Therapeutic Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Newborn Infants

In Kyung Sung

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

ABSTRACT

Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is an ongoing process, which may persist for weeks to years after an acute asphyxial insult, causing delayed programmed cell death. The typical clinical signs and the pathological findings of HIE manifest as the condition evolves in a step-wise manner, beginning with an acute phase, followed by a latent, a secondary energy failure phase, and eventually a tertiary brain injury phase. To date, therapeutic hypothermia (TH) is the only effective treatment strategy known to improve mortality and prevent neurodevelopmental disabilities, as has been proven by the results of several randomized controlled clinical trials. The current protocols describing the use of TH for newborns of gestational age ≥ 36 weeks with HIE, associated with clinical evidence of asphyxia along with neurological signs of moderate- to-severe encephalopathy, observed at ≤ 6 hours of age, are close to optimal. Most comorbid conditions observed during TH are related to asphyxia. TH is a safe treatment option—benign sinus bradycardia and thrombocytopenia are frequent hypothermia-related complications. Additional adjuvant agents, which may augment hypothermic neuroprotection are being investigated, and a few of them, such as erythropoietin and melatonin appear to be promising agents for use in this condition. Establishing our own nationwide cooling systems and guidelines for a standard treatment protocol to manage HIE are warranted in the future.

Key Words: Encephalopathy, Hypoxia-ischemia, Newborn, Infant

서론

저체온요법은 신생아 저산소허혈뇌증에서 신경보호 효과가 있는 치료법이다^{1,2)}. 대규모 다기관 무작위대조 임상시험에서 저체온요법은 주산기 질식으로 인하여 중등도 혹은 중증 저산소허혈뇌증이 있는 신생아의 사망률과 생후 18개월의 중증장애의 발생빈도를 의미있게 감소시켰으며³⁻⁷⁾, 저체온요법의 신경보호 효과는 학동기까지도 유효하다^{8,9)}.

저체온요법은 2010년 중등도 이상 저산소허혈뇌증 신생아를 위한 표준치료법으로 제안된 이래¹⁰⁾ 현재는 많은 나라에서 시행하고 있으며 국내에는 2012년에 도입되었다. 저체온요법의 시행 방침은 초기 임상연구에서 적용하던 그대로 사용하고 있다¹¹⁾.

Received: 21 August 2017

Revised: 21 October 2017

Accepted: 28 October 2017

Correspondence to: In Kyung Sung
Department of Pediatrics, Seoul
St. Mary's Hospital, The Catholic
University of Korea, 222 Seochodaero,
Seocho-gu, Seoul 06591, Korea

Tel: +82-2-2258-6183

Fax: +82-2-534-4544

E-mail: sinky@catholic.ac.kr

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

저체온요법에 반응을 보이지 않는 저산소허혈뇌증 신생아는 여전히 사망률이 높고 생존하더라도 심각한 신경학적 후유장애를 갖게 된다. 저체온요법이 출생 후 수시간 이내에만 적용할 수 있고, 아직은 만삭이나 만삭부근의 신생아에게만 안전하게 시행할 수 있으며, 많은 시설장비와 의료진이 필요한 점 등은 이 신의료기술을 쉽게 널리 이용하기 어렵게 만드는 요인이 되고 있다. 현재 저체온요법과 함께 사용하거나 혹은 단독으로 사용하여 저산소허혈뇌증 신생아의 신경손상을 막거나 더욱 경감시킬 수 있는 방안을 찾기 위한 연구들이 진행 중이다.

여기서는 최근까지 알려진 저산소허혈뇌증의 발생기전과 병태생리 등의 특성을 알아보고, 저체온요법의 실제 임상적용에 관련된 내용과 향후 저체온요법과 함께 사용 가능할 것으로 기대되는 보조요법을 간략히 소개하고자 한다.

저산소허혈뇌증

저체온요법 등 신경보호 치료법이 뇌 손상 과정에 어떻게 작용하는지 알기 위해서는 저산소허혈뇌증이 급성손상의 단발성 영향에서 끝나는 상황이 아니라 급성손상이 뒤따르는 신경손상을 촉발하며, 수주 내지는 수개월 이상 시간을 두고 특징적인 병리현상이 지속되는 질환¹²⁾이라는 것을 이해할 필요가 있다. 처음 뇌손상 사건이 있고나서 수 시간 후에 시행하는 저체온요법은 저산소허혈뇌증에서 손상 후 지연세포사에 이르기까지 상당한 시간이 소요되고, 더 이상의 뇌손상의 진행을 억제할 수 있는 치료적 개입이 가능한 소위

‘window period’가 있다는 특성을 이해함에 따라 개발된 치료법이다¹²⁾.

급성기(primary phase or acute hypoxic-ischemia), 잠재기(latent phase), 이차 에너지부전기(secondary energy failure phase), 삼차 뇌손상기(tertiary brain injury phase)의 순서로 진행되는 저산소허혈뇌증의 시기별 특성은 Figure 1에 요약한 바와 같다¹²⁾.

급성기에는 주요 장기들을 보호하기 위한 잠수반사에 따라 초기 뇌혈류량이 증가된다¹³⁾. 보상기전이 실패하면 뇌혈관 자가조절력이 소실되어 뇌혈류는 전신혈압에 의존하게 된다. 심박출량의 감소에 이어 저혈압이 초래되면 결국 뇌혈류량도 감소된다. 고에너지 대사 산물의 고갈, 세포의 진행탈분극, 세포독성부종, 흥분아미노산의 세포 외 축적 등이 발생한다. 급성기의 일차세포사의 범위는 저산소허혈이 심하거나 오래 지속될수록 규모가 커진다. 기질(산소, 당)이 결핍되어 신경세포에 고에너지 대사산물(ATP)의 보급이 위험역치 이하로 떨어지면 ATP의존-나트륨칼륨펌프의 기능부전에 이은 신경세포의 탈분극이 일어나고 시냅스 틈새가 글루탐산염으로 넘쳐나게 되어 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체가 활성화된다. 글루탐산 수용체의 과활성화, 미토콘드리아와 세포질세포망의 물리적 손상에 따른 칼슘이온의 방출 등의 기전으로 독성 세포질 칼슘이온의 농도가 증가된다¹⁴⁾. 칼슘이온의 증가는 세포부종과 용해, 미토콘드리아 손상과 기능부전, 내인항산화제 감소를 가져오는 신경독성 연쇄 반응을 촉발하고, 염증을 유발한다.

잠재기란 급성 손상 후 1-6시간 동안 일과성 부분적인 회복을 보이는 시기로서, 임상증상도 일시적으로 호전되어 보일 수 있다. 잠재기의 지속시간은 뇌손상이 심할수록 짧아진다¹⁵⁾. 산소대사가 회

Figure 1. Pathological phases of cerebral injury after hypoxia-ischemia. The primary phase (acute HI), latent phase, secondary energy failure phase and tertiary brain injury phase are shown. Modified from Hassel KJ, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015;100:F541-52[12]. Abbreviations: HI, hypoxia-ischemia; EAA, excitatory amino acids; NO, nitric oxide; OFRs, oxygen free radicals.

복되고 신경독성 연쇄반응이 억제되는 잠재기는 저체온요법을 시행할 수 있는 소위 'therapeutic window' 이다.

잠재기에 이어 손상 후 6-24시간경 뇌의 산소대사가 저하되는 이차 에너지 부전기가 시작된다¹⁶⁾. 병리현상으로 속발성세포독성부종, 시토킨 축적, 미토콘드리아 기능부전, 지연세포사(delayed, programmed cell death) 등의 특징을 보인다. 경련이 특징적인 임상 징후인데 수 ㄹ시간 내지 수일간 진행된다. 뇌의 조직학적 손상이 출현하는 시점이 이차 에너지부전이 발생하는 시점과 정확하게 일치하는 것으로 보아 이차 에너지부전이 세포사의 진행에 따르는 현상임을 알 수 있다¹⁷⁾. 이차 에너지부전의 정도는 신경손상의 중증도를 반영하고, 신경발달 예후와 관련이 있다¹⁶⁾.

대규모 지연세포사가 일어나는 이차 에너지부전기에 이어 병적인 과정이 수주, 수개월 또는 수년까지도 지속되는 삼차 뇌손상기가 존재한다¹⁸⁾. 새로운 세포가 발달하고 살아남은 신경회로가 재구성되기도 하지만 그와 동시에 생리적 세포사의 상향조절에 의하여 뇌 세포 소실이 계속 진행되기도 하는 것이 삼차 뇌손상기의 병리 특성이다. 이러한 장기적인 손상의 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았으나 계속해서 진행 중인 염증과 변경된 후생유전자에 의한 것으로 여겨고 있다¹⁸⁾.

저체온요법

1. 신경보호 기전

저체온요법에 의한 신경보호 기전은 대사율감소, 급성기와 이차 에너지부전기에 고에너지인산염 소실의 감소, 흥분독성의 감소, 활성산소류의 저하, 부종 감소, 단백 합성의 보존, 염증성 연쇄반응의 변화 및 세포사 관련 신호전달의 변화 등이 포함된다^{19,20)}.

2. 적용 기준

신생아 저산소허혈뇌증에서 저체온요법의 적용 기준과 시행 방법은 이전 대규모 다기관 무작위대조 임상연구에서³⁻⁷⁾ 사용한 방식에 따라 제정되었으며, 중등도 내지 중증 저산소허혈뇌증을 가진 만삭 혹은 만삭에 가까운 신생아에는 초기 소생술에 이어 반드시 저체온요법을 시행하도록 권하고 있다^{10,11)}. 저체온요법 대상 환자를 선정할 때는 국제적으로 통용되고 있는 기준을 따른다²¹⁾. 환자의 의무 기록지에 적용 기준을 점검목록 형태(Table 1)로 만들어 두고 사용하면 대상 선정의 오류를 줄일 수 있다. 저체온요법은 반드시 이차 에너지부전으로 인한 비가역적 뇌손상이 오기 전에 시작하고 에너지부전이 해소될 때까지 계속한다. 저체온요법의 시작시기는 빠를수록 좋은 것으로 알려져 있는데, 단기 임상경과나 신경발달 예후와

Table 1. Eligibility Criteria for Therapeutic Hypothermia

1. Gestational age ≥ 36 weeks, birth weight $\geq 1,800$ grams
2. Six or less hours after birth
3. Evidence of asphyxia (Step A or B)
 - Step A: cord pH ≤ 7.0 or BD ≥ 16 mmol/L OR first postnatal blood pH at ≤ 1 hour of ≤ 7.0 or BD ≥ 16 mmol/L
 - Step B: any acute perinatal event that may result hypoxic-ischemic injury*
 - Apgar ≤ 5 at 10 min OR continued need for ventilation initiated at birth for at least 10 minutes
4. Moderate/severe encephalopathy, defined as seizures OR signs ≥ 1 in 'at least three' of the six given below:

Category	Moderate Encephalopathy	Severe Encephalopathy
Consciousness	Lethargic	Stupor/coma
Spontaneous activity	Decreased activity	No activity
Posture	Distal flexion, complete extension	Decerebrate
Tone	Hypotonia (focal or general)	Flaccid
Primitive reflexes		
- Suck	Weak	Absent
- Moro	Incomplete	Absent
Autonomic nervous system		
-Pupils	Constricted	Deviated/dilated/non-reactive
-Heart rate	Bradycardia	Variable
-Respiration	Periodic	Apnea

*Abruptio placentae, neck cord coiling, cord prolapse, cord rupture, uterine rupture, amniotic fluid embolism, severe persistent fetal heart rate abnormality, maternal trauma/hemorrhage/cardiorespiratory arrest. Modified from Mehta S, et al. J Pediatr Child Health 2017;53:295-300[21].

관련하여 출생 후 초기에 저체온요법을 시행하는 것이 더 유리하다^{22,23}. 생후 6시간 이전에 가능한 빨리 저체온요법을 시작하기 위해서는 출생 초기에 나타난 중등도 이상 뇌증의 조기 진단이 중요하다. 질식에 의하여 발생한 뇌증이라는 증거가 필요하므로 산과적 병력, 출생 시 신생아의 상태 저하로 질식이 의심되는 만삭이나 만삭부근 신생아를 진료할 때는 반드시 10분 아프가점수를 기록하고, 제대혈의 가스 분석을 잊지 않아야 된다.

임신주수 36주 이상의 신생아가 출생 시 호흡이 불량하여 소생술을 시행한 경력이 있고, 출생 후 6시간이 경과하지 않았다면 저체온요법이 필요할 가능성을 염두에 두고 정해진 순서에 따라 환자의 상태를 평가한다. 먼저 저체온요법을 적용할 질식의 기준에 맞는 지 평가한 후 신경학적 검진을 시행한다.

질식은 제대혈 가스분석에서 pH $\leq$ 7.0 혹은 염기결핍 $\geq$ 16 mmol/L의 대사산증이 있으면 증명되는데, 제대혈 가스분석을 시행하지 못한 경우에는 출생 후 60분 이내에 첫번째로 채혈한 혈액에서 동일한 소견을 보이는 것으로 대신할 수 있다. 만약 제대혈이나 생후 1시간 이내의 혈액가스분석 결과 pH 7.01–7.15, 염기결핍 10–15.9 mmol/L로 질식의 조건을 충족하지 못했거나, 혈액가스분석을 시행하지 못한 경우에는 다음 두 조건을 모두 갖추어야 된다. 즉, 태아의 혈액 혹은 산소 공급에 지장을 초래할 수 있는 급성 주산기 병력이 있고, 10분 아프가 점수가 5점 이하이거나 출생 시부터 시행한 양압 환기에 의한 소생술이 생후 10분 이후까지 필요했다면 질식의 증거로 인정한다. 태아의 혈액 혹은 산소 공급에 지장을 초래할 수 있는 주산기 병력에는 태반조기박리, 제대목감김, 태줄탈출, 태줄과열, 자궁파열, 양수색전증, 지속되는 급성 중증 태아심박이상, 모체의 외상, 출혈, 심폐정지 등이 포함된다(Table 1).

위와 같이 질식의 기준에 해당하는 모든 신생아는 다음 단계로 신경학적 검진을 시행한다. 신경학적 검진의 6개 범주 중 최소한 3개 이상의 범주에서 이상 소견을 보이면 중등도 이상의 저산소허혈뇌증으로 판정하여 저체온요법을 적용한다(Table 1). 뇌증의 중증도 판단에는 의식수준이 가장 중요한 기준이다. 중등도 혹은 중증 신경학적 징후에 해당하는 이상 소견의 수가 중등도와 중증에 걸쳐 고르게 분포된 경우에는 의식 수준에 따라 뇌증의 중증도를 결정한다²⁾.

만약 질식의 기준을 만족하는 신생아에서 경련이 나타나면 중등도 이상 저산소허혈뇌증으로 판단하여 저체온요법을 적용한다²⁾. 그러므로 경련의 조기 진단은 저체온요법 대상이 되는 신생아를 놓치지 않고 생후 6시간 이내에 치료받을 수 있게 하는 중요한 관건이다. 진폭통합뇌파검사(amplitude-integrated electroencephalography, aEEG)와 비디오 뇌파검사는 경련의 조기 진단에 유용한 검사이며, aEEG는 비디오 뇌파검사 보다는 용이하게 이용할 수 있고, 저산소허혈뇌증의 중증도 평가와 예후 추정에도 가치가 있어 널리 이용되고 있다²⁴⁾.

3. 제외 기준

현재 저체온요법을 적용하지 않는 기준은 Table 2에 표기한 바와 같다. 최근 임신주수 34주, 35주 미숙아의 저산소허혈뇌증에도 저체온요법이 효과가 있다는 보고가 있었으나 미숙아는 만삭아에 비하여 사망, 저체온요법의 조기 중단 등의 문제가 유의하게 많아 조심스러운 접근이 필요하다²⁵⁾. 저체온요법의 적용 대상을 확대할 수 있는 지 알아보기 위하여 후기미숙아를 대상으로 무작위 대조연구가 진행 중이다. 출생체중의 기준은 치료 센터에 따라 2,000 g으로 적용하기도 한다.

생후 6시간이 지나서 입원한 중등도 이상의 저산소허혈뇌증을 가진 만삭아에게 저체온요법을 시행한 무작위 대조군 연구가 최근 종료되어 발표를 앞두고 있는데 생후 6–24시간에 시작한 저체온요법은 이점이 없었다²⁶⁾.

외부 병원에서 출생한 저산소허혈뇌증 신생아가 저체온치료센터에 도착할 때까지 이송용 자동체온조절장치를 이용한 능동적 저체온방식이나 이송용 저체온장치가 없는 경우의 수동냉각방식으로 신생아의 중심체온을 목표치에 안정적으로 유지하면 저체온요법의 시작 시점을 더 앞당길 수 있다^{27–29)}.

흡입 산소 요구도가 80%를 초과하는 중증 호흡부전의 신생아는 저체온요법 대상에서 제외한다. 지속폐동맥고혈압은 저체온요법의 금기사항이 아니므로⁷⁾, 흡입산소농도 80% 이상 필요한 지속폐동맥고혈압은 산화질소가스 흡입 등의 치료로 생후 6시간 이내에 산소요구도를 낮출 수 있다면 저체온요법을 시작할 수는 있다. 단, 저체온요법 중 혈액학적 상태를 비롯한 임상경과가 순조롭지 않을 경우에 충분히 대응할 수 있어야만 된다.

염색체 이상이나 기타 중증 선천기형은 저체온요법을 시행하지 않는데, 실제 임상 진료에서 산전 검사로 확인된 경우가 아니라면 저체온요법을 시작하기 전에 진단이 어렵다는 문제가 있다. 혈소판감소나 혈액응고 이상이 교정되지 않은 상태에서는 저체온요법을 시작하면 안된다.

폐혈증의 증거가 명확한 신생아에게는 저체온요법을 시행하지

Table 2. Exclusion Criteria for Therapeutic Hypothermia

Gestational age <36 weeks
Birth weight <1,800 grams
>6 h post-birth
Mild hypoxic-ischemic encephalopathy
Oxygen requirement > 80%
Major congenital abnormalities
Uncontrolled severe clinical coagulopathy*
Evidence of sepsis
Baby unlikely to survive

*Low platelet count or clinical evidence of abnormal clotting and/or clotting studies which has not responded to appropriate therapy.

않는 방침은 염증민감화뇌증에는 저체온요법이 효과가 없으며³⁰⁾, 감염/염증이 있으면 저체온요법이 오히려 해롭기 때문이다³¹⁾.

4. 시행 방법

신생아 저체온요법은 선택적 두부냉각과³⁾ 전신냉각의⁵⁾ 두 가지 방법이 사용된다. 선택적 두부냉각은 신생아의 머리에 모자형태의 기구를 장착시키고 중심체온을 34.5℃로 낮추는 방식이며, 전신냉각은 저온의 매트를 이용하여 신생아의 중심체온을 33.5℃로 낮춘다. 두 방법 간에 효과 차이는 없는 것으로 여겨지고 있다³²⁾. 72시간의 저체온 기간 중 신생아의 중심체온의 변동폭이 크지 않도록 가능한 일정하게 유지한다. 33.5℃보다 더 낮은 온도나 72시간 이상 저체온 상태로 두는 것은 이점은 없고 해롭다³³⁾.

72시간의 저체온 기간이 끝나면 정상 체온을 회복할 때까지 체온을 서서히 올려주는데, 0.5℃/hour 보다 빨리 체온이 상승되지 않도록 주의한다. 체온을 빠르게 상승시키면 경련과 뇌세포사의 증가 위험이 있다^{34,35)}.

5. 초기 평가 및 응급 검사

저산소허혈뇌증의 조기진단과 다양한 동반질환에 대한 포괄적인 지지요법이 저체온요법의 성공을 위해서 가장 중요한 요인이다. 입원 후 저체온요법을 마치고 퇴원할 때까지 통용되고 있는 지침에 따라 저체온 치료센터에서 시행하고 있는 내용을 시기별로 나누어 Table 3에 요약하였다.

1) 병력 청취

우선 분만 전이나 분만 중 태아심박수이상, 모체 출혈, 태반조기 박리 등 태아에게 저산소허혈 손상을 일으킬 가능성이 있는 사건이 있었는지 반드시 조사해야 된다. 저체온요법 적용 여부를 결정하는데 중요하기 때문이다. 기타 산모의 임신/분만 중 병력도 조사하는데, 전간간증, HELLP증후군, 임신당뇨병, 고혈압이나 저혈압, B군 연쇄구균감염 혹은 보균 여부, 바이러스 감염, 낙상, 교통사고, 투여한 약물에 관한 내용 등이 포함된다. 가족력에 유산, 사산, 소아 사망, 뇌성마비, 학습장애, 뇌증, 대사질환 및 조기발생 허혈뇌졸중 등이 있었는지 알아본다.

2) 이학적 검진

신경학적검진은 저체온요법의 적용여부를 결정하기 위해서 정확하게 이루어져야 된다. 저산소허혈뇌증은 시간의 경과에 따라 매순간 달라지는 역동적 상태이기 때문에 신경학적 검진은 한번으로 끝내지 말고 반복해서 평가할 필요가 있다.

기타 신생아의 이학적검진에는 대천문 및 머리둘레의 이상, 외모 이상, 사지의 허약이나 반사 이상 등 근력이나 움직임의 이상, 근육 긴장항진, 피부 발진, 태아수종, 눈의 이상 등을 특히 잘 살핀다. 자세한 이학적 검진은 저산소허혈뇌손상이 아닌 다른 원인에 의한 신생아뇌증을 감별하는데 도움이 된다.

3) 검사실 검사

제대혈 혹은 생후 한시간 이내의 혈액가스분석 결과는 저체온요법의 적용기준에 해당되므로 불가피한 경우가 아니라면 반드시 시행해야 된다. 혈액가스분석 외에 우선 시행할 중요한 기본검사는 혈

Table 3. Monitoring and Supportive Management for Therapeutic Hypothermia

Pre-hypothermia	Hypothermia	Post-hypothermia
History	Vital signs	Vital signs
Neurologic examination	Intake/output	Intake/output
Blood gas; cord or peripheral	Blood gas	Blood gas
Lab. studies:	Lab. studies	Lab. studies
- CBC with platelets, ESR, CRP	- Coagulation study	- Coagulation
- Coagulation study	- Glucose	- Glucose, electrolytes
- LFT with Urea, electrolytes	- Electrolytes	Medications:
- Lactate, LDH, CPK	Medications:	Weaning from ventilator
- Anion gap	- Inotropes, anticonvulsants	Trophicentral feeding
Ventilator	- Sedatives/analgesics	Echocardiogram
aEEG/video-EEG	aEEG/video-EEG	cEEG or video-EEG
IV fluid (10% D/W)	Ventilator	Neuroimaging: MRI/diffusion
Echocardiogram	Echocardiogram	Rehabilitation: OT, PT
	NPO	Discharge plan & follow-up

Abbreviations: CBC, complete blood count; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, creactive protein; LFT, liver function test, LDH, lactate dehydrogenase; CPK, creatine phosphokinase; aEEG, amplitude-integrated electroencephalography; cEEG, conventional electroencephalography; IV, intravenous; D/W, dextrose in water; MRI/diffusion, brain magnetic resonance imaging with diffusion weighted imaging; OT, occupational therapy; PT, physical therapy.

소판수, 적혈구침강속도 포함 전체혈구계산, 혈액응고검사, 직접쿵즈검사, 간기능검사, 요소 및 전해질, 혈당, 젖산염, 젖산탈수효소, 크레아티닌산화효소, C반응단백 등이 포함되며, 음이온 차이도 산출한다.

4) 뇌파 검사

뇌기능감시장치를 이용한 aEEG 혹은 표준 뇌파검사에 의한 뇌파의 연속 감시는 경련의 진단, 뇌병증의 중증도 평가, 뇌손상 회복 여부의 감시에 매우 유용하다. 뇌파검사로 신생아 간질증후군(neonatal epilepsy syndrome)의 진단이 가능하므로 주산기 병력이나 질식의 증거 등이 전형적인 저산소허혈뇌증의 경과를 보이지 않는 신생아는 저체온요법 전에 뇌파검사에 의한 감별진단이 필요하다.

aEEG는 신생아 집중치료실에서 언제라도 사용이 가능하고, 침상에서 바로 해석할 수 있으며, 뇌파 배경 이상과 수면각성주기를 보여주고 임상관찰만으로 경련을 발견하는 것보다 경련을 월등히 잘 발견할 수 있다³⁶⁾. 그러나 경련의 지속 시간이 30초 미만으로 매우 짧거나 전극에서 먼 부위에서 나오는 이상소견은 발견하지 못할 가능성이 있다³⁷⁾. 경련의 감시와 진단에는 다채널 뇌파검사가 최적 표준이지만 하루 중 아무때나 사용하지 못할 수 있고, 뇌파 전극을 붙이는 전문기사와 관독이 가능한 전문의가 필요하기 때문에 검사 결과를 곧바로 얻기 어렵고, 모든 병원에서 시행할 수 없는 등의 단점이 있다.

이상의 검사들은 저산소허혈뇌증이 의심되는 모든 신생아에게 일차적으로 시행하는 일상검사이며 대부분 즉시 결과를 얻을 수 있다. 만약 분만 전이나 분만 중에 태아의 혈액 혹은 산소 공급에 지장을 초래할 수 있는 명백한 사건이 있었고, 임상적 경련을 포함한 중등도 이상 뇌증의 임상적 징후, 검사실 검사 및 aEEG 혹은 표준 뇌파검사 소견 등이 명백하게 저산소허혈뇌증을 가리킨다면 다른 원인을 감별하기 위한 추가검사는 필요없다. 저산소-허혈뇌손상을 나타내는 소견을 얻었음에도 불구하고 시간이 걸리는 추가검사를 시행하고, 결과를 기다리느라 저체온요법의 적용시기를 놓치면 안된다.

6. 추가 검사

비전형적인 뇌증의 원인 감별진단, 저체온요법 중 치료방침 결정을 위해 추가검사를 시행할 수 있으며, 예후 추정을 위해서 시행하기도 한다. 추가검사는 저체온요법을 시작하기 전에 시행할 응급검사는 아니므로 필요성을 검토한 후 적절한 시점에 검사하면 된다. 혈액배양검사, 태반조직검사, 혈중 암모니아농도, 소변 케톤, 아미노산과 유기산을 포함한 대사이상검사가 포함된다. 뇌초음파, 뇌자기공명영상, 자기공명분광법 등 영상검사와 근적외선분광법(near-infrared spectroscopy, NIRS)도 추가검사에 해당된다.

뇌초음파검사는 뇌부종, 중증 저산소허혈뇌증에서 시상과 기저핵 음영 증가 등의 소견을 볼 수 있으나 예후 추정에는 별 도움이 안된다³⁸⁾. 뇌자기공명영상은 신생아 저산소허혈뇌증에서 뇌손상의 중

증도와 예후 추정에 가장 좋은 영상검사이다. 뇌자기공명영상 소견은 시간 경과에 따라 변하고, 초기 검사에서는 손상 범위를 완전히 보이지 않을 수 있다. 뇌자기공명영상은 생후 5-14일에 검사하고, 반드시 고식적영상과 확산강조영상을 함께 찍는다. 생후 첫 2주 이내에 고식적영상에서 나타난 손상은 민감도 98%, 특이성 76% 수준으로 장기 예후 예측을 가능하게 하는데, 확산강조영상은 고식적영상보다 일찍 신경 손상을 발견할 수 있으나 예후 추정에는 고식적 영상에 비하여 가치가 떨어진다³⁸⁾. 저체온요법 시행 후 얻은 뇌자기공명영상이 '정상'이라고 하여 예후가 정상일 것이라고 확실히 말할 수 없고, 정상 뇌자기공명영상 소견의 음성예측치가 74%였다는 보고가 있어³⁹⁾ 저체온요법 후에 나타나는 뇌자기공명영상 소견으로 예후를 예측할 때 주의가 필요하다. 뇌자기공명분광법은 뇌 에너지대사에 관하여 많은 정보를 주는데, 저산소허혈뇌증의 진행과 뇌손상의 중증도를 알려주고, 예후 추정에도 매우 유용하다. 근적외선분광법은 침상에서 비침습적으로 뇌의 산소이용과 혈류역학의 변화를 실시간으로 알 수 있는 검사이며, 저산소허혈뇌증의 예후 추정에 이용할 수 있다⁴⁰⁾.

7. 지지요법

저체온요법이 성공하려면 저산소허혈뇌증에 동반하는 다양한 정도의 다발성 장기기능부전¹³⁾에 대한 맞춤치료가 잘 이루어져야 된다. 현재 통용되는 치료 범위 내에서 저체온요법 시행 중 관찰되는 대부분의 전신질환은 저체온요법 자체 때문이 아니라 질식에 의한 것이며, 메타분석에서 동성서맥과 혈소판감소증만이 저체온요법과 유의한 연관성이 있는 것으로 확인되었다⁷⁾.

대규모 임상연구에서 저체온요법을 받은 신생아에게 가장 유병률이 높은 질환은 저혈압이었으며, 다음으로 치료가 필요할 정도의 응고장애, 저혈당, 항생제가 필요한 혈액배양 확진 감염, 동성서맥, 기타 부정맥 등의 순서였다⁴¹⁾. 임상진단은 태변흡인, 폐출혈, 폐고혈압, 폐공기누출, 폐렴, 후기발병 폐혈증, 신부전증, 괴사소장대장염, 뇌초음파로 발견된 중증 뇌기형 등이 있었다⁴¹⁾.

1) 환기요법

저체온요법을 시작하는 시점에 신생아는 기관내삽관 상태인 경우가 대부분인데, 기관내삽관은 구역반사의 저하 혹은 소실로 인한 분비물의 흡인을 최대한 막아주는 이점이 있다. 저체온요법 중에는 기관분비물의 점성이 증가되므로 생리식염수를 이용한 기관세척과 흉부 물리치료를 자주 시행한다⁴²⁾.

저산소허혈뇌증 신생아에서 호흡중추 기능장애, 폐손상, 지속폐동맥고혈압, 태변흡인 등의 요인으로 폐기능부전이 흔히 발생하므로 치료 중 환자가 적정 환기상태에 있는지 감시해야 된다. 지속폐동맥고혈압은 특히 저체온요법 중 고농도 흡입산소가 필요한 신생아에서 우려되는 질환이다. 추가 뇌손상, 지속폐동맥고혈압 예방을 위해서 산혈증과 저산소증은 반드시 교정한다.

저체온요법 시 환기조건의 조절은 중심체온에 맞추어 교정한 혈액가스분석치를 기준으로 적용하여 과도한 저탄산혈증으로 인한 뇌혈류 저하, 경련역치를 낮추는 등의 위험을 예방한다.

대사산증에 대한 보상기전으로 유발되는 신생아의 자발호흡 증가 때문에 인공환기 상태에서 혈중탄산이 낮아지는 등 혈액가스를 정상으로 유지하기 어려울 수 있다. 이때 진정제와 근육이완제를 사용하여 혈중 이산화탄소 농도를 높게 유지하는 것이 유리한지 아니면 자발호흡을 그대로 두어 이산화탄소 농도가 어느 정도 낮아지도록 허용하는 방침이 유리할지는 명확하지 않다⁴²⁾. 초기 저탄산혈증은 높은 사망률 및 장애발생과 연관되므로 인공호흡기 조건은 항상 최소한으로 유지해야 되는데⁴³⁾ 최소 인공환기 조건에도 불구하고 저탄산혈증이 지속되면 발관한다.

2) 혈액학적 감시와 치료

최근의 메타분석에 의하면 저체온으로 인하여 일관되게 출현하는 유일한 심혈관계 이상은 생리적 동성서맥 뿐이다⁷⁾. 저체온에서 보이는 동성서맥은 별도의 조치가 필요없기 때문에 간호인력은 저체온 기간 동안 심폐감시장치의 경보 설정을 조정할 수 있어야 된다.

저혈압은 저산소허혈뇌증에서 흔히 발생하며 저체온요법 중에는 심박출량 증가를 도와주는 치료가 필요할 수 있다⁴⁴⁾. 저체온요법 자체가 저혈압을 더 유발하거나 혈압 유지약제의 필요성을 증가시키지는 않는다⁷⁾. 대규모 무작위 대조임상시험 등록자료를 검토한 결과 저체온요법 환자의 40%에서 평균혈압 40 mmHg 미만으로 지속되는 저혈압이 있었으나⁴¹⁾ 초기 임상연구에서 저혈압 빈도 77%³⁾에 비하면 현저히 줄었다. 저혈압은 수액주입, 수축촉진제로 대응하는데, 혈량저하 교정을 위한 수액주입을 먼저 시도한다. 급성요세관과사, 항이노호르몬 부적절분비증후군으로 인한 수분과부하의 위험이 있으므로 주의한다.

수액주입이나 수축촉진제가 필요한 상태인지 파악하는데는 심초음파검사가 최적의 수단이므로 심초음파검사 결과에 따라 혈액학적 치료방침을 결정하는 것이 바람직하다⁴²⁾. 심근수축력이 불량하면 도부타민을, 혈량저하가 없고, 심근수축력도 나쁘지 않고, 말초혈관확장의 임상조건이 있으면 도파민이나 에피네프린이 더 유리하다. 반응을 보이지 않는 저혈압에는 수축촉진제에 히드로코르티손을 추가할 수 있다. 72시간의 저체온 종료 후 체온을 다시 정상으로 올릴 때 말초 혈관확장, 혈관내용적의 증가로 저혈압이 발생할 수 있는데 생리식염수 주입, 혈관수축제 등으로 혈압을 유지해 준다⁴²⁾.

3) 수액 요법과 영양

저체온요법으로 신기능장애, 급성신부전이 증가하지는 않지만⁷⁾, 급성요세관과사, 항이노호르몬 부적절분비증후군으로 인한 전해질 불균형과 혈당 장애는 저산소허혈뇌증 신생아에서 널리 관찰되는 소견이다⁴¹⁾. 저체온요법 중에는 하루에 최소한 1-2회 혈당, 혈청 전해질검사를 시행하고, 신기능과 소변배출량에 따라 수시로 수액 성분을 조절한다.

수액량은 환자의 소변량이 증가하기 시작할 때까지 60-80 mL/kg/day로 제한하는데, 통상 나트륨이나 칼륨을 첨가하지 않은 10% 포도당액으로 시작한다. 혈청 나트륨이 125 mmol/L부근으로 떨어지는 경우 40 mL/kg/day까지 수액량을 제한할 수 있는데, 이때는 중심정맥으로 투여하는 수액의 포도당 농도를 높여 저혈당을 예방해야 된다. 고혈당과 저혈당 모두 중등도 이상 저산소허혈뇌증 신생아의 사망이나 18개월의 신경학적 장애와 연관이 있기 때문에⁴⁵⁾ 혈당을 정상범위로 유지하는 것이 중요하다.

급성요세관과사에 의하여 무뇨 혹은 요감소가 초래되면 다른 기관계통의 중요한 생리적 균형에 영향을 미칠 수 있는데, 폐기능과 대사평형에 일차 영향을 준다. 체중의 급격한 증가, 폐기능 악화가 있는 경우 고리작용이뇨제의 투여가 도움이 될 수 있다.

일반적으로 저체온 기간은 장관영양을 하지 않고, 완전정맥영양으로 영양 균형을 맞춘다. 저자의 센터에서는 저체온이 끝나고 체온이 정상으로 회복된 이후까지 장관영양을 trophic 수준 이상으로 증가시키지 않고 있다.

저산소허혈뇌증 신생아에서 흔히 나타나는 저칼슘혈증과 저마그네슘혈증은 저체온요법에 따른 유의한 차이가 없으나^{1,2)} 경련역치를 낮추는 작용이 있으므로 정상으로 유지되도록 교정한다.

4) 혈액 장애의 감시 및 치료

현행 치료방침에 제시된 중심체온 범위 내에서 저체온요법을 시행하는 경우 저체온 자체가 혈액응고 기능을 더 악화시키지는 않으며, 간기능장애도 악화되지 않는다⁷⁾. 그러나 혈액응고장애는 저산소허혈뇌증 신생아에서 저체온요법 도중에 두 번째로 흔히 관찰되고⁴¹⁾, 검사실검사에서 응고병증의 이상소견을 보이기 때문에 저체온요법 중에는 매일 피브리노겐을 포함한 혈액응고검사를 간기능 검사와 함께 시행해야 된다. 또한 간호인력을 포함한 의료진은 출혈점, 발뒤꿈치 천자나 정맥천자 부위의 삼출출혈, 위나 기관의 혈성분비물 등 혈액응고장애의 신체 징후가 나타나는지 면밀히 관찰해야 된다. 혈소판수 >50,000/μL, 피브리노겐 >1.5 g/L, 국제표준화비율 <2가 유지되도록 수혈하여 임상적 출혈을 예방하도록 노력한다^{42,46)}.

5) 항생제

조기유발 패혈증은 출생시 전형적인 저산소허혈뇌증 기준에 부합되는 임상징후를 보일 수 있다. 메타분석 결과 저체온요법은 패혈증에 유의한 영향은 없으나⁷⁾ 항생제 치료가 필요한 감염이 저체온요법을 받은 저산소허혈뇌증 신생아의 17%에서 관찰되므로⁴¹⁾ 저체온요법을 시작할 때 통상 경험적 광범위 항생제를 사용하고, 혈액 배양검사 결과가 음성으로 확인되고 패혈증을 시사하는 임상징후가 없으면 항생제를 중단한다.

6) 항경련제

경련은 저체온요법의 적용기준이 되는 중요한 징후로서 경련이 확인되면 중등도 이상의 뇌증으로 판단할 수 있다. 그러나 신생아 경련의 34% 정도만 임상적으로 관찰이 가능한 형태로 표현되며, 그

나마 의료진이 제대로 확인할 수 있는 경우는 그 중에서도 단지 27% 뿐이다⁴⁷⁾. 따라서 저산소허혈뇌증 신생아는 반드시 aEEG 혹은 비디오 뇌파검사와 같은 표준 뇌파검사(conventional electroencephalography, cEEG)로 연속 감시하는 것을 잊지 않도록 한다. 간질 지속상태와 잦은 경련은 반드시 적극적으로 치료하며, 모든 항경련제의 효과는 cEEG로 판단해야 된다⁴⁸⁾.

저체온요법에서 항경련제를 사용할 때 저체온이 항경련제의 흡수, 분포, 대사 및 배출에 변화를 가져올 수 있다는 점을 고려한다^{49,50)}. 더불어 저산소허혈뇌증에는 다기관 기능부전이 흔히 동반되므로 특히 신장과 간의 기능부전이 항경련제의 기본 약물동력학 과정에 해로운 영향을 추가할 수 있는 점도 염두에 둔다¹³⁾.

페노바비탈은 첫 번째 선택하는 항경련제이며, 다음으로 페니토인, 미다졸람, 토피라메이트, 벤조디아제핀, 리도카인 등을 사용할 수 있다⁴⁸⁾. 미다졸람은 이차 항경련제로 사용하여 20% 정도에서 신생아 경련이 조절되어 효과가 크지는 않다⁵¹⁾. 레비티라세탐은 경구 투여 시에도 100% 생체이용이 가능하고, 다른 약제들과 약물 상호반응의 우려가 없는 등 유리한 점이 있어 신생아에게 off-label로 사용하는 센터도 있다⁴⁸⁾. 토피라메이트는 저체온요법과 함께 사용할 때 동물 저산소허혈뇌증 모델에서 뇌손상을 줄이고 운동능력을 개선한다⁵²⁾. 임상연구에서는 토피라메이트를 함께 사용한 신생아가 저체온요법을 단독 적용한 신생아에 비하여 생존율이나 뇌손상에 유의한 차이를 보이지 않았다⁵³⁾. 토피라메이트가 저체온요법의 보조요법으로서 유의한 신경보호 효과가 있는지 알아보기 위한 무작위대조 임상시험이 최근 2017년 6월에 종료되었으며(NCT01765218), 결과는 아직 발표되지 않고있다⁵⁴⁾.

저체온 후 체온회복 시기에는 약물력학이 불안정하여 항경련제 등의 약물에 의한 심각한 독성과 부작용의 발생, 경련 등이 증가할 위험이 있는 시기이며⁵⁵⁾, 무증상 발작이 흔하다⁵⁶⁾. 따라서 저체온 기간이 종료된 이후에도 aEEG나 비디오 뇌파검사로 계속 감시할 필요가 있다.

7) 진정 요법과 통증 조절

저체온요법 중 진정제와 진통제 사용에 대한 공통된 의견은 아직 없다. 일반적으로 진정요법이 시행되는데, 흔히 사용되는 정맥내 주입 아편유사제는 통증과 스트레스를 경감시키고, 신생아가 저체온을 견딜 수 있게 한다⁴⁸⁾. 진정제를 사용하지 않고 시행한 저체온요법은 신경 보호 효과가 없는 것으로 나타난 전 임상연구 결과⁵⁷⁾와 임상시험에서 저체온요법 시 아편유사제로 초기 진정요법을 시행한 신생아는 진정시키지 않은 신생아에 비하여 자기공명분광법 상 조직 손상 대사산물이 유의하게 적었고 예후가 더 좋았으며⁵⁸⁾, 아편유사 진통제의 일상사용으로 사망률과 중증장애 발생률을 낮추었던 임상시험 결과⁶⁾ 등은 저체온요법 시 아편유사제를 사용하는 근거가 된다. 저체온요법 중에는 아편유사제의 배출이 감소되어 일반적인 용량으로 혈액, 뇌척수액 내의 약물농도가 중독 수준까지 상승할 가능

성이 있으므로 최소용량으로 주의하여 사용한다⁵⁹⁾.

보조치료제

저체온요법을 도입하면서 저산소허혈뇌증을 가진 신생아의 생존율이 개선되고, 장애발생은 감소되었으나 아직도 사망률과 후유 신경장애 발생률이 높다³⁻⁷⁾. 따라서 저체온요법에 추가로 사용함으로써 신경보호 효과를 높여 저산소허혈뇌증의 예후를 개선시킬 수 있는 방안이 필요하다^{60,61)}.

현재 진행 중인 신경보호제 관련 연구는 Table 4에 요약한 바와 같다. 적혈구형성인자, 멜라토닌, 토피라메이트, 크세는 가스, 줄기세포 등이 신경보호제로 기대되고 있으며, 원격허혈후조전화(remote ischemic postconditioning, RIPC) 방안도 임상 적용이 가능할 것으로 보인다¹²⁾.

적혈구형성인자는 저산소허혈뇌증의 삼차 뇌손상기까지 작용하여 신경세포의 복구를 촉진하는 등 신경 보호 효과와 재생역량이 알려지게 되어 현재 가장 기대되는 신경보호제로 여기고 있다^{12,60,61)}. 저체온요법을 받는 저산소허혈뇌증 신생아에게 생후 24시간 이내에 적혈구 형성인자(1,000 U/kg/dose×5 doses)정맥내 주입 효과에 대한 연구(NEATO)가 완료되었고 결과 발표를 기다리고 있다(<http://clinicaltrials.gov>, NCT01913340). 저체온요법 중인 신생아에게 투여한 Darbepoetin-α의 용량안전성(10 mcg/kg/dose, ×2 doses)과 약물

Table 4. Clinical Trial Studies on Adjunct Neuroprotective Agents

Adjuvants	Neuroprotective Effects	RCTs
Erythropoietin	Neurogenesis, oligodendrogenesis,	NCT01471015
	Angiogenesis	NCT0193340
	Anti-apoptotic, anti-oxidative,	NCT02071160
	Anti-inflammatory	NCT02621944
Melatonin	Anti-oxidative, antiapoptotic,	NCT02071160
	Anti-inflammatory	NCT02621944
	Promotes neuronal and glial development,	
	Immune-modulating	
Topiramate	Extends the 'therapeutic window' for hypothermia-mediated neuroprotection	NCT01241019 NCT01765218
Xenon	Inhibits NMDA signaling, antiapoptotic	NCT00934700 NCT01545271
Stem cells	Neurotrophic, immune-modulating	NCT02854579 NCT02287077

Abbreviations: RCTs, randomized controlled clinical trials; NMDA, N-methyl-D-aspartate.

역동에 대한 임상연구(DANCE)도 종료되었다(NCT01471015).

멜라토닌은 항산화, 항세포자멸사 및 항염증 작용, 신경세포와 신경아교세포의 발달촉진 등의 작용으로 강력한 신경보호효과를 나타낸다¹²⁾. 멜라토닌과 멜라토닌 대사물질의 신경보호 효과는 강력한 자유 라디칼 제거능력으로부터 유래한다. 저산소허혈뇌손상 후 내인 신경보호기전 중 하나로 체내 멜라토닌의 농도가 급격히 상승한다⁶²⁾. 멜라토닌은 광범위한 면역조절기능이 있어 저산소허혈뇌손상 후의 신경보호를 촉진한다. 특히 지질다당질-민감화에 의한 저산소허혈 손상을 막는 효과가 있기 때문에 저체온요법에 반응을 보이지 않는 감염-민감화저산소허혈뇌증에 유효할 것으로 보고있다¹²⁾. 저산소허혈뇌증 신생아에서 저체온요법 단독 요법과 멜라토닌을 병행한 경우를 비교하여 멜라토닌에 의한 신경보호의 상승효과 여부를 보는 임상연구가 종료되었으며(NCT02071160), 부작용 없이 신생아에게 투여 가능한 멜라토닌의 투여량과 저체온요법에 멜라토닌을 추가함에 따라 신경발달 예후에 미치는 영향을 알아보는 연구(NCT02621944)가 진행 중이다.

글루탐산수용기 대항체인 항경련제 MK-801를 중증 저산소허혈 손상 직후에 투여하면 선택적으로 선조체(corpus striatum)에 신경보호 효과를 보이지만⁶³⁾, 저체온요법과 함께 지연 투여한 경우에는 추가 신경보호 효과를 나타내지 않았고⁶⁴⁾, 다른 연구에서 뇌손상 6시간 후에 투여한 항경련제는 경련을 완전히 조절했음에도 불구하고 뇌신경세포사멸 감소현상은 일부 뇌 영역에서만 나타났다⁶⁵⁾. 이러한 결과는 항경련제에 의한 신경보호 효과를 보기 위해서는 경련이 시작되기 전에 약제를 사용해야 된다는 것을 시사한다. 저산소허혈 손상 초기에 토피라메이트를 투여하면 'therapeutic window' 기간이 연장되어 저체온요법에 의한 신경보호에 도움이 되는데, 경련을 조절할 목적으로 사용한 것이 아니라 이차 에너지부전기의 경련이 발생하기 전 잠재기에 투여한 것이다⁶⁶⁾.

크세논가스는 동물실험에서 확인된 신경보호 효과에도 불구하고 자연 크세논가스를 얻기 힘들어 가격이 매우 비싸기 때문에 재순환 호흡기가 필요하므로 실제 인체에 효과가 입증되더라도 임상에 적용하기는 어렵다⁶⁷⁾. 최근 저체온요법을 받는 중등도 이상의 저산소허혈뇌증 신생아에게 크세논가스를 추가한 임상연구에서 크세논가스를 안전하게 투여할 수는 있었으나 저체온요법의 신경보호 효과를 상승시키지는 않는 것으로 나타났다⁶⁸⁾.

줄기세포치료는 단독으로 시행하거나 혹은 저체온치료와 함께 적용하는 방식으로 신경보호 효과를 기대하는데⁶⁹⁾, 현재 저산소허혈뇌증 신생아 대상 줄기세포 임상연구 6개가 Clinicaltrials.gov에 등록되어 있고, 그 중 2개 연구가 증례 모집 중으로 아직 완료된 연구는 없다. 신생아 저산소허혈뇌증의 손상 후 주입한 줄기세포의 유형, 용량, 투여 시점의 차이로 인하여 줄기세포/전구세포 제제의 효과에 대한 동물실험 결과는 매우 다양하다⁷⁰⁾. 최적의 줄기세포 치료 지침을 얻으려면 줄기세포치료의 작용기전, 적정용량과 투여 시점, 사용

하는 줄기세포의 유형 등에 대한 체계적인 전임상연구가 더 필요하다.

기타 알로퓨리놀의 효과를 보기 위한 임상연구가 최근에 시작되었고(ALBINO trial, NCT03162653), 마그네슘은 안전성은 알려졌으나 투여효과에 대한 결과가 도출되지 않았고, 최근의 메타분석에서 이점이 없는 것으로 알려졌다⁷¹⁾.

RIPostC는 신체의 신경보호 '조건화(conditioning)' 기전을 이용하는 방법으로 생리적 신경전달을 교란시키지 않아 부작용이 적은 효과적 신경보호 방안이 될 수 있다¹²⁾.

결론

신생아 저산소허혈뇌증의 저체온요법은 이미 신경보호 효과가 확인된 안전한 표준치료법으로 확립되어 있고, 적용 지침은 향후 큰 변화가 없을 것으로 보고 있다. 저산소허혈뇌증에는 다양한 전신질환이 동반되는 경우가 흔하다. 현재까지 저산소허혈뇌증 및 동반질환의 특성과 저체온에 의한 생리적 변화와 그에 대한 대응방침 등이 많이 알려지게 됨에 따라 중등도 내지 중증 저산소허혈뇌증을 가진 신생아를 더욱 체계적으로 관리할 수 있게 되었다.

아직 저체온요법만으로 치료되지 않고있는 저산소허혈뇌증 신생아에게 저체온요법에 추가하거나 혹은 단독으로 사용할 수 있는 신경보호제에 대한 많은 연구가 진행 중에 있으며 일부는 실제 임상적용이 가까운 수준에 와있다.

저체온요법과 함께 새롭게 밝혀질 유효한 신경보호제들의 조합 방식이나, 신생아 저산소허혈뇌증의 병리 진행 단계와 정확하게 균형을 이루는 치료법을 알아내어 가장 적합한 투여 시기와 용량 등이 확립되면 저산소허혈뇌증이라는 심각한 신생아 질환이 극복될 수 있을 것이다.

저체온요법의 도움을 받을 수 있는 신생아를 가능한 놓치지 않도록 조기진단을 개선과 저산소허혈뇌증 및 동반질환에 대한 감시와 지지요법의 숙지를 위한 교육, 저체온치료가 가능한 집중치료센터로의 이송방침 등 체계적인 표준 진료지침을 마련하여 지금보다 더 적극적으로 저체온요법을 적용할 수 있어야 하겠다.

REFERENCES

- 1) 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;CD003311. doi:10.1002/14651858.CD003311.pub3.
- 2) Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age

- after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* 2010;340:c363.
- 3) Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomized trial. *Lancet* 2005;365:663-70.
 - 4) Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353:1574-84.
 - 5) Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349-58.
 - 6) Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, MucheR, neo.nEURO. network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics* 2010;126:e771-8. doi: 10.1542/peds.2009-2441.
 - 7) Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. 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.
 - 8) Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Ferriero DM, Gluckman PD, Whitelaw A, et al. Seven- to eight-year follow-up of the Cool Cap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 2012;71:205-9.
 - 9) Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:140-9.
 - 10) Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al. Part 11: neonatal resuscitation: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation* 2010;122:S516-38.
 - 11) Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Part 13: neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015;132:S543-60.
 - 12) Hassell KJ, Ezzati M, Alonso-Alconada D, Hausenloy DJ, Robertson NJ. New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F541-52.
 - 13) Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F152-5.
 - 14) Szydlowska K, Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium* 2010;47:122-9.
 - 15) Iwata O, Iwata S, Thornton JS, De Vita E, Bainbridge A, Herbert L, et al. "Therapeutic time window" duration decreases with increasing severity of cerebral hypoxia-ischaemia under normothermia and delayed hypothermia in newborn piglets. *Brain Res* 2007;1154:173-80.
 - 16) Lorek A, Takei Y, Cady EB, Wyatt JS, Penrice J, Edwards AD, et al. Delayed ("secondary") cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1994;36:699-706.
 - 17) Roth SC, Baudin J, Cady E, Johal K, Townsend JP, Wyatt JS, et al. Relation of deranged neonatal cerebral oxidative metabolism with neurodevelopmental outcome and head circumference at 4 years. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:718-25.
 - 18) Fleiss B, Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy? *Lancet Neurol* 2012;11:556-66.
 - 19) Drury PP, Gunn ER, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Clin Perinatol* 2014;41:161-75.
 - 20) Wassink G, Gunn ER, Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy. *Front Neurosci* 2014;8:40.
 - 21) Mehta S, Joshi A, Bajuk B, Badawi N, McIntyre S, Lui K. Eligibility criteria for therapeutic hypothermia: from trials to clinical practice. *J Pediatr Child Health* 2017;53:295-300.
 - 22) Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Flemming 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.
 - 23) 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.
 - 24) Del Río R, Ochoa C, Alarcon A, Arnáez J, Blanco D, García-Alix A. Amplitude integrated electroencephalogram as a prognostic tool in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *PLoS One* 2016;11:e0165744. doi: 10.1371/journal.pone.0165744.
 - 25) Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z, Liao SM, Smyser CD, Mathur AM. Safety and short-term outcomes of therapeutic hypothermia in preterm neonates 34-35 weeks gestational age with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2017;183:37-42.
 - 26) Laptook AR; NICHD Network. Evaluation of systemic hypothermia initiated after 6 hours of age in infants ≥ 36 weeks gestation with hypoxic-ischemic encephalopathy: a protocol for the NICHD Neonatal Research Network. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00614744>.
 - 27) Stafford TD, Hagan JL, Sitler CG, Fernandes CJ, Kaiser JR.

- Therapeutic hypothermia during neonatal transport: active cooling helps reach the target. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2017;7:88-94.
- 28) Kendall GS, Kapetanakis A, Ratnavel N, Azzopardi D, Robertson NJ. Passive cooling for initiation of therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F408-12.
 - 29) Fairchild K, Sokora D, Scott J, Zanelli S. Therapeutic hypothermia on neonatal transport: 4-year experience in a single NICU. *J Perinatol* 2010;30:324-9.
 - 30) Osredkar D, Thoresen M, Maes E, Flatebø T, Elstad M, Sabir H. Hypothermia is not neuroprotective after infection-sensitized neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Resuscitation* 2014;85:567-72.
 - 31) Mourvillier B, Tubach F, van de Beek D, Garot D, Pichon N, Georges H, et al. Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2174-83.
 - 32) Celik Y, Atici A, Gulasi S, Okuyaz C, Makharobidze K, Sungur MA. Comparison of selective head cooling versus whole body cooling. *Pediatr Int* 2016;58:27-33.
 - 33) Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, et al. Effect of depth and duration of cooling on death in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312: 2629-39.
 - 34) Gerrits LC, Battin MR, Bennet L, Gonzalez H, Gunn AJ. Epileptiform activity during rewarming from moderate cerebral hypothermia in the near-term fetal sheep. *Pediatr Res* 2005; 57:342-6.
 - 35) Wang B, Armstrong JS, Lee JH, Bhalala U, Kulikowicz E, Zhang H, et al. Rewarming from therapeutic hypothermia induces cortical neuron apoptosis in a swine model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35: 781-93.
 - 36) Shellhaas RA, Barks AK. Impact of amplitude-integrated EEG on the clinical care for neonates with seizures. *Pediatr Neurol* 2012;46:32-5.
 - 37) Mastrangelo M, Fiocchi I, Fontana P, Gorgone G, Lista G, Belcastro V. Acute neonatal encephalopathy and seizures recurrence: a combined aEEG/EEG study. *Seizure* 2013;22:703-7.
 - 38) Merchant N, Azzopardi D. Early predictors of outcome in infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol* 2015;57Suppl 3:8-16.
 - 39) Rollins N, Booth T, Morriss MC, Sanchez P, Heyne R, Chalak L. Predictive value of neonatal MRI showing no or minor degrees of brain injury after hypothermia. *Pediatr Neurol* 2014;50:447-51.
 - 40) Wintermark P, Hansen A, Warfield SK, Dukhovny D, Soul JS. Near-infrared spectroscopy versus magnetic resonance imaging to study brain perfusion in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neuroimage* 2014; 85Pt 1:287-93.
 - 41) Azzopardi D, Strohm B, Linsell L, Hobson A, Juszczak E, Kurinczuk JJ, et al. Implementation and conduct of therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy in the UK - analysis of national data. *PLoS One* 2012;7:e38504. doi: 10.1371/journal.pone.0038504.
 - 42) Sarkar S, Barks J. Management of neonatal morbidities during hypothermia treatment. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20:97-102.
 - 43) Pappas A, Shankaran S, Laptook AR, Langer JC, Bara R, Ehrenkranz RA, et al. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2011;158:752-8.
 - 44) Armstrong K, Franklin O, Sweetman D, Molloy EJ. Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child* 2012;97:372-5.
 - 45) Basu SK, Kaiser JR, Guffey D, Minard CG, Guillet R, Gunn AJ. CoolCap Study Group. Hypoglycemia and hyperglycemia are associated with unfavorable outcome in infants with hypoxic ischemic encephalopathy: a post hoc analysis of the CoolCap Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101:F149-55.
 - 46) Forman KR, Diab Y, Wong EC, Baumgart S, Luban NL, Massaro AN. Coagulopathy in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) treated with therapeutic hypothermia: a retrospective case-control study. *BMC Pediatr* 2014;14:277.
 - 47) Murray DM, Boylan GB, Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F187-91.
 - 48) Donovan MD, Griffin BT, Kharoshankaya L, Cryan JF, Boylan GB. Pharmacotherapy for neonatal seizures: current knowledge and future perspectives. *Drugs* 2016;76:647-61.
 - 49) Filippi L, la Marca G, Cavallaro G, Fiorini P, Favelli F, Malvagias S, et al. Phenobarbital for neonatal seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: a pharmacokinetic study during whole body hypothermia. *Epilepsia* 2011;52:794-801.
 - 50) Zhou J, Poloyac SM. The effect of therapeutic hypothermia on drug metabolism and response: cellular mechanisms to organ function. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:803-16.
 - 51) van den Broek MP, van Straaten HL, Huitema AD, Egberts T, Toet MC, de Verries LS, et al. Anticonvulsant effectiveness and hemodynamic safety of midazolam in full-term infants treated with hypothermia. *Neonatology* 2015;107:150-6.
 - 52) Liu Y, Barks JD, Xu G, Silverstein FS. Topiramate extends the therapeutic window for hypothermia-mediated neuroprotection after stroke in neonatal rats. *Stroke* 2004;35:1460-5.
 - 53) Filippi L, Poggi C, la Marca G, Furlanetto S, Fiorini P, Cavallaro G, et al. Oral topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia: a safety study. *J Pediatr*

- 2010;157:361-6.
- 54) Griffin IJ. Topiramate as an adjuvant to therapeutic hypothermia for infants with hypoxic ischemic encephalopathy. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01765218>.
 - 55) Battin M, Bennet L, Gunn AJ. Rebound seizures during re-warming. *Pediatrics* 2004;114:1369.
 - 56) Thoresen M. Supportive care during neuroprotective hypothermia in the term newborn: adverse effects and their prevention. *Clin Perinatol* 2008;35:749-63.
 - 57) Thoresen M, Satas S, Loberg EM, Whitelaw A, Acolet D, Lindgren C, et al. Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatr Res* 2001;50:405-11.
 - 58) Angeles DM, Ashwal S, Wycliffe ND, Ebner C, Fayard E, Sowers L, et al. Relationship between opioid therapy, tissue-damaging procedures, and brain metabolites as measured by proton MRS in asphyxiated term neonates. *Pediatr Res* 2007;61:614-21.
 - 59) Roka A, Melinda KT, Vasarhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabo M. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2008;121:844-9.
 - 60) Johnston MV, Fatemi A, Wilson MA, Northington F. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. *Lancet Neurol* 2011;10:372-82.
 - 61) Davidson JO, Wassink G, van den Heuvel LG, Bennet L, Gunn AJ. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy - where to from here? *Front Neurol* 2015;6:198.
 - 62) Robertson NJ, Faulkner S, Fleiss B, Brainbridge A, Andorka C, Price D, et al. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model. *Brain* 2013;136:90-105.
 - 63) Dean JM, George SA, Wassink G, Gunn AJ, Bennet L. Suppression of post-hypoxic-ischemic EEG transients with dizocilpine is associated with partial striatal protection in the preterm fetal sheep. *Neuropharmacology* 2006;50:491-503.
 - 64) George SA, Barrett RD, Bennet L, Mathai S, Jensen EC, Gunn AJ. Nonadditive neuroprotection with early glutamate receptor blockade and delayed hypothermia after asphyxia in preterm fetal sheep. *Stroke* 2012;43:3114-7.
 - 65) Tan WK, Williams CE, Gunn AJ, Mallard CE, Gluckman PD. Suppression of postischemic epileptiform activity with MK-801 improves neural outcome in fetal sheep. *Ann Neurol* 1992;32:677-82.
 - 66) Liu Y, Barks JD, Xu G, Silverstein FS. Topiramate extends the therapeutic window for hypothermia-mediated neuroprotection after stroke in neonatal rats. *Stroke* 2004;35:1460-8.
 - 67) Faulkner SD, Downie NA, Mercer CJ, Kerr SA, Sanders RD, Robertson NJ. A xenon recirculating ventilator for the newborn piglet: developing clinical applications of xenon for neonates. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:577-85.
 - 68) Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A, et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15:145-53.
 - 69) Drobyshevsky A, Cotton CM, Shi Z, Luo K, Jiang R, Derrick M, et al. Human umbilical cord blood cells ameliorate motor deficits in rabbits in a cerebral palsy model. *Dev Neurosci* 2015;37:349-62.
 - 70) Bennet L, Tan S, van den Heuvel L, Derrick M, Groenendaal F, van Bel F, et al. Cell therapy for neonatal hypoxia-ischemia and cerebral palsy. *Ann Neurol* 2012;71:589-600.
 - 71) Galinsky R, Bennet L, Groenendaal F, Lear CA, Tan S, van Bel F, et al. Magnesium is not consistently neuroprotective for perinatal hypoxia-ischemia in term-equivalent models in pre-clinical studies: a systematic review. *Dev Neurosci* 2014;36:73-82.