Korean Journal of Pediatrics Vol. 51, No. 7, 2008
DOI : 10.3345/kjp.2008.51.7.713
■ Original article : Clinical study ■

중증 태변흡입증후군의 임상적 특성

서울대학교 의과대학 소아과학교실

최창원 · 김병일 · 이현주 · 정경은 · 심규홍 · 임인숙 · 이진아 · 김이경 · 김한석 · 최중환

= Abstract =

Clinical characteristics of severe meconium aspiration syndrome

Chang Won Choi, M.D., Beyong Il Kim, M.D., Hyun Ju Lee, M.D.
Kyoung Eun Joung, M.D., Gyu Hong Shim, M.D., In Suk Lim, M.D., Jin-A Lee, M.D.
Ee-Kyung Kim, M.D., Han-Suk Kim, M.D., and Jung-Hwan Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : This study aims to describe the clinical characteristics of severe meconium aspiration syndrome (MAS) which required mechanical ventilation over 48 h and to delineate the progress of respiratory failure and radiographic findings in severe MAS.
Methods : Twelve infants admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of the Seoul National University Bundang Hospital diagnosed with severe MAS from January 2004 to July 2007 were analyzed retrospectively.
Results : The presence of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) is the only independently significant risk factor for a longer hospital stay and longer duration of mechanical ventilation. Surfactant replacement therapy (SRT) was not randomized but only performed in infants with radiographic findings for respiratory distress syndrome (RDS). In the presence of radiographic findings for RDS, the duration of high-frequency oscillatory ventilation was significantly longer. PPHN developed in 8 infants (75%). The PPHN group had a significantly longer duration of mechanical ventilation. All infants who received SRT showed radiographic improvement within 12 h, but there was no significant change in the severity score during the same period. Infants without the PPHN complications showed significant decrease in the severity score within 12 h after SRT, whereas infants with PPHN complications did not.
Conclusion : The clinical course of severe MAS differed significantly depending on the development of PPHN. SRT conferred radiographic improvement in infants who showed radiographic findings for RDS, but did not influence the clinical course of MAS significantly. **(Korean J Pediatr 2008;51:713-721)**

Key Words : Meconium aspiration syndrome, Surfactant replacement therapy, Persistent pulmonary hypertension of the newborn

서 론

태변흡입증후군(meconium aspiration syndrome, MAS)은 만삭아와 과숙아에서 발생하는 호흡 부전과 사망의 주된 원인 중의 하나이다. MAS는 양수가 태변으로 착색되어 있는 상태에서 태어난 신생아가 호흡곤란을 보일 때 이를 설명할 수 있는 다른 원인이 없는 경우로 정의 된다[1]. 보고마다 다르지만 일반적으로 태변이 착색되어 있는 양수로부터 태어난 신생아의 약 1.7-35.8 %에서 MAS가 발생하는 것으로 알려져 있다[1]. 중증 MAS는 일반적으로 기계 환기요법을 48시간 이상 필요로 하는 경우로 정의되고 신생아 지속성 폐동맥 고혈압(persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN)이 흔히 동반 된다[1]. MAS의 병태생리는 복합적인데 태변으로 인한 기도 폐쇄, 화학적 폐렴, 폐혈관의 수축, 폐표면 활성제(surfactant)의 불활성화 및 보체의 활성화 등이 발병에 관여하는 것으로 알려져 있다[1, 2]. 중증 MAS는 주산기 사망을 초래할 수 있으며 치사율이 2.5-4.8% 정도로 보고되고 있다[3, 4]. 국내에서의 MAS에 대한 보고는 있어왔지만 치사율이 높아 임상적으로 문제가 되는 중증 MAS의 임상양상에 대한 구체적인 보고는 없는 상태이다[5-9].

또한 태변에 의한 폐표면 활성제의 불활성화가 MAS로 인한 호흡 부전의 중요한 기전 중의 하나라는 사실이 알려지면서

Received : 25 March 2008, Accepted : 20 June 2008
Address for correspondence : Beyong Il Kim, M.D.
Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital, Gumi-dong 300, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, 463-707, Korea
Tel : +82.31-787-7282, Fax : +82.31-787-4054
E-mail : beyil@snu.ac.kr
The content of this paper was presented in 57th Annual Autumn Meetings of the Korean Pediatrcs Society in Seoul, Korea, October 19-21, 2007 and 15th Congress of the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies (FAOPS) in Nagoya, Japan, May 20-24, 2008

MAS의 치료에 폐표면 활성제가 고려되기 시작되었고[10-12], 최근의 메타분석에 의하면 MAS에서 폐표면 활성제의 투여는 입원기간과 extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)를 필요로 하는 중증 호흡 부전을 감소시키는 것으로 알려져 있다[13]. 국내에서는 최근 Shon 등[14]이 MAS에서 폐표면 활성제의 투여가 산소화(oxygenation)를 유의하게 향상시켰다고 보고한 바가 있지만 이 연구에서 PPHN이 발생하였던 경우가 15명 중 2명에 불과하였던 것으로 보아 대부분 중등도 이하 중증도의 MAS를 대상으로 하였던 것으로 보인다.

따라서 본 연구에서는 중증 MAS를 대상으로 임상적 특성, 시간의 경과에 따른 호흡부전의 변화 및 폐표면 활성제 투여 전후의 호흡부전 정도와 방사선 영상 소견의 변화를 의무기록의 열람을 통한 후향적인 분석을 통해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2004년 1월부터 2007년 4월까지 적어도 48시간 이상의 기계환기요법을 필요로 했던 중증 MAS로 분당서울대학교병원 신생아중환자실에 입원하였던 12명의 신생아들이 연구대상이었다. 12명의 신생아들은 모두 외부병원에서 태어난 후 호흡곤란으로 본원으로 전원된 경우로 이중에 선천성 기형이 있었던 경우는 없었다. MAS의 진단은 Dargaville 등[4]이 기술한 바와 같이 1) 태변착색된 양수, 2) 분만 직후 또는 출생 초기에 발생한 호흡곤란, 3) MAS에 합당한 흉부 방사선 영상 소견 또는 분만 직후 또는 출생 초기에 성대 이하 부위에서의 태변의 발견이 모두 있는 경우로 하였다. MAS에 합당한 흉부 방사선 영상 소견은 과팽창을 동반한 미만성의 비대칭적인 고르지 못한 침윤들(diffuse asymmetric patchy infiltrates with hyperinflation)이 있는 경우로 하였다. 본 연구에서는 중증 MAS만을 연구대상으로 하였는데, 일반적으로 MAS의 중증도를 분류할 때 FiO_2 0.4 이하의 산소를 48시간 미만으로 필요로 했던 경우를 경증, FiO_2 0.4 이상의 산소를 48시간 이상으로 필요로 했던 경우를 중등증, 기계 환기요법을 48시간 이상으로 필요로 했던 경우를 중증이라고 한다[1].

2. 방 법

12명의 중증 MAS 환아들의 임상적 특성과 시간의 경과에 따른 호흡 부전 정도의 변화를 살펴보고 이를 호흡곤란증후군(respiratory distress syndrome, RDS)에 합당한 흉부 방사선 영상 소견의 동반여부와 PPHN의 발생여부에 따라 비교하여 보았다. 호흡 부전의 정도는, 모든 대상 환아들에서 동맥도관이 설치되었던 것은 아니므로 PaO_2 값을 알아야만 구할 수 있는 산소화지수(oxygenation index) 대신에 Ballard 등[15]이 고안한 mean airway pressure (MAP)와 FiO_2의 곱으로 정의되어지는 단순화된 중증도 점수(simplified severity score)를 사용하여 수치화하였다. 부적절하게 과다한 산소가 투여되는 경우가 아니라면 중증도 점수 3.5는 oxygenation index 5-9 정도에 해당되는 것으로 알려져 있다[15]. PPHN은 동맥관(ductus arteriosus) 전후의 산소포화도 차이가 10% 이상일 때 의심하였고 12시간 이내에 심에코 검사를 시행하여 난원공 또는 동맥관을 통한 우좌단락의 유무를 확인함으로써 확진하였다. PPHN이 의심되거나 확진된 경우에 산소포화도를 90% 이상으로 유지하기 위하여 FiO_2 0.6 이상의 산소가 필요했던 경우에는 일산화질소(nitric oxide, NO)가 투여되었다. 폐표면 활성제(Surfacten, Mitsubishi Pharma Co., Osaka, Japan)의 투여는 현행 우리나라 건강보험심사평가원의 폐표면 활성제 투여 인정 기준에 따라 RDS에 합당한 흉부 방사선 영상 소견, 즉 1) 미만성 과립상 음영 증가, 2) total whiteout, 3) 공기-기관지 음영이 있는 경우에만 시행되었다. 폐표면활성제 투여방법은 일반적인 방법으로, 즉 Surfacten™ 1 vial을 4 mL의 생리식염수에 용해시켜 4 mL/kg (120 mg/kg)를 bolus로 투여하거나 폐 세척 방법으로 투여하였다. 폐 세척은 Surfacten™ 1 vial을 20 mL의 생리식염수로 용해시켜 만든 희석액을 한번에 2 mL/kg씩 bolus로 투여하고 산소포화도가 90% 이상으로 회복될 때까지 충분한 도수 환기를 가한 후 다시 흡인해내는 동작을 총 4회 반복하는 방법으로 시행하였다(결국, 총 8 mL/kg [48 mg/kg]의 희석액이 사용). 기계 환기요법은 먼저 고식적 환기기(SIMV plus pressure support mode)가 사용되었는데 기계 환기요법에도 불구하고 산소포화도를 90% 이상으로 유지하기 위해 FiO_2 0.6 이상의 산소가 필요하거나 $PaCO_2$가 60 mmHg 이상이거나 동맥혈 pH가 7.25 미만이었던 경우에는 고빈도진동환기기(high-frequency oscillatory ventilator)가 사용되었다.

3. 통계적인 방법

통계적 분석은 SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.)를 사용하였다. 범주형 변수들은 백분율 값으로 나타내었고 Chi-square test와 Fisher's exact test를 이용하여 비교하였다. 연속변수들은 Mann-Whitney U test를 이용하여 비교하였다. 시간의 경과에 따른 중증도 점수의 변화를 비교하기 위해서 repeated measure ANOVA test를 사용하였고 한 시점 전후의 중증도 점수의 변화를 비교하기 위해서는 paired t-test를 사용하였다. 입원기간과 총 기계 환기요법 적용기간에 독립적으로 영향을 미치는 인자들을 분석하기 위해서 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. *P*-value가 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의하다고 하였다.

결 과

1. 인구학적 및 임상적 특성

대상 환아는 모두 12명으로 모두 외부에서 출생한 신생아였고 출생 시 평균 재태기간은 40^{+5}주였다. 12명 중 5명이 산전 태아감

시에서 태아곤란으로 응급 제왕절개술로 출생하였고, 7명은 정규 제왕절개술 또는 질식분만으로 출생하였다. 이들 중 2명이 분만장에서 적절한 기도삽관으로 태변흡입이 시행되었다. 12명 중 8명에서 RDS에 합당한 흉부 방사선 영상 소견을 보여 폐표면 활성제를 평균 출생 후 4.3±2.4시간에 투여 받았고 이중에 5명은 bolus 방법으로 3명은 폐세척 방법으로 투여 받았다. PPHN은 8명에서 발생하였고 모두 NO를 투여 받았다. 공기누출증후군은 4명에서 발생하였지만 이중에 흉관 삽입이 필요했던 경우는 1명이었다. 신경학적 검사에서 이상 소견을 보인 경우는 없었고 1명에서 뇌 MRI에서 저산소성-허혈성 뇌 병증 소견을 보였으나 이 환아를 포함하여 10-49개월 동안의 추적관찰기간 동안 비정상적인 신경발달 결과를 보인 경우는 없었다. 그 밖의 특성들은 Table 1에 기술되어있다. 입원기간과 총 기계 환기요법 적용기간에 영향을 미치는 인자들을 분석하기 위해 Table 1에 기술되어있는 변수들을 모델에 포함시켜 로지스틱 회귀분석을 시행하였을 때, PPHN의 발생만이 긴 입원기간과(P=0.010) 긴 총 기계 환기요법 적용기간에(P=0.010) 독립적으로 영향을 미치는 인자였다.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients

Birth weight (g)	3,267±396 [2,730-3,920]
Gestational age (wk)	$40^{+5}\pm1^{+1}$ [38^{+5}-42^{+2}]
Male (%)	7 (58)
PROM (%)	0 (0)
Fetal distress (%)	5 (42)
1 min Apgar score	6±2 [2-9]
5 min Apgar score	8±2 [4-10]
Outborn (%)	12 (100)
Em C/S / El C/S / V/D (%)	5 (42)/3 (25)/4 (33)
Meconium aspiration at DR (%)	2 (17)
RDS (%)	8 (67)
SRT (%)/time (hr)	8 (67)/4.3±2.4 [1.5-8.0]
By bolus (%)/time (hr)	5 (42)/5.1±2.8 [1.5-8.0]
By lavage (%)/time (hr)	3 (25)/3.0±0.9 [2.0-3.5]
Pulmonary hemorrhage (%)	3 (25)
PPHN (%)	8 (67)
Hospital stay (d)	13±6 [7-26]
Mechanical ventilation (d)	5±3 [2-11]
HFOV (d)	3±3 [0-10]
SIMV (d)	2±1 [1-4]
NO (%)	9 (75)
NO (d)	3±4 [0-11]
Air leak (%)	4 (33)
Chest tube insertion (%)	1 (8)
HIE (%)	1 (8)
Abnormal neurodevelopmental outcome (%)	0 (0)

Data were presented as Mean±SD [minimum-maximum]
Abbreviations : PROM, premature rupture of membrane; Em, emergency; C/S, Caesarean section delivery; El, elective; V/D, vaginal delivery; DR, delivery room; RDS, radiographic findings of respiratory distress syndrome; SRT, surfactant replacement therapy; PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn; HFOV, high-frequency oscillatory ventilation; SIMV, synchronized intermittent mandatory ventilation; NO, nitric oxide; HIE, hypoxic-ischemic encephalopathy

2. 흉부 방사선 사진 상 RDS에 합당한 소견의 동반여부에 따른 임상적 특성 및 시간에 따른 호흡 부전의 정도

RDS에 합당한 방사선 영상 소견을 보였던 환아에서 고빈도진동환기기 적용기간이 유의하게 길었으나, 분만장에서의 태변 흡입여부를 포함한 그 밖의 특성들은 방사선 사진 상 RDS 소견의 동반 유무와 상관관계가 없었다(Table 2). 시간에 따른 호흡 부전을 보기위해 중증도 점수의 변화를 도식화하였을 때, RDS에 합당한 방사선 영상 소견이 동반되었던 환아에서 호흡부전이 더 심하고 더 오래 지속되는 것처럼 보였으나 제 2병일 전반부에 RDS에 합당한 방사선 영상 소견이 동반되었던 환아들에서 중증도 점수가 유의하게 높았던 것을 제외하고는 통계적인 유의성은 없었다(Fig. 1A).

3. PPHN의 발생여부에 따른 임상적 특성 및 시간에 따른 호흡 부전 정도 변화의 차이

PPHN이 발생한 환아들과 그렇지 않았던 환아들을 비교하였을 때 전자에서 태아곤란의 빈도가 유의하게 높았고 총 기계 환

Table 2. Differences in Clinical Characteristics by Radiographic Findings of Respiratory Distress Syndrome

	No RDS N=4	RDS & SRT N=8	P
Birth weight (g)	3,368±502	3,217±359	0.560
Gestational age (wk)	$40^{+5}\pm1^{+1}$	$40^{+6}\pm1^{+1}$	0.781
Male (%)	2 (50)	5 (63)	0.679
Fetal distress (%)	2 (50)	6 (75)	0.408
1 min Apgar score	7±0	6±2	0.567
5 min Apgar score	9±1	7±2	0.499
Em C/S / El C/S / V/D	1/1/2	4/2/2	0.638
Meconium aspiration at DR (%)	1 (25)	1 (13)	0.584
Pulmonary hemorrhage (%)	1 (25)	2 (25)	1.000
PPHN (%)	2 (50)	6 (75)	0.386
Hospital stay (d)	10±3	15±7	0.137
Mechanical ventilation (d)	3±1	6±4	0.086
HFOV (d)	0±0	4±3	0.032
SIMV (d)	3±1	2±1	0.265
NO (%)	2 (50)	7 (88)	0.157
NO (d)	2±2	4±4	0.239
Air leak (%)	2 (50)	2 (25)	0.386
Chest tube insertion (%)	1 (25)	0 (0)	0.140
HIE (%)	0 (0)	1 (13)	0.460

Data were presented as Mean±SD
Abbreviations : RDS, radiographic findings of respiratory distress syndrome; SRT, surfactant replacement therapy; Em, emergency; C/S, Caesarean section delivery; El, elective; V/D, vaginal delivery; DR, delivery room; PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn; HFOV, high-frequency oscillatory ventilation; SIMV, synchronized intermittent mandatory ventilation; NO, nitric oxide; HIE, hypoxic-ischemic encephalopathy

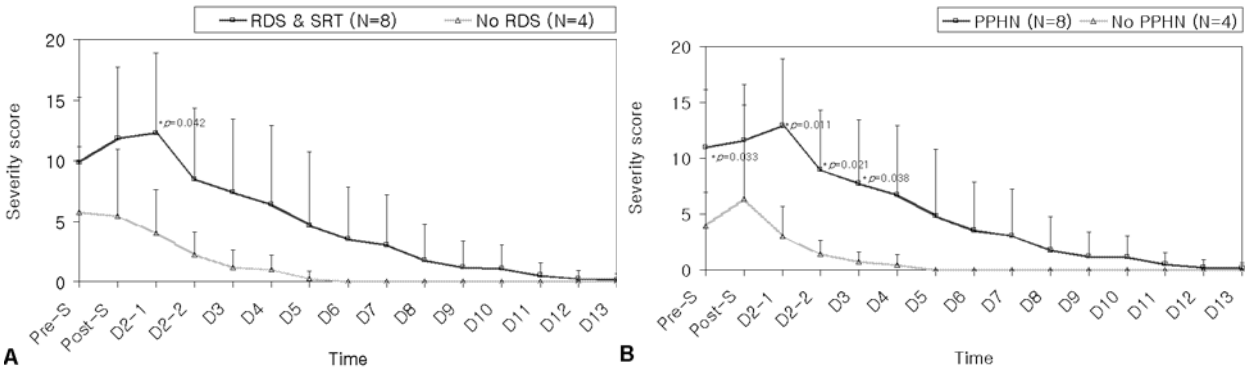

Fig. 1. Time course of severity score in infants with severe meconium aspiration syndrome as per the radiographic findings of respiratory distress syndrome (A) and persistent pulmonary hypertension of the newborns (B). Abbreviations : RDS, radiographic findings of respiratory distress syndrome; SRT, surfactant replacement therapy; PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn.

Table 3. Differences in Clinical Characteristics by Persistent Pulmonary Hypertension Newborns

	No PPHN N=4	PPHN N=8	*P*
Birth weight (g)	3,337±482	3,231±377	0.684
Gestational age (wk)	$40^{+3}\pm0^{+5}$	$41^{+0}\pm1^{+1}$	0.412
Male (%)	3 (75)	4 (50)	0.408
Fetal distress (%)	0 (0)	5 (63)	0.038
1 min Apgar score	7±1	6±2	0.201
5 min Apgar score	9±1	7±2	0.135
Em C/S / El C/S / V/D	0/2/2	5/1/2	0.105
Meconium aspiration at DR (%)	0 (0)	2 (25)	0.273
RDS & SRT (%)	2 (50)	6 (75)	0.386
Pulmonary hemorrhage (%)	0 (0)	3 (38)	0.157
Hospital stay (d)	9±2	16±6	0.053
Mechanical ventilation (d)	2±1	7±3	0.031
HFOV (d)	0±1	4±4	0.055
SIMV (d)	2±0	2±1	0.587
Air leak (%)	2 (50)	2 (25)	0.386
Chest tube insertion (%)	0 (0)	1 (13)	0.460
HIE (%)	0 (0)	1 (13)	0.460

Data were presented as Mean±SD
Abbreviations : PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn; Em, emergency; C/S, Caesarean section delivery; El, elective; V/D, vaginal delivery; DR, delivery room; RDS, radiographic findings of respiratory distress syndrome; SRT, surfactant replacement therapy; HFOV, high-frequency oscillatory ventilation; SIMV, synchronized intermittent mandatory ventilation; NO, nitric oxide; HIE, hypoxic-ischemic encephalopathy

기요법 적용기간이 유의하게 길었다. 분만장에서의 태변 흡입여부를 포함한 그 밖의 특성들은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3). 시간에 따른 호흡 부전의 정도의 변화를 보기 위해 시간에 따른 중증도 점수의 변화를 도식화하였을 때 PPHN이 발생한 환아들에서 PPHN 발생이 없었던 경우에 비해 제 3병일까지의 중증도 점수가 유의하게 높았다. 그 이후에는 두 군 간에 중증도 점수의 유의한 차이는 없었지만 PPHN이 발생한 환아들에서 호흡 부전이 더 오래 지속되는 것처럼 보였다(Fig. 1B).

4. PPHN의 발생여부와 RDS에 합당한 방사선 영상 소견의 동반여부에 따른 시간에 따른 호흡 부전 정도 변화의 차이

PPHN이 발생한 환아들에서 RDS에 합당한 방사선 영상 소견의 동반여부에 따른 시간에 따른 중증도 점수의 변화를 비교하였을 때, RDS에 합당한 방사선 소견이 동반되었던 환아들이 RDS 소견을 보이지 않았던 환아들에 비해 호흡 부전이 더 심하고 더 오래 지속되는 것처럼 보였지만 각 시점에서 두 군 간에 통계적으로 유의한 중증도 점수의 차이는 없었다(Fig. 2A). PPHN이 발생하지 않았던 환아들에서 흉부 방사선 상 RDS에 합당한 영상의 동반여부에 따른 시간에 따른 중증도 점수의 변화를 비교하였을 때, RDS의 소견으 보였던 환자에서 출생 첫 날의 호흡 부전이 더 심한 것처럼 보였으나, 두군 사이에 중증도 점수나 호흡 부전의 지속기간에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 2B).

5. 폐표면 활성제 투여 전후의 호흡 부전 정도의 변화

RDS에 합당한 방사선 영상 소견이 있어 폐표면 활성제를 투여 받은 경우에는 투여 전과 투여 6시간 후의 중증도 점수를 비교하고 RDS에 합당한 방사선 영상 소견이 동반되지 않아 폐표면 활성제가 투여되지 않았던 경우에는 입원 직후와 입원 12시간 후의 중증도 점수를 비교하였을 때, RDS의 방사선학적 소견을 보이며 PPHN이 발생하였던 환아들에서는 비록 통계적으로 유의하지는 않았지만 폐표면 활성제의 투여 후에도 호흡 부전의 정도가 계속 증가하는 양상을 보였고, 흉부 방사선 상 RDS 소견은 있으나 PPHN이 발생하지 않았던 환아들에서는 폐표면 활성제의 투여 후 호흡 부전의 정도가 유의하게 감소되었다(Fig. 3). 흉부 방사선 상 FDS 소견이 없어 폐표면 활성제를 사용하지 않았던 환아들에서는 PPHN의 발생여부와 상관없이 입원 직후와 입원 12시간 후 사이에 호흡 부전 정도의 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

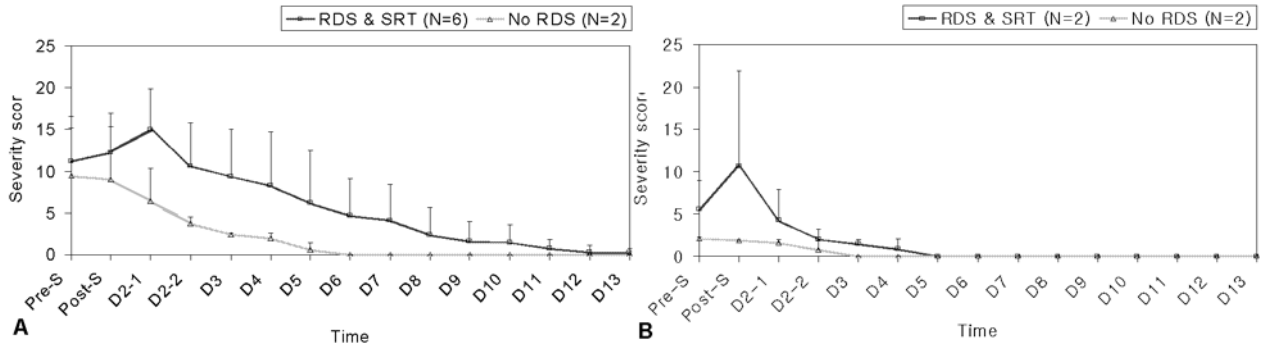

Fig. 2. Time course of the severity score as per the radiographic findings of respiratory distress syndrome in infants with severe meconium aspiration syndrome in infants complicated by persistent pulmonary hypertension of the newborn (A) and not complicated by persistent pulmonary hypertension of the newborn (B). Abbreviations : RDS, radiographic findings of respiratory distress syndrome; SRT, surfactant replacement therapy.

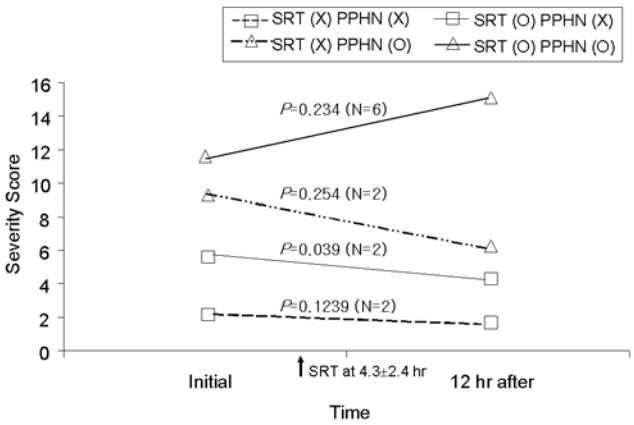

Fig. 3. The changes in severity score before and after the surfactant replacement therapy in infants with severe meconium aspiration syndrome accompanied by radiographic findings of respiratory distress syndrome due to persistent pulmonary hypertension of the newborn. Abbreviations : SRT, surfactant replacement therapy; PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn.

6. 폐표면 활성제 투여 전후의 흉부 방사선 영상 소견의 변화

RDS에 합당한 방사선 영상 소견이 있어 폐표면 활성제가 투여된 모든 환아들에서 투여방법에 관계없이 폐표면 활성제의 투여 후 방사선 영상 소견의 호전이 관찰되었다(Fig. 4). 특히 Fig. 4의 증례 3과 증례 4에서는 본원에 도착 직후에는 과팽창을 동반한 미만성의 비대칭적인 고르지 못한 침윤 등의 MAS의 특징적인 방사선 소견을 보였으나, 각각 2시간과 3시간 경과 뒤에는 RDS에 합당한 소견으로 변화되었다.

7. 폐표면 활성제 투여방법에 따른 호흡 부전 정도의 변화

폐표면 활성제를 투여 받은 8명의 환아들 중에서 5명에게는 폐표면 활성제가 일반적인 bolus 방법으로 투여되었고 나머지 3명에게는 폐 세척 방법으로 투여되었다. 이렇게 서로 다른 방법으로 폐표면 활성제를 투여 받은 환아들의 시간에 따른 중증도 점수를 비교하였을 때 두 군 간에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Fig. 5).

고 찰

본 연구에서 MAS의 입원기간, 총 기계 환기요법 적용기간에 독립적으로 영향을 미치는 인자는 PPHN의 발생여부이었다. PPHN이 발생한 환아들은 PPHN이 발생하지 않았던 환아들에 비해 호흡 부전의 정도가 심하고 그 지속기간도 길었다. 일반적으로 중증의 MAS는 PPHN을 동반하는 것으로 알려져 있다. PPHN은 주로 태변에 의한 폐 손상의 결과로 eicosanoids, endothelin-1, prostaglandin E2와 같은 혈관 활성 매개체들이 분비되어 폐혈관들이 수축함으로써 발생하는 것으로 알려져 있지만 일부는 자궁 내에서의 여러가지 스트레스에의 노출에 의해서도 발생할 수 있는 것으로 생각되고 있다[1]. 본 연구에서도 PPHN이 발생한 환아들에서 태아곤란의 빈도가 유의하게 높았던 반면 분만장에서의 기도삽관을 통한 태변흡입여부는 PPHN의 발생여부와 관계가 없었던 것으로 보아 MAS에서의 PPHN의 발생은 이미 자궁 내에서 받은 손상으로부터 기인할 가능성을 생각해볼 수 있으나 연구대상수가 적어 통계적인 힘이 부족하기 때문에 큰 의미를 두기는 어려울 것으로 보인다. 1970년대에만 해도 MAS은 출생 후에 첫 호흡을 시작할 때 구인두나 기관에 있는 태변이 흡인되어 발생하는 전적으로 출생 후의 사건인 것으로 인식되었다. 따라서 출생 직후에 구인두나 기관에 있는 태변을 철저히 제거해 주면 MAS의 발생을 막을 수 있을 것으로 기대하였다. 그러나 이러한 조치는 경증 또는 중등증의 MAS의 발생만을 감소시켰을 뿐, 정작 임상적으로 문제가 되는 중증 MAS의 발생은 감소시키지 못하였다[1, 2]. 따라서 흔히 PPHN을 동반하는 중증 MAS은 이미 출생 이전부터 시작될 가능성이 제기되었는데 출생 후 철저한 기도 청소를 시행하였음에도 불구하고 중증 MAS가 발생하여 사망한 환아들의 부검 소견에서 태반의 변화와 폐동맥의 근육층 비

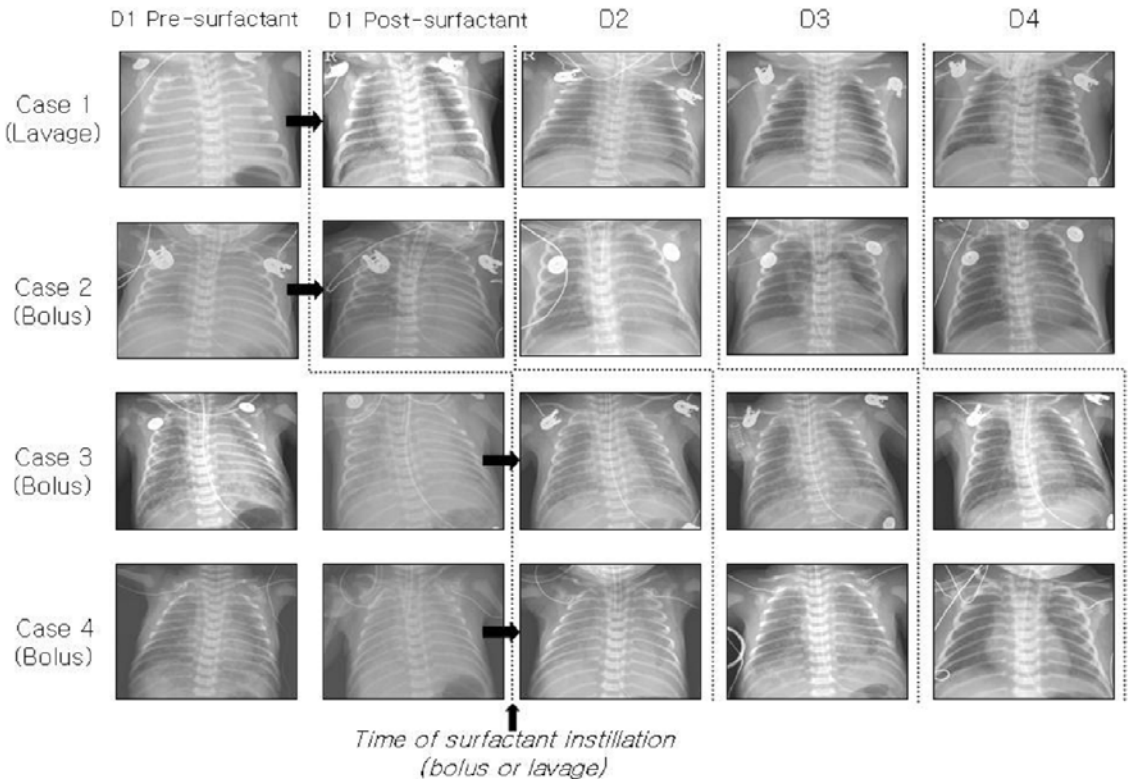

Fig. 4. Representative radiographic changes seen in the chest X-ray before and after the surfactant replacement therapy in infants with severe meconium aspiration syndrome accompanied by the radiographic findings of respiratory distress syndrome. In patients 3 and 4, it is noted that typical radiographic finding of meconium aspiration syndrome which is diffuse asymmetric patchy infiltrates with hyperinflation that was observed at the time of admission turned into diffuse granular opacities which is the typical radiographic finding of respiratory distress syndrome after several hours.

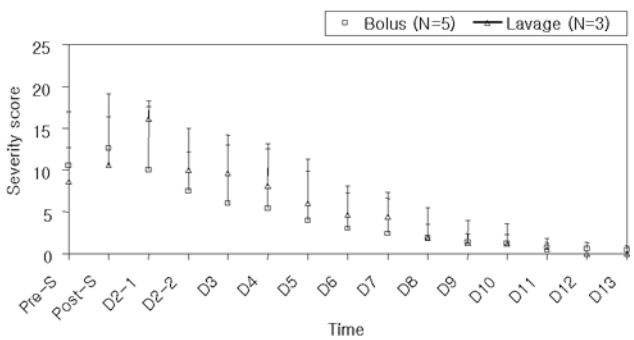

Fig. 5. Time course of severity score in infants with severe meconium aspiration syndrome treated with different methods of surfactant replacement therapy.

후 등이 관찰되어 태변으로 인한 손상은 이미 자궁 내에서부터 시작될 수 있음이 확인되었고[16, 17]. 동물실험에서도 자궁 내로 주입된 태변이 제대와 태반에 다발성 경색을 유발하여 태아사망을 초래할 수 있음이 확인되었다[18]. Altshuler 등[19]은 태변이 직접적으로 태아손상을 일으키는 기전으로 혈관 평활근에의 직접적인 손상, 태변에 포함되어있는 담즙 또는 autocoid 성분들에 의한 제대 또는 태반의 혈관수축으로 인한 허혈과 저산소증, 위와 같은 혈관 활성 물질들에 의한 태아의 폐, 뇌 등의 주요장기들에서의 혈관수축 등을 제시하였다. 요약하면 태변은 기존에 생각되었던 것 보다 훨씬 더 유해하고 이미 출생 전부터 태아에게 손상을 입힐 수 있는 것으로 보인다. 따라서 중증 MAS의 예방을 위해서는 적절한 산과적인 관리를 통해 태아의 안녕상태(well-being)를 유지시키는 것이 매우 중요할 것으로 생각된다.

Yeh 등[20]에 의하면 MAS 환아들의 흉부 방사선 영상에서 RDS에 합당한 방사선 영상 소견인 경화(consolidation) 또는 무기폐 소견이 보이는 경우 예후가 불량하다고 하였다. 그러나 다른 연구들에서는 이러한 연관성이 증명되지는 못하였다. 그렇지만 본 연구자들에게도 MAS 환아들의 입원 직후 또는 입원 후 수 시간 이내의 흉부 방사선 영상에서 RDS의 소견을 보이는 경우 호흡 부전이 더 심하고 오래 지속되는 것 같다는 임상적 인상(impression)이 있었기 때문에 본 연구에서 RDS에 합당한 방사선 영상 소견의 유무에 따라 임상적 특징 및 호흡 부전의 정도를 비교하여 보았다. 흉부 방사선 사진에서 RDS 소견을 보일 수 있는 이유로는 크게 두 가지를 들 수 있다. 첫째로는 태변 자체로 인한 폐장염(pneumonitis)인해 상기 방사선 영상 소견을 보일 수

있는데, 이는 태변에 의해 강력한 염증반응이 일어나면서 TNF-α, IL-1β, IL-8과 같은 염증성 cytokine들에 의해 폐실질의 손상과 혈관누출(vascular leakage)이 발생하여 출혈성 폐부종을 동반한 독성 폐장염이 초래될 수 있기 때문이다[2]. 본 연구에서도 12명 중 3명에서 폐출혈이 발생하였는데 이들 모두 흉부 방사선 영상에서 RDS에 합당한 소견을 보였다. 둘째로는 이미 잘 알려져 있듯이 태변은 폐표면 활성제를 불 활성화시킬 수 있기 때문에 실제적으로 이차성 RDS를 초래하여 상기 방사선 영상 소견을 보일 수 있다[21]. 본 연구에서 RDS 방사선 영상 소견을 보인 8명의 환아들은 모두 그렇지 않았던 환아들에 비해 호흡 부전이 더 심했고 더 오래 지속되었다. 이러한 차이는 MAS에서 호흡 부전의 정도와 기간에 가장 큰 영향을 주는 PPHN의 발생여부와 상관없이 관찰되었다. 또한 RDS에 방사선 영상 소견을 보인 환아들은 고빈도진동환기기 적용기간이 유의하게 길었다. 본 연구에서 고빈도진동환기기는 고식적 인공 환기기로는 적절한 산소화와 환기를 유지시키는 것이 불가능하였을 때 적용하였기 때문에 이 또한 이들에서 호흡 부전이 더 심했음을 시사해주는 소견이다. 이 환아들에서 RDS에 합당한 방사선 영상 소견을 보인 이유는 이들에서 태변에 의한 폐의 염증반응, 즉 폐장염이 더 심했기 때문이었을 가능성이 있다. 또한 이들에게는 모두 폐표면 활성제가 투여되었는데, 폐표면 활성제 투여 전후에 호흡 부전의 정도에는 유의한 차이가 없었지만 모든 경우에서 방사선 영상 소견은 뚜렷한 호전을 보였던 것으로 보아 이들에서 보였던 RDS의 소견은 부분적으로 태변으로 인한 폐표면 활성제의 비활성화 때문일 것으로 사료된다. 결국 MAS 환아의 초기 흉부 방사선 영상에서 RDS에 합당한 소견이 관찰되는 경우, 그것이 폐장염이 심해서이건 폐표면 활성제가 불활성화 되어서이건 그런 소견을 보이지 않는 환아들에 비해 상대적으로 더 심한 호흡부전을 겪게 될 것으로 예상된다. 한 가지 특기할 점은 Fig. 4의 증례 3과 증례 4에서와 같이 본원에 도착 당시에는 MAS에 특징적인 방사선 영상 소견인 과팽창을 동반한 미만성의 비대칭적인 고르지 않은 침윤들이 관찰되었지만 불과 두세 시간 후에는 RDS에 합당한 소견으로 변화되었던 경우가 있었다는 것이다. 이러한 관찰소견은 같은 MAS 환아에서도 질병의 경과에 따라 흉부 방사선 영상 소견이 달라질 수 있음을 보여준다. 이는 흉부 방사선 영상 소견만으로 MAS를 진단하는 데에는 주의가 필요함을 시사해준다.

MAS 치료의 한 부분으로서 폐표면 활성제의 투여에 대해서는 많은 논란이 있어왔지만 잘 계획된 두개의 무작위 배정 연구들에서 폐표면 활성제의 투여는 MAS에서 ECMO의 사용빈도와 기흉의 발생빈도를 감소시켰다[21, 22]. 그러나 사망률에는 유의한 차이를 보이지 않았다. 최근의 메타분석에 의하면 MAS에서 폐표면 활성제의 투여는 입원기간과 ECMO를 필요로 하는 중증 호흡 부전을 감소시키는 것으로 알려져 있다[13]. 본 연구에서는 RDS의 방사선 소견을 모든 환아들에게 폐표면 활성제를 사용하여 무작위 배정연구가 되지 못하였기 때문에 폐표면 활성제의 표과에 대한 분석은 가능하지 않다. 그러나 폐표면 활성제 투여 전후의 호흡 부전 정도를 비교하여 폐표면 활성제의 투여로 호흡부전의 유의한 개선의 여부를 관찰하였다. 특히 폐표면 활성제 투여 전후의 호흡 부전 정도에 중요한 영향을 미치는 것이 PPHN의 발생여부이므로 때문에 PPHN이 발생하지 않은 환아들에서 폐표면 활성제를 투여한 경우에서만 호흡 부전이 유의하게 호전된다면 이는 폐표면 활성제의 효과일 것으로 생각하고 연구를 시행하였다. 그 결과 PPHN이 발생하지 않은 환아들에서 폐표면 활성제의 사용후 호흡 부전은 유의하게 호전되었다. 폐표면 활성제를 투여 받지 않은 환아들에서도 같은 시기에 호흡 부전이 호전되는 경향을 보였지만 통계적으로 유의한 변화는 아니었다. 그러나 PPHN이 발생한 환아들에서는 폐표면 활성제 투여 후 오히려 호흡 부전이 악화되는 경향을 보이는 것으로 보아 PPHN이 발생하는 경우에는 이 자체가 환아들의 호흡 부전을 매우 심하게 악화시키기 때문에 폐표면 활성제의 투여로 인해 병태생리상 얻어질 수도 있는 호흡 부전의 호전이 임상적으로는 가려지게 된다고 볼 수 있다. 또한 본 연구에서는 폐표면 활성제를 투여 받은 모든 환아들에서 방사선 영상 소견의 호전이 관찰되었는데, 이는 이미 어느 정도의 폐표면 활성제 부족으로 인한 폐의 허탈(collapse)이 있었다는 증거이기도 하다. 그러나 이러한 방사선 영상 소견의 호전은 반드시 호흡 부전의 호전으로 이어지지는 않았다. 앞서 언급하였지만 PPHN이 발생하는 경우에는 방사선 영상 소견의 호전이 관찰되더라도 호흡 부전은 오히려 더 악화되는 모습을 보여주었다. 따라서 향후 MAS에서의 폐표면 활성제 투여의 효과를 검증하기 위한 임상연구들에서는 PPHN의 발생여부를 통계학적으로 적절히 통제하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 폐표면 활성제는 두 가지 방법, 즉 일반적인 bolus 방법 또는 폐세척 방법으로 투여되었다. 폐표면 활성제 폐세척은 흡인된 태변에 의한 기도폐쇄와 폐표면 활성제 불활성화를 최소화하고, MAS 환아들의 기도에서 발견되는 유해물질들(태변, 중성구, 염증매개물질, cytokine, 단백질, 부종액 등)을 제거하거나 희석하려는 목적을 가지고 몇 명의 연구자들에 의해 시도된 바가 있다[22, 23]. 이들의 연구에서 폐표면 활성제 폐 세척은 MAS 환아에서 산소화를 향상시켰고 기계 환기요법의 필요를 감소시켰다. 그러나 아직 폐표면 활성제 폐 세척의 효과에 대해선 논란이 많아 추가적인 연구가 필요한 상태이다[2]. 본 연구에서는 비록 연구대상 수가 적어 통계적인 힘은 부족하지만 폐표면 활성제의 투여방법에 따른 MAS의 임상경과의 차이는 관찰되지 않았다. 그러나 본 연구에서는 40-50 mL/kg 정도의 부피로 폐세척을 시행한 기존의 연구들[22-24]에 비해 8 mL/kg라는 상대적으로 작은 부피로 세척을 시행하였기 때문에 폐 세척 고유의 효과, 즉 태변을 포함한 유해물질들의 청소 또는 희석효과를 충분히 보지 못하였을 가능성이 있다[22-24]. 따라서 향후에는 더 큰 폐세척 부피를 사용한 비교연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

본 연구에서 모든 환아들은 입원기간의 차이는 있었지만 HFOV를 포함한 기계 환기요법과 NO만으로 MAS가 성공적으

로 치료되어 퇴원하였다. MAS의 치료에 NO가 사용되기 시작하면서 ECMO가 필요하게 되는 경우는 줄어들게 되었다[2]. 그러나 아직도 40% 정도의 MAS 환아들은 NO에 반응하지 않고 결국 ECMO를 필요로 하는 것으로 알려져 있다[25]. 본 연구에서도 NO를 투여했던 8명의 환아들 중 2명의 환아에서는 NO에 대한 효과가 그렇게 뚜렷하지 않았고 사용기간도 각각 10일, 11일로 비교적 길었다. 따라서 본 연구기관에서 ECMO가 치료의 한 옵션으로서 가능하였다면 이 두 명의 환아들이 그 대상이 되었을 것으로 생각된다.

얼마 전까지만 해도 48시간 이상의 기계 환기요법을 필요로 하는 중증 MAS의 사망률이 현저히 높았지만 최근에는 미국의 경우 NO, 고빈도진동환기기, ECMO 등의 치료들이 도입되면서 대부분의 병원에서 사망률이 7% 미만으로 감소하였고 몇몇 병원에서는 사망률이 거의 0%에 이르게 되었다[26]. 최근의 호주 및 뉴질랜드의 레벨 III 신생아중환자실들이 참가한 대규모 코호트 연구에서도 중증 MAS로 인한 사망률은 2.5% 정도인 것으로 알려져 있다[27]. 중증 MAS를 대상으로 한 본 연구에서도 치료 중 사망한 환아는 없었다. 따라서 MAS로 인한 사망률을 줄이기 위해서는 MAS가 의심되는 신생아들을 조기에 NO, 고빈도진동환기기와 같은 중증 MAS를 치료할 수 있는 충분한 장비와 인력이 갖추어져 있는 병원으로 이송하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

MAS의 궁극적인 예후는 폐질환으로서의 MAS 자체가 아니라 동반된 신생아 가사에 의해 결정되는 것으로 보인다[28]. MAS의 호흡기계 예후는 좋고 대부분 호흡기계 후유증을 남기지 않는다. 그러나 MAS의 생존자들에서는 뇌성마비와 신생아 경련의 발생빈도가 일반인에 비해 더 높은 것으로 알려져 있다[29]. MAS와 이러한 비정상적인 신경학적 결과 간의 인과관계에 대해서는 아직 논란이 많다[1]. 본 연구에서도 12명 중 5명(42%)의 환아들에서 산전 태아감시에서 태아곤란 소견이 있었고 이 중 1명에서 뇌 MRI에서 저산소성-허혈성 뇌병증 소견을 보였다. 따라서 MAS의 생존자들에 대해서는 퇴원 후에도 정기적인 신경발달학적 평가와 그에 따른 적절한 재활치료가 제공되어야 할 것으로 생각된다.

일반적으로 그 사회의 의료수준이 향상될수록 MAS의 발생은 감소하는 것으로 알려져 있다[27, 30]. 우리나라에는 아직 MAS의 전국적인 발생현황에 대한 구체적인 통계자료가 없다. 그러나 몇몇 국내 연구자들의 보고들을 종합하면 우리나라에서의 MAS의 발생이 적지 않은 것으로 보인다[6-9, 14]. MAS에 대한 적절하지 못한 치료는 곧 사망으로 이어지고 생존한다 하더라도 심각한 신경학적 결과를 초래할 수 있다. 따라서 MAS의 전국적인 발생과 그 결과에 대한 역학적인 연구가 시급하다. 또한 각 산부인과 병의원과 MAS에 대한 적절한 치료가 가능한 신생아중환자실 간의 긴밀한 진료협력 체계가 시급히 이루어져야 할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 : 본 연구에서는 48시간 이상의 기계 환기요법이 필요한 중증 태변흡입증후군(meconium aspiration syndrome, MAS)의 임상적 특성과 시간의 경과에 따른, 또한 폐표면 활성제 투여 전후의 호흡 부전 정도와 방사선 영상 소견의 변화를 분석해보고자 하였다.

방 법 : 2004년 1월부터 2007년 7월까지 분당서울대학교병원 신생아중환자실에 중증 MAS로 입원하였던 12명의 환아를 대상으로 후향적인 분석을 하였다.

결 과 : PPHN의 발생은 긴 입원기간과 긴 총 기계 환기요법 적용기간에 독립적으로 영향을 미치는 인자였다. 폐표면 활성제는 RDS의 방사선 영상 소견이 있었던 경우에만 투여되었다. RDS의 방사선 영상 소견이 있었던 8명(75%)의 환아들에서는 그렇지 않았던 경우에 비해 고빈도진동환기기 적용기간이 유의하게 길었다. PPHN은 8명(75%)의 환아들에서 발생하였고 이들은 PPHN이 발생하지 않았던 환아들에 비해 기계 환기요법 기간이 유의하게 길었다. 폐표면 활성제를 투여 받은 환아들은 투여 후 12시간 이내에 모두 방사선 영상 소견의 호전을 보였으나 같은 기간 동안 호흡 부전 정도의 유의한 변화는 관찰되지 않았다. PPHN이 발생하지 않은 환아들에서는 폐표면 활성제를 투여한 후 12시간 이내에 유의한 호흡 부전 정도의 감소가 관찰되었으나 PPHN이 발생한 환아들에서는 그렇지 않았다.

결 론 : 중증 MAS의 임상경과는 PPHN의 발생여부에 따라 유의한 차이를 보였다. RDS에 합당한 방사선 영상 소견이 동반되었던 환아들에서의 폐표면 활성제의 투여는 방사선 영상 소견의 호전을 가져왔지만 이들의 임상경과에는 유의한 영향을 주지 못하였다.

References

1) Cleary GM, Wiswell TE. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome. An update. Pediatr Clin North Am 1998;45:511-29.
2) Gelfand SL, Fanaroff JM, Walsh MC. Meconium stained fluid: approach to the mother and the baby. Pediatr Clin North Am 2004;51:655-67.
3) Lin HC, Su BH, Lin TW, Peng CT, Tsai CH. Risk factors of mortality in meconium aspiration syndrome: review of 314 cases. Acta Paediatr Taiwan 2004;45:30-4.
4) Dargaville PA, Copnell B. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. Pediatrics 2006;117:1712-21.
5) Lee C, Park KI, Lee JY, Han DG. A clinical observation of meconium aspiration syndrome. J Korean Pediatr Soc 1984;27:958-64.
6) Yoo CS, Kim MK, Lee K. A study of meconium aspiration syndrome. J Korean Pediatr Soc 1988;31:1425-31.

7) Kim DH, Ko DH, Woo YJ, Choi YY, Hwang TJ. Clinical observation of meconium aspiration syndrome: prognostic implication of early meconium suctioning. J Korean Pediatr Soc 1992;35:484-91.
8) Yoon YR, Kim JS, Kim MK, Kho SY, Lee SJ, Kim MJ, et al. Clinical observation of meconium aspiration syndrome: in relation to fetal heart rate monitoring. J Korean Pediatr Soc 1993;36:1656-62.
9) Yoon YH, Kim KA, Ko SY, Lee YK, Shin SM. Clinical observation of meconium aspiration syndrome and effect of suctioning through endotracheal intubation on prognosis of meconium aspiration syndrome. Korean J Pediatr 2007;50:959-64.
10) Greenough A. Surfactant replacement therapy for non-respiratory distress syndrome neonatal respiratory disease--research or clinical application? Eur J Pediatr 1995;154(8 Suppl 3):S2-4.
11) Moses D, Holm BA, Spitale P, Liu MY, Enhorning G. Inhibition of pulmonary surfactant function by meconium. Am J Obstet Gynecol 1991;164:477-81.
12) Cleary GM, Antunes MJ, Ciesielka DA, Higgins ST, Spitzer AR, Chander A. Exudative lung injury is associated with decreased levels of surfactant proteins in a rat model of meconium aspiration. Pediatrics 1997;100:998-1003.
13) El Shahed AI, Dargaville P, Ohlsson A, Soll RF. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term/near term infants. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD002054.
14) Shon SM, Lee BY, Kim CS, Lee SL, Kwon TC. The outcome of surfactant replacement therapy in above nearterm neonates with severe pulmonary disease. Korean J Pediatr 2007;50:1200-5.
15) Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, Martin RJ, Ballard PL, Merrill JD, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. N Engl J Med 2006;355:343-53.
16) Thureen PJ, Hall DM, Hoffenberg A, Tyson RW. Fatal meconium aspiration in spite of appropriate perinatal airway management: pulmonary and placental evidence of prenatal disease. Am J Obstet Gynecol 1997;176:967-75.
17) Burgess AM, Hutchins GM. Inflammation of the lungs, umbilical cord and placenta associated with meconium passage in utero. Review of 123 autopsied cases. Pathol Res Pract 1996;192:1121-8.
18) Wiswell TE, Peabody SS, Davis JM, Slayter MV, Bent RC, Merritt TA. Surfactant therapy and high-frequency jet ventilation in the management of a piglet model of meconium aspiration syndrome. Pediatr Res 1994;36:494-500.
19) Altshuler G. Hyde S. Clinicopathologic implications of placental pathology. Clin Obstet Gynecol 1996;39:549-70.
20) Yeh TF, Harris V, Srinivasan G, Lilien L, Pyati SSP. Roentgenographic findings in infants with meconium aspiration syndrome. JAMA 1979;242:60-3.
21) Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. Pediatrics 1996;97:48-52.
22) Lam BC, Yeung CY. Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome: a pilot study. Pediatrics 1999;103:1014-8.
23) Wiswell TE, Knight GR, Finer NN, Donn SM, Desai H, Walsh WF et al. A multicenter, randomized, controlled trial comparing Surfaxin (Lucinactant) lavage with standard care for treatment of meconium aspiration syndrome. Pediatrics 2002;109:1081-7.
24) Ibara S, Ikenoue T, Murata Y, Sakamoto H, Saito T, Nakamura Y et al. Management of meconium aspiration syndrome by tracheobronchial lavage and replacement of Surfactant-TA. Acta Paediatr Jpn. 1995;37:64-7.
25) Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhalational nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Lancet 1992;340:819-20.
26) Ballard RA, Hansen TN, Corbet A. Respiratory failure in the term infant. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. Avery's diseases of the newborn. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2005:705-22.
27) Dargaville PA, Copnell B. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. Pediatrics 2006;117:1712-21.
28) Miller MJ, Fanaroff AA, Martin RJ. Respiratory disorders in preterm and term infants. In: Fabaroff AA, Martin RJ, editors. Neonatal-perinatal medicine. 7th ed. St. Louis: Mosby Inc; 2002:1025-49.
29) Mazor M, Furman B, Wiznitzer A, Shoham-Vardi I, Cohen J, Ghezzi F. Maternal and perinatal outcome of patients with preterm labor and meconium-stained amniotic fluid. Obstet Gynecol 1995;86:830-3.
30) Yoder BA, Kirsch EA, Barth WH, Gordon MC. Changing obstetric practices associated with decreasing incidence of meconium aspiration syndrome. Obstet Gynecol 2002;99:731-9.