

# 기관지폐이형성증의 예방과 치료

## Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia

### 최창원

서울대학교 의과대학 소아과학교실

### Chang Won Choi, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University  
College of Medicine, Seoul, Korea

책임저자 주소: 463-707, 경기도 성남시 분당구 구미로 166

분당서울대학교병원 소아청소년과

Tel: 031-787-7286, Fax: 031-787-4054

E-mail: choicw@snu.ac.kr

투고일자: 2009년 8월 11일, 심사일자: 2009년 8월 25일, 게재확정일자: 2009년 9월 5일

### Abstract

Despite recent remarkable advances in neonatal medicine, bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains a major cause of morbidity and mortality in preterm infants. Due to increased survival of extremely low birth weight infants, the incidence of BPD has increased approximately 30% of extremely low birth weight infants. However, we have not discovered any single highly effective preventive therapy for BPD. This is due to an incomplete understanding of the molecular mechanisms involved in its pathogenesis. In this review, we review the current management strategies for preventing and treating BPD and then briefly propose novel approaches that are being investigated.

**Key words:** bronchopulmonary dysplasia, Treatment, Prevention

### 서론

최근 신생아 의료가 발달함에 따라 출생체중 1,500 g 미만의 극소저체중출생아의 생존율이 증가하게 되었고 이에 따라 이들에게 발생하는 주된 만성 합병증들 중의 하나인 기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia, BPD)의 발생률도 급격히 증가하고 있다.<sup>1</sup> 기관지폐이형성증에 이환된 조산아들은 단기적으로는 신생아집중치료실에서 인공환기요법과 같은 신생아집중치료를 더 오래 받거나 사망하게 되지만 생존하여 퇴원한 후에도 성장부진, 신경발달 지연, 잦은 호흡기 감염과 같은 장기적인 후유증을 앓게 되는 경우가 많기 때문에 이에 대한 예방 및 치료는 매우 중요하다.<sup>2</sup> 그러나 기관지폐이형성증이 이렇게 조산아들의 임상경과에 지대한 영향을 미치는 데에도 불구하고 이에 대한 확실한 예방법이나 치료법은 아직 존재하지 않는다. 현재 실제 임상에서는 기관지폐이형성증을 예방하고자 하는 목적으로 출생 직후 부신피질 스테로이드 투여, 좀 더 조화롭고 덜 침습적인 인공환기요법, 동맥관(patent ductus arteriosus, PDA)의 조기 폐쇄, 출생 직후 감염의 치료, 수분 공급의 제한, 비타민 A를 포함한 여러 영양소 보강 등의 전략을 사용하고 있지만 실제로 이 중 어떤 전략도 그 효과가 분명히 증명되어 있는 것은 없다.<sup>3-6</sup> 더구나 이러한 전략들은 기관지폐이형성증의 분자 수준에서의 발병 기전에 근거한 특이 치료라기 보다는 대부분 경험에 근거한 치료들이다. 따라서 향후에는 경험에 근거한 것이 아닌 기관지폐이형성증의 병태 생리에 근거한 새로운 예방 및 치료법이 속히 개발되어야 할 것으로 생각된다. 이 중설에서는 현재 임상에서 기관지폐이형성증의 예방 및 치료를 위해 실제로 사용되고 있는 방법들을 고찰해보고 향후 기대되는 새로운 예방 및 치료법에 대해 짧게 소개하고자 한다.

본 론

1. 현재 실제 임상에서 사용되고 있는 기관지폐이형성증에 대한 예방 및 치료법

일반적으로 어떠한 치료방법이 실제 임상에 적용되기 위해서는 그 치료방법을 뒷받침하는 의학적 근거가 충분해야 하는데 이 의학적 근거는 대부분 기존에 축적된 임상 연구 결과들이다. 이 축적된 임상 연구 결과의 종류 및 양에 따라 어떠한 치료방법의 의학적 근거의 수준이 정해지는데 일반적으로 이 의학적 근거의 수준이 높을수록 그 치료방법이 적절한 치료방법으로서 더 권장되게 된다. Table 1은 의학적 근거의 수준에 따라 치료방법을 분류한 것을 보여주고 있는데 이 분류법을 사용하면 어떠한 치료방법이 얼마나 표준치료로서 권장될만한 것인지를 쉽게 가늠할 수 있다. 바로 이 분류법에 따라 Table 2에서는 현재 실제 임상에서 기관지폐이형성증을 예방 또는 치료하기 위해 적용되고 있는 여러 가지 방법들의 의학적 근거 수준과 표준치료로서의 권장 수준을 기관지폐이형성증의 진행 단계에 따라 초기, 진행, 확립 단계로 나누어 보여주고 있다.

2. Nasal continuous positive airway pressure (NCPAP)

압력 및 용적상해는 기관지폐이형성증 발생의 주요 위험인자 중의 하나이다. 따라서 nasal continuous positive

airway pressure (NCPAP)이나 synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV)와 같은 기도삽관을 하지 않는 비침습적인 인공환기요법을 적용함으로써 기관지폐이형성증의 발생을 감소시킬 수 있을 것이라는 기대를 해볼 수 있다. Avery 등<sup>30</sup>은 1985년에 미국 뉴욕의 컬럼비아대학병원에서의 기관지폐이형성증의 발생률이 미국 내 다른 병원들에 비해 유의하게 낮은 점을 주목하면서 이것이 컬럼비아대학병원만의 특수한 진료지침, 즉 조산아들에게 출생 직후에 가급적 기계환기를 하지 않고 대부분 NCPAP을 적용하는 것과 관련이 있을 것이라는 의견을 처음으로 제시하였다. 뒤이어 Van Marter 등<sup>31</sup>이 미국 뉴욕의 컬럼비아대학병원과 보스턴의 하버드대학병원의 진료지침과 기관지폐이형성증의 발생률을 비교함으로써 출생 초기부터 NCPAP을 적용함으로써 기관지폐이형성증의 발생을 감소시킬 수 있다고 주장하였다. 그 뒤로도 여러 연구자들이 출생 초기부터 NCPAP을 적용함으로써 기계환기 사용을 최소화하는 것이 기관지폐이형성증의 발생률을 감소시킬 수 있다고 주장하였지만 정말 효과가 있는지 증명하기 위해서는 잘 디자인된 무작위 배정 임상 연구가 필요하다<sup>32, 33</sup>. 최근 호주의 연구자들이 중심이 되어 재태기간 25~28주의 조산아들을 대상으로 시행한 무작위 배정 임상 연구인 COIN (CPAP or intubation) trial의 결과가 보고되었는데, 출생 직후부터 NCPAP을 한 그룹이 기도삽관을 한 그룹에 비해 사망률이나 기관지폐이형성증의 발생률에 유의한 차이가 없었다.<sup>34</sup>

**Table 1.** Levels of evidence and and recommendations for clinical use based on the guidelines developed by the US Preventive Services Task Force

Level of evidence	
I	Evidence obtained from at least 1 properly designed randomized, controlled trial
II-1	Evidence obtained from well-designed controlled trials without randomization
II-2	Evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytic studies, preferably from >1 center or research group
II-3	Evidence obtained from multiple time series with or without the intervention; dramatic results in uncontrolled trials might also be regarded as this type of evidence
III	Opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees
Levels of recommendations for clinical use	
A	Good scientific evidence suggests that the benefits substantially outweigh the potential risks
B	At least fair scientific evidence suggests that the benefits outweigh the potential risks
C	At least fair scientific evidence suggests that there are benefits provided, but the balance between benefits and risks are too close for making general recommendations
D	At least fair scientific evidence suggests that the risks outweigh potential benefits
I	Scientific evidence is lacking, of poor quality, or conflicting, such that the risk/benefit balance cannot be assessed

Quoted from "Pitfalls, Problems, and Progress in Bronchopulmonary Dysplasia" by Bhandari A and Bhandari V<sup>7</sup>

**Table 2.** Existing approaches to prevent and/or treat bronchopulmonary dysplasia according to phase (early, evolving, and established)

Therapeutic Intervention	Current Status	Evidence Level	Recommendation Level
Early phase (up to 1 postnatal week)			
Oxygen supplementation	A wide variation in the acceptable oxygen-saturation levels exists across centers but it is generally <95% <sup>8</sup>	I	A
Ventilatory strategy	Avoid intubation; if intubated, give 'early' surfactant <sup>9</sup>	I	A
	Use short inspiratory times (0.24~0.4 s), <sup>10</sup> rapid rates (40~60/min) and low PIP (14~20 cmH <sub>2</sub> O), moderate PEEP (4~6 cmH <sub>2</sub> O), and tidal volumes (3~6 mL/kg) <sup>11</sup>	I	A
	Extubate early to SNIPPV/nasal CPAP <sup>12</sup>	III	B
	Blood gas targets: pH 7.25~7.35 PaO <sub>2</sub> : 40~60 mmHg; PaCO <sub>2</sub> : 45~55 mmHg <sup>13</sup>	III	B
	High-frequency ventilation for 'rescue' if conventional ventilation fails <sup>8</sup>	I	C
Methylxanthines	Improves successful extubation rate <sup>14</sup>	I	A
	Decreases BPD <sup>15</sup>	I	A
Vitamin A	If considering use, dose is 5,000 IU administered intramuscularly 3 times per week for 4 wks; 1 additional infant survived without BPD for every 14~15 infants who received vitamin A <sup>16, 17</sup>	I	A
Fluids	Restrictive fluid intake may decrease BPD <sup>18-20</sup>	II-2	B
Nutrition	Provide increased energy intake <sup>21</sup>	I	B
Evolving phase (>1 postnatal week to 36 weeks' PMA)			
Oxygen supplementation	Same as for early phase	I	A
Ventilatory strategy	Avoid endotracheal tube ventilation; maximize noninvasive ventilation (SNIPPV/nasal CPAP) for respiratory support <sup>12</sup>	I	A
	Blood gas targets: pH 7.25~7.35; PaO <sub>2</sub> : 50~70 mmHg; PaCO <sub>2</sub> : 50~60 mmHg <sup>11</sup>	III	B
Methylxanthines	Same as for early phase	I	A
Vitamin A	Same as for early phase; if using, continue for 4 postnatal weeks	I	A
Steroids	Dexamethasone is effective in weaning off mechanical ventilation when used "moderately early" and "delayed" <sup>22, 23</sup>	I	A
	Increased incidence of neurologic sequelae with early use (<96 h) <sup>24</sup>	I	D
Diuretics	Furosemide: may use daily or every other day with transient improvement in lung function <sup>25</sup>	I	B
	Spironolactone and thiazides: chronic therapy improves lung function, decreases oxygen requirements <sup>25</sup>	I	B
Nutrition	Same as for early phase	I	B
Established phase (>36 weeks' PMA)			
Oxygen supplementation	For prevention of pulmonary hypertension and cor pulmonale; a wide variation in the acceptable oxygen saturation levels exists across centers, but it is generally ~95% <sup>8, 26</sup>	III	C
Ventilatory strategy	Blood gas targets: pH 7.25~7.35; PaO <sub>2</sub> : 50~70 mmHg; PaCO <sub>2</sub> : 50~65 mmHg <sup>11</sup>	III	B
Steroids	Oral prednisolone may be helpful in weaning oxygen <sup>27</sup>	II-2	C
Diuretics	Chronic therapy as for evolving phase	I	B
$\beta$ -agonist	Transient relief: increased compliance and reduced pulmonary resistance <sup>26</sup> ; no significant effect on incidence or severity of BPD <sup>28</sup>	I	C
Anticholinergics	Used in combination with $\beta$ -agonists in infants with bronchospasm; Increased compliance and decreased respiratory system resistance <sup>29</sup>	II-3	C
Nutrition	Same as for early phase	I	B
Immunization	Prophylaxis against RSV and influenza decreases incidence of rehospitalization and morbidity	I	A

The references noted refer to the sources of information for the requisite level of evidence and recommendation for clinical use.

PIP, peak inspiratory pressure; PEEP, positive end expiratory pressure; SNIPPV, synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation.

Quoted from "Pitfalls, Problems, and Progress in Bronchopulmonary Dysplasia" by Bhandari A and Bhandari V<sup>7</sup>

### 3. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV)

SNIPPV는 NCPAP에 추가로 호흡을 넣어주는 비강 호흡 방식인데 CPAP이 공급되는 상태에서 정해진 횟수의 기계

호흡이 비강으로 공급되게 되어있다. 한 메타분석 연구에 의하면 발관 후 SNIPPV를 적용한 경우 NCPAP을 적용한 경우에 비해 발관 실패가 적고 기관지폐이형성증의 발생도 감소하는 경향을 보였다.<sup>35</sup> 최근의 다른 한 연구에서도 발

관 후 SNIPPV를 적용했을 때, NCPAP에 비해 기관지폐이형성증의 발생을 유의하게 감소시켰다고 하였으나 이 연구는 무작위 배정 연구가 아니어서 SNIPPV의 효과를 증명하기 위해서는 추가 연구가 필요한 상황이다.<sup>36</sup>

#### 4. 기계환기 전략(Ventilatory strategies)

기계환기가 필요해 기계환기를 하고 있는 조산아들에게 기관지폐이형성증을 예방하기 위해 가장 이상적인 기계환기 전략에 대해서는 확실히 알려진 바가 없다. 그렇지만 일반적인 지침은 가능한 빨리 기계환기로부터 이탈을 하고, 최고 흡기 압력(peak inspiratory pressure, PIP)을 줄이고 일회 환기 용량을 제한하고(3~6 mL/kg), 짧은 흡기시간(0.24~0.4초)을 사용하는 것이다.<sup>9, 37</sup> 허용 가능한 고이산화탄소혈증(permissive hypercapnia)도 중요한 기계환기 전략 개념 중의 하나인데, 혈중 이산화탄소농도 목표를 45~55 mmHg로 유지하는 것이 35~45 mmHg로 유지하는 것에 비해 기계환기의 기간을 단축시키고 기관지폐이형성증의 발생을 감소시키는 경향이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>11, 13</sup> 고이산화탄소혈증으로 인해 뇌실내 출혈의 발생이 증가될 수 있다는 우려가 있었지만 실제로는 허용 가능한 고이산화탄소혈증 전략을 사용하였을 때 뇌실내 출혈의 빈도는 오히려 줄고 단기 신경발달학적 결과는 차이가 없었다는 보고가 있다.<sup>13</sup> 그러나 최근의 한 연구에 따르면 혈중 이산화탄소농도 목표를 55~65 mmHg로 유지하였더니 35~45 mmHg로 유지하였던 경우에 비해 사망률과 기관지폐이형성증의 발생률이 오히려 더 높았고 생후 18~22개월에 평가하였을 때 정신 장애의 빈도도 더 높았다고 보고하고 있어 좀 더 많은 임상 자료가 축적되기 전에는 허용 가능한 고이산화탄소혈증 개념의 임상적 적용에 있어 세심한 주의가 필요할 것으로 생각된다.<sup>38</sup>

#### 5. 고빈도진동환기요법(High-frequency oscillatory ventilation)

최근의 한 메타분석 연구에 의하면 고빈도진동환기요법을 기관지폐이형성증을 예방하기 위한 목적으로 사용하였을 때 고식적인 기계환기를 한 경우에 비해 기관지폐이형성증의 빈도가 약간 감소하고 사망률, 단기 신경학적 결과, 뇌출혈, 뇌실주위백질연화증의 빈도에는 유의한 차이가 없었다고 하였다.<sup>39</sup> 그러나 다른 연구들에서는 서로 다른 결과들을 보고하였는데 이는 아마도 연구 대상이 되었던 조

산아들의 특성이 서로 달랐기 때문으로 생각된다.<sup>40-42</sup> 따라서 이 고빈도진동환기요법의 기관지폐이형성증에 대한 예방 효과를 증명하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

#### 6. 새로운 기계환기 모드(New ventilator mode)

Assist control 또는 synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV)와 같은 환자 유발(patient-trigger) 기계환기 모드는 기계환기로 인한 폐 손상을 감소시킬 목적으로 개발되었다. 그러나 여러 무작위 배정 임상 연구를 메타 분석한 연구에서는 이러한 환자 유발 모드가 기관지폐이형성증의 발생률을 감소시키지는 못했다고 하였다.<sup>39</sup> 또 하나의 새로운 기계환기 모드인 용적 목표형(volume-targeted) 모드는 기계환기로 인한 용적 손상을 감소시킬 목적으로 개발되었다. 그러나 무작위 배정 임상 연구의 결과들을 메타 분석한 연구에 의하면 된 일반적으로 많이 사용되는 용적 목표형 모드는 압력 조절형(pressure-control) 모드에 비해 기계환기 기간을 단축시켰고 기흉의 발생 빈도를 감소시켰으나 사망률에는 차이가 없었다고 하였다. 그러나 생존한 조산아들에서는 기관지폐이형성의 발생률이 용적 목표형 모드를 사용한 경우에 더 낮았다.<sup>39, 43</sup> 향후 더 많은 임상 연구 결과가 축적되어야 이러한 기계환기 모드 및 현재 새로 개발되고 있는 모드의 기관지폐이형성증에 대한 효과를 검증할 수 있을 것이다.

#### 7. 산소 투여(Oxygen supplementation)

산소 독성이 기관지폐이형성증 발생의 중요한 원인이라는 것이 알려지면서 산소 독성을 최소화하기 위한 적절한 산소 투여 방법에 관한 논의가 계속되어왔다. 많은 연구 결과들은 과산소(hyperoxia) 상태가 정상적인 폐포 및 폐혈관 발달을 저해하고 폐 조직에 염증반응을 일으키며 폐 간질의 비후를 초래한다는 사실들을 보여주었다. 그러나 저산소 상태는 뇌 손상과 성장부진을 초래할 수 있다 따라서 과산소 상태와 저산소 상태에 모두 노출되지 않게 할 수 있는 적절한 산소 포화도 범위를 찾는 것이 중요하다. 그러나 최근까지도 이 부분을 뒷받침해줄 수 있는 임상 연구 자료들이 불충분했기 때문에 실제 조산아 치료를 담당하는 의료진들 사이에서도 적절한 목표 산소 포화도 범위에 대한 의견이 매우 다양하였다. 최근의 연구에 따르면 목표 산소 포화도를 85~93%로 유지하는 경우 92% 이상으로 유지하는 경우에 비해 괴사성 장염, 뇌실내 출혈, 뇌실주위백질

연화증과 비정상적인 뇌신경발달의 증가는 없이 미숙아 망막증, 기관지폐이형성증과 출생 후 스테로이드 사용의 감소를 가져왔다고 하였다.<sup>44</sup> 그러나 실제 임상 현장에서는 목표 산소포화도 범위를 정해놓았다고 하더라도 산소포화도를 목표한 범위 내로 어떻게 유지할 수 있을 것인가가 더 현실적인 문제가 되고 있다. 실제로 몇몇 연구들에 따르면 목표 산소포화도 범위를 정해놓고 산소포화도를 그 범위 내에서 유지하려고 노력했음에도 불구하고 단지 하루에 반나절 정도만 산소포화도가 목표 범위 내로 유지되었다고 한다.<sup>45</sup> 따라서 앞으로는 임상적으로 유의한 저산소증은 피하면서 기관지폐이형성증의 발생은 감소시킬 수 있는 적절한 목표 산소포화도 범위를 찾는 것과 동시에 목표 산소포화도 범위 내에서 산소포화도를 큰 폭의 변동이 없이 안정적으로 유지하는 방법에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다.

## 8. 폐표면활성제(Pulmonary surfactant)

조산아의 출생 초기 호흡곤란증후군의 치료에 폐표면활성제가 사용된 이후로 조산아들이 예전처럼 매우 높은 기계환기기 설정으로 인한 압력 및 용적상해, 과산소 상태에 노출되는 경우가 줄어들면서 예전에 주로 관찰되던, 반복되는 폐 손상과 비정상적인 치유과정으로 인해 초래되는 폐기종과 폐섬유화를 주된 병리소견으로 하는 구형(old) 기관지폐이형성증은 감소하게 되었고 대신 폐포 및 폐혈관의 저형성, 발달 정지를 주된 병리소견으로 하는 신형(new) 기관지폐이형성증이 증가하게 되었다. 그러나 전체적으로 보아 폐표면활성제의 사용으로 인해 기관지폐이형성증의 발생률이 감소되지는 않았다.<sup>46</sup> 한 메타분석 연구에서는 폐표면활성제의 투여 시점에 따른 기관지폐이형성증 예방 효과를 분석하였는데, 폐표면활성제를 조기에(출생 후 2시간 이내) 투여한 경우, 더 늦게 투여한 경우에 비해 기흉, 폐간질내기종(pulmonary interstitial emphysema), 사망 또는 기관지폐이형성증의 발생이 감소하였다고 하였다.<sup>8</sup>

## 9. 부신피질 스테로이드

### 1) 출생 전 부신피질 스테로이드

염증반응이 기관지폐이형성증의 발병과정에 중요한 역할을 한다는 점을 상기한다면 강력한 항염증 작용을 가진 부신피질 스테로이드는 매우 논리적인 예방 및 치료방법으

로 고려될 수 있을 것이다. 실제로 많은 연구자들이 부신피질 스테로이드를 출생 전 산모에게 투여하였을 때 태아 또는 신생아 사망, 호흡곤란증후군과 뇌실내 출혈의 발생이 감소하였음을 보여주었다. 그렇지만 한 대규모 메타분석 연구의 결과에 따르면 출생 전 부신피질 스테로이드는 기관지폐이형성증의 발생에는 유의한 영향을 주지 못하는 것으로 알려져 있다.<sup>47, 48</sup>

### 2) 출생 후 전신 부신피질 스테로이드

출생 초기의 전신 부신피질 스테로이드의 기관지폐이형성증에 대한 예방효과에 대한 초기 임상 연구 결과들은 매우 고무적이었다. 생후 96시간 이내에 전신 부신피질 스테로이드가 투여되었을 때 기관지폐이형성증의 발생률은 유의하게 감소하였다.<sup>24</sup> 사망률과 미숙아 망막증과 동맥관 개존증의 발생률도 같이 감소하였다. 그러나 문제는 신경발달학적 측면에서 발생하였는데, 생후 96시간 이내에 전신 부신피질 스테로이드가 투여된 조산아들에서 뇌성마비와 발달지연의 발생률이 유의하게 증가된 것이다.<sup>24</sup> 이에 따라 미국과 캐나다의 소아과학회에서는 향후 이를 반박할 수 있는 추가적인 연구 결과가 나올 때까지는 더 이상 출생 초기에 전신 부신피질 스테로이드의 사용을 자제할 것을 권고하였다.<sup>49</sup> 한편 이와는 조금 다른 측면으로 Watterberg 등<sup>50</sup>은 조산아들에게 발생하는 부신기능저하증을 치료하기 위해 저용량의 hydrocortisone을 출생 초기에 투여하였는데, 기관지폐이형성증이 없는 생존율(survival without BPD)의 향상은 관찰되지 않았다. 그러나 이 연구는 목표 연구 대상 수를 다 채우지 못하고 중간에 중단되었는데, hydrocortisone이 투여된 그룹에서 자발성 장천공의 발생이 증가되었기 때문이다. 이 자발성 장천공은 특히 indomethacin과 동시에 투여되었을 때 더 호발하는 양상을 보였다. 출생 초기가 아닌 출생 7~14일 또는 출생 3주 이후에 부신피질 스테로이드를 투여한 연구에서는 부신피질 스테로이드를 투여 받은 그룹에서 더 조기에 발관이 이루어지고 기관지폐이형성증 또는 사망이 감소하는 결과를 보였으나 혈압 상승, 고혈당, 비후성 심근증, 감염과 같은 부작용들이 동반되었다.<sup>22, 23</sup> 그러나 무엇보다도 중요한 것은 임상 자료들의 부족으로 인해 이 시기에 부신피질 스테로이드를 투여하였을 때의 장기 신경발달학적 결과에 대해 아직 잘 모른다는 사실이다. 따라서 현재로서는 충분한 임상 연구 결과들이 축적될 때까지 무분별한 전신 부신피질 스테로이드

의 사용은 권장되지 않는다. 그러나 부신피질 스테로이드의 이로운 효과는 충분히 누리면서 부작용은 최소화할 수 있는 구체적인 투약 방법을 찾기 위한 연구는 계속되어야 할 것으로 생각된다.

### 3) 흡입 스테로이드 (Inhaled steroids)

위에 기술한 전신 스테로이드의 부작용으로 인해 흡입 스테로이드에 대한 연구들이 있어 왔지만, 현재까지의 연구 결과들을 종합해볼 때, 기관지폐이형성증의 예방을 위해 흡입 스테로이드를 사용하는 것은 권장되지 않는다.<sup>51</sup>

## 10. 용모양막염에 대한 항생제 치료

조산은 많은 경우 용모양막염이 동반되어 있고 용모양막염은 기관지폐이형성증의 발생과 연관되어 있기 때문에 용모양막염을 치료하면 기관지폐이형성증의 발생을 예방할 수 있을 것이라고 생각할 수 있을 것이다.<sup>52</sup> 이러한 용모양막염의 가장 흔한 원인으로 알려진 것이 *Ureaplasma urealyticum*인데 이 *Ureaplasma*의 기도내 집락은 기관지폐이형성증의 위험인자로 알려져 있다.<sup>53</sup> *Ureaplasma* 집락이 확인된 조산아에서 erythromycin을 투여한 연구와 *Ureaplasma* 집락 유무가 확인되지 않은 상태에서 erythromycin을 예방적으로 투여한 연구 모두에서 erythromycin의 투여가 기관지폐이형성증이나 사망의 발생률을 감소시키지 못하였다.<sup>54</sup> 최근 Ballard 등<sup>55</sup>은 출생체중 1,000 g 미만의 조산아들을 대상으로 azithromycin을 예방적으로 투여하였을 때, 출생 후 스테로이드의 투여와 기계환기 기간이 유의하게 감소하였다고 보고하였다. 그러나 향후 *Ureaplasma* 감염의 치료가 기관지폐이형성증의 예방에 효과가 있는지를 검증하기 위해선 더 많은 무작위 배정 임상 연구가 필요하다.

## 11. 이노제

기관지폐이형성증이 있는 조산아는 체액 저류 및 폐부종이 발생하는 경향이 있다. 따라서 실제 임상에서는 이노제를 폐 기능을 호전시키고자 하는 목적으로 예전부터 적지 않게 사용하여 왔다. 한 메타분석 연구에 의하면 생후 3주 이전에 루프(loop) 이노제를 투여하는 경우에는 효과가 일정하지 않지만 생후 3주 이후에 투여하는 경우에는 산소화(oxygenation)와 폐 유순도(compliance)가 호전되는 것으로 알려져 있다.<sup>56</sup> 그러나 이노제의 사용이 기관지폐이형성증의 발생률을 감소시켰다는 문헌 보고는 없는 상태이다.<sup>57</sup>

## 12. 기관지확장제

기관지확장제는 기도저항을 감소시킴으로써 폐 유순도를 향상시키며 일회 환기량을 증가시키므로 기관지폐이형성증의 예방 및 치료에 효과적일 것으로 기대되었다. 그러나 예방적 기관지확장제의 기관지폐이형성증에 대한 예방 또는 치료 효과를 보기 위해 시행된 유일한 무작위 배정 임상 연구의 결과는 기관지확장제가 사망률이나 기관지폐이형성증의 발생을 감소시키지 못한다는 것이었다.<sup>27</sup> 따라서 현재로서는 기관지폐이형성증의 예방 및 치료 목적으로 기관지확장제를 사용하는 것은 권장되지 않는다.

## 13. 영양 및 수액요법

충분한 열량공급은 손상된 폐의 재생을 위해 중요하다. 그러나 기관지폐이형성증의 예방 또는 치료의 측면에서 영양공급을 구체적으로 어떻게 하는 것이 좋은가에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않다. 고열량(>135 kcal/kg/day)의 열량공급이 일반적인 열량공급에 비해 더 효과적인가에 대한 연구 결과도 없는 상태이다. 그러나 열량과 단백질 공급이 부족하면 폐포의 수가 유의하게 감소한다는 사실은 잘 알려져 있다.<sup>58</sup> 수액요법도 기관지폐이형성증의 예방 및 치료에 또 하나의 중요한 이슈이다. 열량은 충분히 공급하는 상태에서 수액의 양을 제한하는 경우 수액을 자유롭게 주는 경우에 비해 폐 기능이 호전되고 산소 요구량이 감소되며 기관지폐이형성증 발생의 위험도 줄어드는 것으로 알려져 있다.<sup>59</sup>

## 14. 비타민 A (Vitamin A)

비타민 A는 호흡 기도에 존재하는 상피세포들의 유지에 중요한 역할을 하는데, 조산아들의 혈중 비타민 A 농도는 만삭아에 비해 낮고, 낮은 비타민 A 농도는 기관지폐이형성증의 위험인자가 되는 것으로 알려져 있다. 한 다기관 무작위 배정 임상 연구에 의하면 평균 출생체중 770 g의 조산아들에게 비타민 A 5,000 IU를 매주 3번 근육주사로 4주간 투여하였을 때 사망 또는 기관지폐이형성증의 발생이 유의하게 감소하였다.<sup>16</sup> 이들의 장기 추적관찰에서도 특별한 신경발달학적 문제는 발생하지 않았다.<sup>3</sup> 또한 한 메타분석 연구에서도 비타민 A는 기관지폐이형성증의 예방에 효과가 있었다.<sup>17</sup> 그러나 이렇게 비타민 A가 효과가 있다고 하더라도 이를 근육주사로 매주 3번 4주간 투여하는 것은 조산아

에게 통증, 국소 염증, 출혈 등을 유발할 수 있기 때문에 좀 더 용이한 투여 방법이 개발될 필요가 있다. 아직 우리나라에는 근육주사용 비타민 A가 도입되어 있지 않다.

### 15. 카페인(Caffeine)

비록 우리나라에는 아직 제형이 도입되어 있지 않지만 카페인을 조산아들에게 생후 첫 주에 주로 미숙아 무호흡의 빈도를 줄이기 위해 사용된다. Schmidt 등<sup>15</sup>에 의한 대규모 무작위 배정 연구 결과에 따르면 카페인을 투여 받은 조산아들에서 양압 환기를 더 조기에 중단할 수 있었고 기관지폐이형성증의 발생도 더 적었다. 그러나 카페인을 투여 받은 조산아들의 장기 추적 결과가 아직 알려져 있지 않기 때문에 앞으로 카페인의 안정성에 대한 연구가 추가로 필요할 것으로 보인다.

### 16. 흡입 일산화 질소(Inhaled nitric oxide (NO))

흡입 일산화 질소는 환기-관류비를 향상시키고 염증반응을 감소시키며 미숙한 폐에서 정상 폐 발달 과정을 회복시키는 효과가 있기 때문에 기관지폐이형성증의 후보 치료제로서 주목을 받아왔다. 그러나 흡입 일산화질소의 기관지폐이형성증에 대한 예방효과에 대한 연구 결과들은 서로 일치하지 않는 모습을 보인다.<sup>4, 60-63</sup> Kinsella 등<sup>60</sup>이 보고한 바에 따르면 단지 출생체중이 1,000~1,250 g인 그룹에서만 기관지폐이형성증이 감소하였다고 하였고, Ballard 등<sup>4</sup>은 출생체중 1,250 g 미만의 조산아들을 대상으로 연구하였을 때 기관지폐이형성증의 발생에 차이가 없었다고 하였다. 현재까지의 연구 결과들을 종합해보면 현재로서는 출생체중 1,000 g 이상인 조산아에서 생후 7일 이후에 흡입 일산화 질소를 사용하면 기관지폐이형성증 예방 효과가 있을 가능성이 있다고 생각해볼 수 있다. 그러나 기관지폐이형성증이 호발하는 출생체중은 주로 1,000 g 미만인 것을 상기하면 흡입 일산화 질소의 기관지폐이형성증 예방 효과에 대해서는 적절한 용량, 투여 시기 및 기간, 안정성에 대한 것을 포함하여 앞으로 더 많은 연구가 뒤따라야 될 것으로 생각된다.

### 17. 향후 기대되는 새로운 예방 및 치료법

#### 1) Inositol

Inositol은 세포 신호전달체계, 세포막 유지, 지방 분해, 폐표면활성제 성숙 등에 관여하는 매우 중요한 영양 성분 중의 하나로 기관지폐이형성증 환자에서 그 수치가 낮아져 있다는 사실이 알려지면서 후보 치료제로서 관심을 받게 되었는데 2개의 임상 연구에서 inositol의 투여가 기관지폐이형성증의 발생을 감소시켰다고 보고하였으나 아직 이에 대해서는 연구가 더 필요한 상태이다.<sup>64</sup>

#### 2) 항산화제/단백질 저해제/항염증 단백질

조산아들에서의 항산화 능력의 부족과 이들에서의 과산화 스트레스 노출은 기관지폐이형성증의 발생에 중요한 역할을 한다. 따라서 항산화제가 당연히 기관지폐이형성증의 후보 치료제로서 연구자들의 관심을 받게 되었다. 항산화제를 출생 전 산모에게 투여했을 때의 기관지폐이형성증 예방 효과에 대해서는 매우 제한된 자료만이 있을 뿐인데 종합해 볼 때 아직은 효과적이지 않은 것으로 보인다.<sup>65</sup> 출생 후에 항산화제를 투여한 경우도 마찬가지인데, superoxide dismutase를 투여하였을 때 기관지폐이형성증에 대한 예방 효과는 관찰되지 않았다.<sup>66</sup> 또한 비교적 큰 규모의 N-acetyl cysteine 무작위 배정 임상 연구가 있었지만 N-acetyl cysteine도 기관지폐이형성증에 대한 예방 효과는 보이지 않았다.<sup>67</sup>

Alpha-1 proteinase는 조직 손상에 대한 보호 효과를 가지고 있는 것으로 알려져 있는데  $\alpha$ -1 proteinase를 투여하였을 때 생후 28일 시점에서 산소 의존성은 감소되었지만 기관지폐이형성증의 발생이 감소되지는 않았다.<sup>68</sup>

Clara cell 10-kDa protein (CC10)은 호흡 기도에 자연적으로 존재하는 항염증 단백질인데, 이 단백질의 부족과 기관지폐이형성증과의 연관성이 보고된 이후 관심을 받게 되었다. CC10을 기도 내로 투여한 경우 기관흡인액 내의 염증 지표들이 감소하는 것으로 알려져 있지만 기관지폐이형성증에 대한 예방 효과가 있는지를 알기 위해서는 추가적인 연구가 필요한 상태이다.<sup>69</sup>

이밖에 혈관 형성을 촉진하여 정상 폐포 발달을 유지하려는 시도나 줄기세포를 이용하여 손상된 폐를 치유하려는 시도들이 있지만 아직은 실험적인 단계이다.<sup>70</sup>

## 결론

기관지폐이형성증의 복잡한 발병 기전을 생각해보면 어느 한가지 방법으로 이 질병이 획기적으로 예방되거나 치료될 것 같이 보이지는 않는다. 다만 현재로서는 아직 미성숙한 폐가 출생 전후에 여러 종류의 손상을 가능한 덜 받을 수 있도록 최대한 노력하는 것만이 현실적으로 기관지폐이형성증을 예방하기 위한 최선의 방법이라고 생각된다. 여기에는 가능한 안전하게 임신을 유지시키고, 조산이 예상되는 경우 산전 부신피질 스테로이드를 투여하고, 가능한 기도 삽관을 하지 말되 기도 삽관이 필요해 한 경우에는 될 수 있는 대로 빨리 폐표면활성제를 투여하고 기계환기를 하게 되는 경우에는 가능한 낮은 설정에서 하고, 과산소 상태에 노출이 되지 않도록 적절한 범위의 산소포화도를 유지하고 허용 가능한 과이산화탄소혈증의 개념을 도입해 과환기가 되지 않도록 하며, 사용할 수 있다면 비타민 A를 출생 첫 한달 동안 투여하는 것이 포함될 것이다. 그러나 궁극적으로는 정상 폐 발달 및 기관지폐이형성증의 발생 과정에 개입되는 여러 분자들 및 그들 간의 상호작용에 대한 지식들이 더 축적되어야 하겠고 이런 지식들에 근거한 보다 구체적인 치료 방법이 개발되어야 이 질환에 대한 본격적인 예방 및 치료가 가능해질 것으로 보인다.

## References

- Berger TM, Bachmann II, Adams M, Schubiger G. Impact of improved survival of very low-birth-weight infants on incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia. *Biol Neonate* 2004;86:124-30.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. NICHD-NHLBI-ORD Workshop. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- Ambalavanan N, Tyson JE, Kennedy KA, Hansen NI, Vohr BR, Wright LL, Carlo WA. Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants: outcome at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2005;115:e249-54.
- Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, Martin RJ, Ballard PL, Merrill JD, Walsh MC, Durand DJ, Mayock DE, Eichenwald EC, Null DR, Hudak ML, Puri AR, Golombek SG, Courtney SE, Stewart DL, Welty SE, Phibbs RH, Hibbs AM, Luan X, Wadlinger SR, Asselin JM, Coburn CE. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2006;355:343-53.
- Barrington KJ, Finer NN. Treatment of bronchopulmonary dysplasia. A review. *Clin Perinatol* 1998;25:177-202.
- Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics* 2005;115:655-61.
- Bhandari A, Bhandari V. Pitfalls, problems, and progress in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2009;123:1562-73.
- Greenough A. How has research in the past 5 years changed my clinical practice? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F4047.
- Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001456.
- Kamlin CO, Davis PG. Long versus short inspiratory times in neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD004503.
- Ambalavanan N, Carlo WA. Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:1929.
- Bhandari V. Non-invasive ventilation of the sick neonate: evidence-based recommendations. *J Neonatol* 2006;20:212-21.
- Miller JD, Carlo WA. Safety and effectiveness of permissive hypercapnia in the preterm infant. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:142-4.
- Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000139.
- Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354:2112-21.
- Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehren-

- kranz RA, Stoll BJ, Lemons JA, Stevenson DK, Bauer CR, Korones SB, Fanaroff AA. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1999;340:1962-8.
17. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000501.
  18. Bhandari V, Brodsky N, Porat R. Improved outcome of extremely low birth weight infants with Tegaderm application to skin. *J Perinatol* 2005;25:276-81.
  19. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000503.
  20. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Poole K, Wright LL. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2005;147:786-90.
  21. Lai NM, Rajadurai SV, Tan KH. Increased energy intake for preterm infants with (or developing) bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005093.
  22. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001145.
  23. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (714 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001144.
  24. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001146.
  25. Baveja R, Christou H. Pharmacological strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:20918.
  26. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, Andrade O, Lacro RV, Thomas KC, Mullen MP. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics* 2007;120:1260-9.
  27. Bhandari A, Schramm CM, Kimble C, Pappagallo M, Hussain N. Effect of a short course of prednisolone in infants with oxygen-dependent bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2008;121:e344-9.
  28. Ng GY, da S, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD003214.
  29. Brundage KL, Mohsini KG, Froese AB, Fisher JT. Bronchodilator response to ipratropium bromide in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1137-42.
  30. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, Epstein MF, Fitzhardinge PM, Hansen CB, Hansen TN. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987;79:26-30.
  31. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, Susser M, Paneth N, Leviton A. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics* 2000;105:1194-201.
  32. Aly H. Is there a strategy for preventing bronchopulmonary dysplasia? Absence of evidence is not evidence of absence. *Pediatrics* 2007;119:818-20.
  33. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006;367:1421-31.
  34. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358:700-8.
  35. Davis PG, Lemyre B, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst*

- Rev 2001:CD003212.
36. Kulkarni A, Ehrenkranz RA, Bhandari V. Effect of introduction of synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation in a neonatal intensive care unit on bronchopulmonary dysplasia and growth in preterm infants. *Am J Perinatol* 2006;23:233-40.
  37. Bhandari A, Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: an update. *Indian J Pediatr* 2007;74:73-7.
  38. Thome UH, Carroll W, Wu TJ, Johnson RB, Roane C, Young D, Carlo WA. Outcome of extremely preterm infants randomized at birth to different PaCO<sub>2</sub> targets during the first seven days of life. *Biol Neonate*. 2006; 90:218-25.
  39. Greenough A, Sharma A. What is new in ventilation strategies for the neonate? *Eur J Pediatr* 2007;166: 991-6.
  40. Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, Shoemaker CT. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birthweight infants. *N Engl J Med* 2002; 347:643-52.
  41. Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, Marlow N, Limb ES, Marston L, Calvert SA. High-frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2002;347:633-42.
  42. Moriette G, Paris-Llado J, Walti H, Escande B, Magny JF, Cambonie G, Thiriez G, Cantagrel S, Lacaze-MasmonTEIL T, Storme L, Blanc T, Liet JM, Andre C, Salanave B, Breart G. Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2001;107:363-72.
  43. McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003666.
  44. Deulofeut R, Critz A, Adams-Chapman I, Sola A. Avoiding hyperoxia in infants < or = 1250 g is associated with improved short- and long-term outcomes. *J Perinatol* 2006;26:700-5.
  45. Greenspan JS, Goldsmith JP. Oxygen therapy in preterm infants: hitting the target. *Pediatrics* 2006;118:1740-1.
  46. Moya F, Sinha S, Gadzinowski J, d'Agostino R, Segal R, Guardia C, Mazela J, Liu G. One-year follow-up of very preterm infants who received lucinactant for prevention of respiratory distress syndrome: results from 2 multicenter randomized, controlled trials. *Pediatrics* 2007;119:e1361-70.
  47. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.
  48. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004454.
  49. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, and Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002;109:330-8.
  50. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, Couser RJ, Garland JS, Rozycki HJ, Leach CL, Backstrom C, Shaffer ML. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 2004;114:1649-57.
  51. Shah V, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn MS. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD001969.
  52. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996;97:210-5.
  53. Schelonka RL, Katz B, Waites KB, Benjamin DK Jr. Critical appraisal of the role of Ureaplasma in the development of bronchopulmonary dysplasia with meta-analytic techniques. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24: 1033-9.

54. Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, Phelps DL. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with *Ureaplasma urealyticum*. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003744.
55. Ballard HO, Anstead MI, Shook LA. Azithromycin in the extremely low birth weight infant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *Respir Res* 2007;8:41.
56. Brion LP, Primhak RA, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001817.
57. Brion LP, Primhak RA. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001453.
58. Mataloun MM, Rebello CM, Mascaretti RS, Dohlnikoff M, Leone CR. Pulmonary responses to nutritional restriction and hyperoxia in premature rabbits. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:179-85.
59. Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:200-8.
60. Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, Gerstmann DR, Bose CL, Hart C, Sekar KC, Auten RL, Bhutani VK, Gerdes JS, George TN, Southgate WM, Carriedo H, Couser RJ, Mammel MC, Hall DC, Pappagallo M, Sardesai S, Strain JD, Baier M, Abman SH. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med* 2006;355:354-64.
61. Kinsella JP, Abman SH. Inhaled nitric oxide in the premature newborn. *J Pediatr* 2007;151:10-5.
62. Steinhorn RH, Kinsella JP. Use of inhaled nitric oxide in the preterm infant. *Neoreviews* 2007;8:e247-52.
63. Truog WE. Inhaled nitric oxide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1505-13.
64. Howlett A, Ohlsson A. Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000366.
65. Davis JM. Role of oxidant injury in the pathogenesis of neonatal lung disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:23-5.
66. Suresh GK, Davis JM, Soll RF. Superoxide dismutase for preventing chronic lung disease in mechanically ventilated preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001968.
67. Ahola T, Lapatto R, Raivio KO, Selander B, Stigson L, Jonsson B, Jonsbo F, Esberg G, Stovring S, Kjartansson S, Stiris T, Lossius K, Virkola K, Fellman V. N-acetylcysteine does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:713-9.
68. Shah P, Ohlsson A. Alpha-1 proteinase inhibitor (a1PI) for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002775.
69. Levine CR, Gewolb IH, Allen K, Welch RW, Melby JM, Pollack S, Shaffer T, Pilon AL, Davis JM. The safety, pharmacokinetics, and anti-inflammatory effects of intratracheal recombinant human Clara cell protein in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 2005;58:15-21.
70. Thebaud B, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:978-85.