

중증 태변 흡인 증후군에서 인공 폐표면활성제 세정요법의 효과에 관한 비교 연구

연세대학교 의과대학 소아과학교실

이순민 · 김혜민 · 전지현 · 박민수 · 박국인 · 남궁란 · 이 철

= Abstract =

Effect of surfactant lavage in severe meconium aspiration syndrome

Soon Min Lee, M.D., He Min Kim, M.D., Ji Hyun Jeon, M.D., Min Soo Park, M.D.
Kook In Park, M.D., Ran Namgung, M.D. and Chul Lee, M.D.

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

Purpose : The surfactant dysfunction may play an important role in meconium aspiration syndrome (MAS). We aim to evaluate the effect of surfactant lavage in the treatment of term infants with MAS.

Methods : The medical records of 15 neonates with severe MAS admitted at Yongdong Severance Hospital from 2005 to 2007 were reviewed and analyzed. Seven infants with severe MAS necessitating mechanical ventilation underwent tracheo-bronchial lavage with 20 mL/kg of diluted (5.3 mg phospholipid/mL) surfactant saline suspension (Newfactan[®]). Data regarding clinical outcomes was assessed by comparison with 8 control infants with equally severe MAS retrospectively.

Results : In the lavage group, radiological improvement was evident after 6 hours of treatment. The duration of artificial ventilation and duration of hospital day were also significantly shorten in the lavage group compared with the control group. The mean oxygen index, mean ventilation index improved significantly within the first 6 hours after treatment. No differences were found in the incidence of major complications and mortality between the two groups.

Conclusion : The surfactant lavage seems to be an effective and safe method for treatment of severe MAS. A multicenter, large scaled randomized controlled trial is needed for further study. (Korean J Pediatr 2008;51:367-371)

Key Words : Bronchoalveolar lavage, Meconium aspiration, Pulmonary surfactant

서 론

태변 흡인 증후군은 주산기 질병 이환과 사망에 주요한 원인 질환으로, 태변이 기도 내로 흡인되어 폐 탄성도가 저하되고 기도 폐쇄가 초래되어 호흡 곤란과 저산소증이 발생하며, 방사선학적으로 불규칙한 음영 증가와 과도 환기 소견을 보인다¹⁾. 신생아에서 0.2-0.3%의 빈도로 발생하며, 태변 흡인 증후군을 보이는 환자의 약 1/3에서 기계호흡을 필요로 하는 것으로 알려져 있다²⁻⁴⁾.

태변 흡인 증후군은 흡인 된 태변으로 인해 기도 내에 염증 세포가 침윤하여 기계적 폐쇄를 일으키고, 혈관 수축 물질과 염증 매개 물질이 분비되고, 기도 내로 단백질이 유출되면서 폐표면

활성제가 비활성화 되어 초래되는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 태변을 구성하는 물질인 지질, 콜레스테롤, 담즙 염류, 빌리루빈, 혈액, 단백질 용해 효소 등이 1% 이상 폐포에 침착되면 type II 세포에 직접적으로 독성을 보이며 생리적 특성을 변화시켜 폐표면활성 기능을 억제시킨다⁶⁾.

따라서 고빈도 환기 요법, 질소 가스의 흡인과 더불어 폐표면활성제의 보충 및 세정요법 등의 새로운 치료 방법들이 시행되고 있으며, 이중 폐표면활성제의 세정요법은 희석한 폐표면활성제로 기도를 세정하여 독성 물질을 제거하고 잔존하는 폐표면활성제가 폐의 탄성도를 증가시키는 치료 효과를 보인다고 알려져 있다. Ogawa⁷⁾와 Lam과 Yeung⁸⁾이 희석한 인공 폐표면활성물질을 이용한 세정요법의 효과를 보고한 바 있으며 Cochrane 등⁹⁾은 동물 실험 모델을 통해 폐 기능 향상을 입증한 바 있다.

이에 저자들은 중증 태변 흡인 증후군으로 기계 호흡이 필요했던 환아들을 대상으로 인공 폐표면활성제 세정요법을 시행하고 그 효과를 비교 연구하고자 하였다.

Received : 1 October 2007, Accepted : 30 November 2007

Address for correspondence : Min Soo Park, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine
Yongdong Severance Hospital, 146-92 Dogok-dong, Kangnam-gu,
Seoul 135-720, Korea

Tel : +82.2-3497-3350, Fax : +82.2-3461-9473

E-mail : minspark@yumc.yonsei.ac.kr

대상 및 방법

1. 대상

2005년 3월부터 2007년 8월까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 신생아 중환자실에 기계 호흡을 필요로 하는 중증 태변 흡인 증후군으로 입원한 15명을 대상으로 하였다. 중증 태변 흡인 증후군은 분만 전 혹은 분만 중 태변을 배설한 증거를 보이며 성대 아래로 태변이 흡인된 증거가 분명하며, 임상적으로 다른 원인이 없이 호흡곤란 소견을 보이고 방사선학적으로 불규칙한 음영 침윤, 과도 환기 등을 보여 기계호흡이 필요로 하는 경우로 정의하였다. 대상은 만삭아이며 생후 24시간 이내에 진단 및 처치가 이루어진 경우로 한정하였다. 본 기관에서 인공 폐표면활성제(Newfactan[®], 유한양행, 서울, 대한민국) 세정요법을 시행한 이후인 2006년 12월부터 2007년 8월까지 입원하여 태변 흡인 증후군을 진단 받고 oxygen index가 15 이상 혹은 평균 기도압이 12 cmH₂O 이상인 환아를 대상으로 보호자의 동의 하에 세정요법을 시행한 7명을 세정요법 군으로 정하였고, 동일한 선별기준에 따라 2005년 3월부터 2006년 11월까지 입원한 환아를 후향적으로 조사하여 8명의 대조군을 정하였다. 중증 뇌병증이나 선천성 기형, 심장 질환이 있는 경우는 제외하였다.

2. 방법

기도 내 세정액은 인공 폐표면활성제를 20 mL/kg의 생리식염수로 희석하여 인지질 농도는 5.3 mg/mL, aliquot volume은 2.5 mL/kg로 만들어 8회 반복하여 사용하였다. 세정액은 비위관을 이용하여 삽관 된 기도 내로 주입되었으며, 지속적인 산소 포화도 모니터링을 통해 산소 농도의 저하 소견이 보이면 주입을 중단하였으며, 산소 농도가 회복될 때까지 Ambu를 이용하여 양압 환기를 시행하였다. 인공 폐표면활성제 투여는 수평으로 누워있는 환아를 좌횡와위(왼쪽 아래) 혹은 우횡와위(오른쪽 아래)로 변경하고 시행하였으며 20초간 폐가 충분히 확장될 수 있도록 양압 환기를 시행하였다. 이후 흡인은 8 Fr 관을 이용하여 적어도 10초 이상 깨끗해질 때까지 시행하고, 산소 포화도가 90% 이상 유지될 수 있도록 양압 환기를 간헐적으로 시행하였다. 대조군의 환아는 산소와 전형적인 양압 기계 환기치료를 받았다.

환아는 지속적인 산소 포화도와 혈압, 맥박의 관찰을 시행하였으며, 혈액 가스 검사는 세정요법 직전, 세정요법 후 1시간, 4시간 후에 시행하였으며, 이후 임상증상에 따라 조절하였고 흉부촬영은 세정요법 시행 직전과 시행 후 2시간, 6시간에 시행하였고 이후 증상에 따라 조절하였다. 세정요법 군은 세정요법 전과 6시간 후, 대조군은 세정요법 군과 통계학적 차이를 보이지 않는 유사한 시점에 두 군간의 호흡기 지표와 치료 경과 및 합병증을 비교 분석하였다. 호흡기 지표는 oxygen index (OI = given FiO₂ × mean airway pressure/PaO₂), 평균 기도압과 ventilation index (VI =

given ventilator rate × (peak airway pressure - positive end-expiratory pressure) × PaCO₂/1,000]를 확인하였다.

통계 분석을 SPSS 11.0을 이용하여 Mann-Whitney U test로 분석하였고 비율 검정은 Chi-square로 분석하였으며 P값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 분석하였다.

결과

1. 임상적 특성

총 15명의 환아들의 제태연령은 평균 40.0 ± 0.6주(37주-42주), 출생체중은 평균 3.35 ± 0.31 g (289-4.10)였고, 세정요법군과 대조군에서 평균 제태 연령, 평균 출생 체중, 성별 등은 통계학적으로 차이가 없었다. 1분, 5분 평균 아프가 점수 및 출생 장소도 두 군간에 통계학적인 차이를 보이지 않았다(Table 1).

2. 인공 폐표면활성제 세정 전 후 호흡기 지표의 변화

세정요법을 시행 받은 군은 평균 출생 후 10.35 ± 6.35시간에 세정요법을 시행 받았으며 세정요법 시행 직전 평균 기도압은 13.91 ± 0.98 cmH₂O이었고, ventilation index는 68.50 ± 7.79, oxygen index는 16.89 ± 3.50였다. 대조군은 세정요법군과 비교하여 통계학적인 차이가 없는 평균 8.61 ± 7.54시간에 호흡기 지표를 확인하였으며 평균 기도압은 14.30 ± 2.01 cmH₂O이었고, ventilation index는 75.26 ± 12.82, oxygen index는 15.27 ± 1.98로 세정요법군과 비교하여 통계학적인 차이를 보이지 않았다. 세정요법 시행 6시간 뒤(16.90 ± 8.35시간)에 확인한 호흡기 지표는 평균 기도압은 9.06 ± 0.88 cmH₂O이었고, ventilation index는 27.60 ± 4.16, oxygen index는 5.17 ± 0.55으로 현저히 감소하였다. 한편 대조군은 세정요법군과 통계학적 차이가 없는 평균 15.33 ± 4.16 시간 뒤에 확인하였으며, 평균 기도압은 15.19 ± 4.28 cmH₂O, ventilation index는 79.24 ± 14.83, oxygen index는 15.01 ± 2.01로 초기 상태에 비해서는 통계학적으로 유의한 호전은 보이지 않았고, 세정요법군과 비교하여 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 총 기계 호흡 기간은 세정요법군에서 40.00 ± 3.46

Table 1. Clinical Characteristics of Patients with Severe Meconium Aspiration Syndrome

	Lavage group (N=7)	Control group (N=8)	P value
Male/Female	3/4	3/5	0.56
Gestational age (wk)	40.3 ± 1.5	39.8 ± 1.7	0.36
Birth weight (kg)	3.28 ± 0.35	3.41 ± 0.24	0.34
NSVD*/C-sec [†]	5/2	4/4	0.51
AS-1 min	5.14 ± 1.07	4.25 ± 1.16	0.25
AS-5 min	7.86 ± 1.07	7.50 ± 0.53	0.34
Outborn (n)	4	5	0.58

Abbreviations : NSVD, normal spontaneous vaginal delivery; CS, cesarean section; AS, Apgar score

Table 2. Respiratory Parameters during the Treatment

	Lavage group	Control group	P value
MAP (cmH ₂ O)	13.91±0.98	14.30±2.01	
Ventilator index	68.50±7.79	75.26±12.82	
Oxygen index	16.89±3.50	15.27±1.98	
6hr MAP (cmH ₂ O)	9.06±0.88	15.19±4.28	
6hr ventilator index	27.60±4.16	79.24±14.83	<0.05
6hr oxygen index	5.17±0.55	15.01±2.01	<0.05
Duration of ventilation (hr)	40.00±3.46	68.38±9.46	<0.05
Duration of oxygen (hr)	53.86±13.68	80.88±7.96	
Duration of hospital day (d)	9.00±2.29	12.57±4.07	<0.05

Abbreviation : MAP, mean airway pressure

Table 3. Complications of Meconium Aspiration Syndrome

	Lavage group	Control group
Air leak	2	3
PPHN*	0	2
Mortality	0	0

Abbreviation : PPHN, persistent pulmonary hypertension

시간, 대조군에서 68.38±9.46시간으로 세정요법을 시행 받은 군이 통계학적으로 유의하게 짧았으며, 산소 치료를 시행 받은 기간도 세정요법을 시행 받은 군이 53.86±13.68으로 대조군의 80.88±7.96시간에 비해 통계학적으로는 유의성을 보이지는 않았으나 평균 기간은 더 짧게 관찰되었다. 평균 재원일 수는 세정 요법 군에서 9.00±2.29일 대조군에서 12.57±4.07일로 유의한 차이를 보였다(Table 2).

3. 경과 및 합병증

총 15명의 태변 흡인 증후군 환자 중 5명(33%)에서 기흉 및 기종격 소견을 보였으며, 세정요법군이나 대조군에서 차이를 보이지 않았다. 지속적 폐동맥 고혈압증은 대조군에서 2명 보고되었으며 사망한 레는 두 군 모두 관찰되지 않았다(Table 3).

고 찰

태변은 지방산, 트리글리세라이드, 콜레스테롤, 당단백과 빌리루빈과 장 분비물, 탈락된 상피세포를 포함하는 고도의 유착성을 가진 물질로 용량에 비례하여 폐표면활성제의 표면 장력을 저하시키고 surfactant protein A와 B의 생산을 감소시켜 기관지의 기계적 기도 폐쇄를 일으키고 기종격 및 기흉이 발생하는 것으로 알려져 있다^{10, 11}). 여러 동물 실험에서 흡인 된 태변으로 환기 관류 불균형에 의한 무기폐가 발생함을 보고하였으며, 염증 및 조직 괴사가 초래되어 폐부종, 폐출혈 그리고 백혈구 및 담즙산염의 침윤에 의한 화학적 폐렴이 발생함을 확인하였다¹²⁻¹⁴).

태변에 의해 폐표면활성제의 작용이 억제된 경우, 폐표면활성

제의 농도를 충분히 높여주면 증상이 회복될 수 있다는 연구가 보고되었고¹⁵), 이를 바탕으로 폐표면활성제 보충요법이 시작되었다. Findlay 등¹⁶)은 Survanta (Ross Products Division, Abbott Laboratories, Columbus, Ohio)를 고용량으로 생후 6시간 이내 지속 주입하였을 때, 산소화의 개선, 기흉 및 기종격의 감소, ECMO 필요성의 감소, 기계 호흡 및 산소 필요 기간의 감소를 무작위 대조 시험을 통해 처음으로 보고하였다. 이 후 Lotze 등¹⁷)은 다기관 무작위 대조시험을 통해 초기에 호흡 부전 시 4회의 폐표면활성제 주입이 ECMO의 필요성을 현저히 감소시키고, 다른 합병증을 증가시키지 않았음을 확인하였으나, 이들은 상대적으로 고용량으로 여러 번의 폐표면활성제를 주입하였다. Bleck 등¹⁸)에 의한 동물실험에서 동위 원소를 붙인 폐표면활성제의 보충요법이 폐 내에 비균등한 분포를 초래하고 이들이 기도폐쇄를 악화시키고 폐표면활성제의 비활성화를 더욱 증가시킬 수 있음이 확인되었고, 용액의 양을 증가시키면 이러한 현상이 현저히 향상됨을 제안하였다. 이 후 Balaraman 등^{19, 20})은 동물실험에서 세정요법이 태변을 효과적으로 제거하고, 잔존한 약 1/3은 폐에 균등하게 분포됨을 확인하였다. 또한 이들은 다양한 농도에서(4-4.5 mg phospholipid/mL) 상대적으로 적은 양의 폐표면활성제(20-40 mg phospholipid/kg)가 효과적임을 확인하였다. Cochrane 등⁹)은 동물 실험에서 생리식염수 세정요법, 폐표면활성제 세정요법과 고전적 치료를 비교연구 하였으며, 세정요법이 빠른 호전을 보임을 확인하였고 폐표면활성제의 세정요법이 태변의 제거에 더 효과적임을 보고하였다.

Ogawa 등⁷)은 4명의 신생아에서 세정요법을 소량의 희석된 폐표면활성제(6 mg/mL, 1 mL/kg)로 5차례 시행하여 증상의 호전을 경험하였고, Lam과 Yeung⁸)은 6명의 신생아에서 희석된 폐표면활성제(2 mL/회, 5 mg/mL)를 투여하고 역사적 대조군과 비교하여 산소화가 호전되고, 기계호흡의 탈피가 3일 짧아짐을 보고하였다. 현재까지 여러 기관에서 다양한 방법으로 세정요법을 시행하고 있으나 일반화된 방법은 아직 마련되지 않았다²¹⁻²⁵). 저자들은 희석된 폐표면활성제(Newfactan 5.3 mg/mL, 2.5 mL/kg)를 이용하여 8회 세정요법을 시행하였고 이들의 효과를 보고하였다.

여러 연구에서 평균 기도압, 산소화 지표, 폐표면 장력이 치료 시간 후부터 치료 48시간까지 지속적으로 향상됨을 보고하였고 48시간 뒤 심초음파로 확인한 지속적 폐동맥 고혈압증의 이환이 세정요법군에서 적게 진행함을 보고하였다²¹⁻²⁵). 또한 기흉 및 기종격의 발생도 세정요법군에서 더 적게 보고 되었으며, 기계 호흡 기간과 산소 치료 기간도 더 짧게 보고되었다^{8, 21, 23-25}). 본 연구에서도 평균 기도압, oxygen index, ventilation index, 인공호흡기 치료 기간이 세정요법군에서는 통계학적으로 유의하게 짧음을 확인하였다.

세정요법의 시행 시간은 10분에서 30분으로 다양하였으나 혈압이나 맥박은 모두 안정적이었다. 흡인 과정 동안 산소포화도를 감시하였으며 일시적으로 70%까지 떨어지는 것을 관찰하였으나

대부분 1분 이내로 자연 회복되었고 수동 양압 환기를 시행하면 1분 이내에 회복되어 세정 요법이 중단되는 경우는 없었다. 세정 요법을 시행한 환자 중 치료 후 6시간, 8시간 후 기흉이 생긴 2례가 관찰되었으나 이는 세정요법으로 인한 결과이기보다는 태변 흡인으로 인해 생긴 후유증으로 여겨지며, 고전적 요법을 시행한 군에 비해 적은 비율이며 통계학적인 차이를 보이지 않았다. 흡인액은 대부분 갈색의 태변색을 띄었으나 1례에서 분홍색의 피 성분을 포함한 흡인액이 관찰되었고, 이는 태변 흡인 후 국소화된 폐출혈이 초래 될 수 있음이 보고된 바 있다¹²⁾. 이상으로 저자들은 두 그룹간의 이상 반응의 차이는 없었으며 세정요법의 안정성을 여러 연구에서와 같이 확인할 수 있었다.

심부전이 있는 환자에서 호진된 폐는 폐혈관의 압력을 감소시켜 좌우 단락을 초래할 수 있어 환자의 상태를 악화시킬 수 있다는 보고가 있어 심장 질환이 의심되는 환아는 세정요법에서 제외하였다. 태변 흡인 증후군으로 세정요법을 시행한 환아들의 1년 뒤의 추적 관찰에서 다른 질병(호흡기포함)에 의한 입원 빈도에 차이가 없었으며 사망한 예가 없고, 영유아 발달검사에서도 차이가 없음이 보고된 경우가 있어 저자들도 추후 경과 관찰이 필요하리라 생각된다²⁴⁾.

본 연구에서 초기에 회석된 폐표면활성제로 세정요법을 시행한 환아들이 초기에 산소화가 향상되고 기계환기의 기간을 줄일 수 있음이 확인되어 중증 태변 흡인 증후군의 치료로서 폐표면활성제 세정요법은 안전하고 효과적으로 독성물질을 제거하고 폐표면활성제가 작용할 수 있는 방법으로 여겨진다. 하지만 본 연구는 발생 빈도가 높지 않아 적은 환자군으로 통계학적인 유의성을 밝히는데 제한점을 가지며, 타병원에서 진원 된 환자들을 포함하고 있어 분만 후 처치, 기계 환기 요법, 항생제 치료 및 보존적 치료에 있어 개개인 별 차이를 가질 수 있어 효과에 차이가 있을 수 있다. 또한 무작위법에 의한 비교 연구가 아닌 역사적 대조군과의 비교 연구라는 점에서 한계성을 가진다. 따라서 향후 대규모의 다기관 무작위 대조 연구가 시행되어야 할 것으로 여겨진다.

요 약

목적 : 폐표면활성제의 비활성화는 태변 흡인 증후군의 중요한 기전으로 알려져 있다. 저자들은 중증 태변 흡인 증후군에서 인공 폐표면활성제 세정요법의 효과를 연구하고자 하였다.

방법 : 2005년 3월부터 2007년 8월까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 신생아 중환자실에 중증 태변 흡인 증후군으로 입원한 만삭아 15명 중 본 기관에서 인공 폐표면활성제 세정요법을 시행한 이후인 2006년 12월부터 2007년 8월까지 입원하여 태변 흡인 증후군을 진단 받고 oxygen index가 15 이상 혹은 평균 기도압이 12 cmH₂O 이상인 환자 7명을 대상으로 20 mL/kg 의 회석 된 인공 폐표면활성제(Newfactan[®])로 세정요법을 시행하였다. 동일한 선별기준에 따라 2005년 3월부터 2006년 11

월까지 입원하여 보존적 치료를 시행한 환아를 후향적으로 조사하여 8명의 대조군으로 정하였다.

결과 : 세정요법 군은 특이 이상 반응 없이 안전하게 세정요법을 시행받았으며, 치료 6시간 후부터 방사선학적인 호전을 보였다. 세정요법 시행 6시간 후 oxygen index, ventilation index는 대조군에 비해 유의하게 감소하였으며, 평균 호흡기 사용시간, 평균 재원기간에 있어 대조군에 비해 유의한 감소를 보였다. 두 군간에 합병증이나 치사율에 차이는 보이지 않았다.

결론 : 본 연구에서 회석된 폐표면활성제로 세정요법을 시행한 환아들이 초기에 산소화가 향상되고 기계환기의 기간을 줄일 수 있음이 확인되어 중증 태변 흡인 증후군의 치료로서 폐 표면활성제 세정 요법은 안전하고 효과적으로 독성물질을 제거할 수 있으며 폐표면활성제가 작용할 수 있는 방법으로 여겨진다. 향후 대규모의 다기관 임상연구가 필요하리라 생각된다.

References

- 1) Ellison V, Lui K, Dargaville PA. Aspiration of bile as a cause of respiratory distress in the newborn infant. J Pediatr 2004;144:389-90.
- 2) Greenough A. Meconium aspiration syndrome: prevention and treatment. Early Hum Dev 1995;41:183-92.
- 3) Wiswell TE, Bent RC. Meconium staining and the meconium aspiration syndrome: unresolved issues. Pediatr Clin North Am 1993;40:955-81.
- 4) Gelfand SL, Fanaroff JM, Walsh MC. Meconium stained fluid: approach to the mother and the baby. Pediatr Clin North Am 2004;51:655-67.
- 5) Dargaville PA, Mills JF. Surfactant therapy for meconium aspiration syndrome: current status. Drugs 2005;65:2569-91.
- 6) Higgins ST, Wu AM, Sen N, Spitzer AR, Chander A. Meconium increases surfactant secretion in isolated rat alveolar type II cells. Pediatr Res 1996;39:443-7.
- 7) Ogawa Y. Bronchial lavage with surfactant solution for the treatment of meconium aspiration syndrome. In: Hot Topics in Neonatology '97 Conference Proceedings. Columbus (OH): Professional Services Dept, Ross Products, 1997:259-64.
- 8) Lam BCC, Yeung CY. Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome: a pilot study. Pediatrics 1999;103:1014-8.
- 9) Cochrane CG, Revak SD, Merritt TA, Schraufstatter IU, Hoch RC, Henderson C, et al. Bronchoalveolar lavage with KL4-surfactant in models of meconium aspiration syndrome. Pediatr Res 1998;44:705-15.
- 10) Clark DA, Nieman GF, Thompson JE, Paskanik AM, Rokhar JE, Bredenberg CE. Surfactant displacement by meconium free fatty acids: an alternative explanation for atelectasis in meconium aspiration syndrome. J Pediatr 1987;110:765-70.
- 11) al-Mateen KB, Dailey K, Grimes MM, Gutcher GR. Improved oxygenation with exogenous surfactant administration in experimental meconium aspiration syndrome. Pediatr Pulmonol 1994;17:75-80.
- 12) Dargaville PA, South M, McDougall PN. Comparison of two

- methods of diagnostic lung lavage in ventilated infants with lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:771-7.
- 13) Berger TM, Allred EN, Van Marter LJ. Antecedents of clinically significant pulmonary hemorrhage among newborn infants. *J Perinatol* 2000;20:295-300.
 - 14) Pandit PB, Dunn MS, Colucci EA. Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary hemorrhage. *Pediatrics* 1995;95:32-6.
 - 15) Fuchimukai T, Fujiwara T, Takahashi A, Enhorning G. Artificial pulmonary surfactant inhibited by proteins. *J Appl Physiol* 1987;62:429-37.
 - 16) Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1996;97:48-52.
 - 17) Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *J Pediatr* 1998;132:40-7.
 - 18) Bleek J, Plotz FB, Overbeek FM, Heikamp A, Beekhuis H, Wildevuur RH, et al. Distribution of exogenous surfactant in rabbits with severe respiratory failure: the effect of volume. *Pediatr Res* 1993;34:154-8.
 - 19) Balaraman V, Sood SL, Finn KC, Hashiro G, Uyehara CF, Easa D. Physiologic response and lung distribution of lavage versus bolus exosurf in piglets with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1838-43.
 - 20) Balaraman V, Meister J, Ku TL, Sood SL, Tam E, Killeen J, Uyehara CF, Egan E, Easa D. Lavage administration of dilute surfactants after acute lung injury in neonatal piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:12-7.
 - 21) Salvia-Roigés MD, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Rodríguez-Miguélez JM. Efficacy of three treatment schedules in severe meconium aspiration syndrome. *Acta Paediatr* 2004;93:60-5.
 - 22) Szymankiewicz M, Gadzinowski J, Kowalska K. Pulmonary function after surfactant lung lavage followed by surfactant administration in infants with severe meconium aspiration syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;16:125-30.
 - 23) Chang HY, Hsu CH, Kao HA, Hung HY, Chang JH, Peng CC, Jim WT. Treatment of severe meconium aspiration syndrome with dilute surfactant lavage. *J Formos Med Assoc* 2003;102:326-30.
 - 24) 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.
 - 25) Schlösser RL, Veldman A, Fischer D, Funk B, Brand J, von Loewenich V. Lavage with exogenous surfactant in neonatal meconium aspiration syndrome [in German]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2002;206:15-8.