Original article

doi: 10.5385/jksn.2011.18.1.89

pISSN 1226-1513 • eISSN 2093-7849

극소 저체중 출생아(<1,250 g)에서 고나트륨혈증 발생 및 뇌출혈과의 관계

원광대학교 의과대학 소아청소년과학교실

이수호·소철환·금승운·유승택·최두영·오연균

Hypernatremia and Intraventricular Hemorrhage in Very Low Birth Weight Infants (<1,250 g)

Soo Ho Lee, M.D., Cheol Hwan So, M.D., Seung Hoon Keum, M.D., Seung Taek Yoo, M.D., Doo Young Choi, M.D. and Yeon Kyun Oh, M.D.

Department of Pediatrics, Wonkwang University College of Medicine, Iksan, Korea

Purpose: Hypernatremia most frequently occurs in the immature newborn and be severe in association with intraventricular hemorrhage (IVH). This study examined the frequency, onset and risk factors of hypernatremia, and the relationship between hypernatremia and IVH in very low birth weight (VLBW; <1,250 g) infants.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 55 VLBW infants admitted between January 2006 and December 2009 to the neonatal intensive care unit of Wonkwang University Hospital and who survived over 7 days. Serum sodium concentration, sodium intake, fluid and weight loss, as suggested risk factors of hypernatremia, and the incidence of IVH were evaluated. The infants were divided into a hypernatremia group (≥ 150 mEq/L) and nonhypernatremia group, and were compared.

Results: Incidence of hypernatremia in the VLBW infants was 52.7%, and mean starting time of hypernatremia was 2.8 ± 1.3 days. There were no differences in the sodium and fluid intake between the two groups. Weight loss at day 3 after birth was significantly higher in the hypernatremia compared to the nonhypernatremia group ($P < 0.05$); thereafter weight loss was non-significantly higher. The incidence of IVH in VLBW infants was 38.2%, and the difference between the two groups was not significant.

Conclusion: Hypernatremia occurs commonly in VLBW infants and is most commonly caused by weight loss in the early days after birth. Incidence of IVH is not likely influenced by hypernatremia with marginally elevated sodium concentration.

Key Words: Hypernatremia, Intraventricular hemorrhage, Very low birth weight infants

서론

고나트륨혈증은 초극소 저체중 출생아에서 자주 볼 수 있으며, 대부분 수액 공급의 부족이나 수액의 과손실로 인한 탈수

가 주요인이나 나트륨의 과투여로 인하여 유발되기도 하며, 만삭아에서는 모유수유아에서 정상적인 모유 수유가 이루어지지 못해 불감 수분 손실이 상대적으로 많아 나타나기도 한다¹⁾. 고나트륨혈증은 혈장내 나트륨이 정상적인 범위인 132-144

Received: 23 March 2011, Revised: 30 April 2011, Accepted: 6 May 2011

Correspondence to Yeon Kyun Oh, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine Wonkwang University, 344-2 Shinyong-dong, Iksan 570-711, Korea

Tel: +82-63-859-1510, Fax: +82-63-853-3670, E-mail: oyk5412@wonkwang.ac.kr

Presented at The 60th Annual Fall Meeting of The Korean Pediatric Society, 2010.

This paper was supported by Wonkwang University in 2011.

mEq/L의 범위를 벗어난 145 mEq/L인 경우이나^{2,3)} 150 mEq/L 이상인 경우가^{1,2)} 자주 정의로 이용된다.

고나트륨혈증의 발생 빈도는 Simmons 등⁴⁾은 0.6%를 보고 하였으나 이는 재태 연령 또는 출생체중에 관계없이 신생아 집중치료실 전체의 빈도이며, Harkavy와 Scanlon⁵⁾은 150 mEq/L 이상으로 정의하면서 1,250 g 미만이고 28주 미만인 미숙아에서 40%를, 그리고 최근 Gawłowski 등⁶⁾은 145 mEq/L 이상이 적어도 2회 이상인 경우로 정의하면서 25주 미만에서 30%로 신생아 집중치료실에서 극소 저체중 출생아의 치료 중에 고나트륨혈증이 나타남을 보고한 바 있다. 고나트륨혈증으로 인한 합병증은 심각하여 뇌출혈, 뇌부종, 뇌혈전 등에 의한 뇌손상을 유발할 수 있어 주의가 요구된다^{1,2,7)}.

그러나, 극소 저체중 출생아에서 고나트륨혈증에 관한 보고는 흔치 않으며 국내 보고 또한 충분하지 않다. 이에 저자들은 최근 원광대학교 병원 신생아 중환자실에 입원했던 1,250 g 미만의 극소 저체중 출생아를 대상으로 고나트륨혈증의 발생빈도, 출현시기, 발생의 위험요인을 알아보고, 뇌출혈 발생과의 관계도 알아보고 신생아 중환자실에서 실제 임상에 도움이 되고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2006년 1월부터 2009년 12월까지 원광대학교병원 NICU에서 7일 이상 생존하였던 1,250 g 미만의 극소 저체중 출생아 55예를 대상으로 하였다. 환아들의 의무기록을 이용하여 출생 후

6일 동안 매일 하루 1회 이상 검사된 혈청내 나트륨 농도와, 고나트륨혈증의 출현시기, 고나트륨혈증 유발의 위험 요인으로 알려진 나트륨 투여량, 수액 공급량, 소변배출량, 체중 감소의 정도를 조사하였으며, 수분전해질 균형에 영향을 줄 수 있는 산전 스테로이드의 사용, 산모의 용모양막염, 그리고 동맥관 개존 여부 등도 조사하였다. 수액공급량은 치료 중 투여된 혈액제, 중탄산나트륨도 포함하였다. 그리고 체중 감소의 정도는 출생체중당 감소의 정도를 백분율로 계산 하였다. 고나트륨혈증의 정의는 혈청 나트륨이 단 1회라도 ≥ 150 mEq/L으로 검사된 경우로 하였으며, 환아들의 최대 혈청 내 나트륨 농도를 조사하였고, 수액의 투여는 생후 첫날과 2일째는 90-100 mL/kg/day를 투여하고 이후 환아의 상태에 따라 10-15 mL/kg/day 증량하는 것을 원칙으로 하였다. 생후 첫날은 전해질이 포함되지 않은 10% 포도당을, 이후 2일째부터는 나트륨과 칼륨을 첨가하였다. 그리고 뇌출혈 발생 유무도 조사하였으며, 이는 뇌초음파를 이용하여 출생 후 3일과 7일째 2회에 걸쳐 시행하였고 제 1단계 이상의 모든 뇌출혈의 경우가 포함되었다.

대상 환아들은 고나트륨혈증 유무에 따라 고나트륨혈증군과 비고나트륨혈증군으로 구분하여 비교하였으며, 자료 분석은 SPSS software (version 17.0, Chicago, IL, USA)를 이용하여 통계 처리하였다. 이분형 변수의 경우 Chi-square 또는 Fisher's exact 검정을, 연속 변수에 대해서는 Student t-검정을 적용하였으며, 통계학적 유의성은 $P < 0.05$ 인 경우로 판정하였다.

Table 1. Comparison of Clinical Characteristics to Day 5 After Birth between Infants with Hyponatremia ($\text{Na} \geq 150$ mEq/L) and without Hyponatremia

	Total	Infants with hyponatremia	Infants without hyponatremia	P-value
Number	55	29 (52.7%)	26 (47.3%)	-
Gestational age (wks)	28.6 $\pm$ 2.3	28 $\pm$ 2.2	29 $\pm$ 2.3	0.105
Birth weight (g)	1,046 $\pm$ 142	1,019 $\pm$ 137	1,075 $\pm$ 139	0.138
Sex (M:F)	21:34	11:18	10:16	0.967
Apgar score				
1 minute	2.82 $\pm$ 1.42	2.66 $\pm$ 1.47	3.00 $\pm$ 1.36	0.379
5 minute	5.31 $\pm$ 1.60	5.07 $\pm$ 1.71	5.58 $\pm$ 1.45	0.241
Peak serum sodium (mEq/L) (range)		152.90 $\pm$ 2.57 (150.00-159.00)	144.00 $\pm$ 1.66 (142.00-149.30)	<0.0001
Onset of hyponatremia	2.8 $\pm$ 1.3	-	-	
Antenatal steroid	12	7 (24.0%)	5 (19.2%)	0.910
Chorioamnionitis	1	0	1 (4.0%)	0.956
PDA	13	9 (31.0%)	4 (15.4%)	0.295
Inotropic agent	6	2 (6.9%)	4 (15.4%)	0.565

Values are Mean $\pm$ SD.

결과

1. 고나트륨혈증군과 비고나트륨혈증군의 임상적 비교

극소 저체중 출생아 중 1,250 g 미만의 대상 환아는 총 55예이었으며 이 중 고나트륨혈증을 보인 혈증군의 환아는 29예(52.7%)로 높은 빈도를 보였으며, 비고나트륨혈증군은 26예(47.3%)이었다. 두 군의 재태 주령(28 ± 2.2 vs. 29 ± 2.3 주), 출생 체중($1,019 \pm 137$ vs. $1,075 \pm 139$ g), 남녀 성별(11:18 vs. 10:16), Apgar 점수(1분: 2.66 ± 1.47 vs. 3.00 ± 1.36 , 5분: 5.07 ± 1.71 vs. 5.58 ± 1.45)는 유의한 차이는 없었으며, 최대 혈청내 나트륨 농도는 혈증군 152.90 ± 2.57 mEq/L로 비혈증군 147.00 ± 1.66 mEq/L에 비해 높은 나트륨 농도를 보였다($P < 0.0001$). 혈증군에서 나트륨혈증이 처음 나타난 시기는 2.8 ± 1.3 일이었다. 그리고, 수분전해질 균형에 영향을 미칠 수 있는 요인으로 산전 스테로이드의 사용, 산모의 용모양막염, 동맥관개존 여부 등을 비교하였으나 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 고나트륨혈증군과 비고나트륨혈증군의 혈관 내 나트륨 투여량의 비교

생후 4일째 투여된 나트륨 량의 비교에서 고나트륨혈증군은

2.94 ± 1.59 mEq/kg/day로 비고나트륨혈증군의 2.26 ± 0.97 mEq/kg/day에 비해 많이 투여된 것으로 보이나 통계학적 의의가 없었으며, 생후 1, 2, 3, 5, 6일에서도 모두 고나트륨혈증군의 나트륨 투여가 많아 보이나 의의가 없었다(Table 2).

3. 고나트륨혈증군과 비고나트륨혈증군의 수액 투여량의 비교

생후 1일부터 6일까지 두 군 간의 투여된 수액투여량은 비슷하여 수액량의 차이가 없었다(Table 3).

4. 고나트륨혈증군과 비고나트륨혈증군의 소변 배출량의 비교

생후 1일부터 6일까지 두 군 간의 소변 배출량은 비슷하며 차이가 없었다(Table 4).

5. 고나트륨혈증군과 비고나트륨혈증군의 체중감소의 비교

체중감소의 정도는 생후 3일째 고나트륨혈증군에서 $3.52 \pm 2.19\%$ 로 비고나트륨혈증군의 $2.00 \pm 3.24\%$ 에 비해 유의 있는 감소를 보였으며($P = 0.046$), 생후 2, 4, 5, 6일째 모두에서도 더 많은 체중감소의 경향을 보였으나 의의는 없었다(Table 5).

Table 2. Comparison of Intravenous Sodium Intake (mEq/kg/day) to Day 5 After Birth between Infants with Hyponatremia ($Na \geq 150$ mEq/L) and without Hyponatremia

Day	Infants with hyponatremia (n=29)	Infants without hyponatremia (n=26)	P-value
1st	1.05 ± 1.28	0.90 ± 0.74	0.603
2nd	2.75 ± 1.21	2.71 ± 1.01	0.895
3rd	2.96 ± 1.09	2.72 ± 1.16	0.433
4th	2.94 ± 1.59	2.26 ± 0.97	0.065
5th	2.80 ± 1.60	2.24 ± 1.07	0.138
6th	3.10 ± 1.88	2.42 ± 1.13	0.115

Value are Mean $\pm$ SD.

Table 3. Comparison of Fluid Intake (mL/kg/day) to Day 5 After Birth between Infants with Hyponatremia ($Na \geq 150$ mEq/L) and without Hyponatremia

Day	Infants with hyponatremia (n=29)	Infants without hyponatremia (n=26)	P-value
1st	95.20 ± 7.60	95.60 ± 8.87	0.858
2nd	98.80 ± 12.60	96.30 ± 10.10	0.424
3rd	108.00 ± 7.32	106.00 ± 8.17	0.343
4th	116.00 ± 9.44	116.00 ± 11.10	1.000
5th	130.00 ± 14.90	129.00 ± 18.00	0.823
6th	142.00 ± 17.80	142.00 ± 18.00	1.000

Value are Mean $\pm$ SD.

Table 4. Comparison of Urine Output (mL/kg/hr) to Day 5 After Birth between Infants with Hyponatremia ($Na \geq 150$ mEq/L) and without Hyponatremia

Day	Infants with hyponatremia (n=29)	Infants without hyponatremia (n=26)	P-value
1st	2.53 ± 1.15	2.62 ± 1.43	0.132
2nd	3.61 ± 0.94	3.88 ± 1.16	0.140
3rd	4.28 ± 1.11	4.04 ± 1.00	0.301
4th	4.27 ± 1.14	4.43 ± 1.13	0.485
5th	3.92 ± 0.80	4.49 ± 1.03	0.098
6th	4.00 ± 1.16	4.50 ± 1.09	0.379

Value are Mean $\pm$ SD.

Table 5. Comparison of Weight Loss (% Birth Weight) to Day 5 After Birth between Infants with Hyponatremia ($Na \geq 150$ mEq/L) and without Hyponatremia

Day	Infants with hyponatremia (n=29)	Infants without hyponatremia (n=26)	P-value
2nd	0.43 ± 1.35	0.21 ± 1.03	0.505
3rd	3.52 ± 2.19	2.00 ± 3.24	0.046
4th	6.30 ± 3.36	4.86 ± 4.00	0.160
5th	9.06 ± 3.27	7.39 ± 5.07	0.168
6th	10.70 ± 4.40	8.76 ± 5.93	0.193

Value are Mean $\pm$ SD.

6. 출생체중과 재태주령에 따른 고나트륨혈증과 뇌출혈의 빈도

고나트륨혈증을 일으킨 빈도는 1,250 g 미만의 극소 저체중 출생아 총 55예 중 29예인 52.7%에서 보였으며, 이를 출생체중으로 분류 시 500-750 g 군은 1명으로 100%, 750-999 g 군은 11명(68.8%), 1,000-1,250 g 군은 17명(44.7%)에서 출현하였고, 재태주령으로 분류 시 26주 미만은 6명(75%), 27-28주는 11명(50%), 29-30주는 7명(53.8%), 31-32주는 3명(42.9%), 33주 이상은 2명(40%)에서 보였다.

그리고, 뇌출혈의 발생 빈도는 총 55예 중 21명으로 38.2%를 보였으며, 이를 출생체중으로 분류 시 500-750 g 군은 1명으로 100%, 750-999 g 군은 6명(37.5%), 1,000-1,250 g 군은 14명(36.8%)에서 출현하였고, 재태주령으로 분류 시 26주 미만은 5명(63%), 27-28주는 8명(36.4%), 29-30주는 3명(23.1%), 31-32주는 3명(42.9%), 33주 이상은 2명(40%)에서 나타났다.

따라서, 체중이 적을수록 재태 주령이 적을수록 고나트륨혈증과 뇌출혈이 더 많이 발생하는 경향을 보였다(Table 6).

7. 출생체중과 재태주령에 따른 고나트륨혈증과 비고나트륨혈증군에서 뇌출혈의 발생 비교

뇌출혈의 발생은 고나트륨혈증을 보인 군은 29명 중 12명인 41.4%로 비혈증군의 26명 중 9명인 34.6%보다 많아 보였으나 통계적 의의가 없었으며, 출생체중과 재태주령으로 구분하여 비교하여도 의의가 없었다(Table 7).

Table 6. Incidence of Hypertremia ($\text{Na} \geq 150 \text{ mEq/L}$) and Intraventricular Hemorrhage according to Birth Weight and Gestational Age in Very Low Birth Weight Infants ($<1,250 \text{ g}$)

	Total No. of infants	No. of infants with hypertremia	No. of infants with IVH
BWt (g)			
500-750	1	1 (100.0)	1 (100.0)
750-999	16	11 (68.8)	6 (37.5)
1,000-1,250	38	17 (44.7)	14 (36.8)
GA (wks)			
<26	8	6 (75.0)	5 (63.0)
27-28	22	11 (50.0)	8 (36.4)
29-30	13	7 (53.8)	3 (23.1)
31-32	7	3 (42.9)	3 (42.9)
>33	5	2 (40.0)	2 (40.0)
	55	29 (52.7)	21 (38.2)

Abbreviations: IVH, intraventricular hemorrhage; BWt, birth weight; GA, gestational age.

고찰

고나트륨혈증은 초극소 저체중 출생아에서 자주 볼 수 있으며 심한 경우 심각한 신경학적 합병증인 뇌출혈, 뇌부종, 뇌혈전 등에 의한 뇌손상뿐만 아니라 심혈관계 허탈, 그리고 교환수혈을 필요로 할 정도의 심각한 황달 그리고 사망에까지 이르는 전 해질 대사 이상 질환이다^{1-3,7)}.

대부분 나트륨 투여에 비해 충분하지 못한 수액공급과 피부의 상피조직을 통한 불감 수분 손실로 인한 탈수가 주요인으로 알려져 있으며, 따라서 나트륨의 과량 투여 보다는 수분 항상성의 이상에 의한 질환으로 볼 수 있다¹⁾. 불감수분 손실의 정도가 심하면 간질 조직내의 수분이 급속히 빠져 나가면서 탈수를 야기하고 세포외액의 고장성 성분의 증가를 가져오며 고혈당이나 고칼륨혈증이 동반되기도 한다⁸⁻¹¹⁾.

미숙아에서 불감수분 손실은 만삭아에 비해 훨씬 높으며 이는 체중 당 체표면적이 크고 대부분 피부가 각질층 형성이 미비하기 때문에 나트륨 손실은 적으나 많은 수분 손실이 이루어지기 때문이다. 각질층의 형성은 태생기 18주에 시작하나 26주까지도 충분하지 않으며 임신 3기 정도에 이르러야 충분히 활성화된다^{3,11)}. 출생 후에도 피부 성장은 계속되기 때문에 불감 손실은 재태주령이 증가하고 출생 후에도 나이가 증가할수록 감소하게 되며^{3,11)}, 만삭아의 경우 20-40 mL/kg/day 정도에 불과하나 26주 미만의 미숙아는 200 mL/kg/day 이상으로 매우 높다¹²⁾.

Table 7. Correlation of Hypertremia ($\text{Na} \geq 150 \text{ mEq/L}$) with Intraventricular Hemorrhage according to Birth Weight and Gestational Age in Very Low Birth Weight Infants ($<1,250 \text{ g}$)

	Total No. of infants	Total	No. of infants with IVH (%)		p-value
			With hypertremia	Without hypertremia	
BWt (g)					
500-750	1	1	1/1 (100.0)	0	-
750-999	16	6	5/11 (27.3)	1/5 (20.0)	0.676
1,000-1,250	38	14	6/17 (35.3)	8/21 (38.1)	0.858
GA (wks)					
<26	8	5	4/6 (66.7)	1/2 (50.0)	0.673
27-28	22	8	3/11 (27.3)	5/11 (45.5)	0.657
29-30	13	3	2/7 (28.6)	1/6 (16.7)	0.612
31-32	7	3	2/3 (66.7)	1/4 (25.0)	0.741
>33	5	2	1/2 (50.0)	1/3 (33.3)	0.709
	55	21	12/29 (41.4)	9/26 (34.6)	0.812

Abbreviations: IVH, intraventricular hemorrhage; BWt, birth weight; GA, gestational age.

또 다른 원인은 미숙아로 인한 신장의 미숙에 기인한다. 콩팥 형성의 가장 기본인 네프론은 생후 4-5주에 나타나나 20-22주에 네프론의 성숙이 이루어져 34-36주에 이르러서 거의 완전히 이루어진다¹³⁾. 또한 미숙아의 사구체여과율은 만삭아에 비해 낮다. 따라서 낮은 사구체 여과율과 미숙한 네프론은 많은 수분 배설과 많은 전해질 축적의 주원인이 되어 나트륨의 균형을 맞추는 기전이 콩팥에서 다소 이루어진다고는 하나 고나트륨혈증에 쉽게 빠지게 된다¹²⁾.

이와는 달리 모유영양만을 하는 신생아에서도 고나트륨성 탈수가 드물게 일어나는데 이는 모유의 높은 나트륨과 모유 수유 부족으로 인한 탈수가 원인으로 출생 1-3주 후에 유발되며 미숙아의 2-3일 정도의 빠른 시기에 발생하는 것과는 다르다고 하겠다⁷⁾.

이와 같이 미숙아에서 고나트륨혈증은 불감수분 손실과 함께 나트륨 투여에 비해 적은 수액공급에 의한 탈수가 그 원인으로 보여 지며 수액의 빠른 공급은 탈수의 해결과 더불어 고나트륨혈증에서 빠르게 회복되어 진다. Harkavy와 Scanlon⁵⁾은 복사온열기에서 더 오랜 시간 처치함으로 인한 불감 수분손실로 초기 체중 감소가 평균 9.3%에 이르러 정상군의 3.9%에 비해 높음을 탈수로 인한 고나트륨혈증 유발의 원인으로 보았으며, 이때 환아들의 최고 나트륨 농도는 정상군의 142.9 ± 5.2 mEq/L에 비해 158.1 ± 10.3 mEq/L으로 높았음을 보고하였다. Gawlowski 등⁶⁾은 고나트륨혈증군에서 생후 2-4일 사이에 나트륨 투여량은 같으나 더 많은 수액이 투여되었음을 보고하여 간접적으로 적은 수액공급으로 인한 탈수가 고나트륨혈증의 원인임을 보고하였다. 저자들의 경우에는 양군에서 나트륨과 수액 투여가 비슷하였으며 복사 온열기와 광선치료도 같이 시행되었음을 고려하면 체중감소의 정도(3.52 ± 2.19 vs. $2.00 \pm 3.24\%$)가 생후 3일째 의의를 보이고($P < 0.05$), 이후에도 비록 의의는 없었으나 그 정도가 더 심하여 초기 체중 감소가 저나트륨혈증의 주요인임을 증명할 수 있었다.

미숙아에서 고나트륨혈증은 출생 후 24-48시간 내 적어도 1주 이내 급속히 나타나는 것으로 보이며^{1, 14)}, Harkavy와 Scanlon⁵⁾은 생후 32시간으로 보고하였고, Gawlowski 등⁶⁾은 생후 24-72시간이며 특히 가장 많이 발생하는 시기는 생후 48시간으로 보고하였으며, 최근 Barnette 등¹⁵⁾도 생후 첫 3일 이내 주로 발생함을 보고하였다. 저자의 경우에서도 2.8 ± 1.3 일에 발생하여 출생 초기에 급속하게 출현함을 보이고 있다.

고나트륨혈증은 최근 분만 전 스테로이드의 사용과 출생 후 습도가 잘 유지된 보육기의 사용으로 그 빈도가 감소하는 것으

로 보이며, 이는 스테로이드 사용시 피부의 성숙을 유도하여 불감수분 손실에 의한 탈수를 사전 예방하여 그 빈도가 감소하는 것으로 보고 있다¹⁶⁾. 그럼에도 불구하고 Harkavy와 Scanlon⁵⁾은 40%, Gawlowski 등⁶⁾은 2006년도 보고에서 혈청 내 나트륨이 150 mEq/L 이상이 2회 이상인 경우로 정의하여 30.3%를 보고하고 있다. 저자들은 더욱 많아 52.7%를 보였으나 이는 단 1회라도 150 mEq/L 이상일 때로 정의하여 얻은 결과로 인해 높은 빈도로 보이며 2회 이상으로 정의하면 55예 중 10명인 18.2%를 보여 그 빈도가 더 적은 것으로 보인다. 모든 예에서 수액 투여 후 수시간부터 1일 이내의 짧은 시간 내에 혈청 내 나트륨 농도는 정상으로 회복 되었으며 1예에서 2일정도 소요되었으나 경련, 심한 뇌출혈 등 합병증 없이 회복되었다. 그리고 저자들의 경우에서 고나트륨혈증의 높은 빈도는 기관지폐 형성 이상의 예방 목적으로 시행한 초기 강력한 수액 제한이 그 원인으로 작용하였을 가능성을 고려해 볼 수 있었다. 타 보고에서 고나트륨혈증의 정의를 혈청 내 나트륨이 150 mEq/L 이상인 경우가 2회 이상으로 한 것과 달리 저자들은 단 1회라도 이상을 보인 경우로 정의한 것은 우려되는 합병증인 뇌출혈 발생이 더 높을 수 있다는 가능성에 무게를 두고 분석하여 극소 저체중 출생아의 치료에 도움을 얻고자 한 것이다.

미숙아 특히 극소 저체중 출생아에서 뇌출혈은 상당히 빈번하며 최근 1,500 g 이하에서 20-25%의 빈도가 제시되었으며 주산기 신생아 치료의 발달에도 불구하고 그 빈도는 감소하지 않고 있는 것 같다¹⁷⁾. 뇌출혈 발생의 병리학적인 요인은 염증, 허혈과 더불어 재관류 등 다양하지만 고나트륨혈증과 관계한 역할에 대해서는 아직까지 분명하지는 않다^{4-6, 18-20)}. 1970년 Robertson²¹⁾은 미숙아에서 THAM의 사용이 무호흡증 유발과 관련 있는 것으로 보고하면서 대신 8.4%의 고농도 중탄산나트륨을 많이 사용하기 시작하였으며 Simmons 등⁴⁾은 이의 제한적 사용으로 뇌출혈의 빈도를 줄일 수 있음을 제시하였다. 이에 Robertson과 Howat¹⁸⁾은 고나트륨혈증과 뇌출혈과의 관계를 알아보기 위해 중탄산나트륨을 투여하고 관계를 조사하였으나 원인관계가 없는 것으로 결론지었으며, 이는 삼투압의 일시적인 증가가 보이나 15분 이내 정상으로 회복되기 때문으로 설명하였다. 그리고 Lupton 등¹⁹⁾도 뇌출혈에 별 영향을 미치지 않으므로 좀 더 자유스럽게 수액 투여를 할 것을 제시하였다. 그러나, Gawlowski 등⁶⁾은 만성 폐질환, 동맥관 개존과 더불어 뇌출혈 발생이 비록 의의는 없었으나 뇌출혈의 빈도가 더 높았으며, 3단계 이상의 심한 뇌출혈도 고나트륨혈증군은 8예로 대조군 1예에 비해 높았으나 역시 의의는 없었음을 보고하였다. 최근에

는 급속히 주입하는 중탄산나트륨이 뇌혈관의 혈류에 영향을 미쳐 뇌출혈을 가져온다는 보고²⁰⁾ 및 출생 후 첫 3일 동안의 나트륨양의 증가 특히 4.5 mEq/kg/day 이상의 고농도 투여시 2단계 이상의 뇌출혈과 관련이 있음을 보고하고 있다¹⁵⁾. Han 등²²⁾은 뇌초음파와 CT를 이용한 신경병리학적 소견에서 뇌실질부의 미세혈관 손상 및 혈관 내 혈전형성을 보고한 바 있으며 이는 삼투압 증가에 대한 완충능력이 미국아에서는 떨어지기 때문에 뇌실막하 종자 바탕질(subependymal germinal matrix hemorrhage)내 연약한 혈관의 파괴를 가져와 뇌출혈을 일으키게 된다고 하였으며, Musapasaoglu 등²³⁾은 MRI에서 백질-회백질 연결부위에서 출혈을 보이므로 진단에 도움이 된다고 하였다. 저자들의 경우에서는 뇌출혈의 빈도에 의의가 없었으며 2단계 이상의 심한 뇌출혈이 2예 있었으나 의의가 없었던 것은 중탄산나트륨 투여시 대부분 수액에 혼합되어 서서히 투여됨으로써 급속한 투여가 없었기 때문으로 보여진다.

결론적으로 극소 저체중 출생아에서 출생 초기의 고나트륨혈증은 자주 유발되며 출생 초기의 심한 체중감소가 발생의 주요 요인으로 보이나 충분한 수액의 투여로 빠르게 교정되며, 약간 높은 혈청내 나트륨 농도는 뇌출혈 발생에 영향이 적은 것으로 보인다.

요약

목적: 고나트륨혈증은 미숙아에서 자주 볼 수 있으며 심한 경우 뇌출혈을 일으킬 수 있다. 이에 미숙아 중 극소 저체중 출생아(<1,250 g)에서 과나트륨혈증의 발생빈도, 출현시기, 발생의 위험요인을 알아보고, 뇌출혈 발생과의 관계도 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방법: 2006년 1월부터 2009년 12월까지 원광대학교 병원 NICU에서 7일 이상 생존하였던 1,250 g 미만의 극소 저체중 출생아 55예를 대상으로 하였다. 환아들의 의무기록을 이용하여 출생 후 6일 동안 고나트륨혈증의 발생빈도, 출현시기, 고나트륨혈증 유발의 위험 요인으로 알려진 Na 투여량, 수액 공급량, 소변배출량, 체중 감소, 그리고 뇌출혈 발생 유무를 후향적으로 조사하고, 이들을 혈청 나트륨이 단 1회라도 150 mEq/L 이상으로 검사된 경우의 고나트륨혈증군과 비고나트륨혈증군으로 구분하여 비교 하였다.

결과: 1,250 g 미만의 극소 저체중 출생아에서, 1) 고나트륨혈증의 빈도는 52.7%이고, 처음 출현한 시기는 출생 후 2.8 ± 1.3 일이었다. 2) 고나트륨혈증을 보인 군의 Na 투여량이 보이지 않은

군에 비해 더 많아 보였으나 의의는 없었다. 3) 고나트륨혈증을 보인 군과 보이지 않은 군의 수액투여량은 차이가 없었다. 4) 고나트륨혈증을 보인 군과 보이지 않은 군의 소변배출량은 차이가 없었다. 5) 고나트륨혈증을 보인 군($3.52 \pm 2.19\%$)의 체중 감소가 보이지 않은 군($2.00 \pm 3.24\%$)에 비해 생후 3일째 의의 있는 감소를 보였으며($P < 0.05$) 이후에도 체중감소의 정도가 더 심하였으나 의의는 없었다. 6) 뇌출혈의 빈도는 38.2% (21/55명)이었으며, 고나트륨혈증을 보인 군(14/29명, 41.4%)과 보이지 않은 군(9/26명, 34.6%)의 뇌출혈 발생 빈도의 차이는 의의가 없었다.

결론: 극소 저체중 출생아에서 출생초기의 고나트륨혈증은 자주 유발되며 출생 초기의 심한 체중감소가 발생의 중요 요인으로 보이나, 약간 높은 혈청내 Na 농도는 뇌출혈 발생에 영향이 적은 것으로 보인다.

References

- 1) Seri I, Ramanathan R, Evans JR. Acid-base, fluid and electrolyte management. In: Taeuch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. Avery's disease of the newborn. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2005:381-2.
- 2) Greenbaum LA. Electrolyte and acid-base disorders. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2007:272-4.
- 3) Modi N. Disorders of kidney and urinary tract. Part 1: renal function, fluid and electrolyte balance and neonatal renal disease. In: Rennie JM, Robertson NRC, editors. Textbook of neonatology. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999:1009-37.
- 4) Simmons MA, Adcock EW 3rd, Bard H, Battaglia FC. Hypertremia and intracranial hemorrhage in neonates. N Engl J Med 1974;291:6-10.
- 5) Harkavy KL, Scanlon JW. Hypertremia in the very low birth-weight infant. Int J Pediatr Nephrol 1983;4:75-8.
- 6) Gawlowski Z, Aladangady N, Coen PG. Hypernatraemia in preterm infants born at less than 27 weeks gestation. J Paediatr Child Health 2006;42:771-4.
- 7) Laing IA, Wong CM. Hypernatraemia in the first few days: is the incidence rising? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002;87:F158-62.
- 8) Bhatia J. Fluid and electrolyte management in the very low birth weight neonate. J Perinatol 2006;26 Suppl 1:S19-21.
- 9) Baumgart S, Langman CB, Sosulski R, Fox WW, Polin RA. Fluid, electrolyte, and glucose maintenance in the very low birth weight infant. Clin Pediatr (Phila) 1982;21:199-206.
- 10) Baumgart S, Costantino AT. Water and electrolyte metabolism of the micropremie. Clin Perinatol 2000;27:131-46.

- 11) Costarino AT Jr, Gruskay JA, Corcoran L, Polin RA, Baumgart S. Sodium restriction versus daily maintenance replacement in very low birth weight premature neonates: a randomized, blind therapeutic trial. *J Pediatr* 1992;120:99-106.
- 12) Shaffer SG, Weismann DN. Fluid requirements in the preterm infant. *Clin Perinatol* 1992;19:233-50.
- 13) Potter EL. Development of the Human Glomerulus. *Arch Pathol* 1965;80:241-55.
- 14) Bieda A, Dowling D, Winkelman C. Using enteral sterile water feeds for hypernatremia in extremely low birth-weight infants. *Adv Neonatal Care* 2009;9:229-39.
- 15) Barnette AR, Myers BJ, Berg CS, Inder TE. Sodium intake and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Ann Neurol* 2010;67:817-23.
- 16) Omar SA, DeCristofaro JD, Agarwal BI, La Gamma EF. Effects of prenatal steroids on water and sodium homeostasis in extremely low birth weight neonates. *Pediatrics* 1999;104:482-8.
- 17) McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol* 2008;35:777-92.
- 18) Robertson NR, Howat P. Hypernatraemia as a cause of intracranial haemorrhage. *Arch Dis Child* 1975;50:938-42.
- 19) Lupton BA, Roland EH, Whitfield MF, Hill A. Serum sodium concentration and intraventricular hemorrhage in premature infants. *Am J Dis Child* 1990;144:1019-21.
- 20) van Alfen-van der Velden AA, Hopman JC, Klaessens JH, Feuth T, Sengers RC, Liem KD. Effects of rapid versus slow infusion of sodium bicarbonate on cerebral hemodynamics and oxygenation in preterm infants. *Biol Neonate* 2006;90:122-7.
- 21) Robertson NR. Apnoea after THAM administration in the newborn. *Arch Dis Child* 1970;45:206-14.
- 22) Han BK, Lee M, Yoon HK. Cranial ultrasound and CT findings in infants with hypernatremic dehydration. *Pediatr Radiol* 1997;27:739-42.
- 23) Musapasaoglu H, Agildere AM, Teksam M, Tarcin A, Gurakan B. Hypernatraemic dehydration in a neonate: brain MRI findings. *Br J Radiol* 2008;81:e57-60.