괴사성 장염의 예방과 치료

Prevention and Treatment of Necrotizing Enterocolitis

이병섭
울산대학교 의과대학 소아과학교실

Byong Sop Lee, M.D.
Department of Pediatrics, College of Medicine, Ulsan University, Seoul, Korea

책임저자 주소: 138-736, 서울시 송파구 풍납동 388
서울아산병원 신생아과
Tel: 02-3010-3929, 팩스: 02-3010-6978
E-mail: mdleebs@amc.seoul.kr

투고일자: 2009년 8월 25일, 심사일자: 2009년 8월 31일, 게재확정일자: 2009년 9월 14일

Abstract

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a leading cause of morbidity and mortality among premature infants. Although the pathogenesis of NEC remains unclear, recent researches revealed several associated factors of the immature intestine, with an emphasis of delayed maturation of motor and digestive function, impairment of regulation of vascular flow and intestinal barrier function, and defective immune defense. Many clinical trials have investigated the preventive role of possible disease-modification factors, but only breast feeding and antenatal steroid were proven to decrease the incidence of NEC in meta-analyses. Recent multicenter studies demonstrated a promising outcome of probiotics supplementation in the prevention of NEC, which emphasized the role of abnormal bacterial colonization in the pathogenesis of NEC. Studies on optimal choice for surgically indicated infants with NEC (laparatomy versus primary peritoneal drainage) still remain inconclusive. As NEC is a disease with a multifactorial etiology, combinations of current evidence in practice are required to reduce the incidence of NEC.

Key Words: Necrotizing enterocolitis, Probiotics, Laparatomy, Peritoneal drainage

서 론

괴사성 장염(necrotizing enterocolitis, 이하 NEC)은 아직 원인 및 병태생리가 분명하게 밝혀져 있지 않은 질환이며 초미숙아 사망 및 합병증의 중요 원인이다. 발생 빈도는 북미의 대규모 연구에 따르면 출생체중 1,500 g 미만의 극소저체중출생아의 경우 약 7% 정도로,[1,2] 국내의 대규모 역학 연구는 없으나 2000년대 이후 단일 기관에서의 생존율 연구발표 결과에 따르면 대략 5~7% 정도로 추정된다.[3-5] NEC의 병태생리에 대한 여러 실험실적 연구를 통해 장의 미숙함과 관련된 병인론 및 병태생리가 점차 밝혀지고 있음에도 불구하고 아직 NEC의 효과적인 예방 및 치료법은 확립되지 않았다. NEC에 이환된 신생아에서 약 15~30%에 이르는 사망률은 지난 20년간 크게 변하지 않고 있으며[6] 미국 NICHD 등록 통계에 의하면 출생체중 1,000 g 미만의 초극소저체중출생아에서는 약 40%의 사망률을 보인다.[7] NEC 치료 후 생존한 경우에도 일부에서 장폐색, 단장증후군(short bowel syndrome), 정맥영양관련 담즙정체성 질환 등의 장기적 합병증이 발생하게 되며 입원기간 및 비용의 증가 등의 의료사회적 문제, 소아기의 성장 및 신경학적 발달의 지연 등 여러 문제들은 아직 신생아학 분야의 해결되지 못한 채 남아 있다.[8] 따라서 NEC의 효과적인 예방 및 치료법은 다른 초미숙아의 주요 합병증에 대한 접근법에서와 마찬가지로 미숙아의 생존 및 장기적 삶의 질을 향상시키는데 매우 중요하다. 본 종설에서는 최근까지 연구된 NEC의 병태생리에 대하여 간략히 살펴본 후 대규모 임상연구들의 결과를 바탕으로 효과적인 NEC의 예방 및 치료

법에 대하여 정리하고자 한다.

본 론

1. 괴사성장염의 병태생리

괴사성 장염의 발생에는 미숙한 장관이 가장 중요하며 이와 더불어 유전적 소인, 비정상적인 세균의 집락형성(colonization), 수유의 진행 등이 복합적인 위험요인들로 알려져 있다. 장의 미숙함은 각각 장의 운동 및 소화능력의 미숙, 장 혈관의 조절기능의 미숙, 장의 차단 기능(barrier function)의 미숙 그리고 면역학적 방어능력의 미숙으로 구분할 수 있다.

장관의 운동성은 임신 3분기에서야 충분히 성숙되며 이주성 운동 복합체(migrating motor complex)은 재태 주령 34주가 되어야 발견된다.[9] 미숙아에서 지연된 장운동은 장상피세포가 독성 물질에 노출되는 시간을 증가시킴으로써 NEC의 발생에 기여하는 것으로 이해된다.

장관의 혈류감소는 만삭아에서 발생하는 NEC의 발생기전과 밀접한 관련이 있는데 이 경우 선천성 심질환, 최근의 심장우회로 수술, 저산소성 허혈성 손상, 적혈구 증가증 등의 위험요인이 NEC의 위험요인으로 알려져 있다.[10] 그렇지만 미숙아의 NEC에서 허혈성 손상은 만삭아에서와는 달리 NEC 발생에 일차적인 역할을 한다기 보다는 미숙한 혈관내피세포의 산화질소(nitric oxide, NO) 합성효소의 활성감소에 따른 NO 생성의 감소가 이차적인 손상에 기여하는 것으로 여겨진다.[11]

장상피세포는 장의 차단 기능에 중요 역할을 담당한다. 미숙한 상피 세포가 손상되면 점막하층이 다양한 병인에 노출되고 일련의 염증반응이 유발된다. 상피세포의 장 장벽(intestinal barrier)으로서의 역할은 구조적인 측면과 생화학적인 측면으로 분류할 수 있다. 상피세포의 구조적 장벽기능은 세포사이의 폐쇄막(tight junction), 염소 이온 및 수분의 분비능, 두터운 당단백 뮤신 층에 의하여 유지되는데,[12] 이와 같은 기능의 미성숙은 미숙아 장관벽의 투과성을 증가시킨다. 장 상피세포의 구조적 완전성은 prostaglandin, NO, 상피성장인자(epidermal growth factor, EGF) 등에 의해 조절되며, 인도메타신 치료와 관련된 장천공, *in vivo* 및 *in vitro*에서 과다한 NO생성에 따른 상피세포의 손상,[13] EGF의 상피세포 성장효과[14] 및 NEC에서의 침의 EGF농도 감소[15] 등은 각각 이러한 물질들의 역할을 증명하는 증거들이다. 생화학적 장벽기능은 Paneth세포 및 상피세포에서 미생물이나 염증반응자극에 의하여 분비되는 펩타이드 성분인 defensin과 cathelicin이 있는데 이들은 천연적인 살균력이 있다[16, 17].

장내의 비정상적인 세균의 집락 형성은 병원균(pathogen)의 증가 및 공생균(commensal bacteria)의 감소를 초래함으로써 장의 염증반응을 유발하고, 장내 병원균의 미생물 관련 분자 패턴(microbial-associated molecular pattern, MAMPs)은 숙주 세포의 특정 패턴 인식 수용체(Pattern Recognition Receptor, PRR)와 상호작용을 함으로써 염증반응 및 세포자멸사 등의 과정을 유발한다. 공생균 역시 PRR을 활성화 시키지만 병원균과는 달리 세포 보호 효과가 알려져 있으며[18] 다양한 공생균들은 전사인자인 NF-κB를 억제함으로써 염증반응을 완화시키는 것이 실험적으로 알려져 있다.[19] Toll-like receptor 4 (TLR4)는 세균벽의 주요성분인 지질다당질(lipopolysaccharide)에 대한 숙주세포의 수용체로 최근 NEC의 발생기전과 관련되어 주목을 받고 있다. 미숙한 장에서 과다 발현된 TLR4는 세균에 노출될 경우 증가된 세포자멸사 및 염증반응을 유발하며,[20] 분유를 섭취하거나 저산소성 스트레스를 받은 쥐에서 TLR4 발현이 증가되는 것도 TLR4가 NEC의 발병에 중요한 역할을 하는 것을 시사한다.[21] 공생균의 역할과 관련하여 최근 프로바이오틱스(probiotics)의 NEC 예방효과에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며 이는 후에 다시 언급될 것이다.

2. NEC의 예방

미숙아 출생이라는 가장 핵심적인 위험요인을 예방할 수 있는 방법이 확립되기 이전까지는 복합적인 위험요인들에 대한 다양한 예방적인 접근이 필요하다. 임상연구를 통하여 시도되고 있는 다양한 예방법들에는 아래와 같은 것들이 있다. 저자는 대규모 메타분석인 Cochrane Database Review를 중심으로 지금까지 진행된 연구들의 결과를 간략히 정리해 보고자 한다.

1) 수유 진행 전략(Feeding strategy)

극소저체중출생아에서 수유의 진행은 NEC의 위험요인인 반면, 지속적인 금식상태는 장 상피세포의 위축을 유발하고 담즙정체성간질환을 유발하는 등 여러 미숙아 합병증

과 관련이 있으며 향후 성장 및 발달 지연에 심각한 위험요인으로 작용한다. 따라서 가능한 조기에 경관 영양을 시도하는 것이 현재 미숙아 치료의 표준이며 이에 따라 다양한 종류의 수유 방법과 NEC의 예방과의 연관성은 관심의 대상이다.

출생 후 수유 시작을 생후 5~7일 이후로 지연시키는 것은 NEC의 감소에 영향이 없었다(RR 1.27, 95% CI 0.54~3.00).[22] 수유의 진행 속도에 대해서 20 mL/kg/일로 10일간 유지하는 것이 매일 20 mL/kg/일로 증량하는 것에 비하여 NEC의 발생률을 현저하게 감소시킨다는 무작위적 연구가 있었으나[23] 연구방법상의 문제점으로 인해 결과를 일반화하기에는 무리가 있다.[24] 조기장관영양(early trophic feeding)은 생후 첫 수일부터 성장을 목적으로 하지 않는 소량의 영양분을 장관으로 공급하는 것으로 상피세포의 위축을 방지하고 장에 직접적인 영양을 공급함으로써 장관의 효소, 호르몬 및 혈류를 증가시킬 수 있는 장점이 알려져 있다. 그러나 9개의 무작위적 연구를 포함한 메타 분석에서는 조기장관영양법과 NEC의 발생과의 연관성을 증명할 수 없었다(RR 1.07 95% CI 0.67~1.70).[25] 증량의 속도에 대하여 비교한 연구들의 분석에서도 NEC의 발생률에 차이를 발견할 수 없었다(RR 0.96, 95% CI 0.48~1.92).[26] 결론적으로 수유의 방법과 NEC 예방과의 관련성은 증명되지 않았다.

2) 모유 수유(Breast feeding)

NEC 예방에 대한 효과를 포함하여 미숙아에서 모유의 장, 단기적 이점에 대해서는 이론의 여지가 없다. 다만, 공여자(donor) 모유는 산모의 모유에 비하여 저장과정에서 변형의 가능성으로 인해 이러한 이점이 감쇄될 우려가 있으므로 이 역시 NEC 예방에 효과가 있는가에 대하여는 논란이 있다. 하지만 대규모의 메타분석에서 조제유의 섭취가 공여자 모유와 비교하여 NEC의 위험성이 증가되는 것으로 알려져 공여자 모유 역시 NEC 예방에 효과를 보이는 것으로 생각된다(RR 2.46, 95% CI 1.19~5.08).[27] 이런 효과는 면역글로불린, lysozyme, lactoferrin, 대식구, 림프구 등의 여러 다양한 면역 물질 및 면역 세포, EGF, IGF-1, TGF, erythropoietin, IL-6, TNF-α, IL-10 등 cytokine들의 상피세포성장 촉진 및 항염증 효과, 그리고 모유속에 존재하는 *Lactobacillus bifidus* 등 probiotics의 효과가 복합적으로 작용한 것으로 보인다.[28] 한편, 미숙아의 영양요구량을 충족시키기 위하여 첨가되는 모유강화제(fortifier)가 NEC의 발생률 증가와 연관이 있다는 보고도 있으나 아직 이에 대한 연구는 충분하지 않다.[29]

3) 면역영양(Immunonutrients)

경구로 투여하였을 때 장의 면역기능 및 염증반응을 조절하여 NEC의 발생을 감소시킬 수 있을 것으로 생각되는 후보 물질들로는 glutamine, arginine, immunoglobulin, probiotics 및 prebiotics 등이 있다.

경구로 IgA-IgG 면역글로불린을 투여하면 NEC의 발생빈도를 감소시킬 수 있다는 초기 연구가 있었지만[30] 이후 IgG 복합체를 포함하여 메타분석한 결과 경구 면역글로불린 투여가 NEC의 발생을 감소시킨다는 증거는 없었다.[31]

Glutamine은 장 상피세포와 같이 빨리 성장하는 세포에서 선호되는 영양소로서 핵산과 단백질의 전구물질로서 NEC와 같이 심각한 장 상피세포의 손상을 유발하는 질환에서 필수적인 아미노산이다. 초기의 연구는 NEC의 발병을 감소시키는 것으로 알려졌으나[32] 이후 대규모의 연구들에서는 경구 또는 주사 제제 모두에서 NEC (RR 0.98, 95% CI, 0.76~1.27) 및 패혈증을 비롯한 주요 임상 지표들에서 효과가 증명되지 않았다.[33] 또 하나의 주요 아미노산인 arginine은 NO합성의 주요 전구물질로서 세포의 분화, 조직의 재생 및 기타 면역 및 내분비적 이점이 있는 것으로 알려졌다. 한 무작위적 대조군 연구에서 NEC의 빈도를 감소시키는 것으로 나타났으나(RR 0.24, 95% CI 0.10~0.61) 앞으로 더 많은 연구가 필요하다.[11]

4) 항생제

Klebsiella pneumonia, E. coli, Clostridium 등의 장내세균, coagulase 음성 포도상구균 또는 rotavirus 등이 NEC 유행 시 종종 동정되나 이들과 NEC 발병과의 인과관계는 분명하지 않다.[34] 비록 메타분석에서 경구 aminoglycoside의 투여는 NEC의 빈도를 감소시키는 것으로 판정되었으나(RR 0.47, 95% CI 0.28~0.78),[35] 주로 70년대 시행된 연구들에 대한 분석이었다. 따라서 현실적으로 항생제 내성과 관련하여 발생할 수 있는 부작용에 대한 우려로 인해 NEC를 예방할 목적의 경구 항생제 투여는 추천되지 않는다. 또한 최근의 연구에서 초극소저체중출생아에서 조기의 5일 이상의 장기간 정맥항생제 사용은 NEC 발생 및 사망의 유의한 독립적인 위험인자로 밝혀졌다.[36]

5) Probiotics

앞서 언급한 대로 미숙아는 만삭아와 비교하여 Bifidobactia에 의한 집락형성이 지연되고 집락화되는 균주의 종류도 제한된다.[37] Probiotics란 장에 집락화되어 숙주에 이로운 영향을 주는 살아있는 미생물을 말한다. 미숙아에서의 NEC 예방에 대한 연구에 사용된 probiotics로는 *Bifidobacterium (B. infantis, B. bifidus), Lactobacillus (L. GG, L acidophilus), Streptococcus (S. salivarius subspecies thermophilus*) 등이 있다. 이들은 장의 투과성 억제, 점막 IgA 반응의 증가, 항염증 cytokine들의 생성 증가, 염증매개물질인 PAF의 합성억제 등의 기전으로 NEC에 대한 예방효과를 나타낸다.[38, 39] 2000년대 이후 시행된 임상연구들에 대한 메타분석에서 probiotics는 2단계 이상의 중증 NEC의 빈도(RR 0.32, 95% CI 0.17~0.60) 및 사망률 (RR 0.43, 95% CI 0.25~0.75)을 감소시켰다.[40] 또한 다른 메타 분석에서는 완전경장영양에 도달하는 기간 또한 대략 3일 정도 단축되었다.[37] 주목할 것은 분석에 포함된 연구들 중 어떤 것도 probiotics 치료 군에서의 부작용 증가가 관찰되지 않았다는 것이다. 그렇지만 이러한 결과에도 불구하고 현재로서는 면역성이 약한 미숙아 군에서의 단기적, 장기적 안전성에 대한 연구가 더 필요한 것으로 생각된다. 또한 최적의 용량, 기간 및 probiotics의 종류 등도 아직 확립된 바 없다.

6) 기 타

미숙아에서 이미 표준치료가 된 산전 스테로이드 치료는 NEC의 발생률 감소와 연관이 있다(RR 0.46, 95% CI 0.29~0.74).[41] 산후의 스테로이드 치료는 치료 시작 시기에 관계없이 NEC의 발병과는 무관한 것으로 분석되었다.[42-44]

그 밖에 동물실험이나 임상 선행연구에서 NEC 예방에 효과를 보이는 후보물질로는 epidermal growth factor, erythropoietin, granulocyte colony stimulating factor 및 hepatic-binding EGF 등이 있으나 아직 이들에 대한 임상적 연구는 없다.[45, 46]

3. NEC의 치료

1) 내과적 치료

NEC의 주된 내과적 치료는 금식, 위장관 감압, 정맥영양 및 항생제 치료 등이다. 동반된 전해질 이상이나 복강으로의 체액 손실에 대한 지지적 수액 요법이 중요하다. 복부팽만에 수반된 호흡 및 혈역학적 불안정 상태에서는 인공호흡기 치료와 승압제 투여 등이 필요하다. 혈액배양검사는 약 10~40%정도에서 양성이지만 Modified Bell's Staging 2단계 이상의 NEC인 경우 통상적으로 10~14일 간의 충분한 전신항생제 치료가 필요하다. 각 병기 별 치료 기준이 교과서적으로 제시되어 있다(Table 1).

2) 외과적 치료

외과적 치료의 일차 목표는 괴사된 부위의 장을 절제하고 또한 누출된 복막액 및 대변을 제거하여 전신의 염증반응을 유발하는 요인들을 제거하는 것이다. 대다수의 환자는 미숙아이므로 수술 및 마취에 따른 합병증을 최소화 하는 것에 또한 염두에 두어야 한다. 수술의 절대적 적응증은 장의 천공이며 고정된 장의 고리(fixed bowel loop), 촉진되는 장의 덩어리, 복벽의 색깔 변화, 간문맥의 공기음영, 내과적 치료에도 불구하고 악화되는 소견 등은 상대적인 적응증에 속한다. 이런 적응증에도 불구하고 혈역학적으로 불안정한 상태에 있는 미숙아에서 수술을 결정하는 것은 여전히 어려운 문제이다. 신생아중환자실에서 사용하는 이동식 도플러 초음파 검사는 장의 혈류를 평가할 수 있으며 괴사된 부위를 단순 복부 방사선 촬영 보다 더 민감하게 발견할 수 있어 수술의 결정에 도움이 될 수 있다.[47] 또한 외과적인 치료가 필요한 NEC가 의심되는 증례들에서 NICU에서 진단적 복강경을 시행하여 정상 장을 확인함으로써 일부 환아에서 개복술을 피할 수 있었다는 연구도 있었으나 아직 임상에서 널리 적용되지는 않고 있다.[48]

괴사가 진행되거나 천공이 확인된 NEC에서 전통적으로 개복술을 시행하여 왔으나 최근에는 복막배액술(peritoneal drainage)로 일차적 또는 근치적 치료를 대체할 수 있는지가 논란이 되고 있다. Moss 등은 복막배액술과 개복술 간의 치료 성적의 차이가 없다는 메타분석의 결과를 바탕으로 전향적 무작위적 연구를 시행하였다.[49] 연구 결과 두 군간의 사망률(복막배액술군 vs 개복술, 34.5% vs 35.5%)이나 정맥영양의 기간에서 차이가 없었으며 이런 결과는 체중이나 장벽내 공기음영에 대하여 층화분석을 시행하였을 때에도 같았다.[50] 그렇지만 유사한 디자인의 Rees 등의 연구에 따르면 통계적인 유의성은 없으나 복막배액술 환자군의 6개월 생존율(51.4%)이 개복술 환자군(63.6%)보다 낮았고, 초기 치료로 복막배액술을 받은 환자의 74%는 결국 개복술이 필요하다고 하여 일차적인 치료로 복막배액술

Table 1. Treatment according to the classification of necrotizing enterocolitis (Modified Bell's Staging Criteria).

STAGE	SYSTEMIC SIGNS	INTESTINAL SIGNS	RADIOLOGIC SIGNS	TREATMENT
I. Suspected				
A	Temperature instability, apnoea, bradycardia	Elevated pregavage residuals, mild abdominal distension, occult blood in stool	Normal or mild ileus	NPO, antibiotics x 3 days
B	Same as IA	Same as IA, plus gross blood in stool	Same as IA	Same as IA
II. Definite				
A: Mildly ill	Same as IA	Same as I, plus absent bowel sounds, abdominal tenderness	Ileus, pneumatosis intestinalis	NPO, antibiotics x 7 to 10 days
B: Moderately ill	Same as I, plus mild metabolic acidosis, mild thrombocytopenia	Same as I, plus absent bowel sounds, definite abdominal tenderness, abdominal cellulitis, right lower quadrant mass	Same as IIA, plus portal vein gas, with or without ascites	NPO, antibiotics x 14 days
III Advanced				
A: Severely ill, bowel intact	Same as IIB, plus hypotension, bradycardia, respiratory acidosis, metabolic acidosis, disseminated intravascular coagulation, neutropenia	Same as I and II, plus signs of generalised peritonitis, marked tenderness and distension of abdomen.	Same as IIB, plus definite ascites	NPO, antibiotics x 14 days, fluid resuscitation, inotropic support, ventilator therapy, paracentesis
B: Severely ill: bowel perforated	Same as IIIA	Same as IIIA	Same as IIB, plus pneumoperitoneum	Same as IIA, plus surgery

은 최종적인 치료로는 부적합하다고 하였다.[51] 앞선 Moss 등의 연구에서도 무작위화가 되지 않은 군에서 따로 분석을 하였을 때에는 개복술 받은 군의 결과가 더 좋았다. 두 가지 수술방법의 장기간의 추적 관찰에 대한 연구는 많지 않으나 개복술(68%)을 받은 경우가 복막배액술(84%)을 받은 경우보다 18~22개월의 사망률 또는 신경학적 발달이상의 빈도가 낮았다.[52] 따라서 아직까지는 복막배액술이 일차 치료로서 개복술을 대치할 수 있다는 증거는 부족하다고 하겠다.

3) 치료 후 경과 및 장기적 예후

다기관 연구에서 NEC로 수술을 받은 경우 약 39%에서 장루 또는 상처와 관련된 술후 합병증이 있다고 하였다.[53] 다른 연구에서 보면 술후 장의 협착은 10%, 상처의 벌어짐은 약 4%, 복강내 농양은 9%에서 발생한다.[50, 52] 또한 90일 이상 장기간의 정맥영양이 필요한 경우는 약 40%정도이다.[50]

NEC는 성장 및 발달의 예후에 영향을 미치는 독립적인 위험인자이다.[7, 54] 특히 주목할 만한 것은 출생체중 1,000 g 미만의 환아군에서 수술을 받은 NEC군이 수술을 받지 않은 NEC군이나 대조군에 비하여 교정연령 18~22개월에 Bayley 발달 검사상 의미 있는 발달의 지연을 보이는 경우가 다른 산전, 산후의 위험요인을 교정한 후에도 의미있게 높았다.[7] 이러한 결과는 복합적인 원인이 작용한 것으로 생각되는데 중증의 NEC를 발생하게 하는 주산기의 여러 인자와 관련된 염증 반응이 뇌조직에 영향을 주었을 가능성[55, 56] 또는 술 후의 영양결핍에 따른 성장부진의 영향[57] 등을 생각할 수 있다.

결 론

신생아 집중치료의 발달과 더불어 초미숙아의 생존률은 증가하고 있으나 NEC는 적극적인 치료에도 불구하고 아직까지 미숙아에서 높은 사망률을 보이는 해결되지 못한 질환중의 하나이다. 수술적 치료가 불가피한 NEC의 발생은 초미숙아에서 성장 지연 및 신경학적 발달의 지연과 관계가 있다. 최근 미숙한 장의 방어기능과 비정상적인 세균총 등 다양한 병인론에 대한 실험실적 연구들이 활발하게 이루어지고 있으며 이들 결과들을 바탕으로 한 임상 연구들

이 준비되고 있다. NEC의 예방 및 치료에 대한 대규모 임상 연구들과 이들의 메타분석에 기반을 둔 다양한 접근법들은 NEC의 발생률을 감소시키고 관련 합병증을 최소화하는데 기여할 것이다.

References

1. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, Phelps DL. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics 2006;117:e137-42.
2. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, Phibbs R, Soll RF. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. Pediatrics 2002;110:143-51.
3. Ma TH, Lee YK, Kim KA, Ko SY, Kim MJ, Shin SM. Outcome of Very Low Birth Weight Infants in Past 2 Years at Samsung Cheil Hospital. J Korean Soc Neonatol 2003;10:7-13.
4. Park MR, Lee BS, Kim EA, Kim KS, Pi SY. Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants at the Asan Medical Center between 2003 and 2006. J Korean Soc Neonatol 2008;15:123-33.
5. Wang SW, Lee YA, Park SE, Shin JB, Hong YR, Park JJ, Lee JA, Son SH, Byun SO, Kim JP. Changes in the Outcomes of Very Low Birth Weight Infants in Busan Area. J Korean Soc Neonatol 2007;14:206-14.
6. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. Paediatr Perinat Epidemiol 2006;20:498-506.
7. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, Poole WK, Blakely ML, Wright L, Higgins R. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. Pediatrics 2005;115:696-703.
8. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, Simon NP, Wilson DC, Broyles S, Bauer CR, Delaney-Black V, Yolton KA, Fleisher BE, Papile LA, Kaplan MD. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. Pediatrics 2000;105:1216-26.
9. Sanderson IR. The physicochemical environment of the neonatal intestine. Am J Clin Nutr 1999;69:1028S-34.
10. Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, Sexton N, Miller KA, Sharp RJ, Gittes GK, Snyder CL. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. J Pediatr Surg 2003;38:1039-42.
11. Amin HJ, Zamora SA, McMillan DD, Fick GH, Butzner JD, Parsons HG, Scott RB. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. J Pediatr 2002;140:425-31.
12. Lebenthal A, Lebenthal E. The ontogeny of the small intestinal epithelium. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1999;23:S3-6.
13. Upperman JS, Potoka D, Grishin A, Hackam D, Zamora R, Ford HR. Mechanisms of nitric oxide-mediated intestinal barrier failure in necrotizing enterocolitis. Semin Pediatr Surg 2005;14:159-66.
14. Warner BW, Warner BB. Role of epidermal growth factor in the pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. Semin Pediatr Surg 2005;14:175-80.
15. Shin CE, Falcone RA, Stuart L, Erwin CR, Warner BW. Diminished epidermal growth factor levels in infants with necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg 2000;35:173-6; discussion 7.
16. Scott MG, Hancock RE. Cationic antimicrobial peptides and their multifunctional role in the immune system. Crit Rev Immunol 2001;20:407-31.
17. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. Nat Rev Immunol 2003;3:710-20.
18. Salzman NH, Underwood MA, Bevins CL. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. Semin Immunol 2007;19:70-83.
19. Kelly D, Campbell JI, King TP, Grant G, Jansson EA,

Coutts AG, Pettersson S, Conway S. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. Nat Immunol 2004;5:104-12.
20. Leaphart CL, Cavallo J, Gribar SC, Cetin S, Li J, Branca MF, Dubowski TD, Sodhi CP, Hackam DJ. A critical role for TLR4 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis by modulating intestinal injury and repair. J Immunol 2007;179:4808-20.
21. Lu J, Jilling T, Li D, Caplan MS. Polyunsaturated fatty acid supplementation alters proinflammatory gene expression and reduces the incidence of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. Pediatr Res 2007;61:427-32.
22. Bombell S, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD001970.
23. Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics 2003;111:529-34.
24. Menon G, Boyle EM, Embleton ND, McIntosh N. Introduction of enteral feeds in preterm infants. Pediatrics 2004;114:327-8.
25. Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feedings for parenterally fed infants. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD000504.
26. McGuire W, Bombell S. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD001241.
27. Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD002971.
28. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. Semin Neonatol 2003;8:449-59.
29. Hallstrom M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O. Frequency of and risk factors for necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. Acta Paediatr 2003;92:111-3.
30. Eibl MM, Wolf HM, Furnkranz H, Rosenkranz A. Prevention of necrotizing enterocolitis in low-birth-weight infants by IgA-IgG feeding. N Engl J Med 1988;319:1-7.
31. Foster J, Cole M. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth-weight neonates. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD001816.
32. Neu J, Roig JC, Meetze WH, Veerman M, Carter C, Millsaps M, Bowling D, Dallas MJ, Sleasman J, Knight T, Auestad N. Enteral glutamine supplementation for very low birth weight infants decreases morbidity. J Pediatr 1997;131:691-9.
33. Tubman TR, Thompson SW, McGuire W. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD001457.
34. Boccia D, Stolfi I, Lana S, Moro ML. Nosocomial necrotising enterocolitis outbreaks: epidemiology and control measures. Eur J Pediatr 2001;160:385-91.
35. Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2001:CD000405.
36. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sanchez PJ, Ambalavanan N, Benjamin DK. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. Pediatrics 2009;123:58-66.
37. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. Lancet 2007;369:1614-20.
38. Caplan MS, Miller-Catchpole R, Kaup S, Russell T, Lickerman M, Amer M, Xiao Y, Thomson R. Bifidobacterial supplementation reduces the incidence of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. Gastroenterol. 1999;117:577-83.
39. Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colo-

nization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. FASEB J 2001;15:1398-403.
40. Alfaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD005496.
41. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD004454.
42. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD001145.
43. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD001145.
44. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD001146.
45. Feng J, El-Assal ON, Besner GE. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor reduces intestinal apoptosis in neonatal rats with necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg 2006;41:742-7; discussion -7.
46. Nair RR, Warner BB, Warner BW. Role of epidermal growth factor and other growth factors in the prevention of necrotizing enterocolitis. Semin Perinatol 2008;32:107-13.
47. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn PS, Manson DE, Mohanta A, Moore AM, Hellmann J, Smith C, Gerstle T, Kim JH. Necrotizing Enterocolitis: Assessment of Bowel Viability with Color Doppler US1. Radiology 2005;235:587-94.
48. Pierro A, Hall N, Ade-Ajayi A, Curry J, Kiely Em EM. Laparoscopy assists surgical decision making in infants with necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg 2004;39:902-6; discussion -6.
49. Moss RL, Dimmitt RA, Henry MC, Geraghty N, Efron B. A meta-analysis of peritoneal drainage versus laparotomy for perforated necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg 2001;36:1210-3.
50. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, Sylvester KG, Brown RL, Powell DM, Islam S, Langer JC, Sato TT, Brandt ML, Lee H, Blakely ML, Lazar EL, Hirschl RB, Kenney BD, Hackam DJ, Zelterman D, Silverman BL. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. N Engl J Med 2006;354:2225-34.
51. Rees CM, Eaton S, Kiely EM, Wade AM, McHugh K, Pierro A. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. Ann Surg 2008;248:44-51.
52. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, McDonald S, Stoll BJ, Stevenson DK, Poole WK, Jobe AH, Wright LL, Higgins RD. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth weight infants: outcomes through 18 months adjusted age. Pediatrics 2006;117:e680-7.
53. Chwals WJ, Blakely ML, Cheng A, Neville HL, Jaksic T, Cox CS, Lally KP. Surgery-associated complications in necrotizing enterocolitis: A multiinstitutional study. J Pediatr Surg 2001;36:1722-4.
54. Ambalavanan N, Nelson KG, Alexander G, Johnson SE, Biasini F, Carlo WA. Prediction of neurologic morbidity in extremely low birth weight infants. J Perinatol 2000;20:496-503.
55. Ford H, Watkins S, Reblock K, Rowe M. The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg 1997;32:275-82.
56. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. BJOG 2003;110 Suppl 20:124-7.
57. Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E. Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. N Engl J Med 1991;325:231-7.