의 연구에서는 한쪽이 쌍생아간 수혈 증후군으로 사망하고 살아남은 자연수정으로 출생한 2명의 생존한 미숙아를 배제하였고 저자들은 이것이 교란 요인이 될 수 있다고 보고하였다. 위에서 언급하였던 것처럼 이들 연구에서 체외수정으로 출생한 미숙아 대상자는 모두 이음모막성 쌍생아였으며 자연수정으로 출생한 이음모막성 쌍생아와 비교하였을 때에는 뇌신경발달에 차이가 없었으나 역시 자연수정군의 대상수가 적었다. 본 연구에서 이음모막성에 따른 하위 그룹 분석을 시행하였을 때 이음모막성 쌍생아, 단일이음모막성 쌍생아 모두에서 이들과 같은 결과를 보였다(Table 5).

본 연구에서는 18개월 또는 24개월 중 한번이라도 K-ASQ 검사를 받은 아이들을 대상으로 하였기 때문에 K-ASQ 검사를 받지 않은 아이들이 대상에서 제외되면서 이것이 교란 요인이 될 수 있을 것이라고 생각된다. K-ASQ를 통해 추적관찰이 되어서 연구 대상에 포함된 아이들과 추적 관찰이 소실된 아이들의 주산기와 신생아기 특성을 비교하였을 때 큰 차이가 없었으나 추적관찰 소실군에서 체외수정을 통한 임신이 적었고 분만 시 재태 연령이 높았으며 출생 몸무게도 유의하게 커서 체외수정, 더 어린 분만 시 재태 연령, 더 작은 출생 몸무게 등 위험 요인을 가진 미숙아 쌍생아들의 보호자들에서 K-ASQ 설문지에 응답한 비율이 유의하게 높음을 확인하였다(Table 6). 이러한 결과는 뇌신경발달의 고위험군인 초극소저체중출생아들을 추적관찰 할 때, 뇌신경발달의 위험요인이 적은 아이들의 부모가 상대적으로 추적관찰의 필요성을 덜 느끼므로 추적관찰률이 낮다는 보고와 일치한다³²⁾.

본 연구에서 발달의 평가를 위하여 사용하였던 K-ASQ는 높은 음성예측치를 보여 발달 지연의 선별 도구로서 적합하지만 민감도는 낮은 단점이 있다^{19,20)}. 또한 K-ASQ는 월령이 높아질수록 민감도가 증가한다고 보고되었는데²⁰⁾ 본 연구에서는 12개월과 24개월 두 번의 평가 결과만 분석하였다. 따라서 향후 좀 더 높은 월령까지 추적관찰이 이루어진 연구가 필요하겠고 민감도가 더 높은 발달 평가 도구를 이용한 연구가 필요하겠다. 또한 뇌신경발달에 영향을 미칠 수 있는 요인으로는 평가 시점과 장소의 의료 기술과 장비를 비롯하여 부모의 경제력 등 본 연구에서 고려하지 못했던

여러 가지가 있으며 이러한 교란 요인을 줄이기 위하여 전향적인 대규모 연구가 필요하다.

본 연구를 통하여 미숙아 쌍생아를 대상으로 비교하였을 때 체외수정군에서 성장과 뇌신경 발달이 자연수정군과 의미 있는 차이가 없음을 확인하였으며 이러한 결과를 토대로 불임으로 체외수정을 통한 임신을 준비하는 부부와 체외수정을 통하여 미숙아 쌍생아를 낳은 부모들과의 면담에서 이들을 격려할 수 있을 것이다.

REFERENCES

- 1) Edward RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:737-56.
- 2) Jang YS, Lee JY, Moon SY, Kim JK. Pregnancy and its outcome by in vitro fertilization of human oocytes and embryo transfer. - A report of the first test tube baby in Korea-. *Korean J Obstet Gynecol* 1986;29:354-61.
- 3) Nygren KG, Sullivan E, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Adamson GD, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) world report: assisted reproductive technology 2003. *Fertil Steril* 2011;95:2209-22, 2222. e1-17.
- 4) Assisted reproductive technology committee kSoSaG. Current status of assisted reproductive technology in Korea, 2008. *Korean J Obstet Gynecol* 2011;54:741.
- 5) Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Trends in delivery and neonatal outcome after in vitro fertilization in Sweden: data for 25 years. *Hum Reprod* 2010;25:1026-34.
- 6) Klemetti R, Sevón T, Gissler M, Hemminki E. Health of children born as a result of in vitro fertilization. *Pediatrics* 2006; 118:1819-27.
- 7) Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:305-15.
- 8) Papageorghiou AT, Bakoulas V, Sebire NJ, Nicolaidis KH. Intrauterine growth in multiple pregnancies in relation to fetal number, chorionicity and gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:890-3.
- 9) Doyle PE, Beral V, Botting B, Wale CJ. Congenital malformations in twins in England and Wales. *J Epidemiol Community Health* 1991;45:43-8.
- 10) Luu TM, Vohr B. Twinning on the brain: the effect on neurodevelopmental outcomes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009;151C:142-7.
- 11) Abdel-Latif ME, Bajuk B, Ward M, Oei JL, Badawi N. Neurode-

- velopmental outcomes of extremely premature infants conceived after assisted conception: a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012 Nov 15. [Epub ahead of print]
- 12) Ito A, Honma Y, Inamori E, Yada Y, Momoi MY, Nakamura Y. Developmental outcome of very low birth weight twins conceived by assisted reproduction techniques. *J Perinatol* 2006;26:130-3.
 - 13) Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-S22.
 - 14) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
 - 15) Martin CR, Dammann O, Allred EN, Patel S, O'Shea TM, Kuban KC, et al. Neurodevelopment of extremely preterm infants who had necrotizing enterocolitis with or without late bacteremia. *J Pediatr* 2010;157:751-6.e1.
 - 16) 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.
 - 17) Fenton TR, Sauve RS. Using the LMS method to calculate z-scores for the Fenton preterm infant growth chart. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:1380-5.
 - 18) Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 1992;11:1305-19.
 - 19) Kim MS, Kim JK. Assessment of children with developmental delay: Korean-ages & stages questionnaires (K-ASQ) and Bayley scales of infant development test II (BSID-II). *J Korean Child Neurol Soc* 2010;18:49-57.
 - 20) Kim YJ, Lee JY, Sohn JA, Lee EH, Lee JA, Choi CW, et al. A validity study of the Korean ages and stages questionnaires: screening for developmental delay in preterm infant. *J Korean Soc Neonatol* 2010;17:217-23.
 - 21) Hvidtjørn D, Grove J, Schendel DE, Vaeth M, Ernst E, Nielsen LF, et al. Cerebral palsy among children born after in vitro fertilization: the role of preterm delivery—a population-based, cohort study. *Pediatrics* 2006;118:475-82.
 - 22) Chow JS, Benson CB, Racowsky C, Doubilet PM, Ginsburg E. Frequency of a monochorionic pair in multiple gestations: relationship to mode of conception. *J Ultrasound Med* 2001;20:757-60; quiz 761.
 - 23) Chung IH, Kim SW, Jo HS, Lee KH. Perinatal outcomes of in vitro fertilized twins in women of advanced age. *J Korean Soc Neonatol* 2011;18:197-203.
 - 24) Kim HM, Lee JW, Shin SH, Kim SK, Sung TJ. Comparison of neonatal outcomes between the spontaneous and in vitro fertilization twin pregnancies. *Korean J Pediatr* 2007;50:740-5.
 - 25) Shin JH, Nam HY, Lee CA, Choi EN, Lee KH. Clinical consideration of premature twins conceived by in vitro fertilization and those of naturally conceived. *Korean J Perinatol* 2006;17:391-6.
 - 26) Nam SH, Lee JE, Moon SO, Choi SJ, Kim HS, Oh SY, et al. Comparison of pregnancy outcomes based on chorionicity between spontaneous and in vitro fertilized twins. *Korean J Obstet Gynecol* 2006;49:1638-45.
 - 27) La Sala GB, Gallinelli A, Fagandini P, Bevolo P, Landini A, Balabeni A, et al. Developmental outcomes at one and two years of children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Int J Fertil Womens Med* 2004;49:113-9.
 - 28) Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, Liebaers I, Ponjaert-Kristoffersen I. Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton children born after ICSI compared with spontaneously conceived children. *Hum Reprod* 2008;23:105-11.
 - 29) Sazonova A, Källén K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm UB, Bergh C. Factors affecting obstetric outcome of singletons born after IVF. *Hum Reprod* 2011;26:2878-86.
 - 30) Brandes JM, Scher A, Itzkovits J, Thaler I, Sarid M, Gershoni-Baruch R. Growth and development of children conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics* 1992;90:424-9.
 - 31) Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Andersen AN. Morbidity in a Danish national cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1132 non-IVF/ICSI twins and 634 IVF/ICSI singletons: health-related and social implications for the children and their families. *Hum Reprod* 2003;18:1234-43.
 - 32) Castro L, Yolton K, Haberman B, Roberto N, Hansen NI, Ambalavanan N, et al. Bias in reported neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight survivors. *Pediatrics* 2004;114:404-10.

체외수정으로 태어난 미숙아 쌍생아의 성장과 뇌신경발달

서울대학교 의과대학 소아과학교실
최가영 · 김이경

목적: 본 연구에서는 체외수정으로 출생한 32주 미만 미숙아 쌍생아들의 교정 연령 12개월과 24개월에서의 성장과 18개월과 24개월의 뇌신경발달을 자연수정으로 출생한 미숙아 쌍생아들과 비교하여 평가하고자 한다.

방법: 2006년 11월부터 2011년 3월까지 본원에서 출생하여 본원 신생아중환자실에서 입원 치료를 받았던 분만 시 재태 연령 32주 미만 쌍생아 중 18개월 또는 24개월에 K-ASQ (Korean ages & stages questionnaires) 설문지에 응답한 환자들을 대상으로 하였으며 후향적으로 입원기록 및 외래기록을 조사하였다. K-ASQ 검사를 받은 환자들을 체외수정군과 자연수정군으로 나누어 주산기 병력, 신생아 질환을 조사하였고 성장 평가를 위하여 교정 연령 12개월과 24개월 각각의 체중, 키, 머리둘레의 표준편차인 Z-score를 조사하였다. 뇌신경발달 평가로 교정 연령 18개월과 24개월에 시행한 K-ASQ 점수를 조사하였다.

결과: 신생아중환자실에서 입원 치료를 받은 후 퇴원 후 추적관찰이 가능하였던 32주 미만 쌍생아는 90명이었으며 이들 중 K-ASQ 설문지에 응답하였던 환자는 64명 중 체외수정군은 38명(59.4%), 자연수정군은 26명(40.6%)이었다. 체외수정군에서 산모의 평균나이는 33.5 ± 3.6 세로 자연수정군 산모의 31.1 ± 2.5 세 보다 유의하게 많았으며($P=0.005$) 단일융모막이 4명(12.1%)으로 자연수정군 13명(54.2%)에 비하여 유의하게 적었다($P=0.001$). 성별, 분만 시 재태 연령, 몸무게와 출생 시 몸무게, 키, 머리둘레의 Z-score, 폐계면활성제 치료가 필요하였던 신생아호흡곤란 증후군, 동맥관 개존증, 기관지폐 이형성증, grade 3 이상의 뇌출혈, 뇌백질연화증, 신생아 괴사성 장염, 패혈증, 신생아중환자실 입원기간에는 두 군간에 차이가 없었다. K-ASQ 설문지에 응답하였던 64명의 환자들 중 교정 연령 12개월과 24개월에 외래에서 성장 평가가 이루어진 환자는 각각 56명(87.5%), 51명(79.7%)이었으며 두 시점 모두에서 몸무게, 키, 머리둘레를 각각 Z-score로 비교하였을 때 모두 유의한 차이를 보이지 않았다. 18개월과 24개월 K-ASQ 평가가 이루어진 환자는 각각 59명(92.2%), 40명(62.5%)이었으며 두 시점 모두에서 체외수정군과 자연수정군의 K-ASQ의 다섯 가지 항목(의사소통, 대근육운동, 소근육운동, 문제해결, 개인-사회성) 각각의 절선점수 이하인 환자 빈도는 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론: 체외수정을 통하여 출생한 미숙아 쌍생아의 성장과 뇌신경발달은 자연수정을 통하여 출생한 미숙아 쌍생아와 유의한 차이를 보이지 않았다.