

기관지폐 형성 이상에 동반된 폐동맥 고혈압의 병태 생리와 위험 인자

동국대학교 일산병원 소아청소년과

김도현

Pathophysiology and Risk Factors of Pulmonary Hypertension in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia

Do-Hyun Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Early injury to the lung circulation leads to the rapid development of pulmonary hypertension (PH) after premature birth. PH in bronchopulmonary dysplasia (BPD) results from increased vascular tone and abnormal vasoreactivity, hypertensive remodeling, and decreased vascular growth. The development of PH is sometimes a serious complication of BPD that can significantly impact the morbidity and mortality rates of preterm infants. Despite a gradual reduction in pulmonary arterial pressure postnatally, approximately a quarter of BPD infants have echocardiographic evidence of PH later. The pathogenesis of PH in BPD is very complex and multifactorial, often resulting from interactions between genetic and environmental or acquired factors (both prenatal and postnatal). Antenatal risk factors such as intrauterine growth retardation, maternal preeclampsia, and oligohydramnios suggest compelling evidence for the fetal origins of PH. Despite the potential importance of PH in preterm infants, the pathophysiology and the risk factors of PH in infants with BPD are still poorly understood. I have reviewed recent progress in research concerning the pathophysiology including the risk factors of PH in infants with BPD.

Key Words : Pulmonary hypertension, Bronchopulmonary dysplasia, Pathophysiology, Risk factor

소아 폐동맥 고혈압(pulmonary hypertension, PH) 환자의 12%가 호흡기 질환과 관련이 있다고 알려져 있는데, 그 중 기관지폐 형성 이상(bronchopulmonary dysplasia, BPD)이 가장 흔한 원인이다.^{1,2} 폐동맥 고혈압은 기관지폐 형성 이상의 흔하고 중요한 합병증으로 기관지폐 형성 이상을 보이는 미숙아의 이환율(morbidity)과 사망률(mortality)을 크게 증가시킨다. 과거에는 폐동맥 고혈압의 진단을 위한 검사가 적극적으로 시행되지 않았으나 최근 들어

그 임상적 중요성이 커지면서 진단과 치료에 대한 관심이 크게 늘고 있다. 몇몇 후향적(retrospective) 연구에서 기관지폐 형성 이상을 보이는 미숙아의 25-37%에서 폐동맥 고혈압이 발생하였고,³⁻⁵ 최근의 한 전향적(prospective) 연구에서는 초극소 저체중 출생아(extremely low birth weight infant)를 대상으로 생후 28일에 심초음파로 선별 검사를 한 결과, 6%에서 폐동맥 고혈압이 있었고, 추적 검사에서는 12%에서 추가적으로 폐동맥 고혈압이 진단되어 총 18%의 유병률(prevalence)을 보였다.⁶ 폐동맥 고혈압은 대개 시간이 지나 폐가 성장하면서 호전되는 경향을 보이지만, 인공 폐 표면 활성제(surfactant)가 도입된 이후(post-surfactant era)에도 이로 인한 사망률은 12-38%에 달했다.⁵⁻⁷ 한 연구에서는 진단 후 6개월까지의 사망률

접수 : 2014년 2월 4일, 수정 : 2014년 2월 13일

승인 : 2014년 3월 28일

주관책임자 : 김도현, 411-373 경기도 고양시 일산동구 동국로 27

동국대학교 일산병원 소아과학교실

전화 : 031)961-7184, 전송 : 031)961-7182

E-mail : dayeong1@dumc.or.kr

이 36%였고, 중증 폐동맥 고혈압에서는 25%만이 진단 후 36개월까지 생존하였다.⁷

위에서 보는 바와 같이 기관지폐 형성 이상에 동반된 폐동맥 고혈압은 초극소 저체중 출생아의 퇴원 이후 이환율과 사망률을 높이는 주요 원인 중의 하나로, 이에 대한 병태 생리(pathophysiology)를 밝히고 이를 치료에 적용하는 것이 기관지폐 형성 이상에 동반된 폐동맥 고혈압을 가진 미숙아의 이환율과 사망률을 줄이는 데 매우 중요하다. 폐동맥 고혈압은 폐의 성장과 기능에 영향을 주는 자궁 내 또는 출생 후의 다양한 환경적 요인들과 유전적 요인이 결부되어 발생한다고 추정되지만, 아직 폐동맥 고혈압의 병태 생리와 위험 인자에 대해서는 알려진 것이 많지 않다. 특히 최근 들어 폐동맥 고혈압이 태아기로부터 기원한다는 많은 연구 결과가 나오고 있지만 아직 많은 추가적인 연구가 필요하다. 저자는 본 종설에서 기관지폐 형성 이상에 동반된 폐동맥 고혈압의 병태 생리와 위험 인자에 대해 현재까지 알려진 주요 연구 결과를 정리하여 기술하고자 한다.

본 론

1. 폐동맥 고혈압의 두 가지 요소(elements)

폐동맥 고혈압의 임상 경과와 치료에 대한 반응은 매우 다양하다. 그 이유는 부분적으로 폐혈관을 구성하는 차별적인 요소들이 병태 생리에 다양하게 관여하기 때문이다. 우선 폐동맥 고혈압에는 폐혈관상 자체가 작아(small pulmonary vascular bed), nitric oxide (NO)나 sildenafil, bosentan, iloprost 등과 같은 혈관확장제에 잘 반응하지 않는 '고정적(fixed)' 요소가 한 부분을 차지한다. 고정적 요소는 주로 매우 이른 시기에 출생하여 폐 성장이 상대적으로 많이 억제된 미숙아에서 주된 요소이다. 또 다른 한 부분은 혈관확장제에 잘 반응하는 폐세동맥(pulmonary arteriole)으로 구성된 '반응성(responsive)' 요소이다. 여기에는 비정상적인 혈관 긴장도(vascular tone)와 혈관 반응성(vasoreactivity)과 같은 특성이 해당된다. 이러한 요소들 간의 상호작용은 잘 밝혀지지 않았지만, 조기 미숙아가 후기 미숙아나 만삭아에 비해 NO 치료에 잘 반응하지

않는다는 사실로 미루어 볼 때, 이른 시기에 출생할수록 폐혈관의 고정적 요소가 더 큰 비중을 차지할 것으로 추정된다.⁸

2. 폐동맥 고혈압의 병리학적 변화와 임상 경과

Northway 등⁹에 의해 처음 기술된 고전적(classic) 의미의 기관지폐 형성 이상과 달리, 최근에는 초기에 호흡 곤란 증후군이 없거나 경미하다가 점차 기관지폐 형성 이상이 발병한 미숙아가 늘고 있고, 이러한 양상의 기관지폐 형성 이상을 별도로 '새로운 유형'의 또는 '비전형적' (new or atypical)인 기관지폐 형성 이상이라고 칭하게 되었다.¹⁰⁻¹² 병리학적으로 기존 유형의 기관지폐 형성 이상은 폐기종(emphysema), 섬유화(fibrosis), 기도와 폐 혈관의 평활근 비대 및 심한 상피세포 형성이상(squamous metaplasia) 등 심한 병리학적 변화를 특징으로 하여 나중에 기도 폐쇄, 폐동맥 고혈압, 폐성심(cor pulmonale) 등 심각한 호흡 부전을 유발할 수 있음에 비해, 새로운 유형의 기관지폐 형성 이상은 미만성 염증 반응, 폐포 중격 형성(septation)의 뚜렷한 감소, 혈관 형성의 손상을 주요 특징으로 하는 폐포와 미세혈관 발달(alveolar and microvascular development)의 정지(arrest)를 주된 소견으로 한다.^{13, 14} 고전적인 유형 및 새로운 유형의 기관지폐 형성 이상 모두에서 혈관 재형성(vascular remodeling), 혈관 긴장도 증가, 혈관 반응성 변화 등이 관찰된다.^{15, 16} 가스 교환에 필요한 혈관 표면적 감소가 동반되는 이러한 특징들은 결과적으로 폐혈관 저항(pulmonary vascular resistance) 증가와 폐동맥 고혈압을 유발하고, 우심실 비대와 우심실 기능부전을 발생시킬 수 있다. 또한 폐혈관의 발달 과정 중 혈관 형성(angiogenesis)의 손상은 폐포 발달을 저해하고 지속적으로 혈관 밀도를 감소시켜, 중증 폐동맥 고혈압을 유발할 수 있다.^{17, 18} 특히 중증 폐동맥 고혈압에서는 폐성심과 우심실 기능부전으로 진행하여 사망에 이를 수 있다.¹⁹

3. 폐동맥 고혈압의 병태 생리

폐혈관은 배아기(embryonic period)에서 시작되어 출생 후까지도 지속적으로 성장한다. 기관지폐 형성 이상과 관련된 폐동맥 고혈압은 유전적 요인 뿐 아니라, 과산소증,

저산소증, 혈액학적 스트레스, 감염, 염증 등의 환경적 또는 후천적 요인(자궁 내 및 출생 후) 간의 상호작용으로 인한 복잡한 과정의 결과이다. 다양한 성장 인자와 신호 전달(signaling)계가 폐혈관의 정상적인 성장에 중요한 역할을 하는데, 유전적, 환경적 요인들이 복잡한 상호 작용을 통해 정상적인 성장 인자의 발현과 신호 전달 경로를 변경하여 미숙아로 태어나 발달 중인 폐혈관의 성장, 구조, 기능 등을 손상시킨다.²⁰

1) Vascular endothelial growth factor (VEGF)와 nitric oxide (NO)의 신호 전달 손상

VEGF와 NO 신호 전달 경로는 정상적인 폐혈관 발달의 중요한 매개체이다.^{17, 21, 22} VEGF 신호 전달을 억제하는 soluble VEGF receptor-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)의 태반 내 과생산(over-production)은 산모 혈관 내피의 기능 이상을 초래하여 산모 전자간증(preeclampsia)의 발생에 중요한 역할을 한다.²³ 신생아의 임신 후기에 양수 내에 sFlt-1를 투여하였을 때, 폐 내의 VEGF 신호 전달이 손상되고 폐세포의 자멸사(apoptosis)가 증가하여 폐포화(alveolization)와 폐혈관 성장이 감소하였다.²⁴ 또한 실험적으로 유발된 자궁 내 발육 지연(intrauterine growth restriction)에서 VEGF 신호 전달 파괴와 폐동맥 고혈압 발생 간에 연관 관계가 있었다.²⁵ 그 외에 NO-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) 신호 전달 경로의 손상이 폐혈관의 반응을 변경시키고 폐동맥 고혈압의 발생을 촉진시켰다.^{26, 27} 이와 같은 연구들을 통해 정상적인 폐혈관 발달의 신호 전달 체계가 파괴되면서 폐 조직이 손상되고 폐포와 폐모세혈관의 표면적 감소 및 가스 교환의 손상이 초래되어 폐동맥 고혈압이 진행된다고 생각된다.

2) Endostatin의 일시적 증가

Endostatin은 혈관 형성을 통해 폐포화에 관여한다고 알려진 VEGF-A와 같은 혈관 형성 인자들을 억제하는 항-혈관 형성 인자(anti-angiogenic factor) 중 하나로, 미세혈관 내피(microvascular endothelium)에서 혈관 형성과 관련된 여러 신호 전달 경로를 억제한다.²⁸ 기관지폐

형성 이상으로 진행된 미숙아에서 출생 시 제대혈의 endostatin 농도가 증가한다고 알려졌다.²⁹ 최근에 Kim 등³⁰은 중증 기관지폐 형성 이상을 보이는 미숙아 중 폐동맥 고혈압이 진단된 군에서 그렇지 않은 군에 비해 생후 1주째 혈청 endostatin 농도와 endostatin/angiopoietin-1 (혈관 형성 인자) 비가 증가하였다고 보고하였다. 생후 1주째 항-혈관 형성 인자인 혈청 endostatin의 일시적 상승은 향후 폐동맥 고혈압으로 진행되는 혈관 형성의 초기 손상을 반영한다고 추정된다. 또한 자궁 내 요인과 출생 직후 요인이 폐동맥 고혈압 발생의 중요한 위험 인자임과 동시에 여러 위험 인자가 있을 때 폐동맥 고혈압이 이미 출생 초기에 진행을 시작한다는 증거로 제시된다.

3) Endothelin-1의 증가

VEGF-NO의 신호 전달 손상 외에도, 강력한 혈관 수축제인 endothelin-1이 실험적 신생아 지속성 폐동맥 고혈압에서 혈관 형성을 억제하며, endothelin-1의 신호 전달을 억제할 때 폐혈관 성장이 강화되었다.³¹ 이는 기관지폐 형성 이상에서 폐동맥 고혈압 발생의 또 하나의 병태 생리로 제시된다.

4) 혈액학적 스트레스

폐동맥 고혈압 그 자체가 발달 중인 폐에서 혈관 성장을 억제하고 폐포화를 손상시킨다. 단락(shunt)을 통한 과도한 혈류로 인한 혈액학적 스트레스가 기관지폐 형성 이상에서 추가적인 폐 구조의 변형을 유발한다고 알려졌다.³²

5) 염증과 산화 스트레스(oxidative stress)

염증과 산화 스트레스는 기관지폐 형성 이상증의 증상에 영향을 미치는 중요한 인자이다.³³ 염증성 사이토카인(cytokine)이 기관지폐 형성 이상으로 진행된 미숙아에서 증가하지만, 염증성 사이토카인이 폐동맥 고혈압의 발생에 독립적인 영향을 미치는지는 알려지지 않았다. 마찬가지로, 미숙아의 폐혈관에 대한 산화 스트레스의 영향도 잘 알려진 바 없다.⁸

6) 폐혈관의 구조적 변화와 폐혈관 저항의 상승

폐포의 저산소증 및 과산소증, 또는 혈액학적 스트레스와 더불어 혈관 수의 감소는 폐동맥 재형성을 악화시킨다. 혈관 내피 세포는 특히 저산소증 및 과산소증, 염증으로 인한 산화성 손상(oxidant injury)에 민감하다.³⁴ 이러한 해로운 자극에 의해 작은 폐혈관의 내부에서는 평활근 세포의 증식, 미성숙 중간엽 세포의 성숙, 섬유아세포(fibroblast) 및 근섬유아세포(myofibroblast)의 혈관벽 내로의 편입(incorporation), 작은 말초동맥 속으로 근육의 비정상적 확장 등의 여러 변화가 나타난다.³⁵ 폐혈관의 이러한 구조적 변화로 혈관 내경이 작아지고 혈관 탄성도가 감소하여 폐혈관 저항이 상승한다. 요약하자면, 기관지폐 형성 이상에서 호흡 기능 및 심 기능 저하와 함께 폐동맥 수의 감소, 혈관 벽의 구조적 이상, 비정상적 혈관 기능 등이 폐혈관 저항을 증가시키고 폐동맥 고혈압을 유발한다(Fig. 1).

4. 폐동맥 고혈압의 위험 인자

1) 주요 위험 인자

기관지폐 형성 이상과 폐동맥 고혈압은 많은 위험 인자를 공유하지만, 폐동맥 고혈압이 고유의 병태 생리를 가진

독립적 질환이라는 간접적인 증거는 많다. 예를 들어 중증 기관지폐 형성 이상을 보이는 미숙아들이 폐동맥 고혈압으로 진행하지 않는 경우도 많고, 반면에 상대적으로 경증의 기관지폐 형성 이상을 보이는 미숙아들이 폐동맥 고혈압으로 진행되는 경우도 있다.^{5, 7, 36} 명확하지는 않지만 폐의 성장과 기능에 영향을 미치는 자궁 내 및 출생 후 여러 요인들이 폐동맥 고혈압의 위험 인자들이다.⁸ 폐동맥 고혈압의 주요 위험 인자로는 초극소 저체중 출생아, 부당 경량아(small for gestational age), 양수과소증(oligohydramnios), 장기간의 인공 환기 및 산소 치료 등이 있다.³⁷ 특히 출생 체중과 기관지폐 형성 이상의 중증도는 폐동맥 고혈압 발생에 큰 영향을 주는 중요한 요인이다.^{3, 5, 36, 38}

2) 자궁 내 위험 인자

Rozance 등²⁵은 동물 실험을 통해 만성 태반 기능 부전에 이차적인 자궁 내 성장 지연이 폐동맥 고혈압의 중요한 기전이라고 밝혔다. 실제 사람을 대상으로 한 여러 연구를 통해 부당 경량아 또는 자궁 내 성장 지연이 폐동맥 고혈압의 위험 인자로 밝혀졌다.^{5-7, 39} 특히 최근에 Check 등³⁶은 중등증(moderate) 또는 중증(severe) 기관지폐 형성 이상에서 자궁 내 성장 지연 정도와 폐동맥 고혈압 간에 큰

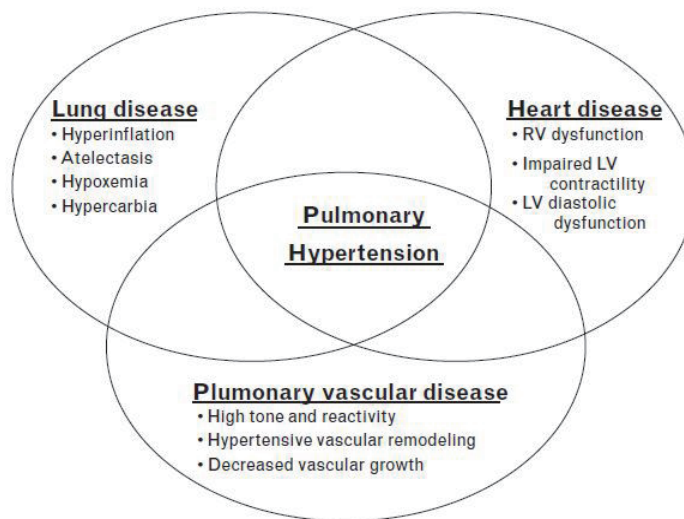


Fig. 1. Components contributing to pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. RV, right ventricle; LV, left ventricle. Adopted from Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. Curr Opin Pediatr 2013;25:329-37.

연관성이 있다고 보고하였다. 심지어 경도의 자궁 내 성장 지연(출생 체중 <25 percentile)도 폐동맥 고혈압의 빈도를 증가시켰다. 이 연구는 폐동맥 고혈압이 태아기로부터 기원한다는 강력한 증거를 제시한다(Fig. 2). 앞에서 언급했지만, 산모의 전자간증은 기관지폐 형성 이상과 폐동맥 고혈압의 위험 인자로 알려졌다.⁴⁰ Lapaire 등⁴¹ 및 Tang 등²⁴의 연구는 산모의 전자간증, 기관지폐 형성 이상, 폐동맥 고혈압 간의 연관 가능성을 제시한다. 양수과소증과 폐동맥 고혈압과의 연관성 또한 기관지폐 형성 이상을 보이는 미숙아를 대상으로 한 두 후향적 연구에서 밝혀졌다.^{5, 42} Kim 등⁵은 중등증 및 중증 기관지폐 형성 이상을 보이는 98명의 미숙아를 대상으로 한 연구에서 양수과소증이 폐동맥 고혈압의 독립적인 위험 인자임을 증명하였다(relative risk 7.7, $P < 0.03$). 저자들은 폐 저형성증(pulmonary hypoplasia)의 증거는 없었지만, 양수과소증이 태아 폐 발달 과정 중 폐포 및 폐혈관 발달의 정지 등 폐 발달에 대한 억제 효과를 보였고, 결과적으로 출생 후 폐동맥 고혈압을 유발하였다고 추정하였다. 이어 양막조기파수로 출생한 미숙아에서 발생한 폐 저형성증이 폐동맥 고혈압의 위험성을 증가시켰다고 보고되었다.⁸

3) 기타 위험 인자

지속적인 환기-관류 불일치, 저산소증 또는 과탄산혈증

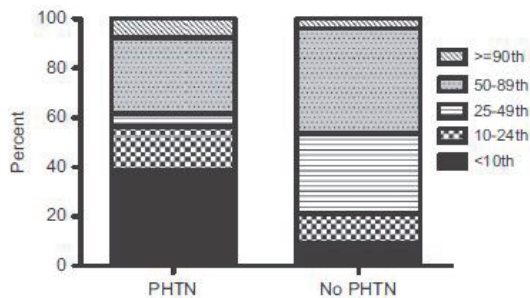


Fig. 2. The distribution of birth weight (BW) percentiles according to PHTN status. Bar graphs of 5 BW subgroups demonstrates that greater than one-half of infants with pulmonary hypertension had birth weights <25th percentile. PHTN, pulmonary hypertension. Adopted from Check J, Gotteiner N, Liu X, Su E, Porta N, Steinhorn R, et al. Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2013;33:553-7.

(hypercarbia) 등과 같은 기능적 이상과 기관지폐 형성 이상에서 보이는 작은 폐혈관상(small pulmonary vascular bed)과 전체적인 폐 표면적 감소 등이 모두 폐동맥 고혈압 발생 및 중증도와 연관이 있다.⁴³ 그 외에도 폐의 성장과 회복을 방해하는 여러 요인들, 예를 들어, 양압 환기, 흡인, 호흡기 감염, 영양 부족 등도 폐동맥 고혈압 발생을 증가시킬 수 있다. 또한 폐 표면 활성제 이상이나 간질성 폐질환 같은 동반 폐질환 또한 폐동맥 고혈압을 증가시킬 수 있다.⁸ 다른 위험 인자로는 폐 혈류를 증가시키는 단락(심장 내 단락, 대형 측부 혈관, 동맥관 개존증 등), 효과적인 가스 교환을 방해하는 기도 기형(성문하 협착증, 기관 연화증 등) 등이 제시되고 있다.^{3, 36, 44, 45} 그 외에 출생 후 이차 흡연 노출,⁴⁶ 전신 감염⁴³과 3도 이상의 뇌실 내 출혈⁴⁷ 등이 가능성 있는 위험 인자이다. 기관지폐 형성 이상의 발생에 강력한 유전적 요인이 있다고 밝혀졌기 때문에 폐동맥 고혈압의 발생에도 유전적 요인이 영향을 줄 수가 있다고 추정되나,^{48, 49} 폐동맥 고혈압의 발생과 중증도에 유전적 요인이 어떤 영향을 주는지는 아직 밝혀지지 않았다.⁸ 한편, 후생 유전학적(epigenetic) 요인과 폐동맥 고혈압의 발생 간의 연관성에 대한 연구는 매우 제한적이다. 만성적인 저산소증에 의해 유발된 고혈압이 유발된 동물 연구 후생 유전학적인 변화와 혈관 재형성 간의 연관성이 발견된 바가 있다.⁵⁰

결 과

기관지폐 형성 이상의 주요 합병증 또는 사망 원인으로서 폐동맥 고혈압의 중요성은 아무리 강조해도 지나치지 않다. 폐동맥 고혈압의 효과적인 예방, 조기 진단, 그리고 치료 방법을 찾기 위한 노력의 일환으로 최근 미숙아 폐동맥 고혈압의 병태 생리와 위험 인자에 대해 많은 연구가 진행되고 있다. 하지만 병태 생리가 워낙 다양하고 복잡하다 보니 아직까지 부분적인 접근이 주를 이루고 있어 실체의 파악에 어려움이 있다. 또한 위험 인자에 대한 연구도 주로 단일 기관의 후향적 연구에 머무르고 있어 그 결과의 영향력이 제한적이다. 향후 폐동맥 고혈압의 병태 생리와 위험 인자를 명확히 밝히기 위해 실험 연구와 임상 연구가 보다 종합적으로 연계가 될 필요가 있다. 무엇보다도 위험 인자

를 밝히기 위해 좀더 체계적이고 포괄적인 다기관 임상 연구가 필요하다고 생각된다.

References

- 1) Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012;379:537-46.
- 2) Hwang JH. Neonatal pulmonary hypertension. *Korean J Perinatol* 2013;24:1-10.
- 3) An HS, Bae EJ, Kim GB, Kwon BS, Beak JS, Kim EK, et al. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean Circ J* 2010;40:131-6.
- 4) Slaughter JL, Pakrashi T, Jones DE, South AP, Shah TA. Echocardiographic detection of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia requiring prolonged positive pressure ventilation. *J Perinatol* 2011;31:635-40.
- 5) DH Kim, HS Kim, CW Choi, EK Kim, BI Kim, JH Choi. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2012;101:40-6.
- 6) Bhat R, Salas AA, Foster C, Carlo WA, Ambalavanan N. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2012;129:e682-9.
- 7) Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, Andrade O, Lacro RV, Thomas KC, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics* 2007;120:1260-9.
- 8) Collaco JM, Romer LH, Stuart BD, Coulson JD, Everett AD, Lawson EE, et al. Frontiers in pulmonary hypertension in infants and children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:1042-53.
- 9) Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
- 10) Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics* 1999;103:759-65.
- 11) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *NICHD-NHLBI-ORD Workshop. Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1723-9.
- 12) Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003;8:63-71.
- 13) Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998;29: 710-7.
- 14) Jobe AH. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999;66:641-3.
- 15) Abman SH, Wolfe RR, Accurso FJ, Koops BL, Bowman CM, Wiggins JW Jr. Pulmonary vascular response to oxygen in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985;75:80-4.
- 16) Mourani PM, Ivy DD, Gao D, Abman SH. Pulmonary vascular effects of inhaled nitric oxide and oxygen tension in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170: 1006-13.
- 17) Jakkula M, Le Cras TD, Gebb S, Hirth KP, Tudor RM, Voelkel NF, et al. Inhibition of angiogenesis decreases alveolarization in the developing rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:L600-7.
- 18) Le Cras TD, Markham NE, Tudor RM, Voelkel NF, Abman SH. Treatment of newborn rats with a VEGF receptor inhibitor causes pulmonary hypertension and abnormal lung structure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283: L555-62.
- 19) Hislop AA, Haworth SG. Pulmonary vascular damage and the development of cor pulmonale following hyaline membrane disease. *Pediatr Pulmonol* 1990;9:152-61.
- 20) Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:329-37.
- 21) Stenmark KR, Abman SH. Lung vascular development: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Annu Rev Physiol* 2005;67:623-61.
- 22) Abman SH. Impaired vascular endothelial growth factor signaling in the pathogenesis of neonatal pulmonary vascular disease. *Adv Exp Med Biol* 2010; 661:323-35.
- 23) Wang CN, Chang SD, Peng HH, Lee YS, Chang YL, Cheng PJ, et al. Change in amniotic fluid levels of multiple antiangiogenic proteins before development of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1431-41.
- 24) Tang JR, Karumanchi SA, Seedorf G, Markham N, Abman SH. Excess soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in amniotic fluid impairs lung growth in rats: linking preeclampsia with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 302:L36-46.
- 25) Rozance PJ, Seedorf GJ, Brown A, Roe G, O'Meara MC, Gien J, et al. Intrauterine growth restriction decreases pulmonary alveolar and vessel growth and causes pulmonary artery endothelial cell dysfunction in vitro in fetal sheep. *Am J Physiol*

- Lung Cell Mol Physiol 2011; 301:L860-71.
- 26) Afshar S, Gibson LL, Yuhanna IS, Sherman TS, Kerecman JD, Grubb PH, et al. Pulmonary NO synthase expression is attenuated in a fetal baboon model of chronic lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;284:L749-58.
- 27) Farrow KN, Steinhorn RH. Phosphodiesterases: emerging therapeutic targets for neonatal pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol* 2011;204:251-77.
- 28) Abdollahi A, Hahnfeldt P, Maercker C, Gröne HJ, Debus J, Ansorge W, et al. Endostatin's antiangiogenic signaling network. *Mol Cell* 2004;13:649-63.
- 29) Janér J, Andersson S, Kajantie E, Lassus P. Endostatin concentration in cord plasma predicts the development of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:1142-6.
- 30) DH Kim, HS Kim. Serial changes of serum endostatin and angiotensin-II levels in preterm infants with severe bronchopulmonary dysplasia and subsequent pulmonary artery hypertension. *Neonatology*. In press 2014.
- 31) Gien J, Tseng N, Seedorf G, Roe G, Abman SH. Endothelin-1 impairs angiogenesis in vitro through Rho-kinase activation after chronic intrauterine pulmonary hypertension in fetal sheep. *Pediatr Res* 2013;73:252-62.
- 32) Grover TR, Parker TA, Balasubramaniam V, Markham NE, Abman SH. Pulmonary hypertension impairs alveolarization and reduces lung growth in the ovine fetus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L648-54.
- 33) Saugstad OD. Oxygen and oxidative stress in bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med* 2010;38:571-7.
- 34) Nozik-Grayck E, Stenmark KR. Role of reactive oxygen species in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension and vascular remodeling. *Adv Exp Med Biol* 2007;618:101-12.
- 35) Jones R, Zapol WM, Reid L. Pulmonary artery remodeling and pulmonary hypertension after exposure to hyperoxia for 7 days. A morphometric and hemodynamic study. *Am J Pathol* 1984; 117:273-85.
- 36) Farquhar M, Fitzgerald DA. Pulmonary hypertension in chronic neonatal lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2010;11: 149-153.
- 37) Berkelhamer SK, Mestan KK, Steinhorn RH. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2013;37:124-31.
- 38) Yoo HS, Kim MJ, Kang JM, Lee CG, Kim JK, Ahn SY, et al. Pulmonary hypertension secondary to bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants (<1,500 g). *Korean Soc Neonatol* 2011;18:96-103.
- 39) Check J, Gotteiner N, Liu X, Su E, Porta N, Steinhorn R, et al. Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2013;33:553-7.
- 40) Hansen AR, Barnes CM, Folkman J, McElrath TF. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2010;156:532-6.
- 41) Lapaire O, Shennan A, Stepan H. The preeclampsia biomarkers soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor: current knowledge, clinical implications and future application. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;151:122-9.
- 42) Kumar VH, Hutchison AA, Lakshminrusimha S, Morin FC III, Wynn RJ, Ryan RM. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. *J Perinatol* 2007;27:214-9.
- 43) Cerro MJ, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Harikrishnan S, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: report from the PVRI pediatric taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011;1:286-98.
- 44) Mourani PM, Mullen M, Abman SH. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Progress in Pediatric Cardiology* 2009;27:43-8.
- 45) Kim GB. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean J Pediatr* 2010;53:688-93.
- 46) Barst RJ. Classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: does it need to be different from the adult classification? *Pulm Circ* 2011;1:134-7.
- 47) Ra JJ, Lee SM, Eun HS, Park MS, Park KI, Namgung R, et al. Risk factors of pulmonary hypertension in preterm infants with chronic lung disease. *Neonatal Med* 2013;20:75-80.
- 48) Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H, et al. Neonatal Genetics Study Group. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics* 2006;117:1901-6.
- 49) Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics* 2008;122:479-85.
- 50) Li M, Riddle SR, Frid MG, El Kasm KC, McKinsey TA, Sokol RJ, et al. Emergence of fibroblasts with a proinflammatory epigenetically altered phenotype in severe hypoxic pulmonary hypertension. *J Immunol* 2011;187:2711-22.

= 국 문 초 록 =

미숙아에서 폐혈관이 여러 원인으로 조기에 손상되면 폐동맥 고혈압이 빠르게 진행하게 된다. 기관지폐 형성 이상에 동반된 폐동맥 고혈압은 혈관 긴장도의 증가, 비정상적 혈관 반응성, 고혈압성 혈관 재형성, 혈관 성장의 감소 등으로 인해 발생한다. 폐동맥 고혈압은 기관지폐 형성 이상의 심각한 합병증으로 미숙아의 이환율과 사망률에 큰 영향을 준다. 시간이 지나면서 점차 호전되지만 대략 25% 정도에서 폐동맥 고혈압이 발생한다. 기관지폐 형성 이상에서 폐동맥 고혈압은 매우 복잡하고 다양한 원인에 의해, 즉 유전적 요인과 환경적 또는 후천적 요인(자궁 내 및 출생 후) 간의 상호 관계에 의해 발생한다. 현재까지 밝혀진 자궁 내 성장 지연, 산모의 전자간증, 양수과소증과 같은 자궁 내 위험 인자들은 폐동맥 고혈압이 태아에서 기원한다는 설득력 있는 증거를 제시한다. 미숙아에서 폐동맥 고혈압의 임상적 중요성에도 불구하고, 아직까지 병태 생리와 위험 인자에 대해서는 잘 알지 못한다. 저자는 기관지폐 형성 이상에 동반된 폐동맥 고혈압의 병태 생리와 위험 인자에 대한 최근의 연구 성과를 정리, 기술하였다.

중심 단어 : 폐동맥 고혈압, 기관지폐 형성 이상, 병태 생리, 위험 인자