



# The Relationship between Histological Chorioamnionitis and Bronchopulmonary Dysplasia in Low-Birth Weight Infants: Changes of C-Reactive Protein in Bronchopulmonary Dysplasia

Kyungju Kim, MD<sup>1</sup>,  
Ji Won Jang, MD<sup>1</sup>,  
Ji Hyeon Moon, MD<sup>1</sup>,  
Jeonghee Shin, MD<sup>1</sup>,  
Eun Hee Lee, MD<sup>1</sup>,  
Byung Min Choi, MD, PhD<sup>1</sup>,  
Young Sook Hong, MD, PhD<sup>1</sup>,  
Min Jeong Oh, MD, PhD<sup>2</sup>

Departments of <sup>1</sup>Pediatrics,  
<sup>2</sup>Obstetrics and Gynecology, Korea  
University College of Medicine,  
Seoul, Korea

Received: 3 August 2018

Revised: 16 September 2018

Accepted: 13 October 2018

## Correspondence to

Young Sook Hong, MD, PhD  
Department of Pediatrics, Korea  
University College of Medicine, 148  
Gurodong-gil, Guro-gu, Seoul 08308,  
Korea

Tel: +82-2-2626-1229

Fax: +82-2-2626-1249

E-mail: hongys@korea.ac.kr

Copyright© 2019 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.

**Objective:** Intrauterine inflammation caused by chorioamnionitis has been related with various perinatal morbidities which increase the risk of bronchopulmonary dysplasia (BPD). C-reactive protein (CRP) is a well known biomarker of inflammation. We aimed to investigate the relationship between histological chorioamnionitis (HCA) and BPD, and also to observe the changes of CRP in BPD.

**Methods:** Low-birth-weight infants (LBWIs) admitted to the neonatal intensive care unit between January 2011 and October 2017 were reviewed. Perinatal morbidities associated with BPD including maternal HCA were observed. Also, changes of CRP were analyzed.

**Results:** A total of 584 LBWIs were analyzed and 168 (28.8%) had HCA and 46 (7.9%) had BPD. The development of BPD was associated with gestational age, birth weight, 1 and 5 minutes Apgar scores, the presence of preterm premature rupture of membrane, prenatal antibiotics, respiratory distress syndrome (RDS), ventilator application, early onset sepsis, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, retinopathy of prematurity, patent ductus arteriosus and HCA. The multiple logistic regression model for BPD showed that the risk factors of BPD were lower gestational age, lower birth weight, patent ductus arteriosus (PDA). Chorioamnionitis was not a significant risk factor for BPD (aOR, 1.477; 95% CI, 0.376-5.806). Infants with BPD were likely to have higher CRP on day 0 and day 7.

**Conclusion:** Our study suggests that the primary risk factors of BPD in LBWIs are lower gestational age, lower birth weight, RDS, ventilator application and PDA rather than HCA. In infants with BPD, CRP was significantly higher on day 0 and day 7.

**Key Words:** Chorioamnionitis, Bronchopulmonary dysplasia, C-reactive protein, Inflammation

## 서론

기관지폐 형성이상(bronchopulmonary dysplasia, BPD)은 미숙아 및 저체중아에서 많이 발생하는 만성 폐질환으로서, 미숙아의 생존율이 증가함에 따라 그 발생률도 증가하고 있다. 이는 폐에서 폐포와 혈관의 발달이 억제되어 발생하며 출생 전후기의 염증과 관련된다고 알려져 있다.<sup>1,2</sup> 퇴원 후에도 지속적인 산소흡입, 반복적인 호흡기 감염이나 그로 인한 재입원을 필요로 할 뿐 아니라, 신경발달에도 영향을 미친다는 보고가 있으므로<sup>3,4</sup> 위험인자의 예측을 통한 예방이 중요하다.<sup>5</sup>

조직학적 용모양막염은 산모의 염증 반응으로서 양막, 용모막, 용모막관에 호중구가 침윤된 경우이며 제대혈관의 염증(funisitis) 등 태아의 염증이 동반되기도 한다.<sup>2,6</sup> 미숙아의 25-40%가 자궁내 염증과 관련이 있다.<sup>7</sup>

최근 태반의 조직검사 시행이 증가함에 따라 병리학적으로 증명된 용모양막염과 신생아의 여러 질환과의 관계에 대한 연구가 늘어나면서 태아의 자궁내 염증이 신생아의 예후에

큰 영향을 준다고 알려져 있다.<sup>8-10</sup> 하지만 조직학적 용모양막염 단일질환과 BPD와의 관계에 대한 연구에서는 상반된 결과들이 보고되고 있어 여전히 논란이 되고 있다.<sup>11-13</sup>

C-반응단백(C-reactive protein, CRP)은 염증의 중요한 생물학적 지표로서 임상에서 널리 사용되고 있다. 이 지표들이 용모양막염 등 자궁내 염증이 있을 때 증가한다는 보고들이 있으나<sup>14</sup> BPD 발생과의 관련 여부 특히 출생 후 CRP치의 변화에 대한 연구는 많지 않다.

본 연구에서는 조직학적 용모양막염과 BPD 발생과의 관련성에 대하여 알아보고 위험인자 및 CRP 변화를 관찰하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2013년 1월부터 2017년 10월까지 고려대학교 의료원에서 태반 조직검사를 시행한 출생 체중 2,500 g 미만의 신생아 599명 중 월경 후 나이 36주 이전에 사망한 신생아 및 선천 기형 15명을 제외한 584명을 대상으로 하였다.

### 2. 정의

BPD는 산소 분압 21%를 초과한 산소요법을 28일 이상 시행하고, 재태 기간 32주 미만인 경우 월경 후 연령 36주와 퇴원시점, 재태 기간 32주 이상인 경우 생후 8주와 퇴원시점 중 빠른 시기에 공기(room air)로 유지되는 경우를 경증, 산소 분압 30% 미만의 산소요법이 필요한 경우를 중등도, 산소 분압 30% 이상의 산소 혹은 기계환기나 양압환기와 같은 호흡보조가 필요한 경우를 중증으로 정의하였다.<sup>15</sup>

조직학적 용모양막염의 진단은 고려대학교 의료원 병리과에서 병리학적 소견에 따라 이루어졌으며 Benirschke 법<sup>16</sup>에 의거하여 양막과 용모탈락막, 제대, 용모막관의 다형핵 백혈구 침윤 정도에 따라 분류하였다.

조기 양막 파수는 18시간 이상인 경우, 조기 신생아 패혈증은 출생 48시간 이내에 임상적 증상이 있으면서 혈액 배양검사상 양성인 경우로 정의하였다.

### 3. 자료수집방법

연구 대상자들과 산모의 의무기록을 검토하여 임상 양상, 주산기 합병증 여부를 후향적으로 조사하였다. 조사된 변수는 재태 기간, 출생 체중, 성별, 1분 및 5분 아프가 점수, 분만방식, 조기 양막 파수 유무, 신생아 호흡곤란 증후군(respiratory distress syndrome, RDS), 동맥관 개존증의 동반 유무, 인공호흡기 사용

유무, 1-4등급 뇌실내 출혈, 1-4기 미숙아 망막증 발생 여부이며, 출생 0, 3, 7일째 환아의 혈액내 CRP 검사소견(TBA-2000FR; Toshiba Medical System Co., Tochigi, Japan) 등이다.

### 4. 통계분석

조직학적 용모양막염 두 군 간의 비교에서 연속변수는 Student's *t*-test 또는 Mann Whitney *U* test를, 범주형 변수는 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하였다. BPD가 발생할 위험인자를 찾기 위하여 단순 로지스틱을 시행하였고 그 중 의미 있는 변수에 대하여 다중 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. Adjusted odds ratio (aOR)와 95% 신뢰구간(95% confidence interval [CI])을 구하였으며 *P* 값이 0.05 미만인 경우 통계적 유의성이 있다고 판단하였다. 수집된 자료는 IBM SPSS Statistics version 20 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하여 통계분석을 시행하였다.

## 결과

총 599명의 저체중출생아 중 36주 이전 사망아 및 선천 기형 15명을 제외한 584명의 산모 및 신생아를 대상으로 의무기록을 분석하였다.

### 1. 조직학적 용모양막염 유무에 따른 두 군 간 특성의 비교

총 584명 중 조직학적 용모양막염이 있는 군을 group 1, 없는 군을 group 2로 하였으며, 각각 168명(28.8%), 416명(71.2%)이었다. 평균 재태 기간은 group 1이 32.7±3.7주, group 2가 34.4±2.94주로 group 1에서 더 짧은 재태 기간을 보였으며, 각 그룹을 재태 기간에 따라 세분하였을 때 group 1에서 재태 기간 32주 미만의 비율이 더 높았다. 출생 체중은 각각 1,767±499 g, 1,953±464 g으로 group 1에서 더 작은 출생 체중을 보였다. BPD는 총 46명이었으며 group 1에서 25명(14.9%), group 2에서 21명(5.0%)으로 group 1에서 BPD의 발생률이 더 높았다. 특히 경증의 BPD가 중등도 및 중증에 비하여 유의하게 많이 발생하였다. 또한 재태 기간별로 BPD의 발생을 세분하였을 때 두 그룹 모두에서 28주 미만이 대부분을 차지하였으나 두 그룹 간 유의한 차이는 없었다. 이밖에 조기 양막 파수, RDS, 기계적 환기, 뇌실내 출혈, 동맥관 개존증 또한 통계적으로 유의하게 group 1에서 더 높은 비율을 나타내었다(Table 1).

### 2. BPD 발생 위험인자

총 584명에 대해 단순 로지스틱 회귀분석 시행시 RDS, 기계

적 환기는 BPD군 46명 모두에게 있어 분석에서 제외하였다. 그 외 인자들의 분석 결과 재태 기간, 출생 체중, 1분 및 5분 아프가 점수, 조기 양막 파수, 출산 전 항생제 사용, 조기 폐혈증, 괴사 장염, 뇌실내 출혈, 미숙아 망막병증, 동맥관 개존증 및 조직학적 용모양막염이 통계적으로 유의한 위험인자임을 알 수 있었다. 이후 다중 로지스틱 회귀분석으로 각 위험인자를 보정하여 위험도를 예측하였다. 그 결과 재태 기간이 짧을수록, 출생 체중이 작을수록, 동맥관 개존증 존재시 BPD의 위험성이 증가하였다. aOR은 각각 0.659 (95% CI, 0.439–0.989), 0.996 (95% CI, 0.993–0.999), 4.259 (95% CI, 1.082–16.767)였다. 괴사 장염 시 BPD 위험성은 aOR 0.133 (95% CI, 0.025–0.889)으로 낮은 것으로 보였다. 조직학적 용모양막염은 다른 위험인자를 보정

하였을 때 aOR 1.477 (95% CI, 0.376–5.806)로 통계학적으로 유의한 차이는 없으나( $P=0.419$ ) 좀 더 많은 대상자에서 연구가 필요할 것으로 보인다. 출생 7일째 CRP는 BPD군에서 aOR 1.081 (95% CI, 1.020–1.145)로 유의하게 높게 나타났다(Table 2). 대부분의 BPD 발생이 32주 미만에서 발생한 것을 바탕으로(Table 1) 재태 기간 32주 미만의 그룹만을 대상으로 통계분석을 시행하였다(테이터는 나타내지 않음). 그 결과 유의한 위험인자는 재태 기간과 뇌실내 출혈이었으며 각각 aOR은 0.465 (95% CI, 0.265–0.816)와 4.429 (95% CI, 1.530–12.822),  $P$ -value는 0.008과 0.006였다. HCA의 aOR은 1.863 (95% CI, 0.651–5.327),  $P$ -value 0.246로서 재태 기간 32주 미만의 그룹에서도 유의한 위험인자가 될 수 없었다.

**Table 1.** Demographic and Clinical Findings in Low-birth-weight Infants with and without Histological Chorioamnionitis

	HCA	No HCA	$P$ -value
N	168 (28.8)	416 (71.2)	
Gestational age (weeks)	32.7±3.7	34.4±2.94	<0.001
<28	21 (12.5)	13 (3.1)	<0.001
28-31	33 (19.6)	52 (12.5)	0.027
≥32	114 (67.9)	351 (84.4)	0.016
Birth weight (g)	1,767±499	1,953±464	<0.001
Male sex	81 (48.2)	199 (47.8)	0.934
Cesarean section	94 (56.0)	303 (72.8)	<0.001
Apgar, 1 minute	6.3±2.47	6.7±2.01	0.059
Apgar, 5 minutes	8.3±1.71	8.6±1.45	0.069
PROM (>18 hours)	56 (33.3)	72 (17.3)	<0.001
GDM	26 (15.7)	75 (18.0)	0.460
Early onset sepsis	3 (1.8)	4 (1.0)	0.415
Ventilator application	67 (39.9)	106 (25.5)	0.001
RDS	50 (29.8)	54 (13.0)	<0.001
IVH	36 (21.4)	51 (12.3)	0.005
BPD	25 (14.9)	21 (5.0)	<0.001
Mild	11 (6.5)	3 (0.7)	<0.001
Moderate to severe	14 (8.3)	18 (4.3)	0.054
Gestational age (weeks)			
<28	19 (76.0)	12 (57.2)	0.174
28-31	6 (24.0)	7 (33.3)	0.484
≥32	0 (0.0)	2 (9.5)	0.203
PDA	51 (30.4)	93 (22.4)	0.042

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

Abbreviations: HCA, histological chorioamnionitis; PROM, premature rupture of membrane; GDM, gestational diabetes mellitus; RDS, respiratory distress syndrome; IVH, intraventricular hemorrhage; BPD, bronchopulmonary dysplasia; PDA, patent ductus arteriosus.

### 3. BPD 유무에 따른 CRP치의 변화

BPD 유무에 따라 출생 0일째, 3일째, 7일째 CRP 중앙치를 통계분석한 결과 출생 0일째 CRP가 BPD가 있는 군과 없는 군에서 각각 0.15 mg/dL (0.10–0.32), 0.13 mg/dL (0.10–0.20)로서 BPD군에서 유의하게 높게 나타났다( $P=0.027$ ). 또한 출생 7일째 CRP도 각각 0.57 mg/dL (0.34–1.79), 0.30 mg/dL (0.18–0.62)로서 BPD군에서 의미 있게 높게 나타났다( $P<0.001$ ). 출생 7일째 CRP 최고치는 각각 64.58 mg/dL, 87.38 mg/dL였다(Table 3).

### 고찰

본 연구는 조직학적 용모양막염이 BPD 발생 위험을 증가시키는 지 알아보고 특히 이에 관여하는 위험인자를 파악하고자 하였다. 또한 BPD 발생군에서 출생 후 시간에 따른 CRP치 변화를 관찰하였다. 지금까지 알려진 BPD 발생의 위험인자 중 출생 전 인자로는 짧은 재태 기간,<sup>17</sup> 태아 자궁내 성장 부전이나 임신 나이에 비하여 작은 체중,<sup>18</sup> 유전학적 감수성<sup>19</sup> 등이 있고 출생 후 인자로는 기계환기, 감염, 동맥관 개존 등<sup>20</sup>이 있다. 이외에도 최근 여러 연구에서 BPD가 출생 전후기의 자궁내 염증과 관련이 있다고 보고되고 있다.<sup>21–23</sup> 즉, 양막내 감염과 염증이 내독소를 매개로 태아 및 신생아에 전신 염증 반응을 일으키고, 이어서 기계적 환기, 산소 독성, 신생아 감염 등의 출생 후 인자들이 기도와 간질의 손상된 염증 반응을 더욱 증폭시킨다. 이러한 증폭된 염증 반응에는 싸이토카인, 케모카인, 성장인자 등이 관련되어 있어 폐포화와 폐혈관 발달에 영향을 미친다고 알려져 있다. 양수와 태아 체대혈의 전염증성 싸이토카인(proinflammatory cytokine) 증가는 BPD의 독립적 위험인자로 여러 연구에서 보

**Table 2.** Multiple Logistic Regression for Bronchopulmonary Dysplasia

Variable	OR (95% CI)	P-value	Adjusted OR (95% CI)	P-value
Gestational age (weeks)	0.376 (0.291-0.487)	<0.001	0.659 (0.439-0.989)	0.044
Birth weight (g)	0.995 (0.993-0.996)	<0.001	0.996 (0.993-0.999)	0.004
Apgar, 1 minute	0.507 (0.429-0.599)	<0.001	0.666 (0.430-1.031)	0.069
Apgar, 5 minutes	0.410 (0.327-0.514)	<0.001	1.239 (0.730-2.102)	0.428
PROM	3.105 (1.637-5.889)	0.001	2.334 (0.469-11.614)	0.300
Prenatal antibiotics	4.110 (2.016-8.379)	<0.001	1.915 (0.400-9.175)	0.416
Early onset sepsis	17.398 (3.766-80.370)	<0.001	0.142 (0.012-1.629)	0.117
NEC	4.800 (1.985-11.606)	<0.001	0.133 (0.020-0.889)	0.037
IVH	3.919 (2.048-7.502)	<0.001	2.475 (0.550-11.136)	0.238
ROP	74.525 (32.144-172.784)	<0.001	1.133 (0.230-5.577)	0.878
PDA	19.358 (8.773-42.717)	<0.001	4.259 (1.082-16.767)	0.038
HCA	3.288 (1.785-6.057)	<0.001	1.477 (0.376-5.806)	0.419
Day 7 CRP (mg/dL)	1.057 (1.011-1.105)	0.014	1.081 (1.020-1.145)	0.009

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; PROM, premature rupture of membrane; NEC, necrotizing enterocolitis; IVH, intraventricular hemorrhage; ROP, retinopathy of prematurity; PDA, patent ductus arteriosus; HCA, histological chorioamnionitis.

**Table 3.** Comparison of C-reactive Protein Levels according to the Presence of Bronchopulmonary Dysplasia

	BPD	No BPD	P-value
CRP (mg/dL)			
Day 0	0.15 (0.10-0.32) (n=46)	0.13 (0.10-0.20) (n=522)	0.027
Day 3	1.59 (0.68-4.78) (n=45)	1.12 (0.55-2.75) (n=498)	0.072
Day 7	0.57 (0.34-1.79) (n=39)	0.30 (0.18-0.62) (n=455)	<0.001

Values are presented as median (25–75th interquartile).

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; CRP, C-reactive protein.

고된 바 있다.<sup>21</sup> 조직학적 용모양막염은 ureaplasma와 같은 감염 또는 그외 pathological process에 의하여 발생하게 된다. 임상적 용모양막염 없이도 발생하는 무증상 용모양막염은 조직학적 용모양막염의 40–90%에 달한다.<sup>24</sup> 용모양막염이 BPD의 위험을 높인다는 결과를 보여주는 연구로는 Watterberg 등<sup>25</sup>이 출생 24시간 내에 측정한 기관지 폐포 세척액의 interleukin (IL)-1의 수치를 기반으로 하여 처음으로 용모양막염과 BPD 발생의 연관성에 대해 기술한 바 있으며 이후 Yoon 등<sup>26</sup>은 BPD가 있는 신생아에서 전염증성 싸이토카인인 IL-6, tumor necrosis factor alpha, IL-1b, IL-8이 더 높다는 것을 발견하였고 이는 태아의 폐염증이 출생 전부터 이미 발생하였다는 것을 의미한다고 하였다. 또한 15,000예의 메타분석에서는<sup>27</sup> 재태 기간과 출생 체중을 보정한 후에도 조직학적 용모양막염과 BPD 사이에 유의한 양의 상관관계를 보여주었다. 용모양막염은 BPD 발생의 위험요인인 미숙아 출생 가능성을 증가시키고 만성 염증과정을 유도함으로써 미성숙한 폐가 출생 후 손상에 더욱 취약하도록 한

다. 동물실험에서도 용모양막염으로 출생전 염증에 노출된 경우 폐 발달에 있어서 성숙효과를 일으키는<sup>28</sup> 반면 구조적으로 변형되어 나타남으로써<sup>29</sup> 출생 후 손상에 대하여 더욱 취약해지는 것으로 보였다.<sup>30</sup> 기계 환기요법, 과산소 및 저산소증 등이 이런 손상을 일으키는 요인으로 알려져 있으며 조기 패혈증 및 후기 패혈증 모두 BPD 발생의 독립적 위험인자<sup>1,23</sup>로 보고되고 있다. Choi 등<sup>31</sup>도 출생 후 염증이 BPD를 유발하였으며 또한, 지질 다당류로 출산 전 염증을 유발시켰던 동물에서는 출생 후 전신 염증에 의한 BPD 발생을 방지하는 효과가 있다고 보고하였다.

본 연구 결과에서는 BPD의 발생에 조직학적 용모양막염은 위험요소가 되지 못하였다. 조직학적 용모양막염이 있는 군에서 없는 군보다 BPD가 더 많이 발생하고 그중에서도 경증 BPD가 중증도 또는 중증 BPD보다 많이 발생하였으나 여러 변수를 고려하여 BPD에 미치는 영향을 분석한 결과 위험요소가 되지는 않았다. 이는 다른 연구에서와 비슷한 결과를 보이는데 Torchin 등<sup>11</sup>은 조산아를 대상으로 한 코호트 연구에서 조산이나 조기 양막 파수 그룹에서 BPD와 조직학적 용모양막염은 상관관계가 보이지 않았다고 보고하였다. 이외에도 몇몇의 연구에서는 용모양막염과 BPD 간 상관관계가 없거나 오히려 폐 성숙을 촉진시켜 BPD의 발생을 감소시킨다는 결과를 보여주었다.<sup>13,32–35</sup>

이처럼 이전 연구들의 상반된 결과의 원인으로는 통일되지 못한 용모양막염과 BPD 정의, 서로 다른 연구집단, 염증과 Ureaplasma와 같은 감염균 사이 기여도의 정도, 출판 편향 등에 기인한다고 보고되기도 하였다.<sup>36</sup>

BPD 발생을 막기 위해서는 자궁내 혹은 출생 후 감염, 출생 후



손상 등을 방지할 필요가 있으며 이러한 위험군을 인지하기 위하여 염증 반응에 관여하는 생물표지자(biomarker)에 대한 연구가 이루어지고 있다.<sup>37,38</sup> CRP는 염증의 지표로 임상에서 널리 사용되고 있는 급성기 반응물질로서 감염이나 조직 손상에 반응하여 간에서 생성되어 혈액으로 분비된다.<sup>37</sup> Samejima 등<sup>14</sup>은 조직학적 용모양막염, 특히 funisitis가 산모뿐 아니라 신생아의 CRP를 높인다고 보고한 바 있다. 건강한 신생아에서 CRP는 생리적으로 생후 24-48시간에 최고치를 나타낸다.<sup>39</sup> 그러나 Chiesa 등<sup>40</sup>이 건강한 미숙아를 대상으로 출생 후 CRP 변화를 연구한 결과 출생시 0.1 mg/L (0.01-0.64), 생후 36시간에 최고치 1.7 mg/L (0.1-4.7), 생후 90시간 경에 0.7 mg/L (0.1-4.7)로 감소하여 건강한 만삭아에 비하여 더 낮은 값과 더 짧은 CRP 반응을 나타낸다고 보고하였다. 또한 재태 기간이 양성 효과를 가지고 있으며 염증 전 위험인자에 의해서도 영향을 받는다고 하였다.

본 연구에서는 대상아 중 일부(출생 0, 3, 7일별 N수: BPD, 46, 45, 39명; no BPD, 522, 498, 455명)에서 출생 0일, 3일, 7일째 CRP를 측정하여 BPD 유무에 따라 CRP치의 변화를 알아보았다. 연구 결과 모든 대상에서 이전 연구와 같이<sup>40</sup> 생후 3일째 최고치를 나타내었다. BPD군에서는 출생 0일째 0.15 mg/dL (0.10-0.32), 3일째 1.59 mg/dL (0.68-4.78), 7일째 0.57 mg/dL (0.34-1.79)로 출생 0일 및 7일째 CRP가 BPD 없는 군에 비하여 통계적으로 유의하게 높은 수치를 보였다. 이는 폐혈증을 제외한 경우에도 같은 결과를 나타내었다. 앞서 언급한 바와 같이 BPD 발생은 출생 전 인자 및 출생 후 인자가 복합적으로 작용한다는 점을 고려하여 볼 때 이러한 결과는 출생 당일 신생아의 CRP가 출생 전 자궁내 염증 상태를 반영하며 이후의 CRP가 출생 후 감염 혹은 비감염적 원인의 출생 후 염증 상태를 반영하여 추후 BPD 예측의 생물표지자로 사용될 수 있는 가능성에 대하여 고려해 볼 수 있다. 그러나 결과가 생물학적으로 큰 차이가 없고 CRP 측정이 이루어진 신생아만을 대상으로 후향적인 연구를 시행하였으므로 추후 더 많은 신생아를 대상으로 전향적 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구는 2,500 g 미만의 저체중출생아를 대상으로 하였고 경증의 BPD를 포함하는 등 범위를 넓게 하여 연구를 시행하였다. 그 결과 BPD의 주요 위험인자는 짧은 재태 기간, 작은 출생 체중, 괴사 장염, 동맥관 개존증이었으며 산모의 조직학적 용모양막염은 유의한 상관성을 찾을 수 없었다. 이는 재태 기간 32주 미만의 그룹으로 그 대상을 축소하여도 동일한 결과를 나타내었다.

현재까지 산모의 염증 상태를 다룬 연구는 많으나 본 연구와 같이 출생 후 신생아에서 염증지표의 변화를 1주간 시간별로 관찰한 경우는 드물다. 본 연구의 제한점은 연구 대상자에 BPD에

이환된 신생아의 수가 적어 신뢰도가 떨어질 수 있다는 점이며 태반 조직검사 결과의 자세한 기술이 부족하다는 것이다. 또한 후향적 연구로서 모든 신생아를 대상으로 CRP 측정이 이루어지지 않았으며 CRP를 측정한 환아들만을 대상으로 통계분석을 시행하여 선택편향이 작용할 수 있다는 점이다. 조직학적 용모양막염과 BPD의 관계에 대한 연구는 앞으로 통일된 조직학적 용모양막염의 진단기준으로 더 많은 대상자에서 연구가 행해져야 할 것으로 보인다.

## References

- 1) Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:354-62.
- 2) Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(4 Suppl):S29-52.
- 3) Malavolti AM, Bassler D, Arlettaz-Mieth R, Faldella G, Latal B, Natalucci G. Bronchopulmonary dysplasia-impact of severity and timing of diagnosis on neurodevelopment of preterm infants: a retrospective cohort study. *BMJ Paediatr Open* 2018;2:e000165.
- 4) You JY, Shu C, Gong CH, Liu S, Fu Z. Readmission of children with bronchopulmonary dysplasia in the first 2 years of life: a clinical analysis of 121 cases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2017;19:1056-60.
- 5) Bozzetto S, Carraro S, Tomasi L, Berardi M, Zanconato S, Baraldi E. Health-related quality of life in adolescent survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Respirology* 2016;21:1113-7.
- 6) Redline RW. Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(4 Suppl):S21-8.
- 7) Gravett MG, Hitti J, Hess DL, Eschenbach DA. Intrauterine infection and preterm delivery: evidence for activation of the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1404-13.
- 8) Balany J, Bhandari V. Understanding the impact of infection, inflammation, and their persistence in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Front Med (Lausanne)* 2015;2:90.
- 9) Eriksson L, Haglund B, Odland V, Altman M, Ewald U, Kieler H. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 2015;104:259-63.
- 10) Stranak Z, Feyereisl J, Korcek P, Feyereislova S, Krofta L. Procalcitonin is more likely to be released by the fetus rather than placental tissue during chorioamnionitis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016;160:499-502.
- 11) Torchin H, Lorthe E, Goffinet F, Kayem G, Subtil D, Truffert P, et al. Histologic chorioamnionitis and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: the epidemiologic study on low gestational ages 2 cohort. *J Pediatr* 2017;187:98-104.e3.
- 12) Matsumura H, Ichiba H, Ohnishi S, Saito M, Shintaku H. Histologic chorioamnionitis, amniotic fluid interleukin 6, krebs von den lungen 6, and

- transforming growth factor  $\beta$ 1 for the development of neonatal bronchopulmonary dysplasia. *Jpn Clin Med* 2017;8:1179066017696076.
- 13) Kaneko M, Sato M, Ogasawara K, Imamura T, Hashimoto K, Momoi N, et al. Serum cytokine concentrations, chorioamnionitis and the onset of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *J Neonatal Perinatal Med* 2017;10:147-55.
- 14) Samejima T, Takechi K. Elevated C-reactive protein levels in histological chorioamnionitis at term: impact of funisitis on term neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:1428-33.
- 15) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 16) Salafia CM, Weigl C, Silberman L. The prevalence and distribution of acute placental inflammation in uncomplicated term pregnancies. *Obstet Gynecol* 1989;73:383-9.
- 17) Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-56.
- 18) Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. The Newborn Lung Project. *J Pediatr* 1991;119:285-92.
- 19) Yu KH, Li J, Snyder M, Shaw GM, O'Brodovich HM. The genetic predisposition to bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2016;28:318-23.
- 20) Ali Z, Schmidt P, Dodd J, Jeppesen DL. Bronchopulmonary dysplasia: a review. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:325-33.
- 21) Glaser K, Speer CP. Pre and Postnatal inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia, in *Bronchopulmonary Dysplasia*, edited by Bhandari V, Cham, Springer International Publishing, 2016, p55-77.
- 22) Viscardi RM. Perinatal inflammation and lung injury. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:30-5.
- 23) Speer CP. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2009;95:353-61.
- 24) Palmsten K, Nelson KK, Laurent LC, Park S, Chambers CD, Parast MM. Subclinical and clinical chorioamnionitis, fetal vasculitis, and risk for preterm birth: a cohort study. *Placenta* 2018;67:54-60.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) Kramer BW, Kallapur S, Newnham J, Jobe AH. Prenatal inflammation and lung development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:2-7.
- 29) Kramer BW, Ladenburger A, Kunzmann S, Speer CP, Been JV, van Iwaarden JF, et al. Intravenous lipopolysaccharide-induced pulmonary maturation and structural changes in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:195 e1-10.
- 30) Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? *Neonatology* 2011;99:177-87.
- 31) Choi CW, Lee J, Oh JY, Lee SH, Lee HJ, Kim BI. Protective effect of chorioamnionitis on the development of bronchopulmonary dysplasia triggered by postnatal systemic inflammation in neonatal rats. *Pediatr Res* 2016;79:287-94.
- 32) Paananen R, Husa AK, Vuolteenaho R, Herva R, Kaukola T, Hallman M. Blood cytokines during the perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2009;154:39-43.e3.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) Stimac M, Juretić E, Vukelić V, Matasić NP, Kos M, Babić D. Effect of chorioamnionitis on mortality, early onset neonatal sepsis and bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates with birth weight of <1,500 grams. *Coll Antropol* 2014;38:167-71.
- 36) Choi CW. Chorioamnionitis: is a major player in the development of bronchopulmonary dysplasia? *Korean J Pediatr* 2017;60:203-7.
- 37) Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res* 2013;56:131-42.
- 38) Lee J, Bang YH, Lee EH, Choi BM, Hong YS. The influencing factors on procalcitonin values in newborns with noninfectious conditions during the first week of life. *Korean J Pediatr* 2017;60:10-6.
- 39) Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clin Chem* 2001;47:1016-22.
- 40) Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta* 2011;412:1053-9.