

기관지폐 이형성증의 추가 치료제로서의 Montelukast

연세대학교 의과대학 소아과학교실

김혜민 · 송지은 · 이순민 · 박민수 · 박국인 · 남궁란 · 이 철

= Abstract =

Montelukast as an add-on therapy in bronchopulmonary dysplasia

He Min Kim, M.D., Ji Eun Song, M.D., Soon Min Lee, M.D.

Min Soo Park, M.D., Kook In Park, M.D., Ran Namgung, M.D., and Chul Lee, M.D.

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

Purpose : Inflammation plays a potential role in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia (BPD). Strategies for preventing BPD include respiratory management, antioxidants, nutritional treatment, and others such as anti-inflammatory agents. We aimed to assess the safety, tolerability, and efficacy of montelukast (MK), a cysteinyl leukotriene 1 receptor antagonist, as an add-on therapy in BPD.

Methods : In addition to currently available standard measures such as oxygen supplementation, bronchodilators, nutritional support, and/or diuretics, montelukast was administered to 15 preterm infants with BPD. MK was given orally (1 mg/kg/d) for a mean period of 12 weeks. We compared safety and efficacy parameters with historical controls.

Results : All 15 patients survived, and no differences were found in the incidence of adverse reactions between the 2 groups. The ventilation index was significantly improved after 2 weeks in MK group compared with historical controls. There were no significant differences in other respiratory parameters (MAP, oxygen dependency, and ventilator dependency) between the groups, but the MK group showed trends of greater improvement.

Conclusion : Administration of MK 1 mg/kg/d was well tolerated in preterm BPD patients as an add-on therapy. We demonstrated that after 2 weeks of MK administration of 1 mg/kg/d, MK had beneficial therapeutic effects on BPD patients as an add-on to the standard therapy. Further multicenter randomized controlled clinical trials are needed to confirm the efficacy and safety of MK as a useful supplement to standard therapy for BPD patients. (Korean J Pediatr 2009;52:181-186)

Key Words : Bronchopulmonary dysplasia, Montelukast, Safety, Efficiency

서 론

기관지폐 이형성증은 재태 기간 36주 이후에도 적정 혈중 산소 농도를 유지하기 위해 산소 투여가 필요하고 특징적인 흉부 방사선 소견을 보이는 경우로 정의된다. 2000년 미국 National Institutes of Health (NIH)에서는 극소 미숙아에서의 산소 투여 기간을 고려하여 월경 후 주령 32주 미만의 경우 36주 시점, 32주 이상인 경우 생후 28일 이후 혹은 퇴원 시점에 21%가 넘는 산소를 적어도 28일 이상 투여 받은 경우를 기관지폐 이형성증이라고 정의하였으며, 투여 산소 농도에 따라 그 중증도를 분류하여 새로운

진단적 기준을 제시하였다^{1,2)}.

기관지폐 이형성증은 여러 가지 요인에 의해 발생되며, 주요 기전으로는 미성숙한 폐에 기계 환기로 인한 폐손상이 가해지고, 고농도의 산소로 인해 폐성숙이 저해되며, 산전 혹은 출생시 감염에 의해 염증 반응이 진행되어 폐조직에 변화를 일으키는 것으로 알려져 있다. 염증 반응은 일차적으로 염증 세포인 백혈구 및 포식세포의 증가와 interleukin-8 (IL-8), leukotriene B4 (LTB4), C5 α 등의 화학주성 물질, tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-1, IL-6 등의 사이토카인 그리고 류코트리엔, prostacyclin, platelet activating factor (PAF), endothelin-1 등의 지질 조절물질에 의해 진행되며 폐포와 간질의 증식을 억제하며 폐의 미세혈관 투과성이 증가되어 만성적인 폐손상이 일어나게 된다⁴⁻⁹⁾.

Sheikh 등¹⁰⁾은 기관지폐 이형성증 환아에서 동일 나이의 건강한 소아에 비해 소변 leukotriene E4 (LTE4) level이 증가되어 있음을 확인하고 cysteinyl leukotrienes (cys LTs)가 기관지폐 이형성증 발생에 중요한 역할을 하고 있음을 보고하였다. 또한

Received : 31 July 2008, Revised : 8 October 2008,

Accepted : 11 November 2008

Address for correspondence : Min Soo Park, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Yongdong Severance Hospital, 14692 Dogokdong, Kangnamgu, Seoul 135720, Korea

Tel : +82.234973350, Fax : +82.234619473

Email : minspark@umc.yonsei.ac.kr

Espinosa 등¹¹⁾은 tumor growth factor- β (TGF- β)와 IL-13에 의해 cys LT1 수용체가 증가하게 되면 leukotriene D4 (LTD4)에 의해 기관지 평활근 세포가 증가함을 보고하였고 이는 LT이 기관지폐 이형성증에 어떠한 역할을 하고 있으며 따라서 cys LT1 수용체 길항제가 기관지폐 이형성증의 치료 및 예방에 사용될 수 있음을 보고하였다.

Montelukast는 cys LT1 수용체 길항제로서, cys LT1 수용체에서 LTC4, LTD4, LTE4의 작용을 억제하여 기도 염증, 기관지 폐색 그리고 기관지 과민성을 감소시키며 국내에서 천식의 예방 및 지속적 치료와 계절성 및 통년성 알레르기 비염의 증상 완화로 널리 사용되고 있으나 현재 6개월 이상의 환아에 대하여 허가되어있는 상태이다¹²⁻¹⁵⁾.

이에 저자들은 기관지폐 이형성증의 추가 치료제로서 montelukast의 안전성 및 효과를 역사적 대조군과 비교하여 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 3월부터 2008년 1월까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 및 신촌세브란스병원 신생아 중환자실에 입원하여 기관지폐 이형성증의 추가적 치료제로 montelukast (Singulair[®], 한국엘에스디, 서울, 대한민국)를 복용한 15명의 환자를 montelukast 군 (MK 군)으로 지정하였으며, 2005년 5월부터 2007년 2월까지 동일 기관에 입원하여 보존적 치료를 시행한 15명의 기관지폐 이형성증 환아들을 대조군으로 지정하였다. 기관지폐 이형성증의 중증도는 NIH Consensus Definition (2000)¹⁾에 따라 분류하였으며, 선천성 기형이나 심장 질환, 뇌병변 등 폐질환 이외 산소 의존이 생길 수 있는 경우는 제외하였다. 본 연구에 포함된 환아들은 입원 당시 보호자에게 허가 사항 이외의 약물 사용에 대해 설명하고, 서면 동의서를 받고 치료를 진행한 상태로 이들의 의무 기록을 토대로 후향적으로 역사적 대조군과 비교한 연구이며, IRB에 임상 연구로 등록되지 않았다.

2. 방법

Montelukast는 1 mg/kg을 하루에 두 번 나누어 경구 복용하였으며 평균 12주 동안 복용하였고, 기존의 기관지폐 이형성증 치료의 추가 치료제로서 사용하였다.

Montelukast의 안전성을 평가하기 위해 혈압, 맥박수, 호흡수, 체온을 지속적으로 평가하였으며 montelukast 복용 전, montelukast 복용 시작 1주, 2주, 4주 후에 백혈구 수치, 혈색소치, 헤마토크리트, 혈소판 수치, aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT)을 측정하였다. 또한 복용 시작 12주 동안 부작용이 없는지

지속적으로 관찰하였다.

Montelukast의 효과를 평가하기 위해 평균 기도압[(peak inspiratory pressure-positive end expiratory pressure)×(inspiratory time/(inspiratory time+expiratory time))+PEEP] 및 Ventilator index [VI=given ventilator rate×(peak airway pressure-positive end-expiratory pressure)×PaCO₂/1,000]를 montelukast 복용 시작 전, 1주, 2주, 4주 후 측정하였다. 또한 montelukast 복용 전 및 2주 후의 인공 호흡기 사용률, montelukast 복용 전 및 4주 후의 산소 사용률을 알아보았다. 대조군은 MK 군과 통계학적 차이를 보이지 않는 유사한 시점에 두 군간의 호흡기 지표 및 혈액검사 및 부작용을 비교 분석하였다.

통계 분석은 SPSS 11.0을 이용하여 Studebt's *t*-test로 분석하였고 비열 검정은 chi-square로 분석하였으며 *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 분석하였다.

결 과

Montelukast 군 환아 15명 중 남자 환아는 7명이었으며 11명이 제왕절개로 태어났으며 재태 연령은 평균 27±2.2주, 출생 체중은 평균 913.7±206.4 g였다. 1분, 5분 평균 아프가 점수는 2.67±1.99, 5.07±1.39였고, 계면활성제는 평균 1.53±1.40회 사용하였으며, 15명 중 중증 기관지폐 이형성증 환아는 6명, 중등증 기관지폐 이형성증 환아는 5명, 경증 기관지폐 이형성증 환아는 4명이었다. 대조군의 평균 재태연령은 27.1±2.1주, 평균 출생 체중은 982.7±260.1 g으로 MK 군과 통계학적으로 차이를 보이지 않았으며 성별, 분만 방법, 1분, 5분 아프가 점수, 계면 활성제의 사용 횟수 및 중증도 분류에서 통계학적인 차이를 보이지 않았다(Table 1).

2. Montelukast의 안전성

Montelukast의 안전성을 평가하기 위해 혈압, 맥박수, 호흡수, 체온을 지속적으로 평가하였으며 평가 중 정상 범위를 벗어난 적은 없었고 약물 복용 1주, 2주, 4주 후의 평균 수축기 혈압은 59±4 mmHg였으며 평균 이완기 혈압은 39±3 mmHg으로 50-75 백분위수였다. 평균 맥박수는 분당 121±9회, 평균 호흡수는 분당 52±5회, 평균 체온은 36.8±0.3°C로 모두 정상 범위였다.

또한 평균 백혈구 수치, 혈색소치, 헤마토크리트, 혈소판 수치, AST, ALT, BUN, Cr, PT, PTT는 모두 정상 범위였으며 대조군과도 통계적인 차이를 보이지 않았다(Table 2).

또한 평가 기간 동안 MK 군 15명 환자 모두 발열, 설사, 기침 등의 이상 반응이 없었으며 피부염이나 과민반응도 없었다. 다만 MK 군 중 1명, 대조군에서 2명이 구토 증상을 보였고 통계학적으로 의미는 없었다(Table 3).

3. Montelukast의 효과

평균 기도압은 MK 군에서 복용 직전은 7.37 cmH₂O, 복용 1주 후에는 7.31 cmH₂O, 2주 후에는 6.94 cmH₂O, 4주 후에는 5.64

Table 1. Patients' Characteristics

	Montelukast group (N=15)	Control group (N=15)	P value
Male/Female	7/8	7/8	NS
VD/ C-sec	4/11	3/12	NS
Gestational age (weeks)	27.3±2.2	27.1±2.1	NS
Birth weight (g)	913.7±206.4	982.7±260.1	NS
AS-1min	2.67±1.99	2.87±1.92	NS
AS-5min	5.07±1.39	4.53±2.13	NS
Surfactant (frequency)	1.53±1.40	1.27±0.46	NS
BPD criteria (mild/moderate/severe)	4/5/6	5/3/7	NS

Data were presented as Mean±SD

Abbreviations : VD, vaginal delivery; C-sec, Caesarean section delivery; AS, apgar score; BPD, bronchopulmonary dysplasia; NS, not significant

Table 2. Safety Profile

	Montelukast group (N=15)	Control group (N=15)	P value
Blood Pressure (mmHg) (percentile)	59±4/39±3 (50-75P)	56±5/36±4 (50-75P)	NS
Pulse rate (rate/min)	121±9	125±5	NS
Respiratory rate (rate/min)	52±5	46±4	NS
Body temperature (°C)	36.8±0.3	36.7±0.5	NS
WBC count (/mm ³)	8,720	9,300	NS
Hb (g/dL)	12.6	13.1	NS
Hct (%)	37	38	NS
Platelet count (/μL)	422,000	356,000	NS
AST/ALT (IU/L)	29±9/16±6	25±10/19±5	NS
BUN/Cr (mg/dL)	10.5±3.8/0.5±0.2	12.3±2.4/0.4±0.3	NS
PT/PTT (%/sec)	97±3/32±3	98±2/33±2	NS

Data were presented as Mean±SD

Abbreviations : WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; PT, prothrombin time; PTT, partial thromboplastin time; NS, not significant

Table 3. Adverse Events

	Montelukast group (N=15)	Control group (N=15)	P value
Fever	0	0	NS
Vomiting	0	0	NS
Diarrhea	1	2	NS
Cough	0	0	NS
Dermatitis	0	0	NS
Hypersensitivity	0	0	NS

Abbreviation : NS, not significant

cmH₂O 였으며 대조군에서 복용 직전과 동일 시점에는 7.35 cmH₂O, 복용 1주 후 시점에는 7.21 cmH₂O, 2주 후 시점에는 7.01 cmH₂O, 4주 후 시점에는 6.52 cmH₂O로 MK 군이 대조군에 비해 더 많이 감소했으나 통계학적으로 의미는 없었다. Ventilator index는 MK 군에서 복용 직전엔 8.66, 복용 1주 후 8.05, 2주 후 2.30, 4주 후 1.94로 감소하였다. 대조군에서는 복용 직전 10.31, 1주 후 8.47, 2주 후 5.87, 4주 후 5.57로 감소하여 각 군별 기저치

비교에서는 두군 모두 의미있는 감소를 보였지만, 2주 후부터는 MK 군에서 대조군에 비해 의미있게 더 낮았다(Fig. 1). 또한 MK 군에서 montelukast 복용 직전 인공 호흡기 사용률은 73%였으나 복용 2주 후에는 47%로 감소하였고 대조군에서는 동일 시점 인공 호흡기 사용률이 73%였으나 2주 후 53%로 감소함을 관찰하였으나 통계학적으로 유의하지 않았다. 또한 산소 사용률도 MK 군에서 약물 복용 전에는 93%, 약물 복용 4주 후에는 33%로 감소함을 관찰하였고, 대조군에서는 80%에서 53%로 감소하였으나 통계학적인 차이를 보이지는 않았다. MK 군에서 인공호흡기 및 산소 이용률이 현저히 감소되는 경향만을 확인하였다(Fig. 2).

고 찰

기관지폐 이형성증은 미숙아에게 가장 장기간 이환되는 질환으로³⁾ 그로 인한 사망률은 감소하고 있으나 최근 들어 초극소 저체중 출생아들의 생존율이 향상되면서 발생률은 변화가 없거나 더 증가하는 추세이다. 고전적 의미의 기관지폐 이형성증은 대부분 유리질막증의 치료와 함께 지속된 기계적 환기에 의한 손상 및

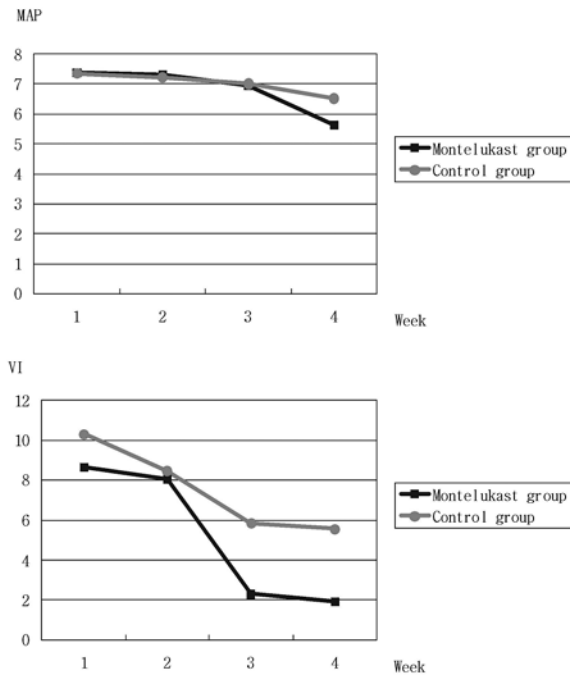


Fig. 1. Ventilator parameters showing efficacy of montelukast. Mean airway pressure decrease was greater in the MK group than in the historical control group, but the difference was not significant. Ventilator index (VI) in the MK group was 8.66, 2.30, and 1.94 at base, 2 weeks, and 4 weeks, respectively, whereas that of the control group VI was 10.31, 5.87, and 5.57 at base, 2 weeks, and 4 weeks, respectively. VI at 2 and 4 wks were significantly different between the Montelukast and control groups.

산소 중독에 의해서 폐의 섬유화로 인해 발생하였으나, 최근에는 산전 스테로이드 및 산후 계면활성제의 사용, 기계 환기의 발전으로 이로 인한 폐손상은 줄어들었으며 폐의 미성숙, 주산기 감염, 염증 반응 등이 기관지폐 이형성증의 주된 원인으로 보고되고 있다^{1, 16, 17}. 염증 세포인 백혈구, 대식 세포가 폐포액에서 증가되고 IL-8, LTB₄, C5 α 등의 화학주성 물질, TNF- α , IL-1, IL-6 등의 사이토카인 그리고 류코트리엔, prostacyclin, PAF, endothelin-1 등의 지질 조절물질들이 분비 침착되어 폐포와 간질의 증식을 억제하며 폐의 미세혈관 투과성이 증가되어 만성적인 폐손상을 진행시키게 된다⁴⁻⁹. 이에 기관지폐 형성 이상의 치료도 기존 치료인 적절한 산소화 유지, 수액 제한, 영양 공급, 이뇨제, 기관지 확장제, 스테로이드 사용 등과 더불어 소염제와 비타민 A, 면역조절제, 항산화제, 비만세포안정화제, 항단백분해효소 등이 도움이 될 것으로 보고되고 있다¹⁸.

Montelukast는 cys LT1 수용체 길항제로서 cys LT1 수용체에서 LTC₄, LTD₄, LTE₄의 작용을 막아 기도의 염증, 기관지 폐색 그리고 기관지 과민을 감소시켜 준다¹¹⁻¹³. 국내에서 montelukast는 12개월 이상의 천식 환자에서 예방 및 치료, 2세 이상의 계절성 알레르기 비염 환자, 6개월 이상의 통년성 알레르기 비염 환자의 증상 완화를 위해 허가되어 있다. 6개월에서 23개월 사이의 소아 환자의 경우 4 mg을 환자상태에 따라 투약시간을 정해서 투여하는 것으로 되어 있으나 6개월 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립된 바가 없다. Knorr 등¹⁹은 3개월에서 6개월 사이의 모세기관지염 환아에 있어 montelukast 4 mg이 안전하며 효과가 있음을 보고한 바 있으며, Bisgaard 등²⁰에 의해 3개월에

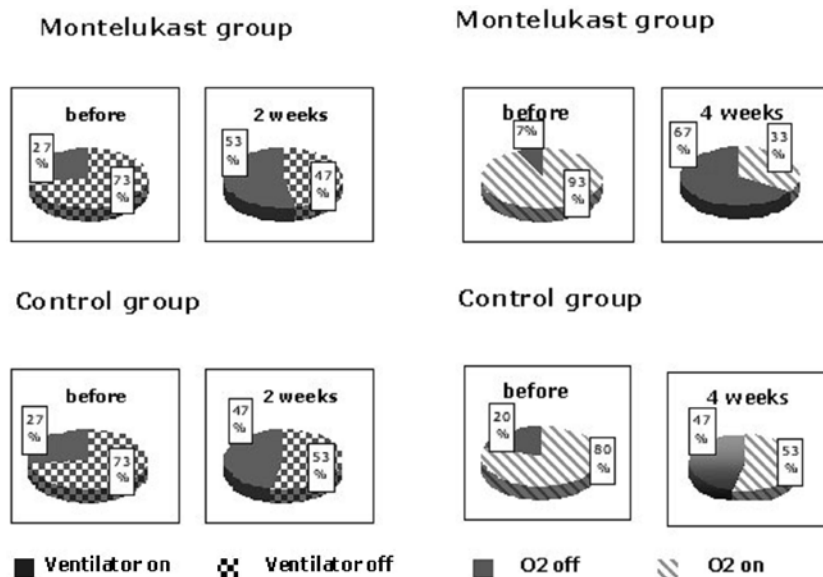


Fig. 2. The proportion of patients using a ventilator decreased from 73% to 47% in the MK group, and from 73% to 53% in the control group. The proportion of patients using oxygen decreased from 93% to 33% in the MK group, whereas the proportion decreased from 80% to 53% in the control group. However, no statistical significance was found.

서 36개월 사이의 호흡기 신시티아 바이러스 모세기관지염 환아에서 montelukast 5 mg의 사용이 안전하고 유용하다고 보고된 바 있다. 이에 본 연구에서는 15명의 신생아 미숙아를 대상으로 montelukast 사용의 안전성을 확인하였으며, 활력 증상이나 혈액 검사상 이상소견을 보이지 않았고 특이 이상반응이 관찰되지 않음을 확인하였다.

Sheikh 등¹⁰⁾은 기관지폐 이형성증에서 동일 나이의 건강한 소아에 비해 소변 LTE4 level이 증가되어 있음을 확인하고 cyst LTs가 기관지폐 이형성증 발생에 역할을 하고 있음을 보고하였다. 또한 Espinosa 등¹¹⁾은 TGF- β 와 IL-13에 의해 cys LT1 수용체가 증가하게 되면 LTD4에 의해 기관지 평활근 세포가 증가함을 보고하였고 이는 류코트리엔이 기관지폐 이형성증 발생에 어떠한 역할을 하고 있으며 따라서 cys LT1 수용체 길항제가 기관지폐 이형성증의 치료 및 예방에 사용될 수 있음을 보고하였다. 동물실험에서 생쥐를 대상으로 FLAP inhibitor가 85%의 산소에 노출된 생쥐 폐의 alveolization에 효과가 있음이 보고된 바 있으며²¹⁾ cys LT1 수용체가 만성 폐염증 및 섬유화에 큰 역할을 하고 있음이 보고된 바 있다.⁸⁾ 이에 저자들은 기관지폐 이형성증을 가진 신생아에서 montelukast (1 mg/kg·day)의 효과를 확인하고자 하였으며 복용 2주 후부터 ventilator index에서 유의한 차이를 확인하였다.

현재까지 알려진 montelukast 복용은 6개월에서 23개월 사이 환아에게 4 mg을 복용하도록 되어 있어 범위가 광범위하며, 이를 연구 대상 환아들에게 동일하게 적용할 수는 없었다. 이에 저자들은 환아들의 체표면적을 기준으로 약 용량을 조정하여 4 mg의 1/4인 1 mg을 복용하도록 하였으며, 체중에 대비하여 1 mg/kg·day로 복용하였다. 약의 복용 시작 시점은 각각 다양하나 평균적으로 생후 28일경 복용하기 시작하였고, 이는 기관지폐 이형성증이 확진되고 경구로 feeding이 가능한 시기부터 약을 복용시켰기 때문이었다. 최소 복용 시작 시점은 생후 15일로 생후 14일 이전에 복용이 시작된 경우는 없었으며, 조기에 복용된 경우 항염증 조절 작용이 더 효과적일 것으로 예측되나 본 연구에서는 투약 시작 시점 결정에 있어서 병의 중증도가 반영되어 복용 시작 시기에 따른 약 효과의 차이는 확인할 수 없었다. 앞으로 보다 많은 연구가 필요하리라 생각된다. Montelukast 복용 후, 호흡 지표를 분석하였을 때 복용 2주 후부터 ventilator index가 의미있게 감소함을 확인하였으며 단기간의 효과보다는 장기간의 지속적인 치료가 필요함을 확인하였다.

결론적으로 본 연구는 기관지폐 이형성증의 고전적 치료에 추가로 사용된 montelukast가 신생아들에게 특이 이상 반응이 없으며, 안전하였음을 확인하였다. 또한 1 mg/kg·d의 montelukast는 치료 2주째부터 호흡기 지표의 변화를 초래하여 기관지폐 이형성증의 추가 치료제로서 효과가 있음을 제시하였다. 그러나 본 연구는 전향적으로 진행 된 임상연구가 아닌 예비조사를 역사적 대조군과 비교한 연구로서, montelukast를 사용한 기관지폐 이형성증의 치료 및 예방의 효과와 montelukast의 안전성을 확립하기

위해서는 더 많은 수의 환아를 대상으로 대규모의 다기관 무작위 대조 연구가 시행되어야 할 것으로 여겨진다.

요 약

목적 : 기도 및 폐 간질의 염증은 기관지폐 이형성증의 중요한 기전으로 알려져 있다. 염증매개 물질의 하나인 cysteinyl leukotrienes는 기관지 수축, 점액 분비, 부종을 일으켜 폐에 손상을 준다. 저자들은 기관지폐 이형성증 환자의 추가 치료제로서 montelukast의 안전성 및 효과를 연구하고자 하였다.

방법 : 2007년 3월부터 2008년 1월까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 및 신촌세브란스병원 신생아 중환자실에 입원하여 montelukast를 복용한 15명의 기관지폐 이형성증 환자를 montelukast 군으로 지정하였으며 2005년 5월부터 2007년 2월까지 영동세브란스병원 및 신촌세브란스병원 신생아 중환자실에 입원하여 montelukast를 복용하지 않은 15명의 기관지폐 이형성증 환아들을 대조군으로 지정하였다. montelukast는 1 mg/kg/d를 하루에 두 번 나누어 구강으로 복용하게 하였으며 평균적으로 12주 동안 복용하였고 기존의 기관지폐 이형성증 치료의 추가 치료제로 사용하였다.

결과 : Montelukast 군은 15명 모두 생존하였으며 특이 이상 반응 없었고 생체징후, 혈액검사 모두 정상 소견 보였으며 montelukast 복용 2주 후부터 ventilator index가 대조군에 비해 유의한 감소를 보였다. 다른 호흡 지표들도 대조군에 비해 더 감소하였으나 통계학적으로 의미는 없었다.

결론 : 본 연구 대상 환아 중에서는 기관지폐 이형성증의 기존치료에 추가로 사용된 montelukast에 특이 이상 반응이 없었으며, 대부분 well-tolerable한 것으로 나타났다. 또한 1 mg/kg/d의 montelukast는 치료 2주째부터 기계적 환기의 기간을 줄여 주어 기관지폐 이형성증의 추가 치료제로써 효과가 있음이 확인되었다. 그러나 montelukast 치료 및 예방의 효과 및 안전성을 확립하기 위해서는 더 많은 수의 환아를 대상으로 대규모의 다기관 무작위 대조 연구가 시행되어야 할 것으로 여겨진다.

References

- 1) Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:164-70.
- 2) Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005;116:1353-60.
- 3) Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003;8:63-71.
- 4) Groneck P, Gtze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bron-

- chopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics* 1994;93:712-8.
- 5) Speer CP. Inflammatory mechanisms in neonatal chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 1999;158:18-22.
 - 6) Speer CP. Pre- and postnatal inflammatory mechanisms in chronic lung disease of preterm infants. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:241-4.
 - 7) Denis D, Fayon MJ, Berger P, Molimard M, De Lara MT, Roux E, et al. Prolonged moderate hyperoxia induces hyper-responsiveness and airway inflammation in newborn rats. *Pediatr Res* 2001;50:515-9.
 - 8) Hosford GE, Koyanagi KS, Leung WI, Olson DM. Hyperoxia increases protein mass of 5-lipoxygenase and its activating protein, flap, and leukotriene B(4) output in newborn rat lungs. *Exp Lung Res* 2002;28:671-84.
 - 9) Sheikh S, Null D, Gentile D, Bimle C, Skoner D, McCoy K. Urinary leukotriene E(4) excretion during the first month of life and subsequent bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Chest* 2001;119:1749-54.
 - 10) Espinosa K, Boss Y, Stankova J, Rola-Pleszczynski M. CysLT1 receptor upregulation by TGF-beta and IL-13 is associated with bronchial smooth muscle cell proliferation in response to LTD4. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1032-40.
 - 11) Nathan RA, Kemp JP. Efficacy of antileukotriene agents in asthma management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86:9-17.
 - 12) Devillier P, Baccard N, Advenier C. Leukotrienes, leukotriene receptor antagonists and leukotriene synthesis inhibitors in asthma: an update. Part I: synthesis, receptors and role of leukotrienes in asthma. *Pharmacol Res* 1999;40:3-13.
 - 13) Rosewich M, Rose MA, Eickmeier O, Travaci M, Kitz R, Zielen S. Montelukast as add-on therapy to beta-agonists and late airway response. *Eur Respir J* 2007;30:56-61.
 - 14) Holgate ST, Peters-Golden M, Panettieri RA, Henderson WR. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:18-34.
 - 15) Drazen JM. Leukotrienes as mediators of airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:193-200.
 - 16) Van Marter LJ. Strategies for preventing bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:174-80.
 - 17) Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics* 1999;103:759-65.
 - 18) Baveja R, Christou H. Pharmacological strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:209-18.
 - 19) Knorr B, Maganti L, Ramakrishnan R, Tozzi CA, Migoya E, Kearns G. Pharmacokinetics and safety of montelukast in children aged 3 to 6 months. *J Clin Pharmacol* 2006;46:620-7.
 - 20) Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:379-83.
 - 21) Park MS, Rieger-Fackeldey E, Schanbacher BL, Cook AC, Bauer JA, Rogers LK, et al. Altered expressions of fibroblast growth factor receptors and alveolarization in neonatal mice exposed to 85% oxygen. *Pediatr Res* 2007;62:652-7.