

생후 첫 1주간 기계적 환기요법을 받는 극소 저출생 체중아에서 기관지 폐이형성증 발생의 조기 예측

연세대학교 의과대학 소아과학교실

최은나 · 남궁란 · 구회경 · 박민수 · 박국인 · 이 철

= Abstract =

Early Prediction of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants with Mechanical Ventilation in the First Week of Life

Eun Na Choi, M.D., Ran Namgung, M.D., Hoe Kyoung Koo, M.D.,
Min Soo Park, M.D., Kook In Park, M.D. and Chul Lee, M.D.

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

Purpose : Multifactorial in pathogenesis, bronchopulmonary dysplasia is difficult to predict based on any single factor, especially early in life. We evaluated clinical and ventilatory parameters in the first week of life, and their combinations were tested for early prediction of BPD.

Methods : Eighty-one very low birth weight (VLBW) infants born at gestational ages <32 weeks and mechanically ventilated for at least first 7 days were selected and classified into BPD (n=48, radiological findings and oxygen dependency at postconceptional age of 36 weeks) and non-BPD (n=33) groups. Clinical and ventilatory parameters on days 1, 4 and 7 were analyzed. Chi-square and t-test were used to compare individual variables between two groups. Multiple logistic regression analysis was done to identify risk factors for BPD.

Results : The mean gestational age and birth weight were lower in BPD group. In multivariate analysis, significant risk factors that predict BPD were gestational age<30 weeks (OR 0.112, 95% CI 0.016-0.767), maximum MAP ≥ 4.5 on day 7 (OR 3.982, 95% CI 1.046-15.162) and maximum FiO₂ ≥ 0.3 on day 7 (OR 7.626, 95% CI 1.570-37.054). The combination of these factors for prediction of BPD had a 79% positive predictive value with an 85% sensitivity.

Conclusion : A number of clinical and ventilatory parameters in combination (gestation, maximum MAP and FiO₂ on day 7) can predict BPD in VLBW infants early in life with a relatively high sensitivity and positive predictiveness. With early identification of infants prone to BPD, the clinicians may resort to more active measures to minimize lung injury and to prevent BPD. (*J Korean Soc Neonatol 2005;12:150-157*)

Key Words : Bronchopulmonary dysplasia, Very low birth weight infant, Risk factors

책임저자: 남궁란, 서울특별시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02)2228-2058, Fax: 02)393-9118
E-mail: ranng@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

기관지 폐이형성증(Bronchopulmonary dysplasia, BPD)은 극소 저출생 체중아의 이환율과 사망률의 중요한 원인으로 기계적 환기요법과 산소 치료를 받은 미숙아에서 발생하는 후천성 만성 폐질환으로 알려져 있으며, 이는 1967년 Northway 등¹⁾에 의해 처음 기술되었다. 폐표면 활성제의 도입과 기계적 환기요법의 발달로 미숙아의 생존율은 급격히 호전되었으나, BPD의 발생은 오히려 증가하고 있는 실정이다. BPD의 병인에 관한 실험적 연구에서 양수²⁾ 및 기관지폐 세척액^{3, 4)}에서 생후 초기의 호중구와 염증성 사이토카인의 증가가 폐 발달의 장애를 유발하여 BPD가 초래됨이 보고 되었다. 그러나 이러한 실험적 연구는 임상에서 BPD의 예견과 고협군의 치료에 실제적으로 이용할 수 없는 문제점이 있다.

BPD는 주로 기계적 환기요법과 산소 치료를 받은 미숙아에서 발생하기 때문에 압력 상해와 산소 독성이 BPD 병인에 결정적인 요인으로 보고 되었으며⁵⁾, 여러 연구에서 감염^{3, 6-8)}, 동맥관 개존증과 수액 과다 투여에 의한 폐부종⁹⁻¹²⁾, 영양 부족^{13, 14)} 등이 BPD 위험 인자로 보고 되었다. 그러나, 출생 후 장기간 기계적 환기요법을 받는 극소 저출생 체중아에서 BPD 발생의 조기 예측과 치료가 매우 중요함에도 불구하고, 이들에서 생후 초기의 호흡기 지표와 기타 인자의 조합으로 BPD 발생을 예측하고자 한 연구는 적다¹⁵⁾. 이에 저자들은 인공호흡기 치료를 받는 극소 저출생 체중아에서 BPD 위험 인자를 조사하고, 생후 첫 7일 내의 호흡기 지표 및 기타 인자로 BPD 위험도를 알고자 본 연구를 시행하였다.

대상과 방법

2000년 3월부터 2005년 2월까지 연세의대 세브란스병원 신생아 집중치료실에 입원한 재태 연령 32주 미만의 극소 저출생 체중아 중 생후 첫 7일간 기계적 환기요법을 받은 81명의 환아를 대상으로 하여, 이들

을 BPD군(48명)과 non-BPD군(대조군, 33명)으로 분류하였다. 기관지 폐이형성증의 진단은 Jobe과 Bancalari¹⁶⁾에 의한 진단 기준인 적어도 생후 28일 동안 산소 치료를 요하고, Ogawa 등¹⁷⁾에 의한 분류법을 참조하여 교정 주수 36주에 흉부 방사선 소견에서 폐간질 기종, 폐의 과팽창, 낭성 변화 및 섬유화 등의 BPD의 특징적 방사선 소견을 보인 경우로 하였다. BPD로 진단된 환아는 Jobe과 Bancalari¹⁶⁾에 의한 분류법에 따라 생후 28일 동안 산소 치료를 요하고 수태후 연령 36주 혹은 퇴원 시점 중 빠른 시기에 산소 치료를 받고 있지 않는 경우를 경증, 흡입 산소 농도가 30% 미만인 경우를 중등증, 흡입 산소 농도가 30% 이상 혹은 기계적 환기요법을 필요로 하는 경우를 중증으로 분류하였다.

BPD 군과 non-BPD 군으로 나눈 81명의 대상 환자의 산모 특징 비교에서 산모의 조기 양막 파수, 용모양막염, 임신 중독증, 산전 스테로이드 사용, 호중구수와 C-반응성 단백 양성은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다.

각 환자의 임상 특징과 생후 1일, 4일 및 7일 쯤의 인공 호흡기 지표 중 적어도 6시간 이상 지속된 최대 호흡기 지표, 즉 최대 흡기압(peak inspiratory pressure, PIP), 최대 호기말 양압(positive end-expiratory pressure, PEEP), 최대 평균 기도내 압력(mean airway pressure, MAP), 최대 흡입 산소 농도(FiO₂)와 최대 분당 호흡 수(respiratory rate, RR)를 조사하였다. 자료의 통계 분석은 SPSS program (ver. 11.5)을 이용하였다. 통계 처리는 범주형 변수의 비교에 대해서는 Chi-square test, 연속형 변수에 대해서는 t-test를 이용하였고, 여기에서 나온 유의한 변수들을 민감도와 특이도를 고려하여 판단 점수(cut off value)를 정하여 독립 변수를 추출하였다. 이를 단변수 및 다변수 로지스틱 회귀 분석기법을 이용하여 BPD 발생의 위험도 및 통계학적 의미가 있는 독립 변수를 점수화(1, 2)하고, 이를 통해 BPD를 예측하고자 하였다. P-value가 0.05 미만인 경우를 통계 상 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

재태 연령과 출생 체중은 BPD군에서 유의하게 적었으며($P<0.001$), 남녀비, 분만 방법과 재태 기간에 대한 체중이 10백분위수 미만인 부당 경량아(small for gestational age, SGA)는 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 1분과 5분 Apgar 점수는 BPD 군에서 유의하게 낮았으며($P<0.001$), 출생 직 후 기도 삽관과 폐표면 활성제 투여 및 폐표면 활성제 투여 횟수는 BPD 군에서 더 많았다. 두 군 간에 동맥관 개존증이 생후 7일 이내에 진단된 경우, grade III 이상의 뇌실내 출혈, 뇌실 주위 백질 연화증, 괴사성 장염, 감

염, 호중구 수와 C-반응성 단백 수치, 폐렴과 폐출혈, 무호흡 등은 차이가 없었다. 인공환기요법의 기간 및 산소 투여 일수, 입원 기간은 BPD군에서 현저하게 길었다($P<0.001$)(Table 1).

2. 호흡기 지표의 비교

BPD 군과 non-BPD 군에서 생후 1일, 4일과 7일의 적어도 6시간 이상 지속된 최대 호흡기 지표, 즉 PIP, PEEP, MAP, RR, FiO_2 를 비교하였다(Table 2). 생후 1일째 인공 호흡기 지표 중 최대 RR과 최대 FiO_2 가 BPD군에서 의미 있게 높았다($P<0.05$). 생후 4일째 호흡기 지표 중에는 최대 RR과 최대 FiO_2 및 최대 MAP가 BPD 군에서 유의하게 높았다. 생후 7일째의 호흡기 지표 비교에서는 최대 PIP, 최대 MAP, 최대 RR 및 최대 FiO_2 가 BPD 군에서 유의하게 높았다($P<0.05$).

Table 1. Subject Characteristics

	BPD (48)	non-BPD (33)	<i>P</i>
Gestational age (weeks)	27.3±1.6	29.3±1.5	<0.001
Birth weight (g)	938.9±195.7	1214.2±182.5	<0.001
Gender (male)	27	17	NS
Delivery type (NSVD)	15	12	NS
SGA	2	2	NS
1min Apgar score	2.2±1.6	3.8±1.9	<0.001
5min Apgar score	4.0±1.9	5.7±1.7	<0.001
Intubation in the delivery room	47	24	0.001
HMD	45	26	0.044
No. of surfactant administration	1.8±0.9	1.2±0.8	0.002
first-surfactant administration (minutes)	147.7±75.1	190.0±148.7	NS
PDA within 1st week	22	9	NS
IVH (≥Grade III)	2	0	NS
PVL	7	2	NS
NEC	3	1	NS
Infection within 1st week	28	21	NS
Pneumonia within 1st week	19	11	NS
Pulmonary hemorrhage	9	3	NS
WBC count (day 1) (/uL)	17883±2613	11506±1459	NS
CRP (+) within 1st week	6	6	NS
Apnea	48	31	NS
Assisted ventilation (days)	31.2±17.5	10.7±4.4	<0.001
O ₂ supply (days)	59.6±20.3	22.3±11.7	<0.001
Hospital days	91.8±22.9	59.9±12.5	<0.001

Abbreviations : BPD, bronchopulmonary dysplasia; SGA, small for gestational age; HMD, hyaline membrane disease; PDA, patent ductus arteriosus; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; NEC, necrotizing enterocolitis; CRP, C-reactive protein; NS, not significant

3. BPD 발생의 위험 요인

환아의 임상적 특징 중 생후 7일 이내 평가 가능하면서 통계학적 유의성을 가진 인자는 7가지였으며, 생후 1, 4, 7일의 인공 호흡기 지표 중 통계학적 유의성을 가진 인자는 9가지였다. 전체 16가지 인자 중 단변수 로지스틱 회귀분석을 통해 재태 연령 30주 미만, 출생 체중 1,000 g 미만, 3점 이하의 1분 Apgar

Table 2. Ventilator Parameters on Day 1, Day 4 and Day 7 in BPD and Non-BPD Groups

Maximum value	BPD (48)	non-BPD (33)	P
Day 1			
PIP (mmH ₂ O)	14.02±2.61	13.67±2.39	NS
PEEP (mmH ₂ O)	4.23±0.72	4.12±0.70	NS
MAP (mmH ₂ O)	6.69±1.19	6.19±1.33	NS
RR (/min)	35.42±10.66	30.18±10.42	0.031
FiO ₂	0.68±0.24	0.56±0.20	0.025
Day 4			
PIP (mmH ₂ O)	12.06±2.49	11.45±2.37	NS
PEEP (mmH ₂ O)	4.25±0.70	4.15±0.62	NS
MAP (mmH ₂ O)	5.46±1.24	4.92±0.94	0.035
RR (/min)	20.94±10.56	13.52±7.19	0.001
FiO ₂	0.39±0.16	0.32±0.09	0.025
Day 7			
PIP (mmH ₂ O)	11.42±2.54	10.27±1.72	0.027
PEEP (mmH ₂ O)	4.23±0.69	3.94±0.83	NS
MAP (mmH ₂ O)	5.21±1.10	4.50±0.98	0.004
RR (/min)	18.52±8.59	11.28±4.61	<0.001
FiO ₂	0.36±0.14	0.27±0.06	0.001

Abbreviations : PIP, peak inspiratory pressure; PEEP, positive end-expiratory pressure; MAP, mean airway pressure; RR, respiratory rate; NS, not significant

Table 3. Risk Factors for BPD (Univariate Analysis)

Risk factors	BPD	non-BPD	P	OR	95% CI
Gestational age<30 weeks	45	22	0.004	0.133	0.034-0.527
Birth weight<1,000 g	28	4	<0.001	0.099	0.030-0.325
1 Apgar≤3	39	16	0.003	0.217	0.080-0.588
5 Apgar≤5	35	14	0.007	0.274	0.107-0.700
Surfactant≥2	29	11	0.018	3.053	1.209-7.710
Max. FiO ₂ (Day 4)≥0.35	27	10	0.023	2.957	1.160-7.541
Max. MAP (Day 7)≥4.5	36	13	0.002	4.615	1.774-12.009
Max. FiO ₂ (Day 7)≥0.3	35	12	0.001	4.712	1.817-12.220

Abbreviation : OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence intervals

점수, 5점 이하의 5분 Apgar 점수, 2회 이상의 폐표면 활성제 투여, 생후 4일째 최대 FiO₂가 0.35이상, 생후 7일째 최대 MAP가 4.5이상인 경우와 최대 FiO₂가 0.3이상인 경우가 BPD 발생에 유의한 위험 요인이었다(Table 3).

이들 8가지 위험 요인을 다변수 로지스틱 회귀분석으로 분석하였을 때, 재태 연령 30주 미만(odds ratio [OR] 0.112, 95% confidence intervals [CI] 0.016-0.767, *P*=0.026), 생후 7일째 최대 MAP가 4.5이상인 경우(OR 3.982, 95% CI 1.046-15.162, *P*=0.002)와 생후 7일째 최대 FiO₂가 0.3이상인 경우(OR 7.626, 95% CI 1.570-37.054, *P*=0.001)가 유의한 위험 요인으로 나타났다. 출생 체중 1,000 g 이상 군을 1,000 g 미만군과 비교할 때 BPD 발생은 감소하는 경향으로, 경계적 의의가 있었다(OR 0.180, 95% CI 0.032-1.009, *P*=0.051)(Table 4).

4. BPD 발생의 예측도

다변수 분석을 통한 BPD 발생에 유의한 3가지 위험 요인, 즉 재태 연령 30주 미만, 생후 7일째 최대 MAP와 최대 FiO₂로 예측도를 알아본 결과 ROC 곡선은 Fig. 1과 같이 나타났으며, 민감도는 85%, 특이도는 67%, 양성 예측도는 79%, 음성 예측도는 76%였다(BPD=0.375-2.446GA+1.619MAP+1.995FiO₂, *P*<0.001).

이 3가지 요인을 점수화하여 재태 연령 30주 미만을 1점, 30주 이상을 2점, 생후 7일째 최대 MAP가 4.5 미만을 1점, 4.5 이상을 2점, 그리고 생후 7일째 최대 FiO₂가 0.3 미만을 1점, 0.3 이상을 2점으로 하여

Table 4. Risk Factors for BPD (Multivariate Analysis)

Risk factors	BPD	non-BPD	P	OR	95% CI
Gestational age<30 weeks	45	22	0.026	0.112	0.016-0.767
Birth weight<1,000 g	28	4	0.051	0.180	0.032-1.009
1 Apgar3	39	16	0.299	0.267	0.022-3.230
5 Apgar≤5	35	14	0.809	1.345	0.121-14.917
Surfactant≥2	29	11	0.168	2.740	0.654-11.473
Max. FiO ₂ (Day 4)≥0.35	27	10	0.726	0.740	0.138-3.973
Max. MAP (Day 7)≥4.5	36	13	0.002	3.982	1.046-15.162
Max. FiO ₂ (Day 7)≥0.3	35	12	0.001	7.626	1.570-37.054

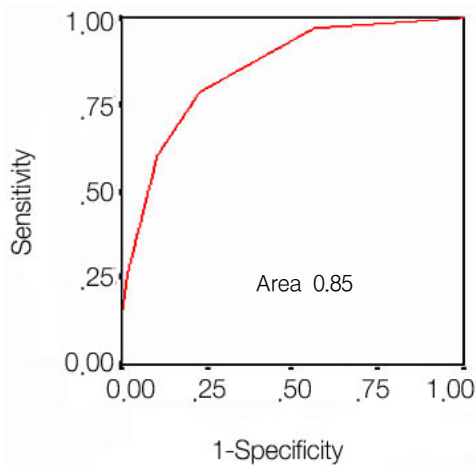


Fig. 1. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve of predictability for BPD with gestational age, maximum MAP and FiO₂ at day 7.

판단 점수(cut off value)를 5점으로 하였을 때, BPD 예측에 대한 민감도는 92%, 특이도는 55%, 양성 예측도는 76%, 음성 예측도는 82%였다(OR 13.200, 95% CI 3.852-45.239, $P<0.001$).

고 찰

신생아 집중 치료의 발달로 미숙아의 생존률이 증가하였으나 극소 저출생 체중아에서 BPD의 발생은 감소하지 않고 있으며, 이런 환아들의 치료 성적을 향상시키기 위해 BPD의 병태생리와 원인, 위험 요인, 예방법과 치료에 관한 많은 연구가 이루어졌다. BPD 이환률은 재태 연령과 반비례하며, 따라서 폐의 미성숙이 BPD 병인에 매우 중요하다. 미성숙한 폐에 기

계적 환기, 산소 등에 의한 폐 손상으로 폐의 섬유화와 비정상적인 발달이 일어난다. 항산화제는 임신 말기에 발달하기 때문에 폐 손상은 산소 대사과정에서 생기는 자유기(free radical)의 발생에 의하며¹⁸⁾, 반응성 산소 대사물질은 효소 산화, DNA 합성 억제, 폐표면 활성제의 합성 감소, 지질 과산화(lipid peroxidation), 그리고 염증 세포에 대한 화학주성 인자(chemotactic factor)로 작용한다¹⁹⁾. 기계적 환기요법과 관련된 폐 손상은 폐포의 불안정으로 인한 무기폐와 국소적인 폐포 과팽창을 일으키는 압력 상해 및 용적 상해가 주 원인이며²⁰⁾, 폐표면 활성제의 조기 투여는 균등한 폐포 확장을 유도하여 기계적 환기 요법으로 인한 폐 손상을 감소시키는데 도움이 된다²¹⁾. 기타 감염, 폐렴, 동맥관 개존증 등이 BPD의 병태생리에 관계됨이 보고되었으며²²⁾, 최근 Hernandez-Ronquillo 등¹⁵⁾은 후기 폐혈증(OR 7.29, 95% CI 1.61-35.8, $P=0.002$)과 2번 이상 반복되는 폐혈증(OR 7.60, 95% CI 1.46-44.6, $P=0.004$)을 BPD의 위험 인자로 보고하였다. 이러한 임상적 지표 외에 Srisuparp 등²³⁾은 생후 6시간 이내에 폐표면 활성제 투여 후 첫 번째 동맥혈 가스 분석과 호흡기 지표를 통해 10 cmH₂O·mmHg-1 이상의 산소 지수(Oxygen index, OI) (OR 2.4, 95% CI 1.0-5.6, $P=0.05$)와 300 mmHg 이상의 폐포-동맥 간 산소 경사도(A-a DO₂) (OR 2.7, 95% CI 1.3-5.8, $P=0.01$)가 BPD 발생의 위험 인자임을 보고하였고, OI가 1 cmH₂O·mmHg-1 증가함에 따라 BPD 위험은 9% 증가하고 A-a DO₂가 50 mmHg 증가함에 따라 BPD 위험은 16% 증가하여 조기 폐질환의 중증도가 향후 BPD 발생과 연관되어 있음을 보고하였다. 그러나, 기계적 환기요법을 받는 환아에서 생후 6시간이내의 호흡기 지표만으로

BPD를 예견하기에는 어려움이 있으며, BPD는 여러 인자가 복합적으로 관련하여 발생하는 질환이므로 임상적 지표가 포함되는 것이 바람직하다.

본 연구는 BPD의 고위험군으로 알려진 재태 연령 32주 미만으로 기계적 환기를 요하는 극소 저출생 체중아에서 생후 첫 1주 이내의 인자에서 BPD 위험도를 알아보았다. BPD의 위험 인자로 임상적 지표로는 재태 연령, 출생 체중, Apgar 점수, 출생 직후 기관 삽관 유무, 신생아 호흡 곤란 증후군과 폐표면 활성제 투여 횟수 등이 두 군 간에 유의한 차이를 보였으며, 기존의 많은 보고에서 위험요인으로 알려진 동맥관 개존증과 감염은 본 연구에서는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다.

이 등²⁴⁾은 34주 미만 미숙아에서 여러 가지 임상 변수, 출생 후 처음 시행한 동맥혈가스검사 결과와 출생 후 12시간 이내의 호흡기 변수를 조사하여 유의성이 있는 항목인 총 인공 환기 일수, 5분 Apgar 점수, 출생 후 처음 시행한 동맥혈가스검사 상 PaCO₂, 동맥관 개존증의 유무로 임상 예측모델(clinical predictive scoring system, CPSS)을 구축하였고, CPSS의 판단 점수(cut off value)를 3점(최소 0점, 최대 10점)으로 설정하였을 때에 BPD는 79%에서 예측 가능했다. 본 연구에서 다변수 회귀분석 결과 생후 24시간 이내의 인공 호흡기 지표보다는 생후 7일의 인공 호흡기 지표가 BPD 위험도 증가에 유의하였고, 임상적 지표 중 재태 연령에 의해 BPD 위험도가 유의하게 증가되었다.

기계적 환기는 미숙아에서 급성 폐 손상을 야기할 수 있으며²⁵⁾ 기계적 손상은 기도, 폐포와 폐 간질로 체액, 단백질과 혈액이 빠져나와 폐 역학을 방해하고 폐표면 활성제 작용을 억제하며 염증을 촉진시킨다¹⁹⁾. 이러한 인공 환기와 관련된 폐손상은 BPD의 고위험요인이 되며 장기간 기계적 환기 요법을 요하는 환아에서 호흡기 지표를 이용하여 BPD 발생을 예견하는 것은 그 치료에 도움이 된다. 본 연구의 결과를 통해서 생후 24시간 이내의 호흡기 지표보다는 생후 7일의 호흡기 지표가 BPD를 예견하는데 더 많은 관련이 있음을 알 수 있었고, 생후 7일째의 최대 MAP가 4.5 이상인 경우 BPD 위험도가 4배 증가하였고 생후 7일째의 최대 FiO₂가 0.3 이상인 경우 BPD 위험도가 8배 증가하는 것으로 나타났다. 따라서, 장기간 기계적

환기요법을 요하는 극소 저출생 체중아가 생후 7일째 최대 호흡기 지표로 BPD의 고위험군으로 분류된다면 이들에서 가능한 기계적 환기에 의한 폐포 허탈과 폐의 과팽창을 방지하기 위한 조심스런 환기 방법을 채택하여야하며, 이러한 방법으로 고식적인 호흡기(conventional mechanical ventilator, CMV) 보다는 CPAP²⁶⁾ 또는 NCPAP (nasal CPAP)²⁷⁾, 고빈도 환기요법(high frequency ventilation, HFV)²⁸⁾을 사용함으로써 폐손상을 방지할 수 있음이 보고되었다.

Hussain 등²⁹⁾은 BPD로 사망한 환아의 폐 병리 소견에 근거하여 새로운 BPD 개념을 설명하였다. 폐표면 활성제 치료가 시도되기 이전에는 기도 손상, 염증, 그리고 폐실질의 섬유화가 BPD의 주된 소견이었으나, 극소 저출생 체중아의 생존률이 증가함에 따라 새로운 BPD의 병리학적 특징은 폐의 염증과 섬유화 보다는 균등한 폐포 확장과 포상화(alveolarization)의 감소, 즉 폐 발달의 정체가 주된 소견임이 보고되었다³⁰⁾. Coalson 등³¹⁾은 원숭이 실험에서 적절한 농도의 산소 치료와 압력 상해를 방지하기 위한 기계적 환기요법을 시행했음에도 불구하고 사람에서의 BPD와 같은 병리 소견을 보임을 보고하였다. 따라서, 극소 저출생 체중아는 압력 상해, 용적 상해, 산소 및 항산화제 등에 의한 폐 손상보다는 미숙함 자체가 BPD의 가장 큰 원인으로, 이들에서 BPD를 조기에 예견하여 가능한 미숙한 폐의 병리학적 소견이 더 이상 변화하는 것을 방지하는 것은 매우 중요하다.

본 연구의 결과에서 BPD의 위험 요인은 폐의 미숙함을 반영하는 재태 연령과 이런 환아에서 폐손상을 악화시킬 수 있는 호흡기 지표, 즉 생후 7일째의 최대 MAP와 FiO₂의 조합으로 조기에 BPD를 80% 정도 예측 가능하였다. 향후 본 연구 결과를 이용하여 BPD 고위험 환아를 선별함으로써 폐 손상의 진행을 방지하기 위해 폐부종 발생을 감소시키기 위한 수액 치료 및 이뇨제의 사용, 정상적인 폐 발달을 위한 영양 공급, 폐 상피세포의 재생과 면역에 관계하는 Vitamin A의 투여, 그리고 호흡기 관련 폐 손상을 감소시키기 위한 환기요법의 사용 등의 보존적 치료를 보다 적극적으로 시행하는 데 본 연구의 결과가 유용하게 이용되어 질 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 생후 첫 7일 이내의 호흡기 지표 및 기타 인자의 조합으로 BPD 위험도를 조기 예측하고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 2000년 3월부터 2005년 2월까지 연세의대 신생아 집중치료실에 입원하여 출생 후 첫 7일 이상 기계적 환기요법으로 치료 받은 재태연령 32주 미만인 극소저출생체중아 81명을 대상으로 하였다. BPD는 생후 28일에 산소 의존도가 있으며 특징적 방사선학적소견을 보인 경우로 정의하였다. BPD군(48명)과 non-BPD군(33명)으로 분류하여 신생아기 병력과 생후 1일, 4일, 7일째의 인공호흡기 지표(MAP, PIP, PEEP, RR, FiO₂)를 후향적으로 조사하였으며, 통계분석은 Chi-square, t-test, 다변수 로지스틱 회귀 분석법으로 하였다.

결과 : BPD군이 non-BPD군보다 재태연령과 출생체중이 유의하게 적었다. 단변량 분석에서 BPD 발생의 유의한 위험 인자는 재태연령 30주 미만, 출생체중 1,000 g 미만, 1분 Apgar 점수 ≤ 3, 5분 Apgar 점수 ≤ 5, 폐계면 활성제 투여 ≥ 2회, 생후 4일의 최대 FiO₂ ≥ 0.35, 생후 7일의 최대 MAP ≥ 4.5와 최대 FiO₂ ≥ 0.3이었다. 다변량 분석에서 BPD 예측에 유의한 위험요인의 조합은 재태연령 30주 미만(OR 0.112, 95% CI 0.016-0.767), 생후 7일째 최대 MAP ≥ 4.5 (OR 3.982, 95% CI 1.046-15.162)와 최대 FiO₂ ≥ 0.3 (OR 7.626, 95% CI 1.570-37.054)으로서 민감도는 85%, 특이도는 67%, 양성 예측도는 79%, 음성 예측도는 76% 이었다. 다변량 분석에서 유의한 3가지 위험요인에 각각 점수(1, 2)를 부여하여 판단 점수를 5점으로 하였을 때 BPD 예측도는 민감도 92%, 특이도 55%, 양성 예측도 76%, 음성 예측도 82%였다.

결론 : 본 연구의 결과를 이용하여 BPD를 조기에 예측함으로써 BPD의 예방 등에 적극적인 보존적 치료를 해 볼 수 있다고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Eng J Med* 1967;276:357-68.
- 2) Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:825-30.
- 3) Groneck P, Goetze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high risk preterm infants. *Pediatrics* 1994;93:712-8.
- 4) Jónsson B, Tullus K, Brauner A, Lu Y, Noack G. Early increase of TNF α and IL-6 in tracheo-bronchial aspirate fluid indicator of subsequent chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child* 1997;77:F198-201.
- 5) Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1991;119:285-92.
- 6) Piece MR, Bancalari E. The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1995;19:371-8.
- 7) Speer CP, Ruess D, Harms K, Herting E, Gelfeller O. Neutrophil elastase and acute pulmonary damage in neonates with severe respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1993;91:794-9.
- 8) Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996;97:210-5.
- 9) Brown ER, Stark A, Sosenko I, Lawson EE, Avery ME. Bronchopulmonary dysplasia: possible relationship to pulmonary edema. *J Pediatr* 1978; 92:982-4.
- 10) Merritt TA, Harris JP, Roghmann K, Wood B, Campanella V, Alexson C. Early closure of patent ductus arteriosus in very low-birth weight

- infants : a controlled trial. *J Pediatr* 1981;99:281-6.
- 11) Tammela OK, Koivisto ME. Fluid restriction for preventing bronchopulmonary dysplasia? Reduced fluid intake during the first weeks of life improves the outcome of low-birth-weight infants. *Acta Paediatr* 1992;81:207-12.
 - 12) Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagno 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.
 - 13) Deneke SM, Lynch BA, Fanburg BL. Effect of low protein diets or feed restriction on rat lung glutathione and oxygen toxicity. *J Nutr* 1985;115:726-32.
 - 14) Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RH. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1999;340:1962-8.
 - 15) Hernandez-Ronquillo L, Tellez-Zenteno JF, Weder-Cisneros N, Salinas-Ramirez V, Zapata-Pallagi JA, da Silva O. Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia : a case-control study. *Arch Med Res* 2004;35:540-53.
 - 16) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
 - 17) Ogawa Y, Fujimura M, Goto A, Kawano T, Kondo T, Nakae N, et al. Epidemiology of neonatal chronic lung disease in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1992;34:663-7.
 - 18) Frank L. Antioxidants, nutrition, and bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1992;19:541-62.
 - 19) Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoer BA. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J Pediatr* 2001;139:476-86.
 - 20) Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 1999;116:9S-15S.
 - 21) Wada K, Jobe AH, Ikegami M. Tidal volume effects on surfactant treatment responses with the initiation of ventilation in preterm lambs. *J Appl Physiol* 1997;83:1054-61.
 - 22) Bancalari E, Claure N, Sosenko I. Bronchopulmonary dysplasia : change in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003;8:63-72.
 - 23) Srisuparp P, Marks JD, Khoshnood B, Schreiber MD. Predictive power of initial severity of pulmonary disease for subsequent development of bronchopulmonary dysplasia. *Bio Neonate* 2003;84:31-6.
 - 24) 이재원, 이현주, 박은애, 김경희, 유정현. 재태 주령 34주미만 미숙아의 기관지 폐이형성증 발생 조기 예측인자. *대한신생아학회지* 2002;9:141-9.
 - 25) Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 1993;21:131-43.
 - 26) Gittermann MK, Fusch C, Gittermann AR, Regazzoni BM, Moessinger AC. Early nasal continuous positive airway pressure treatment reduces the need for intubation in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 1997;156:384-8.
 - 27) Polin RA, Sahni R. Newer experience with CPAP. *Semin Neonatol* 2002;7:379-89.
 - 28) Bollen CW, Uiterwaal CS, van Vught AJ. Cumulative metaanalysis of high-frequency versus conventional ventilation in premature neonates. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1150-5.
 - 29) Hussain NA, Siddiqui NH, Stocker JR. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998;29:710-7.
 - 30) Coalson JJ, Winter VT, Silr-Khoder T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1333-46.
 - 31) Coalson JJ, Winter V, deLemos RA. Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:640-6.