

# 최소 침습 폐표면활성제 투여법

인제대학교 상계백병원 소아청소년과  
심 규 홍

## Minimally Invasive Surfactant Therapy

Gyu Hong Shim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea

For many years preterm infants with respiratory distress syndrome have been managed with a combination of intubation and surfactant replacement therapy. It is now recognized that applying noninvasive ventilation (NIV) such as nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in preterm infants is a reasonable alternative to early intubation after birth. Recently, nasal CPAP has shown a benefit with a small reduction in the risk of the combined outcome of death or bronchopulmonary dysplasia. There has been an upsurge in the use of NIV as primary therapy for preterm infants, bringing with it the dilemma of when and how to give exogenous surfactant. In an effort to overcome this problem, minimally invasive surfactant therapy (MIST) to spontaneously breathing infants, allows them to remain on CPAP in first days after birth. MIST has included administration of exogenous surfactant by brief tracheal catheterization, aerosolization, laryngeal mask, and intrapharyngeal instillation. In recent clinical trials, surfactant delivery via brief tracheal catheterization was found to reduce the need for subsequent intubation and mechanical ventilation and to improve short-term respiratory outcomes. In conclusion, MIST is gentle, safe, feasible and effective to perform in preterm infants and will also be used commonly in Korea.

**Key Words:** Respiratory distress syndrome, Surfactant, Noninvasive ventilation, Minimally invasive surfactant therapy, Tracheal catheterization

신생아의 호흡곤란증후군은 신생아중환자실에서 흔히 접하는 호흡기 질환으로 미국아의 호흡기 유병률 및 사망에 중요한 원인 중 하나로 호흡곤란증후군의 치료에는 침습적 또는 비침습적 환기기와 더불어 폐표면활성제가 필요하다. 호흡곤란증후군이 있는 신생아들에게 필요한 약물인 폐표면활성제의 투여 시기에 대해서는 많은 연구들이 있는데,

1990년대 후반부터 2000년대 초반 사이에 시행된 많은 연구들에서는 폐표면활성제를 예방적 투여(prophylactic therapy)하는 방법이 호흡곤란증후군이 진단된 시점에서 선택적으로 투여하는 방법(rescue therapy)에 비하여 사망률[Relative risk (RR) 0.84 {95% Confidence interval (CI) 0.74–0.95}] 및 호흡기 유병률[RR 0.69 (CI 95% 0.55–0.86)]을 감소시킨다고 알려져 이후 예방적 폐표면활성제 투여법이 많이 사용되었다.<sup>1,2</sup> 그러나, 기관 삽관 자체가 여러 가지 부작용을 일으킬 가능성이 있고, 이후 기관 삽관을 통한 양압환기가 지속될 경우 미국아의 폐가 손상될 위험이 증가한다.<sup>3</sup> 따라서 이러한 손상을 줄일 수 있는 방법 중 하나로 비침습적 환기법이 미국아 호흡곤란증후군의 일차 치료로 도입되었고, 최근에 비강 내 지속적 양압환기요법(nasal continuous positive airway

Received: 20 December 2015

Revised: 26 December 2015

Accepted: 29 December 2015

Correspondence to: Gyu Hong Shim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, Dongil-ro 1342, Nowon-gu, Seoul 01757, Korea

Tel: +82-2-950-1632, Fax: +82-2-950-1246

E-mail: peddoc@paik.ac.kr

Copyright© 2015 by The Korean Society of Perinatology

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 that the original work is properly cited.  
The Korean Journal of Perinatology · pISSN 1229-2605 eISSN 2289-0432 · e-kjp.org

pressure, nCPAP)을 일차적으로 적용 받은 환아들이 기관 삽관 후 침습적 기계환기기 적용을 받은 환아들에 비하여 단기 및 장기적인 예후가 더 좋다는 것이 알려지면서 자발호흡이 있는 미숙아에서 비침습적 환기법을 일차 치료로 적용하려는 추세이다.<sup>4-6</sup> 다만 비침습적 환기를 적용 받은 신생아 중에서 호흡곤란증후군의 증상이 일정 시점 이후에 나타나는 경우에는 비강 내 양압환기요법을 적용하고 있던 중에 기관 삽관을 하고 폐표면활성제를 투여해야 하는 문제점이 있다. Dargaville 등<sup>7</sup>의 연구에서는 재태연령 32주 이하의 신생아 중 이러한 처치를 받아야 하는 미숙아들이 22% 정도라고 하였는데, 이러한 아이들은 출생 초기에 예방적으로 폐표면활성제를 투여 받고 이후 인공환기기를 이탈을 하는 환아에 비하여 비침습적 환기를 적용 받는 장점이 없어지게 된다. 이러한 문제점들을 극복해 보고자 Verder<sup>8</sup>는 INSURE (Intubate-SURfactant-Extubate)법을 고안하였고, 이후에 많은 연구자들에 의한 연구를 통하여 현재까지도 많은 신생아중환자실에서 미숙아의 호흡곤란증후군의 일차 치료로 사용되고 있는데, 이 INSURE법은 침습적인 기계환기의 빈도와 기간을 줄여 줄 수 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>8-10</sup> 그러나, INSURE법도 기관 삽관을 해야만 폐표면활성제를 투여할 수 있으므로 기관 삽관의 문제점 및 양압환기에 의한 폐손상의 문제가 남아 있고 이와 더불어 신생아를 진정시켜야 하는 문제를 가지고 있다.<sup>11-14</sup> 이에 이러한 단점을 극복하고자 이후 몇몇의 연구자들에 의하여 시작된 최소 침습 폐표면활성제 투여법(minimally invasive surfactant therapy, MIST)이 적용되기 시작하였다.<sup>15</sup> MIST법은 덜 침습적인 폐표면활성제 투여법(less invasive surfactant administration, LISA)으로 불리우기도 한다(본 종설에서는 MIST로 통일하려고 한다). 이러한 MIST법에는 인후 내 점적법(intrapharyngeal instillation),<sup>16</sup> 기도 내 도관 삽입법(tracheal catheterization),<sup>17</sup> 후두 마스크법(laryngeal mask),<sup>18</sup> 및 분무주입법(aerosolization)<sup>19</sup> 등이 있는데 이중에서도 기도 내 도관 삽입법이 가장 많이 사용되고 있다.<sup>15, 20, 21</sup> 이러한 연구 결과 등을 바탕으로 최근 유럽 및 호주에서 폐표면활성제의 투여법과 호흡곤란이 있는 미숙아의 일차 치료로 MIST법이 널리 사용되고 있는데, 이에 저자는 MIST법에

대하여 투여 방법과 함께 지금까지 진행된 임상 연구들을 기도 내 도관 삽입법을 위주로 알아보고자 한다.

## 본 론

### 1. 투여 방법

많은 연구자들은 INSURE법을 변형시켜서 새로운 폐표면활성제 투여 방법들을 고안하였는데 그 중에 하나가 MIST법이다. MIST법은 위에서 언급한 것과 같이 폐표면활성제의 인후 내 점적법, 기도 내 도관 삽입법, 후두 마스크법 및 분무주입법 등이 있다.

#### 1) 인후 내 점적법(intrapharyngeal instillation)

폐표면활성제의 인후 내 점적법은 1972년 Enhoerning과 Robertson<sup>22</sup>에 의해 미숙아 토끼 모델을 통하여 최초로 적용되었고 당시 연구 결과에서 이 방법이 미숙아 토끼의 폐기능 향상에 도움이 된다는 것이 밝혀졌다. 이후 1987년 Ten Centre Study Group에 의한 연구<sup>23</sup> 및 1997년 Dambeanu 등<sup>24</sup>의 연구가 있었고 이후 Kattwinkel 등<sup>16</sup>의 연구가 추가되었다. 폐표면활성제의 인후 내 점적법은 미숙아가 출생 할 당시 첫 호흡이 개시되기 전에 비인두부분에 폐표면활성제를 점적하여 호흡이 개시되었을 때 폐표면활성제를 기관 삽관 없이 기관 내로 들어가게 하는 방법이다. 2011년 Cochrane Review<sup>26</sup>에서는 인후 내 점적법이 비교적 안전하고, 실현 가능하며, 효과적이라고 말하고 있지만 아직 대규모 무작위 대조군 연구는 없다.

#### 2) 기도 내 도관 삽입법(tracheal catheterization)

기도 내 도관 삽입법은 1992년 Verder 등<sup>27</sup>에 의해 고안된 이후에 여러 방법들이 사용되고 있지만 쾰른법과 호바트법이 현재 가장 널리 사용되고 있다(Table 1).

##### (1) 쾰른법(Cologne method)

기도 내 도관 삽입을 통한 폐표면활성제 투여법은 가장 많이 사용되는 방법으로 1992년 Verder 등<sup>26</sup>에 의하여 최초로 고안되었다. 그러나 별로 주목 받지 못하던 중 2007년 Kribs 등<sup>17</sup>에 의하여 고안된 영양관(gastric tube)를 통한 폐표면활성제 투여법인 쾰른법(Cologne method)이 알

**Table 1.** Techniques of Tracheal Catheterization for Surfactant Administration<sup>15</sup>

Method	Catheter	Magill forceps	Dose and mode of surfactant	Premedication
Cologne method <sup>17</sup>	4- to 5-FG feeding tube	Yes	100 mg/kg, Slow push, 1–3 min	Atropine, sedation, and analgesia (optional)
Hobart method <sup>27,28</sup>	16-G angiocatheter	No	100–200 mg/kg, 3–4 boluses, 15–30 sec	Sucrose
Take Care method <sup>29</sup>	5-FG feeding tube	No	100 mg/kg, Slow bolus, 30–60 sec	None
SONSURE method <sup>30</sup>	4-FG feeding tube	Yes	100 mg/kg, Slow push, 1–3 min	Atropine

Abbreviation: SONSURE, Sonda Nasogástrica Surfactante Extubación.



**Fig. 1.** Cologne methods of tracheal catheterization for surfactant replacement therapy. (A) Equipment of Cologne method is shown (feeding tube, 10 mL syringe, Magill's forceps, and laryngoscope with blade). Insertion of the feeding tube (B) and administration of surfactant (C) are shown.

려지면서 MIST법이 다시 주목을 받기 시작하였고 이후 독일에서 광범위하게 사용되기 시작하였다. 켈른법은 4-5FG 영양관(feeding tube) 또는 얇은 도관이 사용되는데 이러한 도관을 후두경을 이용하여 성대를 직접 본 후 마질 겸자(Magill's forcep)를 사용하여 기관 내로 삽입하고 이후 폐표면활성제를 투여하는 방법이다(Fig. 1).<sup>15, 17</sup> 이러한 방법은 독일의 여러 센터에서 침습적 환기를 줄여주는 데에 기여하였다.<sup>31</sup>

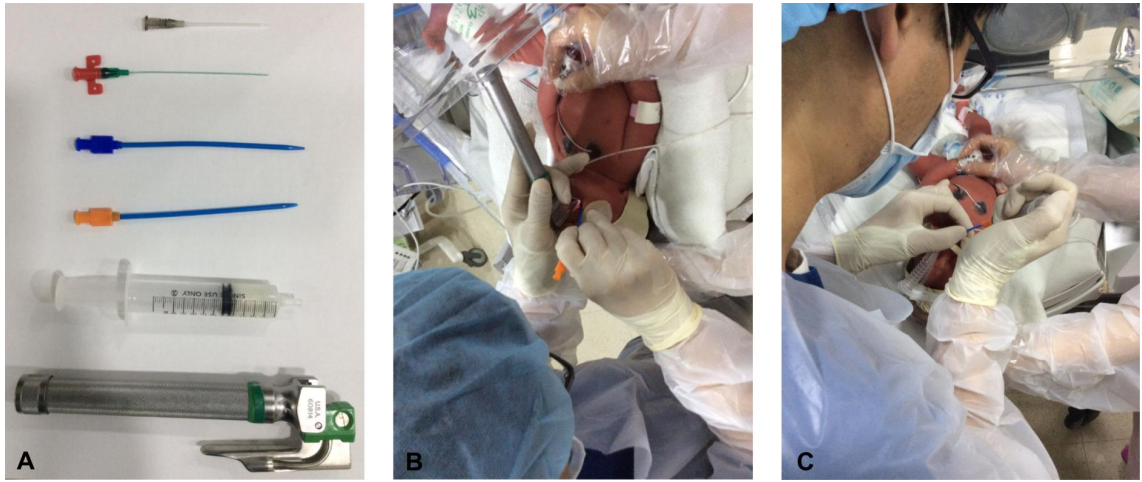
## (2) 호바트법(Hobart method)

기도 내 도관 삽입법 중 켈른법 만큼 많이 사용되는 방법이 호바트법이다. 켈른법은 마질 겸자를 사용해야 해서 숙련된 사람이 아니면 쉽게 시행하기 어렵다는 단점이 있다. 그래서 Dargaville 등은 이러한 단점을 없애고자 영양관 대신 혈관카테터(angiocatheter)를 사용하게 되었다.<sup>15, 28</sup> 혈관카테터는 영양관에 비하여 잘 구부러지지 않기 때문에

마질 겸자 없이도 성대를 통하여 기도에 직접 삽입하여 폐표면활성제를 투여하기가 조금 더 수월하고 특별한 전처치가 필요 없다(Fig. 2). 현재는 호주 등에서 널리 사용되고 있다.<sup>15</sup>

## 3) 분무주입법(aerosolization)

폐표면활성제의 분무주입법은 1997년 Jorch 등<sup>32</sup>에 의해 고안된 이후로 기도 내 도관 삽입법 다음으로 많이 연구되고 있으며 MIST라는 용어 이외에 비침습적 폐표면활성제 투여법(noninvasive surfactant therapy, NIST)이라는 의미로 NIST라고 불리기도 한다.<sup>33</sup> 폐표면활성제의 분무주입법은 네블라이저를 이용하여 폐표면활성제를 흡입 형태로 투여하는 방법이다.<sup>34</sup> 이러한 방법은 가스 교환 및 폐 유순도 등을 호전시키고, 산소화를 천천히 호전시킨다. 현재까지 연구에서는 비교적 안전하며, 적용하기 어렵지 않



**Fig. 2.** Hobart methods of tracheal catheterization for surfactant replacement therapy. (A) Equipment of Hobart method is shown (vascular catheters, 10 mL syringe, and laryngoscope with blade). Insertion of the vascular catheter (B) and administration of surfactant (C) are shown.

은 방법인 것으로 알려지고 있고, 임상적으로도 효과적이라는 일부 보고들도 있다.<sup>35</sup> 현재에도 기도 내 도관 삽입에 의한 투여법 다음으로 많은 연구가 이루어 지고 있다.

#### 4) 후두 마스크법(laryngeal mask)

후두 마스크를 통한 폐표면활성제의 주입법은 2005년 Trevisanuto 등<sup>18</sup>에 의해 고안되었고 이후 Attridge 등<sup>36</sup>에 의해 다시 연구되었지만 아직까지는 예비연구 수준에 머물러 있다. 후두 마스크는 신생아 소생술에서 34주 이상 2.0 kg 이상인 경우에 기관 삽관이 어려운 경우에 기관 삽관 대신 사용되고 있는데, 호흡곤란증후군이 있는 미숙아에게 기관 삽관 없이 후두 마스크를 이용하여 폐표면활성제를 투여한 후 발관을 하고 비강 내 양압환기요법을 적용할 수 있다.<sup>18, 36</sup> Trevisanuto 등<sup>18</sup>은 호흡곤란증후군이 있는 800 g 이상의 미숙아들에게 적용하였고, Attridge 등<sup>36</sup>은 1,200 g 이상의 미숙아에서 적용하였는데 특별한 부작용은 없이 잘 적용되었으나 현재까지는 예비연구 수준이고 대규모의 무작위 대조군 연구는 아직까지 없다.

## 2. 임상 연구: 기도 내 도관 삽입법을 중심으로(Table 2)

### 1) 코호트 연구

Kribs 등<sup>17</sup>은 재태연령 23-27주로 태어난 미숙아를 대

상으로 켈른법을 이용하여 폐표면활성제를 투여하는 코호트 연구를 시행하였는데 기존에 기관 삽관을 받고 폐표면활성제를 투여 받은 과거 환자군(historical control)과 비교하였다. 기관지폐 형성 이상(14% vs. 15%,  $P>0.05$ )에는 두 군간 차이가 없었으나 사망률(12% vs. 35%,  $P=0.025$ )은 과거 환자군에 비해 MIST군에서 유의하게 낮았다. 이를 바탕으로 Kribs 등<sup>31</sup>은 재태연령 31주 미만의 미숙아를 대상으로 전향적 코호트 연구를 하였는데 생후 72시간 이내 침습적 환기 적용률(29% vs. 53%,  $P<0.001$ )과 기관지폐 형성 이상 발병률(11% vs. 18%,  $P=0.004$ )이 과거 환자군에 비해 MIST군에서 모두 통계적으로 유의하게 낮았다.

Dargaville 등<sup>27</sup>은 혈관 카테터를 이용한 MIST법을 처음 적용하였는데, 재태연령 25-34주 미숙아를 대상으로 예비조사를 하였다. MIST법 시행 전과 후를 비교하였을 때 흡입 산소 농도는 시행 4간 후에 유의하게 감소하였다( $0.39 \pm 0.092$  vs.  $0.26 \pm 0.093$ ,  $P<0.01$ ). 또한, MIST군이 과거 환자군에 비하여 비강 내 양압환기요법 적용 시 평균 적용 압력이 감소되었고 생후 72시간째 기관 삽관 비율이 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 위 연구를 바탕으로 Dargaville 등<sup>28</sup>은 재태연령 25-34주 미숙아를 대상으로 혈관카테터를 이용한 MIST 타당성 조사 연구를 시행하였는데 MIST군 61명 과거 환자군 97명을 비교하였다. MIST군 중 재태연령 25-28주의 환자군을 과거



**Table 2.** Clinical Studies of Surfactant Administration via Tracheal Catheterization<sup>15,38</sup>

Author	Design and Population	Control (No.)	Intervention (No.)	Results
Kribs, et al. 2007 <sup>17</sup>	Nonrandomized feasibility study; ELBW infants with GA, 23-27 wk	ET instillation (n=34)	MIST, FiO <sub>2</sub> >0.4: 100 mg/kg surfactant (n=29)	BPD: 14% I vs. 15% C (NS); mortality: 12% I vs. 35% C (P=0.025)
Kribs, et al. 2010 <sup>31</sup>	Prospective cohort study; VLBW infants or GA, <31 wks	ET instillation (n=1,222)	MIST (n=319)	MV in first 72 hr: 29% I vs. 53% C (P<0.001); BPD: 11% I vs. 18% C (P=0.004)
Dargaville, et al. 2011 <sup>27</sup>	Nonrandomized feasibility study, GA 25-34 wks	CPAP, ET instillation (n=173)	MIST (n=25)	Lower FiO <sub>2</sub> after MIST (pre-MIST: 0.39±0.092 (mean±SD); 4 hr: 0.26±0.093; P<0.01
Gopel, et al. 2011 <sup>38</sup>	RCT; VLBW infants or GA, 26-28 <sup>+</sup> wks, age <12 h	CPAP followed by ET instillation (n=112)	MIST (n=108)	MV on day 2-3: RR, 0.68 (95% CI, 0.42-0.88); MV at any time: RR, 0.42 (95% CI, 0.31-0.59); BPD: RR, 0.62 (95% CI, 0.27-1.40)
Dargaville, et al. 2013 <sup>28</sup>	Nonrandomized study (historical controls); GA, 25-34 wks, age, <24 h	Routine CPAP and ET Instillation (n=41: GA, 25-28 wks; 56: GA, 29-34 wks)	MIST (n=38: GA, 25-28 wks; 23: GA, 29-34 wks)	MV at 72 hr, GA, 25-28 wks: OR, 0.21 (95% CI, 0.08-0.55); MV at 72 hr, GA, 29-34 wks: OR 0.34 (95% CI, 0.11-1.0); BPD: 29% I vs. 29% C (P=0.85)
Klebermass-Schrehof, et al. 2013 <sup>39</sup>	Nonrandomized study (historical controls); GA, 23-27 wk, at birth	CPAP, ET Instillation (n=182)	MIST (n=224)	MV need at 3 d: 23% I vs. 52% C (P<0.001); BPD: 16% I vs. 12% C (NS)
Kanmaz, et al. 2013 <sup>29</sup>	RCT; GA, <32 wk; age <72 h	INSURE method (n=100)	porcine surfactant, 100 mg/kg (n=100)	MV within 72 hr: 30% I vs. 45% C (P=0.02) (reported); MV at any time: 40% I vs. 49% C (P=0.08); BPD: 10% I vs. 20% C (P=0.009)
Aguar, et al. 2014 <sup>30</sup>	Prospective cohort study, GA 24 <sup>+</sup> -35 <sup>+</sup> wks, at birth	INSURE method (n=31)	MIST (n=45)	MV within 72 hr: 34% I vs. 26% C (P=0.44); a second dose of surfactant: 35% I vs. 6.5% C (P<0.0001).
Kribs, et al. 2015 <sup>40</sup>	RCT; GA, <27 wk; age <2 h	CPAP, ET instillation (n=107)	MIST (n=104)	Intubation: 74.8% I vs. 99.0% C (P=0.04); Pneumothorax: 4.8% I vs. 12.6% C (P=0.02); Severe IVH: 10.3% I vs. 22.1% C (P=0.02); Survival without major complications: 50.5% I vs. 35.6% C (P=0.02).
Göpel, et al. 2015 <sup>41</sup>	Prospective cohort study (German Neonatal Network), GA <32 wks	CPAP, ET instillation (n=1,103)	MIST (n=1,103)	MV: 41% I vs. 62% C (P<0.001); BPD: 12% I vs. 18% C (P=0.001); BPD or death: 14% vs. 21% (P<0.001).

Abbreviations: No., number; ELBW, extremely low birth weight; GA, gestational age; ET, endotracheal; MIST, minimally invasive surfactant therapy; FiO<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen; BPD, bronchopulmonary dysplasia; NS, not significant; I, intervention; C, control; NS, not significant; VLBW, very low birth weight; MV, mechanical ventilation; CPAP, continuous positive airway pressure; SD, standard deviation; RCT, randomized control trial; RR, relative risk; CI, confidence interval; OR, odd ratio; INSURE, intubation, surfactant administration during brief mechanical ventilation, and Extubation; IVH, intraventricular hemorrhage.

환자군과 비교하였을 때 생후 72시간 이내에 기관 삽관 비율이 MIST군에서 통계적으로 유의하게 낮았으나(32% vs. 68%, P=0.0011) 다른 결과에서는 두 군간 유의한 차이는 없었다.

Klebermass-Schrehof 등<sup>39</sup>은 2009년 1월부터 2011

년 6월까지 태어난 재태연령 23-27주 초미숙아 중 MIST 법을 통한 호흡곤란증후군 치료군 224명을 과거 환자군 182명과 비교하는 연구를 시행하였는데 생후 3일에 침습적 기계환기 적용률(23% vs. 52%, P<0.001)은 MIST 군에서 낮았으나, 기관지폐 형성 이상의 빈도는 두 군간

에 차이가 없었다(16% vs. 12%,  $P>0.05$ ). Aguar 등<sup>30</sup>은 24-35주의 MIST를 시행 받은 미숙아군과 과거 INSURE를 받은 환자군을 비교하였는데 두 군에서 생후 72시간 이내 침습적 환기기 적용 비율은 차이가 없었으나(34% vs. 26%,  $P=0.44$ ), 2차 폐표면활성제의 투여(6.5% vs. 35%;  $P<0.001$ )가 MIST군에서 더 높은 결과를 보였다. Göpel 등<sup>41</sup>은 독일 신생아 네트워크를 이용하여 32주 미만 출생아를 대상으로 MIST를 시행 받은 미숙아군과 재태연령 및 아프가 점수 등의 요인이 보정된 대조군(MIST를 시행 받지 않은 신생아)과의 비교 연구를 실시하였다. 이 연구에서는 MIST를 시행 받은 환자군은 침습적 환기기를 적용 받은 비율이 낮았으며(41% vs. 62%,  $P<0.001$ ), 출생 후 텍사메타손 사용(2.5% vs. 7%,  $P<0.001$ ), 기관지폐 형성 이상(12% vs. 18%,  $P=0.001$ ) 및 사망 또는 기관지폐 형성 이상(14% vs. 21%,  $P<0.001$ )의 비율이 대조군보다 더 낮았다.

## 2) 무작위 대조군 연구

(1) Avoidance of mechanical ventilation (AMV) by surfactant administration trial

Göpel 등<sup>38</sup>의 연구는 독일에서 이루어졌는데 열 두 곳의 신생아중환자실에서 재태연령 26-28주이면서 출생체중 1.5 kg 미만인 미숙아 중 생후 12시간 이내에 자발호흡이 있으면서 비강 내 양압환기요법을 적용 받은 신생아를 대상으로 진행되었고 총 220명이 무작위 배정에 참여되었다. 출생 후 비강 내 양압환기요법을 신생아 중에서 MIST군으로 배정된 경우에는 흡입 산소 농도가 0.3 이상 필요한 경우에는 MIST를 통하여 폐표면활성제를 투여 받았고, 대조군은 기관 삽관을 통하여 폐표면활성제를 투여 받았다. 이 연구에서는 MIST군이 대조군에 비하여 기관 삽관을 덜 받았고(28% vs. 46%,  $P=0.008$ ), 침습적 환기기 적용 비율이 적었으며(33% vs. 73%;  $P<0.0001$ ), 생후 28일째 산소 투여 비율(30% vs. 45%,  $P=0.032$ )이 더 적었다. AMV 연구는 비강 내 양압환기요법을 받는 자발호흡이 있는 미숙아에서 얇은 도관을 이용한 폐표면활성제의 투여가 침습적 기계환기의 필요성을 감소시켜 줄 수 있음을 보여주고 있다.

### (2) Take Care trial

Kanmaz 등<sup>29</sup>은 MIST법과 INSURE법의 비교를 위한

대규모 무작위배정 연구를 진행하였다. 분만장에서 비강 내 양압환기요법을 적용 받은 재태연령 32주 미만의 미숙아 중 호흡곤란증후군이 있는 200명의 환아를 대상으로 다기관 무작위 대조군 연구가 진행되었다. Take Care군은 5FG 영양관을 짧게 잘라서 마질 검자 없이 기관 내 도관 삽입을 하여 폐표면활성제를 투여 받은 환자군(Take Care법)과 INSURE법으로 폐표면활성제를 투여 받은 군으로 나누어져 비교되었다. 본 연구에서는 Take Care군에서 생후 72시간 이내에 기관 삽관률(30% vs. 45%,  $P<0.02$ )이 낮았으며, 비강 내 양압환기요법(78 hrs. vs. 116 hrs.,  $P=0.002$ ) 및 침습적 환기의 적용 기간(35.6 hrs. vs. 64.1 hrs.,  $P=0.006$ )이 짧았으며, 기관지폐 형성 이상의 빈도(10% vs. 20%,  $P=0.009$ )가 더 낮았다. Take Care 연구는 호흡곤란증후군이 있는 극소 저체중 출생아에서 MIST법이 쉽게 적용이 가능하다는 것을 보여주고, 이러한 처치법이 침습적 환기기의 적용 기간을 줄여 주고 기관지폐 형성 이상의 빈도를 줄일 수 있는 가능성이 있다는 것을 보여준다.

(3) Nonintubated surfactant application (NINSAPP) trial

Kribs 등<sup>40</sup>은 독일에 있는 13개의 신생아중환자실에서 2009년 4월 15일부터 2012년 6월 21일까지 재태연령 23<sup>+0</sup>주에서 26<sup>+6</sup>주 사이에 태어난 미숙아를 대상으로 다기관 무작위 배정 연구인 NINSAPP 연구를 시행하였다. 재태연령 23<sup>+0</sup>주에서 26<sup>+6</sup>주 사이에 태어난 미숙아 558명 중 출생 후 자발호흡이 있으면서 호흡곤란증후군 소견을 보인 211명이 연구에 등록되었다. MIST군은 비강 내 양압환기요법을 적용을 받으면서 얇은 도관을 통하여 폐표면활성제를 투여하였고, 대조군은 기관 삽관 후 폐표면활성제를 투여하고 이후 침습적 환기기를 적용하였다. MIST군에는 107명이 배정되었고, 대조군에는 104명이 배정되었다. MIST군은 대조군에 비하여 기관 삽관(74.8% vs. 99.0%,  $P<0.001$ )을 적게 받았고, 기흉(4.8% vs. 12.6%,  $P=0.04$ ) 및 중증의 뇌실 내 출혈(10.3% vs. 22.1%,  $P=0.02$ )의 발생률이 적었으며, 주요 합병증 없는 생존율이 더 높았다(50.5% vs. 35.6%,  $P=0.02$ ; absolute risk reduction, 14.9; 95% CI, 1.4 to 28.2). NINSAPP 연구는 초극소 저체중 출생아에서도 MIST법이 적용될 수 있고 단기 및 장기적인 예후를 향

상시킬 수 있는 가능성이 있다는 것을 보여준다.

#### (4) Others

위 세가지 무작위 배정 대조군 연구 이외에도 최근에 다른 여러 연구들이 시행되었다.<sup>42, 43</sup> 위의 세가지 연구와 마찬가지로 이 연구들도 MIST법이 쉽고, 비침습적이며, 효과적으로 안전하게 폐표면활성제를 투여할 수 있는 방법이라는 것을 보여준다.

### 3) 현재 진행중인 연구<sup>15</sup>

(1) Collaborative paired trials investigating minimally invasive surfactant therapy A (OPTIMIST-A) Trial

위 연구는 다기관 무작위 대조군 연구로 재태연령 25-28주의 비강 내 양압환기요법을 적용 받은 신생아를 대상으로 한 현재 진행중인 연구이다. 연구 대상 기준은 생후 6시간 이내에 비강 내 양압환기요법을 적용 받으면서 흡입 산소 농도 0.3 이상이 필요한 경우로 MIST군은 호바트버를 이용하여 폐표면활성제를 투여하였고, 대조군은 비강 내 양압환기요법을 적용하였다. 사망 또는 기관지폐 형성 이상을 일차 결과로 정하였고 기타 합병증 및 기계환기 적용 방법 및 기간 등을 이차 결과로 정하였다. 현재 연구는 계속 진행 중이다. 연구에 대한 내용은 [www.menzies.utas.edu.au/optimist-trials](http://www.menzies.utas.edu.au/optimist-trials)에 자세히 설명되어 있다. 그리고 추가로 현재 재태연령 29-32주 신생아를 대상으로 하는 OPTIMIST-B 연구도 계획 중이다.

#### (2) The SAINT Trial

위 연구는 다기관 무작위 대조군 연구로 재태연령 32주 미만의 신생아 중 비강 내 양압환기요법을 적용 받은 신생아를 대상으로 한다. MIST법을 시행 받아 폐표면활성제를 투여 받은 신생아들을 MIST군으로 INSURE로 폐표면활성제를 투여 받은 신생아들을 대조군으로 설정하였다. 일차 결과를 폐표면활성제 투여 24시간 이후 산소화 정도로 잡았다. 현재 연구 계획은 세워져 있으며 앞으로 진행될 예정이다.

### 3. 안전성

대부분의 MIST관련 연구에서 언급되는 부작용으로는

기침, 구역, 폐표면활성제 역류, 서맥 및 산소포화도 감소 등으로 투여 방법과 관련이 있다.<sup>44</sup> AMV 연구<sup>38</sup>에서는 4명의 아이들이 심박동수 100회 미만의 서맥이 발생하였고, 중재군이 대조군에 비하여 심박동수 및 산소포화도가 더 낮았다. NINSAPP 연구<sup>40</sup>에서는 중재군의 11%에서 서맥이 56%에서 산소포화도 저하 소견이 보였다. Dargaville 등의 연구<sup>27</sup>는 모든 환자들에서 MIST법을 성공적으로 수행되었는데 20%의 신생아에서는 2회의 시도로 성공되었다. Take Care 연구<sup>29</sup>에서는 11%에서 기침과 구역이 유발되었고, 17%에서는 서맥과 산소포화도 저하 소견이 보였고, 18%는 일차 시도에서 투여에 실패하였다. Klebermass-Schrehof 등<sup>39</sup>의 관찰연구에서는 기침, 구역 및 역류가 2%에서만 보였고, 6%는 MIST법 적용 중 기관 삽관이 필요하였다. 성공적인 폐표면활성제 투여를 위한 2차 시도는 1%에서 필요하였다.

NINSAPP연구<sup>40</sup> 및 GNN 연구<sup>41</sup>에서 신생아과사성 장염 및 장천공으로 인한 수술이 중재군(MIST법 적용군)에서 대조군에 비해 더 흔하게 발생하는 결과가 관찰되었다. 이러한 부작용은 비강 내 양압환기요법의 지속적 적용으로 인한 공기 삼킴, 복부 팽만, 식이의 빠른 진행 및 소화기로 들어가는 폐표면활성제 등으로 인하여 발생할 수 있다고 생각된다.<sup>44</sup> 기관 삽관과 마찬가지로 MIST법도 도관의 적절한 위치에 삽입하기 위해서는 1회 이상의 시도가 필요할 수 있다. MIST법 뿐만 아니라 신생아에서 시행되는 모든 시술은 학습곡선에 따른 반복적인 연습이 필요하다. 수회 이상의 반복적인 연습, 비디오 교육 및 모의 훈련 등이 성공적인 MIST법의 시행을 위해서 필요하다.<sup>44</sup> 비록 위에 언급하였듯이 부작용이 있을 수는 있지만 대부분의 연구에서는 비교적 안전한 결과를 보였고, 기관 삽관에 비하면 부작용이 상대적으로 적으므로 어느 정도 숙련된 의료진이 시행할 경우에는 기관 삽관에 비하여 더 안전하게 시행될 수 있을 것으로 생각된다.

### 4. 앞으로의 미래

MIST법은 호흡곤란중후군이 있는 미숙아에서 폐표면활성제 투여를 기관 삽관 없이 비교적 간단하게 할 수 있는 방법이지만 아직까지 모든 사람을 만족시킬 수 있는 치료법

은 아니다.<sup>44</sup> 현재까지 대상이 되는 아이들의 적절한 연령이나 적절한 투여 시점 및 투여의 기준이 되는 흡입 산소 농도에 대한 연구가 아직은 더 필요하다.<sup>15</sup> 그리고 MIST 처치 자체의 진정 필요 여부 및 MIST법에 사용되는 도관을 어떠한 것을 사용할지, 그리고 MIST법으로 폐표면활성제를 투여한 이후 호흡 보조는 어떻게 할 것인지 및 흡입 산소 농도 및 평균 기도압이 어느 수준에 도달하면 기관 삽관 후 침습적 환기를 적용할지 등에 대한 연구가 추가로 필요하다.<sup>15, 44</sup> 또한 MIST로 투여되는 폐표면활성제의 적당한 양(100 mg/kg/dose vs 200 mg/kg/dose) 및 장기적인 예후 및 영향 받는 위험인자에 등에 대한 추가적인 연구도 앞으로 더 필요하다.<sup>15</sup>

## 결 론

MIST법은 자발호흡이 있는 미숙아에서 호흡곤란증후군이 있는 경우 폐표면활성제 투여 치료를 기관 삽관 없이 시행하는 방법으로 기도 내 도관 삽입법, 후두 마스크법, 분무주입법 및 인후 내 점적 등이 있다. 현재는 기도 내 도관 삽입법이 가장 많이 쓰이고 있는데 영양관을 도관으로 사용하는 켈렌법과 혈관카테터를 도관으로 사용하는 호바트법이 가장 많이 사용되고 있다. 현재 여러편의 코호트 연구와 5편의 무작위 대조군연구가 이루어졌고 현재 다수의 연구가 진행 중이다. MIST법은 기존의 고전적인 방법인 기관 삽관법, 최근 많이 사용되는 비강 내 양압환기요법의 일차 적용법 및 INSURE법 등 다양한 폐표면활성제 투여법과의 비교 연구들이 이루어 졌는데 기관 삽관의 빈도 감소 및 침습적 기계환기 적용 비율 및 기간의 감소 등 단기적인 결과에는 차이를 보이지만 아직 사망률이나 기관지폐 형성 이상의 발생률에 차이를 보인다는 명확한 연구는 부족한 실정이다. 그러나 MIST법은 기관 삽관과 침습적 기계환기 없이 미숙아의 호흡곤란증후군을 치료할 수 있는 비교적 안전하고, 실현가능하며, 효과적인 치료법으로 국내에서는 일부 병원에서만 시행되고 있으나 앞으로 점점 더 많은 신생아중환자실에서 적용될 수 있을 것이라 생각한다.

## References

- 1) Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 1999;4:CD001456.
- 2) 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.
- 3) Iliodromiti Z, Zygouris D, Sifakis S, Pappa KI, Tsikouras P, Salakos N, et al. Acute lung injury in preterm fetuses and neonates: mechanisms and molecular pathways. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:1696-704.
- 4) Chowdhury O, Wedderburn CJ, Duffy D, Greenough A. CPAP review. *Eur J Pediatr* 2012;171:1441-8.
- 5) Kjellberg M, Bjorkman K, Rohdin M, Sanchez-Crespo A, Jonsson B. Bronchopulmonary dysplasia: Clinical grading in relation to ventilation/perfusion mismatch measured by single photon emission computed tomography. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:1206-13.
- 6) Hillman N, Jobe AH. Noninvasive strategies for management of respiratory problems in neonates. *NeoReviews* 2013; 14:227-36.
- 7) Dargaville P, Aiyappan A, De Paoli AG, Dalton RG, Kuschel CA, Kamlin CO et al. Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. *Neonatology* 2013;104:8-14.
- 8) Verder H. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1994;331:1051-5.
- 9) Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics* 1999;103:E24.
- 10) Bohlin K, Henckel E, Blennow M. International perspectives: Surfactant without assisted ventilation: the Scandinavian perspective. *NeoReviews* 2008;9:555-61.
- 11) Venkatesh V. Endotracheal intubation in a neonatal population remains associated with a high risk of adverse effects. *Eur J Pediatr* 2011;170:223-7.
- 12) Nilsson R, Grossmann G, Robertson B. Bronchiolar epithelial lesions induced in the premature rabbit neonate by short periods of artificial ventilation. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1980;88:359-67.
- 13) Kolatat T. Airway complications in neonates who received mechanical ventilation. *J Med Assoc Thai* 2002;85:S455-62.
- 14) Allen K. Premedication for neonatal intubation. *Adv Neon*



- Care 2011;12:107-11.
- 15) Aguar M, Vento M, Dargaville PA. Minimally invasive surfactant therapy: an update. *NeoReviews* 2014;15:275-85.
  - 16) Kattwinkel J, Robinson M, Bloom BT, Delmore P, Ferguson JE. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. *J Perinatol* 2004;24:360-5.
  - 17) Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age  $\leq$  27 weeks). *Paediatr Anaesth* 2007;17:364-9.
  - 18) Trevisanuto D, Grazzina N, Ferrarese P, Micaglio M, Vergheze C, Zanardo V. Laryngeal mask airway used as a delivery conduit for the administration of surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 2005;87:217-20.
  - 19) Berggren E, Liljedahl M, Winbladh B, Andreasson B, Curstedt T, Robertson B, et al. Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2000;89:460-4.
  - 20) Kribs A, Vierzig A, Hünseler C, Eifinger F, Welzing L, Stützer H, et al. Early surfactant in spontaneously breathing with nCPAP in ELBW infants - a single centre four year experience. *Acta Paediatr* 2008;97:293-8.
  - 21) Dargaville P. Innovation in surfactant therapy I: surfactant lavage and surfactant administration by fluid bolus using minimally invasive techniques. *Neonatology* 2012;101:326-36.
  - 22) Enhörning G, Robertson B. Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics* 1972;50:58-66.
  - 23) Ten Centre Study Group. Ten Centre Trial of artificial surfactant (artificial lung expanding compound) in very premature babies. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:991-6.
  - 24) Dambeanu JM, Parmigiani S, Marinescu B, Bevilacqua G. Use of surfactant for prevention of respiratory distress syndrome in newborn infants in spontaneous breathing: a randomized multicenter clinical pilot-study. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1997;68 Suppl 1:39-45.
  - 25) Abdel-Latif ME, Osborn DA. Pharyngeal instillation of surfactant before the first breath for prevention of morbidity and mortality in preterm infants at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD008311.
  - 26) Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F, et al. Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study. *Ugeskr* Laeger 1992;154:2136-9.
  - 27) Dargaville P, Aiyappan A, Cornelius A, Williams C, De Paoli AG. Preliminary evaluation of a new technique of minimally invasive surfactant therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F243-8.
  - 28) Dargaville P, Aiyappan A, De Paoli AG, Kuschel CA, Kamlin CO, Carlin JB, et al. Minimally invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F122-6.
  - 29) Kanmaz HG, Erdevi O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013;131:e502-9.
  - 30) Aguar M, Cernada M, Brugada M, Gimeno A, Gutierrez A, Vento M. Minimally invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as the intubation, surfactant, and extubation technique in preterm babies. *Acta Paediatr* 2014; 103:e229-33.
  - 31) Kribs A, Hartel C, Kattner E, Vochem M, Küster H. Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multicenter data. *Klin Paediatr* 2010;222:13-7.
  - 32) Jorch G, Hartl H, Roth B, Kribs A, Gortner L, Schaible T, et al. Surfactant aerosol treatment of respiratory distress syndrome in spontaneously breathing premature infants. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:222-4.
  - 33) Lopez E, Gascoin G, Flamant C, Merhi M, Tourneux P, Baud O; French Young Neonatologist Club. Exogenous surfactant therapy in 2013: what is next? Who, when and how should we treat newborn infants in the future? *BMC Pediatr* 2013;13:165.
  - 34) Mazela J, Merritt TA, Finer NN. Aerosolized surfactants. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:155-62.
  - 35) Pillow JJ, Minocchieri S. Innovation in surfactant therapy II: surfactant administration by aerosolization. *Neonatology* 2012;101:337-44.
  - 36) Attridge JT, Stewart C, Stukenborg GJ, Kattwinkel J. Administration of rescue surfactant by laryngeal mask airway: lessons from a pilot trial. *Am J Perinatol* 2013;30:201-6.
  - 37) More K, Sakhuja P, Shah PS. Minimally invasive surfactant administration in preterm infants: a meta-narrative review. *JAMA Pediatr* 2014;168:901-8.
  - 38) Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011;378:1627-34.
  - 39) Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill A, Prusa AR, Haiden N, et al. Less invasive surfactant admini-

- stration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology* 2013;103:252-8.
- 40) Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al. Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2015;169:723-30.
- 41) Göpel W, Kribs A, Härtel C, Avenarius S, Teig N, Groneck P, et al. Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr* 2015;104:241-6.
- 42) Mohammadizadeh M, Ardestani AG, Sadeghnia AR. Early administration of surfactant via a thin intratracheal catheter in preterm infants with respiratory distress syndrome: Feasibility and outcome. *J Res Pharm Pract* 2015;4:31-6.
- 43) Bao Y, Zhang G, Wu M, Ma L, Zhu J. A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center. *BMC Pediatr* 2015;15:21.
- 44) Herting E. Less invasive surfactant administration (LISA) - ways to deliver surfactant in spontaneously breathing infants. *Early Hum Dev* 2013;89:875-80.

## = 국 문 초 록 =

과거에는 호흡곤란증후군이 있는 미숙아는 기관 삽관과 함께 폐표면활성제를 투여하는 치료 주로 시행하였다. 그러나 최근에는 비강 내 양압환기요법과 같은 비침습적 환기를 적용하는 것이 출생 후 미숙아에서 조기에 기관 삽관을 하여 치료하는 것을 대체할 수 있는 합리적인 대안으로 생각된다. 최근에는 비강 내 양압환기요법이 기관삽관 후 침습적인 환기를 적용 받는 미숙아에 비하여 기관지폐 형성 이상 또는 사망의 위험도를 어느 정도 감소시키는 결과를 보여주었다. 최근에 미숙아의 호흡곤란에 일차 치료로 비침습적 환기를 적용하는 것이 급증하고 있는데 이에 반해 폐표면활성제를 언제 어떻게 투여하는지에 대해서는 여전히 어려운 문제로 남아있다. 이러한 문제점을 해결하기 위하여 출생 후 비강 내 양압환기요법을 받고 있는 자발호흡이 있는 미숙아에서 최소 침습 폐표면활성제 투여법이 고안되었다. 최소 침습 폐표면활성제 투여법에는 기도 내 도관 삽입법, 분무주입법, 후두 마스크법 및 인후 내 점적법 등이 있다. 최근 여러 임상연구에서는 기도 내 도관 삽입법을 이용한 폐표면활성제 투여법이 기관 삽관과 침습적 기계환기 적용 빈도를 줄여 단기적인 예후를 향상시키는 것을 보여주었다. 결론적으로 최소 침습 폐표면활성제 투여법은 비교적 안전하고, 실현가능하며, 효과적인 치료법으로 앞으로 국내에서도 미숙아의 호흡곤란증후군 치료에 많이 적용되리라 생각된다.

**중심 단어:** 호흡곤란증후군, 폐표면활성제, 비침습적 환기, 최소 침습 폐표면활성제 투여법, 기관내 도관 삽입