

유리질막증환아에서 인공표면활성제 보충요법후 방사선학적 소견: 대조군과의 비교¹

이선경 · 임채하 · 임우영 · 김영숙 · 변주남 · 오재희 · 김영철

목 적 : 미숙아 유리질막증 치료에 있어서 인공표면활성제(exogenous surfactant)의 병합투여후 흉부방사선 소견상 호전및 합병증 발생여부를 대조군과 비교하고자 하였다.

대상 및 방법 : 유리질막증으로 진단되어 호흡기치료를 요하는 무작위 추출한 36명의 미숙아에서 인공표면활성제를 투여한 18예와 투여받지 않은 환자 18예를 대조군으로 하여 투여전과 투여후 24시간의 흉부방사선 소견을 후향적으로 통계학적 검증으로 비교분석하였다.

결 과 : 출생직후및 표면활성제 투여전 흉부방사선 소견은 투여군과 대조군에서 유의한 차이가 없었으나 표면활성제 투여후 소견은 현저한 차이를 보였다.

투여군중 대부분의 환자에서 균일한(n=15), 또는 비대칭적인(n=2) 호전을 보였고 1명에서는 오히려 악화되는 소견을 보였다. 동맥관개존증은 투여군에서 3예, 대조군에서 4예가 있었고 공기유출은 투여군에서 3예, 대조군에서 5예가 발생하였다.

폐출혈이 대조군에서 1예 보였다. 두개강내출혈은 투여군에서 3예, 대조군에서 4예가 발생하였다. 기관지폐이형성은 투여군에서 6예, 대조군에서 3예가 발생하였다.

결 론 : 흉부방사선을 이용하여 미숙아유리질막증에서 인공표면활성제 투여후 호전및 합병증 발생여부의 평가는 의의가 있을것으로 사료된다.

서 론

유리질막증미숙아에서 표면활성제 보충요법은 최근 각광받고 있는 치료법이다 (1).

30여년전 유리질막증이 제 2형 (type II) 폐세포의 미성숙으로 인한 표면활성물질의 부족으로 발생한다는 사실을 알게된 이후로 (2) 외부에서 부족한 표면활성물질을 투여함으로써 이러한 결핍을 극복할수 있으리라고 생각되었고 1960년대 이후 표면활성물질투여의 효과에 대한 여러 연구가 진행되었다. 저자들은 미숙아유리질막증의 치료에 있어서 인공표면활성제 보충요법후 흉부방사선 소견상 호전여부 정도및 치료도중 발생한 합병증등을 평가하기 위해 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1992년 5월부터 1995년 9월까지 신생아 집중치료실에 입원한 미숙아 96명중 출생체중 840-2080gm, 재태연령 26-33주

로 유리질막증으로 진단되어 호흡기치료를 요하는 36예의 미숙아를 무작위로 추출하였다. 출생후 6시간 이내에 인공표면활성제를 투여할수 있었던 환자 18예를 투여군으로 하였고 인공표면활성제를 투여받지 않고 15-30cmH₂O의 양압을 이용한 기계적 보조환기요법만으로 치료했던 환자 18예를 대조군으로 하였다. 유리질막증의 진단은 특징적인 임상증상과 흉부방사선 소견, 위액진탕법 (Shake test) 및 기계적 보조환기요법하에서 FiO₂를 0.5 이상을 필요로 하는 경우를 진단기준으로 하였다 (3).

각환자에서 유리질막증으로 진단후 가급적 빨리 생후 6시간 이내에 Surfacten (Tokyo Tanabe Co., Ltd, Japan) 1vial (120 mg)에 생리식염수 4ml를 첨가하여 용해시킨후 30mg/ml의 surfactant suspension을 만들어 기관내로 투여하였다. 표면활성제 투여시기는 평균 생후 6.5시간이었다. 흉부방사선 촬영은 투여전 1시간, 투여후 1, 6, 12 및 24시간에 시행하였고 대조군에서는 출생 90분이내와 24시간, 그이후에는 임상적 요구에 따라 시행하였다. 최초의 흉부방사선 촬영은 전후사진과 임상적으로 필요한 경우 측면 사진을 얻었으며, 호기시 발생할 수 있는 가성 유백도(opacity)발생을 배제하기 위해 흡기시 촬영한 사진을 분석하였다 (4).

표면활성제 투여여부를 모르는 2명의 방사선과 전문의가 흉부방사선 전후사진을 후향적으로 분석하였다. 흉부방사선의 호전상

¹ 조선대학교 의과대학 진단방사선과학교실
이 논문은 1996년 7월 11일 접수하여 1996년 10월 24일에 채택되었음.

태는 심한정도(Severity)에 따라 점수를 산정하여(5-8) (Table 1), 투여군에서는 표면활성제 투여전과 투여후 24시간의 소견, 대조군에서는 출생시와 24시간의 소견을 분석하였다. 점수산정은 모든 전문의가 일치한 경우는 그대로 인정하고, 측정치가 일치하지 않는 경우는 제일 낮은 점수를 택했다. 또한 좌우단락을 의미하는(9) 폐혈관음영의 증가, 심비대, 폐부종이 보이는 경우 심초음파(Echocardiography)를 시행하여 동맥관 개존증여부를 확인하였으며 그외 공기유출여부를 관찰하였다. 뇌초음파로 두개강내출혈(intracranial hemorrhage)여부를 알아보았다. 일반적으로 대부분의 경우 유리질막증은 합병증이 발생하지 않는한 6-8일내 흉부방사선 소견이 정상으로 회복되는데 비해, 2-3주가 지나도 (10) 호전되지 않을때는 기관지 폐이형성(bronchopulmonary dysplasia)발생 (11)을 시사하며 이때는 수액과부하(fluid overload), 동맥관개존증, 흡수되지 않고 남아있는 간질성기종, 감염(infection)등과 감별이 어려운것으로 되어있다 (10). 그러므로 본연구에서는 20(약 3주)일을 기준으로하여 그이후에 흉부사진을 얻을 수 있었던 환자에서 폐야의 유백도가 지속되는 경우에 임상소견과 초음파등으로 감별할 수 있었던 경우를 제외하고는 기관지 폐이형성으로

간주하였다. 투여군과 대조군에서 통계학적 검증을 위해 출생체중과 제태연령 차이는 t-test, 호전여부정도의 비교는 Wilcoxon Rank Sums test(two tailed)를 이용하였고 통계학적인 유의 수준은 p value<0.05로 정의하였다.

합병증은 증례가 적어 통계학적 비교를 하지 않았다.

결 과

투여군의 평균출생체중은 1470 ± 249.7 gm, 평균제태주령은 30.12 ± 1.73 주이고, 대조군은 1423 ± 366.2 gm, 29.22 ± 1.93 주로 두군간에 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$) (Table 2).

생후 첫 24시간 이내의 흉부방사선 소견의 변화에 대해 scoring system을 이용하여 투여군과 대조군을 비교하면 출생 직후 및 치료전 흉부방사선 소견상 심한정도는 대조군과 투여군의 통계학적 유의한 차이가 없었으나($p > 0.1$), 표면활성제 투여후 흉부방사선 소견은 대조군에 비해 호전되었으며 통계학적으로 유의하였다($p < 0.05$) (Table 3).

표면활성제투여후 일부환자에서는 흉부방사선 소견상 균일하게 ($n=15$) 호전되는 양상을 보였다 (Fig. 1). 두명에서는 표

Table 1. RDS Severity Scoring System on Radiographs

Score	Granularity	Air Bronchograms	Cardiac and Diaphragmatic Silhouettes	Aeration
1	Faint, requiring close observation to detect	None beyond center of chest	Sharp	Normal
2	Easily seen	Faint at the bases	Sharp	Normal
3	Prominent; light and dark areas of lung approximately equal	Obvious	Slightly fuzzy	Normal to slightly decreased
4	Marked; lungs substantially more light than dark	Marked	Indistinct	Decreased
5	Lungs essentially opaque	Sharp and distinct or absent	Indiscernible	Impossible to assess

RDS : respiratory distress syndrome(= Hyaline membrane disease)

Note : Modified from reference 8

Table 2. Characteristics of Control Group and Surfactant-Treated Infants

Characteristics	Control(N=18)	Surfactant(N=18)
Birth weight(g)*	1423 ± 366.2	1470 ± 249.7
Estimated gestational age(wk)* *	29.22 ± 1.93	30.12 ± 1.73
Male/female ratio	9/9	10/8
No. died	6	4
No. with PDA	4	3
No. with air leak	5	3
No. with pulmonary hemorrhage	1	0
No. with intracranial hemorrhage	4	3
No. undergoing radiography at 20 days or older	12	14
BPD	3	6
Normal chest	9	8

PDA : patent ductus arteriosus

BPD : bronchopulmonary dysplasia

*** Statistically not significant at $P > 0.05$ by t-test between control group and surfactant treated infants

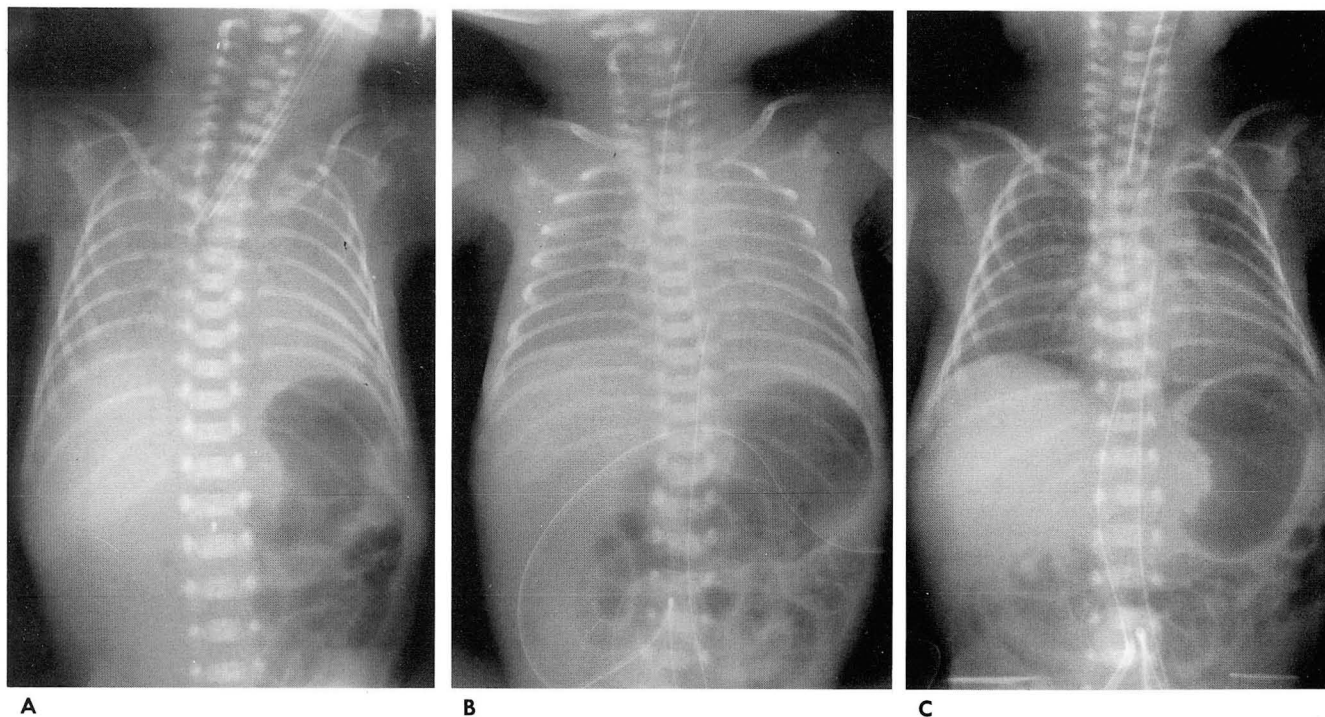


Fig. 1. Radiographs demonstrate clearing of hyaline membrane disease (HMD) during surfactant administration.
A. Pretreatment film shows severe HMD in infant 4-hours old (score: 5).
B. Film obtained immediately after treatment, at 6-hours of age shows partial clearing (score: 4).
C. Subsequent film, at 24-hours of age shows continued clearing (score: 3).

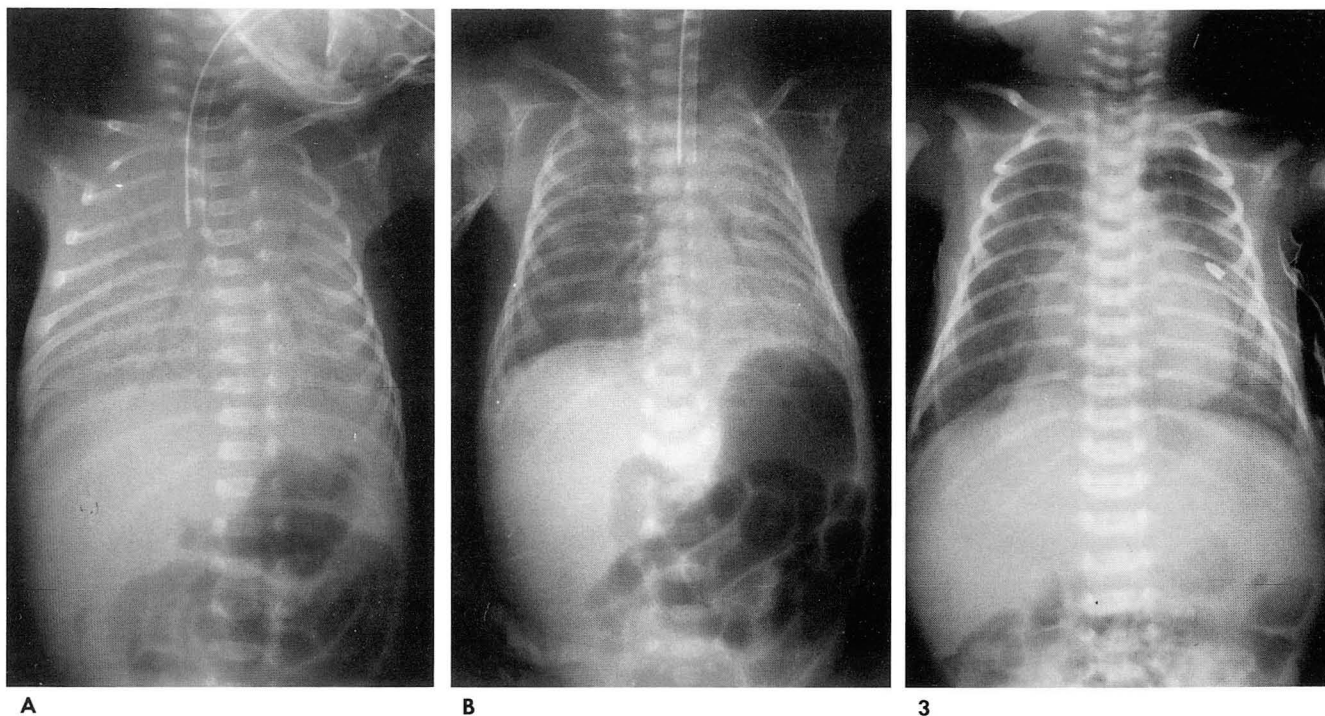


Fig. 2. Asymmetric clearing of HMD after surfactant administration.

A. Pretreatment film shows severe HMD in infant 5-hours old (score: 5).

B. Posttreatment film at 24-hours of age shows selective clearing of HMD in right lung.

Fig. 3. Significant left to right shunting through the PDA in an infant treated with surfactant. The cardiac silhouette is mildly enlarged, plethoric pulmonary vessels are seen and there is bilateral, central pulmonary edema. There are collapsed right lower lobe and inserted chest tube in left thorax.

면활성제 투여후 비대칭적인 호전양상을 (Fig. 2) 보였는데 이런 경우 점수는 양폐야의 심한정도를 평균하였다. 두명의 환자 모두에서 우측폐의 호전을 보였으며, 이중 한명은 기관내 삽관이 우측 기관지내로 들어간 경우였다. 이와같은 비대칭적인 호전은 대조군에서는 보이지 않았다. 표면활성제 투여후 한명에서는 오히려 악화되는 소견을 보였다. 투여군에서는 3명에서 공기유출이 발생했는데 이중 한명에서는 간질성 기종 (interstitial emphysema), 나머지에서는 기흉 (pneumothorax)이 발생했고 대조군에서는 5명에서 공기유출이 있었고 이중 간질성기종이 1예, 기흉이 2예, 기흉과 기종격 (pneumomediastinum)이 같이 있었던 경우가 1예, 심막기종 (pneumopericardium)이 1예에서 보였다. 대조군중 1예에서 폐출혈 (pulmonary hemorrhage)이 발생하였다. 동맥관개존증 (Fig. 3)은 투여군에서 3예, 대조군에서는 4예가 보였고 두개강내출혈은 투여군에서 3예, 대조군에서 4예가 발생하였다.

생후 20일에서는 투여군에서 14예, 대조군에서 12예가 생존하였고, 투여군의 생존한 14예중 12예에는 간헐적인 기계적 보조환기요법이 필요하였는데 이중 6명과 대조군의 3명에서 기관지폐이형성으로 의심되는 폐야의 유백도가 지속되었으나 더욱 정확한 진단을 위해서는 지속적인 추적검사와 임상경과의 관찰이 필요할것으로 생각된다.

고 찰

흉부방사선 소견은 미숙아 유리질막증의 심한정도와 진행을 평가하는데 유용하며 (5-8, 12-13) 방사선 소견은 병리소견 및 (12) 임상증상과 밀접히 관련되어 있다 (5, 6). 또한 유리질막증의 특징적인 방사선 소견들은 치료에 의해 변화될 수 있으며 치료효과를 판정하는 기준이 되고 있다. 표면활성제 투여후 흉부방사선 소견의 호전상태에 대하여 평가하는 기준은 보고자에 따라 차이가 있으나, 대체로 유리질막증의 특징적인 방사선 소견중 객관적으로 평가가 용이한 소견 2-5가지를 중심으로 심한정도에 따라 점수를 산정하여 투여전후의 점수가 두군간에 차이가 있는지 (8, 14), 혹은 투여후 점수가 호전된 환자의 비율에 (15) 차이가 있는지, 예방적으로 투여반응 환아에서 유리질막증의 빈도및 심한정도가 감소하는지 (16, 17) 등의 여러연구가 보고 되었다.

Edward 등(8)도 human surfactant로 치료한 유리질막증환아의 흉부방사선 소견의 호전상태를 비교하여 표면활성제 투여후의 유리질막증의 심한정도가 대조군에 비하여 현저히 호전되었고 그후 30시간정도 유의한 차이가 지속됨을 보고 하였으며, Mortensson 등(14)도 bovine 혹은 porcine surfactant를 투여한 환아에서 폐의 환기상태및 공기기관염소전이 유의하게 호전됨을 보고하였고 이러한 소견은 폐의 산소화의 현저한 호전및 좌우단락의 감소와 관계된다고 하였다. 저자들은 본연구에서 유리질막증의 특징적인 소견인 폐밀도, 공기기관염소영 등을 기준으로 비교하였으며 표면활성제 투여군에서 대조군에 비하여 X선점수가 호전된 결과를 보여 Edward 등 (8), Mortensson 등(14)의 결과와 일치하고 있다. 반면 Soll 등

Table 3. Comparison of Severity of HMD in Chest Films within 24 hours in Surfactant-treated and Control Group Using Radiographic Scoring Method

Case No.	Control		Surfactant	
	at birth films	24hrs after birth	before treatment	24hrs after treatment
1	5	4	5	3
2	5	4	4	3
3	4	4	5	2
4	4	4	5	3
5	5	3	5	4
6	4	4	4	5
7	5	5	4	4
8	5	5	5	3
9	5	4	4	3
10	4	5	5	4
11	5	5	5	4
12	5	4	5	3
13	5	3	4	2
14	5	5	3	2
15	3	4	4	3
16	5	3	4	2
17	5	4	3	1
18	5	5	5	4
Total	84	75	79 *	51 **

HMD : Hyaline membrane disease

*Statistically not significant at $P > 0.1$ by Wilcoxon's rank-sum test compared with control group

**Statistically significant at $P < 0.01$ by Wilcoxon's rank-sum test compared with control group

(15)은 표면활성제 치료군과 대조군 사이에서 두군사이에 투여전후의 chest X-ray score와 호전된 환자의 비율에 유의한 차이가 없음을 보고하였고 이러한 단순화한 점수산정방법을 적용하는 것에는 어려움이 있다고 하였다.

표면활성제 투여가 미숙아및 호흡곤란증후군에 관계되는 합병증 동맥관 개존증, 뇌실내 출혈, 기흉및 기관지폐이형성 등에 어떤 영향을 주는지에 대해서는 보고자마다 많은 차이가 있다. 호흡기치료에 관련된 가장 대표적인 합병증으로 폐간질기종및 기흉을 보면 대부분의 저자들이 표면활성제 투여군에서 대조군에 비하여 유의하게 기흉의 빈도가 감소됨을 보고하였다 (18-20). 저자들의 결과에서도 표면활성제투여군에서 대조군보다 기흉이 적게 발생하였으나 통계학적 의의를 알기 위해서는 더많은 증례검토가 있어야 할것이다. 유리질막증의 호흡기치료시 사용되는 높은 흡기압과 평균 기도내압및 고농도의 산소등은 폐포상피세포의 괴사를 초래하여 기관지폐이형성이 유발된다고 추측되는데 유리질막증의 심한 정도를 경감시키고 산소 및 호흡기에 대한요구도를 감소시키면 기관지폐이형성의 빈도 및 심한 정도를 감소시킬 수 있다고 생각된다(3). 실제로 표면 활성제보충요법의 여러 임상시도들이 표면활성제 투여군에서의 산소요구도 및 호흡기요구도 (흡기압)의 감소를 보고하고

있으며, 기흉 및 폐간질기종 등의 빈도도 현저히 감소된다고 보고되었다 (21).

이러한 표면활성제 사용으로 낮은 산소요구도, 더 적은 압손상, 호흡기 사용기간 단축, 공기 누출감소 등이 초래된다면 기관지폐이형성의 빈도가 감소되리라 예상할 수 있으나 기관지폐이형성의 빈도가 유의하게 감소됨을 입증하지는 못하였다(16, 18, 20).

표면활성제는 심폐순환에 나쁜 영향을 주는 것으로 생각되지는 않으며 동맥관개존증도 악화시키지 않는 것으로 생각된다 (16, 18-22). 본 연구에서는 동맥관 개존증이 투여군에서는 3예, 대조군에서는 4예가 발생하였다. 지금까지 보고된 여러 임상대조연구에서는 두군간에 동맥관개존증의 빈도가 유의한 차이가 없다고 보고되고 있어 더 많은 연구가 시행되어야 할 것으로 사료된다. 결론적으로, 미국아 유리질막증치료에서 인공표면활성제의 보충요법으로 흉부방사선의 호전을 보였으며 합병증의 빈도가 감소되리라 사료되나 이후의 추적 검사와 함께 더 많은 임상시도가 이루어져야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Taeusch HW, Alleyne C, Takahashi A, Fan B, Nguyen T, Franco G.: Surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome: Selected clinical issues. *Semin Perinatol* 1988; 12: 245-254
2. Avery ME, Mead J: Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959; 97: 517-523
3. 남궁란, 이철, 박국인, 한동관. 유리질막증 치료에서 인공표면활성제의 보충요법에 관한 임상 시도; 투여군과 대조군과의 임상적 비교관찰. *소아과* 1990; 33: 22-34
4. Capitanio MA, Kirkpatrick JA Jr. Roentgen examination in the evaluation of the newborn infant with respiratory distress. *J Pediatr* 1969; 75: 896-907
5. Giedion A, Haefliger H, Dangel P. Acute pulmonary x-ray change in hyaline membrane disease treated with artificial ventilation and positive end-expiratory pressure. *Pediatr Radiol* 1973; 1: 145-152
6. Kero PO, Mäkinen EO. Comparison between clinical and radiological classifications of infants with the respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 1979; 130: 271-278
7. Tudor J, Young L, Wigglesworth JS, Steiner RE. The value of radiology in the idiopathic respiratory syndrome: a radiological and pathological correlation study. *Clin Radiol* 1976; 27: 65-75
8. Edwards DK, Hilton SV, Merritt TA, Hallman M, Mannino F, Boynton BR. RDS treated with human surfactant: Radiographic findings. *Radiology* 1985; 157: 329-334
9. Higgins CB, Rausch J, Friedman WF, et al. Patent ductus arteriosus in preterm infants with idiopathic respiratory distress syndrome: radiographic and echocardiographic evaluation. *Radiology* 1977; 124: 189-195
10. Frederic N. Silverman, Jerald P. Kuhn. *Caffey's pediatric X-ray diagnosis: an integrated imaging approach*. 9th ed. St. Louis: Mosby, 1993; 601-603
11. Edwards DK. Radiographic aspects of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1979; 95: 823-829
12. Singleton EB. Radiological considerations of intensive care in the premature infant. *Radiology* 1981; 140: 291-300
13. Weller MH. The roentgenographic course and complications of hyaline membrane disease. *Pediatr Clin North Am* 1973; 20: 381-406
14. Mortensson W, Noack G, Curstedt T, Herin P, Robertson B. Radiologic observations in severe neonatal respiratory distress syndrome treated with the isolated phospholipid fraction of natural surfactant. *Acta Radiol* 1987; 28: 389-394
15. Soll RF, Horbar JD, Griscom NT, Barth RA, Lucey JE, Taeusch HW. Radiographic findings associated with surfactant treatment. *Pediatr Res* 1987; 21: 1758
16. Kwong MS, Egan EA, Notter RH, Shapiro DL. Double-blind clinical trial of calf lung surfactant extract for the prevention of hyaline membrane disease in extremely premature infants. *Pediatrics* 1985; 76: 585-592
17. Wood BP, Sinkin RA, Kendig JW, Notter RH, Shapiro DL. Exogenous lung surfactant: Effect on radiographic appearance in premature infants. *Pediatr Radiol* 1987; 165: 11-13
18. Enhörning G, Shennan A, Possmayer F, Dunn M, Chen CP, Milligan J. Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant: A randomized clinical trial. *Pediatrics* 1985; 76: 145-153
19. Merritt TA, Hallman M, Bloom BT, et al. Prophylactic treatment of very premature infants with human surfactant. *N Engl J Med* 1986; 315: 785-790
20. Kendig JW, Notter RH, Cox C, et al. Surfactant replacement therapy at birth: Final analysis of a clinical trial and comparisons with similar trials. *Pediatrics* 1988; 82: 756-762
21. Halliday HL, McClure G, McC. Reid M, Lappin TRJ, Mehan C, Thomas PS: Controlled trial of artificial surfactant to prevent RDS. *Lancet* 1984; 1: 476-478
22. Shapiro DL, Notter RH, Morin FC, et al. Double-blind, randomized trial of a calf lung surfactant extract administered at birth to very premature infants for prevention of the respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1985; 76: 593-599

Roentgenographic Findings in Hyaline Membrane Disease Treated with Exogenous Surfactant : Comparison with Control Group¹

Sun Kyoung Lee, M.D., Chae Ha Lim, M.D., Woo Young Lim, M.D.
Young Sook Kim, M.D., Ju Nam Byen, M.D.
Jae Hee Oh, M.D., Young Chul Kim, M.D.

¹Department of Diagnostic Radiology, College of Medicine, Chosun University

Purpose: To compare, with the use of chest radiographic findings, improvement and complications in newborns treated with exogenous surfactant for hyaline membrane disease (HMD), and an untreated control group.

Materials and Methods: Thirty-six patients with HMD were randomly assigned to a control group (n=18) or surfactant treated group (n=18). As part of an initial evaluation of their pulmonary status, we then performed a retrospective statistical analysis of chest radiographic findings obtained in exogenous surfactant treated and untreated infants within the first 90 minutes of life. Subsequent examinations were performed at less than 24 hours of age.

Results: Chest radiograph before treatment showed no significant differences between the two groups, but significant improvement was noted in the surfactant treated group, in contrast to the control group.

The most common chest radiographic finding after surfactant administration was uniform (n=15) or disproportionate (n=2) improvement of pulmonary aeration. Patent ductus arteriosus developed in three treated neonates and in four cases in the control group. Air leak occurred in three cases in the treated group and in five cases in the control group.

In one treated patient pulmonary hemorrhage developed and intracranial hemorrhage occurred in three treated neonates and in four cases in the control group.

Bronchopulmonary dysplasia was developed in 6 cases of treated group and 3 cases of control group.

Conclusion: A chest radiograph is considered to be helpful in the evaluation of improvement and complications of HMD in infants treated with surfactant.

Index Words: Infants, newborn, respiratory system
Lung, diseases
Respiratory distress syndrome