Therapeutic Hypothermia for Newborns with Hypoxic Ischemic Encephalopathy

Meayoung Chang, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

ABSTRACT

Brain injury secondary to hypoxia-ischemia (HI) is one of the major causes of neonatal death and severe, long-term neurologic deficits in children. Aside from hypothermia, no established therapies exist. Although the specific mechanisms of hypothermic neuroprotection remain unclear, in part hypothermia suppresses a broad range of injurious factors involved in the both early or primary and late or secondary phases of cell damage and death during the HI injury. In particular, latent (early recovery) phase - a brief period of normal cerebral energetics between resuscitation/reperfusion and the secondary phase of impaired energy metabolism and injury - represents the effective window of opportunity for initiation of therapeutic hypothermia, and ameliorate the later secondary energetic decline, neuronal death and the subsequent neurodevelopmental disability. Randomized controlled studies and systemic reviews have demonstrated that moderate hypothermia (33-35°C of core body temperature) using systemic or whole body cooling and selective head cooling, started within 6 hours after birth and protracted for 72 hours, significantly improves survival and reduces neurologic impairment in term and near-term infants with moderate and severe HI encephalopathy. Throughout the world, therapeutic hypothermia is increasingly recommended and we should have the protocols, equipment and training to treat the newborns with moderate and severe HI encephalopathy with therapeutic hypothermia.

Key Words: Hypoxia-ischemia, Brain, Hypothermia, Induced, Infant, Newborn

Received: 14 November 2012

Accepted: 18 February 2013

Correspondence to:

Meayoung Chang, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics,
Graduate School of Medicine,
Chungnam National University,
640 Daesa-dong, Jung-gu, Daejeon
301-721, Korea

Tel: +82-42-280-7253,

Fax: +82-42-255-3158,

E-mail: mychang@cnuh.co.kr

서론

주산기 뇌손상의 원인은 저산소성 허혈 손상, 출혈, 경색, 감염, 대사 이상 등 다양하나 이 가운데 주산기 가사에 의한 저산소성 허혈성 뇌증이 가장 흔하다¹⁾. 신생아 가사 또는 주산기 저산소증의 발생 빈도는 선진국에서 1,000명 출생 당 3-5명이며 이로 인해 초래되는 중등도 또는 중증의 저산소성 허혈성 뇌증은 1,000명 출생 당 0.5-2례에 이른다²⁾. 개발도상국에서는 발생 빈도가 10배 가량 증가되며 경제적으로 취약하고 치료 자원이 제한된 나라들에서는 가

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

사의 합병증으로 인한 신생아 사망이 연간 100만건에 이른다고 한다. 우리나라에서도 주산기 가사는 신생아 사망의 10대 주요 원인 중 하나로 전체 사망 원인의 3~7%를 차지한다고 보고된 바 있다³⁾.

저산소성 허혈성 뇌증의 예후는 중증도에 따라 차이가 있는데, 중등도인 경우 약 10%의 사망률과 생존아의 약 30%에서 중증 장애를 초래하고 중증인 경우 사망률과 중증 장애의 빈도는 각각 60%, 100%에 이르며, 일반적으로 생존아의 최소 25%에서 뇌성마비, 인지장애, 경련 등과 같은 심각하고 장기적인 신경발달상의 후유증을 가진다고 알려져 있다⁴⁾. 하지만, 위와 같은 치명적인 결과에도 불구하고 현재 저체온 치료 외에 다른 치료법은 아직 정립되지 않았다. 사실 저체온 치료가 도입 되기 전에는 모든 치료가 가사에 의한 손상으로부터 유발되는 증상에 대한 대증 요법에 초점이 맞추어져 있었으나, 저체온 치료를 통해 비로소 신경세포의 손상을 방지하고 예후를 향상시키는 기회를 얻게 되었다고 할 수 있다⁵⁾. 저체온 치료는 복잡한 심기형으로 수술을 받는 아기들의 순환 정지 동안 신체 기능의 보호를 위하여 1950년대부터 성공적으로 이용되어 왔으며, 비록 대조군이 없기는 하였지만 주산기 가사 후 저체온 치료가 1959년에 처음 보고되기도 하였다⁶⁾. 비록 저체온의 부작용에 대한 우려와 미숙아에서 사용시 사망률이 증가되었다고 보고되어 사용이 추천되지 않다가, 이후 동물 실험의 결과들을 바탕으로 많은 임상 연구들이 수행되고 마침내 신생아 저산소성 허혈성 뇌증의 신경보호전략의 하나로서 저체온 치료의 유용성에 대한 일관성 있는 결과들이 보고되면서 전 세계적으로 많은 신생아중환자실에서 이용이 증가되고 있어 이제는 신생아 저산소성 허혈성 뇌증의 표준 치료법이 되었다⁷⁻⁹⁾.

이에 저자는 주산기 저산소성 허혈성 뇌증의 기전에 대한 이해를 바탕으로 저체온 치료의 신경 보호 기전, 임상 연구의 결과들 및 실제 임상에 적용할 때 고려되어야 하는 부분들에 대하여 정리하고자 한다.

1. 저산소성 허혈성 뇌증의 발생 기전

저체온 치료의 신경 보호 기전은 아직 분명히 밝혀지지 않았으나, 저산소성 허혈성 뇌증에 의한 신경 손상이 진행성이며 여러가지 복잡한 과정이 관여함을 고려할 때 저체온 치료가 상당히 다양한 유해 과정들을 억제하는데 기여하는 것으로 생각할 수 있다.

저산소증에 의해 대뇌의 혈류 장애가 일어나면 두 단계에 걸쳐 신경 세포 사멸(neuronal death)이 일어난다. 1차성 에너지 부전 또는 1차성 신경 세포 사멸은 저산소성 허혈 손상에 의한 세포의 저산소증 및 에너지 고갈에 의한 괴사에 의하여 일어나며 저산소성 탈분극, 세포 용해, 흥분성 신경 독성, 칼슘의 세포내 유입 등에 의하여 발생한다. 그 후 소생술과 관련된 재관류는 혈류 과다, 사립체의 기능부전, 세포 부종, 흥분성 신경독성, 세포 자멸사, nitric oxide (NO) 합성, free radical (FR) 손상, 세포 독성을 일으키는

microglia를 활성화시켜 2차성 에너지 부전 및 지연성 세포사가 일어난다. 1차성 에너지 부전 후, 2차성 에너지 부전이 초래되어 비가역적인 신경 손상의 과정으로 진행되기 전에, 소생술 및 재관류에 의해 대뇌의 대사 기능이 정상으로 회복되는 듯이 보이는 시기가 있는데 이를 'latent period'라 하며 최소 6시간 이상에서 15시간에 이를 것으로 보인다. Latent period 동안 대뇌의 대사 기능이 회복되면 손상이 진행되지 않을 수 있으나, 사립체 손상이 지속되고 세포 자멸사를 초래하는 일련의 과정이 유도되며 염증 반응이나 각종 수용체의 과도 활성화 등이 일어난다면 2차성 에너지 부전 및 지연성 세포사가 일어나게 된다. Fig. 1에 저산소성 허혈성 뇌 손상의 과정을 제시하였다¹⁰⁾.

2차성 에너지 부전의 시기에 상당히 심한 세포사가 일어나며, 임상적으로는 뇌증 및 경련의 발현과 관련되고¹¹⁾, 중등도 이상의 저산소성 허혈성 뇌증이 발생한 만삭아들에서 2차성 에너지 부전의 정도는 18개월 및 4세의 신경발달 상의 예후와도 밀접한 관련이 있다¹²⁻¹⁴⁾. 따라서 소생술 후 치료로서 'latent period'에 신경 보호 전략을 적용한다면 이후에 발생하는 2차성 에너지 부전과 이로 인한 신경 발달 장애를 줄일 수 있지 않을까 하는 기대를 가지고 많은 연구자들이 'latent period'를 손상 후 저체온 치료를 시작하는 '유효치료시기(therapeutic window)'로 정의하고 있다¹⁵⁻²¹⁾.

현재 제시되고 있는 저산소성 허혈 손상에 대한 저체온 치료의 신경 보호 기전은 1) 뇌 대사의 감소, 2) adenosine triphosphate (ATP) 보존, 3) 에너지 사용 감소, 4) 흥분성 아미노산 축적 억제, 5) NO synthase 활성화도 억제, 6) FR 활성화도 억제, 7) interleukin (IL)-10 증가, 8) caspase-3 활성화도 감소에 의한 apoptosis 억제 등 다양하다^{20,22)}. 또한, 위에서 살펴본 바와 같이 저체온 치료는 저산소성 허혈 손상의 전 과정에 작용하여 신경 손상 방지 효과를 미치므로 저체온 치료 이외의 신경보호전략을 적용할 수 있는 '유효치료시기'의 기간을 연장시킬 수 있는 부가 효과 또한 기대된다.

Fig. 1. Schema of the pathophysiological phases of injury evolving after severe hypoxia-ischemia (modified from Drury et al.).

2. 동물 연구의 결과

주산기 뇌손상에 대한 다양한 실험 동물 모델에서 정도의 저체온 치료의 유용성이 보고되었으며^{19,23)}, 24-72시간 동안 체온을 32-34℃로 낮추었을 때도 효과가 증명되었다¹⁶⁾. 특히, Gunn 등¹⁷⁾은 손상 후 5.5시간에 치료를 시작하면 손상이 감소되거나 손상 후 8.5시간이 경과하거나 경련이 발생한 후 치료를 시작하면 효과가 없음을 보고하였고, 두부 냉각법에 의한 저체온 치료의 동물 실험에서는 경막의 온도가 34℃ 밑으로 떨어지고 저체온 치료가 2차성 에너지 부전이 일어나는 72시간 내내 지속될 때 신경원 손상이 의미있게 감소한다고 하였다¹⁵⁾. 저산소증-허혈증 후 저체온 치료가 일찍 시작될수록 신경 보호 효과가 향상되며 만약 2차성 에너지 부전 시기에 경련이 발생된 후 시작하면 그 효과가 없다는 연구 결과도 보고된 바 있다^{17,24)}. 또한 마취된 동물에 비해 진정시키지 않은 동물에서는 신경 보호 효과가 없음이 밝혀져 저체온 치료 과정 중 스트레스와 불편감을 최소화하는 것이 중요함 또한 알게 되었다^{21,25)}. 다른 동물 연구에서는 중증 손상 후 보다는 중등도의 저산소성 허혈성 손상 후에 신경 보호 효과가 극대화 되었다²⁶⁾.

위와 같은 동물 실험의 결과들은 임상 연구의 초기에 치료 대상

의 선정, 저체온 치료를 시작하는 시기, 저체온의 정도, 지속 기간, 치료 중 진정 또는 신경 근육 이완 유도 등을 결정하는 데 중요한 근거를 제시하였다.

3. 임상 연구의 결과

1) 저체온 치료의 방법

저체온 치료의 방법에는 전신 냉각법(systemic/whole body hypothermia)과 선택적 두부 냉각법(selective head cooling)이 있다. 저체온 치료 중 심부 체온의 감시는 직장 또는 식도의 온도를 기준으로 하며 정도의 저체온 치료는 34℃ 이상, 중등도 저체온 치료는 34℃ 이하로 유지하는 것이다. 전신 냉각법의 목표 심부 체온은 33-34℃이며, 심부 체온과 심부 뇌조직의 온도가 비슷하게 유지될 수 있다. 선택적 두부 냉각법의 목표 심부 체온은 34-35℃이며 전신 냉각법에 비해 전신 부작용은 적고 뇌 표면과 심부 뇌 조직 사이에 온도차를 유발할 수 있는 장점이 있다.

2) 초기 임상 연구

저체온 치료의 초기 임상 연구들은 약 20개가 보고되었는데, 저체온 치료 중 심박수 저하, 혈압 상승, 산소 요구도 증가 및 대사성

Table 1. Inclusion Criteria and Method of Hypothermia of Completed Randomized Controlled Trials of Cooling for Newborns with Hypoxic Ischemic Encephalopathy

Study	N	GA (w)	PA (h)	Inclusion criteria	Method	Target temperature (℃)	Duration (h)	Rewarming
Eicher et al. 2005	32 vs. 33	≥35	≤6.0	Clinical/Metabolic Neurology No aEEG	WBC	33±0.5	2+48	0.5℃/hr
Gluckman et al. 2005 (CoolCap)	110 vs. 108	≥36	≤5.5/6.0	Clinical/Metabolic Neurology Abnormal aEEG	SHC	34-35	72	0.5℃/hr
Shankaran et al. 2005 (NICHHD)	102 vs. 103	≥36	≤6.0	Clinical/Metabolic Neurology No aEEG	WBC	33.5	72	0.5℃/hr
Lin Z et al. 2006 (Single NICU)	30 vs. 28	≥37	≤6.0	Clinical/Metabolic Neurology No aEEG	SHC	34-35	72	Spontaneously
Azzopardi et al. 2009 (TOBY)	163 vs. 162	≥36	≤6.0	Clinical/Metabolic Neurology Abnormal aEEG	WBC	33-34	72	0.5℃/hr
Simbruner et al. 2010 (neonEURO. network)	53 vs. 58	≥36	≤6.0	Clinical/Metabolic Neurology Abnormal aEEG or EEG	WBC	33-34	72	0.5℃/hr
Zhou et al. 2010 (China)	100 vs. 94	≥37	≤6.0	Clinical/Metabolic Neurology No aEEG	SHC	34.5-35	72	Spontaneously
Jacobs et al. 2011 (ICE)	107 vs. 101	≥35	≤6.0	Clinical/Metabolic Neurology No aEEG	WBC	33-34	72	0.5℃/2hrs

Abbreviations: GA, Gestational age; w, Weeks; h, Hour; PA, Postnatal age; WBC, Whole body cooling; SHC, Selective head cooling.

산증 등이 나타나지만 정도가 경하고 재가온 시 소실되며 주요 부작용은 없음을 보고하는 등 안전성을 확인하고 특히 신경학적 장애의 위험도가 높은 치료 대상의 기준을 설정하며 저체온 치료가 과열 손상 후 6시간 이내에 시작될 수 있을까 하는 점들을 확인하는 측면에서 접근하였고 그 결과를 바탕으로 만삭아의 저산소성 허혈성 뇌증에서 저체온 치료의 효용성과 안전성을 확인하는 무작위 대조군 연구가 계획되었다.

3) 무작위 대조군 임상 연구

신생아 가사 환자에서 시도된 저체온 치료에 대한 무작위 대조군 연구들은 대체로 유사한 선정 기준을 가지고 대상군을 정하였으며 전신 냉각법 또는 선택적 두부 냉각법을 이용하여 심부 체온을 33–35°C로 72시간 동안 유지한 후 체온을 1–2시간에 0.5°C씩 서서히 올리는 재가온 방법을 사용하였다. 다양한 연구자들에 의해 시도되었으나 그 결과는 상당히 일치하는데, 심각한 부작용의 발생 없이 사망률의 감소와 생후 12–24개월 간 추적 관찰 시 신경 발달장애의 감소를 보여주었다^{27–34)}. Table 1과 2에 신생아에서 시도되었던 저체온 치료의 무작위 대조군 연구들을 요약하였다.

Lin 등³⁰⁾의 연구는 생후 5–10일에 평가하였을 때 치료군에서 뇌 단층 촬영 검사상 중등도 이상의 저산소성-허혈성 손상을 보이는

빈도가 유의하게 낮고 NBNA 점수가 유의하게 더 높았다. 저체온 치료에 대한 우려로서 사망률은 감소하지만 심각한 후유 장애를 가지는 생존아의 빈도가 증가하지 않을까 하였는데, Shankaran 등²⁹⁾의 연구는 생존아에서 주요 장애의 빈도가 증가하지 않음을 보고하였고, Azzopardi 등³¹⁾의 연구는 저체온 치료의 효과에 대한 통계적 유의성을 획득하지는 못하였지만 치료군에서 신경학적 이상이 없는 생존아의 빈도가 유의하게 증가하며(RR, 1.57; 95% CI, 1.16 to 2.12; $P=0.003$), 뇌성마비의 위험이 유의하게 감소하고(RR, 0.67; 95% CI, 0.47 to 0.96; $P=0.03$), Bayley 검사와 GMFCS 점수가 유의하게 향상됨을 보고하였다($P=0.03$, 0.01, respectively). Zhou 등³³⁾의 연구는 치료군과 대조군에 각각 21%, 19%의 경증 뇌증 환자를 포함하긴 하였지만 중증 장애의 빈도가 유의하게 감소됨을 보고하였다(OR: 0.40; 95% CI: 0.17–0.92; $P=0.01$). Simbruner 등³²⁾의 연구에서는 기존에 저체온 치료의 효과가 없거나 적다고 했던 중증의 저산소성 허혈성 뇌증 환자에서도 유의한 효과가 있는 것으로 보고되었다($n=77$; $P=0.045$; OR: 0.17 [95% CI: 0.05–0.57]).

4) 체계적 고찰과 메타 분석

신생아 저산소성 허혈성 뇌증에서 시행한 저체온 치료의 사망

Table 2. Follow-up Data of Safety and Efficacy of Completed Randomized Controlled Trials of Cooling for Newborns with Hypoxic Ischemic Encephalopathy

Study	Adverse effects	F/U time	F/U tools	Death or severe disability		
				OR or RR	95% CI	P value
Eicher et al. 2005	Manageable with minor interventions	12 m	Bayley II Vineland	52% vs. 84%, $P=0.019$		
Gluckman et al. 2005 (CoolCap)	Arrhythmia (Minor) Raised liver enzymes	18 m	Bayley II GMFCS	0.57	0.32-1.01	0.05
Shankaran et al. 2005 (NICHD)	Not serious	18-22 m	Bayley II GMFCS	0.72	0.52-0.95	0.01
Lin Z et al. 2006 (Single NICU)	Not serious	5-10 d	Brain CT NBNA scores	On CT scan, decreased risk of moderate to severe HI changes ($\chi^2=15.97$, $P<0.01$) Improved the NBNA score (32±2 vs 28±3, $P<0.01$)		
Azzopardi et al. 2009 (TOBY)	Not serious	18 m	Bayley II GMFCS	0.86	0.68-1.07	0.17
Simbruner et al. 2010 (neo.nEURO.network)	Not increased	18-21 m	Griffiths general quotient or Brunet-Lezine quotient	0.21	0.09-0.54	0.001
Zhou et al. 2010 (China)	Not significant	18 m	Gesell Child Development Age Sale GMFCS	0.47	0.26-0.84	0.01
Jacobs et al. 2011 (ICE)	Not significant	24 m	Bayley II/III GMFCS	0.77	0.62-0.98	0.03

Abbreviations: F/U, Follow-up; m, Months; d, Days; GMFCS, Gross motor function classification score; NBNA, Neonatal behavioral neurological assessment; OR, Odd ratio; RR, Relative risk; CI, Confidence interval; HI, hypoxic-ischemic.

Table 3. Included Studies of Systemic Reviews or Meta-analyses of Cooling for Newborns with Hypoxic Ischemic Encephalopathy

Included studies		N	Outcomes
Edwards AD, et al. 2006	Eicher et al. 2005 / Gluckman et al. 2005 (CoolCap) / Shankaran et al. 2005 (NICHHD)	478	Efficacy
Jacobs S, et al. 2007	Guun AJ, et al. 1998 / Shankaran et al. 2002 / Jacobs et al. 2002 (ICE) Akisu M, et al. 2003 / Eicher et al. 2005 / Gluckman et al. 2005 (CoolCap) Shankaran et al. 2005 (NICHHD) / Lin Z et al. 2006	638	Efficacy Safety
Schulzke S, et al. 2007	Guun AJ, et al. 1998 / Shankaran et al. 2002 / Eicher et al. 2005 Gluckman et al. 2005 (CoolCap) / Shankaran et al. 2005 (NICHHD)	552	Efficacy Safety
Shah PS, et al. 2007	Guun AJ, et al. 1998 / Shankaran et al. 2002 / Akisu M, et al. 2003 Eicher et al. 2005 / Gluckman et al. 2005 (CoolCap) / Shankaran et al. 2005 (NICHHD) Bhat MA et al. 2006 / Lin Z et al. 2006	650	Efficacy Safety
Edwards AD, et al. 2010	Shankaran et al. 2002 / Akisu M, et al. 2003 / Eicher et al. 2005 Gluckman et al. 2005 (CoolCap) / Shankaran et al. 2005 (NICHHD) / Lin Z et al. 2006 Roberton NJ, et al. 2008 (low-resource area) / Jacobs et al. 2008 (ICE) Simbruner et al. 2008 (neo.nEURO.network) / Azzopardi et al. 2009 (TOBY)	1,320 (767)	Efficacy
Shah PS. 2010	Guun AJ, et al. 1998 / Shankaran et al. 2002 / Zhou WH et al. 2002 (safety study) Akisu M, et al. 2003 / Eicher et al. 2005 / Gluckman et al. 2005 (CoolCap) Shankaran et al. 2005 (NICHHD) / Bhat MA et al. 2006 / Lin Z et al. 2006 Zhou WH, et al. 2006 / Roberton NJ, et al. 2008 (low-resource area) Jacobs et al. 2008 (ICE) / Azzopardi et al. 2009 (TOBY)	1,440 (979)	Efficacy Safety
Jacobs S, et al. 2010	Guun AJ, et al. 1998 / Shankaran et al. 2002 / Jacobs et al. 2002 (ICE) Akisu M, et al. 2003 / Eicher et al. 2005 / Gluckman et al. 2005 (CoolCap) Shankaran et al. 2005 (NICHHD) / Lin Z et al. 2006 / Azzopardi et al. 2009 (TOBY)	963	Efficacy
Tagin MA, et al. 2012	Guun AJ, et al. 1998 / Gluckman et al. 2005 (CoolCap) / Shankaran et al. 2005 (NICHHD) Azzopardi et al. 2009 (TOBY) / Simbruner et al. 2010 (neo.nEURO.network) Zhou et al. 2010 (China) / Jacobs et al. 2011 (ICE)	1,214	Efficacy

Table 4. Efficacy Outcomes of Systemic Reviews or Meta-analyses of Cooling for Newborns with Hypoxic Ischemic Encephalopathy

	RR	95% CI	P value	NNT (95% CI)
Edwards AD, et al. 2006	0.76	0.65-0.89	0.0005	-
Jacobs S, et al. 2007	0.76	0.65-0.89	0.0006	7 (4, 14)
Schulzke S, et al. 2007	0.78	0.66-0.92	0.003	8 (5, 20)
Shah PS, et al. 2007	0.76	0.65-0.88	0.004	6 (4, 14)
Edwards AD, et al. 2010	0.81	0.71-0.93	0.002	9 (5, 25)
Shah PS. 2010	0.74	0.65-0.83	<0.00001	7 (5, 11)
Jacobs S, et al. 2010	0.80	0.70-0.90	0.0004	8 (5, 17)
Tagin MA, et al. 2012	0.76	0.69-0.84	<0.001	7 (5, 10)

Abbreviations: RR, Relative risk; CI, Confidence interval; NNT, Number needed to treat.

를, 신경발달장애에 미치는 영향과 그 부작용에 대한 체계적 고찰 또는 메타 분석이 시행되었다³⁵⁻⁴²⁾. 저체온 치료의 효과는 사망이나 중증 장애가 유의하게 감소하는 일관성 있는 결과로서 증명되었는데, 상대위험도는 0.76-0.81, number needed to treat (NNT)는 6-9이었다. 또한 Edwards 등³⁹⁾은 CoolCap, NICHHD, TOBY 연구의 결과를 분석하여 치료군에서 대조군에 비해 정상 신경 기능을 가지는 생존아의 비율이 유의하게 증가함을 보고하였다(Table 3, 4).

일부 체계적 고찰이나 메타분석은 중증도, 저체온 치료의 정

도나 방법에 따라 추가분석(subgroup analysis)을 시행하였다. 먼저 중증도에 따라 살펴보았을 때, 기존의 연구들은 치료군에서 대조군에 비해 중증도 뇌증의 경우 사망이나 중증도 이상의 신경발달 장애의 위험이 유의하게 감소하나 중증인 경우 감소하는 경향만 보여주었을 뿐 통계적 유의성을 획득하지 못하였다고 보고하였으나³⁸⁻⁴⁰⁾, 가장 최근에 보고된 Tagin 등⁴²⁾의 연구는 중증도 환자군(RR, 0.67; 95% CI, 0.56-0.81; P 0.001; NNT, 6; 95% CI, 4-11; I²=0%) 뿐만 아니라 중증 환자군(RR, 0.83; 95% CI, 0.74-0.92; P 0.001; NNT, 7; 95% CI, 5-16; I²=0%)에서도 저체온 치료의 효과가 유의함을 보여 주고 있다. 저체온의 정도 따른 치료 효과의 차이도 보고되었는데, 심부 체온을 34℃ 이하로 유지한 경우 목표 체온이 34℃를 넘었던 경우 보다 사망이나 중증도 이상의 장애 각각 및 통합 효과, mental development index (MDI) 70, psychomotor development index (PDI) 70, 뇌성마비의 감소 모두에서 통계적 유의성을 획득할 수 있었다⁴⁰⁾. 하지만 포함된 연구들에서 심부 체온을 33℃ 이하로 낮춘 연구는 없었는데, 저체온 치료의 전신 부작용은 체온 하강의 정도와 비례하며 대개 심부 체온 34℃ 밑에서 발생하는 것으로 알려져 있어 신경 보호의 효과를 증대시키기 위해 심부 체온을 더 낮추는 것이 부작용 발생은 증가시키는 것이 아닌가 하는 우려가 있으나^{43,44)}, 최근 한 연구에서 만삭아에

서 목표 심부체온을 30℃까지 낮추었을 때에도 안전하였던 것으로 보고한 바 있어 앞으로의 연구 결과가 기대된다⁴⁵⁾. 또한, 과연 저체온 치료의 방법에 따라 치료 효과에 차이가 있겠는가에 대한 의문이 지속적으로 있어왔는데 두 가지 치료 방법을 직접 비교한 무작위 대조군 연구는 없다. 다만, 체계적 고찰이나 메타 분석에서 전신 냉각법은 치료 효과의 유의성을 획득하였지만 선택적 두부 냉각법은 효과는 있으나 통계적 유의성에 도달하지 못하였으나⁴¹⁾, 최근의 메타분석 결과는 선택적 두부 냉각법을 시행하였던 환자에서도 사망이나 중등도 이상 장애의 빈도가 유의하게 감소되어 두 가지 방법이 모두 유용한 것으로 결론하였다^{40,42)}. 추가 분석의 한계는 상대적으로 적은 수의 치료군과 대조군을 비교하므로 정확성이 떨어질 수 있다는 점이지만 비교 대상의 수가 증가되거나 저체온 치료의 방법이나 정도 등을 직접 비교하는 연구에 의하여 극복될 수 있을 것이다.

5) 중장기적 예후

위와 같이 저체온 치료에 대한 임상 연구의 결과들이 유의한 효과를 일관되게 보고하고 있음에도 일부에서는 저체온 치료의 중장기 예후에 대한 결과가 보고되지 않았다는 이유로 저체온 치료의 사용에 소극적이었는데, 최근 기존의 NICHD 연구와 CoolCap 연구에 포함되었던 환아들을 대상으로한 중장기 예후에 대한 결과가 보고되었다.

Shankaran 등⁴⁶⁾은 치료군에서 생후 6-7세경 사망이나 지능지수 70 미만의 빈도(47% vs. 62%, $P=0.06$), 사망의 빈도(28% vs. 44%, $P=0.04$), 사망 또는 중증 장애의 빈도(41% vs. 60%, $P=0.03$)가 낮음을 보고하였다. CoolCap 연구의 환아들을 대상으로한 Guillet 등⁴⁷⁾의 보고는 비록 평가에 포함된 환아들의 수가 적어 생후 7-8세경 치료군과 대조군 간에 신경발달 상의 차이를 보이지는 못하였으나 생후 18개월의 장애 정도가 7-8세경의 WeeFIM 점수와 유의한 상관 관계가 있음을 보고하였다.

6) 저체온 치료의 부작용

신생아가 저체온에 노출시 발생할 수 있는 부작용들에는 부정맥, 정맥 혈전, 중증의 저혈압, 신기능 이상, 혈액응고 장애, 전해질 이상(저인산혈증, 저마그네슘혈증), 골수 기능 부전에 의한 혈소판 감소증, 간 효소치 상승, 대사 산증, 췌뇨 또는 이뇨, 췌장염, 점막 섬모 운동 장애나 다형핵 임파구의 기능 감소에 의한 폐렴이나 폐혈증의 증가 등이 있을 수 있다. Eicher 등⁴⁸⁾의 안전성 보고에 의하면 서맥 출현이 잦고 심박수가 더 느리며 승압제 사용 기간이 더 길고, prothrombin 시간의 연장, 혈소판 감소 및 수혈 요구의 증가, 경련 등이 나타났으나 대부분 경하거나 중등도 정도로 비교적 쉽게 치료가 가능하였다고 한다. 이후의 무작위 대조군 연구나 메타 분석은 부정맥, 혈소판 감소증, 폐동맥 고혈압 등이 치료군에서 대조군에 비해 유의하게 증가함이 보고된 바 있으나 그 외의 부작용 발생에는 차이가 없다고 보고하였다^{28,31-34,37,38,40)}.

저체온 치료 중 종종 문제가 되는 '과도 냉각(excessive cooling or overcooling)'은 흔히 냉각의 정도가 적절히 조절되지 못하는 상황에서 발생하며, 경험이 부족한 의료진이나 자동 온도 조절 장치가 없는 장비와 관련이 있다⁴⁹⁾. 이러한 '과도 냉각'은 '한랭 손상 증후군(cold-injury syndrome)'을 유발하여 사망률 증가, 피부경화증(sclerema), 폐출혈, 신부전, 혈액 점도의 증가, 파종성 혈관내 응고, 저혈당, 산-염기 및 전해질 이상, 감염 위험 증가, 심혈관계 이상 등을 일으킬 위험이 있다^{50,51)}. 또한, '과도냉각'과 급속한 재가온의 부적절한 반복은 심혈관계의 불안정 뿐 아니라 경련의 위험도 있다⁵²⁻⁵⁴⁾.

4. 저체온 치료의 진료 지침

저체온 치료의 대상이 되는 환자의 선택 기준과 제외 기준 및 치료 중 지침은 다음과 같다⁵⁵⁾.

1) 대상 환자의 선택 기준

- A. 재태 연령 36주 이상(출생 체중 2,000 g 이상)
- B. 태아 곤란의 증거가 최소 하나 이상
 - i. 급성 주산기 이상의 병력
 - ii. 출생 전 6시간 이내의 생물리학적 평가 지표(biophysical profile)가 6점 미만
 - iii. 제대혈 가스 분석; pH ≤ 7.0 또는 염기 부족(base deficit) ≥ 16 mEq/L
- C. 신생아 가사의 증거가 최소 하나 이상
 - i. 10분 Apgar 점수 ≤ 5
 - ii. 생후 1시간 이내 혈액 가스 분석; pH ≤ 7.0 또는 염기 부족(base deficit) ≥ 16 mEq/L
 - iii. 생후 10분 후에도 소생술이나 환기 보조가 계속 필요할 때
- D. 신체 검사에서 중등도 또는 중증의 신생아 뇌증; 무기력, 혼미, 혼수 등의 의식 이상과 함께 다음 중 하나 이상
 - i. 저긴장증
 - ii. 비정상 반사
 - iii. 흡철 반사가 약하거나 소실
 - iv. 임상적 경련
- E. aEEG 검사에서 20-30분 이상 비정상 소견이 있을 때 (다음 중 하나 이상)
 - i. 중증 이상: 상단부 10 V
 - ii. 중등도 이상: 상단부 10 V & 하단부 5 V
 - iii. aEEG로 확인된 경련이 있는 경우

2) 제외 기준

- A. 정상 aEEG 소견: 하단부 5 V, 경련 없음
- B. 생후 6시간 이내에 저체온 치료를 시작할 수 없는 경우
- C. 심각한 염색체 이상이 있는 경우
- D. 중증의 선천성 기형이 있는 경우

E. 증상이 있는 전신적 천천성 바이러스 감염

F. 증상이 있는 전신적 세균 감염

G. 출혈 경향이 있는 경우

H. 의미 있는 두개내 출혈

저체온 치료 중에는 목표 심부 체온을 33–35℃로 유지하며 72 시간 동안 치료 유지 후 체온이 36.5℃에 도달할 때까지 1–2시간에 0.5℃씩 서서히 재가온 한다. 중환자 감시가 요구되며 금식하여야 하고 수액 및 전해질 요법이 필요하다. 감염 예방을 위한 항생제의 사용과 진정 치료가 필요하며 신경근 차단제는 경련의 발현을 차단할 수 있어 추천되지 않는다. 저체온 치료 중 피부 부종 및 경피증과 같은 피부 손상이 보고된 바 있어 이에 대한 피부 감시 및 체위 변경을 해야 한다. 또한 혈액 검사로써 동맥혈 분석, 유산, 전해질, Ca, Mg, 일반 혈액 검사 및 혈액 응고 검사, 생화학적 검사, 혈액 배양 등이 필요하고 치료 전, 중, 후에 신경학적 검사, aEEG 감시, 두부 초음파 검사, 뇌 자기공명영상검사 등으로 환자 상태를 평가하는 것이 필요하다.

5. 향후 과제

1) 치료 시작 시기, 정도 및 유지 기간

저체온 치료는 저산소성 허혈성 손상의 거의 모든 과정에 작용하여 뇌보호 효과를 나타내므로 손상 후 가능한 일찍 치료를 시작하는 것이 바람직하며, 기존의 연구 결과들을 바탕으로 생후 6 시간 이내에 시작하는 것을 권고하고 있다. 하지만 Li 등⁵⁰⁾은 생후 6–10시간 동안 치료 개시가 지연되어도 생후 6시간 이내에 치료가 시작되었던 신생아들에 비해 중등도 또는 중증의 장애 빈도나 사망률에 부정적인 영향을 미치지 않았다고 보고한 바 있고, 현재 NICHD에서는 신생아 저산소성 허혈성 뇌증에서 생후 6–24시간 사이에 저체온 치료를 시작하였을 때의 안전성과 효과에 대한 연구를 진행하고 있다(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00614744). 앞에 소개한 바와 같이, 현재 이용되는 목표 심부 체온 보다 더 낮게 온도를 낮추었을 때의 효과에 대한 연구 또한 진행 중이며, 신생아에서는 손상의 시점이 불분명할 수 있고 손상의 정도가 중할수록 더 오랜 기간의 저체온 치료가 필요할 수 있어 저체온 치료의 유지 기간을 연장하는 것이 예후에 긍정적 영향을 미치는지에 대한 연구가 수행될 필요가 있다.

2) 치료 대상의 확대

기존의 연구들은 재태 연령 35–36주 이상의 신생아를 대상으로 하였으나, 극소 미숙아들을 대상으로(비록 수술일에 평균 생후 31일이었지만) 괴사성 장염 수술 중이나 후에 48시간 동안 체온을 34℃로 유지하여도 대조군에 비해 부작용 발생에 차이가 없음이 보고된 바 있고⁵⁷⁾ 현재 재태연령 32–36주의 미숙아들을 대상으로 한 임상 연구가 진행 중이며⁵⁸⁾ 신생아 뇌졸중, 출생 후 허탈(postnatal collapse), 신생아 경련 등과 같은 다른 질환에서도 저체

온 치료가 효과가 있는지 연구가 필요하다.

3) 저체온 치료의 효과를 상승시키기 위한 병합 요법

저체온 치료가 뇌성마비나 장애를 가진 생존아의 빈도를 의미 있게 감소시켰다고는 하지만, 여전히 생존아의 상당수가 신경학적 장애를 가진다. 따라서 저체온 치료의 ‘therapeutic window’의 기간을 연장시키거나 효과를 증대시킬 수 있는 병합 치료에 대한 관심이 높다. 현재 저산소성 허혈성 뇌증에 동반된 신생아 경련을 조절함으로써 신경 보호 효과를 얻고자 topiramate와 levetiracetam 등 항경련제에 대한 연구들도 많이 진행되고 있으며 xenon, N-acetylcysteine, erythropoietin, melatonin, cannabinoids 등이 저체온 치료와 병행 시 신경 보호 효과를 증진시킬 수 있는 보조 치료제로 제시되고 있다⁵⁹⁾.

특히 topiramate의 경우, 생후 7일된 쥐에서 저산소성 허혈 손상 초기에 topiramate를 사용하고 저체온 치료를 늦게 시작하여도 조직학 및 기능의 향상을 보임이 보고된 바 있어⁶⁰⁾ 원외 출생 신생아 등과 같이 치료 개시가 지연되는 임상 상황에서 topiramate를 먼저 투여하여 염증 반응을 억제함으로써 저체온 치료의 therapeutic window를 연장할 수 있는 가능성이 제시되었다. 신생아에서 저체온 치료 중 topiramate 사용의 안전성 보고를 바탕으로⁶¹⁾ 신생아 저산소성 허혈성 뇌증에서 중등도 저체온 치료 중 10 mg/kg/d의 topiramate를 1일 1회 병용하여 저체온 치료의 효과가 증대될 수 있는지 알아보고자 하는 임상 연구가 진행 중이다⁶²⁾ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01241019).

또한, Xenon은 유럽에서 전신마취제로 승인되었으며 N-Methyl-D-aspartic acid 또는 N-Methyl-D-aspartate (NMDA) 길항제로서 흥분성 신경독성에 의한 손상의 진행을 예방한다고 알려져 있는데, 현재 유럽에서 저체온 치료와의 병합 요법에 대한 임상연구가 진행 중이다(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00934700).

결론

이상 살펴본 바와 같이 중등도 또는 중증의 신생아 저산소성 허혈성 뇌증에서 선택적 두부 냉각법 또는 전신 냉각법을 이용하여 저체온 치료를 유도하는 것은 사망률과 중증의 신경 발달 장애를 감소시키는데 유효하며 전세계적으로 적용이 늘어가고 있다. 물론 치료 대상, 치료 시작 시기나 유지 기간, 저체온의 정도, 저체온 치료 효과를 상승시키기 위한 약물 병합 요법, 저체온 치료 중의 검사결과 해석이나 약물 조절 등에 대하여는 좀 더 연구가 필요한 부분이 있기는 하지만, 우리도 어서 잘 정리된 치료 지침을 정하고 관련 의료진을 훈련시켜 저체온 치료를 적극적으로 도입해야 하겠다. 또한, 각 신생아중환자실에서 저체온 치료가 잘 정립된다면 추후 이송 전 분만병원에서 또는 이송 과정 중에 저체온 치료를

조기에 시작하는 지침의 개발도 도모해 볼 수 있을 것이다.

REFERENCES

- 1) Volpe JJ. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001;7:56-64.
- 2) Levene MI, Sands C, Grindulis H, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1986;1:67-9.
- 3) Chung SH, Choi YS, Bae CW. Changes in the neonatal and infant mortality rate and the causes of death in Korea. *Korean J Pediatr* 2011;54:443-55.
- 4) Vannucci RC. Current and potentially new management strategies for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1990;85:961-8.
- 5) Shevell M. Ethical perspectives in cooling for term infants with intrapartum asphyxia. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54:197-9.
- 6) Westin B, Miller JA Jr, Nyberg R, Wedenberg E. Neonatal asphyxia pallida treated with hypothermia alone or with hypothermia and transfusion of oxygenated blood. *Surgery* 1959; 45:868-79.
- 7) Azzopardi D, Strohm B, Edwards AD, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Treatment of asphyxiated newborns with moderate hypothermia in routine clinical practice: how cooling is managed in the UK outside a clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F260-4.
- 8) Lang TR, Hartman TK, Hintz SR, Colby CE. Hypothermia for the treatment of neonatal ischemic encephalopathy: is the genie out of the bottle? *Am J Perinatol* 2007;24:27-31.
- 9) Hoehn T, Hansmann G, Bühner C, Simbruner G, Gunn AJ, Yager J, et al. Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data, ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal intensive care units. *Resuscitation* 2008;78:7-12.
- 10) Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:287- 92.
- 11) Williams CE, Gunn A, Gluckman PD. Time course of intracellular edema and epileptiform activity following prenatal cerebral ischemia in sheep. *Stroke* 1991;22:516-21.
- 12) Hanrahan JD, Cox IJ, Azzopardi D, Cowan FM, Sargentoni J, Bell JD, et al. Relation between proton magnetic resonance spectroscopy within 18 hours of birth asphyxia and neurodevelopment at 1 year of age. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:76-82.
- 13) 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.
- 14) Roth SC, Edwards AD, Cady EB, Delpy DT, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Relation between cerebral oxidative metabolism following birth asphyxia, and neurodevelopmental outcome and brain growth at one year. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:285-95.
- 15) Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest* 1997;99:248-56.
- 16) Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams CE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics* 1998;102:1098-106.
- 17) Gunn AJ, Bennet L, Gunning MI, Gluckman PD, Gunn TR. Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatr Res* 1999;46:274-80.
- 18) Sirimanne ES, Blumberg RM, Bossano D, Gunning M, Edwards AD, Gluckman PD, et al. The effect of prolonged modification of cerebral temperature on outcome after hypoxic-ischemic brain injury in the infant rat. *Pediatr Res* 1996;39:591-7.
- 19) Thoresen M, Penrice J, Lorek A, Cady EB, Wylezinska M, Kirkbride V, et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res* 1995;37:667-70.
- 20) Edwards AD, Yue X, Squier MV, Thoresen M, Cady EB, Penrice J, et al. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischaemia by moderate post-insult hypothermia. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;217: 1193-9.
- 21) Tooley JR, Satas S, Porter H, Silver IA, Thoresen M. Head cooling with mild systemic hypothermia in anesthetized piglets is neuroprotective. *Ann Neurol* 2003;53:65-72.
- 22) Globus MY, Alonso O, Dietrich WD, Busto R, Ginsberg MD. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. *J Neurochem* 1995;65:1704-11.
- 23) Laptook AR, Corbett RJ, Sterett R, Burns DK, Garcia D, Tollefsbol G. Modest hypothermia provides partial neuroprotection when used for immediate resuscitation after brain ischemia. *Pediatr Res* 1997;42:17-23.
- 24) Williams CE, Gunn AJ, Mallard C, Gluckman PD. Outcome after ischemia in the developing sheep brain: an electroencephalographic and histological study. *Ann Neurol* 1992;31:14-21.
- 25) Thoresen M, Satas S, Løberg 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.
- 26) Haaland K, Løberg EM, Steen PA, Thoresen M. Posthypoxic hypothermia in newborn piglets. *Pediatr Res* 1997; 41:505-12.

- 27) Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol* 2005;32:11-7.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) Lin ZL, Yu HM, Lin J, Chen SQ, Liang ZQ, Zhang ZY. Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2006;26:180-4.
- 31) 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.
- 32) Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Mueche R; neo.nEURO. network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO. network RCT. *Pediatrics* 2010;126:e771-8.
- 33) Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr* 2010;157:367-72, 372.e1-3.
- 34) 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.
- 35) Edwards AD, Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F127-31.
- 36) Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborn with hypoxic ischemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003311.
- 37) Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy -are we there yet? *BMC Pediatr* 2007;7:30.
- 38) Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:951-8.
- 39) 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.
- 40) Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:238-46.
- 41) Jacobs SE, Tarnow-Mordi WO. Therapeutic hypothermia for newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *J Paediatr Child Health* 2010;46:568-76.
- 42) Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:558-66.
- 43) Schubert A. Side effects of mild hypothermia. *J Neurosurg Anesthesiol* 1995;7:139-47.
- 44) Gunn AJ. Cerebral hypothermia for prevention of brain injury following perinatal asphyxia. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:111-5.
- 45) Compagnoni G, Bottura C, Cavallaro G, Cristofori G, Lista G, Mosca F. Safety of deep hypothermia in treating neonatal asphyxia. *Neonatology* 2008;93:230-5.
- 46) Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yoltson K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:2085-92.
- 47) Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Ferriero DM, Gluckman PD, Whitelaw A, et al. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 2012;71:205-9.
- 48) Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol* 2005;32:18-24.
- 49) Sarkar S, Barks JD. Systemic complications and hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:270-5.
- 50) Laptook AR, Corbett RJ. The effects of temperature on hypoxic-ischemic brain injury. *Clin Perinatol* 2002;29:623-49, vi.
- 51) Culic S. Cold injury syndrome and neurodevelopmental changes in survivors. *Arch Med Res* 2005;36:532-8.
- 52) Thoresen M, Whitelaw A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2000;106:92-9.
- 53) 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.
- 54) Battin M, Bennet L, Gunn AJ. Rebound seizures during rewarming. *Pediatrics* 2004;114:1369.
- 55) Hansen AR, Soul JS. Perinatal asphyxia and hypoxic-ischemic encephalopathy. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Hansen AR, Stark AR, editors. *Manual of neonatal care*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012:711-28.
- 56) Li T, Xu F, Cheng X, Guo X, Ji L, Zhang Z, et al. Systemic hypothermia induced within 10 hours after birth improved neuro-

- logical outcome in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Hosp Pract (Minneapolis)* 2009;37:147-52.
- 57) Hall NJ, Eaton S, Peters MJ, Hiorns MP, Alexander N, Azzopardi DV, et al. Mild controlled hypothermia in preterm neonates with advanced necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2010;125:e300-8.
- 58) Walsh W. Pilot study of head cooling in preterm infants with hypoxic ischemic encephalopathy [cited 2008 Feb, 7]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00620711?term=infants+and+hypothermia+and+premature%27&rank=4>.
- 59) Cilio MR, Ferriero DM. Synergistic neuroprotective therapies with hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:293-8.
- 60) 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.
- 61) 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.
- 62) Filippi L, Fiorini P, Daniotti M, Catarzi S, Savelli S, Fonda C, et al. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI). *BMC Pediatr* 2012;12:144.

신생아 저산소성 허혈성 뇌증의 저체온 치료

충남대학교 의학전문대학원 소아과학교실
장미영

주산기 가사에 의한 저산소성 허혈성 뇌증은 신생아 사망의 주요 원인 중 하나이며, 일반적으로 생존아의 최소 25%에서 뇌성마비, 인지장애, 경련 등과 같은 심각하고 장기적인 신경발달 상의 후유증을 가진다고 알려져 있으나, 현재 저체온 치료 외에 다른 치료법은 정립되지 않았다. 저체온 치료의 신경 보호 기전은 아직 분명히 밝혀지지 않았으나, 저산소성 허혈 손상의 전 과정에 다양하게 작용하며, 특히 1차성 에너지 부전 후, 2차성 에너지 부전이 초래되어 비가역적인 신경 손상의 과정으로 진행되기 전 - latent period - 을 저체온 치료를 시작하는 '유효치료시기(therapeutic window)'로 정의하고 있다. 저산소성 허혈성 뇌증의 신생아들에서 시도된 저체온 치료에 대한 무작위 대조군 연구들과 이를 바탕으로 한 체계적 고찰 및 메타 분석의 결과들은 생후 6시간 이내에 선택적 두부 냉각법 또는 전신 냉각법을 이용하여 저체온 치료(심부체온 33-35℃)를 유도하고 72시간 동안 유지하는 것이 사망이나 중증의 신경 발달 장애를 유의하게 감소시키고 정상 신경 기능을 가지는 생존아의 비율을 유의하게 증가시키며, 부정맥, 혈소판 감소증, 폐동맥 고혈압 등은 치료군에서 증가될 수 있으나 그 외의 부작용 발생에는 차이가 없음을 보고하여 저체온 치료의 효과와 안전성을 확인하였다. 이제 저체온 치료는 신생아 저산소성 허혈성 뇌증의 표준 치료법으로 제시되어 있는 만큼 적극적인 도입을 위하여 치료 지침을 잘 정리하고 관련 의료진을 훈련시키는 노력이 필요하다.