

극소저출생체중아에서 발생한 만성 폐질환에서 양압 환기법의 누적 효과

연세대학교 의과대학 소아과학교실*, 영동세브란스병원 주산기센터†

강보훈* · 윤지현* · 박민수*[†] · 남궁란* · 이 철*

= Abstract =

Cumulative Effects of Positive Pressure Ventilation on the Development of Chronic Lung Disease in Very Low Birth Weight Infants

Bo Hoon Kang, M.D.*, Ji Hyun Yoon, M.D.*, Min Soo Park, M.D.*[†],
Ran Namgung, M.D.*, and Chul Lee, M.D.*

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine and
Perinatal Center[†], Yongdong Severance Hospital, Seoul, Korea*

Purpose : Barotrauma is one of the most important risk factors of chronic lung disease (CLD) in neonates. However, so-called 'high pressure' does not specify the magnitude or duration of positive pressure ventilation in relation to development of CLD. We investigated whether cumulative effect of positive pressure ventilation over time was more closely associated with CLD than the magnitude of maximal peak inspiratory pressure (PIP) or mean airway pressure (MAP).

Methods : Clinical data were collected from 53 very low birth weight (VLBW) infants (24; CLD and 29; non-CLD) who were treated with mechanical ventilation due to respiratory distress syndrome (RDS) at the neonatal intensive care unit (NICU) in Yonsei University Medical Center. Areas under the pressure-time curve for peak inspiratory pressure (AUC_{PIP}), mean airway pressure (AUC_{MAP}), and FiO₂ (AUC_{FiO2}) were calculated from hourly changes of the ventilatory parameters plotted against time during the first 5 days of life, and were compared with the magnitudes of episodic, maximum PIP, MAP or FiO₂.

Results : The AUC_{MAP} and AUC_{PIP} in CLD group was significantly higher than in non-CLD group (639.8±142.9 cmH₂O hr vs. 474.2±148.0 cmH₂O hr, $P<0.001$ 1412.2±480.3 cmH₂O hr vs. 992.7±517.0 cmH₂O hr, $P=0.004$, respectively). But there were no significant differences between two groups in maximum MAP and maximum PIP ($P>0.05$). After statistical correction for independent factors related to development of CLD, AUC_{MAP} was shown to be most meaningful.

Conclusion : Our data are suggestive of the importance of cumulative barotrauma over time in CLD rather than episodic barotrauma caused by cross-sectional or intermittent high peak pressures. (*J Korean Soc Neonatol* 2004;11:54-64)

Key Words : Chronic lung disease, very low birth weight infants, cumulative barotrauma, mean airway pressure, peak inspiratory pressure

책임저자: 박민수, 서울시 강남구 도곡동 146-92
연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)3497-3351, Fax : 02)3461-9473
Email : minspark@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

신생아 만성 폐질환(chronic lung disease, CLD)은 호흡곤란증후군(respiratory distress syndrome, RDS)으로 인해 인공환기와 산소투여를 받았던 미숙아에서 지속적인 산소 투여 또는 인공환기요법에 의존성을 보이는 만성 폐질환이다¹⁾. 이 질환은 미숙아의 입원기간을 연장시킴으로써 병원 내 감염에 이환될 가능성을 증가시키고 치료를 받고 퇴원하더라도 가정에서 산소흡입 및 모니터링이 필요한 경우가 많고 반복적인 호흡기 감염과 잦은 재입원 횟수, 성장 및 발달 지체, 그리고 사망 등의 후유증을 보임으로써 환자 개인 뿐 아니라 부모와 치료자 모두에게 부담을 주게 된다. 최근 들어 신생아 집중 치료술의 발달로 극소저출생체중아의 생존률이 현저하게 증가함에 따라 오히려 CLD의 발생빈도는 증가하고 있으나, 진단 기준, 유발요인 및 치료결과 등이 확립되어 있지 않아 어려움이 많은 실정이다. CLD는 RDS로 양압 환기 치료를 받고 생존한 환자의 10-20%에서 발생되며, 1,500 g 미만의 극소저출생체중아의 생존률이 증가함에 따라 30-60%로 증가추세에 있고, 특히 1,000 g 미만의 신생아에서는 약 70%의 높은 발생빈도를 보이고 있다^{2, 3)}.

현재까지 CLD의 병인 및 치료법에 대하여 많은 연구가 이루어 졌는데, 발병원인으로 가장 중요한 요소는 폐의 미성숙 그 자체이며, 고농도 산소 치료로 인한 산소독성과 기계적 환기요법으로 인한 기압상해도 중요한 원인으로 생각되고 있다. 최근에 인공양압 환기요법과 관련된 지표들인 평균기도내압력(mean airway pressure, MAP), 최대흡기압(peak inspiratory pressure, PIP), 흡입산소농도(fraction of inspired oxygen, FiO₂) 등이 CLD의 발생과 유의한 연관성이 있음이 국내외에서 많이 보고되고 있다^{3, 4)}. 하지만, 대부분의 연구들이 짧은 재태연령이나 작은 출생체중에 따른 폐의 미성숙 자체를 가장 중요한 요인으로 보고하고 있으며, 인공양압환기요법과 관련해서도 주로 단편적인 최대흡기압이나 평균기도압에 의한 기압상해에 대해서만 보고하고 있는 실정이다. 이에 저자들은 같은 재태연령과 출생체중의 환아들을 대조

군으로 선정하여 두 군 간에 출생체중과 재태연령의 차이가 없게 하여 폐의 미성숙에서 오는 CLD 발생요인을 배제한 상태에서 인공양압환기요법이 CLD 발생에 미치는 영향을 알아보고자 하였으며, 또한 단편적인 최대흡기압이나 평균기도압보다는 시간에 따라 지속적으로 받는 기압상해가 누적되어 CLD가 발생할 것이라는 가설 하에 본 연구를 시행하였다.

대상과 방법

1. 대상

신생아 집중치료실에 동기간 중에 입원한 출생체중 1,500 g 미만인 극소저출생체중아 중 출생 시부터 RDS로 인공양압환기요법과 인공폐표면활성제를 투여 받았으며 교정재태연령 36주 이상 생존한 환자 53명을 대상으로 하였다. 이들을 CLD 발생과 높은 연관성을 갖는 출생체중 및 재태연령에 따라 짝짓기(matching)하는 방식으로 이들 인자에 의한 영향을 제거하여 CLD군(24명)과 non-CLD군(29명)으로 나누었다. CLD군과 non-CLD군에서 재태연령은 각각 28.5±1.7주, 28.8±2.1주였고, 출생체중은 1132.5±229.5 g, 1187.2±161.2 g 으로 두 군 간에 차이가 없었다.

2. 방법

환아와 산모의 임상양상 및 각종 지표들에 대한 조사는 병력지를 통하여 이루어졌다. CLD는 재태연령 36주에 FiO₂ 0.25 이상의 지속적인 산소공급이 필요하고, 이때 시행한 흉부 방사선 소견상 양측 폐야의 지속적인 선상의 음영이 있으면서 정상 혹은 증가된 음영이 보일 때로 정의하였다.

RDS는 PaO₂ 50 mmHg 이상 유지하기 위해 FiO₂ 0.4 이상의 산소 흡입 및 인공환기요법을 필요로 하고 흉부 방사선 소견상 양측 폐의 과립상 침윤, 폐 용적의 감소와 공기기관지 음영을 보이는 경우로 정의하였다. 흉부 방사선 소견은 방사선과 전문의의 판독 결과에 따라 Bomse¹⁵⁾의 분류에 의한 방사선 소견의 분류를 적용하였다.

환아의 조사된 임상변수로는 재태연령, 출생체중, 성별, 쌍태아, 자궁 내 성장지연 여부 등을 조사하였

고, 1분 및 5분 Apgar 점수, 입원일수, 흉부 방사선 사진상 RDS의 중증도, 인공폐표면활성제(surfactant) 재투여 여부, 생후 첫 5일 동안의 체중변화, 수액 투여량, 소변량, 칼로리량, 농축적혈구 수혈 횟수, 이뇨제 투여 횟수 및 스테로이드 치료 시작 시기 및 사용 기간, 그리고 합병증으로 뇌실내출혈(intraventricular hemorrhage, IVH), 뇌실주위 백색연화증(periventricular leukomalacia, PVL), 폐외공기누출(pulmonary air leak), 미숙아 망막증(retinopathy of prematurity, ROP), 신생아 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis, NEC), 동맥관 개존증(patent ductus arteriosus, PDA), 폐출혈, 폐혈증 등의 여부를 비교하였다.

호흡기 변수로는 생후 5일 동안의 최고 및 최저 동맥혈 pH, 최고 및 최저 동맥혈 산소 농도(PaO_2), 최고 및 최저 동맥혈 탄소 가스 농도($PaCO_2$), 총 산소 투여 일수, 총 인공환기 일수 등을 조사 하였고, 생후

첫 5일 동안 두 군의 호흡기 지표인 MAP, PIP, FiO_2 등을 시간별로 측정하여 각각의 시간에 따른 적분값을 구하여 시간에 따라 누적된 총합(AUC_{MAP} , AUC_{PIP} , AUC_{FiO_2})을 측정하였으며, 생후 5일간 최고 MAP, 최고 PIP, 최고 FiO_2 (MAX_{MAP} , MAX_{PIP} , MAX_{FiO_2})도 역시 측정하여 각각의 평균값들을 두 군 간에 비교하였다.

산모의 임상 변수로는 산모의 분만양식, 산전 스테로이드, $MgSO_4$, ritodrine (Yutopar[®]) 사용 여부, 임신성 고혈압, 전치태반, 당뇨 및 조기 양막파수, 용모 양막염 등의 여부를 조사하였다.

3. 통계분석

수집된 자료에 대한 통계의 분석은 SPSS (Ver. 10.0)를 이용하였고, 구간형 변수에 대해서는 chi-square test를, 연속형 변수에 대해서는 independent

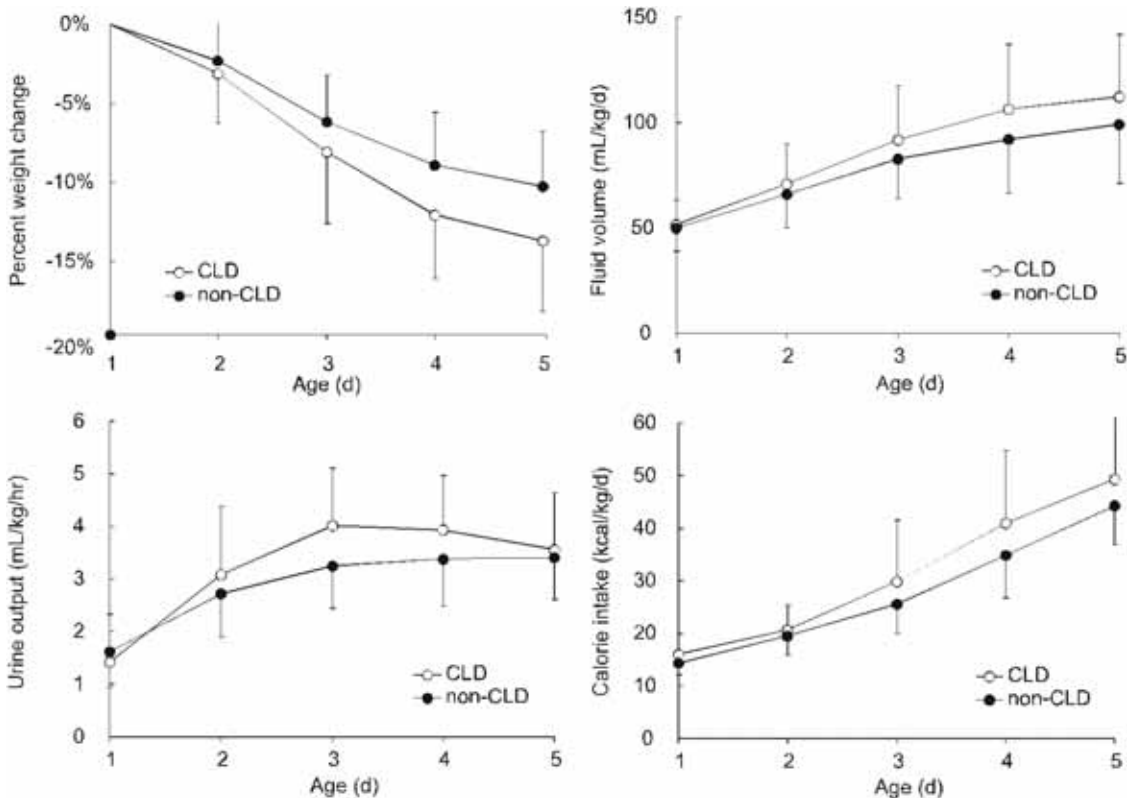


Fig. 1. Comparisons of fluid therapy related parameters. Percent body weight changes, daily fluid volumes, urine outputs and calorie intakes were compared over the first five days of life. There were no significant differences between two groups by repeated measures ANOVA ($P>0.05$).

t-test를 이용하였으며, 시간에 따른 변화를 비교한 변수에 대해서는 repeated measures ANOVA를 사용하였다. 상관관계 분석을 위해 다중 로지스틱 회귀 분석법을 이용하였다. *P* value<0.05 인 경우를 통계상 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 임상 변수의 비교

성별이나 쌍태아, 자궁 내 성장지연 여부에서도 두 군 간에 유의한 차이는 없었으며, 1분 Apgar점수 및 5분 Apgar점수에서도 각각 3.7 ± 1.7 과 3.9 ± 1.8 , 5.1 ± 2.1 과 5.8 ± 1.6 으로 차이는 없었다. 인공 폐표면활성제의 재투여는 CLD군(24명중 13명, 54.2%)에서 non-CLD군(29명중 8명, 27.6%)에 비해 많았으나(*P*=0.049), 흉부 방사선 사진을 비교한 RDS 중증도는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 생후 첫 5일 동안의

출생체중에 대한 체중 감소율이나 체중에 대한 수액 투여량, 시간 당 체중 당 소변량, 체중 당 칼로리량에서도 두 군 간에 유의한 차이는 없었으며(Fig. 1), 생후 첫 5일 동안 투여한 농축 적혈구 및 이노제의 투여 횟수도 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 입원일수는 CLD군이 92.4 ± 29.7 일, non-CLD군이 71.5 ± 22.8 일로 유의한 차이를 보였다. CLD으로의 진행이 의심된 경우 사용된 스테로이드 치료는 CLD군에서 17.0 ± 19.8 일째, non-CLD군에서 12.8 ± 7.6 일째에 시작하였고 사용 기간은 CLD군에서 6.6 ± 8.2 일, non-CLD군에서 3.5 ± 4.1 일로 모두 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 치료기간 중 동반된 합병증으로 IVH는 CLD군이 8명(33.3%), non-CLD군이 7명(24.1%)으로 차이가 없었지만, PVL은 CLD군이 13명(54.2%), non-CLD군이 7명(24.1%)으로 두 군 간에 유의한 차이를 보였다. PDA는 생후 7일 이내에 진단된 것으로 CLD군이 2명(8.3%), non-CLD군이 5명(17.2%)이었고 ROP는 CLD군이 13명(54.2%), non-CLD군이 13명(44.8%)으로 두 군 간에 차이가 없었다. 그 밖에 폐 외 공기 누

Table 1. Clinical Characteristics of Infants

Clinical parameters	CLD (n=24)	Non-CLD (n=29)	<i>P</i> -value
GA (weeks)	28.5 ± 1.7	28.8 ± 2.1	NS
Birth weight (g)	1132.5 ± 229.5	1187.2 ± 161.2	NS
Sex ratio (M:F)	12:12	15:14	NS
Twin	3 (12.5%)	1 (3.4%)	NS
Intrauterine growth retardation	8 (33.3%)	7 (24.1%)	NS
Apgar score at 1 min.	3.7 ± 1.7	3.9 ± 1.8	NS
Apgar score at 5 min.	5.1 ± 2.1	5.8 ± 1.6	NS
Hospital days	92.4 ± 29.7	71.5 ± 22.8	0.006
RDS grade	2.8 ± 1.0	2.6 ± 0.9	NS
Surfactant re-dosing	13 (54.2%)	8 (27.6%)	0.049
No. of red cell transfusion during 5 days	1.21 ± 0.66	1.17 ± 0.47	NS
No. of diuretics infusion during 5 days	1.54 ± 1.56	2.14 ± 2.37	NS
Day when steroid was started	17.0 ± 19.8	12.8 ± 7.6	NS
Duration of steroid use (days)	6.6 ± 8.2	3.5 ± 4.1	NS
Intraventricular hemorrhage	8 (33.3%)	7 (24.1%)	NS
Periventricular leukomalacia	13 (54.2%)	7 (24.1%)	0.025
Pulmonary air leak	0 (0%)	2 (6.9%)	NS
Retinopathy of prematurity	13 (54.2%)	13 (44.8%)	NS
Necrotizing enterocolitis	4 (16.7%)	1 (3.4%)	NS
Patent ductus arteriosus	2 (8.3%)	5 (17.2%)	NS
Pulmonary hemorrhage	2 (8.3%)	1 (3.4%)	NS
Sepsis	4 (16.7%)	1 (3.4%)	NS

Abbreviation : GA, gestational age

출, 괴사성 장염, 폐출혈, 패혈증 등도 두 군 간에 차이가 없었다(Table 1).

산모의 분만양식, 산전 스테로이드 투여 여부, 분만 시 MgSO₄이나 ritodrine (Yutopar[®]) 사용 여부 등에서 두 군 간에 차이가 없었으며, 또한 산모의 과거력 비교를 위해 고혈압, 당뇨, 전치태반, 조기 양막파수 및 용모양막염 등의 병력에 대해 조사하였으나 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 2).

2. 호흡기 변수의 비교

총 인공환기 일수 및 산소 투여 일수는 CLD군이 39.6±30.4일과 66.3±26.9일, non-CLD군이 13.3±7.5일과 23.8±14.6일로 CLD군에서 유의하게 길었다. 생후 첫 5일 동안 시행한 동맥혈가스분석에서 최고 및 최저 동맥혈 pH, 최고 및 최저 동맥혈 산소농도 (PaO₂), 최고 및 최저 동맥혈 탄소 가스 농도(PaCO₂)에서 모두 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. CLD군과 non-CLD군의 AUC_{MAP}과 AUC_{PIP}는 각각 639.8±

142.9 cmH₂O hr와 474.2±148 cmH₂O hr, 1412.2±480.3 cmH₂O hr와 992.7±517.0 cmH₂O hr로 CLD군에서 의미있게 높았으며($p<0.001$), AUC_{FiO₂}는 51.2±15.5 hr와 39.2±15.6 hr으로 CLD군에서 역시 의미있게 높았다($P=0.007$). 그러나 생후 5일 동안 CLD군과 non-CLD군의 MAX_{MAP}는 8.2±2.1과 7.2±1.3 cmH₂O, MAX_{PIP}는 17.1±2.8과 16.0±2.6 cmH₂O, MAX_{FiO₂}는 0.83±0.2와 0.72±1.3으로 두 군 간에 차이가 없었다($P>0.05$). 다시 로지스틱 회귀 분석기법을 이용하여 CLD 발생에 영향을 줄 수 있는 독립변수를 보정한 후에도 AUC_{MAP}는 의미있는 결과를 나타내었다(Table 3).

고 찰

기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia, BPD)은 1967년 Northway 등¹⁾이 미숙아의 호흡곤란증

Table 2. Clinical Characteristics of Mothers

	CLD (n=24)	Non-CLD (n=29)	P-value
Maternal history			
Cesarean section delivery	17 (71%)	22 (76%)	NS
Pregnancy-induced hypertension	6 (25%)	9 (31%)	NS
Placenta previa	0 (0%)	1 (3.4%)	NS
Diabetes mellitus	0 (0%)	1 (3.4%)	NS
PROM or chorioamnionitis	2 (8.3%)	9 (31%)	NS
Antenatal drug use			
Steroid	1 (4.2%)	2 (6.9%)	NS
MgSO ₄	1 (4.2%)	2 (6.9%)	NS
Ritodrine	1 (4.2%)	1 (3.4%)	NS

Abbreviation : PROM, premature rupture of membrane.

Table 3. Respiratory Parameters of Infants

Respiratory parameters	CLD (n=24)	Non-CLD (n=29)	P-value
Duration of assisted ventilation (days)	39.6±30.4	13.3±7.5	0.000
Durations of O ₂ supplementation (days)	66.3±26.9	23.8±14.6	0.000
MAX _{MAP} (cmH ₂ O)	8.2±2.1	7.2±1.3	0.060
MAX _{PIP} (cmH ₂ O)	17.1±2.8	16±2.6	0.139
MAX _{FiO₂}	0.83±0.20	0.72±1.30	0.550
AUC _{MAP} (cmH ₂ O hr)	639.8±142.9	474.2±148.0	0.000
AUC _{PIP} (cmH ₂ O hr)	1412.2±480.3	992.7±517.0	0.004
AUC _{FiO₂} (hr)	51.2±15.5	39.2±15.6	0.007

후군(RDS)에 합병되는 만성 폐질환(CLD)으로 처음 보고한 이래 그 임상적 특징 및 병태생리에 관한 많은 연구가 이루어져 왔지만 아직까지 신생아 특히 미숙아의 집중 치료 시에 동반되는 심각한 문제로 남아있다. 최근 산전과 산후의 스테로이드 투여, 인공환기요법의 발달, 폐표면활성제 투여 등 신생아 집중치료술의 발달로 극소저출생체중아의 생존률이 증가함에 따라 오히려 CLD의 발생률은 상대적으로 증가하고 있다⁶⁾.

발생 빈도는 RDS로 폐표면활성제 투여를 받고 생존한 환자의 40%에서 발생한다고 하며 체중별로는 501-750 g에서 51%, 751-1,000 g에서는 35%에서 발생한다고 한다⁴⁾. 이 연구에서는 신생아 중환자실에 RDS로 입원한 1,500 g 미만의 환자 63명 중 CLD 환자는 24명으로 발생 빈도는 38%였다.

Northway가 1967년 처음 기술할 당시는 RDS로 인공환기요법을 받은 재태연령이 34주 정도 되는 비교적 성숙한 아기들에게서 생후 28일 이상 지속적인 산소공급이 필요하며 흉부 방사선 소견상 전형적인 낭성 변화 및 과팽창이 있는 경우로 BPD를 정의하였다¹⁾. 이 “old” BPD는 높은 흡입산소농도와 기도압에 노출됨으로써 병리학적으로 간질과 폐포의 부종에 이어 지속적인 염증 및 섬유화에 의해 소기도가 손상된 질환을 말한다. 하지만, 극소저출생체중아가 증가하면서 BPD의 정의도 변하게 되었는데 이 “new” BPD는 폐포관의 확장 및 정상 폐포 발달이 되지 않는 것으로 흉부 방사선 소견에서도 과팽창보다는 큰 낭이 드문드문 있는 얼룩덜룩한 가는 레이스 모양의 간질구조를 보인다⁴⁾. 이 새로운 개념의 BPD는 주로 극소저출생체중아에서 생기므로 CLD의 정의도 생후 28일 이상 산소공급이 필요한 것에서 재태연령 36주 이상 산소공급이 필요한 것으로 바꾸는 것이 장기적인 호흡기 질환을 예측하는데 더욱 유용하게 되었다⁷⁾. 본 연구에서도 CLD의 정의를 재태연령 36주에 지속적인 산소공급이 필요한 경우로 하였으며 BPD와 같은 의미로 쓰기로 하였다.

CLD의 병인에 대해서는 아직 명확하게 알려져 있지 않으나 여러 인자가 복합적으로 관련되어 있는데 지금까지 알려진 바로는 폐의 미성숙 자체가 가장 중요한 발병인자로 생각되고 있으며, 이로 인한 호흡부전에 따른 기압상해와 산소독성이 가장 중요한 원인

으로 생각된다^{6, 8)}. 짧은 재태연령의 극소저출생체중아의 폐는 구조적이나 생리적으로 모두 미성숙한 상태에 있으며 폐표면활성제의 부족과 항산화 방어 구조 역시 비활성화된 상태이므로 이들의 생존을 위해서는 산소공급 및 인공환기요법이 불가피하며, 이로 인해 폐손상이 증가되고 결국 CLD를 유발하게 된다⁷⁾. 본 연구에서는 출생 시 이미 결정되는 폐의 미성숙 자체에서 유발되는 요인을 배제하고자 두 군 간에 재태연령 및 출생체중의 차이를 없게 하여 CLD를 유발하는 다른 원인 인자들을 비교하고자 하였다.

CLD는 지연성 호흡 곤란 및 산소요법 의존성을 특징으로 하며 조기 염증 반응에 의한 기도 재형성 (airway remodeling)이 주요 기전으로 알려져 있다⁷⁾. 1975년에 Philip 등은 CLD의 유발인자로 양압환기요법 및 산소독성을 들었으며, 이후 염증 매개체가 더불어 중요한 역할을 한다고 보고 하였다. CLD는 발생에 있어서 다인자 성향을 가지나, 특히 기계호흡에 의한 폐손상을 가장 중요한 인자로 보고 있으며, 폐손상의 종류로는 압력에 의한 손상(barotrauma) 이외에 과다 호흡량에 따른 손상(volutrauma) 및 폐포 허탈에 의한 손상(atelectrauma)을 들 수 있다. 각 유발인자들에 의해 폐 모세혈관의 투과성이 증가하고, 백혈구 화학 주성이 증가하게 되어 엘라스타아제, matrix metalloproteinase (MMP)가 증가하게 되어 폐의 세포 외 기질이 파괴되고 폐 발달의 정지를 가져오게 된다^{9, 10)}. 앞에서 밝힌 바와 같이 CLD의 원인으로 폐의 미성숙이 가장 중요한 인자로 알려져 있는데 Langston 등¹¹⁾이 후기 재태연령의 폐 성숙과 발달에 대해 기술한 바에 의하면 재태연령 16주에서 26-28주는 세관 시기로 2형 상피 세포가 분화되며 원위부 혈관 발달이 주로 일어나고 후에 폐포를 형성할 부위의 간질 세포가 많아지기 시작하는 시기이며, 재태연령 26-28에서 32-36주는 낭성 시기로 폐포 형성의 2차 정점 시기이며 폐포가 형성될 부위에서 원주형 낭이 형성되고 주위의 간질 세포가 현저하게 감소하게 된다. 미숙아는 폐의 성숙에 가장 중요한 시기인 위의 세관 시기 및 낭성 시기에 출생하여 미성숙한 폐가 폐 가스 교환 및 폐포 허탈 방지를 위한 기계호흡, 산소독성, 그리고 염증반응 및 감염반응을 겪게 되고 결국 이에 의해 폐포 및 모세혈관 형성 및 발달에 의한 폐의 성숙이 어려워지고 이로 인한 폐의 발달 정지

및 보상 기전으로 인해 궁극적으로 CLD가 발생하는 것으로 보고되고 있다. 이에 따라 CLD의 폐 조직은 폐포 구조가 크고 단순해지며 폐포 수가 줄고, 이형 모세 혈관 배열, 다양한 간질 세포 증식성 및 섬유증식을 그 특징으로 하며 이는 “new” BPD의 대표적인 기전 및 병리학적 소견으로 기존의 “old” BPD에서 나타나는 심한 기도 상피 세포 손상 및 폐의 과다 팽창, 과다 섬유 증식과 다른 점이다. 이 때 아교질과 엘라스틴의 축적은 폐포의 성장과 발달을 저해하는 요인이며 이러한 양압손상에 의한 섬유증식성 효과는 폐손상을 최소화하려는 노력으로 감소시킬 수 있다.

Hislop 등¹²⁾은 인공환기요법을 받은 환아에서 과거 RDS의 유무와 관계없이 다양한 크기의 폐포들을 관찰하였고, 결국 폐기종화와 과다 팽창 및 폐포 수가 현저히 감소하고 내부 표면적 역시 감소함을 밝혔다. Donald 등¹³⁾은 폐 간질의 병리 소견이 기계 호흡에 이환된 시간의 양에 따라 달라진다고 보고한 바 있다. 인공 양압호흡이 폐손상을 일으키는 기전에 대해서 Dreyfuss 등¹⁴⁾은 폐가 전폐용량을 초과하는 용량으로 팽창되어지면 손상을 받는다고 하였고, Tremblay 등¹⁵⁾은 전폐용량 이상의 호흡용적으로 인공환기를 할 경우(고용량 손상 구간, high volume injury zone) 폐의 구조적 손상뿐만 아니라 TNF- α , IL-1, IL-6 등의 cytokine을 유리하여 염증 반응이 시작되는 것을 보고하였으며, Muscedere 등¹⁶⁾은 정상 기능적 잔기 용량 이하로 환기를 할 경우(저용량 손상 구간, low volume injury zone) 폐포가 주기적으로 열리고 닫히는 과정이 반복됨으로써 염증 반응 및 폐손상이 시작된다고 보고하였다. Jobe 등⁴⁾은 미성숙 폐에 있어서 이 두 구간의 차이가 매우 작아서 인공양압환기에 의한 폐 염증 반응과 손상이 쉽게 일어난다고 보고하였다. 본 연구에서는 모든 환아들이 유량제어, 압력제한형의 인공환기기(flow-controlled, pressure-limited ventilator)로 인공환기를 받았으며, 체적변동 기록법을 이용한 폐기능검사를 시행하지 않아 정확한 호흡용적의 변화를 알 수는 없다. 또한 환기량을 측정 하더라도 주로 문제가 되는 것은 폐의 비균질성으로 인해 폐가 부분적으로 과팽창되는 것이므로 총 호흡용적으로는 실제적인 용적상해를 예측하기 힘들다. 그러나 두 군 간의 기저질환의 중증도가 유사한 것으로 미루어 볼 때 폐의 순응도에는 두 군 간의 차이가 없

다고 추측할 수 있으며, 이 경우 폐 용적의 변화는 주어진 압력에 비례한다고 할 수 있다. 많은 다른 연구에서도 이와 같은 논리로 압력의 변화를 대리 지표로 사용하고 있다.

Thibeault 등¹³⁾은 미숙아에서 인공환기호흡 동안 미성숙한 폐에 가해지는 스트레스에 대한 양적 개념을 시간에 따른 MAP와 FiO₂의 적분값을 점수로 환산하였으며 점수가 높은 경우 폐의 탄력 조직의 용적 밀도 및 양이 증가하고 전폐용량 증가 및 내부 표면적이 감소되었음을 보고하였는데 이는 CLD의 대표적인 병리소견에 해당한다. 즉, 장기적으로 폐 조직에 기계적 스트레스가 가해질 때 폐포낭-관 접합주위가 가장 많은 스트레스를 받게 되고 이에 방어 반응으로 탄력 조직이 과생성되게 되며 폐의 내부 표면적은 폐포중격 형성이 잘 되지 않고 폐포낭의 크기가 증가하여 감소하게 된다. 이때 높은 점수를 나타내는 경우, 즉 기계호흡 시 가해지는 폐 자극에 대한 양적 개념이 높은 경우는 두 가지 가능성, 즉 낮은 MAP와 FiO₂로 장기간 치료한 경우와 높은 MAP와 FiO₂로 단기간 치료한 것이 모두 해당될 수 있다. 그러므로 저자는 인공환기요법에 있어서 일시적으로 높은 PIP나 높은 호흡 회수를 적용하는 것을 피하는 것이 폐의 기계적 손상을 줄일 수 있는 방법이라는 기존의 이론에서 보다 구체적으로 폐에 가해지는 기계적 스트레스에 대한 양적 개념을 세우고 이를 줄일 수 있도록 적용하는 것이 중요하다고 생각하였다. 이에 따라 CLD군과 non-CLD군에 있어서 후향적으로 인공환기호흡 동안 미성숙 폐에 가해진 시간에 따라 누적된 스트레스를 일반적으로 정량화하여 조사했을 때 두 군 간의 차이가 유의할 것이라는 가설 하에 본 연구를 진행한 결과, CLD군과 non-CLD군의 AUC_{MAP}과 AUC_{PIP}, AUC_{FiO₂}는 CLD군에서 의미있게 높았으나, MAX_{MAP}, MAX_{PIP}, MAX_{FiO₂}는 두 군 간에 차이가 없었다. 이로써 CLD의 병태 생리 및 병리 소견을 볼 때 미성숙한 폐가 폐표면활성제 및 산소요법을 통해 폐 순응도가 증가한 이후 지속적인 기계 호흡을 할 경우 일시적인 압력 손상에 의한 폐 손상 보다는 시간에 따른 총 스트레스가 누적되어 폐의 성숙이 정지되는 병리 소견을 초래하기 때문이라고 생각되며, 이는 일시적으로 높은 MAP 및 FiO₂를 피하는 것보다는 기계 호흡 시 시간에 따라 가해지는 총 스트레

스 양이 폐손상의 더 중요한 인자로 이해되어야 함을 설명할 수 있다. 앞서 언급한대로 미성숙 폐에 있어서 저용량 및 고용량 손상구간의 차이가 매우 작기 때문에 일반적으로 그리 높지 않다고 여겨지는 PIP나 MAP에서도 지속적인 양압환기가 유지된다면 폐손상이 일어날 수밖에 없다고 할 수 있다.

또한 Edwards 등¹⁷⁾은 40% 이상 고농도 산소를 오래 투여할수록 CLD의 발생빈도를 높인다고 하였는데 본 연구에서도 고농도 산소를 오래 투여한 군에서 CLD가 유의하게 더 많이 발생하였다.

생후 첫 5일 동안 시행한 동맥혈 가스분석에서 최고 및 최저 동맥혈 pH, 최고 및 최저 동맥혈 산소 농도(PaO₂), 최고 및 최저 동맥혈 이산화탄소 가스 농도(PaCO₂)에서 모두 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. Kraybill 등¹⁸⁾은 낮은 PaCO₂를 보일수록 과다 호흡 및 과도 팽창을 의미하는 것으로 CLD를 일으키는 중요 인자가 될 수 있다고 하였으나 본 연구에서는 매우 제한적으로 PaCO₂를 치료범위에 유지하려고 노력하였으며, 이로 인해 두 군 간에 유의한 차이는 보이지 않았다.

Chen 등¹⁹⁾은 남아에서 BPD가 더 많다고 하였으며, Korhonen 등²⁰⁾은 출생체중, 재태연령 외에 남아, 농축적혈구 수혈 등이 BPD와 연관이 있다고 하였는데 이는 더 작고 상태가 좋지 않은 극소저출생체중아에서 혈액검사를 위한 혈액손실이 더 심각했기 때문에 더 많이 수혈을 받았다고 생각된다. 본 연구에서는 성별이나 쌍태아에 유의한 차이는 없었으며, 생후 5일 동안의 농축적혈구 수혈과도 연관성은 없었다. 또한 자궁 내 성장지연이 있던 환아에서 그렇지 않은 환아보다 폐질환으로부터 훨씬 더 늦게 회복되기 때문에 CLD로 이환될 확률이 많다고 보고하고 있는데 역시 본 연구에서는 유의한 차이는 없었다.

출생 시 흉부 방사선 사진이 RDS의 중증도와 연관이 있다는 보고가 있지만²¹⁾, Moya 등²²⁾은 CLD의 진행과는 직접적인 연관성이 없다고 보고하고 있으며 이는 폐표면활성제의 투여로 인해 대부분 생후 7일이면 폐가 호전을 보이므로 이후에 나타나는 흉부방사선상의 이상이 CLD로의 진행 여부를 더 잘 반영할 것으로 보인다. 본 연구에서도 출생 시의 흉부 방사선 사진을 비교한 RDS 중증도는 두 군 간에 유의한 차이가 없었으며 생후 7일에 시행한 흉부 방사선 사진

은 비교하지 못하였다.

Van Marter 등²³⁾은 출생 초기의 과다한 수액 및 콜로이드용액의 공급이 동맥관 개존증 및 폐부종을 유발하고 BPD 발생에 직접적인 영향을 주는 것으로 보고하고 있으나, 이는 BPD군이 non-BPD군에 비해서 더 생리적 조건이 나쁘기 때문에 더 많은 수액이나 콜로이드용액이 사용된 것으로 PDA도 BPD가 더욱 심한 환아에서 더 많이 발생하였다고 다른 저자들은 보고하고 있다. 저자들도 본 연구에서 생후 첫 5일 동안의 체중에 대한 수액 투여량, 시간 당 체중 당 소변량 등은 모두 두 군 간에 유의한 차이가 없었으며 생후 첫 5일 동안의 출생체중에 대한 체중 감소율이나 이뇨제의 사용 역시 통계적으로 유의하지는 않았다. 또한, 칼로리량에서도 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 한편, Ryan 등²⁴⁾은 출생 초기에 영양 공급이 부족할 경우 항산화 방어 기전이 깨져 CLD 발생에 기여한다고 보고하고 있으며, Darlow 등²⁵⁾은 비타민 A가 부족할 경우 그렇지 않은 환아보다 BPD로 발전될 위험이 많다고 보고하고 있다.

출생 후 초기 스테로이드의 투여가 미숙아에서 CLD로의 이환을 줄이며, 산소투여 혹은 호흡기 치료 기간을 감소시키고 방사선 소견에도 영향을 미칠 수 있다고 보고하고 있지만^{27, 28)}, Stark 등²⁶⁾은 미숙아에서의 초기 스테로이드 투여가 CLD 발생에 영향을 주지 않으며 오히려 장천공이나 성장을 저해한다고 하고 있으며 Mammel 등²⁷⁾은 단기적 합병증으로 폐혈증, 고혈압, 고혈당증이 잘 생긴다고 하며, 장기적 합병증으로 신경학적 발달 지연이나 뇌성마비 등을 유발할 수 있다고 보고하고 있다. 본 연구에서도 CLD로의 이환을 염두에 두고 예방차원에서 스테로이드를 투여하였는데, 사용된 스테로이드의 시작 시기나 투여 기간에 있어서 CLD군과 non-CLD군 간에 유의한 차이는 없었다.

최근 용모양막염과 관련된 폐의 염증이 CLD 발생과 관련이 있다는 보고가 많다. 특히, 이들은 호흡곤란증후군의 병력이 없고 인공환기 및 산소투여를 거의 받지 않았던 미숙아들에서 CLD가 발생하는 예를 자주 경험하였고 그런 경우에 많은 예에서 *Ureaplasma urealyticum* 폐렴이나 용모양막염의 병력이 있어 CLD 발생과 감염의 연관성에 대해서 많이 연구가 되고 있다. 또한 Speer 등²⁸⁾은 출생 전 자궁 내 염증이

정상 폐포화와 폐혈관 발달에 영향을 미쳐 미숙아에서 CLD 발생을 증가시킨다고 보고하고 있다. Fujimura 등²⁹⁾은 나중에 CLD가 발생하였던 미숙아들의 출생 직후의 기관흡입액에서 백혈구 엘라스타제의 농도가 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있음을 관찰하였고, Yoon 등³⁰⁾은 후에 CLD가 발생한 미숙아들의 IL-6, IL-1, TNF- α , IL-8의 양수 내 농도가 증가되어 있음을 관찰하였는데 이는 자궁 내 염증이 CLD의 발생과 관련이 있음을 보여주는 증거였으며, Matsuda 등³¹⁾은 괴사성 재태혈관염이 CLD와 관계가 있다고 하였다. 또한 Rojas 등³²⁾은 출생 후 병원 내 감염으로 인한 폐혈증을 CLD의 중요한 변수로 보았지만, 본 연구에서는 환아나 산모에서의 감염과 CLD 발생의 유의성을 찾을 수 없었는데, 이는 항생제의 사용으로 균 배양 양성률의 저하가 원인일 것으로 생각되고 있다. 출생 전 스테로이드 투여가 동물 실험에서 폐의 성숙을 촉진 시켰으며, 저출생체중아에서 출생 후 배아 기질의 출혈을 감소시킨다는 보고가 있다. 또한 미국 National Institutes of Health에서는 산전 스테로이드 투여가 미숙아에서 사망률과 호흡곤란증 및 뇌실내출혈을 감소시키며 미숙아를 출생하는 산모에게 투여하도록 하고 있다. 하지만, 본 연구에서는 유의한 의미가 없었으며 그 밖에 산모에서는 유의한 변수를 발견할 수 없었다.

본 연구에서는 폐손상에 영향을 주는 여러 인자가 두 군 간에 유사하게 나타나 기압상해에 의한 차이를 비교하는데 유리하게 작용하였으며, 결론적으로 기압상해에 의한 폐손상은 RDS 환아에 있어서 CLD를 초래하는데 큰 영향을 준다. 그러나 단편적인 최고 MAP나 PIP 보다는 시간에 따라 누적되는 기압상해가 더 의미있는 인자라고 생각되며, 이러한 폐의 비가역적인 손상을 막기 위해서는 CLD의 병리 기전을 명확히 규명하는 것이 시급하다고 할 것이다.

요 약

목적 : 신생아의 만성폐질환(CLD)의 발생에 영향을 주는 중요한 요인으로 기압상해 및 산소독성을 들 수 있다. 연구자는 단편적인 최대흡기압이나 평균기도압보다 시간대에 따라 지속적으로 받는 기압상해가

누적되어 CLD가 발생할 것이라는 가설 하에 본 연구를 시행하였다.

방법 : 교정연령 36주까지 산소를 필요로 하였던 신생아 호흡곤란증 환자 24명(재태연령 28.5 ± 1.7 주, 출생체중 1132.5 ± 229.5 g)을 연구군(CLD)으로 하였고 산소 및 호흡기 치료를 받았던 RDS 환자 중 교정연령 36주 이전에 산소 투여를 중단한 환자 29명(재태연령 28.8 ± 2.1 주, 출생체중 1187.2 ± 161.2 g) ($P > 0.05$)을 대조군으로 하였다. 두 군 간에 성비, Apgar score, 산전 스테로이드 투여, MgSO₄ 투여, 조기양막 파수, 용모양막염, 생후 5일간의 체중변화, 체중 당 수액량, 체중 당 배뇨량, 체중 당 칼로리량, 동맥혈 pH, 동맥혈 산소농도, 동맥혈 탄소가스농도, 폐출혈, 동맥관 개존증 및 방사선학적 RDS 중증도, 스테로이드 치료 등은 차이가 없었으며 호흡기 치료기간(39.6 ± 30.4 일 vs. 13.3 ± 7.5 일), 산소투여기간(66.3 ± 26.9 일 vs. 23.8 ± 14.6 일), 입원기간(92.4 ± 29.7 일 vs. 71.5 ± 22.8 일), 폐표면활성제 재투여 빈도 등은 CLD군에서 대조군에 비해 월등히 높았다. 두 군의 호흡기 지표를 생후 첫 5일간 시간별로 측정하여 최대흡기압(PIP), 평균기도압(MAP), 흡입산소농도(FiO₂)의 시간에 따른 적분값(AUC_{MAP}, AUC_{PIP}, AUC_{FiO₂})을 구하여 그 평균값을 두 군 간에 비교하였다. CLD 발생에 영향을 줄 수 있는 의미있는 인자들을 다중 로지스틱 회귀 분석법을 이용하여 통계 분석하였다.

결과 : CLD와 대조군의 AUC_{MAP}와 AUC_{PIP}는 각각 639.8 ± 142.9 cmH₂O hr vs. 474.2 ± 148 cmH₂O hr, 1412.2 ± 480.3 cmH₂O hr vs. 992.7 ± 517.0 cmH₂O hr 로 CLD군에서 의미있게 높았으며($P < 0.05$) AUC_{FiO₂}는 51.2 ± 15.5 vs. 39.2 ± 15.6 으로 CLD군에서 역시 의미있게 높았다($P < 0.05$). 그러나 생후 5일 동안 CLD군과 대조군의 최고 MAP는 8.2 ± 2.1 cmH₂O vs. 7.2 ± 1.3 cmH₂O, 최고 PIP는 17.1 ± 2.8 cmH₂O vs. 16.0 ± 2.6 cmH₂O, 최고 FiO₂는 0.83 ± 0.2 vs. 0.72 ± 1.3 으로 두 군 간에 차이가 없었다($P > 0.05$). CLD 발생에 영향을 줄 수 있는 독립변수를 보정한 후에도 AUC_{MAP}는 의미있는 결과를 나타내었다.

결론 : 기압상해에 의한 폐손상은 RDS 환아에 있어서 CLD를 초래하는데 큰 영향을 준다. 그러나 단편적인 최고 PIP나 최고 MAP 보다는 시간에 따라 누적되는 기압상해가 더 의미있는 인자라고 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
- 2) 김병일, 장윤실, 손동우, 한혜경, 최중환, 윤종구. 기관지폐이형성증의 유발 요인 및 예후. *소아과* 1994; 37:78-88.
- 3) 박현주, 조창이, 최영륜. 기관지폐이형성증의 유발 인자 및 예후. *대한신생아학회지* 1999;6:8-15.
- 4) Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998;53: 81-94.
- 5) Bomsel F. [Radiologic study of hyaline membrane disease: 110 cases]. *J Radiol Electrol Med Nucl* 1970;51:259-68.
- 6) Northway WH, Jr. An introduction to bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1992;19:489-95.
- 7) Sweet DG, Halliday HL, Warner JA. Airway remodelling in chronic lung disease of prematurity. *Paediatr Respir Rev* 2002;3:140-6.
- 8) Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Improved survival accounts for most, but not all, of the increase in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1992;90:663-8.
- 9) Donn SM, Sinha SK. Can mechanical ventilation strategies reduce chronic lung disease? *Semin Neonatol* 2003;8:441-8.
- 10) Philip AG. Oxygen plus pressure plus time: the etiology of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1975;55:44-50.
- 11) Langston C, Thurlbeck WM. Lung growth and development in late gestation and early postnatal life. *Perspect Pediatr Pathol* 1982;7:203-35.
- 12) Hislop AA, Wigglesworth JS, Desai R, Aber V. The effects of preterm delivery and mechanical ventilation on human lung growth. *Early Hum Dev* 1987;15:147-64.
- 13) Thibeault DW, Mabry SM, Ekekezie II, Truong WE. Lung elastic tissue maturation and perturbations during the evolution of chronic lung disease. *Pediatrics* 2000;106:1452-9.
- 14) Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294-323.
- 15) Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99:944-52.
- 16) Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1327-34.
- 17) Edwards DK, Dyer WM, Northway WH, Jr. Twelve years' experience with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1977;59:839-46.
- 18) Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *J Pediatr* 1989;115:115-20.
- 19) Chen SJ, Vohr BR, Oh W. Effects of birth order, gender, and intrauterine growth retardation on the outcome of very low birth weight in twins. *J Pediatr* 1993;123:132-6.
- 20) Korhonen P, Tammela O, Koivisto AM, Laippala P, Ikonen S. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1999; 54:245-58.
- 21) Breyssem L, Smet MH, Van Lierde S, Devlieger H, De Boeck K. Bronchopulmonary dysplasia: correlation of radiographic and clinical findings. *Pediatr Radiol* 1997;27:642-6.
- 22) Moya MP, Bisset GS, III, Auten RL, Jr., Miller C, Hollingworth C, Frush DP. Reliability of chest x-ray for the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Radiol* 2001;31:339-42.
- 23) Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr* 1990;116:942-9.
- 24) Ryan SW, Nycyk J, Shaw BN. Prediction of chronic neonatal lung disease on day 4 of life. *Eur J Pediatr* 1996;155:668-71.
- 25) Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD000501.
- 26) Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright LL, Shankaran S, Donovan EF, Oh W, Bauer CR, Saha S, Poole WK, Stoll BJ. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 2001;344:95-

- 101.
- 27) Mammel MC, Green TP, Johnson DE, Thompson TR. Controlled trial of dexamethasone therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 1983;1:1356-8.
- 28) Speer CP. New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. *Biol Neonate* 2001;79:205-9.
- 29) Fujimura M, Kitajima H, Nakayama M. Increased leukocyte elastase of the tracheal aspirate at birth and neonatal pulmonary emphysema. *Pediatrics* 1993;92:564-9.
- 30) Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, Kim BI. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:825-30.
- 31) Matsuda T, Nakajima T, Hattori S, Hanatani K, Fukazawa Y, Kobayashi K, Fujimoto S. Necrotizing funisitis: clinical significance and association with chronic lung disease in premature infants. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1402-7.
- 32) Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995;126:605-10.