

# 단일 기관 호흡기 질환 신생아에서 신생아 지속 폐동맥 고혈압증의 위험요인

을지대학교 의과대학 서울을지병원 소아청소년과학교실<sup>1</sup>, 예방의학교실<sup>2</sup>  
차효현<sup>1</sup> · 김성윤<sup>1</sup> · 박미라<sup>2</sup> · 윤혜선<sup>1</sup>

## Risk Factors of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Neonates with Respiratory Diseases

Hyo Hyeon Cha, M.D.<sup>1</sup>, Sung Yoon Kim, M.D.<sup>1</sup>, Mi Ra Park, Ph.D.<sup>2</sup>, and Hye Sun Yoon, M.D.<sup>1</sup>

*Department of Pediatrics<sup>1</sup>, Eulji University, Seoul Eulji Hospital, Seoul, Korea*

*Department of Preventive Medicine<sup>2</sup>, Eulji University, Daejeon, Korea*

**Purpose:** This study aimed to identify the risk factors of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) in neonates with respiratory diseases.

**Methods:** We retrospectively analyzed 58 term newborn infants with respiratory diseases who were admitted to the neonatal intensive care unit of the Seoul Eulji Hospital between January 2008 and July 2014 and required airway intubation and mechanical ventilation within 24 hours of admission. The infants were divided into a PPHN group and a non-PPHN group. Their clinical characteristics; diagnoses at admission; initial blood test results; and changes in vital signs, blood gas analysis results, and ventilator parameters that occurred within 48 hours of admission were investigated.

**Results:** There were 16 infants in the PPHN group and 42 infants in the non-PPHN group. The incidence of secondary PPHN was 27.6%. The incidence of PPHN was significantly higher in infants with respiratory distress syndrome (RDS) associated with extrapulmonary air leakage and meconium aspiration syndrome (MAS) with secondary RDS as the cause. Respiratory rate over 80 breaths/min ( $P=0.032$ , OR 11.3, 95% CI 1.23-103.57) and  $\text{FiO}_2$  over 0.8 ( $P=0.013$ , OR 16.8, 95% CI 1.82-154.68), when measured 6 hours after admission, were found to be statistically significant risk factors.

**Conclusion:** The results suggest that there is an increased risk of PPHN during treatment of respiratory diseases when aggravation of tachypnea and increase in ventilator parameters are observed after 6 hours of admission.

**Key Words:** Persistent pulmonary hypertension of the newborn, Risk factors

Received: 24 September 2015

Revised: 15 October 2015

Accepted: 22 October 2015

Correspondence to: Hye Sun Yoon, M.D.

Department of Pediatrics, Eulji University, Seoul Eulji Hospital, 68, Hangeulbiseok-ro, Nowon-gu, Seoul 01830, Korea

Tel: +82-2-970-8225, Fax: +82-2-970-5441

E-mail: yhs3211@eulji.ac.kr

Copyright© 2015 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/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.  
The Korean Journal of Perinatology · pISSN 1229-2605 eISSN 2289-0432 · e-kjp.org

신생아에서 호흡기 질환은 신생아중환자실에 입원하는 흔한 적응증 중의 하나이다. 만삭아에서 호흡기 질환의 발생률은 2-12% 정도로 미숙아에 비해 낮고, 이 중 신생아 일과성 빠른호흡(transient tachypnea of the newborn, TTN)이 50% 이상을 차지하여 만삭아의 호흡기 질환은 대체로 예후가 양호한 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 그러나 만삭아에서 기도 삽관을 필요로 할 정도의 호흡기 질환이 발생 한 경우에는 치료 과정 중에 신생아 지속 폐동맥 고혈압증

(persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN), 폐외 공기 누출(extrapulmonary air leakage, EAL)과 같은 합병증이 초기에 유발될 수 있고 특히, PPHN은 환자의 치료기간을 연장시키고 폐 조직의 손상과 더불어서 신경학적 후유증을 남길 수 있어서 치료에 세심한 주의가 요구되며 의심시에는 즉각적이고 적절한 처치가 요망된다.

PPHN은 신생아 생존 출생아 1,000명 당 0.4-6.8명 정도로 드물게 발생하고 사망률은 10-20% 정도로 알려져 있으며,<sup>2</sup> 호흡기 질환이 있는 신생아에서 합병되는 PPHN의 발생률과 사망률은 훨씬 높을 것으로 추정되나 이에 대한 연구는 드물다. 현재까지 PPHN 발병 위험요인으로 다양한 산전 요인, 산모 요인, 주산기 요인 등이 알려져 있으며 출생 직후부터 호흡기 질환이 있는 신생아에서 PPHN을 초래하는 요인으로는 저체온증, 저칼슘혈증, 저산소증, 산혈증, 고탄산혈증 등이 알려져 있다.<sup>3,4</sup>

임상에서 신생아가 출생 후에 호흡기 질환이 선행되고 이차적으로 PPHN이 합병되는 경우에 흡입 일산화 질소(inhaled nitric oxide, iNO) 치료가 가장 효과적인 것으로 받아들여지고 있다. 그러나 iNO 치료가 불가능한 환경에서는 PPHN의 대증적 치료, 선택적 폐혈관 확장제에 의존하여 치료를 실시하나 치료 성공률이 iNO 치료에 비해 낮을 것으로 예상된다. 그러므로, 호흡기 질환이 있는 신생아에서 PPHN의 발생을 예측할 수 있는 요인들이 있다면, 위험요인이 발생하지 않도록 최대한 노력하고, 발생시에는 초기에 적절한 PPHN의 치료를 시작해서 PPHN이 악화되는 것을 막는 것이 중요할 것으로 생각된다.

이에 저자들은 생후 24시간 이내에 기도 삽관 및 기계환기 요법을 필요로 하는 호흡기 질환이 있는 신생아에서 임상적 특징, 시간 경과에 따른 활력징후, 혈중가스분석 조건, 인공호흡기 지표 등의 변화를 후향적으로 분석하여 PPHN의 위험 요인을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2008년 1월부터 2014년 7월까지 을지대학교 서울 을지

병원 신생아중환자실에 입원한 신생아들 중에서 호흡곤란으로 24시간 이내에 기도 삽관 및 기계환기요법을 필요로 했던 만삭아 65명을 대상으로 하였다. 이 중 선천성 기형아, 선천성 청색증형 심장병 환자, 생후 48시간 이내 사망자, 의무 기록이 부적합한 환자 7명은 대상에서 제외하였다.

### 2. 방법

대상 환자의 의무 기록을 후향적으로 검토하여, 재태연령, 출생체중, 성별, 출생장소, 분만방법, 아프가 점수, 신생아가사 유무, 산모의 기저질환 유무(당뇨병, 임신성 고혈압, 용모양막염), 조기양막파수 유무, 퇴원과 전원을 포함한 예후 등을 조사하였다. 호흡곤란의 원인으로 신생아 호흡곤란 증후군(respiratory distress syndrome, RDS), 태변 흡인 증후군(meconium aspiration syndrome, MAS), 폐외 공기 누출, 폐혈증, 선천 폐렴의 유무를 조사하였고, 폐표면활성제 사용 유무와 사용 횟수, PPHN 동반 여부를 조사하였다.

각 질환의 정의로 용모양막염은 임상적으로 산모의 체온이 37.8℃ 이상이면서 자궁 압통, 악취나는 질 분비물, 백혈구 증가증(>15,000/uL), 산모 빈맥(>100회/분), 태아 빈맥(>160회/분) 중 2가지 이상 존재하는 경우로 하였고,<sup>5</sup> 신생아가사는 제대 동맥혈 가스분석 검사상 pH<7.0, 5분 아프가 점수<3점, 출생 직후 신경학적 증상의 동반 또는 하나 이상의 장기 기능 부전이 있는 경우로 하였고,<sup>6</sup> RDS는 호흡곤란 증상과 RDS에 합당한 방사선 소견을 보이면서, 인공호흡기 흡입산소농도가 40%를 초과하며 폐표면활성제를 사용한 병력이 있는 경우로 하였다.<sup>7</sup> MAS는 태변 착색된 양수, 분만 직후 또는 출생 초기에 발생한 호흡곤란, MAS에 합당한 방사선 소견이 있는 경우로 하였고, 폐외 공기 누출은 기흉과 기종격을 포함하여 각각의 특징적인 방사선 소견으로 진단하였다.<sup>8</sup> 폐혈증은 호흡곤란을 포함한 증상이 있으면서 C-반응단백질(C-reactive protein, CRP) 양성 소견과 더불어, 혈액 배양검사 양성인 경우로 하였고, 선천 폐렴은 호흡곤란 증상이 있으면서 CRP 양성, 흉부 방사선 소견상 선천 폐렴을 의심할 수 있는 소견이 있는 경우로 하였다.<sup>9</sup> PPHN은 흡입산소농도(fraction of inspired oxygen, FiO<sub>2</sub>)를 100% 투여하여도 동맥혈 산소분압

(arterial oxygen pressure,  $\text{PaO}_2$ )이 상승하지 않고 저산소증이 지속되는 경우나, 동맥관 전과 후의 산소포화도 차이가 5-10% 이상인 경우에 임상적으로 의심하고, 확진은 심장초음파 검사상 난원공 또는 동맥관을 통한 우-좌 혹은 양방향 단락이 있는 경우, 우심실 비대 및 심실간 중격 편평화를 보이는 경우, 폐동맥협착(pulmonary stenosis)의 증거 없이 삼첨판 역류로 측정된 심방과 심실의 압력차이가 40 mmHg 이상인 경우로 하였다.<sup>10</sup> 대상 환자들은 입원 시점부터 지속적인 활력징후(혈압, 심박동, 호흡수, 경피적 산소포화도) 감시 및 환자의 임상적 상황에 따라서 주기적 혈중가스분석 검사를 실시하였고, 검사는 제대동맥 또는 말초동맥을 이용한 동맥혈 검사를 원칙으로 하였으나 경우에 따라서는 정맥혈 검사도 실시하였다. 혈중가스분석 검사는 6, 12, 18, 24, 36, 48시간에 가장 근접한 수치를 표기하였다. 입원 후 48시간 이내에 심장초음파 검사를 실시하는 것을 원칙으로 하였고, 특히, 환자의 산소 요구도가 급격히 증가하고 활력징후에 변동이 관찰되면 즉시 시행하도록 하였다. 치료 중에 PPHN의 발생이 의심되거나 진단된 경우에는 PPHN의 일반적인 치료방침(체온 유지, 전해질과 대사 이상의 교정, 적절한 혈압과 체순환을 유지하기 위한 약제 투여)에 준해서 치료하였고, 산소유지를 위해서 고빈도 인공호흡기를 적용하였다. 본원에는 iNO 치료를 위한 기기가 없는 상태로 환자는 일차적으로 선택적 폐혈관 확장제를 투여하였고, 호전이 되지 않는 경우에는 iNO 치료를 위해서 전원하는 것을 원칙으로 하였다.

대상 환자들의 48시간 이내의 기록을 후향적으로 검토하여 PPHN의 유무에 따라서 두 군(PPHN군, 비PPHN군)으로 나누어서 입원 시점부터 48시간 동안의 기록을 비교 분석 하였다.

### 3. 통계 분석

기술통계로서 평균과 표준편차 또는 개수와 백분율을 사용하였다. 여러 변수들의 그룹간 평균을 비교하기 위하여 student *t*-test를 적용하였으며, 범주형 변수의 그룹간 비교를 위해서 Chi-square test 또는 Fisher's exact test가 사용되었다. PPHN 동반여부에 영향을 미치는 요인을 찾기 위해 다중 로지스틱 회귀분석(multiple logistic

regression analysis)을 적용하였으며, 단계적 변수선택절차로서 후진 조건부 방법을 이용하였다. *P*값이 0.05 미만 일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였으며, 다중검정에 대한 보정은 하지 않았다. 모든 분석은 SPSS version 22.0 (SPSS Institute, Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

## 결 과

### 1. 임상적 특징

대상 환자는 총 58명이었고, PPHN군이 16명(27.6%), 비PPHN군이 42명(72.4%)이었다. PPHN군의 평균 재태연령은  $39.3 \pm 1.5$ 주, 출생체중은  $3,329.4 \pm 267.4$  g이었고, 비PPHN군의 평균 재태연령은  $38.7 \pm 1.7$ 주, 출생체중은  $3,175 \pm 308.1$  g으로 두 군 간에 차이가 없었다. 그 외 성별, 분만 방식, 아파가 점수, 신생아 가사 유무, 산모의 동반 질환 유무, 조기 양막 파수 유무는 두 군 간에 차이가 없었다. 외부 병원 출생아 비율은 PPHN군이 93.8%, 비PPHN군이 71.4%로 PPHN군에서 많았으나 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다. PPHN군의 예후는 퇴원 10명(62.5%), 전원 6명(37.5%)이었고, 비PPHN군은 퇴원 42명(100%)으로 PPHN군에서 전원이 의미 있게 많았다( $P < 0.001$ ). 두 군 모두 본원에서의 사망은 없었다(Table 1).

### 2. 입원 시 진단

대상 환자의 입원 시 초기 진단으로 RDS만 있었던 경우는 PPHN군 3명(18.8%), 비PPHN군 20명(47.6%)으로 비PPHN군에서 의미 있게 많았고( $P=0.045$ ), 폐외 공기 누출 합병증을 동반한 RDS의 경우는 PPHN군 4명(25%), 비PPHN군 2명(4.8%)으로 PPHN군이 의미있게 많았다( $P=0.043$ ). 폐표면활성제 치료 후 6시간 이후에도 산소 요구도가 감소하지 않고 흉부방사선 소견상 호전을 보이지 않아 폐표면활성제 치료를 2회 실시한 경우가 PPHN군에서는 3명(18.8%), 비PPHN군에서는 1명(2.4%)으로 PPHN군에서 의미 있게 많았다( $P=0.009$ ). 다음으로 MAS로만 진단 받은 환자는 PPHN군은 없었고, 비PPHN군은 6명(14.3%)이었으나 두 군 간에 통계학적 의미는 없었다. MAS에 이차성 RDS가 합병되어 폐표면활성제를 투여한 경우가 PPHN

**Table 1.** Clinical Characteristics of Study Subjects

	PPHN group (n=16)	Non-PPHN group (n=42)	P-value
GA (wk)	39.3±1.5	38.7±1.7	0.177
BW (g)	3,329.4±267.4	3,175.5±308.1	0.085
Male	14 (87.5)	34 (81.0)	0.710
Out born	15 (93.8)	30 (71.4)	0.087
c/section delivery	11 (68.8)	28 (66.7)	0.880
Apgar score			
1 minute	6.7±2.6	6.1±2.9	0.471
5 minutes	8.3±1.8	7.8±2.2	0.392
Birth asphyxia	1 (6.3)	3 (7.1)	1.000
Maternal diseases			
DM	1 (6.3)	0 (0)	0.276
Chorioamnionitis	0 (0)	1 (2.4)	1.000
PROM	1 (6.3)	4 (9.5)	1.000
Outcome			
Discharge	10 (62.5)	42 (100)	<0.001
Transfer	6 (37.5)	0 (0)	

Values are expressed as number (percent) or mean ± standard deviation

Abbreviations: PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn; GA, gestational age; BW, birth weight; DM, diabetes mellitus; PROM, premature rupture of membrane.

군 8명(50%), 비PPHN군 6명(14.3%)으로 PPHN군에서 의미 있게 많았다( $P=0.013$ ). MAS에 이차성 RDS와 폐외 공기 누출을 동반한 경우는 각각 1명으로 두 군 간에 의미 있는 차이는 없었다. 그 외 폐외 공기 누출, 신생아 가사, 선천 폐렴은 비PPHN군에서만 있었으나 두 군 간에 차이가 없었고 폐혈증은 두 군 모두에서 없었다(Table 2).

### 3. 초기 혈액 검사 소견

입원 시 시행한 혈액 검사에서 백혈구, 혈색소, 적혈구용적률, 혈소판 수치는 두 군 간에 차이가 없었다. 생화학적 검사소견으로 혈청 칼슘, 인, 혈당, CRP 수치도 두 군 간에 차이가 없었다. 초기 혈중가스분석 소견도 두 군 간에 차이가 없었다(Table 3).

### 4. 입원 후 48시간 동안의 활력징후, 혈중가스분석 소견, 인공호흡기 지표의 변화

**Table 2.** Initial Diagnosis at Admission

	PPHN group (n=16)	Non-PPHN group (n=42)	P-value
RDS	3 (18.8)	20 (47.6)	0.045
RDS+EAL	4 (25.0)	2 (4.8)	0.043
MAS	0 (0)	6 (14.3)	0.173
MAS+2°RDS	8 (50.0)	6 (14.3)	0.013
MAS+2°RDS+EAL	1 (6.3)	1 (2.4)	0.479
MAS+EAL	0 (0)	3 (7.1)	0.554
Primary EAL	0 (0)	1 (2.4)	1.000
Birth asphyxia	0 (0)	2 (4.8)	1.000
Pneumonia	0 (0)	1 (2.4)	1.000

Values are expressed as number (percent).

Abbreviations: RDS, respiratory distress syndrome; EAL, extrapulmonary air leakage; MAS, meconium aspiration syndrome; 2°RDS, secondary respiratory distress syndrome.

**Table 3.** Laboratory Findings at Admission

	PPHN group (n=16)	Non-PPHN group (n=42)	P-value
WBC (/uL)	20,609±6,123	18,220±6,582	0.214
Hb (g/dL)	16.7±2.2	16.3±1.4	0.552
Hct (%)	50.2±6.7	49.3±4.3	0.631
Platelet ( $10^3$ /uL)	274.63±61.60	285.02±61.98	0.570
Calcium (mg/dL)	9.3±0.6	8.9±8.2	0.137
Phosphorus (mg/dL)	6.5±1.1	6.3±1.1	0.595
Glucose (mg/dL)	97.5±32.7	98.9±48.1	0.915
CRP (mg/dL)	0.13±0.4	0.17±0.6	0.797
pH	7.21±0.1	7.25±0.1	0.193
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	50.0±10.4	47.1±13.0	0.430
BE (mmol/L)	-6.2±4.4	-7.1±5.4	0.532

Values are expressed as mean±standard deviation.

Abbreviations: WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; CRP, C-reactive protein; BE, base excess.

#### 1) 시간에 따른 활력징후 변화

평균 호흡수는 입원 시에 PPHN군과 비PPHN군 사이에 차이가 없었으나( $63.1 \pm 24.1$  vs.  $54.7 \pm 23.8$ 회/분,  $P=0.239$ ), 입원 후 6시간부터 PPHN군이 의미 있게 빨라지기 시작하여( $84.0 \pm 12.5$  vs.  $71.4 \pm 16.0$ 회/분,  $P=0.006$ ), 18시간까지 통계적으로 유의하게 빠른 경향을 보였다( $78.7 \pm 16.6$  vs.  $68.4 \pm 14.5$ 회/분,  $P=0.026$ ). 이후에도 평균 호흡수는 36시간까지 PPHN군이 빠른 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다( $63.8 \pm 16.4$  vs.  $61.9 \pm 15.5$ 회/분,  $P=$

0.724). 평균 혈압은 입원 시에 PPHN군과 비PPHN군 사이에 차이가 없었으나( $44.4 \pm 6.6$  vs.  $43.6 \pm 6.6$  mmHg,  $P=0.696$ ), 12시간부터 PPHN군이 비PPHN군보다 낮아지는 경향을 보이기 시작하여( $38.4 \pm 7.6$  vs.  $41.3 \pm 6.2$  mmHg,  $P=0.154$ ), 24시간에 통계적으로 유의하게 가장 낮은 수치를 보였다( $31.4 \pm 9.4$  vs.  $42.4 \pm 6.0$  mmHg,  $P=0.001$ ).

평균 심박동수는 입원 시에 PPHN군이 비PPHN군에 비해 빨랐으나 유의한 차이가 없었고( $141.9 \pm 15.4$  vs.  $133.3 \pm 20.4$  회/분,  $P=0.133$ ), 48시간까지 PPHN군이 비PPHN군에 비해 빠른 심박동수를 유지하였다(Fig. 1).

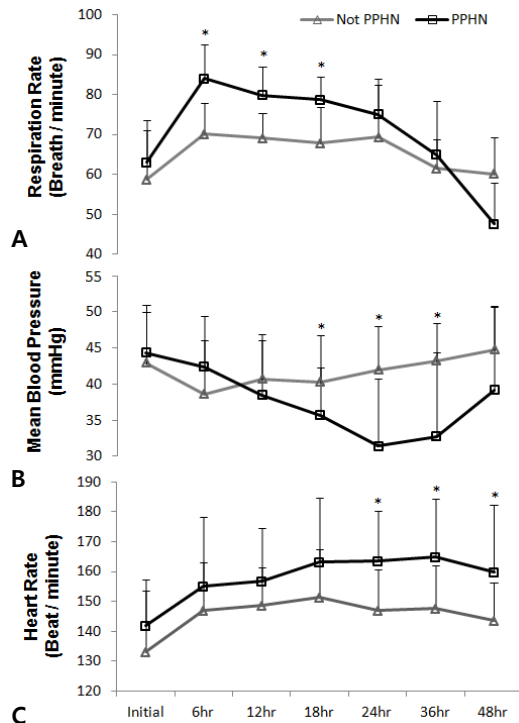
## 2) 시간에 따른 혈중 가스분석 소견의 변화

평균 pH 값은 입원 시에 PPHN군이 비PPHN군에 비해 낮았으나 유의한 차이가 없었고( $7.21 \pm 0.12$  vs.  $7.25 \pm 0.09$ ,  $P=0.193$ ), 6시간에는 두 군 간에 의미 있는 차이를 보이기 시작하고( $7.24 \pm 0.10$  vs.  $7.32 \pm 0.06$ ,  $P=0.002$ ), 이후 pH 값은 두 군 모두에서 지속적으로 증가하는 경향이있

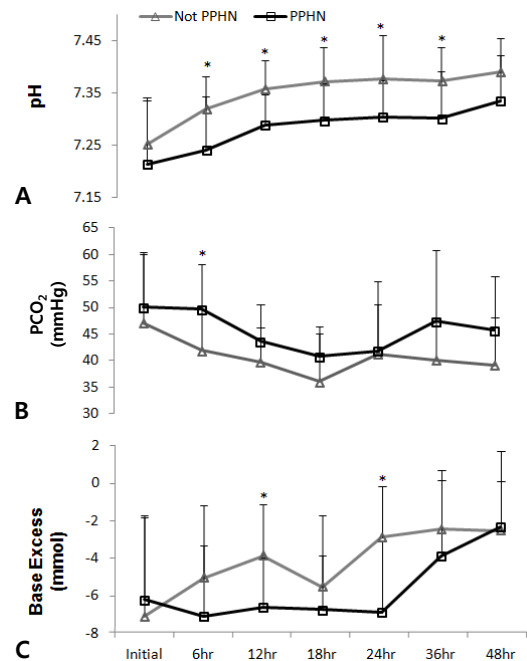
다. 특히, 평균 pH 값이 7.3 이상 회복되는 시점으로 PPHN 동반군은 24시간, 비PPHN군은 6시간으로 나타났다. 평균  $PCO_2$  수치는 입원 시에 PPHN군과 비PPHN군 간에 유의한 차이가 없었으나( $50.0 \pm 10.4$  vs.  $47.1 \pm 13.0$  mmHg,  $P=0.430$ ), 6시간 검사에서 PPHN군의 평균  $PCO_2$  수치는 거의 감소하지 않았으나 비PPHN군의 평균  $PCO_2$  수치는 감소하여 유의한 차이를 보였다( $49.7 \pm 8.6$  vs.  $41.9 \pm 7.8$  mmHg,  $P=0.003$ ). 이후  $PCO_2$  수치는 점차 감소하는 경향을 보였다. 평균 BE 수치도 입원 시에는 두 군 간에 차이를 보이지 않았으나( $-6.2 \pm 4.4$  vs.  $-7.1 \pm 5.4$  mmol,  $P=0.570$ ) PPHN군이 검사기간 동안 비PPHN군에 비해서 지속적으로 낮은 수치를 보였다(Fig. 2).

## 3) 시간에 따른 인공호흡기 지표의 변화

평균 기도압(mean airway pressure, MAP)은 입원 시에는 PPHN군이 비PPHN군에 비해 낮은 값을 보였으나 유의한 차이는 없었고( $8.8 \pm 1.4$  vs.  $9.5 \pm 1.8$  cmH<sub>2</sub>O,  $P=0.413$ ), 이후로 PPHN군은 평균 MAP가 꾸준히 상승되



**Fig. 1.** Vital sign such as (A) Respiratory rate (B) Mean blood pressure (C) Heart rate according to time in PPHN group and Non-PPHN group. \* $P<0.05$



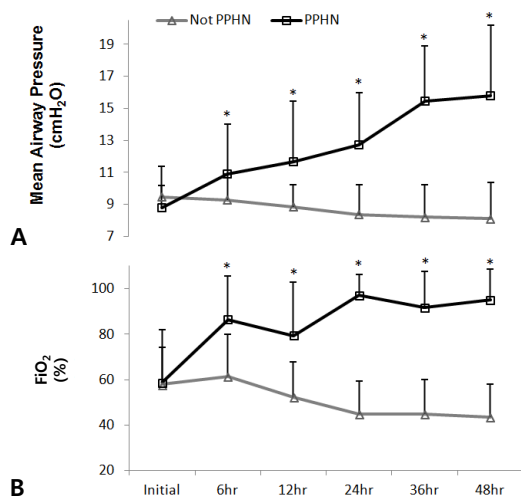
**Fig. 2.** Blood gas analysis findings such as (A) pH (B)  $PCO_2$  (C) Base excess according to time in PPHN group and Non-PPHN group. \* $P<0.05$



는 경향을 보였고 비PPHN군은 감소하는 경향을 보여서 시간이 경과함에 따라서 두 군 간의 격차가 의미있게 벌어져 48시간에 가장 큰 차이를 보였다( $15.8 \pm 4.4$  vs.  $8.1 \pm 2.2$  cmH<sub>2</sub>O,  $P < 0.001$ ). 평균 FiO<sub>2</sub> 값은 입원 시 PPHN군과 비 PPHN군 사이에 차이가 없었으나( $0.59 \pm 0.2$  vs.  $0.58 \pm 0.2$ ,  $P = 0.935$ ), 6시간부터 PPHN군의 FiO<sub>2</sub> 값이 지속적으로 상승하여 두 군 간에 유의한 차이가 지속되었다( $0.86 \pm 0.2$  vs.  $0.61 \pm 0.2$ ,  $P < 0.001$ )(Fig. 3).

### 5. 로지스틱 회귀분석

PPHN군의 평균 진단시기는 11.1시간이었다. PPHN의 진단 전에 발생을 예측할 수 있는 요인들을 분석하기 위해서 입원 후 6시간에 실시한 활력징후, 혈중가스분석 조건, 인공호흡기 지표값이 분석에 포함되었고, 6시간에 호흡수 80회/분 이상인 경우, 심박동 160회/분 이상인 경우, 평균 혈압 40 mmHg 이하인 경우, pH 7.25 이하인 경우, PCO<sub>2</sub> 50mmHg 이상인 경우, BE -7 이상인 경우, 평균 기도압 12 mmHg 이상인 경우, FiO<sub>2</sub> 0.8 이상인 경우가 포함되었다. 이 중 호흡수 80회/분 이상인 경우( $P = 0.032$ , OR 11.3, 95% CI 1.23-103.57), FiO<sub>2</sub> 0.8 이상인 경우( $P = 0.013$ , OR 16.8, 95% CI 1.82-154.68)가 의미 있는 독립요인으로 나왔다.



**Fig. 3.** Ventilatory parameter such as (A) mean airway pressure (B) FiO<sub>2</sub> according to time in PPHN group and Non-PPHN group. \* $P < 0.05$

## 고 찰

PPHN은 1969년 Gersony 등<sup>11</sup>이 지속적 태아 순환 (persistent fetal circulation) 증후군이라는 이름으로 처음 보고하였는데, 출생 후에도 폐혈관 저항이 지속적으로 상승하여 태아 순환 형태가 지속되는 질환이다. 폐혈관 저항이 증가하는 원인으로는 첫째, 폐혈관의 발달이 저하된 경우로 선천성 횡격막 탈장과 같이 폐형성 부전이 있는 경우이고 둘째, 폐혈관 벽이 비정상적으로 두꺼워져 폐저항이 증가되는 경우로 특발성 혹은 일차성 PPHN, 만성 태아 저 산소증, 태아 빈혈, 조기 동맥관 폐쇄 등의 경우이다. 셋째, 폐혈관이 정상이지만 외부 자극에 대한 반응으로 저항이 증가한 경우로 이차성 PPHN이 여기에 해당되며 패혈증, 저 산소증을 유발시키는 RDS, MAS, 폐렴과 같은 폐 실질 질환이 있는 경우, 특히, 인공호흡기 치료를 요할 정도의 중증의 폐실질 질환이 있는 경우에 발생 할 수 있다.<sup>12</sup> 폐실질 질환에서 동반되는 PPHN은 폐실질 질환의 종류에 따라서 발생률이 다를 것으로 추정되나 현재까지 보고된 바로는 MAS에서 가장 호발하는 것으로 알려져 있다.<sup>4</sup> Lee 등<sup>13</sup>은 MAS로 진단된 신생아 62명을 대상으로 한 연구에서 중증도 MAS에서는 22.7%, 기계환기 요법을 48시간 이상 필요로 했던 중증 MAS에서는 76.7%에서 PPHN이 발생하였다고 보고하였다. Gouyon 등<sup>14</sup>은 만삭아 65,527명을 대상으로 인공호흡기 치료가 필요한 중증 호흡기 질환 유병률을 0.2%로 보고하였고, 이들 중 이차적으로 PPHN이 합병된 경우는 16.3%로 보고하였다. 본 연구에서 호흡곤란으로 24시간 이내에 기도 삽관 및 기계 환기 요법을 필요로 했던 만삭아에서 이차성 PPHN의 발생률은 27.6%로 Gouyon 등<sup>14</sup>의 결과보다는 높으나 Lee 등<sup>13</sup>이 중증 MAS 환자를 대상으로 보고한 결과보다는 낮았다. 본 연구에서 호흡기 질환의 원인으로는 RDS가 있었던 경우가 29명(50%)으로 가장 많았는데, 이 중 PPHN이 발생한 경우는 7명(24.1%)이었다. 특히, RDS만 있었던 경우에는 PPHN 발생률이 의미 있게 낮으나, 공기 누출을 동반한 RDS의 경우에는 PPHN의 발생률이 의미 있게 높았다( $P = 0.043$ ). 두번째 원인으로는 MAS가 있었던 경우는 25명(43.1%)으로 이 중 9명

(36%)에서 PPHN이 발생되었으며, 이들 모두는 MAS 정도가 심하여 이차성 RDS, 폐외 공기 누출을 동반한 경우여서 만삭아에서 이차성 RDS를 동반하는 중증 MAS 환자에서 PPHN이 유의하게 호발하는 것을 알 수 있었다.

PPHN의 위험요인에 대해서는 여러 보고가 있었는데, 산전요인으로는 산모의 인종, 비만, 당뇨, 천식, 흡연의 기왕력이 알려져 있고,<sup>15, 16</sup> 산모가 임신 중 aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) 약제를 복용한 경우에 PPHN의 발생률이 4.9-6배 증가한다고 알려져 있다.<sup>3</sup> 분만과 주산기 요인으로는 제왕절개, 용모양막염, 태반조기박리, 태아곤란, 후기조산아, 과숙아, 자궁 내 발육지연아, 남아 등이 알려져 있다. 본 연구에서 살펴본 산전 요인, 분만 요인, 주산기 요인들에 있어서 두 군 간에 차이가 없었는데 이것은 본 연구가 의무기록을 통한 후향적 분석이었고 대상 환자의 대부분이 타병원에서 전원 온 경우여서 산모의 자세한 임신 중 병력이나 약물 복용여부, 분만 당시의 상황에 대한 정확한 파악이 어려웠던 점이 영향을 미쳤을 것으로 추정된다. PPHN의 출생 후 위험요인으로는 MAS, RDS, 폐렴과 같은 폐실질 질환과 패혈증, 신생아 가사 등이 알려져 있는데 이들 질환에서 저산소증, 산혈증, 고탄산혈증, 저칼슘혈증 등이 동반되었을 때 PPHN의 발생 위험성이 증가하는 것으로 알려져 있다. 그러나 각각의 질환이 어떻게 PPHN의 발생 위험을 증가시키는지에 대해서는 아직까지 명확하지 않다.<sup>3</sup> 이 중 태변 착색된 양수의 경우에도 PPHN이 태변 흡인의 직접적인 결과인지 태변 흡인에 의한 호흡기 질환으로 동반된 저산소증, 산혈증 등이 폐혈관 수축을 조장하여 PPHN을 유발시켰는지 확실하지 않다. 다만 태변이 기도 막힘을 조장하고 폐포 내 폐포면활성제를 비활성화시키고 폐 염증을 유발하여 폐포 내 저산소증을 초래하여 결국 폐혈관 수축이 일어나 PPHN이 발생하는 것으로 보아 태변흡입은 직간접으로 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 결국, 폐실질 질환의 종류보다는 질환이 위중하여 동반되는 저산소증, 산혈증, 고탄산혈증 등 각종 폐혈관 수축을 유발시키는 요인들이 PPHN을 조장했을 것으로 생각된다. 본 연구에서도 PPHN의 출생 후 위험 요인을 알아보기 위해서 48시간 동안 주기적으로 활력징후, 혈중 가스분석소견, 인공호흡기

지표를 살펴본 결과, PPHN군은 입원 초기에는 대부분의 지표가 비PPHN군과 비교하여 의미 있는 차이가 없었으나, 빠르게는 6시간부터 의미 있게 호흡수가 증가하고, 혈중가스분석 검사상 산혈증이 더디게 교정되며, 이산화탄소 증가가 지속되는 양상을 보였다. 이에 따라서 평균 기도압과 산소 요구도도 의미 있게 증가하는 결과를 보였다. 다만 평균 혈압의 경우에 6시간에 혈압이 감소하는 소견을 보였으나 의미 있는 감소는 아니었으며, 오히려 18시간에 의미 있는 저혈압이 보이기 시작하였다. 이것은 선택적 혈관확장제를 투여하여 약제에 의한 저혈압과 PPHN에 의한 조직의 저산소증으로 발생한 저혈압이 결합된 소견으로 추정된다.

호흡기 질환을 앓고 있는 신생아에서 PPHN의 진단은 호흡부전의 정도나 흉부사진상의 병변에 비해서 부적절하게 심한 저산소증이 불안정하게 반복적으로 나타나며 고농도의 산소치료에도 호전되지 않을 때 임상적으로 의심할 수 있고, 확진은 심장초음파 검사로 가능하다.<sup>10, 17-19</sup> 이차성 PPHN이 발생하는 시기에 대해서는 몇몇 연구에서 12시간 이내 혹은 24시간 이내에 호발한다고 하였는데,<sup>20</sup> Park 등<sup>21</sup>은 PPHN 환자 47명을 분석하여 89%에서 PPHN을 의심할 수 있는 증상이 24시간 이내에 발생하였다고 보고 하였다. 본 연구에서 PPHN의 진단은 임상증상과 심초음파 검사로 평균 11.1시간에 할 수 있었는데, 진단적 위험 요인을 보기 위한 다중 로지스틱 회귀분석의 결과에서는 6시간에 호흡수가 80회/분 이상인 경우와  $\text{FiO}_2$ 가 0.8 이상인 경우가 독립적인 예측요인으로 나왔다. 결론적으로 호흡곤란으로 24시간 이내에 기도 삽관 및 기계 환기 요법을 필요로 했던 신생아에서 각각의 원인에 따른 적절한 치료에도 불구하고 6시간이 경과한 시점에 호전이 되지 않거나 오히려 악화되는 모습이 관찰될 때 PPHN의 발생을 의심해 볼 수 있겠고, 이런 경우에 PPHN으로의 이환을 막기 위해서 위험 요인들이 발생되지 않도록 최대한 유의해야겠다.

PPHN의 치료는 폐혈관 저항을 감소시키고 조직의 산소화를 호전시키기 위해서 고빈도 인공호흡기를 포함한 기계적 환기 요법, 전신 혈압 상승제, 진정제 등의 대증적 치료,<sup>20, 22</sup> 및 선택적 폐혈관 확장제, iNO 치료, 체외막 산소공급기 (extracorporeal membrane oxygenator, ECMO)가 알려져 있다. 본 연구에서 PPHN군에서 선택적 혈관확장제를

투여하였는데도 불구하고 6명(37.5%)의 환자가 호전을 보이지 않아 iNO 치료를 위해서 입원 후 12-18시간 사이에 1명, 24-36시간 사이에 3명, 36-48시간 사이에 1명, 48시간 이후 1명이 전원되었다. 이들은 RDS로 폐포면활성제 치료 후에 PPHN이 발생한 경우 2례와 MAS와 이차적 RDS를 합병하여 PPHN이 발생한 경우 4례였다. 이들은 특징적으로 입원 초기 검사에서부터 혈중가스분석 검사상 평균 pH  $7.15 \pm 0.18$ 로 비PPHN군의 평균 pH  $7.25 \pm 0.09$ 과 비교하여 의미 있게 낮은 수치를 보였고( $P=0.031$ ), 6시간 경과 후에도 평균 pH  $7.16 \pm 0.14$ 로 호전되지 않는 소견을 보였다.

본 연구의 제한점으로는 대상환자의 대부분이 타병원에서 전원 온 경우로 임신, 분만과 관련된 산모 정보와 출생과 관련된 초기 임상 양상을 정확히 알기 힘들었다는 점과 전체 대상환자의 숫자가 작고 특히, PPHN군의 경우에 iNO 치료를 위해서 48시간 이내에 타병원으로 전원을 가는 경우가 있어서 통계적 결과에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 또한, 모든 검사가 동맥혈로 시행되지 않아 혈중가스분석 지표로 산소화 지수를 제시하지 못한점 등이 있다.

결론적으로 생후 24시간 이내에 인공호흡기 치료를 필요로 할 정도의 호흡기 질환이 있는 만삭아에서 원인질환이 폐외 공기 누출을 동반한 RDS, 이차성 RDS를 동반한 MAS인 경우 치료 시작 후 6시간에 빈호흡의 소견이 악화되고 교정되지 않는 산혈증, 고탄산혈증의 소견을 보이며 인공호흡기 지표가 상승되는 경우에 이차적 PPHN이 발생할 위험이 높으며, 이런 경우에는 조기에 PPHN에 준하는 대증적 치료를 실시하고 iNO 치료를 고려해야 할 것으로 사료된다.

## References

- Kim DY, Bae SY, Joo JW, Kim MJ, Song ES, Choi YY. Frequency and clinical outcome of the respiratory tract disease in full-term infant. *J Korean Soc Neonatol* 2007;14:199-205.
- Son SB, Kim KA, Yun SY, Ko SY, Lee YK, Shin SM. Oral sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Korean Soc Neonatol* 2011;18:124-9.
- Delaney C, Cornfield DN. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pulm Circ* 2012; 2:15-20.
- Puthiyachirakkal M, Mhanna MJ. Pathophysiology, management, and outcome of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical review. *Front Pediatr* 2013;1:23. doi:10.3389/fped.2013.00023.
- Gibbs RS. Diagnosis of intra-amniotic infection. *Semin Perinatol* 1997;1:71-7.
- Leuthner SR, Das UG. Low Apgar scores and the definition of birth asphyxia. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:737-45.
- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2010 update. *Neonatology* 2010;97:402-17.
- Fanaroff AA. Meconium aspiration syndrome: historical aspects. *J Perinatol* 2008;28 Suppl 3:S3-7.
- Vergnano S, Sharland M, Kazembe P, Mwansambo C, Heath PT. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F220-4.
- Hwang JH. Neonatal pulmonary hypertension. *Korean J Perinatol* 2013;24:1-10.
- Gersony WM, Duc GV, Sinclair JC. PFC syndrome. *Circulation* 1969;40 suppl 3:87.
- Jun YH. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Korean J Pediatr* 2004;47:707-15.
- Lee EC, Choi MG, Shim GH, Song YH, Chey MJ. Comorbid risk factors of persistent pulmonary hypertension of the newborn in infants with meconium aspiration syndrome. *Neonatal Med* 2014;21:166-71.
- Gouyon JB, Ribakovsky C, Ferdynus C, Quantin C, Sagot P, Gouyon B. Severe respiratory disorders in term neonates. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008;22:22-30.
- Razzaq A, Iqbal Qudusi A, Nizami N. Risk factors and mortality among newborns with persistent pulmonary hypertension. *Pak J Med Sci* 2013;29:1099-104.
- Hernández-Díaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2007;120:e272-82.
- Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol* 2014;38:78-91.
- Cabral JE, Belik J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. *J Pediatr(Rio J)* 2013;89:226-42.
- Bendapudi P, Barr S. Diagnosis and management of pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatr Child Health* 2014;24:12-6.
- Sharma M, Mohan KR, Narayan S, Chauhan L. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: a review. *Med J*



- Armed Forces India 2011;67:348-53.
- 21) Park HK, Lim JW, Jun NL, Kim EA, Kim KS, Pi SY. Comparison of treatment outcomes in persistent pulmonary hypertension of the newborn. J Korean Soc Neonatol 2003; 10:29-38.
- 22) Storme L, Aubry E, Rakza T, Houeijeh A, Debarge V, Tourneux P, et al. Pathophysiology of persistent pulmonary hypertension of the newborn: impact of the perinatal environment. Arch Cardiovasc Dis 2013;106:169-77.

## = 국 문 초 록 =

**목적:** 신생아 호흡기 질환에서 발생하는 신생아 지속 폐동맥 고혈압증의 위험 요인을 알아보고자 하였다.

**방법:** 2008년 1월부터 2014년 7월까지 서울 을지 병원 신생아중환자실에 호흡곤란으로 24시간 이내에 기도 삽관 및 기계 환기 요법을 필요로 했던 호흡기 질환 만삭아 58명을 후향적으로 분석하였다. PPHN군과 비PPHN군의 두 그룹으로 나누어서 임상적 특징, 입원 시 진단, 초기 혈액 검사 소견, 입원 후 48시간 동안의 활력징후, 혈중가스분석 소견, 인공호흡기 지표의 변화를 조사하였다.

**결과:** PPHN군은 16명, 비PPHN군은 42명이었고, 이차성 PPHN의 유병률은 27.6%였다. 원인 질환으로 폐외 공기 누출을 동반한 RDS, 이차성 RDS를 동반한 MAS인 경우에서 PPHN 발생률이 의미 있게 높았다. 입원 후 6시간에 호흡수 80회/분 이상인 경우( $P=0.032$ , OR 11.3, 95% CI 1.23-103.57),  $FiO_2$  0.8 이상인 경우( $P=0.013$ , OR 16.8, 95% CI 1.82-154.68)가 의미 있는 위험요인으로 나왔다.

**결론:** 호흡기 질환의 치료 중 6시간에 빈호흡의 소견이 악화되고 인공호흡기 지표가 상승되는 소견을 보이면 PPHN의 발생을 고려해야 한다.

---

**중심 단어:** 신생아 지속 폐동맥 고혈압증, 위험 요인