



# The Association between Admission Hypothermia and Neonatal Outcomes in Very Low Birth Weight Infants

Jin Hee Jang, M.D., Seung Hyun Shin, M.D., Hye Kyung Woo, M.D., Eui Kyung Choi, M.D., In Gyu Song, M.D., Seung Han Shin, M.D., Ee-Kyung Kim, M.D., and Han-Suk Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

## ABSTRACT

**Purpose:** We aimed to evaluate the effect of admission hypothermia on neonatal outcomes in very low birth weight infants (VLBWIs).

**Methods:** Medical records of 153 preterm infants, with birth weights <1,500 g and gestational ages <32 weeks, were retrospectively reviewed. The clinical characteristics and neonatal outcomes in infants who experienced moderate hypothermia during the first hour of life (Group I) were compared to those in infants with mild hypothermia or normothermia (Group II).

**Results:** Fifty of 153 infants experienced moderate hypothermia after birth. Group I had lower birth weight than Group II (867.8±304.4 g vs. 1,140.3±247.5 g,  $P<0.001$ ), and were younger than Group II (27.6±2.6 weeks vs. 29.1±1.9 weeks,  $P<0.001$ ). Adjusted proportion of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia (BPD) and persistent pulmonary hypertension of newborn (PPHN) were higher in Group I than in Group II (56% vs. 21.8%,  $P=0.005$ ), (9.1% vs. 1.5%,  $P=0.019$ ). Multiple logistic regression analysis that did not control for PPHN (model II) showed that gestational age (Odds ratio [OR] 0.93,  $P=0.001$ ), moderate hypothermia (OR 4.07,  $P=0.013$ ), and surgical patent ductus arteriosus (OR 4.96,  $P=0.023$ ) were associated with moderate to severe BPD. Association of moderate hypothermia with moderate to severe BPD was invalid when further multiple logistic regression analysis adjusting for PPHN (model I), which had a strong association with moderate to severe BPD (OR=15.46,  $P=0.039$ ), was performed.

**Conclusion:** Moderate hypothermia after birth in VLBWIs was associated with PPHN and moderate to severe BPD. The association between moderate hypothermia and moderate to severe BPD might be mediated by PPHN.

**Key Words:** Admission hypothermia, Bronchopulmonary dysplasia, Persistent pulmonary hypertension of newborn, Neonatal outcomes, Very low birth weight infants

## 서론

20세기 초, 신생아의 체온조절의 중요성에 대하여 Budin<sup>1)</sup>이 처음으로 주목한 이후로, Silverman 등은 비교적 높은 환경온도에 노출된 신생아군의 신생아 생존율이 낮은 환경온도

Received: 24 July 2016

Revised: 12 September 2016

Accepted: 13 September 2016

Correspondence to: Seung Han Shin  
Division of Neonatology,  
Department of Pediatrics, Seoul  
National University Children's  
Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu,  
Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-7230

Fax: +82-2-2072-3917

E-mail: revival421@snu.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.

에 노출된 군과 비교해서 더 높다는 것을 밝혀냈다<sup>2)</sup>. 이후로 출생 직후 체온이 신생아, 특히 미숙아에 미치는 영향에 대한 다양한 연구가 진행되었고 이를 통해 출생직후의 저체온증은 신생아 사망률을 증가시키는 위험인자로서 인식되고 있다<sup>3-5)</sup>. 인체 항상성 유지를 위해서 체온은 0.3% 미만의 가변범위 내에서 열 생산 및 열 소실 사이의 정교한 균형을 통해 유지되어야만 하는데<sup>6,7)</sup>, 출생직후의 신생아는 열 생산 효율이 낮을 뿐 아니라 다양한 기전(전도, 대류, 복사 그리고 증발)에 의한 열 손실을 경험하게 되므로 저체온에 노출될 위험성이 높아진다. 또한 단위체표면적 당 열 생산율이 재태주령이 어릴수록, 몸무게가 적을수록 낮아지기 때문에<sup>8,9)</sup>, 미숙아 또는 부당경량아에서 더욱 주의를 요하게 된다. 지난 1997년, 세계보건기구는 신생아 이환율 및 사망률의 중요한 위험인자로서 출생직후 신생아 저체온증에 주목하였고 신생아 체온을 경도 저체온(mild hypothermia, 36.0-36.4°C), 중등도 저체온(moderate hypothermia, 32.0-35.9°C), 중증 저체온(severe hypothermia, <32.0°C)으로 범주화하였다<sup>10)</sup>.

신생아에서 출생직후 저체온증은 기초대사율을 높여 산소소모량을 증가<sup>11)</sup>시킬 뿐만 아니라 미숙아 또는 극소 저체중 출생아를 대상으로 한 연구들에서는 저혈당증, 감염, 산혈증, 응고장애 그리고 호흡기계 합병증 및 사망률을 증가시키는 것으로 보고되고 있다<sup>3,5,12)</sup>. 이에 저자들은 본 연구에서 재태주령 32주 미만의 극소 저체중 출생아를 대상으로 출생직후의 저체온증에 따른 신생아의 예후를 확인하고 이를 통해 미숙아에서의 출생직후 정상체온 유지의 중요성에 대해서 알아보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2011년 11월부터 2014년 12월까지 서울대학교병원 신생아중환자실에 입원한 원내 출생아로서 재태주령 32주 미만 이면서 출생 체중 1,500 g 미만의 총 206명의 환자를 대상으로 하였다. 출생 후 72시간 이내에 사망하였거나 교정 36주 이전에 타 병원으로 전원된 환자, 그리고 주요 선천성 기형이나 염색체 이상이 있던 환자는 제외하였다(각각 32명, 15명, 6명). 본 연구는 서울대학교병원 임상연구윤리위원회의 승인 하에 후향적 의무기록 분석 연구로 진행하였다.

### 2. 방법

총 153명 환자들의 의무기록을 후향적으로 고찰하여 병력을 조사하였다. 신생아중환자실 입실 직후 1시간 이내에 측정된 첫 직장 체온(이하 입실직후 체온)을 바탕으로 중등도의 저체온 유무에 따른 두군 간의 임상적 특성 및 신생아 이환율의 차이를 분석하였다.

입실직후 체온은 1997년 세계보건기구(World Health Organization)에서 제시한 기준<sup>10)</sup>을 바탕으로 구분하였고 일부 연구에 따르면 경도 저체온증(36.0-36.4°C)이 신생아 이환율 및 사망률을 높이지는 않는 것으로 보고<sup>3)</sup>된 바 있어 본 연구에서는 입실직후 체온이 35.9°C 이하인 경우를 중등도 저체온군(Group I) 그리고 36.0°C 이상인 경우를 경도의 저체온 또는 정상체온군(Group II)으로 나누어 두 군 사이의 차이를 확인하였다. 출생 1시간 이내 반복적으로 체온이 측정된 경우에는 가장 처음 측정된 체온을 선택하여 분석하였다.

미숙아의 임상적 특성으로 재태주령, 출생체중, 성별, 부당경량아(3백분위수 미만), 5분 아프가 점수와 함께 산전 부신 피질호르몬 사용, 조기 양막 파수, 전자간증, 양수과소증 및 용모양막염 등의 산과적 정보 또한 수집하였다. 신생아 이환율의 인자로는 신생아호흡곤란중후군, 수술적 치료가 필요했던 동맥관 개존증, 수술적 치료가 필요했던 미숙아 망막증, 중증도 2단계 이상의 뇌실 내 출혈(7일 이내), 패혈증, 출생 24시간 이내 기계환기 보조여부, 퇴원시점에서의 뇌실 내 출혈 또는 백질연화증의 유무, 기관지폐이형성증의 중증도를 정리하였고 사망여부를 조사하였다.

기관지폐이형성증은 2000년 미국 국립보건원에서 제시한 기준(NIH consensus definition)<sup>13)</sup>을 사용하였으며, 출생 후 최소 28일 이상 산소 치료를 시행하였고, 교정 연령 36주 이후에도 FiO<sub>2</sub> 0.3 미만의 산소가 필요한 경우에는 중등도(moderate), FiO<sub>2</sub> 0.3 이상의 산소나 양압 환기가 필요한 경우에는 중증(severe)의 기관지폐이형성증으로 구분하였다. Papile의 분류기준<sup>14)</sup>에 따라 2단계 이상의 출혈이 있는 경우를 뇌실 내 출혈이 있는 것으로 간주하였다. 지속 폐동맥 고혈압은 출생 후 24시간 이내 상하지 산소포화도의 차이(preductal or postductal oxygen difference), 심장초음파로 확인된 폐고혈압 또는 기계환기를 유지한 상태에서 고농도 산소분압 요구와 함께 흡인 일산화질소(inhaled nitric oxide)를 유지한 경우로 정의하였다<sup>15)</sup>.

### 3. 통계분석

통계 분석은 SPSS for windows version 22.0 (Corp., Armonk, NY, USA)와 STATA 11.0 (StataCorp., College Station, TX, USA)를 이용하여 분석하였다. 조사된 자료에서 연속 변수의 그룹간의 비교는 *t* 검정(paired sample *t*-test)을 이용하여 평균값±표준편차로 나타내었고, 비 연속 변수의 그룹간의 비교는 카이 제곱 검정(chi-square test) 및 피셔의 정확한 검정(Fisher's exact test)을 이용하여 빈도수(백분율)로 나타내었다. 모든 검정에서 *P* 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의성이 있다고 판단하였다. 입실직후 체온에 따른 신생아 이환율의 차이를 알아보기 위하여 재태주령, 출생체중, 양수과소증 및 5분 아프가 점수를 보정변수로 하여 adjusted proportions을 조사하였고 입실직후 체온과 기계

환기유지기간 및 총재원기간 사이의 상관관계여부를 확인하기 위해 피어슨 적률상관분석(Pearson product moment correlation)을 시행하였다. 또한 중등도 이상의 기관지폐이형성증 발생의 위험인자를 확인하기 위하여 단변량 로지스틱 회귀분석에서 의미가 있었던 변수들을 보정변수로 하여 다중 로지스틱 회귀분석(multiple logistic regression analysis)을 시행하였는데, 지속 폐동맥 고혈압을 보정한 것(model I)과 보정하지 않은 것(model II)을 각각 구하여 입실직후 체온과 중등도 이상의 기관지폐이형성증의 관련성을 해석하는데 참고하였다.

## 결과

### 1. 연구 대상의 임상적 특징

총 153명의 재태주령의 중간값(범위)은 28.7주(23.3-32주), 출생체중은 1,080 g(390-1,490 g) 이었고 부당경량아의 수는 10명(6.5%) 이었으며, 남녀 비는 1:1.18 이었다. 입실직후 36.5°C 이상으로 측정된 환자는 69명(45.1%) 이었고 경도의 저체온을 보인 환자는 34명(22.2%), 중등도의 저체온을 보인 환자는 50명(32.7%) 이었으나, 32°C 이하의 중증 저체온을 보인 환자는 없었다. 신생아 호흡곤란증후군으로 진단된 환자는 88명(57.5%), 퇴원시점에서 2단계 이상의 뇌실 내 출혈 또는 백질연화증이 진단된 환자는 9명(5.9%) 이었으며 미숙아 망막증은 23명(15.0%)에서 레이저치료가 필요하였다. 중등도 이상의 기관지폐이형성증으로 진단된 환자는 52명(34.0%) 이었고 사망률은 8명(5.2%) 이었다. 또한 퇴원시점에서 산소요법이 필요한 경우는 32명(20.9%)이었고 기계호흡유지기간의 중간값(범위)은 2 (0-127)일, 총 재원기간의 중간값(범위)은 63 (6-557)일이었다.

### 2. 출생직후 체온에 따른 신생아 이환율의 임상적 특성 단순 비교

총 153명의 미숙아가 분석되었고 입실직후 체온을 바탕으로 50명(32.7%)은 중등도 저체온군(Group I)에, 나머지 103명(67.3%)은 경도의 저체온 또는 정상체온군(Group II)에 해당하였다(Table 1). Group II와 비교하여 Group I에서 재태주령이 더 어리고(27.6±2.6주 vs. 29.1±1.9주,  $P<0.001$ ), 출생체중이 더 적은 것으로 나타났다(867.8±304.4 g vs. 1,140.3±247.5 g,  $P<0.001$ ). Group I에서 낮은 5분 아프가 점수(7점 미만)를 보였던 비율이 Group II에 비해 유의하게 높았으며(56% vs. 35%,  $P=0.013$ ), 양수과소증의 비율 역시 유의하게 높았다(28% vs. 12.6%,  $P=0.019$ ). 두 군간의 성비, 부당경량아 비율, 조기 양막 파수, 융모양막염 및 전자간증의 비율 그리고 산전 부신피질호르몬의 투여비율에는 통계학적인 차이가 없었다.

출생직후 신생아호흡곤란증후군, 수술적 치료가 필요했던 동맥관 개존증 및 미숙아 망막증 그리고 패혈증의 비율도 통계적으로 유의하게 Group I에서 높은 것으로 나타났다. 출생 24시간 이내 침습적 기계호흡보조비율(일반적인 기계환기 및 고빈도 환기법)은 Group I에서 높았으며(70% vs. 24.3%,  $P=0.013$ ), 지속 폐동맥 고혈압 발생률 역시 통계적으로 유의하게 높았다(22% vs. 3.9%,  $P<0.001$ ).

2단계 이상의 뇌실 내 출혈 발생은 7일 이내 총 14명이 확인되었고 Group I에서 통계적으로 유의하게 높았다(16% vs. 5.8%,  $P=0.041$ ). 퇴원시점에서 뇌 자기공명영상촬영 또는 초음파 촬영을

**Table 1.** Demographics and Neonatal Outcomes of Study Population according to the Admission Body Temperature

Mean (SD) or number (%)	Group I (BT <36.0°C)	Group II (BT ≥ 36.0°C)	P-value
Gestational age (wks)	27.6±2.6	29.1±1.9	<0.001
Birth weight (g)	867.8±304.4	1,140.3±247.5	<0.001
SGA (<3th percentile)	10 (20)	12 (11.7)	0.167
Male	25 (50)	45 (43.7)	0.462
Apgar score <7 at 5 min	28 (56.0)	36 (35.0)	0.013
Oligohydramnios	14 (28.0)	13 (12.6)	0.019
Antenatal corticosteroid	44 (88)	92 (89.3)	0.807
PROM	26 (52)	55 (53.4)	0.871
HCAM	21 (42)	41 (39.8)	0.795
Maternal hypertension	11 (22)	13 (12.6)	0.135
RDS	40 (80)	48 (46.6)	<0.001
PPHN	11 (22.0)	4 (3.9)	<0.001
Surgical PDA	18 (37.5)	14 (13.6)	0.002
Invasive ventilation on day 1	35 (70)	25 (24.3)	0.013
IVH <7day	8 (16.0)	6 (5.8)	0.041
IVH on discharge	5 (10.0)*	1 (1.0)	0.007
PVL on discharge	5 (10.0)	2 (1.9)	0.025
Sepsis	16 (32.0)	10 (9.7)	0.001
Laser-treated ROP	15 (30)	8 (7.8)	0.001
Moderate/severe BPD	32 (66.7)	20 (19.8)	<0.001
Mortality	5 (10.0)	3 (2.9)	0.065
Duration of ventilation (d)	27.8±29.7	8.3±17.4	<0.001
Duration of hospitalization (d)	96.8±83.5	60.9±26.9	0.004

Abbreviations: SGA, small for gestational age; PROM, premature rupture of membrane; HCAM, historical chorioamnionitis; RDS, respiratory distress syndrome; PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn; PDA, patent ductus arteriosus; CV, conventional ventilator; HFOV, high-frequency oscillatory ventilator; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; ROP, retinopathy of prematurity; BPD, bronchopulmonary dysplasia. Group I: moderate hypothermia, Group II: mild hypothermia or normothermia.

\*4 cases are included in PVL on discharge of the group I.

통해 확인한 뇌실 내 출혈 또는 백질연화증의 비율 역시 Group I에서 높게 확인되었다. 사망률에 유의한 차이는 없었으나 중등도 이상의 기관지폐이형성증의 발병률은 Group I이 Group II에 비해 높게 확인되었다(66.7% vs. 19.8%,  $P < 0.001$ ). 피어슨 적률상관 분석을 시행하였을 때 입실직후 체온과 기계환기 유지기간 및 총 재원기간 사이에는 각각 음의 상관관계가 있음을 확인하였다(상관계수 각각  $-0.339$ ,  $-0.286$ ,  $P = 0.003$ ). 또한 기계환기 유지기간( $27.8 \pm 29.7$ 일 vs.  $8.3 \pm 17.4$ 일,  $P < 0.001$ ) 및 총 재원기간( $96.8 \pm 83.5$ 일 vs.  $60.9 \pm 26.9$ 일,  $P = 0.004$ )도 Group I에서 더 길어지는 양상을 확인되었다.

**Table 2.** Adjusted Proportions of Neonatal Outcomes according to the Admission Body Temperature (BT)

% (95% CI)	Group I (BT <36.0°C) n=50	Group II (BT ≥36.0°C) n=103	P-value
RDS	65.7 (45, 81.8)	75.1 (60.3, 85.7)	0.399
PPHN	9.1 (3, 24.8)	1.5 (0.4, 6.4)	0.019
Surgically treated PDA	10.5 (3.8, 26.1)	12.6 (6.7, 22.3)	0.741
IVH <7day	15.3 (6.9, 30.5)	9.6 (4.8, 18.4)	0.360
Sepsis	17.6 (8.2, 33.8)	9.7 (5, 18)	0.219
ROP	27.7 (14.4, 46.8)	23.6 (15.4, 34.5)	0.667
moderate to severe BPD	56.0 (34.3, 75.6)	21.8 (13.3, 33.7)	0.005
Mortality	0.5 (0, 6)	1.0 (0.1, 7.1)	0.436

Adjusted proportions were calculated after adjusting for gestational age, birth weight, maternal oligohydramnios and Apgar score at 5 minute.

Abbreviations: CI, confidence interval; RDS, respiratory distress syndrome; PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn; PDA, patent ductus arteriosus; IVH, intra-ventricular hemorrhage; ROP, retinopathy of prematurity; BPD, bronchopulmonary dysplasia.

### 3. 보정변수를 교정한 입실 직후 체온에 따른 신생아 이환율의 임상적 특성 비교

Table 1에서 산전 및 출생인자 중에 두 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였던 재태주령, 출생체중, 양수과소증 및 5분 아프가 점수를 보정하여 신생아 이환율의 차이를 보았을 때, 두군 간에 신생아호흡곤란증후군, 수술적 치료가 필요했던 동맥관 개존증, 출생 후 7일 이내 뇌실 내 출혈의 발생, 폐혈증 및 미숙아 망막증의 발생에는 유의한 차이를 보이지 않았고, 사망률에도 차이를 보이지 않았다(Table 2). Group II과 비교하여 지속 폐동맥 고혈압의 발생이 Group I에서 유의하게 높았고(9.1% vs. 1.5%,  $P = 0.019$ ), 중등도 이상의 기관지폐이형성증의 발생도 Group I에서 높게 확인되었다(56.0% vs. 21.8%,  $P = 0.005$ ).

### 4. 중등도 이상의 기관지폐이형성증 발생과 관련된 위험인자들

중등도 이상의 기관지폐이형성증 발생과 관련하여 단변량 회귀 분석에서 의미가 있었던 재태주령, 입실체온, 양수과소증, 제왕절개출생, 지속 폐동맥 고혈압, 신생아호흡곤란증후군, 5분 아프가 점수, 수술적 치료가 필요했던 동맥관 개존증을 보정변수로 하여 다중 로지스틱 회귀분석(multiple logistic regression analysis)을 진행하였다(Table 3). 이 중 Group I에서 유의하게 많이 발생했던 지속 폐동맥 고혈압을 보정하지 않았을 경우에는(model II) 재태주령, 중등도의 저체온증, 수술적 치료가 필요했던 동맥관 개존증이 중등도 이상의 기관지폐이형성증과 관련이 있는 것으로 나타났으나, 지속 폐동맥 고혈압을 보정했을 경우에는(model I) 중등도의 저체온증의 연관성은 소실되고, 재태주령과 지속 폐동맥 고혈압, 그리고 수술적 치료가 필요했던 동맥관 개존증만이 중등도 이상의 기관지폐이형성증과 관련이 있는 것으로 나타났다.

**Table 3.** Risk Factors of Moderate to Severe BPD by Two Multiple Logistic Regression Analysis Models

	Univariable OR	[95% CI]	P-value	Multivariable OR I	[95% CI]	P-value	Multivariable OR II	[95% CI]	P-value
Gestational age	0.91	[0.88, 0.94]	<0.001	0.92	[0.87, 0.97]	0.001	0.93	[0.89, 0.97]	0.001
Admission hypothermia (<36°C)	4.24	[2.08, 8.66]	<0.001	2.71	[0.84, 8.72]	0.096	4.07	[1.35, 12.27]	0.013
Oligohydramnios	2.90	[1.22, 6.90]	0.016	1.48	[0.33, 6.60]	0.609	2.64	[0.71, 9.84]	0.148
C/S	2.09	[1.03, 4.21]	0.040	1.72	[0.56, 5.32]	0.346	1.97	[0.65, 5.99]	0.230
PPHN	29.49	[3.73, 232.96]	0.001	15.46	[1.14, 209.00]	0.039	-	-	-
RDS	16.52	[6.01, 45.39]	<0.001	2.93	[0.75, 11.47]	0.122	3.25	[0.86, 12.33]	0.083
5-min AS	0.52	[0.40, 0.66]	<0.001	0.81	[0.59, 1.13]	0.224	0.77	[0.56, 1.07]	0.115
Surgically treated PDA	17.14	[6.00, 48.96]	<0.001	4.43	[1.12, 17.54]	0.034	4.96	[1.24, 19.80]	0.023

Model I: adjusted for gestational age, hypothermia, oligohydramnios, C/S, PPHN, RDS, 5-min AS, surgical PDA.

Model II: adjusted as same as Model I except PPHN.

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; OR, odd ratio; CI, confidence interval; C/S, Cesarean Section; PPHN, persistent pulmonary hypertension; RDS, respiratory distress syndrome; AS, apgar score; PDA, persistent ductus arteriosus.

## 고찰

재태주령 32주 미만의 극소 저체중 출생아를 대상으로 한 본 기관의 연구에서 약 50%에서 출생직후 측정된 체온이 36.5°C 미만임을 확인하였고 중등도 저체온증의 빈도는 32.7%임을 알 수 있었다. 미숙아에서 출생직후 저체온의 빈도는 적지 않은 것으로 보고되고 있는데, Miller 등의 연구에 따르면 극소 저체중 출생아의 약 56.2%가 출생직후 저체온증을 보였으며<sup>3)</sup>, Wilson 등에 따르면 36.5°C 이하 저체온증의 빈도는 53.4%, 그리고 12.9%는 35.5°C 이하임을 확인하였다<sup>12)</sup>.

신생아의 체온조절과 관련하여 중요한 개념으로 자리잡은 중성온도 환경(neutral thermal environment)은 신생아의 중심체온을 정상 범위(36.5-37°C)로 유지하면서 열 생산이 최소인, 즉 산소 소비량이 최소가 되는 환경온도로 정의되는데 탈의한 상태의 신생아에서 이는 출생체중이 작을수록, 재태주령이 어릴수록 높아지는 것으로 알려져 있다<sup>7,11)</sup>. 또한 미숙아의 경우 단위부피당 체표면적이 넓고 피부를 통한 수분의 증발이 많기 때문에 열손실의 위험이 더욱 높은 것으로 알려져 있다<sup>16)</sup>. 따라서 만삭아에 비해 미숙아일수록 출생직후 저체온증 발생에 취약하기 때문에 효율적인 에너지 대사 측면에서 미숙아의 정상체온 유지는 더욱 중요할 수밖에 없다. 본 연구에서도 대조군과 비교하여 중등도 저체온군이 재태주령이 더 어리고 출생체중이 더 적은 것으로 나타났다.

저체온에 대한 병태생리학적 보온기전의 첫 단계는 말초혈관의 수축을 통한 열손실의 최소화이며 이어서 갈색지방세포의 대사를 통한 비오한열발생기전을 통해 체온 유지를 도모하게 된다<sup>7,10)</sup>. 하지만 신생아 가사(birth asphyxia) 또는 저산소증(neonatal hypoxia)에 노출된 경우 비오한열발생기전이 손상될 가능성이 높고 또한 한 연구에 따르면 대부분의 초극소 저체중 출생아의 경우는 혈관수축에 따른 체온조절기전이 미숙하기 때문에 생후 첫 12시간 이내에는 저체온임에도 불구하고 말초혈관 수축이 보이지 않는다고 보고하였다<sup>17)</sup>. 따라서 저체온에 대처하는 보온기전의 미숙함은 또한 미숙아가 출생직후 저체온증에 취약할 수밖에 없는 한 원인일 수 있다. 2010년에 진행된 Knobel 등의 연구에 따르면 초극소 저체중 출생아를 대상으로 한 연구에서 생후 첫 1일 동안 중심체온을 36.8-36.9°C로 유지하였을 때 심박수를 더욱 안정적으로 유지할 수 있다는 사실을 밝혔다<sup>18)</sup>.

출생 직후 중등도의 저체온증은 극소 저체중 출생아에서 특히 흔하고 사망률 및 신생아 이환율, 예를 들어 신생아호흡곤란증후군, 대사성 산증, 뇌실 내 출혈 등과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다<sup>19)</sup>. 또한 한 연구에 따르면 뇌실 내 출혈, 괴사성 장염, 기도삽관 유지기간 등에는 차이가 없었으나 출생직후 저체온이 신생아 사망률(체온이 1°C 감소할 때 마다 사망률을 28%씩 증가) 및 후

기 패혈증(체온이 1°C 감소할 때 마다 패혈증 빈도는 11%씩 증가)과 관련이 있는 것으로 확인되었다<sup>5)</sup>. 본 연구에서는 중등도 저체온군에서 신생아호흡곤란증후군, 수술적 치료가 필요했던 동맥관 개존증 및 미숙아 망막증 그리고 패혈증 등의 빈도가 높은 것으로 나타났다. 통계학적인 보정을 거친 이후에는 두군 간에 앞서 언급한 신생아 이환율에는 큰 차이가 보이지 않았으나 중등도의 저체온증을 겪은 환자들에서 지속 폐동맥 고혈압 발생률과 함께 중등도 이상의 기관지폐이형성증의 빈도가 유의하게 높은 것으로 확인되었다.

기관지폐이형성증의 위험요인으로서 저체온은 지난 2009년, 극소 저체중 출생아를 대상으로 Demirel 등에 의해 진행된 연구에서 언급된 바 있다<sup>20)</sup>. 또한 재태주령 33주 미만의 미숙아를 대상으로 한 Lyu 등에 의한 연구<sup>21)</sup>에 따르면, 입실직후 체온과 중증 신경학적 손상, 미숙아 망막증, 괴사성 장염, 원내감염, 기계환기의 유지기간 및 기관지폐이형성증 사이에는 “U 자형 상관관계”가 있다고 보고하였고 특히 입실체온 36.6°C를 기준으로 하여 입실체온이 낮아질수록 기관지폐이형성증의 발생빈도가 증가하는 것이 확인된 바 있다.

저체온증은 미숙아에서 출생 후 정상적인 심폐기계 이행과정의 장애를 초래할 수 있는데<sup>22)</sup>, 토끼의 폐를 이용한 실험적 연구에서는 저체온에 노출되는 경우 계면활성제의 흡수 및 분포에 제한이 생기면서 결과적으로 폐 표면의 순응도가 떨어지는 것을 증명하였다<sup>23)</sup>. 또한 출생직후 저체온이 심할 경우 폐혈관저항 및 산-염기 균형과 관련하여 태아순환에서 신생아 혈액순환으로의 이환 과정이 손상될 수 있음이 확인<sup>24)</sup>되었고, 저체온증이 지속되면 폐혈관이 수축됨에 따라 폐혈관저항 및 폐동맥압이 증가하고 동시에 좌심방의 압력이 낮아진다는 것이 보고되었다<sup>25)</sup>. 저체온증이 지속되는 경우에는 이와 같은 상태에서 정상적인 대사과정으로의 회복을 기대할 수 없고 이는 임상적으로 지속 폐동맥 고혈압으로 발현하게 된다.

본 연구에서 다변량 분석 시에 지속 폐동맥 고혈압을 보정하지 않았을 경우에는 중등도 저체온이 중등도 이상의 기관지폐이형성증과 연관성이 있었으나 지속 폐동맥 고혈압을 보정하였을 경우에는 그 연관성이 소실되는 것을 볼 수 있었다. 즉, 저체온이 직접적으로 폐의 구조적인 변화를 일으킨다고 보기 보다는 폐동맥고혈압의 발생과 이로 인한 기계환기 기간의 연장이 기관지폐이형성증의 발생에 영향을 미치는 것으로 보는 것이 타당할 것이다. 하지만 일부 관찰연구 이외에 현재까지 기관지폐이형성증의 위험인자로서 저체온증의 병태생리학적 기전에 관한 연구는 전무한 상태이다. 따라서 추후 기관지폐이형성증의 위험인자로서 다양한 교란변수에 대한 확인과 함께 저체온증과 기관지폐이형성증의 직접적인 연관성 밝히는 객관적인 연구가 추가적으로 필요할 것으로 보인다.

본 연구는 단일기간에서 진행된 소규모의 후향적 연구로 해석의 제한이 있으며, 출생직후 체온을 범주화하는 과정에서 그룹간의 산전 및 주산기 요인에서 차이가 있었을 뿐만 아니라 실제 분만 환경 및 출생체온의 측정시점 등의 변수를 모두 분석하지 못하였기 때문에 결과의 해석에 제한이 있을 수 있다. 또한 입실직후 체온과 신생아 이환율 간의 상관관계를 확인하는 과정에서 통계학적인 보정과정을 통해 조정하긴 하였으나 두 군간의 출생체중 및 재태주령의 차이가 커서 결과 도출에 영향을 주었을 가능성도 배제할 수 없다. 하지만 저체온에 따른 신생아 이환율의 차이, 특히 기관지폐이형성증의 위험인자로서 의미에 대해 추정할 수 있는 연구라는데 의미가 있다.

출생직후 정상체온을 유지하는 것이 신생아 생존율을 향상시키는 것으로 확인되었고 전세계적으로 주산기 이환율과 사망률과 관련된 위험요인들 중에 잠재적으로 예방할 수 있는 항목으로서 출생직후 저체온 예방의 중요성이 대두되고 있다<sup>22)</sup>. 하지만 출생직후 보온을 위하여 다양한 시도<sup>26-28)</sup>가 이루어지고 있음에도 불구하고 여전히 저체온증은 해결되지 않는 과제로 남아있다. 또한 저체온에 대한 이해 및 대처방법은 각 센터 별 의료수준 및 정책 등에 따라 상이한 것으로 보인다<sup>7)</sup>. 따라서 신생아, 특히 미숙아에서의 출생직후 정상체온 유지와 관련하여 향후 출생직후 저체온에 대한 예측 가능한 위험요인 및 효과적인 보온방법 및 대상에 대하여 보편적인 지침을 확립하기 위하여 대규모의 객관적인 비교연구가 필요할 것으로 생각되며 본 연구를 통해 다시 한번 출생직후 정상체온 유지의 중요성에 대해 살펴보는 계기가 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Budin P. The nursling. London: The Caxton Publishing Company, 1907.
- 2) Silverman WA, Fertig JW, Berger AP. The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. *Pediatrics* 1958;22:876-86.
- 3) Miller SS, Lee HC, Gould JB. Hypothermia in very low birth weight infants: distribution, risk factors and outcomes. *J Perinatol* 2011;31:S49-56.
- 4) Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000;106:659-71.
- 5) Laptook AR, Salhab W, Bhaskar B; Neonatal Research Network. Admission temperature of low birth weight infants: predictors and associated morbidities. *Pediatrics* 2007;119: e643-9.
- 6) Adamson SK Jr., Towell ME. Thermal homeostasis in the fetus and newborn. *Anesthesiology* 1965;26:531-48.
- 7) Kumar V, Shearer JC, Kumar A, Darmstadt GL. Neonatal hypothermia in low resource settings: a review. *J Perinatol* 2009;29:401-12.
- 8) Hill JR, Rahimtulla KA. Heat balance and the metabolic rate of new-born babies in relation to environmental temperature; and the effect of age and of weight on basal metabolic rate. *J Physiol* 1965;180:239-65.
- 9) Hey EN, Katz G. Temporary loss of a metabolic response to cold stress in infants of low birth weight. *Arch Dis Child* 1969;44:323-30.
- 10) World Health Organization, Maternal and Newborn Health/ Safe Motherhood. Thermal control of the newborn: a practical guide. Maternal and newborn health and safe motherhood program (WHO/RHT/MSM/97.2) Geneva, Switzerland: WHO, 1997. 64p. WHO reference No.: WS 420 97TH.
- 11) Adamson SK Jr., Gandy GM, James LS. The influence of thermal factors upon oxygen consumption of the newborn human infant. *J Pediatr* 1965;66:495-508.
- 12) Wilson E, Maier RF, Norman M, Misselwitz B, Howell EA, Zeitlin J, et al. Admission hypothermia in very preterm infants and neonatal mortality and morbidity. *J Pediatr* 2016;175:61-7. e4.
- 13) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 14) 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.
- 15) Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics*. 2000;105:14-20.
- 16) Lyon AJ, Freer Y. Goals and options in keeping preterm babies warm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F71-4.
- 17) Knobel RB, Holditch-Davis D, Schwartz TA, Wimmer JE Jr. Extremely low birth weight preterm infants lack vasomotor response in relationship to cold body temperatures at birth. *J Perinatol* 2009;29:814-21.
- 18) Knobel RB, Holditch-Davis D, Schwartz TA. Optimal body temperature in transitional extremely low birth weight infants using heart rate and temperature as indicators. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2010;39:3-14.
- 19) Russo A, McCready M, Torres L, Theuriere C, Venturini S, Spaight M, et al. Reducing hypothermia in preterm infants following delivery. *Pediatrics* 2014;133:e1055-62.
- 20) Demirel N, Bas AY, Zenciroglu A. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Indian J Pediatr* 2009;76:

- 695-8.
- 21) Lyu Y, Shah PS, Ye XY, Warre R, Piedboeuf B, Deshpandey A, et al. Association between admission temperature and mortality and major morbidity in preterm infants born at fewer than 33 weeks' gestation. *JAMA Pediatr* 2015;169:e150277.
  - 22) Li S, Guo P, Zou Q, He F, Xu F, Tan L. Efficacy and safety of plastic wrap for prevention of hypothermia after birth and during nicu in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2016;11:e0156960.
  - 23) Inoue H, Inoue C, Hildebrandt J. Temperature and surface forces in excised rabbit lungs. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1981;51:823-9.
  - 24) Gandy GM, Adamsons K, Jr, Cunningham N, Silverman WA, James LS. Thermal environment and acid-base homeostasis in human infants during the first few hours of life. *J Clin Invest* 1964;43:751-8.
  - 25) DePasquale NP, Burch GE, Hyman AL. Pulmonary venous responses to immersion hyperthermia and hypothermia. *Am Heart J* 1965;70:486-93.
  - 26) Doglioni N, Cavallin F, Mardegan V, Palatron S, Filippone M, Vecchiato L, et al. Total body polyethylene wraps for preventing hypothermia in preterm infants: a randomized trial. *J Pediatr* 2014;165:261-6. e1.
  - 27) de Almeida MF, Guinsburg R, Sancho GA, Rosa IR, Lamy ZC, Martinez FE, et al. Hypothermia and early neonatal mortality in preterm infants. *J Pediatr* 2014;164:271-5. e1.
  - 28) Bhatt DR, White R, Martin G, Van Marter LJ, Finer N, Goldsmith JP, et al. Transitional hypothermia in preterm newborns. *J Perinatol* 2007;27:S45-7.