



# Association between Birth Weight and Bronchopulmonary Dysplasia in <32 Weeks of Singleton Infants

Kee Hyun Cho, MD,  
Jaewoo An, MD,  
Heui Seung Jo, MD,  
Kyu Hyung Lee, MD

Department of Pediatrics, CHA  
Bundang Medical Center, CHA  
University, Seongnam, Korea

**Objective:** Intrauterine growth retardation of lung has been suggested as being one of the risk factors in the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD). The aim of this study was to clarify birth weight percentile among Korean infants using the contemporary Korean reference curve for birth weight by gestational age published in 2014, and on the basis of that clarification, identify the association between birth weight percentile and BPD development.

**Methods:** All newborn infants born at <32 weeks of gestation admitted to the neonatal intensive care unit of CHA Bundang Medical Center from January 2010 through December 2015 were reviewed. Infants were divided into BPD group and non-BPD group. BPD was defined as a need of oxygen or positive airway pressure at 36 weeks postmenstrual age. All prenatal and neonatal data were collected via retrospective chart review and analyzed by multivariate logistic regression analysis.

**Results:** During the study period, 198 singleton infants were born at <32 weeks' gestation. Among these, 179 infants were included, 54 infants in BPD group and 125 infants in non-BPD group. According to logistic regression analysis, lower gestational age, lower birth weight percentile, occurrence of late onset sepsis showed increased risk of BPD (odds ratio [OR] 0.77,  $P=0.027$ ; OR 0.98,  $P=0.021$ ; OR 7.98,  $P<0.0001$ ).

**Conclusion:** In this single center study, lower birth weight percentile in preterm infants seems to increase the risk of BPD. In these infants, anticipate the high risk of BPD and cautious treatment strategies are needed.

**Key Words:** Intrauterine growth retardation, Bronchopulmonary dysplasia, Preterm birth

Received: 6 February 2017

Revised: 22 April 2017

Accepted: 18 May 2017

## Correspondence to

Heui Seung Jo, MD  
Department of Pediatrics, CHA  
Bundang Medical Center, CHA  
University, 59 Yatap-ro, Bundang-  
gu, Seongnam 13496, Korea  
Tel: +82-31-780-5230  
Fax: +82-31-780-3900  
E-mail: joneona@cha.ac.kr

Copyright© 2017 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/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

## 서론

산전 스테로이드 치료와 출생 후 인공 폐 표면 활성제의 사용으로 신생아 호흡곤란증후군(respiratory distress syndrome of newborn, RDS)의 유병률은 크게 감소하였지만 폐 포화 및 혈관발달의 억제로 인한 기관지폐 형성이상(bronchopulmonary dysplasia, BPD)의 발생을 막지는 못하고 있다.<sup>1</sup> 따라서 신생아집중치료의 비약적 발전이 이루어진 현재에도 BPD의 유병률은 미숙아 생존의 증가, 특히 초극소 저출생 체중아의 생존율 증가와 함께 오히려 증가한 양상을 보인다.<sup>1-4</sup> 자궁내 성장지연을 유발하는 인자들이 여러 신체기관의 발달과 출생 후 기능에 영향을 미치고, 이러한 영향으로 폐 또한 발달단계의 초기에 영향을 받고 그 구조와 기능에 있어 출생 후에도 비가역적인 영향을 받을 것으로 생각된다.<sup>5</sup> 인간의 폐 발달 속도는 일정하지 않아서, 기도의 발달은 태아 초기에 시작되어 재태 연령 16-20주에 완성되고, 폐포의 발달은 재태 연령 20주경에 시작되어 출생 후 2-3년에 완성된다. 그 후에는 이미 존재하는 폐포의 크기 성장만이 일어나는 것으로 알려져 있다.<sup>6</sup> 이러한 연구결과는 태내 또는 출생 초기의 유해자극이 호흡기계의 구조와 기능에 장기적인 영향을 미칠 것을 뒷받침한다. 그러나 인간을 대상으로 한 임상연구에서는, 주로 부당 경량아(small for gestational

age, SGA)를 대상으로 하였으며, SGA가 폐 발달의 위험인자가 되는지는 일치된 결과를 보이지 않았다.<sup>5,7-9</sup>

본 연구는 2014년도에 국내 단태아를 대상으로 하여 새롭게 발표된 재태 연령별, 성별 체중 곡선을 활용하여 정확한 체중의 백분위수를 반영하고 이를 바탕으로 출생 체중의 백분위수로 대표되는 자궁내 성장과 BPD 발생과의 연관성을 알아보고자 하였다.<sup>10</sup>

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2010년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 6년간 분당차병원에서 출생하여 신생아집중치료실에 입원한 재태 연령 32주 미만의 단태아를 대상으로 하였다. 교정연령 36주 이전에 전원되었거나 사망한 경우는 연구에서 제외하였다. 연구 대상자들에서 산모의 임상적 특성 및 주산기 합병증과 신생아기 임상 양상을 의무기록을 통해 후향적으로 조사하였다. 본 연구는 분당차병원 의료연구윤리심의위원회의 승인 이후에 진행하였다(CHAMC 2016-10-023).

### 2. 방법

산모의 특성과 주산기 합병증으로는, 출산시 산모의 나이와 체외수정 시술을 통한 임신(in vitro fertilization, IVF), 임신성 당뇨병(gestational diabetes mellitus, GDM), 임신성 고혈압(pregnancy induced hypertension, PIH), 18시간 이상의 조기 양막파수(premature rupture of membrane, PROM), 용모 양막염, 산전 스테로이드 완료, 제왕절개 출산 여부를 조사하였다. 신생아의 임상양상으로는 재태 연령, 출생 체중, 분만장에서의 소생술, 신생아 호흡곤란증후군, 동맥관 개존(patent ductus arteriosus, PDA), 후기 패혈증(late onset sepsis), 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis, NEC), 미숙아 망막증(retinopathy of prematurity, ROP), 뇌실내 출혈(intraventricular hemorrhage, IVH), 뇌실주위 백질 연화증(periventricular leukomalacia, PVL), 인공 폐 표면 활성제 투여 횟수를 조사하였으며, BPD군과 non-BPD군으로 나누어 비교 분석하였다. 체중은 신생아집중치료실에서 생체징후가 안정화된 후, 완전 탈의 상태에서 10 g 단위까지 측정 가능한 표준화된 신생아 측정용 체중계를 이용하여 측정하였으며 2014년 발표된 우리나라 단태아를 대상으로 한 재태 연령별, 성별 성장곡선을 활용하여 백분위수를 구하였다.<sup>10</sup> 백분위수는 참조한 성장곡선 내에서 선형적 관계를 가정하고 주수 차이의 증가분을 고려하여 반영하였다.

또한 3백분위수 미만에 해당하는 7에는 1백분위수로 지정하고, 97백분위수 초과에 해당하는 5에는 99백분위수로 지정하였다.

### 3. 정의

BPD는 교정연령 36주에 산소 또는 양압환기 치료가 필요한 경우로 정의하였으며 National Institutes of Health consensus의 중증도기준에 따라 중증도 이상의 기관지폐 형성이상을 분석하였다.<sup>11,12</sup> 용모 양막염은 산모가 38℃ 이상의 발열이 있으며 자궁 압통, 산모나 태아의 빈맥, 또는 악취가 나거나 화농성 양수를 보이는 경우로 하였다.<sup>13</sup> RDS는 호흡곤란의 증상과 그에 합당한 흉부 X-ray 소견을 보이고 인공 폐 표면 활성제가 투여된 경우로 하였고, PDA는 소아 심장 전문의가 시행한 심초음파 결과로 확인하였고, IVH는 Papile의 4단계 분류기준을 따랐으며,<sup>14</sup> 3단계 이상인 경우를 중증 IVH로 정의하였다. NEC는 임상증상, 신체검사소견, 방사선검사 및 혈액검사 소견을 고려하여 modified Bell's criteria<sup>15</sup>에 따라서 2단계 이상으로 진단 받은 환아를 포함시켰으며, ROP는 국제위원회 진단기준을 사용하였고,<sup>16</sup> stage 3 이상을 미숙아 망막병증으로 정의하였다. 후기 패혈증은 생후 72시간 이후부터 교정연령 36주 이전 시기에 임상증상, 이학적 소견, 혈액검사 결과로 의심되며 혈액배양 검사에서 균이 동정되어 5일 이상 항생제치료를 받은 경우로 정의하였다. 임상증상 및 이학적 소견으로는 빈맥 또는 서맥, 빈 호흡 또는 무호흡, 저긴장증, 기면, 보챔, 피부색의 변화 등을 고려하였으며, 혈액검사 결과로는 C-reactive protein (CRP) >4 mg/dL, 총 백혈구 수 <5×10<sup>9</sup>/L, 혈소판 수 <100×10<sup>9</sup>/L 중 적어도 1가지 이상을 포함하는 경우로 하였다. 혈액배양검사는 1쌍이라도 균이 동정된 경우를 배양검사 양성으로 판단하였다. PVL은 소아영상의학과 전문의의 판독을 참고하였다.<sup>17</sup>

### 4. 통계 처리 방법

통계 분석은 SPSS statistics ver. 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 명목형 변수의 분석에는 카이제곱 검정 또는 Fischer's exact test를 적용하여 n (%)로 나타내었고, 연속형 변수의 분석에는 Mann-Whitney U검정을 적용하여 median [IQR] 또는 mean±SD로 나타내었다. BPD 발생의 위험요인을 밝히기 위해 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하여 odds ratio (OR)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 제시하였으며, 단순분석에서 유의한 차이를 보인 변수들 중에서 단계적 방법을 통해 가장 적합한 최종 변수를 선정하여 분석하고자 하였다. 모든 분석 결과에 대해 P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

## 결과

2010년 1월 1일부터 2015년 12월 31일까지 6년간 분당차 병원에서 출생하여 신생아집중치료실에 입원한 재태 연령 32주 미만의 단태아 수는 모두 198예였다. 이들 중 심각한 선천성 기형이나 염색체 이상을 가진 경우는 없었다. 이 중 교정 연령 36주 이전에 전원된 2예와 사망한 17예를 제외한 179예가 연구에 포함되었다. BPD군에는 54예(30.2%), non-BPD군에는 125예(69.8%)가 포함되었다. 연구에 포함된 179예 환아들의 재태 연령 분포는 24-25주 11명(6.1%), 26-27주 26명(14.5%), 28-29주 45명(25.1%), 30-31주 97명(54.2%)이었으며 23주 이하의 미숙아 출생은 없었다. 남녀의 비율은 남아 90명, 여아 89명으로 각각 50.3%, 49.7%였다. 평균 재태 연령은  $29^{+4}\pm 2^{+0}$  주, 남아의 평균 출생 체중은  $1,370\pm 370$  g, 여아의 평균 출생 체중은  $1,350\pm 370$  g이었다. 중등도, 중증 BPD의 빈도는 각각 37명(20.7%), 17명(9.5%)이었다.

### 1. 산모의 특성과 주산기 합병증

연구 대상자의 주산기 특성은 Table 1에 제시하였다. BPD군에서 재태 연령이 유의하게 낮고( $P<0.001$ ), 출생 체중이 적으며( $P<0.001$ ) 출생 체중의 백분위 수에서는 non-BPD군 45 (20-

65) 분위에 비해 60 (35-80) 분위로 현저히 낮았다( $P=0.007$ ). 또한 BPD군에서 IVF 임신의 빈도( $P=0.013$ ) 및 제왕절개 출산의 빈도가 높고( $P=0.001$ ), 5분 아프가 점수가 낮으며( $P=0.022$ ), 분만장에서 기관내 삽관의 빈도가 더 높았다( $P<0.001$ ). 연구 대상 산모의 출산시 연령, GDM, PIH의 유병률과 산전 스테로이드 완료, 융모 양막염, 18시간 이상 PROM의 빈도는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

### 2. 신생아의 임상적 특성과 예후

신생아 질환의 빈도와 특성은 Table 2에 제시하였다. BPD군에서 1회 이상 인공 폐 표면 활성제를 투여하게 되는 경우가 더 많았고( $P=0.001$ ), PDA 결찰술, 중증 IVH, 후기 폐혈증의 빈도가 더 높게 나타났다. RDS, ROP, 낭종성 PVL의 빈도는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

단순분석 결과 재태 연령, 출생 체중, 출생 체중의 백분위수, IVF, 제왕절개술, 5분 아프가 점수, 분만장에서 기관내 삽관, 인공 폐 표면 활성제 투여 횟수, PDA 결찰술, 중증 IVH, NEC, 후기 폐혈증의 빈도에서 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 이 중 재태 연령, 출생 체중의 백분위수, 제왕절개술, 분만장에서의 기관내 삽관, 인공 폐 표면 활성제 투여 횟수, PDA 결찰술, 후기 폐혈증을 고려한 다변량 로지스틱 회귀분석 결과 재태 연령이 낮을수록( $OR=0.77$ , 95%  $CI=0.61-0.97$ ,  $P=0.027$ ), 출생 체중의 백분위수가 낮을수록( $OR=0.98$ , 95%  $CI=0.97-$

**Table 1.** Perinatal Variables in Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) Infants and Non-BPD Infants

Variables	BPD (n=54)	Non-BPD (n=125)	P-value
Gestational age (wks)	$28^{+6} [26^{+2}-30^{+4}]$	$30^{+3} [29^{+0}-31^{+2}]$	<0.001
Birth weight (g)	1,050 [860-1,400]	1,490 [1,200-1,680]	<0.001
Birth weight percentile	45 [20-65]	60 [35-80]	0.007
Male	26 (48.1)	64 (51.2)	0.708
Maternal age (yrs)	33.3 [31-37]	32.7 [30-35]	0.583
IVF	10 (18.5)	8 (6.4)	0.013
Prenatal corticosteroids	25 (46.3)	58 (46.4)	0.990
GDM	7 (13.0)	12 (9.6)	0.503
PIH	11 (20.4)	21 (16.8)	0.567
PROM $\geq 18$ h	15 (27.8)	37 (29.6)	0.805
Chorioamnionitis	19 (35.2)	37 (29.8)	0.480
Cesarean section	40 (74.1)	60 (48.0)	0.001
Apgar at 5 min <7	28 (51.9)	42 (33.6)	0.022
Intubation at delivery room	41 (77.4)	63 (50.4)	0.001

Values are expressed as number (%) or median with the 25th and 75th percentiles in square brackets.

Abbreviations: IVF, *in vitro* fertilization; GDM, gestational diabetes mellitus; PIH, pregnancy-induced hypertension; PROM, premature rupture of membrane.

**Table 2.** Neonatal Morbidity in Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) Infants and Non-BPD Infants

	BPD (n=54)	Non-BPD (n=125)	P-value
RDS	47 (87.0)	101 (80.8)	0.311
Number of surfactant treatment	$1.54\pm 0.61$	$1.21\pm 0.60$	0.001
PDA ligation	7 (13.0)	3 (2.4)	0.009
Severe IVH	3 (5.6)	0 (0)	0.026
NEC	2 (3.7)	0 (0)	0.090
ROP	5 (9.4)	3 (2.4)	0.053
Cystic PVL	3 (5.6)	1 (0.8)	0.083
Late onset sepsis	21 (39.6)	8 (6.4)	<0.001
Duration of invasive MV (days)	53 [27-80]	3 [2-6]	<0.001
Duration of noninvasive MV (days)	4 [0-8]	0 [0-3]	0.006
Duration of oxygen supply (days)	80.5 [52-95]	14 [9-30.0]	<0.001
Duration of hospitalization (days)	97 [71-111]	47 [37-62]	<0.001

Values are expressed as number (%) or mean $\pm$ SD or median with the 25th and 75th percentiles in square brackets.

Abbreviations: RDS, respiratory distress syndrome; PDA, patent ductus arteriosus; IVH, intraventricular hemorrhage; NEC, necrotizing enterocolitis; ROP, retinopathy of prematurity; PVL, periventricular leukomalacia; MV, mechanical ventilation.

**Table 3.** Multivariate Logistic Regression Analysis for Bronchopulmonary Dysplasia (n=179)

Risk factor	Odds ratio	95% Confidence interval	P-value
Gestational age	0.77	0.61–0.97	0.027
Birth weight percentile	0.98	0.97–0.99	0.021
Cesarean section	2.45	0.98–6.11	0.055
Intubation at delivery room	1.68	0.62–4.55	0.309
Number of surfactant treatment	1.57	0.81–3.07	0.186
PDA ligation	6.18	0.99–38.67	0.051
Late onset sepsis	7.98	2.91–21.86	<0.001

Abbreviation: PDA, patent ductus arteriosus.

0.99,  $P=0.021$ ), 후기 패혈증에 노출된 경우(OR= 7.98, 95% CI=2.91–21.86,  $P<0.001$ ) BPD 발생의 빈도가 높은 것으로 나타났다(Table 3).

## 고찰

본 연구 결과, 재태 연령 32주 미만의 단태아를 대상으로 한 단일기관 연구에서, 출생 체중의 백분위수가 작을수록 BPD 발생의 위험이 높아지는 것을 확인하였다. 또한 재태 연령이 낮거나, 출생 후 감염에 노출된 경우 BPD 발생의 빈도가 높은 것으로 나타났다. 이는 태아 성장을 방해하는 인자가 폐 성장에도 영향을 미치고, 출생 후의 염증반응이 폐 발달에 유해한 영향을 미치는 것을 반영한다고 볼 수 있다. 본 연구의 중등도 BPD 빈도와 중증 BPD 빈도는 각각 20.7%, 9.5%로 출생 체중 1,500 g 미만 환아를 대상으로 한 Korean Neonatal Network (KNN) 자료를 활용한 선행 연구 결과에 비하여 낮게 나타났다.<sup>1</sup> 이는 본 연구에 포함된 환자들이 좀 더 높은 재태 연령과 출생 체중에 위치하는 것과 일치한다.

낮은 출생시 체중의 백분위수는 BPD 유병률과 유의한 상관관계를 보이는 것으로 나타났다. 충분한 영양은 정상적인 태아의 발달 및 폐의 발달과 성숙에 필수적인 요소로 알려져 있다.<sup>18,19</sup> 불충분한 영양공급을 비롯한 태아의 정상적인 성장에 불리한 조건들이 체중으로 대표되는 양적 성장을 저해하였을 것이고 이러한 성장 저해 요소들은 폐의 실질 발달을 지연시키고 새로운 폐포의 발달을 저해할 것으로 예상된다. 성장지연이 BPD에 미치는 영향에 대한 선행 연구들은 대부분 대상 환아들을 SGA와 AGA로 구분하여 연구하였다. 그러나 SGA를 대상으로 한 연구 결과 BPD 발생과의 연관성은 일관되지 않은 결과를 보이고 있다. Lal 등<sup>20</sup>은 재태 연령 32주 이하의 신생아를 대상

으로 한 연구에서 SGA가 BPD의 위험을 1.87배 올리고 LGA의 경우는 BPD의 위험을 낮춘다고 보고하였다. Zeitlin 등<sup>21</sup>은 10개 유럽지역에서 재태 연령 24–31주의 단태아와 다태아 4,525명을 대상으로 한 연구에서 체중의 백분위수와 BPD 발생의 연관성을 보고하였다. 또한, Egretteau 등<sup>22</sup>은 재태 연령 32주 미만 신생아를 대상으로 한 연구에서 IUGR 환아들의 산소 의존도가 출생 후 28일, 교정 연령 36주에 각각 2.4배, 4.7배로 보고하였다. 반면, 초기의 연구에서는 BPD의 위험이 오히려 SGA 환자에서 더 낮다는 보고도 있었다.<sup>9</sup> 이러한 다양한 연구 결과는 연구집단이 상이하고 치료방법이 다르고 BPD의 정의가 각기 다른 것에서 기인하기도 한다. 본 연구는 단일기관 연구로 균일한 치료 전략(수액요법, 인공환기기 적용, 출생 후 스테로이드 사용)을 따르고 위험군을 SGA로 한정하지 않고 출생 체중의 백분위수를 활용하여 이러한 문제를 없앴다.

미숙아의 재태 연령에 따른 신체 계측치는 미숙아의 여러 가지 예후를 예측할 수 있는 중요한 지표이다. 이전 연구에서 가장 많이 인용된 기준치는 Lubchenco 등<sup>23</sup>에 의해 1960년대에 발표된 것으로 그간의 비약적인 경제적, 의학적 발전으로 인해 현재의 상황을 제대로 반영한다고 보기 어렵다. 또한 인종과 민족적으로도 우리나라 사람에게 적용하기에는 맞지 않는 부분이 있을 것으로 생각된다. 뿐만 아니라 재태 연령을 추정하는 방법에서도 정확한 방법이 사용되지 못하였으므로 이러한 점들을 보완한 동시대 우리나라 아기들을 대상으로 한 재태 연령별, 성별 자료의 필요성은 충분하다. Lim 등<sup>10</sup>은 2008–2012년 기간 Korean Statistical Information Service 자료를 활용하여 재태 연령 23–43주, 단태아 2,249,804명(남아 1,159,070명)을 대상으로 한 재태 연령별, 성별 성장곡선을 발표하였다. 본 연구에서는 이 자료를 활용하여 재태 연령별, 성별 체중의 백분위수를 명확히 하여 분석의 정확을 기하였다.

재태 연령은 선행 연구를 통해 가장 잘 알려진 BPD의 연관인자이다. 본 연구 결과에서도 재태 연령은 BPD 발생의 빈도와 유의한 상관관계를 보이는 것으로 나타났다. 재태 연령이 낮을수록 폐의 구조적 기능적 미성숙으로 인해 BPD의 위험을 높일 것으로 예측된다. Lenoir 등<sup>24</sup>의 연구에 의하면 재태 연령, 24–25주, 26–27주, 28–29주, 30–31주에서 각각 72%, 50%, 28%, 13%의 빈도로 BPD가 발생한다고 보고하였다. 또한 Jo 등<sup>1</sup>은 출생 체중 1,500 g 미만 환아를 대상으로 한 연구 결과 BPD 발생빈도가 재태 연령 23주에서 42.2%, 24주에서 48.9%, 25주에서 47.5%, 26주에서 43.1%, 27주에서 42%, 28주에서 34.3%, 29주에서 22.8%, 30주에서 20.5%, 31주에서 13.0%, 32주에서 10.3%, 33주 이상에서 7.1%를 보인다고 하였다.

BPD 발생에 관여하는 인자와 경로는 매우 다양하고 복잡하



지만 폐의 염증반응이 폐 포화와 혈관화에 손상을 입히는 마지막 단계임은 잘 밝혀져 있다.<sup>25</sup> 용모 양막염의 경우는 BPD 발생과 연관되어 있다는 연구들도 있지만 한편 관련성이 높지 않다는 연구 결과도 있다. Mittendorf 등<sup>26</sup>과 Yoon 등<sup>27</sup>은 cord blood 내에 proinflammatory cytokine인 IL-6의 상승과 BPD 연관성을 보고하였지만 Bose 등<sup>8</sup>의 연구에서는 funnitis가 BPD 발생과 연관성이 없는 것으로 나타났다. Ballard 등<sup>28</sup>의 연구에서는 재태 연령 32주 이하의 극소 저출생 체중아를 대상으로 한 연구 결과 임상적 용모 양막염은 BPD의 독립적 위험인자가 되지 못하고, 재태 연령과 패혈증은 독립적 위험인자가 되는 것으로 나타났다. 반면, 일부 연구에서는 조직학적 용모 양막염이 BPD 발생을 막는다는 연구 결과도 보고한 바 있다.<sup>29,30</sup> 최근의 메타 분석을 고려해보면 조직학적 용모 양막염은 명확한 BPD의 위험인자가 되는 듯하다.<sup>31</sup> 또한 용모 양막염 자체가 BPD 위험을 증가시키기보다는 용모 양막염으로 인하여 발생한 조산의 영향으로 합병증이 증가한다는 가설도 제기되고 있다.<sup>32,33</sup> 본 연구 결과로는 용모 양막염과 BPD 발생 위험의 통계적 유의성을 확인할 수 없었다. 그러나 본 연구에 포함된 대상자 중 조직생검을 통해 확진된 예는 오직 1예에 불과하였으며 임상적 용모 양막염을 진단기준으로 삼았다. 임상적으로 의심되는 사례의 경우 조직검사를 통해 명확한 진단을 내리려는 노력이 더 필요할 것으로 생각된다.

반면, 출생 후 발생한 패혈증에 대한 연구 결과 대부분의 연구에서 BPD 발생과의 연관성을 보고하고 있다. 본 연구에서도 후기 패혈증의 경우 BPD의 OR가 7.98로 매우 강력한 위험인자로 나타났다. 여러 연구에서 *Staphylococcus epidermidis*로 인한 패혈증이 BPD의 위험을 높인다고 하였으나<sup>34-36</sup> 본 연구에서는 원인균에 따른 BPD 발생률의 차이를 조사하지는 못하였다. 태내에서의 손상에 더불어 출생 후 패혈증이나 인공환기의 경우 이러한 염증반응을 가속화하거나, 손상복구의 시간을 주지 못하고 악화를 반복하게 하는 것으로 생각된다. 한편으로는 이미 손상된 폐가 감염에 취약하고, 또한 이러한 손상된 폐가 장기간 침습적 인공환기의 보조를 요구하는 것일 수 있겠다.

본 연구에서는 산모의 키와 몸무게를 대비하여 constitutionally small baby와 growth retardation 환아를 구분하지 못한 한계점이 있다. 향후 이런 변수를 고려한 연구를 통해 통계적 유의성을 확인해보아야 할 필요가 있다.

결론적으로, 낮은 체중 백분위의 미숙아에서 기관지폐 형성 이상의 빈도가 높은 것으로 나타났다. 이는 태아시기에 성장을 제한하는 인자들이 폐의 구조와 기능에 손상을 유발하고 출생 후 감염 및 자극에 의한 염증반응의 손상을 가속화하고 회복의 잠재력을 저하시켜 기관지폐 형성이상 발생에 영향을 미치는

것이라고 생각된다. 따라서 출생시 재태 연령별 체중의 백분위수가 낮은 미숙아에서는 BPD 발생 위험이 높아지므로, 예후를 향상시키기 위해 감염 예방 및 인공환기기 사용 등에서 더 주의 깊은 관리가 필요할 것으로 생각된다.

## References

- 1) Jo HS, Cho KH, Cho SI, Song ES, Kim BI. Recent changes in the incidence of bronchopulmonary dysplasia among very-low-birth-weight infants in Korea. J Korean Med Sci 2015;30 Suppl 1:S81-7.
- 2) Latini G, De Felice C, Giannuzzi R, Del Vecchio A. Survival rate and prevalence of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. Early Hum Dev 2013;89 Suppl 1:S69-73.
- 3) Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. Semin Neonatol 2003;8: 63-71.
- 4) Van Marter LJ. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. Semin Fetal Neonatal Med 2009;14:358-66.
- 5) Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Small for gestational age birth weight: impact on lung structure and function. Paediatr Respir Rev 2013;14: 256-62.
- 6) Merkus PJ, ten Have-Opbroek AA, Quanjer PH. Human lung growth: a review. Pediatr Pulmonol 1996;21:383-97.
- 7) Reiss I, Landmann E, Heckmann M, Misselwitz B, Gortner L. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. Arch Gynecol Obstet 2003;269:40-4.
- 8) Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, O'Shea TM, Allred EN, Karna P, et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. Pediatrics 2009;124:e450-8.
- 9) Le Guennec JC, Rufai M, Papageorgiou A. Spectrum of oxygen dependency in surviving infants weighing 600 to 1000 grams: decreased incidence of severe chronic lung disease. Am J Perinatol 1993;10:292-6.
- 10) Lim JS, Lim SW, Ahn JH, Song BS, Shim KS, Hwang IT. New Korean reference for birth weight by gestational age and sex: data from the Korean Statistical Information Service (2008-2012). Ann Pediatr Endocrinol Metab 2014;19:146-53.
- 11) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1723-9.
- 12) 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.
- 13) Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. Clin Perinatol 2010;37:339-54.
- 14) Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr 1978;92:529-34.
- 15) Bell MJ. Perforation of the gastrointestinal tract and peritonitis in the

- neonate. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160:20-6.
- 16) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
  - 17) de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res* 1992;49:1-6.
  - 18) Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:73-81.
  - 19) Jobe AH. Let's feed the preterm lung. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:165-6.
  - 20) Lal MK, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ; Population-based study. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study. *Pediatrics* 2003;111:483-7.
  - 21) Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Künzel W, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr* 2010;157:733-9.e1.
  - 22) Egreteau L, Pauchard JY, Semama DS, Matis J, Liska A, Romeo B, et al. Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks' gestation: incidence and risk factors. *Pediatrics* 2001;108:E26.
  - 23) Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963;32:793-800.
  - 24) Lenoir S, Grandjean H, Leloup M, Claris O, Hascoet JM. Short and mid-term outcome of a cohort of 1157 newborn infants with respiratory distress syndrome. *Arch Pediatr* 1994;1:1004-10.
  - 25) Shahzad T, Radajewski S, Chao CM, Bellusci S, Ehrhardt H. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia: when inflammation meets organ development. *Mol Cell Pediatr* 2016;3:23.
  - 26) Mittendorf R, Covert R, Montag AG, elMasri W, Muraskas J, Lee KS, et al. Special relationships between fetal inflammatory response syndrome and bronchopulmonary dysplasia in neonates. *J Perinat Med* 2005;33:428-34.
  - 27) Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:825-30.
  - 28) Ballard AR, Mallett LH, Pruszyński JE, Cantey JB. Chorioamnionitis and subsequent bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth weight infants: a 25-year cohort. *J Perinatol* 2016;36:1045-8.
  - 29) Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics* 2009;123:1314-9.
  - 30) Plakkal N, Soraisham AS, Trevenen C, Freiheit EA, Sauve R. Histological chorioamnionitis and bronchopulmonary dysplasia: a retrospective cohort study. *J Perinatol* 2013;33:441-5.
  - 31) Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F8-17.
  - 32) Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2002;140:171-6.
  - 33) Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejani N. Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2000;96:333-6.
  - 34) Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claure N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995;126:605-10.
  - 35) Spafford PS, Sinkin RA, Cox C, Reubens L, Powell KR. Prevention of central venous catheter-related coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates. *J Pediatr* 1994;125:259-63.
  - 36) Liljedahl M, Bodin L, Schollin J. Coagulase-negative staphylococcal sepsis as a predictor of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 2004;93:211-5.