



Impact of Postnatal Acidosis on Short Term Outcomes in Very Low Birth Weight Infants

Minchae Kim, M.D., Seoul-Ki Kim, M.D., Geon Ju Kim, M.D., and Jung Hyun Lee, M.D

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

ABSTRACT

Purpose: This study aimed to evaluate the effects of postnatal acidosis on the short-term clinical outcomes or neonatal mortality in very low birth weight (VLBW) infants.

Methods: We retrospectively reviewed the data of 157 VLBW infants. The study population was divided into three categories: two acidosis groups and one control group, based on blood pH, base excess, and partial pressure of carbon dioxide. The primary outcome variables were massive pulmonary hemorrhage (MPH), apnea, and early death. The secondary outcomes were intraventricular hemorrhage (grade III-IV), necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, and death before 36 weeks' postmenstrual age.

Results: After adjustment for birth weight, gestational age and Apgar score, compared to the control group (n=97), MPH and early death were more common in acidosis 1 (n=21) and acidosis 2 (n=39) groups, respectively. There were no differences between the acidosis groups and the control group with respect to other important neonatal outcomes.

Conclusion: Postnatal acidosis was related to an increased risk of MPH and early neonatal mortality in VLBW infants.

Key Words: Acidosis, Low birth weight infant, Prognosis

서론

저산소성 허혈성 뇌병증을 의심하는 만삭아에서 산증이 있을 때 예후가 불량하다고 알려져 있다¹⁾. 그러나 미숙아의 산증이 출생 후 단기간의 임상적 예후에 끼치는 영향에 대한 연구는 상대적으로 드물다¹⁾.

대사성 산증은 극소체중출생아(very low birth weight infant, VLBWI)에서 생후 첫 1-2 주 동안 흔히 관찰되며 신기능의 미성숙이 그 원인이라고 알려져 있다. 재태연령 34주 미만 미숙아의 사구체 여과율은 성인의 약 10% 미만에서부터 시작해서 그 후 서서히 증가하고 생후 3주경에 만삭아와 비슷한 수준에 도달한다²⁾. 실제로 생후 첫 수일간 미숙아는 혈청 중탄산 농도가 18 mEq/L, 초극소 미숙아에서는 14 mEq/L 까지도 낮아질 수 있다³⁾. 미숙아에서 대사성 산증은 뇌실주위 백질연화증(periventricular leukomalacia, PVL)⁴⁾, 뇌 혈류속도 증가

Received: 13 August 2016

Revised: 19 January 2017

Accepted: 24 January 2017

Correspondence to: Jung Hyun Lee
Department of Pediatrics, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 93-6 Jidong, Paldal-gu, Suwon 16247, Korea

Tel: +82-31-249-8128

Fax: +82-31-527-9111

E-mail: ljhpmed@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.

⁵⁾, 뇌실내 출혈(intraventricular hemorrhage, IVH) 등⁶⁾과 연관이 있다고 알려져 있으며⁷⁾ 생후 초기의 미숙아에서 낮은 pH는 주산기 가사 혹은 호흡곤란증후군 등에 의해 발생하는 호흡성 산증에 의해서도 영향을 받으므로 pH 값 만을 기준으로 치료 방침을 결정하기는 쉽지 않다.

한편 여러 연구에서 VLBWI는 이산화탄소 분압(partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)이 증가할수록 뇌혈류량이 증가하고 성인이나 만삭아에 비하여 뇌혈관의 자동조절범위의 폭이 좁아 혈압의 변화에 따라 뇌혈류의 변화폭이 크다고 알려져 있으며 이것을 토대로 호흡성 산증이 만삭아보다 미숙아에서 IVH의 위험인자로 작용하는 것을 예측할 수 있다⁶⁾.

출생 첫 5일 이내에 전격적으로 발생하는 대량 폐출혈(massive pulmonary hemorrhage, MPH)은 출생 초기 미숙아 사망의 주요 원인으로 작용하고 있다⁸⁻¹⁰⁾. Cole 등¹¹⁾은 주산기 가사 후 저산소증이나 산증에 의해 2차적으로 발생하는 좌심실 부전이 폐 모세혈관 압력을 상승시켜 폐출혈이 발생한다고 보고하였다.

이에 본 연구에서는 VLBWI에서 출생 직후 산증이 IVH 또는 MPH와 같은 단기간의 임상적 경과와 신생아 사망에 어떤 영향을 미치는지 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2010년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 가톨릭대학교 성빈센트병원에서 출생한 167명의 VLBWI 중 출생 첫날 혈액가스분석검사가 누락되거나 치명적인 선천성 기형이 있는 10명을 제외하고 157명을 대상으로 하였다. 병원 임상연구윤리위원회의 승인 하에 연구를 진행하였다.

2. 산증의 정의

1992년 "A Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians"의 보고서에서 pH가 7.20 미만인 경우 세포의 대사 기능을 손상시키므로 pH를 7.25 이상 유지하도록 권장하였으며, pH가 7.25 이상인 경우 PaCO₂의 농도보다는 pH가 더 중요하다고 하는 "permissive hypercapnea"의 개념을 참고하여 pH 7.20 미만을 기준으로 산증을 정의하였다¹²⁾.

1) 검색

출생 직후 첫 번째 혈액가스분석검사(모세혈액 또는 동맥혈)를 기준으로 157명의 VLBWI를 세 군으로 분류하였다. 대부분 출생 1시간 이내에 동맥혈액으로 검사를 하였으나 첫 검사 시기가 늦어진 일부 환자는 최대 출생 4시간 이내에 시행한 모세혈액 검사결

과까지 이용하였다.

2) 산증에 따른 대상군의 분류

대조군은 pH 7.2 이상, pCO₂ 60 mmHg 이하, 염기과잉(base excess, BE) -12 이상을 모두 충족하는 경우로 정의하였고, 환자군, 즉 산증이 있었던 경우는 다시 두 그룹으로 세분하였다. 산증 1군(경증)은 pH 7.2 미만, pCO₂ 60 mmHg 초과, BE -12 미만 중 한 가지 요건을 충족하는 경우로 하였고, 산증 2군(중증)은 두 가지 이상을 부합하는 경우로 결정하였다.

3. 임상 지표

임무기록지를 이용해서 후향적으로 재태연령, 출생체중, 성별, 1분 및 5분 아프가 점수, 분만장 신생아 소생술(마스크-백 양압환 기요법, 기도튜브 삽관, 심장 마사지), 부당경량아 유무를 조사하였고, 주산기력으로 산전 스테로이드, 임신성 고혈압, 전치태반 등의 태반출혈, 조직학적 용모양막염을 확인하였다.

임상적 예후인자는 MPH, 무호흡, 신생아 초기 사망을 primary outcome으로 결정하였고 IVH, 괴사성 장염(2기 이상), 기관지폐 이형성(경증 포함), 미숙아 망막증(1기 포함), 수태 후 연령 36주 이내의 사망을 secondary outcome으로 조사하였다. MPH는 출생 7일 이내 발생하고 기도 튜브를 통해 또는 입과 코를 통해 혈액이 흘러나오고 순환 허탈 또는 급성 호흡부전을 유발할 정도로 출혈이 심했던 경우로 제한하였다. 무호흡은 출생 24시간 이내에 나타나서 자발적으로 회복하지 못해 의료진이 피부 자극이나 보조적인 산소 치료를 시행한 경우로 정의하였고 초기 사망은 출생 7일 이내의 사망으로 정의하였다. 중증 IVH는 Papile 3기 이상으로 정의하여 분류하였다.

4. 통계 분석

본 연구에서 통계분석은 IBM SPSS Statistics version 20 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 사용하였다. 세 군간 비교를 위해 연속 변수는 평균±표준편차 또는 중앙값으로 나타내었고 일원배치 분산분석을 사용하였다. 명목형 변수는 χ^2 검정을 하였으며 교란 변수의 영향을 제거하기 위해서 단변량 분석에서 유의한 차이를 보

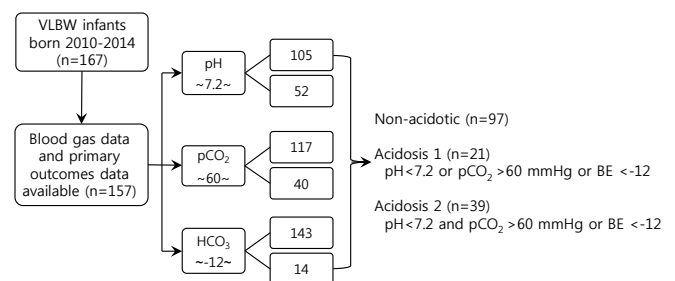


Figure 1. Flow diagram of patients available for study. Abbreviation: VLBW, very low birth weight.

였던 모든 변수들을 포함시켜 이분형 로지스틱 회귀 분석(binary logistic regression analysis)을 사용하였다. *P*값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결과

1. 임상적 특성

157명을 대조군 97명, 산증 1군 21명, 산증 2군 39명으로 구분하였다(Figure 1). 세 군 간 비교에서 평균 재태연령은 대조군 29.4±2.5주, 산증 1군 28.7±2.5주, 산증 2군 27.9±3.1주로 군 간 통계적으로 유의한 차이가 있었다(*P*<0.05). 1분 아프가 점수는 대조군에서 4.8±1.8점, 산증 1군 4.8±2.3점, 산증 2군 3.4±1.9점으로 산증 2군이 대조군과 산증 1군에 비해 낮았으며(*F*=7.488, *P*<0.05) 5분 아프가 점수도 대조군 6.5±1.7점, 산증 1군 6.4±2.2점, 산증 2군 5.4±1.9점으로 대조군과 산증 1군에 비해 낮았다(*F*=5.168, *P*<0.05, Table 1).

세 군간 성별과 부당경량아 빈도는 유의한 차이를 보이지 않았다(*P*=0.868). 다태아, 임신성 고혈압, 태반출혈, 조직학적 용모양막염, 산전 스테로이드 투여도 세 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

분만장 신생아 소생술 중 마스크와 백을 이용한 양압환기는 157명 중 95명이 받았고 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(*P*=0.123). 157명 중 60명은 기도 삽관을 했고 산증 2군이 유의하게 많았다(*P*<0.05). 흉부 압박을 시행한 환자는 총 10명으로 대조군은 없었고 산증 1군보다 산증 2군이 더 많았다(*P*<0.05, Table 1).

2. 임상적 예후

157명 중 MPH은 28명에서 발생하였으며 대조군 10.3%, 산증 1군 28.6%, 산증 2군 30.8%로 산증 2군에서 가장 많이 발생하였다(*P*<0.01). 출생 후 24시간 내 발생하는 무호흡은 81명에서 발생하였으며 대조군 55.7%, 산증 1군 61.9%, 산증 2군 35.9%로 산증 1군에서 더 많이 발생하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(*P*=0.06). 중증 IVH는 28명에서 진단하였고 대조군 10.3%, 산증 1군 14.3%, 산증 2군 38.5%로 유의한 차이가 있었다(*P*<0.01). 괴사성 장염은 총 140명을 대상으로 분석하였고 34명에서 발생하였으며 대조군 26.9%, 산증 1군 17.6%, 산증 2군 20.2%로 산증 2군에서 더 많이 발생하였으나 통계적으로 유의하지 않았다(*P*=0.38). 기관지폐 이형성증은 총 125명중 61명에서 발생하였으며 대조군 47.7%, 산증 1군 50.0%, 산증 2군 52.2%로 산증 2군에서 많이 발생하였으나 통계적으로 유의하지 않았다(*P*=0.69). 미숙

Table 1. Comparison of the Perinatal Factors between the Acidosis and Control Groups

	Non-acidotic (n=97)	Acidosis 1 (n=21)	Acidosis 2 (n=39)	<i>P</i> -value
Maternal Data, n (%)				
PIH	26 (26.8)	9 (42.9)	8 (20.5)	0.659
Placental hemorrhage	9 (9.3)	1 (4.8)	5 (12.8)	0.625
Histologic chorioamnionitis	32 (33.3)	6 (28.6)	13 (33.3)	0.922
Antenatal steroid	62 (63.9)	12 (57.1)	21 (53.8)	0.523
Infant Data				
Gestational age (wks)	29.4±2.5	28.7±2.5	27.9±3.1	0.015
Birth weight (g)	1,144±228	1,060±196	1,012±331	0.020
Male, n (%)	38 (39.2)	11 (52.4)	21 (53.8)	0.097
SGA, n (%)	24 (24.7)	6 (28.6)	10 (25.6)	0.868
Twin, n (%)	24 (24.7)	2 (9.5)	13 (33.3)	0.463
1-min Apgar (median)	5 (1-8)	5 (1-8)	3 (0-7)	0.001
5-min Apgar (median)	7 (1-9)	7 (1-9)	6 (1-8)	0.007
Resuscitation, n (%)				
PPV	55 (56.7)	12 (57.1)	28 (71.8)	0.123
Intubation	31 (32.0)	7 (33.3)	39 (56.4)	0.012
Cardiac compression	0 (0.0)	3 (14.3)	7 (17.9)	0.000
Use of surfactant	51 (52.5)	11 (52.4)	30 (76.9)	0.014
Mechanical ventilation	44 (45.4)	12 (57.1)	25 (64.1)	0.042

Plus-minus values are mean±SD.

Abbreviations: PIH, pregnancy-induced hypertension; SGA, small for gestational age; PPV, positive pressure ventilation.

아 망막증은 119명중 17명에서 발생하였으며 대조군 11.2%, 산증 1군 21.4%, 산증 2군 20.0%로 산증 1군에서 더 많이 발생하였으나 통계적으로 유의하지 않았다($P=0.22$). 조기사망은 15명에서 발생하였으며 대조군 4.1%, 산증 1군 9.5%, 산증 2군 23.1%로 세 군 간 유의한 차이가 있었다($P<0.01$). 수태 후 연령 36주 이내의 사망은 31명에서 발생하였고 대조군 12.4%, 산증 1군 19.0%, 산증 2군 38.5%로 산증 2군에서 더 많이 발생하였다($P<0.01$) (Data not shown).

산증과 임상적 예후 간에 재태연령, 출생체중, 아프가 점수에 의한 영향을 보정하고자 로지스틱 회귀분석을 하였다(Table 2). 앞선 단변량 분석에서 MPH는 대조군에 비해 산증 1군이 3.5배, 산증 2군이 3.9배 많았으나 회귀분석 후에는 산증 1군이 5.5배 유의하게 높은 위험도를 보인 반면 산증 2군은 그렇지 않았다. 신생아 조기 사망은 대조군에 비해 산증 1군이 2.5배, 산증 2군이 7

배 많았고 재태연령, 출생체중, 아프가 점수의 영향을 보정한 후에도 산증 2군은 유의하게 많았다($OR=4.2, P<0.05$). Secondary outcome인 중증 IVH의 발생 빈도는 대조군에 비해 산증 2군이 5.4배 높았으나 산증 1군은 차이가 없었으며, 회귀분석 후에는 두 개의 산증군 모두 통계적으로 유의하지 않았다. 과사성 장염은 단변량과 다변량 분석 모두 대조군과 산증군 간에 차이가 없었다. 기관지폐 이형성증에 대한 단변량 분석에서 산증 1군(Odds ratio [OR]=1.1, $P=0.0.86$) 보다 산증 2군($OR=1.2, P=0.70$)의 위험도가 증가하는 양상을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았고 회귀분석도 유의하지 않았다. 미숙아 망막증도 단변량과 다변량 분석 모두 통계적으로 유의하지 않았다. 수태 후 연령 36주 이내의 사망은 대조군에 비해 산증 2군이 4.4배 많았으나($P<0.05$) 회귀분석 후 통계적으로 유의하지 않았다($OR=2.4, P=0.08$).

Table 2. Comparison of Neonatal Outcomes for Very Low Birth Weight Infants by Acidosis Status

	OR (95% CI)	Acidosis 1	Acidosis 2
RDS (n=98)	Crude	1.5 (0.5-4.2)	2.6 (1.1-6.1)*
	Adjusted [†]	1.9 (0.6-6.7)	1.6 (0.5-4.8)
MPH (n=28)	Crude	3.5 (1.1-11.0)*	3.7 (1.5-9.9)*
	Adjusted [†]	5.5 (1.0-29.7)*	1.1 (0.3-4.0)
Apnea [‡] (n=81)	Crude	1.3 (0.5-3.4)	0.4 (0.2-1.0)*
	Adjusted [†]	1.2 (0.4-3.2)	0.4 (0.2-0.8)*
Early death [§] (n=15)	Crude	2.5 (0.4-14.3)	7.0 (2.0-24.3)*
	Adjusted [†]	1.9 (0.3-12.3)	4.2 (1.1-15.9)*
Grade III/IV IVH (n=28)	Crude	1.5 (0.4-5.8)	5.4 (2.2-13.6)*
	Adjusted [†]	0.8 (0.1-5.5)	2.4 (0.7-8.0)
NEC (n=34)	Crude	0.6 (0.2-2.2)	0.7 (0.2-1.9)
	Adjusted [†]	0.6 (0.2-2.3)	0.5 (0.2-1.5)
BPD (n=61)	Crude	1.1 (0.4-3.2)	1.2 (0.5-3.0)
	Adjusted [†]	1.1 (0.3-3.6)	0.9 (0.3-2.7)
ROP (n=17)	Crude	2.2 (0.5-9.2)	2.0 (0.6-6.5)
	Adjusted [†]	4.1 (0.8-22.0)	1.0 (0.2-4.2)
Death before 36 weeks PMA (n=31)	Crude	1.7 (0.5-5.8)	4.4 (1.8-10.7)*
	Adjusted [†]	1.3 (0.3-5.2)	2.4 (0.9-6.7)

* $P<0.05$.

[†]Adjusted odds ratio(OR) for gestational age, birth weight and Apgar score at 5 minutes after birth.

[‡]Apnea within 24 hours after birth.

[§]Early death was defined as deaths within 7 days of birth.

Fifteen patients who died an early death were excluded from analysis of IVH, NEC, BPD and ROP.

Abbreviations: MPH, massive pulmonary hemorrhage; IVH, intraventricular hemorrhage; NEC, necrotizing enterocolitis; BPD, bronchopulmonary dysplasia; ROP, retinopathy of prematurity; PMA, postmenstrual age.

고찰

저자들은 VLBWI에서 출생 직후의 산증이 임상적 예후에 끼치는 영향을 분석하면서 산증군을 경중에 따라 두 군으로 세분하여 신생아 질환 및 사망에 끼치는 영향을 분석하였다. 산모측 요인으로 고혈압, 태반출혈, 조직학적 용모양막염, 산전 스테로이드 유무를 포함시켰고 부당경량아, 다태아 유무도 비교 분석하였으나 출생 직후의 산증과 임상적 예후 간에는 관련이 없었으며 재태연령, 출생체중, 아프가 점수는 군 간 차이를 보였는데 이런 요인들을 통제 한 후에도 출생 직후 신생아의 산증이 MPH 및 조기 사망에 유의한 영향을 끼치고 있음을 확인하였다.

신생아의 산증은 주산기 가사의 예측인자로 출생 직후 pH를 통해 가늠할 수 있다¹³. 주산기 가사는 신생아 사망의 주요 원인이면서 저산소성 허혈성 뇌병증과 신생아 경련, IVH, 뇌성마비, 발달 지연 등과 연관되어 있어^{14,15} 신생아 산증과 주산기 가사로 인해 오는 여러 가지 질환 및 사망이 연관성이 있음을 예측할 수 있다. Gaudier 등^{16,17}은 산·염기 이상이 신생아의 불량한 신경학적 예후와 관련이 있으나 사망과의 연관성을 찾지 못했다고 발표하였고 Victory 등¹⁸은 산증으로 인해 IVH 또는 PVL의 위험이 증가하였지만 신경학적 평가 점수 및 신생아 사망과는 유의한 연관성을 찾지 못했다고 했다. 그 후 Randolph 등¹이 초극소저체중출생아(extremely low birth weight infants, ELBWI)를 대상으로 대규모 연구를 하였는데 산증이 있을 때 신생아 사망 및 신경발달 측면에서 예후가 불량하였지만 다른 주산기 요인들에 비해 상대적으로 비중 있는 영향을 끼치진 못했는데 이는 연구 대상자의 절반에서 검사 결과가 누락되었고 제대혈을 이용한 산증의 빈도가 6% 정도로 낮았던 것이 작용한 것으로 해석하였다. 본 연구는 소규모의 단일 기관 연구라는 한계를 가지고 있으나 연구 기간 내

출생한 대부분의 VLBWI를 대상으로 하였고 제대혈이 아닌 출생 후 신생아의 혈액가스분석 결과를 수집해서 비교 분석하였다. Randolph 등¹⁾이 제시한 산증(pH <7.0 and/or BE <-12)을 기준으로 본 연구 대상자를 분류해보았을 때 산증군은 10%이었는데 본 연구가 VLBWI를 대상으로 했음에도 더 많았던 이유는 제대혈이 아닌 신생아 혈액을 기준으로 출생 직후 산증을 조사하였고 산증의 정의가 기존의 논문과 다르기 때문으로 생각되며 VLBWI는 출생 후 초기에 쉽게 산증이 동반될 수 있다는 것을 뒷받침한다. 과거 연구들에서 산증은 조금씩 다르게 설정하였으나 대개는 제대혈 검사 결과를 기준으로 pH 7.0에서 7.25 미만 또는 BE -12에서 -16 미만 중에서 연구자가 임의로 정의하였다¹³⁾. 저자들은 pH <7.20와 BE <-12뿐만 아니라 pCO₂>60 mmHg를 산증을 정의하는데 사용하였으며 세가지 중 어디에도 해당하지 않는 경우를 대조군, pCO₂ >60 mmHg 또는 BE <-12와 함께 pH <7.20인 경우를 acidosis 2군(중증), 이보다 경한 경우를 acidosis 1군으로 세분해서 연구를 진행하였다. 이는 호흡성 산증과 대사성 산증을 모두 아우를 수 있도록 하기 위함으로 보통 VLBWI에서 출생 직후 발견되는 산증이 각각 호흡성 또는 대사성 산증 단독으로 발생하는 경우보다 호흡성 산증에 이어 대사성 산증의 발생 또는 분만장 소생술을 거치면서 상승했던 pCO₂는 감소하고 BE는 여전히 낮은 수치를 보이는 등의 복합된 경우가 많다는 생각이 작용하였다. Casey 등¹⁹⁾은 만삭아를 대상으로 제대혈 또는 출생 후 2시간 이내의 pH가 7.2 미만이었을 때 산증이라고 정의하고 출생 당시와 출생 후 둘다 산증이 있었던 신생아뿐만 아니라 제대혈 검사는 정상이었으나 태어난 후에 산증이 나타난 경우에도 신생아 질환의 이환 및 사망 면에서 불리했다고 보고하였다. 본 연구 결과에서 제대연령, 출생체중, 아프가 점수의 영향을 배제시키고 회귀분석을 하였을 때 MPH의 위험은 대조군에 비해 산증 1군, 7일 내 조기 사망은 산증 2군이 유의하게 높았다. 이것은 산증과 신생아 질환의 발생 위험성에 대한 기존의 대규모 연구들에서 흔히 다루지 않았던 지표로써 단일 기관의 연구 결과만으로 단정지어 예단할 수는 없고 대규모의 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 한편 다른 신생아 질환, 특히 과거 연구들에서 주로 밝혀진 IVH와의 관련은 입증하지 못했다. 이는 본 연구에서 조기 사망자 수가 많아 IVH의 빈도와 중증도가 과소평가되었을 수 있다고 생각했다. 미숙아에서 출생 24시간 내에 발생한 무호흡은 대개 특발성 무호흡이 아닐 가능성이 높는데 예상과는 다르게 본 연구에서 산증 2군은 유의하게 무호흡 발생이 적었다. Table 2에는 제시하지 않았으나 무호흡 발생에 영향을 끼칠 수 있는 출생 첫 날 인공환기치료의 영향을 배제시키고자 별도의 회귀분석을 하였는데 출생 첫날 인공환기치료의 적용은 출생 24시간 내의 무호흡 발생과 연관이 있었으나(OR=2.7, P=0.01) 역시 산증 2군은 다른 군에 비해 무호흡 발생이 적었다(OR=0.3, P=0.01, data not shown). 예상과 다르게 나온

이유로 생각해 볼 수 있는 것은 첫번째로 무호흡이 일어난 81명 중에서 산증 1군과 산증 2군에 해당하는 환자 군의 수가 너무 적어 결과에 영향을 주었을 가능성, 두번째로 인공환기의 적용에 관해서만 추가 분석했고 그 환자 군에서 계면활성제를 사용했는지 유무에 대해 따로 조사하지 못하여 그 영향까지 미쳤을 가능성을 생각해 볼 수 있었고 인공환기치료 이외에도 기관삽관, 심장마사지, 폐 표면 계면 활성제에 의한 영향에 관하여 추가적인 보정이 필요했을 것으로 사료된다. 본 연구에서 중증 IVH와 수태 후 나이 36주 이내의 사망은 산증이 심할수록 그 빈도가 증가하는 경향을 보였으나 회귀분석에서 유의한 차이를 보이지 않았는데 본 연구가 Victory 등¹⁸⁾과 다른 결과를 보인 이유로 제대혈이 아닌 출생 후 신생아 혈액으로 산증을 정의하였다는 것과 산증군의 조기 사망률이 높았기 때문에 IVH의 중증도를 추적할 만큼의 충분한 시간을 확보하지 못했을 수 있었을 것이라는 점을 생각해볼 수 있다.

Malin 등¹³⁾은 제대동맥혈의 pH와 신생아 예후에 관한 여러 연구 결과들을 메타분석해서 산증이 신생아 사망, 뇌성마비와 같은 후유증의 빈도와 깊은 연관성을 보인다고 결론지었는데 pH를 중심으로 7.0, 7.1, 7.2 미만으로 산증을 정의하고 각각의 기준 중 신생아 이환 및 사망에 끼치는 영향을 극대화할 수 있는 기준을 조사하였다. 신생아 사망에 대한 조사에서 pH 7.0 미만을 기준으로 산증을 정의한 연구들은 유의한 결과를 얻을 수 없었던 반면에 pH 7.1 미만과 pH 7.2 미만은 상대적으로 높은 승산비(7.1 vs. 4.3)를 보여주었으나 그 예측구간(prediction interval)이 넓었다. 산증과 신생아 이환에 대한 연구들의 메타분석은 세가지 기준의 산증에서 전부 유의한 결과를 얻었고 그 중 pH 7.2 미만이 가장 낮은 승산비(12.5 vs. 2.4 vs. 2.2)를 보였으나 예측구간은 상대적으로 더 좁았다. 한편 본 연구에서 산증과의 연관성을 찾을 수 없었던 BPD, NEC, ROP에 대해 다른 연구에서도 분석하였는데^{1,13)} 비슷한 결과를 보였다. Hibbard 등²⁰⁾과 Gea²¹⁾도 출생시 pH 7.15 이하의 산증이 조기 사망률과 연관이 있는 것으로 결론지었지만 BPD 및 NEC의 발생과는 연관성을 밝히지 못했다.

본 연구에서 출생 직후 산증은 신생아 조기 사망의 불량한 예측인자로 작용하고 이는 제대연령, 출생체중, 아프가 점수 등의 다른 위험요인을 통제한 후에도 유의하였음을 확인할 수 있었다. 저자들은 대부분의 다른 연구에서 다뤘던 제대혈액 가스분석검사는 하지 않았고 출생 후 신생아 혈액으로 산증과 임상적 예후 간의 관련성을 조사하였으며 pH, pCO₂, BE를 모두 이용해서 산증의 중증도를 나누어 분석하였다. 그러나 본 연구는 대상 환자 수가 적고 후향적 연구라는 제한점을 가지고 있어서 향후 잘 디자인된 대규모의 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Randolph DA, Nolen TL, Ambalavanan N, Carlo WA, Peralta-Carcelen M, Das A, et al. Outcomes of extremely low birth weight infants with acidosis at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F263-8.
- 2) Rose BD, Post TW. *Clinical physiology of acid-base electrolytes disorders*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
- 3) Day R, Franklin J. Renal carbonic anhydrase in premature and mature infants. *Pediatrics* 1951;7:182-5.
- 4) Gudinchet F, Schutz Y, Micheli JL, Stettler E, Jequier E. Metabolic cost of growth in very low-birth-weight infants. *Pediatr Res* 1982;16:1025-30.
- 5) 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.
- 6) Weir FJ, Ohlsson A, Myhr TL, Fong K, Ryan ML. A patent ductus arteriosus is associated with reduced middle cerebral artery blood flow velocity. *Eur J Pediatr* 1999;158:484-7.
- 7) Lee BS. Acid-base balance and metabolic acidosis in neonates. *J Kor Soc Neonatol* 2010;17:155-60.
- 8) Zahr RA, Ashfaq A, Marron-Corwin M. Neonatal pulmonary hemorrhage. *Neo Reviews* 2012;13:e302-6.
- 9) Tagare A, Chaudhari S, Kadam S, Vaidya U, Pandit A, Sayyad MG. Mortality and morbidity in extremely low birth weight (ELBW) infants in a neonatal intensive care unit. *Indian J Pediatr* 2013;80:16-20.
- 10) Tomaszewska M, Stork E, Minich NM, Friedman H, Berlin S, Hack M. Pulmonary hemorrhage: clinical course and outcomes among very low birthweight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:715-21.
- 11) Cole VA, Normand IC, Reynolds EO, Rivers RP. Pathogenesis of hemorrhagic pulmonary edema and massive pulmonary hemorrhage in the newborn. *Pediatrics* 1973;51:175-87.
- 12) Aylward GP. Perinatal asphyxia: effects of biologic and environmental risks. *Clin Perinatol* 1993;20:433-49.
- 13) Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1471.
- 14) Goodwin TM, Belai I, Hernandez P, Durand M, Paul RH. Asphyxial Complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1506-12.
- 15) Williams KP, Singh A. The correlation of seizures in newborn infants With significant acidosis at birth with umbilical artery cord gas values. *Obstet Gynecol* 2002;100:557-60.
- 16) Gaudier FL, Goldenberg RL, Nelson KG, Peralta-Carcelen M, Johnson SE, DuBard MB, et al. Acid-base status at birth and subsequent neurosensory impairment in surviving 500 to 1000 gm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:48-53.
- 17) Gaudier FL, Goldenberg RL, Nelson KG, Peralta-Carcelen M, DuBard MB, Hauth JC. Influence of acid-base status at birth and Apgar scores on survival in 500-1000g infants. *Obstet Gynecol* 1996;87:175-80.
- 18) Victory R, Penava D, da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to neonatal morbidity for infants delivered preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:803-7.
- 19) Casey BM, Goldaber KG, McIntire DD, Leveno KJ. Outcomes among term infants when two-hour postnatal pH is compared with pH at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:447-50.
- 20) Hibbard JU, Hibbard MC, Whalen MP. Umbilical cord blood gases and mortality and morbidity in the very low birth weight infant. *Obstet Gynecol* 1991;78:768-73.
- 21) Gea YA. Clinical value of lactate measurement and nucleated red blood cell counts in the placental segment of the umbilical vein of premature newborns for diagnosis of hypoxia-ischemia. *J Pediatr* 2007;83:186-90.