

극소저체중출생아에서 출생 후 텍사메타손 투여시기에 따른 기관지폐이형성증의 양상

서울대학교 의과대학 소아과학교실

이혜연·이형진·고지원·송인규·김세연·정영화
신승환·최창원·김이경·김한석·김병일·최중환

Characteristics of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants according to the Timing of Dexamethasone Administration

Hae Yun Lee, M.D.¹, Hyoung Jin Lee, M.D.¹, Ji Won Koh, M.D.¹, In Gu Song, M.D.¹,
Sae Yun Kim, M.D.¹, Young Hwa Jung, M.D.¹, Seung Han Shin, M.D.^{1,3},
Chang Won Choi, MD., Ph.D.^{2,3}, Ee-Kyung Kim, M.D., Ph.D.^{1,3}, Han-Suk Kim, M.D., Ph.D.^{1,3},
Beyond Il Kim, M.D., Ph.D.^{2,3}, and Jung-Hwan Choi, M.D., Ph.D.^{1,3}

*Department of Pediatrics, ¹Seoul National University Children's Hospital, Seoul,
Department of Pediatrics², Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam,
Department of Pediatrics³, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose: Corticosteroids has been used for treatment and prophylaxis of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in preterm infants. However, administration of corticosteroids could be delayed due to its potential harmful effects on neurodevelopment. The aim of this study was to evaluate the adequate dexamethasone administration timing in very low birth weight infants.

Methods: Medical records of 56 VLBW infants who were admitted to neonatal intensive care unit of Seoul National University Children's Hospital and Seoul National University Bundang Hospital between January 2008 and September 2014 were collected retrospectively. Study population were divided into early administration group (dexamethasone administration before 4 weeks of postnatal days) and late administration group (after 4 weeks) and respiratory morbidities were compared between groups.

Results: There were no significant differences in clinical characteristics between early administration group (n=30) and late administration group (n=26). Respiratory severity score and oxygen needs at 7 days after birth and before administering dexamethasone were comparable. Extubation was done earlier postnatal days in early administration group. Incidence of severe BPD was higher in the late administration group. There was no significant difference in diagnosed with cerebral palsy (CP) at 12 months of corrected age. When adjusting for multiple risk factors, administration of dexamethasone 4 weeks after birth and severe of BPD showed a significant association (adjusted OR 17.14 [1.29-227.52], $P=0.031$).

Conclusion: Administration of dexamethasone in order to minimize ventilator care and to reduce severe BPD might be done between 1 week and 4 weeks after birth in very low birth weight infants.

Key Words: Very low birth weight, Bronchopulmonary dysplasia, Dexamethasone, Cerebral palsy

Received: 23 September 2015, Revised: 17 October 2015, Accepted: 28 October 2015

Correspondence to: Seung Han Shin, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro Jongno-gu, Seoul 110-799, Korea

Tel: +82-2-2072-7230, Fax: +82-2-2072-0590, E-mail: revival421@snu.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

기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia, BPD)은 급성 호흡부전과 함께 산소 및 인공호흡기 치료가 필요하였던 미숙아에서 발견된 만성 폐 질환으로 1967년 Northway 등이 처음 기술하였다.¹ 이후 산전 스테로이드의 사용과, 폐 손상을 최소화하기 위한 인공호흡기의 적용 기법, 폐표면 활성제 사용, 동맥관 개존증에 대한 치료 등이 도입되면서 미숙아의 심한 폐 손상이 감소되고 미숙아의 생존율 향상을 가져왔지만, 여전히 기관지폐이형성증은 높은 빈도로 보고되고 있다. 이는 이전과 다른 병태생리 기전인 폐 소포의 발달 정지의 양상을 보이는 기관지폐이형성증의 발생이 증가하는 것으로 해석되고 있다.^{2,3}

외국의 경우 미숙아들의 약 20%에서 기관지폐이형성증이 발생한다고 보고하였으며,⁴ 국내의 전국적인 발생현황 조사에 따르면, 극소저체중출생아의 18% 정도에서 기관지폐이형성증이 발생하는 것으로 나타났다.⁵ 기관지폐이형성증은 미숙아들의 입원기간을 연장시키고, 신생아기 및 영아기에 사망하게 되는 주된 요인으로 작용하며, 생존한 미숙아들에게도 영구적인 폐 기능 저하를 가져올 뿐만 아니라, 근골격계, 소화기계 및 성장발달 부전, 신경발달학적 문제도 유발하는 것으로 알려져 있어 이에 대한 예방 및 치료는 미숙아 진료에 있어서 매우 중요하다.^{6,7} 이러한 이유로 1990년 대 기관지폐이형성증의 예방 및 치료를 위해 출생 후 부신피질 스테로이드 투여가 활발히 이루어졌으나, 2000년대에 이르러 부신피질 스테로이드 사용에 의한 신경발달장애 특히, 뇌성마비 발생에 대한 위험성이 대두되면서 부신피질 스테로이드의 부작용을 염려하여 출생 후 부신피질 스테로이드 사용을 제한하기 시작하였다.^{8,9} 미국 소아과학회에서는 생후 7일 이전에 투여하는 부신피질 스테로이드는 뇌성 마비 등의 뇌신경학적 발달 장애를 일으킬 수 있어 사용을 제한 하고 있으며, 기관지폐이형성증의 위험이 높고 장기간의 기계환기 요법에서 이탈이 어려울 것으로 예상되는 환자에게 제한적으로 사용을 권고하고 있다.¹⁰

생후 7일 이후의 부신피질 스테로이드 사용은 상대적으로 신경학적 발달에 영향을 적게 미치는 것으로 알려져 있지만, 잠재적인 악영향을 염려하여 생후 7일 이후에도 부신피질 스테로이드 투여를 미루게 되는 경우가 발생하기도 한다. 이에 본 연구에서는 기관지폐이형성증의 예방 및 치료

를 목적으로 부신피질 스테로이드 호르몬을 투여하였던 환아들을 대상으로 부신피질 스테로이드 투여시기에 따른 임상적 예후를 비교하여 적절한 부신피질 스테로이드 투여시기를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2008년 1월부터 2014년 9월까지 서울대학교병원과 분당서울대학교병원에 입원한 출생체중 1,500 g 미만의 미숙아 중, 기계환기 이탈을 촉진시키기 위해 부신피질 스테로이드인 텍사메타손을 투여했던 환아들을 대상으로 연구를 진행하였다. 이중 생후 7일 이내에 사망하거나, 선천성 기형이 동반된 경우는 제외하였다.

2. 방법

대상 환아들의 의무기록을 후향적으로 검토하였고 대상군을 기관지폐이형성증의 첫 진단이 이루어지는 생후 4주 이내에 텍사메타손을 투여한 경우와 이후에 투여한 경우로 나누어 두 군간에 임상경과와 입원기간 동안의 호흡기 관련 예후를 알아보려고 하였다. 대상 환아들의 출생체중, 재태 주수, 성별, 다태아 여부, 분만 방법, 1분과 5분 아프가 점수(Apgar score)에 대해 조사하였고 산모에 대해서는 양수과소증(oligohydramnios), 조식학적 융모양막염(chorioamnionitis), 산전 스테로이드 사용력에 대한 정보를 수집하였다. 임상양상으로는 호흡곤란 증후군(respiratory distress syndrome, RSD), 수술적 치료가 필요한 동맥관 개존증, 기관지폐이형성증, 뇌실 내 출혈, 수술이 필요하였던 미숙아 망막증, 뇌백질연화증, 괴사성 장염, 패혈증 등의 발생 여부와 재원 기간 및 기계환기 기간을 확인하였다. 또한, 입원 중 사망 여부와 외래에서 경과관찰 중 교정연령 12개월 시점에 뇌성마비(cerebral palsy) 발생 여부를 조사하였다. 텍사메타손 투여와 관련해서는 투여시기 및 총 투여 용량에 대해 조사하였고, 투여 직전의 기계환기의 종류, 호흡기중증도 지수(respiratory severity score; mean airway pressure x FiO₂)와 투여 직후의 호흡기중증도 지수를 확인하였다.

분당 경량아는 재태주령에 대한 출생 체중이 10백분 위수 미만인 경우로 정의하였고, 기관지폐이형성증은 미국 National Institute of Health에서 제시한 진단 기준에 따라서 진단과 중증도를 정의하였으며,¹¹ 괴사성 장염은 modified Bell's staging criteria상 IIA 이상인 경우로 정의하였다.¹² 호흡곤란증후군은 호흡곤란 증상과 함께 양 폐에 미만성의 망상과립상 음영이 있으며, 적절한 산소분압을 유지하기 위해 인공호흡기의 흡입 산소농도가 40%를 초과하는 경우이거나, 분만장에서 호흡곤란의 증상이 있어 폐계면활성제를 조기투약 한 경우로 정의하였다. 폐혈증은 미국 질병관리본부(Centers for Disease Control and Prevention)에서 제시한 기준을 적용하여 혈액배양검사에서 균이 동정된 경우로 정의하였다.¹³ 뇌성마비에 대해서는 교정연령 12개월에 소아재활의학과 전문의가 환아를 진료한 후 진단한 경우로 정의하였다.

텍사메타손의 투여시점은 담당 의료진의 판단에 의해 결정되었으며 0.95 mg/kg의 용량을 9일에 걸쳐 서서히 감량하여 투여하는 용법을 사용하였다.¹⁴ 또한, 텍사메타손은 정맥으로 투여되었으며 투여기간 중 흡입용 스테로이드를 병용하지 않았다. 본 연구는 서울대학교병원과 분당서울대학교병원의 연구윤리위원회(institutional review board, IRB)의 승인을 받았으며, 의무기록을 통한 후향적 연구로 동의서는 면제되었다.

3. 통계분석

통계 분석은 STATA 11.0 (StataCorp, College Station, Texas, USA)를 이용하여 분석하였다. 조사된 자료와 검사의 모든 값은 평균±표준편차 또는 중간값(범위)으로 표기하였고 연속 범주의 그룹간의 비교는 independent two samples *t*-test와 Mann-Whitney rank sum test를 이용하여 분석하였다. 중증의 기관지폐이형성증의 위험인자를 분석하기 위해 다변량 로지스틱 회귀분석과 단변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였고, *P*값이 0.05미만인 경우 통계학적으로 유의성이 있다고 판단하였다.

결 과

1. 임상적인 특징

연구 기간 동안 극소저체중출생아 870명 중 56명(6.4%)이 기계환기 이탈을 위해 텍사메타손을 투여 받았다. 텍사메타손을 투여 받았던 시점이 기관지폐이형성증이 진단되기 이전인 생후 4주였던 군을 조기 투여군(*n*=30)으로, 그 이후에 투여한 군을 후기 투여군(*n*=26)으로 나누었을 때, 두 군간에 재태주수(26⁺⁶주 vs. 26⁺³주) 및 출생체중(783 g vs. 750 g)은 차이를 보이지 않았다. 1분과 5분 아프가 점수, 분만 방법, 다태아 여부, 양수과소증, 산전 스테로이드 사용 등에서도 차이를 보이지 않았다(Table 1).

Table 1. Demographics of Study Population

Median (range) or number (%)	DXM administration		P-value
	<4 wks (<i>n</i> =30)	≥4 wks (<i>n</i> =26)	
Gestational age (wks)	26 ⁺⁶ (23 ⁺² -29 ⁺²)	26 ⁺³ (23 ⁺⁴ -32)	0.576
Birth weight (g)	783 (530-1,260)	750 (370-1,630)	0.831
AS			
1 min	3 (1-8)	2 (0-8)	0.561
5 min	5 (2-9)	5 (1-9)	0.785
Female	15 (50.0)	9 (34.6)	0.288
C/S	18 (60.0)	16 (61.5)	1.000
Multiple birth	20 (66.7)	14 (53.8)	0.414
SGA	8 (26.7)	11 (42.3)	0.265
Oligohydramnios	4 (13.3)	8 (30.8)	0.175
Chorioamnionitis	16 (53.3)	9 (34.6)	0.407
Prenatal Steroid	17 (56.7)	12 (46.2)	0.593
RDS	27 (90.0)	23 (88.5)	1.000
NEC	2 (6.7)	5 (19.2)	0.231
IVH≥3	2 (6.7)	2 (7.7)	1.000
PVL	3 (10.0)	4 (15.4)	0.693
Culture proven sepsis	6 (20.0)	11 (42.3)	0.087
PDA operation	13 (43.3)	14 (53.8)	0.592
ROP operation	21 (70.0)	14 (53.8)	0.273

Abbreviations: DXM, dexamethasone; AS, apgar score; C/S, cesarean section; SGA, small for gestational age; RDS, respiratory distress syndrome; NEC, necrotizing enterocolitis; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; PDA, patent ductus arteriosus; ROP, retinopathy of prematurity

2. 임상증상

조기 투여군의 텍사메타손 투여 시점은 생후 3주(월경 후 연령 29⁺⁵주)를 전후로 이루어졌고, 후기 투여군은 생후 52일(월경 후 연령 34⁺²주)을 전후로 이루어졌다(Table 2). 텍사메타손 투여 직전의 호흡중증도 지수와 산소요구량은 조기 투여군에서 다소 높은 경향을 보였으나 통계적인 유

의성은 보이지 않았으며, 투여 전 고빈도환기요법이 필요했던 환자들의 비율도 차이를 보이지 않았다. 텍사메타손 투여 후의 산소 요구량, 혹은 투여 전후의 산소요구량의 변화량은 두 군간에 차이를 보이지 않았다. 텍사메타손 투여가 두 회차 이상 반복적으로 이루어졌던 환자의 비율은 두 군에서 차이를 보이지 않았으며(48.0% vs. 48.4%), 총 누적량에서도 두 군간에 차이를 보이지 않았다(1.2 mg/kg vs. 1.1

Table 2. Clinical Settings of Study Population according to Timing of Dexamethasone Treatment

Median (range) or number (%)	DXM administration		P-value
	<4 wks (n=30)	≥4 wks (n=26)	
At postnatal 7 days			
FiO ₂	0.23 (0.21-1.00)	0.23 (0.21-0.90)	0.792
HFOV, n (%)	8 (26.7)	6 (23.1)	1.000
Before DXM started			
RSS	6.7 (3.5-14)	4.55 (2.5-6.6)	0.080
FiO ₂	0.4 (0.21-1.0)	0.25 (0.4-1.0)	0.888
HFOV, n (%)	9 (30.0)	5 (19.2)	0.537
DXM started			
Postnatal day DXM started	21 (9-27)	52 (28-158)	<0.001
Post conceptional age DXM started	29 ⁺⁵ (26 ⁺² -32 ⁺¹)	34 ⁺² (28 ⁺⁴ -49 ⁺²)	<0.001
First cycle DXM dose (mg/kg)	0.84 (0.35-1.25)	1.1 (0.2-3.24)	0.019
Cumulative DXM dose (mg/kg)	1.2 (0.43-25.31)	1.1 (0.45-7.41)	0.600
Multiple cycle DXM*, n (%)	12 (40.0)	15 (57.7)	1.000
DXM total cycle, median (range)	2 (1-10)	1 (1-7)	0.104
After DXM started			
Post FiO ₂	0.3 (0.21-0.85)	0.28 (0.21-0.8)	0.133
Pre-post FiO ₂ †	0.05 (0.45~-0.37)	0.1 (0.77~-0.5)	0.362

*Multiple cycles DXM was defined as two or more times administration.

†The difference before and after dexamethasone administration oxygen demand

Abbreviations: DXM, dexamethasone; RSS, respiratory severity score; FiO₂, fraction of inspiration oxygen; HFOV, high frequency oscillation ventilation.

Table 3. Respiratory Morbidity and Mortality during Hospital Stay and Cerebral Palsy at 12 Months of Corrected Age

Median (range) or number (%)	DXM administration		P-value
	<4 wks (n=30)	≥4 wks (n=26)	
From DXM started until extubation (days)	8 (1-721)	9 (1-41)	0.786
From Birth until extubation (days)	32 (16-732)	63.5 (27-170)	0.001
Length of stay (days)	101 (30-562)	115 (81-435)	0.158
Death before discharge	3 (10.0)	1 (3.8)	0.615
Severe BPD	13 (43.3)	22 (84.6)	0.040
Death or severe BPD	14 (46.7)	22 (84.6)	0.005
CP	2 (6.7)	3 (11.5)	0.652
Death or CP	5 (16.7)	4 (15.4)	1.000
Tracheostomy	3 (10.0)	5 (19.2)	0.455

Abbreviations: DXM, dexamethasone; BPD, bronchopulmonary dysplasia; CP, cerebral palsy.

mg/kg). 하지만, 첫 번째 투여의 투여량은 초기 투여 군에서 오히려 낮은 것으로 나타났다(0.84 mg/kg vs. 1.1 mg/kg, $P=0.019$).

텍사메타손 투여 후 기관지 튜브의 발관이 이루어지기까지의 기간은 차이를 보이지 않았으나(8일 vs. 9일), 출생 후 기관지 튜브의 발관이 이루어지기까지의 기간은 두 군간에 차이를 보였다(32.0일 vs. 63.5일, $P=0.001$)(Table 3). 중증의 기관지폐이형성증은 후기 투여군에서 많은 것으로 나타났으며(44.8% vs. 84.6%, $P=0.04$), 사망 혹은 중증의 기관지폐이형성증을 조합하였을 때에도 후기 투여군에서 많이 발생하는 것으로 나타났다(46.7% vs. 84.6%, $P=0.005$). 두군 간에 재원기간은 차이를 보이지 않았으며, 교정연령 12개월에 뇌성마비가 진단된 경우도 두 군간에 차이를 보이지 않았다. 다변량 분석을 통해 출생 주수, 부당경량아 여부, 양수과소증 여부, 조직학적 용모양막염과 산전 스테로이드 사용 여부 및 동맥관 개존증 수술, 부신피질 스테로이드 투여 전 고빈도환기 사용 여부 등을 보정하였을 때, 중증의 기관지폐이형성증과 관련된 인자는 출생 4주 이후에 텍사메타손을 투여하는 것이 유일하였다(adjusted OR 17.14 [1.29–227.52], $P=0.031$).

고 찰

본 연구에서 기관지폐이형성증과 관련하여 출생 4주 이내에 텍사메타손을 사용하였을 때 중증의 기관지폐이형성증의 발생빈도와 침습적인 기계환기의 적용기간이 감소하는 것을 보여주었다. 기관지폐이형성증을 가진 환자들은 갖

은 호흡기 감염으로 인한 재입원이 흔하고, 영유아기 및 소아기를 거치는 동안 지속적인 폐 기능 저하를 보이며 기관지 천식 같은 반응성 기도질환의 이환율이 높다.^{7, 15–20} 또한 이러한 폐 기능 저하와 반응성 기도 질환은 성인기까지 지속되어 일반적으로는 만성폐쇄성호흡기질환 발병과 연관성이 있다고 알려져 있다.²¹ 이러한 장기간의 호흡기계 문제는 성장부진, 신경발달학적 장애를 초래하며, 사망률 역시 증가시킨다. 따라서 미숙아의 기관지폐이형성증을 예방하고 적극적인 치료를 하는 것은 장기적 예후에 매우 중요하다.^{6, 7}

부신피질 스테로이드는 기관지폐이형성증 환자에게 단기간 사용시 항염증 작용을 통해서 가스교환과 폐 기능을 개선시키고 특히 인공호흡기를 적용하고 있는 환자에서 폐 기능호전에 빠른 효과를 보이는 것으로 알려져 있다.^{22, 23} 또한 초기에 발관을 가능하게 하고 기관지폐이형성증의 발생률과 퇴원 후 산소 투여율을 의미 있게 감소시키는 효과를 보인다는 보고도 있다. 이에 1990년대에 기관지폐이형성증을 예방하고 치료하기 위해서 부신피질 스테로이드 투여가 활발하게 이루어졌다. 하지만, 부신피질 스테로이드의 사용은 단기적으로 고혈당, 당뇨, 고혈압과 심근비대 등의 부작용을 보일 수 있을 뿐만 아니라 장기적으로는 심한 미숙아 망막증이나 뇌성마비를 포함한 신경 발달학적 문제를 일으킬 수 있다는 보고들이 나오기 시작하였다.²⁴ 이를 바탕으로 2010년 미국 소아과학회에서는 아직까지 기관지폐이형성증을 치료하거나 예방하기 위한 부신피질 스테로이드의 사용은 안전성에 대한 데이터가 불충분하며, 장기적인 신경학적 예후를 고려하여 제한적으로 사용할 것을 권고하였다.¹⁰ 특히 생후 7일 이후에 인공호흡기를 적용하고 있는 환

Table 4. Association of Severe BPD with Clinical Findings

Variables	Univariable OR (95%CI)	P-value	Mutivariable OR (95%CI)	P-value
GA ≥ 26 wks	0.57 (0.18–1.84)	0.347	0.94 (0.12–7.43)	0.954
SGA	4.25 (1.05–17.20)	0.043	9.47 (0.33–273.49)	0.19
Oligohydramnios	7.77 (0.88–68.44)	0.065	4.24 (0.16–111.38)	0.386
hCAM	1.92 (0.63–5.88)	0.285	1.73 (0.18–16.73)	0.637
Prenatal DXM	2.06 (0.66–6.41)	0.211	3.68 (0.40–34.22)	0.253
PDA operation	3.11 (0.97–10.00)	0.057	5.12 (0.57–45.67)	0.144
Before DXM start HFOV apply	4.13 (0.82–20.97)	0.088	8.55 (0.57–129.32)	0.121
DXM ≥ 4 wks	6.77 (1.86–24.65)	0.004	17.14 (1.29–227.52)	0.031

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; GA, gestational age; SGA, small for gestational age; hCAM, histological chorioamnionitis; DXM, dexamethasone; PDA, patent ductus arteriosus; HFOV, high frequency oscillation ventilation.

자에서 중증의 기관지폐이형성증이 발병하였거나 발병할 위험성이 있는 경우에만 제한하여 부신피질 스테로이드 투여를 하도록 권고하고 있다.

2014년 Cochrane review에서는 미숙아의 만성 폐 질환을 위한 출생 후 부신피질 스테로이드 사용에 대한 연구들을 바탕으로 메타 분석을 발표하였다.^{24, 25} 부신피질 스테로이드 투여 시기를 생후 7일 이내와 이후로 나누어 그 예후를 비교하였으며, 7일 이내 투여하는 부신피질 스테로이드는 뇌성마비 등의 신경학적 발달에 나쁜 예후를 보였으나, 7일 이후에 투여하는 부신피질 스테로이드가 뇌성마비나, 중증의 신경계 이상의 증가 없이 사망률을 낮췄다는 보고를 하였다. 생후 7일 이후에 부신피질 스테로이드를 사용하는 것이 비교적 안전한 것으로 알려져 있지만 잠재적인 신경학적 발달 장애에 대한 우려로 인공호흡기 이탈과 기관지폐이형성증의 예방과 치료를 위해 부신피질 스테로이드를 사용하는 것에 소극적일 수도 있게 되는데, 이로 인해 적절한 치료 시기를 놓치는 경우가 있다. 본 연구에서는 기관지폐이형성증의 첫 진단이 이루어지는 생후 4주를 기준으로 4주 이내 텍사메타손 치료를 시작했던 환자군과 4주 이후에 텍사메타손 치료를 시작하였던 환자군을 비교하여 호흡기계 예후에 차이가 있는지 알아보고자 하였다. 두 군에서 채태 주수 및 출생체중의 차이가 없었고 생후 7일째의 산소요구량 및 고빈도환기요법이 필요했던 환자 비율에도 차이가 없었다. 통계적으로 유의하지 않았지만, 호흡기중증도지수가 조기 투여군에서 오히려 높았던 것으로 보아 호흡기 예후가 좋지 않았던 후기 투여군이 조기 투여군에 비해 특별히 중증 기관지폐이형성증에 대한 고위험군은 아니었던 것으로 생각된다. 교정연령 12개월에 뇌성마비가 진단된 경우는 두 군에서 차이가 없었고 여러 관련된 인자들을 보정하였을 때 중증의 기관지폐이형성증은 출생 4주 이후에 텍사메타손을 투여하는 것에서만 의미 있는 연관성을 보였다. 결국 미숙아의 기관지폐이형성증 예방 및 치료적 목적으로 사용하는 텍사메타손은 생후 4주 이후에 투여할 경우가 생후 4주 이내 투여하였던 군에 비해 사망률과 중증도가 높아, 텍사메타손 사용은 생후 4주 이내 투여를 고려할 필요가 있겠다. 이와 더불어 기존 연구들에서 보고하고 있는 생후 7일 이내 부신피질 스테로이드의 투여가 뇌성마비

발생과 신경학적 발달 예후에 악영향을 미친다는 것을 고려한다면, 고위험 환자군에서 생후 1주에서 4주 사이에 부신피질 스테로이드를 투여하는 것을 고려해 볼 수 있을 것이다.

이번 연구는 두 기관의 의무기록 리뷰를 통한 후향적 연구로 대상 환아수가 56명으로 비교적 적었다. 또한 두 집단에서 생후 1주 경의 호흡보조 정도에 차이를 보이지 않았지만, 이것이 이들이 스테로이드를 투여 받지 않았을 경우 유사한 기관지폐이형성증의 중증도를 가질 집단임을 보장하지 않는다는 제한점이 있다. 또한, 신경학적 평가를 비교적 이른 시기인 교정연령 12개월에 뇌성마비 진단여부로 확인한 것은 비교적 이른 시점에 이루어졌기 때문에 신경학적 예후에 대한 평가를 일반화하기 어렵다는 제한점이 있다. 이에 적절한 부신피질 스테로이드 사용 시기 및 용량에 대한 추가적 대규모 연구가 필요하며, 장기적 효과 및 부작용에 대한 추적 관찰 연구가 필요하겠다.^{24, 26} 이와 더불어 부신피질 스테로이드 사용이 필요한 고위험군 환아를 선별하기 위한 평가 기준의 확립이 필요하겠다.

결론적으로, 고위험군 환자에서 신경발달학적 부작용 없이 기계환기를 최소화 하고 중증의 기관지폐이형성증 발생을 막기 위한 부신피질 스테로이드 사용은 그 안전성과 이득을 고려하여 생후 1주에서 4주 사이에 신중하게 투여하는 것이 필요하다.

References

- 1) Northway WH Jr, Rosan RC, Porter D. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967;276:357-68.
- 2) Jobe AH. The new BPD: an arrest of lung development. Pediatr Res 1999;66:641-3.
- 3) Hodgman JE. Relationship between Wilson-Mikity syndrome and the new bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 2003;112:1414-5.
- 4) Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants. Am J Obstet Gynecol 2007;196:147.e1-8.
- 5) Choi CW, Kim BI, Kim EK, Song ES, Lee JJ. Incidence of

- bronchopulmonary dysplasia in Korea. *J Korean Med Sci* 2012;27: 914-21.
- 6) Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005;116:1353-60.
- 7) Kim BI. Recent progress in the understanding of clinical characteristics, epidemiology, and pathogenesis of new bronchopulmonary dysplasia. *Korean J Pediatr* 2009;52:6-13.
- 8) Finer NN, Powers RJ, Ou CH, Durand D, Wirtschafter D, Gould JB, et al. Prospective evaluation of postnatal steroid administration: a 1-year experience from the California Perinatal Quality Care Collaborative. *Pediatrics* 2006;117: 704-13.
- 9) Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001146.
- 10) American Academy of Pediatrics. Policy Statement-postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2010;126:800-13.
- 11) Jobe AH, Bancalari E. NICHD/NHLBI/ORD workshop summary-Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 12) Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of surgery* 1978;187:1-7.
- 13) Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am. J. Infect. Control* 1988;16:128-40.
- 14) John PC, Eric CE, Anne RH, Ann RS. *Manual of Neonatal Care*. 6th ed. North American: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:379.
- 15) Kitchen WH, Olinsky A, Doyle LW, Ford GW, Murton LJ, Slonim L, et al. Respiratory health and lung function in 8-year-old children of very low birth weight: a cohort study. *Pediatrics* 1992;89:1151-8.
- 16) Greenough A, Giffin FJ, Yüksel B. Respiratory morbidity in preschool children born prematurely. Relationship to adverse neonatal events. *Acta Paediatr* 1996;85:772-7.
- 17) Giacoia GP, Venkataraman PS, West-Wilson KI, Faulkner MJ. Follow-up of school-age children with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1997;130:400-8.
- 18) Korhonen P, Koivisto AM, Ikonen S, Laippala P, Tammela O. Very low birthweight, bronchopulmonary dysplasia and health in early childhood. *Acta Paediatr* 1999;88:1385-91.
- 19) Evans MI, Palta M, Sadek M, Weinstein MR, Peters ME. Associations between family history of asthma, bronchopulmonary dysplasia, and childhood asthma in very low birth weight children. *Am J Epidemiol* 1998;148:460-6.
- 20) Schaubel D, Johansen H, Dutta M, Desmeules M, Becker A, Mao Y. Neonatal characteristics as risk factors for preschool asthma. *J Asthma* 1996;33:255-64.
- 21) Brostrom EB, Thunqvist P, Adenfelt G, Borling E, Katz-Salamon M. Obstructive lung disease in children with mild to severe BPD. *Respir Med* 2010;104:362-70.
- 22) Mammel MC, Green TP, Johnson DE, Thompson TR. Controlled trial of dexamethasone therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 1983;1:1356-58.
- 23) Dexamethasone therapy in neonatal chronic lung disease: an international placebo-controlled trial. Collaborative Dexamethasone Trial Group. *Pediatrics* 1991;88:421-27.
- 24) Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5: CD001146
- 25) Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1): CD001145
- 26) Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment in the first week of life for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology* 2010;98:217-24.
- 27) Walsh MC, Yao Q, Horbar JD, Carpenter JH, Lee SK, Ohlsson A. Changes in the use of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia in 3 large neonatal networks. *Pediatrics* 2006;118:e1328-35.
- 28) Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002;109:330-8.
- 29) Jefferies AL. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Paediatr Child Health* 2012;17:573-4.

= 국 문 초 록 =

목적: 기관지폐이형성증의 예방과 치료를 위해서 사용하는 부신피질 스테로이드의 효과에 대해서는 잘 알려져 있지만 부작용에 대한 우려로 부신피질 스테로이드 투여가 지연되어 충분한 효과를 얻지 못하는 경우가 많다. 본 연구에서는 극소저체중출생아에서 기관지폐이형성증 예방 및 치료목적으로 부신피질 스테로이드를 투여한 경우, 투여시기에 따른 임상적 예후를 비교하여 적절한 투여시기를 알아보고자 하였다.

방법: 2008년 1월부터 2014년 9월까지 서울대학교병원과 분당서울대병원에 입원한 극소저체중출생아 중 부신피질 스테로이드를 투여 받은 미숙아 56명을 후향적으로 분석하였다. 대상 환아들을 출생 후 4주 이전과 4주 이후에 부신피질 스테로이드를 투여한 경우로 나누어서 두 군간에 호흡기계 예후에 대해서 조사하였다.

결과: 부신피질 스테로이드를 생후 4주 이전에 투여한 조기 투여군은 30명, 생후 4주 이후에 투여한 후기 투여군은 26명이었다. 두 군간 재태 주수, 출생체중 등 임상적인 특성에는 차이가 없었다. 조기 투여군에서는 후기 투여군과 비교하여 스테로이드 투여 직전의 호흡중증도 지수와 산소요구량이 높았으나, 출생에서부터 발관이 이루어지는 기간은 짧았다(32.0일 vs 63.5일, $P=0.001$). 또한 후기 투여 군에서는 중증의 기관지폐이형성증이 발생 빈도가 높았으며, 교정연령 12개월에 뇌성마비가 진단된 경우는 두 군에서 차이가 없었다. 여러 관련된 인자들을 보정하였을 때 중증의 기관지폐이형성증은 출생 4주 이후에 부신피질 스테로이드를 투여하는 것과 의미 있는 연관성을 보였다(adjusted OR 17.14 [1.29-227.52], $P=0.031$).

결론: 고위험군 환아에서 신경발달학적 부작용 없이 기계환기를 최소화 하고, 중증의 기관지폐이형성증 발생을 막기 위한 부신피질 스테로이드 사용은 그 안전성과 이득을 고려하여 생후 1주에서 4주 사이에 신중하게 투여 하는 것이 필요 하다.

중심 단어: 극소저체중출생아, 기관지폐이형성증, 부신피질 스테로이드, 텍사메타손, 뇌성마비