

신생아 호흡곤란증후군에서 인공 폐표면활성제의 사용

최 용 성 | 경희대학교 의학전문대학원 소아청소년과

The use of artificial pulmonary surfactant in neonatal respiratory distress

Yong-Sung Choi, MD

Department of Pediatrics, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Pulmonary surfactant instillation is the treatment of choice in neonatal respiratory distress syndrome. The development of artificial surfactant has three decades of history. Animal-derived artificial surfactant is used in most countries and consists of 80% phospholipids and glycerol. 10% of the formulation is comprised of surfactant proteins, which have the critical role in surfactant function of lowering surface tension in the alveoli. Synthetic surfactants are made using synthetic peptide analogues as the surfactant protein counterparts. These are not the same as the human surfactant protein sequences; however, researchers are attempting to find the ideal synthetic peptide sequence for use in synthetic surfactants. Prophylactic and rescue surfactant therapy are two main therapeutic options. A recent recommendation emphasizes the importance of rescue therapy with continuous positive nasal airway pressure, rather than prophylactic use immediate after birth. This article briefly reviews the history and physiology of surfactant use, as well as clinical practice of surfactant and future studies.

Key Words: Pulmonary surfactants; Respiratory distress syndrome, newborn

서론

폐표면활성제(surfactant)의 부족증으로 초래되는 신생아 호흡곤란증후군(respiratory distress syndrome, RDS)은 주로 임신나이 37주 미만의 미숙아에서 볼 수 있는 급성호흡 부전 중의 하나이다. 폐조식의 말단에 위치하는 폐포의 허탈을 방지하여 기능잔기용량(functional residual capacity)을 유지하는 데에는 폐포 내의 표면장력을 낮춰주는 물질

인 폐표면활성제가 결정적인 역할을 한다. 'Surfactant'라는 용어는 'surface active agent'라는 뜻에서 만든 합성어로서 그 실체는 몇 가지 인지질과 단백질로 구성되는 액상물질인데, 1957년 미국의 생리학자인 Clements [1]가 동물의 폐 세척액이 생리식염수보다 표면장력보다 낮은 것을 발견함으로써 사실상 처음으로 surfactant의 존재를 증명하였고, 이후 Avery와 Mead [2]가 1959년에 RDS의 병태생리로 surfactant의 부족에 의한 것으로 추정하게 되었다. 그러나 임상적으로 인공 표면활성제를 성공적으로 투여하게 된 것은 일본의 Fujiwara 등[3]에 의해서 1980년에 이르러졌고, 이후로 유럽에서 이보다 12년이 늦은 1992년에 Robertson 등[4]에 의해서 발표되었다. 이들 각각이 개발한 Surfacten와 Curosurf라는 이름의 인공 표면활성제가 현재 까지도 상업적으로 사용이 되고 있는 대표적인 제품들 중의

Received: January 21, 2015 Accepted: February 4, 2015

Corresponding author: Yong-Sung Choi
E-mail: feelhope@khu.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

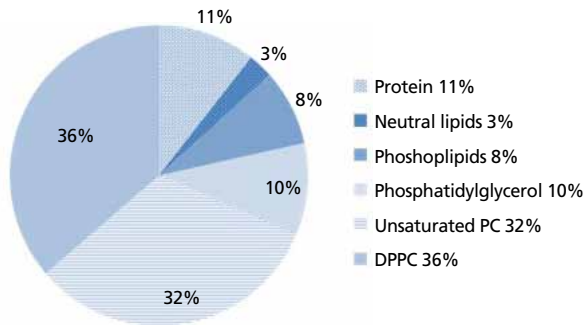


Figure 1. Human natural surfactant composition. Most of the human natural surfactant is composed of phosphatidylcholine. Surfactant proteins are another important component although it consists of 11%. PC, phosphatidylcholine; DPPC, dipalmitoylphosphatidylcholine.

하나이다. 본 논문에서는 surfactant의 임상적 사용의 배경과 성과 및 앞으로의 과제 등을 살펴보고자 한다.

호흡곤란증후군의 병태생리

과거 RDS의 병태생리가 폐표면활성제의 부족증에 의한 것이라는 것을 알기 전에는 이를 유리질막병(hyaline membrane disease, HMD)이라고 하였고 아직도 종종 혼용해서 쓰기도 한다. 실제로 HMD로 사망한 영아의 폐는 많은 부분 허탈이 되어 있어 기능잔기용량의 감소를 반영하고 있다. 조직학적으로 살펴보면, 모세혈관과 세정맥이 충혈되어 있고, 사이질에 부종이 많아 세동맥들을 둘러싸고 있으며, 세기관과 폐포관 사이에 단백질이 풍부한 삼출물이 차있어 유리질막의 형태를 이루고 있다. 폐표면활성제 부족증이 있는 미숙아에게 강제 양압 환기를 시키면 상대적으로 미숙한 폐조직이 압력-용적 손상을 입게 되며, 이것은 다시 상피세포의 손상과 괴사를 유발하게 되는데, 비교적 높은 표면장력은 삼투압의 차이를 조장하여 폐조직의 수분성분을 적절하게 배출하지 못하게 되거나, 사이질 안에 부종이 축적되도록하여 앞에서 언급한 상피의 손상을 더욱 가속화시킨다.

정상적으로 폐표면활성제는 제2형 폐포세포에서 분비되고, 이러한 제2형 폐포세포는 이론적으로 충판소체(lamellar body)가 발현되는 임신나이 22-24주에 그 기능을 시작하는 것으로 알려져 있다. 따라서 미숙아라고 해서 모

두 RDS에 이환되는 것은 아니지만, 임신나이가 낮을수록 그 유병률은 커지게 마련이며 임신나이 24-25주에서 92%, 26-27주에서 88%, 28-29주에서 76%, 30-31주에서 57%의 유병률을 보인다[5].

자연 폐표면활성제의 구성과 물리적 특성

모든 포유류는 폐표면활성제를 형성하여 폐 호흡생리에 매우 중요한 역할을 담당한다. 폐표면활성제는 폐포 내부의 액상(aqueous phase)과 공기를 분리시키기 위하여 지질층을 형성하여 그 고유의 역할을 수행한다. 사람의 폐표면활성제는 Figure 1에서 보여주는 물질들의 혼합체로서 존재하고, dipalmitoyl phosphatidyl choline (DPPC)과 불포화 phosphatidyl choline, 그리고 phosphatidyl glycerol이 전체의 78.5%를 차지하고 있다. 이러한 인지질은 한쪽은 친수성, 그리고 다른 한쪽은 소수성을 지니고 있으므로, 소수성을 띠는 부분이 공기층을 향할 수 있는 특성을 제공하게 된다. 즉, 물이 공기와 맞닿아 있는 표면에 인지질이 촘촘히 둘러싸서 표면장력을 감소시키기 용이하게 되는 것이다. 흡기 시에는 폐가 팽창되므로 표면장력은 커지고, 반대로 호기 시에는 폐가 수축되므로 표면장력이 작아지게 되는데, 호기 말에도 폐포가 허탈에 빠지지 않고 지속적으로 일정부분의 용적을 유지하는 평형 표면 장력이 가장 중요한 작용기전이 된다[6]. 그런데 흥미로운 점은, 사람의 surfactant의 약 10%를 구성하고 있는 폐 표면활성단백(surfactant protein, SP)이 없이는 이러한 작용이 효과적으로 일어나지 않는다는 것이다[7,8]. 그 이유는 폐표면활성제 고유의 특성으로서 폐포의 표면에 안정적면서 고르게 퍼져 있게 되는 특성에서 찾아볼 수 있다. 폐표면활성제는 골지체에서 합성이 되어 충판체(lamellar body)에 저장된 후에, 세관 미엘린(tubular myelin)에서 surfactant 고유의 단층 혹은 복층의 구조를 이루게 되는데, 이러한 입체적인 복층 구조는 폐포가 확장하고 수축할때, 폐표면활성제 역시 복층 형태로 압축이 되었다가 퍼지는 반복적 변화상태를 안정적으로 유지되는 것이다. 이러한 독특한 구조는 폐표면활성제가 공기-액체 경계에서 지

Table 1. Composition of Animal derived surfactant preparations

Surfactant	Preparation	Phospholipids (%)	SP-B (mg/mM PL)	SP-C (mg/mM PL)
Beractant	Minced bovine lung extract + DPPC + palmitic acid + tripalmitin	84	0-1.3	1-20
Poractant alfa	Minced porcine lung extract (liquid gel chromatography)	99	2-3.7	5-11.6
Calfactant	Bovine lung lavage + DPPC + cholesterol	95	5.4	8.1

SP-B, surfactant protein B; SP-C, surfactant protein C; PL, phospholipid; DPPC, dipamitoylphosphatidylcholine.

질막의 빠른 확산을 가능하게 해준다. 이러한 구조를 가능하게 하는 핵심적인 물질이 바로 폐 표면활성단백-B (SP-B)와 폐 표면활성단백-C (SP-C)이다[9].

상업적 치료제로서의 폐표면활성제

Clements [1]와 Avery와 Mead [2]가 각각 1957년, 1959년에 surfactant의 역할을 규명한 이후, RDS (HMD)에서의 임상적 사용의 첫 시도는 1960년대였고 단순히 DPPC만을 투여하였던 연구에서였다. 그러나, SP 단백질이 없이 단순히 합성인지질만으로는 위에서 언급한 이유로 임상적 효과를 볼 수 없었고[10], 1980년대에 Fujiwara 등 [3]이 소의 폐에서 추출한 SP-B, 및 SP-C를 함께 인지질을 혼합하였을 때 비로서 RDS에서 임상적 호전을 볼 수 있었다. Fujiwara 등[3]이 일본에서 생산한 Surfactant-TA는 소의 폐에서, Robertson 등[4]이 이탈리아에서 생산한 Poractant alfa는 돼지의 폐에서 SP를 추출한 것이다. 이런 방식으로 인지질과 혼합할 단백을 동물의 폐에서 추출하여 만든 제품을 ‘동물 유래 인공 폐표면활성제’라고 한다. 반면에, 동물 유래 단백을 사용하지 않고 SP-B 및 SP-C의 유사체를 합성하여 사용한 제품을 ‘합성 폐표면활성제’라고 한다. 1980년 이후 30년 동안 사용되고 있는 동물유래 폐표면활성제는 소를 이용한 것과 돼지를 이용한 것으로 크게 나누어 볼 수 있는데, 여러 가지 종류가 있지만 대표적인 것으로는 Table 1과 같다. 합성 폐표면활성제가 동물유래 단백을 함유하고 있지 않기 때문에 보다 안전할 것으로 여겨지기는 하지만, 현재까지의

임상 연구들을 보면 동물 유래 폐표면활성제가 임상적으로 더 우수하다[11]. 따라서, 합성 폐표면활성제가 상업적으로 성공을 거두거나 일반적으로 사용되는 경우는 드물며 대부분 동물 유래 폐표면활성제가 사용되고 있다. 그런데도 차세대 폐표면활성제로서 합성 폐표면활성제에 대한 연구는 계속 진행되고

있는데, 왜냐하면 동물 유래 폐표면활성제를 생산하기 위해서는 소나 돼지를 대량으로 도륙해야하고, 약가가 비싸며, 여전히 동물 유래 단백질의 인체 내 사용에 대한 우려가 남아 있기 때문이다[12]. 합성 폐표면활성제를 만들기 위해서는 SP-B와 SP-C를 합성해야 하지만, 각각 70개, 35개의 아미노기 서열로 구성되어 서열이 복잡하고, 특히 SP-B의 경우 이중 황화 결합을 가지는 불안정한 구조를 그대로 재현하기가 불가능하다. 따라서 연구자마다 그 유사체 혹은 말단기 일부 서열만을 합성하여 사용하고 있으며 가장 이상적인 단백 유사체를 어떻게 합성하느냐, 또한 인지질과의 가장 이상적인 성분 조합이 무엇인지는 해결해야 할 숙제로 남아 있다[13-15].

폐표면활성제 임상적 사용

폐표면활성제의 임상적 투여를 위해서는 액상으로 준비되어야 하며, 투여 경로는 기도삽관을 통해 기도 내부로 흘려주어 폐표면활성제가 중력에 의해 하부 기도로 들어가도록 함과 동시에 양압 환기를 가함으로써 기도 말단부까지 골고루 점적되도록 한다. 중력의 방향을 고려하여 5가지 자세가 권유되기도 하나 제품군에 따라 2가지 혹은 1가지 자세로 투여하는 경우도 있다.

폐표면활성제를 투여하는 시점을 기준으로 예방적 요법과 치료적 요법으로 나누어 볼 수 있다. 예방적 요법이란 RDS의 증상과 징후가 명확하게 발현되기 전에 미숙아의 분만 시점, 즉 분만실에서 바로 투여하는 것을 말하고, 치료적 요법은 RDS의 증상과 징후가 명확해 지는 시점에 선택적으로 사

용하는 것을 말한다. 전통적 방법으로는 치료적 요법을 사용하였지만 2001년 메타분석을 보면, 임신나이 30-32주 미만의 미숙아로서 RDS에 이환이 예상되는 경우, 예방적 요법을 사용하는 것이 치료적 요법을 사용하는 것보다 임상결과를 향상시키는 것으로 결론 내렸고, 기흉이나 간질성 폐기종, 사망 등의 합병증도 줄이는 것으로 나왔다[16]. 이후로 예방적 요법이 주로 사용되었고 이는 비강연속기도양압(nasal continuous positive airway pressure, NCPAP)과 함께 사용하면서 효과를 극대화 하여 기도삽관후 폐표면활성제 주입하고 즉각적으로 발관하는 요법인 InSurE 법(intubation, surfactant, and early extubation)으로 발전할 정도로 예방요법이 보편화 되었다[17,18]. 그러나 NCPAP로 대표되는 비침습적 호흡보조치료가 적극적으로 적용되면서, 일률적인 surfactant의 예방요법보다는 오히려 초기에 NCPAP를 적용하는 것이 더 중요하다는 것을 알게 되었다[19]. 최근 2012년에 발표된 Cochrane 메타분석을 보면 2001년에 분석했던 것과는 반대되는 분석 결과를 보였다. 출생 직후 예방적 요법을 한 군과 치료적 요법을 한 군을 서로 비교하였을 때, 예방적 요법의 임상적 이득을 증명하지 못했고 선택적 요법이 기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia)의 합병증을 더 감소시킨다고 하였다. 이러한 상반된 결과는 산전 스테로이드의 투여와 분만 직후 NCPAP로 안정화시키는 센터가 늘어난 것이 주된 영향을 미친 것으로 생각된다[20].

폐표면활성제를 신생아, 특히 미숙아의 폐에 투여할 때에는 기관삽관이 필요하고, 아기는 짧은 시간 동안일지라도 기계적 양압 환기에 노출되게 된다. 미숙아의 폐는 아직 조직 발달의 단계를 완성하지 못한 상태이므로 기계적 양압 환기에 일정 기간 동안 노출되게 되면 용적손상, 압력손상 등의 손상에 취약하여 빈번히 기관지폐이형성증이라는 후유증으로 이어진다. 이러한 손상을 최소화하고자 기관삽관 튜브를 사용하지 않고 매우 얇은 카테터를 기관내에 위치시켜 폐표면활성제를 투여하는 방법인 minimally invasive surfactant therapy (MIST요법)에 대한 임상연구들이 최근에 발표되고 있다. MIST 요법 시행을 받는 신생아는 폐표면활성제를 투여받는 동안 NCPAP를 적용시킨 상태로 투여받

게 되며 강제 양압 환기가 아니라 자발 호흡을 한다는 것을 큰 장점으로 들 수 있다[21,22].

폐표면활성제 투여의 미래

1. 비침습적 투여

아직까지 임상적으로 유용성이 확립되지는 않았지만, 폐표면활성제를 분무기(nebulizer)를 사용하여 전달하는 방법에 대한 연구도 진행되고 있다. MIST 요법보다도 훨씬 비침습적으로 투여할 수 있다는 점이 매력적이지만, 한계는 매우 명확해 보인다. 왜냐하면, 분무 상태의 약물입자가 5 μm 정도가 되어야 상기도를 지나서 하기도에 중력의 영향으로 침착할 수 있는데, 흔히 사용되고 있는 분무용 스테로이드인 budesonide의 입자가 1.6 μm 인 것에 비하면 폐표면활성제는 120 μm 나 되는 크기이기 때문이다. 90년대 초반의 연구에 의하면 폐표면활성제를 분무기로 투여했을 때, 산소화나 폐의 순응도에서 약간의 개선이 있었지만, 실제로 하부 기도까지 도달한 폐표면활성제의 양은 1.9-2.7%에 불과한 것을 보고하였다[23]. 문제는 폐표면활성제 용액을 일반적으로 사용하는 제트형 분무기를 사용할 경우 실제 생성되는 분무의 양은 많지 않다는 점이다. 다른 한편, surfactant는 일반적인 약물 입자와는 달리 기도 내의 점막에서 빠른 속도로 펼침현상 및, 흡착능력을 통해 효과적인 분산을 이루어 낼 수 있으므로, 입자가 훨씬 크면서 효율적으로 많은 양의 분무를 만들어내는 다른 형태의 분무기가 있다면 분무 요법에 대한 효과를 기대해 볼 만 하다. 실제로 진동식 그물망 분무기(vibrating mesh nebulizer)나 모세관 분무 생성기(capillary aerosol generator)를 통한 연구가 진행중에 있다[24].

2. 성인에서 폐표면활성제의 사용

앞으로의 과제로서 동물 유래 폐표면활성제가 아닌 합성 폐표면활성제의 개발에 대한 언급은 위에서 하였다. 이상적인 합성 폐표면활성제가 개발이 될 경우, 약가가 많이 떨어지게 되므로 대용량을 사용해야하는 성인에서의 투여도 가능하게 될 것이다. 그러나, 성인의 급성호흡부전에서 폐표면

활성제의 사용이 어느 정도의 임상 호전에 도움이 된다는 소 규모의 연구가 90년대에 몇가지 있었다 하더라도, 비교적 최근의 3상 시험에 의하면 합성 폐표면활성제를 성인의 ARDS (acute respiratory distress syndrome)에서 사용했을 때, 기저 질환의 원인이 다양한 환자군에서 생존율 향상에 이득이 관찰되지는 않았다. 그러나 폐표면활성제 병행 치료군에서 24시간 이내에 산소화 개선에 유의한 이득이 분명히 있었기 때문에 앞으로 다양한 합성 제품을 사용한 후속 연구들이 진행될 것으로 기대된다[25].

요약 및 결론

최근에 개정된 'European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants: 2013 update' [5]를 살펴보면 위에서 언급하였듯이 일률적인 폐표면활성제의 예방요법 보다는 치료적 요법으로 사용할 것을 권장하고 있고, 이러한 치료 행위에는 출생 직후 NCPAP를 적용하는 것이 바람직하다. 그렇다 하더라도 임신나이 26주 미만이면서 흡입산소농도 (fraction of inspired oxygen, FiO_2)가 0.3을 초과하거나, 26주 이상이면서 FiO_2 가 0.4를 초과하는 경우에는 반드시 조기에 치료적 요법을 적극적으로 하도록 권장하고 있다. 현재까지 임상적으로 사용하고 있는 대부분의 폐표면활성제는 동물 유래 제품이며, 가까운 미래에 완전한 합성 폐표면활성제의 구현 및 상업화를 눈앞에 두고 있다. 또한 폐표면활성제의 투여방법에 있어서도 여러 가지 시도들이 연구되고 있으며, 중단되었던 성인에게 투여하는 치료에 대한 연구도 조만간 재개되기를 기대해 본다.

찾아보기말: 폐표면활성제; 호흡곤란증후군

ORCID

Yong-Sung Choi, <http://orcid.org/0000-0001-9181-7849>

REFERENCES

1. Clements JA. Surface tension of lung extracts. *Proc Soc Exp Biol Med* (Maywood) 1957;95:170-172.
2. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child* 1959; 97:517-523.
3. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980;1:55-59.
4. Robertson B, Curstedt T, Tubman R, Strayer D, Berggren P, Kok J, Koppe J, van Sonderen L, Halliday H, McClure G. A 2-year follow up of babies enrolled in a European multicentre trial of porcine surfactant replacement for severe neonatal respiratory distress syndrome. Collaborative European Multicentre Study Group. *Eur J Pediatr* 1992;151:372-376.
5. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Halliday HL; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants: 2013 update. *Neonatology* 2013;103:353-368.
6. Metcalfe IL, Pototschnik R, Burgoyne R, Enhorning G. Lung expansion and survival in rabbit neonates treated with surfactant extract. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982; 53:838-843.
7. Robertson B, Johansson J, Curstedt T. Synthetic surfactants to treat neonatal lung disease. *Mol Med Today* 2000;6:119-124.
8. Moya FR, Gadzinowski J, Bancalari E, Salinas V, Kopelman B, Bancalari A, Kornacka MK, Merritt TA, Segal R, Schaber CJ, Tsai H, Massaro J, d'Agostino R; International Surfaxin Collaborative Study Group. A multicenter, randomized, masked, comparison trial of lucinactant, colfosceril palmitate, and beractant for the prevention of respiratory distress syndrome among very preterm infants. *Pediatrics* 2005;115:1018-1029.
9. Kim YD. New synthetic surfactants for neonates. *J Korean Soc Neonatol* 2012;19:184-194.
10. Robillard E, Alarie Y, Dagenais-Perusse P, Baril E, Guilbeault A. Microaerosol administration of synthetic beta-gamma-dipalmitoyl-1-alpha-lecithin in the respiratory distress syndrome: a preliminary report. *Can Med Assoc J* 1964;90:55-57.
11. Moya F. Synthetic surfactants: where are we? Evidence from randomized, controlled clinical trials. *J Perinatol* 2009;29 Suppl 2:S23-S28.
12. Kang JH, Shin SY, Maeng CY, Kim KL, Bae CW, Hahm KS. Preparation and in vitro physical activities of crude natural surfactant and artificial pulmonary surfactant containing synthetic peptide and phospholipid mixtures. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:472-480.
13. Almlen A, Stichtenoth G, Linderholm B, Haegerstrand-Bjorkman M, Robertson B, Johansson J, Curstedt T. Surfactant proteins B and C are both necessary for alveolar stability at end expiration in premature rabbits with respiratory distress syndrome. *J Appl Physiol* (1985) 2008;104:1101-1108.

14. Almlen A, Walther FJ, Waring AJ, Robertson B, Johansson J, Curstedt T. Synthetic surfactant based on analogues of SP-B and SP-C is superior to single-peptide surfactants in ventilated premature rabbits. *Neonatology* 2010;98:91-99.
15. Seehase M, Collins JJ, Kuypers E, Jellema RK, Ophelders DR, Ospina OL, Perez-Gil J, Bianco F, Garzia R, Razzetti R, Kramer BW. New surfactant with SP-B and C analogs gives survival benefit after inactivation in preterm lambs. *PLoS One* 2012;7:e47631.
16. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD000510.
17. Kirsten GF, Kirsten CL, Henning PA, Smith J, Holgate SL, Bekker A, Kali GT, Harvey J. The outcome of ELBW infants treated with NCPAP and InSurE in a resource-limited institution. *Pediatrics* 2012;129:e952-e959.
18. Kim SM, Park YJ, Chung SH, Choi YS, Kim CH, Bae CW. Early prophylactic versus late selective use of surfactant for respiratory distress syndrome in very preterm infants: a collaborative study of 53 multi-center trials in Korea. *J Korean Med Sci* 2014;29:1126-1131.
19. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, Yoder BA, Faix RG, Das A, Poole WK, Donovan EF, Newman NS, Ambalavanan N, Frantz ID 3rd, Buchter S, Sánchez PJ, Kennedy KA, Laroia N, Poindexter BB, Cotten CM, Van Meurs KP, Duara S, Narendran V, Sood BG, O'Shea TM, Bell EF, Bhandari V, Watterberg KL, Higgins RD. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1970-1979.
20. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD000510.
21. Gopel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, Siegel J, Avenarius S, von der Wense A, Vochem M, Groneck P, Weller U, Möller J, Hartel C, Haller S, Roth B, Herting E; German Neonatal Network. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011;378:1627-1634.
22. More K, Sakhuja P, Shah PS. Minimally invasive surfactant administration in preterm infants: a meta-narrative review. *JAMA Pediatr* 2014;168:901-908.
23. Lewis JF, Ikegami M, Jobe AH, Tabor B. Aerosolized surfactant treatment of preterm lambs. *J Appl Physiol* (1985) 1991;70:869-876.
24. Pillow JJ, Minocchieri S. Innovation in surfactant therapy II: surfactant administration by aerosolization. *Neonatology* 2012;101:337-344.
25. Spragg RG, Lewis JF, Walrath HD, Johannigman J, Bellingan G, Laterre PF, Witte MC, Richards GA, Rippin G, Rathgeb F, Hafner D, Taut FJ, Seeger W. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:884-892.

Peer Reviewers' Commentary

신생아 호흡곤란 증후군의 선택약물인 인공폐표면활성제에 대한 간략한 개발역사, 기전, 임상적 적용 및 향후 전망에 대하여 잘 요약한 논문입니다. 임상에서 호흡곤란증후군의 치료에 가장 효과적인 약물의 종류 및 투여 방법을 선택하는데 도움이 되리라 생각합니다. 또한 향후 폐표면활성제 투여와 연관된 침습적 또는 비침습적 인공환기 임상연구 계획 수립시 개괄적인 가이드라인을 제시할 수 있을 것으로 판단됩니다.

[정리: 편집위원회]