

# Risk Factors of Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with Chronic Lung Disease

Jeong Jin Ra, M.D., Soon Min Lee, M.D., Ho Sun Eun, M.D., Min Soo Park, M.D., Kook In Park, M.D., Ran Namgung, M.D., and Chul Lee, M.D.

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

## ABSTRACT

**Purpose:** Pulmonary hypertension (PH) is known as a major risk factor for preterm infants deaths, and associated with low gestational age, low birth weight, longer duration of oxygen therapy, low Apgar scores, and oligohydramnios. The aim of this study was to determine the risk factors for PH in preterm infants with chronic lung disease.

**Methods:** A retrospective review was performed of data from 86 infants (<32 weeks of gestation) who diagnosed with chronic lung disease at Severance Children's Hospital from July 2006 to June 2011. PH was diagnosed on the basis of echocardiogram demonstrating elevated right ventricle pressure. The infants were divided into two groups: PH group (n=18) or control group (n=67).

**Results:** PH group showed lower gestational age and underwent longer duration of oxygen therapy, mechanical ventilation, and hospitalization compared with control group. PH group received more surfactant therapy, and the frequency of the development of intraventricular hemorrhage (IVH) ( $\geq$ G3) and severe chronic lung disease was higher in PH group than control group. According to multivariate analysis, IVH ( $\geq$ G3) (OR=5.00, 95% CI=1.10-22.63,  $P=0.037$ ) and severe BPD (OR=2.43, 95% CI=1.03-15.41,  $P=0.045$ ) were found to be significant risk factors for PH in preterm infants with chronic lung disease.

**Conclusion:** Pulmonary hypertension was significantly increased in preterm infants with chronic lung disease when associated with IVH ( $\geq$ G3). We suggest that effort for early diagnosis and management for PH would be helpful in preterm infants with chronic lung disease when severe IVH was combined.

**Key Words:** Pulmonary hypertension, Bronchopulmonary dysplasia, Preterm

Received: 5 September 2012

Revised: 13 October 2012

Accepted: 22 October 2012

Correspondence to:

Ran Namgung, M.D.

Division of Neonatology,  
Department of Pediatrics,  
Yonsei University College  
of Medicine, 50 Yonsei-ro,  
Seodaemun-gu, Seoul 120-752,  
Korea

Tel: +82-2-2228-2050,

Fax: +82-2-313-4614,

E-mail: ranng@yuhs.ac

## 서론

신생아 집중치료의 발전으로 최근 미숙아의 생존율이 현저히 증가하였으나, 초극소 미숙아의 생존 증가로 만성 폐질환은 미숙아의 중요한 질병이환이 되고 있다. 만성폐질환은 과거

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

에는 고농도 산소노출과 기계호흡으로 인한 폐의 손상이 중요한 병인으로 생각되었으나, 최근에는 폐포와 폐혈관 발달의 저해 및 재형성 과정이 중요한 병태생리로 보고되면서 이에 대한 관심이 증가하고 있다<sup>1-5)</sup>.

만성 폐질환을 가진 영아에서 발생하는 폐동맥고혈압증에 대한 보고는 많지 않으며, 8-25%의 빈도로 발생하며, 14-50%의 사망률이 보고되고 있으며, 현재까지 폐동맥고혈압증의 선별 기준이 표준화되어 있지 않다<sup>6-9)</sup>. 폐동맥 고혈압은 심도자술이 정확한 진단법이지만 시행에 제한이 있어, 심장 초음파 검사를 통해 우심실 압력의 상승을 판단하여 중격의 편평화 된 정도로 추정하는 방법이 가장 흔하게 사용된다<sup>10)</sup>.

만성폐질환이 있는 영아에서 폐동맥고혈압증의 위험인자로는 낮은 5분 아프가 점수와, 양수과소증이 보고된 바 있으며<sup>11)</sup>, 만성 폐질환을 가진 환자에서 폐동맥고혈압증이 병발한 경우 폐동맥 고혈압증이 없는 경우에 비해 사망률이 4배 높다고 보고되었다<sup>12)</sup>. 이에 한 연구에서는 만성폐질환을 가진 미숙아에서는 극소 미숙아(재태주령 25주 미만 혹은 출생체중 600 g 미만), 장기간의 기계호흡 보조가 필요한 경우, 폐질환의 중증도에 비해 산소 요구도 많은 경우, 적절한 칼로리 공급에도 불구하고 성장이 늦은 경우는 폐동맥고혈압증에 대해 선별검사를 시행할 것을 추천하고 있다<sup>9)</sup>.

따라서, 본 연구에서는 만성 폐질환을 가진 미숙아에서 폐동맥 고혈압증에 관여되는 위험인자를 확인하여 선별 검사를 요하는 고위험군을 확인하고 치료에 도움이 되고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

2006년 7월부터 2011년 6월까지 세브란스 어린이병원 신생아 집중치료실에 입원한 32주 미만의 미숙아 중 만성폐질환으로 진단받고 주기적으로 심초음파 검사를 진행한 85명의 미숙아에서 후향적 연구를 시행하여 폐동맥고혈압군과 대조군으로 분류하였다. 주요 선천적 기형을 가진 경우와 월경 후 주령 36주가 되기 전에 사망한 영아는 제외하였다. 재태주령, 출생체중, 성별, 1분 아프가 점수와 5분 아프가 점수, 분만 방식, 3백분위수 미만의 출생체중, 사망 여부, 산소치료 기간과, 기계호흡의 보조 기간, 임신성 고혈압, 임신성 당뇨, 조직학적 용모양막염(양막과 태반 용모판에 급성 염증성 변화가 있는 것이 관찰된 경우), 출산전 스테로이드, 양수 과소증(산전 초음파상 amniotic fluid index <5 cm으로 정의)를 확인하였으며, 이외 출생 1, 2, 3개월 후의 체중과 출생 체중이 회복되는 기간을 임상적 특성으로 조사하였다. 질병이 환으로 만성폐질환의 중증도는 2000년에 미국 National Institute of Health (NIH)에서 정의한 기준을 사용하여, 최소 28일 이상 산소

치료를 시행한 경우 월경후 주령 36주에 다음 세 그룹으로 나누었다<sup>13)</sup>. (1) 경증(room air), (2) 중등증(FiO<sub>2</sub> 30% 미만), (3) 중증(FiO<sub>2</sub> 30% 이상 이면서 양압 환기를 하거나 또는 하지 않는 경우). 유리질막증의 진단에는, 다른 원인에 의한 호흡 장애의 증거가 없는 상태에서, 호흡장애, 산소 요구치의 상승 및 방사선학적 소견으로 진단하였으며, 뇌실내 출혈의 단계를 Papile 등<sup>14,15)</sup>의 분류에 의하여 1-4단계로 나누어 3단계 이상의 중증출혈을 조사하였다. 폐혈증의 확진은 최소 한 개의 배양검사와 감염의 임상 징후가 있는 경우로 정의하였고 동맥관 개존증은 심장초음파를 통해 진단하였다.

### 2. 폐동맥 고혈압증의 진단

본원 신생아 중환자실에 입원한 만성폐질환 환자에서 폐동맥 고혈압에 대한 선별검사를 위해 심장 초음파를 시행하였고, 폐동맥 고혈압이 진단된 경우에는 1개월 주기로 심장 초음파를 통한 경과관찰을 시행하였다. 폐동맥고혈압증은 심장초음파상의 우심실 압력이 증가된 모습이 보인 경우 진단하며, 즉 폐동맥 협착이 없는 상태에서 삼첨판 역류의 속도가 3 m/s 이상인 경우, 심실 중격의 모양이 편평하거나 좌측 편향 되어있고, 우심실의 확장이 동반된 비대가 있는 경우 중 한 가지 또는 모두의 조건이 생후 1개월 이후에 관찰되는 경우로 진단하였다. 선천성 심질환(난원공, 동맥관 개존증, 심방 중격 결손 제외)이 있는 경우, 신생아 지속성 폐고혈압증, 선천성 횡격막탈장은 제외하였다.

### 3. 자료 분석

폐동맥 고혈압이 만성폐질환이 있는 미숙아의 예후에 미치는 영향에 대한 연구를 위해 단변수 분석을 시행하였다. 폐동맥 고혈압의 발생에 대한 독립 위험 인자를 결정하기 위해 다변수 로지스틱 회귀분석을 시행하였으며, 출생 후 시간에 따른 두 구간의 체중 차이는 generalized estimating equation을 이용하여 분석하였다. 통계 분석은 SPSS 13.0과 SAS 9.2를 사용하였다.

## 결과

본 연구에서 18명의 미숙아가 폐동맥 고혈압증을 진단받았으며 대조군은 67명이었다. 18명의 폐동맥고혈압군은 평균 재태주령 27.1 주, 출생체중 895.8 g 이고, 대조군 28.3주 1,069.8 g으로 재태주령은 폐동맥고혈압군이 더 낮았으나, 출생체중은 유의한 차이를 보이지 않았다. 성별, 1분 아프가 점수, 5분 아프가 점수, 분만 방식 및 부당 경량아 비율은 두 군간의 차이를 보이지 않았고, 사망은 폐동맥고혈압군이 5명(27.8%)으로 대조군(7.5%)에 비해 유의하게 더 많았다( $P=0.032$ ). 평균 산소 사용기간( $P<0.001$ ),

평균 인공호흡기 사용기간( $P=0.008$ )은 폐동맥고혈압군에서 유의하게 길었다(Table 1). 스테로이드의 사용은 폐동맥고혈압군에서 5명(27.8%)으로 대조군 6명(9.0%)에 비해 유의하게 많았으며( $P=0.050$ ), 고빈도 호흡 요법도 폐동맥고혈압군에서 8명(44.4%), 대조군에서 12명(17.9%)으로 폐동맥고혈압군의 경우가 더 많았다( $P=0.028$ ). 이뇨제의 사용은 폐동맥고혈압군에서 13명(72.2%), 대조군에서 33명(49.3%)으로 폐동맥고혈압군에서 더 많았으나 통계적으로 유의한 결과는 얻지 못하였다( $P=0.111$ ). 모성 인자로는 산모의 고혈압, 임신성 당뇨, 용모양막염, 산전 스테로이드 사용에 있어 두 군간의 차이를 보이지 않았다(Table 2). 출생 이후 체중의 변화를 분석한 결과 출생 당시 3백분위 수 이하의 비율(10.4% vs 5.6%)과 퇴원시 3백분위수 이하의 비율(8.7% vs 4.8%)에 유의한 차이를 보이지 않았고, 출생 체중을 회복하는 시기는 폐동맥고혈압군이 평균 16일, 대조군이 평균 17일로 유의한 차이를 보이지 않았다. 폐동맥고혈압군은 출생체중만 비교하였을 때는 두 군간에 차이가 없었으나, 출생체중 및 3개월간 매월 측정된 체중을 비교할 경우 대조군과 비교할 때 평균체중이 유의하게 적었고( $P=0.027$ ), 평균 278 g (95% CI 31–525) 더 적었다. 또한 출생 이후

3개월까지의 기간 동안 체중변화도 두 군간에 유의한 차이를 보였다( $P<0.001$ ) (Fig. 1).

동반 질병 이환으로 유리질막증의 빈도는 차이가 없었으나, 3회 이상의 폐표면활성제 치료 횟수를 보인 경우가 폐동맥고혈압군에서 6명(33.3%)으로 대조군에 비해 더 높았으며( $P=0.005$ ), 동맥관개존증, 패혈증, 괴사성 장염, 뇌실주변백질연화증의 빈도는 두 군간의 차이를 보이지 않았다. 중등증/중증의 만성폐질환은 폐동맥고혈압군에서 18명(100%)으로 대조군인 49명(73.1%)에 비해 유의하게 더 많았으며( $P=0.007$ ), 중증 만성폐질환은 폐동맥고혈압군에서 9명(50%)으로 대조군 7명(14%)에 비해 유의하게 높았다( $P=0.003$ ). 미숙아 망막증( $P=0.034$ )과 3단계 이상 뇌실내 출혈( $P=0.005$ )도 폐동맥고혈압군에서 유의하게 더 많았다(Table 3). 다변수 로지스틱 회귀분석상 재태주령을 보정하였을 때, 폐동맥고혈압증은 중증 만성폐질환을 가진 미숙아에서 2.4배(95% CI=1.03–15.41,  $P=0.045$ ), 3단계 이상 뇌실내 출혈을 가진 경우 5.0배(95% CI=1.10–22.63,  $P=0.037$ ) 이상 발생할 위험성이 더 높은 것으로 나타났다(Table 4).

폐동맥고혈압군 18명중 8명(44%)이 inhaled nitric oxide (iNO)로 평균 35일(7–68일)간 치료를 시행하였고, 이 중 7명은 Viagra (sildenafil citrate, Pfizer Inc.)를 평균 180일(47–393일)간 병용 치료하였고, Tracleer (bosentan, Actelion Pharmaceuticals Ltd.)는 Viagra에 잘 반응하지 않는 5명에서 약물을 변경하여 평균 214일(53–324일)간 치료하였으며, 초기치료로 사용하지는 않았다. Ventavis (Iloprost, Actelion Pharmaceuticals Ltd.)는 초기 치료로 3명에서 Viagra, inhaled nitric oxide와 평균 29일(6–63일)간 병용

**Table 1.** Clinical Characteristics of PH Group and Control Group

	PH group (18)	Control group (67)	P-value
Gestational age*(wk)	27.1±2.3	28.3±1.8	0.018
Birth weight* (g)	895.8±535.7	1069.8±351.4	0.102
Male <sup>†</sup>	7 (38.9%)	33 (49.2%)	0.304
Apgar 1 min*	2.5±1.7	3.1±1.8	0.222
Apgar 5 min*	5.4±1.4	5.4±1.8	0.225
C-sec/NSVD <sup>†</sup>	1 (12.5%)	9 (13.4%)	0.325
Birth weight <3p <sup>†</sup>	1 (5.6%)	7 (10.4%)	0.461
Death <sup>†</sup>	5 (27.8%)	5 (7.5%)	0.032
Oxygen day* (d)	153.6±68.6	83.2±69.1	<0.001
Ventilator day* (d)	112.7±67.3	61.9±71.3	0.008

\*Values are mean±SD; <sup>†</sup>number of cases (%).

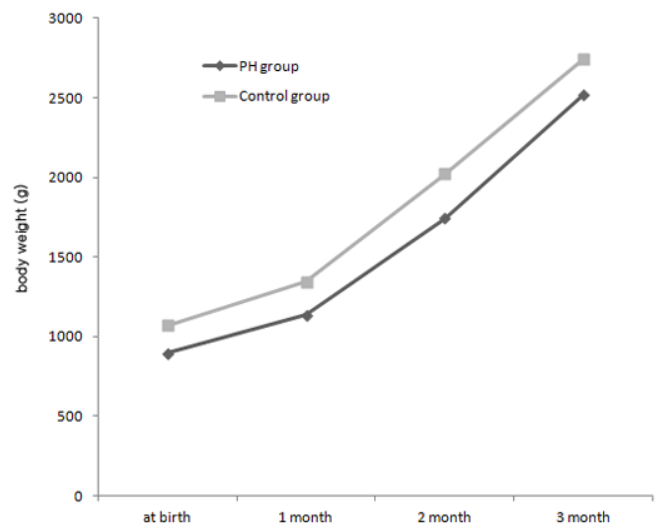
Abbreviations: SD, standard deviation; C-sec, cesarean delivery; NSVD, normal spontaneous vaginal delivery.

**Table 2.** Perinatal Factors of PH Group and Control Group

	PH group (18)	Control group (67)	P-value
PIH*	7 (38.9%)	12 (20.3%)	0.150
GDM*	3 (17.6%)	6 (10.2%)	0.510
Chorioamnionitis*	5 (29.4%)	15 (25.4%)	0.696
Antenatal steroid*	7 (38.9%)	27 (45.8%)	0.695

\*number of cases (%).

Abbreviations: PIH, pregnancy induced hypertension; GDM, gestational diabetes mellitus.



**Fig. 1.** Serial Changes of Body Weight between Birth and Each Month in PH Group and Control Group. There is significant difference in change of body weight between two groups analyzed by Generalized estimating equation ( $P=0.027$ ).

**Table 3.** Univariate Analysis of Morbidity between PH Group and Control Group

	PH group (18)	Control group (67)	P-value
HMD	18 (100%)	67 (100%)	1.000
Surfactant (≥3 times)	6 (33.3%)	4 (6.0%)	0.005
PDA	13 (72.2%)	51 (76.1%)	0.475
Sepsis	7 (38.9%)	13 (19.4%)	0.082
Moderate/severe BPD	18 (100%)	49 (73.1%)	0.007
Severe BPD	9 (50%)	7 (14%)	0.003
NEC	3 (16.7%)	6 (9.0%)	0.288
ROP	8 (44.4%)	13 (19.4%)	0.034
IVH (≥G3)	7 (38.9%)	6 (9.0%)	0.005
PVL	2 (11.1%)	10 (14.9%)	0.510

Abbreviations: HMD, hyaline membrane disease; PDA, patent ductus arteriosus; BPD, bronchopulmonary dysplasia; NEC, necrotizing enterocolitis; ROP, retinopathy of prematurity; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia.

**Table 4.** Logistic Regression Analysis of Pulmonary Hypertension

	Odds Ratio	95% CI	P-value
Gestation	0.94	0.62-1.43	0.940
Surfactant use	2.08	0.88-4.90	0.095
IVH (≥G3)	5.00	1.10-22.63	0.037
Severe BPD	2.43	1.03-15.41	0.045
ROP	1.43	0.29-7.13	0.660
Death	1.92	0.32-11.46	0.473

Abbreviations: IVH, intraventricular hemorrhage; BPD, bronchopulmonary dysplasia; ROP, retinopathy of prematurity; CI, confidential intervals.

치료하였으며, 1명은 Ventavis 만 단독으로 사용하였다. 사망한 5명(28%) 환자 중 4명이 진단 후 6개월 이내(평균 115일, 58-145일)에 사망하였다. 생존한 13명중 11명(85%)이 진단 후 6개월 이내에 처음에 비해 심초음파상 우심실 압력이 줄어들어 6명은 평균 65일(14-132일)에 약물 치료를 중단하였고, 3명은 평균 270일(223-357일)에 치료를 중단하였으며, 4명은 1년 이상 약물치료가 지속되었다. 대조군에서는 iNO를 사용한 경우가 없었다.

## 고찰

미숙아에서 발생하는 폐동맥고혈압증은 사망률이 높으나 위험인자에 대해서는 아직 알려진 것이 적으며, 사망을 줄이기 위해서는 위험군에 대한 조기 진단으로 적극적인 치료가 필요하다. 본 연구에서 중등증 및 중증 만성폐질환은 폐동맥고혈압군에서 100%였으며 이중 중증 만성폐질환은 50%였고, 국내 다른 보고에

서도 폐동맥 고혈압으로 진단받은 환자 중 84%가 중증 만성폐질환이며 경증 만성 폐질환 환아는 없었던 것으로 보고되었다<sup>10</sup>. 이는 41%에서 중증 만성폐질환을 보인다는 기존의 보고<sup>9</sup> 보다 훨씬 높은 빈도이다. 극소 미숙아의 생존율 증가로 중증 만성폐질환을 가진 환아가 증가하면서 폐동맥 고혈압의 발생 위험성이 높아짐을 알 수 있다. 그 외 5분 아프가 점수(6점 이하), 양수과소증, 자궁내 성장지연, 산모의 자간전증도 폐동맥 고혈압의 유의한 위험인자로 보고된 적도 있으며<sup>11,16</sup>. 또 다른 연구에서는, 낮은 아프가 점수, 조기 양막과수, 양수과소증, 폐형성저하증, 패혈증이 폐동맥 고혈압증의 독립적 위험인자로 제시되었다. 또한 폐동맥고혈압군의 사망률이 대조군에 비해 유의하게 높았고, 낮은 출생체중, 중증 뇌실내 출혈, 남아인 경우가 폐동맥고혈압증을 가진 환자의 사망과 유의한 연관이 있었다<sup>6</sup>. 본 연구에서는 낮은 재태주령, 폐표면활성제의 반복 사용(3회 이상), 중등도 이상의 만성폐질환, 미숙아 망막증, 3단계 이상의 뇌실내 출혈이 위험인자로 분석되었으나, 다변수 분석을 통해 재태주령을 보정하였을 때 중증 만성폐질환과 뇌실내 출혈만이 독립된 위험인자로 확인되었다. 폐동맥고혈압군에서 뇌실내 출혈이 있는 7명의 환자 중 1명은 출생 후 1개월이 지난 후에 발견이 되었으나, 이 1명을 제외한 6명을 대조군과 비교하여도 역시 통계적으로 유의한 결과가 확인되어( $P=0.017$ ) 중증 뇌출혈은 폐동맥고혈압증의 위험인자라고 사료된다. 또한 한 연구에 따르면 폐동맥고혈압증이 미숙아의 성장에도 영향을 미쳐서 출생 당시에는 3백분위수 이하의 환아 비율이 폐동맥고혈압군과 대조군에서 차이가 없었으나, 퇴원시점에서 3백분위수 이하의 비율이 증가함을 보고하였으며<sup>6</sup>, 본 연구에서도 출생 체중만 비교하였을 때 두 군간의 유의한 차이를 보이지는 않았으나, 생후 3개월간 시간의 변화에 따른 평균 체중을 비교하였을 때에는 유의한 차이가 있음을 알 수 있었다.

현재까지 알려진 동물실험 연구에 따르면, 폐발달 초기에 폐포의 손상은 혈관 형성에 문제를 일으켜 폐포화를 감소시키고, 원위부 폐공적의 단순화를 초래하며 만성폐질환을 발생시킨다고 알려져 있다<sup>17-19</sup>. 또한 만성폐질환의 폐는 구조적, 기능적변형을 초래하여 비정상적 폐혈류를 보이며 폐동맥고혈압증이 발생된다. 즉 폐간질에서의 작은 폐동맥 감소와 폐동맥의 분포에 변화가 보이며, 이는 폐포-모세혈관 면적의 감소를 초래하여 가스 교환의 불균형을 일으키고, 산소나 기계호흡의 기간이 길어지게 하며, 결국 폐동맥고혈압증의 위험을 높게 된다<sup>20,21</sup>. 따라서 초극소저체중 출생아의 생존이 증가함에 따라 만성폐질환이 증가하고 이는 폐동맥고혈압증의 위험성을 가진 미숙아가 증가할 수 있어 조기 발견을 위한 노력 및 조기 치료가 필수적이다<sup>6</sup>. 그렇지만, 만성폐질환 환아에서 폐동맥고혈압증의 진단은 증상이나 징후가 불분명하고, 호흡기계 감염과 겹칠 수 있어 진단이 어렵다. 심도자술은 폐동맥고혈압증의 확진법이지만, 매우 침습적이며 시행에 제한이 많다. 또한 최근의



연구에 따르면, 심전도와 심초음파로 추정된 폐동맥압 사이에는 유의한 상관관계가 없어 심전도는 유의한 선별검사로 이용이 제한된다<sup>22)</sup>. 따라서 한계점이 있음에도 불구하고 연속적인 심초음파 검사를 통해 만성폐질환 환아에서 폐동맥고혈압증의 발생을 선별 검사하는 것이 주된 방법으로 추천된다.

국내의 한 병원에서는 신생아 집중치료실에 입원한 모든 만성 폐질환 환아에서 매달 선별 검사를 하는 것으로 보고하였으며<sup>23)</sup>, 외국의 다른 병원에서는 (1) 재태주령이 25주 이하거나 출생체중이 600 g 이하인 극소 미숙아, (2) 부당 경량아, (3) 장기간 기계적 환기 요법을 요하는 경우, (4) 폐질환의 중증도에 따라 산소가 필요한 경우, (5) 적절한 칼로리 섭취에도 성장지연이 지속되는 경우에 검사를 진행하는 것을 권고하고 있다<sup>6)</sup>. 본 병원에서는 출생 4주 이후의 만성폐질환을 보인 환아는 심초음파를 이용하여 폐동맥고혈압증의 발생을 선별 검사하였으며, 주기적으로 추적 관찰하였다. 한편 최근의 연구에서 폐동맥고혈압증의 발생 시점을 처음 선별검사에서 진단된 조기 발생군(중간연령 31일) 후기 발생군(중간연령 112일)으로 나누어 보고한 바 있다<sup>24)</sup>. 본 연구에서는 중간연령 93일(29-124일)에 진단되었으며, 조기 발생군은 5명, 후기 발생군은 13명이었다.

중증 폐동맥고혈압증이 합병된 중증 만성폐질환은 초기 사망률이 유의하게 높아서 최근의 한 보고에 따르면, 만성 폐질환과 폐동맥고혈압증이 있는 영아 중 1/3 이상이 진단 후 6개월 이내에 사망한다고 한다<sup>6)</sup>. 하지만 생존한 영아의 대부분(92%)이 다음 1년 이후에 폐동맥고혈압이 처음에 비해 호전된 것으로 측정되었고, 1/5미만의 환아만이 우심실압이 완전히 정상화되어 장기간의 추적 관찰이 필요하였다. 본 연구에서도 28% 환아가 사망하였으며, 생존한 환아 13명 중 11명(85%)에서 진단 후 6개월 이내에 처음보다 우심실압이 감소하였고 8명(62%)은 약물 치료를 중단할 수 있었다. 폐동맥고혈압증은 신생아 중환자실에서 퇴원한 이후에 오랜 기간 동안 산소 치료를 하는 경우 밀접히 관련되어 있으며, 심부전의 발생 이후 2차적으로 나타나는 이환율과 사망률의 증가와도 밀접히 관련되어 있다<sup>25-28)</sup>.

본 연구는 후향적으로 소수의 환아에서 연구하였고, 심도자술이 아닌 심초음파 검사로 진단되었다는 점에서 제한점이 있다.

결론적으로 중증의 만성폐질환과 뇌실 내 출혈( $\geq$ G3)을 보이는 미숙아는 폐동맥 고혈압증의 위험이 높으므로, 위험군 환아에 대한 주기적인 심초음파 검사로 폐동맥고혈압증의 조기 진단 및 적극적인 치료를 위한 노력이 필요할 것으로 생각된다.

## REFERECNES

1) Vera KB, Moore D, Flack E, Liske M, Summar M. Significant

differences in markers of oxidant injury between idiopathic and bronchopulmonary-dysplasia-associated pulmonary hypertension in children. *Pulm Med* 2012;2012:301475.

2) Stenmark KR, Abman SH. Lung vascular development: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Annu Rev Physiol* 2005;67:623-61

3) Abman SH. Monitoring cardiovascular function in infants with chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F15-8.

4) Choi CW. Alveolar aspect of bronchopulmonary dysplasia. *J Korean Soc Neonatol* 2011;18:165-76.

5) Cho SJ. Vascular aspects of bronchopulmonary dysplasia. *J Korean Soc Neonatol* 2011;18:177-81.

6) An HS, Bae EJ, Kim GB, Kwon BS, Beak JS, Kim EK, et al. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean Circ J* 2010;40:131-6.

7) Kim JH, Huh J, Kang IS, Lee SI, Lee HJ, Ahn KM. Analysis of clinical course and the prognosis of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia: a single center study. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2008;18:243-52.

8) Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, Andrade O, Lacro RV, Thomas KC, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics* 2007; 120:1260-9.

9) Kumar VH, Hutchison AA, Lakshminrusimha S, Morin FC 3rd, Wynn RJ, Ryan RM. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. *J Perinatol* 2007;27:214-9.

10) King ME, Braun H, Goldblatt A, Liberthson R, Weyman AE. Interventricular septal configuration as a predictor of right ventricular systolic hypertension in children: a cross-sectional echocardiographic study. *Circulation* 1983;68:68-75.

11) Kim DH, Kim HS, Choi CW, Kim EK, Kim BI, Choi JH. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2012;101:40-6.

12) Slaughter JL, Pakrashi T, Jones DE, South AP, Shah TA. Echocardiographic detection of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia requiring prolonged positive pressure ventilation. *J Perinatol* 2011;31:635-40.

13) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.

14) Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.

15) Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germix matrix-intraventricular hemorrhage. In: Volpe JJ, editor. *Neurology of the new-*

- born. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2008:539-41.
- 16) Collaco JM, Romer LH, Stuart BD, Coulson JD, Everett AD, Lawson EE, et al. Frontiers in pulmonary hypertension in infants and children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:1042-53.
  - 17) Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: "a vascular hypothesis". *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1755-6.
  - 18) Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, Watkins RH, Metlay LA, Maniscalco WM. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1971-80.
  - 19) Lassus P, Turanlahti M, Heikkilä P, Andersson LC, Nupponen I, Sarnesto A, et al. Pulmonary vascular endothelial growth factor and Flt-1 in fetuses, in acute and chronic lung disease, and in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1981-7.
  - 20) Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998;29:710-7.
  - 21) De Paepe ME, Mao Q, Powell J, Rubin SE, DeKoninck P, Appel N, et al. Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:204-11.
  - 22) Puchalski MD, Lozier JS, Bradley DJ, Minich LL, Tani LY. Electrocardiography in the diagnosis of right ventricular hypertrophy in children. *Pediatrics* 2006;118:1052-5.
  - 23) Kim GB. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean J Pediatr* 2010;53:688-93.
  - 24) Bhat R, Salas AA, Foster C, Carlo WA, Ambalavanan N. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2012;129:e682-9.
  - 25) Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, Gaultier C, Geggel R, Greenough A, et al. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:356-96.
  - 26) Fitzgerald DA, Massie RJ, Nixon GM, Jaffe A, Wilson A, Landau LI, et al. Infants with chronic neonatal lung disease: recommendations for the use of home oxygen therapy. *Med J Aust* 2008;189:578-82.
  - 27) Abman SH, Groothuis JR. Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Current issues. Pediatr Clin North Am* 1994;41:277-315.
  - 28) Presberg KW, Dincer HE. Pathophysiology of pulmonary hypertension due to lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:131-8.

## 만성폐질환을 가진 미숙아에서 폐동맥고혈압증의 위험인자

연세대학교 의과대학 소아과학교실

라정진 · 이순민 · 은호선 · 박민수 · 박국인 · 남공관 · 이 철

**목적:** 폐동맥 고혈압증은 미숙아 사망의 주요 인자로서, 낮은 재태주령과 출생체중, 장기간의 산소 사용, 낮은 아프가 점수, 양수 과소증 등이 관련된다고 보고된다. 이에 저자들은 만성폐질환을 가진 미숙아에서 폐동맥고혈압증의 위험인자를 알아보려고 하였다.

**방법:** 2006년 7월부터 2011년 6월까지 세브란스 어린이병원 신생아중환자실에 입원한 32주 미만 출생 미숙아 중 만성폐질환을 진단 받고 출생 한 달 이후 심초음파 검사를 주기적으로 시행받은 85명의 환아를 대상으로 후향적으로 분석하였다. 폐동맥고혈압증은 심장 초음파상 우심실의 압력이 증가가 확인된 경우 진단하였으며, 평균 생후 95일(31-225일)에 진단되었다. 폐동맥 고혈압증을 진단 받은 군은 18명, 대조군은 67명이었다

**결과:** 폐동맥고혈압증군은 대조군보다 재태주령이 유의하게 낮았고, 재원일수와 산소 투여 및 인공호흡기 사용 일수, 폐표면활성제 사용 횟수는 더 많았으며, 뇌실내 출혈(≥G3), 중증 만성폐질환의 빈도는 더 높았다( $P<0.05$ ). 심방 중격 결손, 동맥관 개존증의 빈도 및 치료 여부는 두 군 간의 차이를 보이지 않았다. 재태주령을 보정하여 시행한 다중회귀분석에서 중증 만성폐질환( $OR=2.43$ , 95%  $CI=1.03-15.41$ ,  $P=0.045$ ). 뇌실내 출혈(≥G3) ( $OR=5.00$ , 95%  $CI=1.10-22.63$ ,  $P=0.037$ )이 폐동맥고혈압증의 유의한 위험인자로 확인되었다( $P<0.05$ ).

**결론:** 중증 만성폐질환과 뇌실 내 출혈을 보이는 미숙아는 폐동맥고혈압증 발생의 위험성이 높으므로, 대상 환아에 대한 조기 진단 및 적극적인 치료를 위한 노력이 필요할 것으로 생각된다.