



신생아 일과성 빈호흡에서 경험적 항생제 치료

동아대학교 의과대학 소아과학교실
김하수·조재구·김묘정

Empirical Antibiotic Therapy in Transient Tachypnea of the Newborn

Ha-Su Kim, M.D., Chae-Ku Jo, M.D., Myo Jing Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

Purpose: Transient tachypnea of the newborn (TTN) is a respiratory disorder resulting from delayed clearance of fetal lung fluid. Initiation of empiric antibiotic therapy for possible early-onset sepsis is usually recommended until negative blood cultures for 48 hours. The aim of this study was to compare outcomes of infants with TTN managed with a risk-factor-based restrictive antibiotic use policy.

Methods: A single institution retrospective study was conducted on full-term infants admitted with TTN from January, 2008 to December, 2013. Infants were stratified into two groups based on whether they received or did not receive antibiotics. The decision to administer antibiotics depended upon the covering physician at admission. The clinical and laboratory outcomes were evaluated between two groups.

Result: A total of 98 full-term infants diagnosed with TTN were admitted to the neonatal intensive care unit; of them 39 (39.8%) received and 59 (60.2%) did not receive antibiotics. Physicians had tendency to start antibiotics in patient with mild-to-moderate chest retraction, need oxygen therapy, high white blood cell count, segmented neutrophil and positive C-reactive protein. All of them had negative blood cultures, no readmission, and no late-onset sepsis. The duration of hospital stay was longer in patients received antibiotics group (10.7±3.0 days vs. 9.0±4.4 days, $P=0.04$).

Conclusion: This study suggests that empiric antibiotic therapy may not be recommended for full-term infants with classic TTN without perinatal risk factors. With the application of strict criteria for classic TTN and the close observation, the empiric use of antibiotics may be avoidable.

Key Words: Transient tachypnea of the newborn, Antibiotics

Received: 21 October 2014

Revised: 07 November 2014

Accepted: 17 November 2014

Corresponding to: Myo Jing Kim, M.D., Department of Pediatrics, Dong-A University College of Medicine, 1,3-ga, Dongdaesin-dong, Seo-gu, Busan 602-714, Korea

Tel: +82-51-240-5124, Fax: +82-51-242-2765

E-mail: neonate.kr@gmail.com

This paper was supported by a Dong-A University Research Fund

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

신생아 일과성 빈호흡(transient tachypnea of the newborn, TTN)은 태아 폐포액의 흡수가 부적절하거나 지연되어서 생기는 폐부종에 의해 발생하는 질환이다.¹ 주로 만삭아나 후기 조산아에서 흔히 발생하며,² 만삭아 1,000명당 5.7명의 발생 빈도를 보인다.¹ 남아, 미숙아, 분만 진통 없이 제왕절개로 출생한 아기, 당뇨병 또는 친식 산모의 아기, 주산기 가사를 경험한 아기에서 좀 더 흔히 발생한다.^{3,4} 임상 증상은 출생 시 혹은 직후에 빈호흡, 흉부 함몰, 비익 확장, 신음 소리 등을 보이며 일반적으로 48-72시간에 자연 소실되지만 5일까지 지속되기도 한다. 치료는 산

소 투여, 장관 영양 보류와 같은 보조적 방법이다.^{1,4} 하지만 TTN의 초기 증상은 신생아 폐혈증, 폐렴과 같은 감염증과 감별되지 않으므로 많은 TTN 환자들이 혈액 배양 검사 결과가 음성으로 확인되는 시점인 출생 24-48시간 동안 경험적 항생제 치료를 받게 된다.¹ 하지만 경험적 항생제 사용에 따른 호흡기 예후에 대한 보고는 많지 않다. 이에 저자들은 신생아 일과성 빈호흡 환자에서 경험적 항생제 사용에 따른 신생아기 단기 예후를 비교하여 경험적 항생제 사용의 필요성 여부를 알고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상

2008년 1월부터 2013년 12월까지 동아대학교병원 신생아 집중 치료실에 입원하였던 환아들 중 퇴원 시 최종 진단명이 TTN이었던 환아들을 대상으로 의무기록지를 통해 후향적으로 조사하였다. TTN은 임상 증상과 흉부 방사선 검사결과에 따라 다음과 같은 경우 연구 대상으로 하였다: i) 제태연령 37주 이상, ii) 출생 후 6시간 이내 발생한 호흡 곤란(빈호흡 >60회/분, 신음소리, 비익확장, 흉부 함몰), iii) 전형적인 흉부 방사선 소견(양측 폐문부에서 방사되는 선상 울혈, 폐엽간 또는 늑막 삼출액). 다음과 같은 경우는 연구에서 제외하였다: 출생력에서 태변흡인이 있었던 76명, 빈호흡을 유발하는 기타 원인 동반이 있었던 16명, 신생아 지속성 폐고혈압지속증이 있었던 24명 및 선천성 폐렴 19명은 제외되었다.

경험적 항생제 사용 여부에 따라 대상 환아들은 경험적 항생제 사용군(ampicillin & gentamicin)과 경험적 항생제 비사용군으로 나누었다. 경험적 항생제 사용은 주산기 위험인자가 없고, 백혈구 수치, 미성숙 백혈구 비율, C-반응 단백의 수치가 정상이면 사용하지 않는 것을 원칙으로 하였으며, 산소 및 보조 치료에도 불구하고 증상이 악화되거나 임상 증상의 호전이 없는 경우 임상 의사의 판단에 따라 항생제 치료를 시작하였다. 항생제의 중단은 배양 검사 결과의 보고 'No growth at 2 days'에 따라 결정하였다.

2. 방법

신생아의 출생력과 관련하여 제태연령, 출생체중, 성별, 1분과 5분 아프가 점수, 분만 방법, 쌍생아 여부, 부당경량아 여부를 조사하였다. 산모력에서 산모의 나이, 임신력, 조기 양막 파수, 임상적 용모양막염, 임신성 고혈압, 임신성 당뇨 여부를 조사하였다. 임상 증상과 관련하여 입원 기간, 호흡기 증상(분당 호흡수, 흉부함몰 정도,⁵ 신음소리 정도), 산소 투여(목표 산소 포화도 90-95%), 비침습적 지속적 양압 환기 치료 여부 등을 조사하였다. 주요 검사실 소견으로 혈액에서 배양 검사, 분획을 포함한 백혈구 검사, C-반응 단백(CRP, cut-off 0.5 mg/dL)을 조사하였다.

모든 통계치는 평균±표준편차로 표기하였으며, SPSS for window 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석하였다. 모든 통계적 검정은 양측 검정을 하였으며, *P* 값이 0.05 미만인 경우에만 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다. 범주형 변수의 빈도와 비율의 비교는 Chi-square test (or Fisher's exact test)를 이용하였다. 독립집단인 두 군 사이의 평균 분석은 Student's *t*-test를 이용하였다.

결 과

1. 임상적인 특징

총 대상 환아 98명 중 경험적 항생제 사용군은 39명(39.8%), 경험적 항생제 비사용군은 59명(60.2%)으로 경험적 항생제를 사용하지 않은 경우가 더 많았다. 경험적 항생제 사용군의 평균 제태연령은 38.3±1.1주, 출생체중 3,271.9±534.3 g으로 비사용군의 평균 제태연령 38.3±1.0주, 출생체중 3,225.0±446.5 g과 차이가 없었다. 두 군(경험적 항생제 사용군 vs. 비사용군)의 출생력 비교에서 1분/5분 아프가 점수, 남아의 비율, 제왕절개분만, 부당경량아, 쌍생아 여부에서 차이가 없었으며, 산모력에서 산모의 나이, 초산모, 조기 양막 파수, 임상적 용모양막염, 임신성 고혈압, 임신성 당뇨 여부와 같은 주산기 위험 요인에서 의미 있는 차이는 없었다(Table 1).

2. 임상 증상

경험적 항생제 사용군은 비사용군에 비해 입원 초기 빈 호흡의 정도가 높은 경향을 보였으며(70.2±17.5회/분 vs. 64.5±13.2회/분, $P=0.07$), 중등도 이상의 흉부 함몰이 의미 있게 많았고(87.2% vs. 67.8%, $P=0.03$), 산소 치료를 필요로 하는 경우(89.7% vs. 71.2%, $P=0.04$)와 비침습적인 지속적 양압 환기 요법을 필요로 하는 경우(20.5% vs. 5.1%, $P=0.02$)가 의미 있게 많아, 입원 당시 호흡 증상이 더 심한 경우에 경험적 항생제 치료를 시작하고 있었다. 두군 모두에서 재입원하거나 후기 폐혈증이 동반되거나 사망한 경우는 없었다. 하지만 평균 입원 기간은 항생제 사용군이 비사용군에 비해 더 길었다(10.7±3.0일 vs. 9.0±4.4일, $P=0.04$)(Table 2).

3. 검사실 소견

두군 모두에서 혈액 배양 검사에서 양성인 경우는 없었으며, 이후 후기 폐혈증이 발생한 경우도 없었다. 다만 경험적 항생제 사용군에서 초기 백혈구 수치(21,015.6±7,917.4/

mm³ vs. 18,185.8±5,452.6/mm³, $P=0.04$), 다형핵 백혈구의 분율(71.1±9.3% vs. 66.3±11.2%, $P=0.03$)이 비사용군에 비해 높았고, CRP 수치(0.80±1.04 mg/dL vs. 0.28±0.59 mg/dL, $P<0.01$)와 CRP 양성율(cut-off 0.5 mg/dL, 46.2% vs. 11.9%, $P<0.01$)이 의미 있게 높았다 (Table 3).

고 찰

호흡 곤란은 신생아의 1%에서 발생하며, 호흡 곤란으로 입원하였던 신생아의 1/3이 TTN이라고 보고한 이전의 연

Table 1. Clinical characteristics of study subjects

	Antibiotics N=39 (%)	No antibiotics N=59 (%)	<i>P</i>
GA, weeks	38 ^{±2} ±1.1	38 ^{±2} ±1.0	0.85
Bwt, g	3,271.9±534.3	3,225.0±446.5	0.64
AS (1/5)	8.1±1.0/9.3±0.8	7.8±1.4/9.1±0.9	0.29
Male	24 (61.5)	35 (59.3)	1.0
Delivery			0.88
NSVD	16 (41.0)	26 (44.1)	
C/S	23 (59.0)	33 (55.9)	
SGA	2 (5.1)	4 (6.8)	0.76
Twin	0 (0)	4 (6.8)	0.15
Maternal age, yr	31.9±3.6	32.4±3.7	0.52
Primiparous	15 (38.5)	28 (47.5)	0.41
PROM	0 (0)	2 (3.3)	0.52
Clinical chorioam- nionitis	0 (0)	0 (0)	-
PIH	1 (2.6)	0 (0)	0.40
GDM	3 (7.7)	2 (3.3)	0.38

Abbreviations: N, number; GA, gestational age; Bwt, birth weight; AS, Apgar score; NSVD, normal spontaneous vaginal delivery; C/S, cesarean section; SGA, small for gestational age; PROM, premature rupture of membrane; PIH, pregnancy induced hypertension; GDM, gestational diabetes mellitus

Table 2. Clinical symptoms at admission

	Antibiotics N=39 (%)	No antibiotics N=59 (%)	<i>P</i>
RR, /minute	70.2±17.5	64.5±13.2	0.07
Chest retraction			0.03
None	5 (12.8)	19 (32.2)	
Mild-to-moderate	34 (87.2)	40 (67.8)	
Severe	-	-	
Grunting			0.79
None	26 (66.7)	43 (72.9)	
With stimulation	7 (17.9)	8 (13.6)	
Continuous	6 (15.4)	8 (13.6)	
Oxygen therapy	35 (89.7)	42 (71.2)	0.04
CPAP	8 (20.5)	3 (5.1)	0.02
Hospital duration, days	10.7±3.0	9.0±4.4	0.04
Readmission	0	0	-
Late sepsis	0	0	-
Death	0	0	-

Abbreviations: N, number; RR, respiratory rate; CPAP, continuous positive airway pressure

Table 3. Laboratory findings at admission

	Antibiotics, N=39	No antibiotics, N=59	<i>P</i>
Positive B/C	0	0	-
WBC, /mm ³	21,015.6±7,917.4	18,185.8±5,452.6	0.04
Segment neutrophil, %	71.1±9.3	66.3±11.2	0.03
CRP, mg/dL	0.80±1.04	0.28±0.59	<0.01
Positive CRP, %	46.2	11.9	<0.01

Abbreviations: N, number; B/C, blood culture; CRP, C-reactive protein

구 결과처럼 TTN은 신생아 집중치료실에서 흔히 접하는 질환이다.^{1,6} 정확한 병태 생리에 대해 알지 못하고, 일차적으로 출생 후 태아 폐포액의 흡수 지연과 관련된 것으로 알려져 있다.^{1,7} 하지만 TTN의 초기 임상 증상은 신생아 호흡 곤란 증후군, 폐렴, 신생아 폐고혈압 지속증, 신생아 폐혈증과 감별이 어려우므로 감별 진단을 위한 영상학적 검사, 혈액 검사, 경험적 항생제 사용과 같은 진단적, 치료적 부담이 발생하게 된다. 신생아 폐혈증은 비특이적인 임상 증상을 보이고, 매우 다양한 방식으로 표현되며, French 등⁸은 중증의 폐혈증의 경우 호흡기 증상 보다는 수유 곤란과 청색증 등과 더 관련이 있었다고 보고하였다. 따라서 폐혈증의 확진은 임상 증상을 동반하면서 혈액 배양 검사에서 원인 균을 동정하는 것이다. 하지만 혈액 배양 검사의 보고는 일반적으로 48시간, 경우에 따라 더 많은 시간을 필요로 하여 배양 검사 결과를 확인할 때까지 경험적 항생제를 사용하게 된다. 반면, 항생제의 사용은 위장관의 정상적인 균총의 변화를 가져오고, 정상적인 면역 체계를 변화시키고, 병원균의 집락화와 관련되므로 임상의는 경험적 항생제를 사용할 때 필요성 여부를 항상 고민하게 된다.⁹ Costa 등¹⁰은 TTN과 폐렴의 초기 감별이 어렵기 때문에 감염증이 아니라는 것을 완전히 확인하기 위해, 혈액 배양 검사가 음성임을 확인하고, 다른 생화학 검사와 임상 증상이 호전될 때까지 경험적 항생제를 사용하여야 한다고 하였다. 하지만 Salama 등¹¹은 전형적인 TTN 환자에서 경험적 항생제를 사용하는 경우 항생제 사용 자체와 관련된 균혈증의 위험이 있고, 오히려 입원 기간만 더 증가시키므로, 환자 감시를 집중적으로 하면서 제한적으로 항생제를 사용하는 것이 더 유의하다고 하였다. 본 연구에서 임상의들은 입원 시 환자의 호흡 곤란 증상이 더 심하고, 산소 치료나 비침습적 지속적인 양압 환기를 필요로 하는 경우, 혈액 검사에서 백혈구 수치와 다형핵 백혈구 비율이 높고, CRP 양성인 경우에 주산기 위험 인자에 관계없이 더 많이 경험적 항생제를 사용하는 경향을 보였다. 하지만 결과적으로 경험적 항생제 사용군과 비사용군 모두에서 사망하거나 혈액 배양 검사 양성인 경우는 없었으며, 이후 재입원하거나 후기 폐혈증을 보인 경우도 없었다. 다만 경험적 항생제 사용군에서 오히려 입원 기간이 비사용군에 비해 의미 있게 길었다. 하지

만 입원 당시 호흡 증상의 심한 정도를 경중(84명), 중등중(14명), 중증(0명)으로 나누었을 때¹² 중등중의 경우 경중에 비해 입원 기간이 상대적으로 길었으므로(12.1 ± 4.7 일 vs. 9.3 ± 3.7 일, $P=0.05$), 입원 기간의 차이는 단지 경험적 항생제의 사용에 의한 것이라기 보다는 호흡 증상의 심한 정도에 따른 결과일 것으로 생각된다.

따라서 전형적인 TTN 환자에서 일상적인 경험적 항생제의 사용은 별 이점이 없어 보이며, 주산기 위험 인자에 근거한 제한된 항생제 사용과 적극적인 환자 감시가 우선되어야 할 것이다.

본 연구는 단일 기관에서 시행된 것으로 연구 대상 환자가 제한적이며, 임상의의 판단에 따라 치료 방침이 달랐을 수 있으며, 일부 진단명의 혼란이 있었을 가능성도 있다는 제한점이 있다. 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 주산기 위험 인자에 근거한 제한된 항생제 사용의 지침에 따른 효과에 대한 전향적인 연구가 필요하리라 생각된다.

References

- 1) Jalal M, Abu-Shaweesh JM. Respiratory disorders in preterm and term infants. In Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors, Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine : diseases of the fetus and infant. 9th ed. St. Louis: Elsevier Mosby, 2010:1162-3.
- 2) Clark RH. The epidemiology of respiratory failure in neonates born at an estimated gestational age of 34 weeks or more. *J Perinatol* 2005;25:251-7.
- 3) Takaya A, Igarashi M, Nakajima M, Miyake H, Shima Y, Suzuki S. Risk factors for transient tachypnea of the newborn in infants delivered vaginally at 37 weeks or later. *J Nippon Med Sch* 2008;75:269-73.
- 4) Lewis V, Whitelaw A. Furosemide for transient tachypnea of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1:CD003064.
- 5) Downes JJ, Vidyasagar D, Boggs TR Jr, Morrow GM 3rd. Respiratory distress syndrome of newborn infants. I. New clinical scoring system (RDS score) with acid-base and blood-gas correlations. *Clin Pediatr* 1970;9:325-31.
- 6) Welty S, Hansen TN, Corbet A. Respiratory distress in the preterm infant. In Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. *Avery's diseases of the newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:697-9.

- 7) Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006;30:34-43.
- 8) French GL. Clinical impact and relevance of antibiotic resistance. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57:1514-27.
- 9) Weintraub AS, Cadet CT, Perez R, DeLorenzo E, Holzman IR, Stroustrup A. Antibiotic use in newborns with transient tachypnea of the newborn. *Neonatology* 2013;103:235-40.
- 10) Costa S, Rocha G, Leitão A, Guimarães H. Transient tachypnea of the newborn and congenital pneumonia: A comparative study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:992-4.
- 11) Salama H, Abughalwa M, Taha S, Sharaf N, Mansour A. Transient tachypnea of the newborn: Is empiric antimicrobial therapy needed? *J Neonatal Perinatal Med* 2013;6:237-41.
- 12) Ma XL, Xu XF, Chen C, Yan CY, Liu YM, Liu L, et al. National Collaborative Study Group for neonatal Respiratory Distress in Late Preterm or Term Infants. Epidemiology of respiratory distress and the illness severity in late preterm or term infants: a prospective multi-center study. *Chin Med J* 2010;123:2776-80.

= 국 문 초 록 =

목적: 신생아 일과성 빈호흡은 폐포액의 흡수 지연으로 발생하는 호흡기 질환이다. 하지만 초기 호흡 곤란 증상은 신생아 폐혈증과의 감별이 힘들기 때문에 혈액 배양 검사가 음성으로 확인되는 48시간 가량 경험적 항생제를 흔히 사용하게 된다. 저자들은 신생아 일과성 빈호흡 환자에서 경험적 항생제 사용에 따른 단기 예후를 비교하고 제한적 항생제 사용을 제안하고자 하였다.

방법: 2008년 1월부터 2013년 12월까지 동아대학교병원 신생아 집중 치료실에 입원하였던 환아들의 의무기록지를 이용하여 후향적으로 조사하였다. 전형적인 신생아 일과성 빈호흡 환자들을 경험적 항생제 사용군과 비사용군으로 구분하여 임상적, 검사실적 단기 예후를 비교하였다. 경험적 항생제의 사용은 입원 시 담당 임상사의 판단에 따랐다.

결과: 대상 환아는 98명이었고, 이 중 39명(39.8%)는 경험적 항생제 사용군이고, 59명(60.2%)는 비사용군이었다. 임상 의들은 중등도 이상의 흉부함몰이 있거나 산소 치료를 필요로 하는 경우, 초기 혈액 검사에서 백혈구 수치와 다형핵 백혈구 비율이 높은 경우, CRP 양성인 경우에 경험적 항생제를 더 많이 사용하고 있었다. 두군 모두에서 주산기 위험 요인의 차이는 없었으며, 혈액 배양 검사에서 양성인 경우는 없었고, 재입원하거나 후기 폐혈증을 보인 경우도 없었다. 다만 경험적 항생제 사용군의 경우 입원 기간이 더 길었다(10.7 ± 3.0 일 vs. 9.0 ± 4.4 일, $P=0.04$).

결론: 주산기 위험 인자가 없는 전형적인 신생아 일과성 빈호흡 환자에서 경험적 항생제의 일반적인 사용은 별 이점이 없어 보이며, 주산기 위험 인자에 근거한 제한된 항생제 사용과 적극적인 환자 감시가 우선되어야 할 것이다.

중심 단어: 신생아 일과성 빈호흡, 항생제