

산모의 용모양막염 및 인공호흡기 치료가 미숙아 만성 폐질환의 발생에 미치는 영향

대구 파티마병원 소아청소년과

윤기태 · 이동환 · 이상길

= Abstract =

The effects of neonatal ventilator care or maternal chorioamnionitis on the development of bronchopulmonary dysplasia

Ki Tae Yun, M.D, Whan Dong Lee, M.D. and Sang Geel Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Fatima Hospital, Daegu, Korea

Purpose : Advances in neonatal intensive care have improved the survival rate of low-birth-weight infants, but mild bronchopulmonary dysplasia (BPD) with the accompanying need for prolonged oxygen supplement remains problematic. Maternal chorioamnionitis and neonatal ventilator care affect the development of BPD. This study aimed to examine whether maternal chorioamnionitis or neonatal ventilator care affect the development of BPD dependently or independently.

Methods : We performed a retrospective study of 158 newborn infants below 36 weeks of gestational age and 1,500 gm birth weight admitted to the neonatal intensive care unit of Daegu Fatima Hospital between January 2000 and December 2006. We analyzed the incidence of BPD according to maternal chorioamnionitis and neonatal ventilator care.

Result : Histologic chorioamnionitis was observed in 50 of 158 infants (31.6%). There were no significant differences in the development of BPD ($P=0.735$) between the chorioamnionitis (+) and chorioamnionitis (-) groups. In the multiple regression analysis, ventilator care (OR=7.409, 95% CI=2.532-21.681) and neonatal sepsis (OR=4.897, 95% CI=1.227-19.539) affected the development of BPD rather than maternal chorioamnionitis (OR=0.461, 95% CI=0.201-1.059).

Conclusion : Ventilator care or neonatal sepsis may play a role in the development of BPD rather than maternal chorioamnionitis. (Korean J Pediatr 2009;52:893-897)

Key Words : Chorioamnionitis, Mechanical ventilators, Bronchopulmonary dysplasia

서 론

신생아 집중 치료의 발전으로 인하여 저출생 체중아의 생존률이 향상됨으로서 장기간의 산소 보충이 필요한 미숙아 만성 폐질환 환자가 늘어나는 추세이다¹⁻³⁾. 인공호흡기 치료로 인해 폐에 직접적으로 가해지는 기계적 손상 혹은 압력 손상이 만성 폐질환을 일으키는 원인 중 하나라는 것은 널리 알려진 사실이다^{4,5)}. 최근에는 산모의 용모양막염이 미숙아 만성 폐질환의 요인 중 하나로 보고되고 있다⁶⁾. 산모의 용모양막염이 신생아 호흡 곤란 증후군의 발생을 감소시키나 만성 폐질환으로의 진행을 야기한다는 보고가 있으며^{7,8)}, 용모양막염 산모의 신생아가 인공호흡기 치료

를 받을 경우 용모양막염에 의해 손상된 폐에 용적상해가 가해짐으로서 만성 폐질환의 발생 위험이 증가한다는 보고가 있다. 산모의 용모양막염 자체의 영향보다는 용모양막염으로 인하여 발생한 조산의 영향으로 만성 폐질환의 발생이 증가한다는 보고도 있다^{9,10)}. 이처럼 만성 폐질환의 발생 요인이나 원인에 대한 논란이 계속되고 있다. 이에 저자들은 만성 폐질환의 발생에 산모의 용모양막염 및 인공호흡기 치료가 독립적으로 혹은 종속적으로 작용하는지를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2000년 1월부터 2006년 12월까지 본원 신생아 중환자실에 입원한 재태 기간 36주 이하, 출생체중 1,500 gm 이하의 환아 158례 중 태반의 조직학적인 생검이 이루어지지 않은 16례를 제외한 142례를 대상으로 하였다. 대상 환아 및 산모들의 병력지를

Received : 2 December, 2008, Revised : 2 April, 2009, Accepted : 29 July, 2009

Address for correspondence : Sang Geel Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Daegu Fatima Hospital 576-31 Sinam-dong, Dong-gu, Daegu, 701-600, Korea

Tel : +82.53-940-7244, Fax : +82.53-954-7417

E-mail : sgleeped@korea.com

기초로 용모양막염 유무, 인공호흡기 사용 유무 및 사용 기간, 만성 폐질환의 발생, 재태 기간, 출생체중, 폐혈증 및 호흡 곤란 증후군 발생 등을 후향적으로 조사하였다.

본 연구의 대상 환아는 Park 등¹¹⁾이 발표한 논문에서 연구한 대상에 2000년 1월부터 2000년 12월까지 본원 신생아 중환자실에 입원한 환아 19례를 추가하였다.

2. 방법

산모의 용모양막염은 산모 태반의 조직학적인 생검을 통해 양성으로 진단된 군으로 하였고¹²⁻¹⁴⁾ 만성 폐질환의 진단 기준은 만성 폐질환의 새로운 정의에 따라 32주 미만의 환아에서 월경 후 주령 36주 혹은 퇴원 시점 중 빠른 시기, 32주 이상 환아의 경우 생후 28일에서 56일 사이 혹은 퇴원 시점 중 빠른 시기에 평가하여 28일 이상 21%가 넘는 산소 의존도가 있었던 경우로 하였고, 산소 의존의 정도에 따라 평가 시점 이후에 추가적 산소보충이 없이 생활이 가능하면 경증, 30% 미만의 산소가 필요할 경우 중등도, 30% 이상의 산소가 필요할 경우 중증으로 구분하였다¹⁵⁾. 호흡 곤란 증후군의 정도는 방사선 소견을 통해 구분하였으며 폐혈증은 배양검사에서 균주가 확인된 경우와 임상적으로 폐혈증에 준한 소견이 보일 경우로 구분하였다.

3. 통계

통계학적 분석은 수집한 대상 환아의 자료를 SPSS (version 15.0)를 이용하여 실시하였다. 만성 폐질환의 정도와 산모의 용모양막염의 유무에 따른 대상군의 임상적 특성은 BPD와 관련된 인자를 알고자 카이제곱 검정에서 유의한 변수와 유의성이 검증된 변수를 독립변수로 하여 다중회귀분석을 시행하였다.

수록 만성 폐질환의 발생이 증가하는 것을 알 수 있다($P<0.001$) (Table 1).

2. 산모의 용모양막염 유무, 인공호흡기 사용과 만성 폐질환 발생간의 관련성

산모에서 용모양막염이 있었고 인공호흡기를 사용한 36례 중 15례(41.7%)에서 만성 폐질환이 발생하였으며 인공호흡기를 사용하지 않은 14례 중 4례(28.6%)에서 만성 폐질환이 발생하였다($P=0.018$). 산모의 용모양막염이 없는 그룹에서도 인공호흡기를 사용한 73례 중 32례(43.8%)에서 만성 폐질환이 발생하였고, 인공호흡기를 사용하지 않은 19례 중 1례(5.3%)에서 만성 폐질환이 발생하였다($P=0.002$) (Table 2). 즉 산모의 용모양막염의 유무에 관계없이 인공호흡기를 사용한 군과 만성 폐질환 발생에 유의한 관련이 있었다. 또한 인공호흡기 사용 유무에 관계없이 산모의 용모양막염 유무와 만성 폐질환 발생 사이에는 유의한 차이가 없었다($P=0.355$, $P=0.381$) (Table 3). 따라서 산모의 용모양막염 유무보다는 인공호흡기 사용이 만성 폐질환 발생에 영향을 미친 것으로 보여진다.

3. 만성 폐질환 발생에 영향을 미치는 요인

카이제곱 검정에서 유의성이 검증된 변수를 독립변수로 하여 다중회귀분석을 시행하였으며 인공호흡기 사용($OR=7.409$, 95% $CI=2.532-21.681$)과 폐혈증($OR=4.897$, 95% $CI=1.227-19.539$)이 각각 만성 폐질환 발생에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 산모의 용모양막염은 $OR=0.461$, 95% $CI=0.201-1.059$ 로 만성 폐질환 발생에 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다(Table 4).

고 찰

만성 폐질환의 발생에 대한 위험 인자로 높은 흡입 산소 농도와 인공호흡기 사용에 따른 압력상해 등^{4, 5, 16)}이 이미 알려져 있지만 최근 저농도의 산소이용 및 연성 환기 치료에도 불구하고 만성 폐질환은 여전히 많이 보고되고 있다¹⁷⁾. 근래 신생아 폐혈증, 호흡 곤란 증후군 등도 만성 폐질환 발생에 영향을 준다는 보고가 있으며 특히 산모의 용모양막염이 만성 폐질환의 유발 요인 중 하나로 보고되고 있다^{6, 13, 18)}. 조직학적인 용모양막염은 출산 직후 태반이나 양막 또는 제대의 조직학적인 소견에서 염증 세포의 침윤 현상을 특징으로 한다^{19, 20)}. 용모양막염이 조산이나 신생아 감염을 일으키는 외에도 신생아 호흡 곤란 증후군, 만성 폐질환 등의 합병증과 연관되어 있다는 보고가 있는 반면 이들 질병의 발생과 용모양막염과의 관련성이 높지 않거나 그 중에서 호흡 곤란 증후군의 발생은 오히려 감소시킨다는⁷⁾ 보고도 있다. 산모의 용모양막염 자체가 이러한 합병증을 일으킨다기보다는 용모양막염으로 인하여 발생한 조산의 영향으로 신생아의 합병증이 높아진다는^{9, 10)} 가설도 제기되고 있다.

산모의 용모양막염에 의한 신생아 합병증이 일어나는 병태생

결 과

1. 만성 폐질환의 정도에 따른 대상군의 분포

만성 폐질환의 정도에 따른 대상군의 분포를 보면 대상 환아 총 158례 중 경증 만성 폐질환은 44례(27.8%), 중등도 만성 폐질환은 9례(5.7%)에서 발생하였으며 만성 폐질환이 없었던 환아는 105례(66.5%)였다. 산모의 용모양막염의 유무에 따라 발생하는 만성 폐질환의 정도와의 관계에서는 유의한 상관성이 없었다($P=0.735$). 또한 산모의 용모양막염의 유무에 따라 만성 폐질환의 발생 빈도와와의 관계에서도 유의한 차이가 없었다($P=0.856$).

인공호흡기 치료 기간이 1-2일인 95례 중 경증 만성 폐질환은 26례(27.4%), 중등도 만성 폐질환은 5례(5.2%)에서 발생하였다. 인공호흡기 치료 기간이 3일 이상인 23례 중 경증 만성 폐질환은 13례(56.5%), 중등도 만성 폐질환은 4례(17.4%)에서 발생하였다. 인공호흡기 치료 여부와 만성 폐질환 발생간에는 유의한 상관성이 있었다($P<0.001$). 재태 연령이 짧을수록, 출생 체중이 적을수록($P=0.003$), 폐혈증이 발생할수록, 호흡 곤란 증후군이 동반될

Table 1. Distribution of Infant Characteristics by Bronchopulmonary Dysplasia Status

Characteristics	BPD			Total	P value
	No	Mild	Moderate		
Chorioamnionitis					0.735
No	59 (64.2)	27 (29.3)	6 (6.5)	92 (100)	
Yes	31 (6.2)	17 (34)	2 (4)	50 (100)	
Unknown	15 (93.8)	0 (0)	1 (6.2)	16 (100)	
Mechanical-ventilation					<0.001
0 day	35 (87.5)	5 (12.5)	0 (0)	40 (100)	
1-2 days	64 (67.4)	26 (27.4)	5 (5.2)	95 (100)	
≥3 days	6 (26.1)	13 (56.5)	4 (17.4)	23 (100)	
Gestational age					<0.001
<28 week	0 (0)	8 (80)	2 (20)	10 (100)	
28-30 week	35 (53)	27 (40.9)	4 (6.1)	66 (100)	
>30 week	70 (85.4)	9 (11)	3 (3.6)	82 (100)	
Weight					0.003
≤1,000 g	3 (27.3)	5 (45.5)	3 (27.2)	11 (100)	
>1,000 g	102 (69.4)	39 (26.5)	6 (4.1)	147 (100)	
Postnatal sepsis					<0.001
Absent	61 (81.3)	13 (17.3)	1 (1.4)	75 (100)	
Clinical	33 (51.6)	23 (35.9)	8 (12.5)	64 (100)	
Culture-proven	11 (57.9)	8 (42.1)	0 (0)	19 (100)	
RDS					<0.001
grade 0	40 (88.9)	5 (11.1)	0 (0)	45 (100)	
grade 1-2	54 (60)	30 (33.3)	6 (6.7)	90 (100)	
grade 3	11 (47.8)	9 (39.1)	3 (13.1)	23 (100)	

Abbreviations : BPD, bronchopulmonary dysplasia; RDS, respiratory distress syndrome

Table 2. Correlation between Chorioamnionitis, Mechanical Ventilation, and Bronchopulmonary Dysplasia

Chorioamnionitis	Mechanical-ventilation	BPD		Total	P value
		No	Yes		
No	No	18 (94.7)	1 (5.3)	19 (100)	0.002
	Yes	41 (56.2)	32 (43.8)	73 (100)	
Yes	No	10 (71.4)	4 (28.6)	14 (100)	0.018
	Yes	21 (58.3)	15 (41.7)	36 (100)	

Abbreviation : BPD, bronchopulmonary dysplasia

Table 3. Correlation between Chorioamnionitis, Mechanical Ventilation, and Bronchopulmonary Dysplasia

Mechanical-ventilation	Chorioamnionitis	BPD		Total	P value
		No	Yes		
No	No	17 (94.4)	1 (5.6)	18 (100)	0.355
	Yes	18 (81.8)	4 (18.2)	22 (100)	
Yes	No	42 (56.8)	32 (43.2)	74 (100)	0.381
	Yes	13 (46.4)	15 (53.6)	28 (100)	

Abbreviation : BPD, bronchopulmonary dysplasia

리화적인 기전도 아직 정확하게 밝혀져 있지는 않고, 다만 급성 감염에 의한 직접적인 반응이 아니라 전신적인 염증 반응의 한 경로라고 이해되고 있으며 이에 대한 간접적인 증거로 양수나 체 대혈에서 측정된 IL-6 등의 염증 반응과 관련된 cytokine의 증

가를 들고 있다²¹⁾. 용모양막염을 가진 산모로부터 태어난 신생아에서 염증과 관련된 cytokine들(interleukin 6, tumor necrosis factor alpha, interleukin 1 beta, interleukin 8, interleukin 1 alpha, granulocyte colony-stimulating factor)의 증가가 알려

Table 4. Odds Ratios and 95% Confidence Intervals of Bronchopulmonary Dysplasia

	Unadjusted			Adjusted*		
	Odds ratio	95% CI		Odds ratio	95% CI	
		Lower	Upper		Lower	Upper
Mechanical-ventilation	5.982	2.168	16.501	7.409	2.532	21.681
Chorioamnionitis	0.913	0.448	1.861	0.461	0.201	1.059
sepsis	3.909	1.116	13.699	4.897	1.227	19.539

95% CI: 95% Confidence interval

*Adjusted for gestational age, birth weight, RDS

지면서 주산기 감염과 태아 염증 반응이 신생아 만성 폐질환이나 뇌백질 병변 발생의 중요한 원인으로 추정되었다²²⁻²⁴. 이러한 이유로 태아 감염에 대한 증거로서 출생 후 태반을 조직학적으로 검사하여 자궁내 감염이나 염증 반응의 간접적인 증거로 이용하게 되었다²¹. 한 연구에서는 산모에서 용모양막염이 있는 경우, 출생 시 신생아에서 채취한 기관 흡인액에서 interleukin 6의 농도 증가와 *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*)의 polymerase chain reaction (PCR) 검사 양성 등 폐내 염증 반응이 동반되며 후에 만성 폐질환 발병의 위험 인자로 작용한다는 보고가 있다²⁵.

본 연구에서 만성 폐질환의 발생 유무에 따른 대상군의 임상적 분포를 보면 재태 기간 28주 미만인 10례 중 10례(100%), 출생체중 1,000 g 이하인 11례 중 8례(72.7%), 신생아 패혈증이 발생(culture-proven)한 19례 중 8례(42.1%), 호흡 곤란 증후군의 정도가 3단계 이상인 23례 중 12례(52.1%)에서 만성 폐질환이 발생하였으며, 인공호흡기를 3일 이상 사용한 23례 중 17례(73.9%)에서 만성 폐질환이 발생하였고 재태 연령이 적을수록, 출생 체중이 적을수록, 신생아 패혈증이 있었던 경우, 호흡 곤란 증후군의 정도가 높을수록, 인공호흡기 치료 기간이 길수록 만성 폐질환의 발생율이 증가하는 것을 알 수 있다. 일반적으로 산모의 용모양막염의 발생이 만성 폐질환의 발생에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으나⁶ 본 연구에서는 산모의 용모양막염이 있었던 50례 중 19례(38%)에서 만성 폐질환이 발생하였고 용모양막염이 없었던 92례 중 33례(35.9%)에서 만성 폐질환이 발생하여 산모의 용모양막염 유무에 따른 만성 폐질환의 발생 간에 큰 차이를 보이지 않아 둘 간의 직접적인 상관관계를 볼 수 없었다($P=0.735$).

만성 폐질환을 일으키는데 있어 인공호흡기 사용에 따른 압력상해가 중요한 요인이라는 것은 널리 알려져 있는 상황이며 용모양막염에 의해 산전 감염된 상태에서 인공 호흡기 치료를 받을 경우 만성 폐질환의 발생이 증가한다는 보고가 있는 상태이다⁸. 본 연구에서는 용모양막염이 있는 경우에 인공호흡기를 사용하였을 경우 총 36례 중 15례(41.7%)에서 만성 폐질환이 발생하였고 인공호흡기를 사용하지 않은 경우 총 14례 중 4례(28.6%)에서만 만성 폐질환이 발생하였으며($P=0.018$), 용모양막염이 없는 경우에도 인공호흡기를 사용하였을 경우 총 73례 중 32례(43.8%)에서 발생하였고 인공호흡기를 사용하지 않은 경우 총 19례 중 1

례(5.3%)에서 만성 폐질환이 발생하여($P=0.002$), 용모양막염 유무에 관계없이 인공호흡기 사용이 만성 폐질환의 발생에 중요한 요인이라 생각된다. 본 연구의 제한점으로는 첫째로, 용모양막염의 진단에 있어서는 조직학적인 진단과 산모의 임상증상, 태아의 기관 흡입액을 통한 IL-6농도 및 *U. urealyticum* PCR 검사 결과를 종합적으로 생각해야하나 본 연구에서는 조직학적으로 진단된 경우로만 제한하였다. 둘째로 산모의 용모양막염이 있는 것만으로는 신생아의 폐에 직접적인 감염이나 염증 반응을 일으켰다는 증거가 불충분하다는 것이다.

결론적으로 본 연구의 결과로는 인공호흡기의 사용, 조산, 폐혈증, 신생아 호흡 곤란 증후군 등이 만성 폐질환의 발생과 유의한 상관관계가 있었으며 산모의 용모양막염은 만성 폐질환의 발생에 직접적으로 영향은 주지 않았고, 유의한 변수를 고려한 결과로 인공호흡기 사용과 패혈증이 만성 폐질환 발생과 유의한 상관관계가 있었으며 산모의 용모양막염은 만성 폐질환의 발생에 영향을 미치지 못했다.

요 약

목적: 신생아 집중 치료의 발전으로 인해 저출생 체중아의 생존률은 많이 향상되었으나 장기간의 산소 보충이 필요한 미숙아 만성 폐질환자의 증가는 해결해야 할 문제이다. 산모의 용모양막염 및 신생아의 인공호흡기 치료가 만성 폐질환에 상당한 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려져 있다. 이에 저자들은 만성 폐질환의 발생에 산모의 용모양막염 및 신생아의 인공호흡기 치료가 독립적 혹은 중속적으로 작용하는지를 알아보려 하였다.

방법: 2000년 1월부터 2006년 12월까지 본원 신생아 중환자실에 입원한 재태 기간 36주 이하, 출생체중 1,500 g 이하의 환아 158례를 대상으로 용모양막염의 존재 여부와 인공호흡기 사용에 따른 만성 폐질환의 발생률을 병력지를 기초로 후향적으로 조사하였다.

결과: 대상 환아 총 158례 중 산모의 용모양막염 양성은 50례(31.6%), 음성은 92례(58.2%), 생검을 통한 조직학적인 검사가 이루어지지 않은 경우는 16례(10.1%)였다. 용모양막염 유무와 만성 폐질환 발생 간에 유의한 상관관계가 없었으며($P=0.735$), 용모양막염이 있고 인공호흡기를 사용한 36례 중 15례(41.7%)에

서 만성 폐질환이 발생하였으며 인공호흡기를 사용하지 않은 14례 중 4례(28.6%)에서 만성 폐질환이 발생하였다($P=0.018$). 용모양막염이 없는 그룹에서도 인공호흡기를 사용한 73례 중 32례(43.8%)에서 만성 폐질환이 발생하였고 인공호흡기를 사용하지 않은 19례 중 1례(5.3%)에서 만성 폐질환이 발생하여($P=0.002$), 용모양막염 유무보다는 인공호흡기 사용이 만성 폐질환 발생에 영향을 미친 것으로 보여진다. 다중회귀분석에서도 인공호흡기 사용($OR=7.409$, 95% $CI=2.532-21.681$)과 폐혈증($OR=4.897$, 95% $CI=1.227-19.539$)이 각각 만성 폐질환 발생에 영향을 미치는 것으로 나타났고 산모의 용모양막염은 $OR=0.461$, 95% $CI=0.201-1.059$ 로 만성 폐질환 발생에 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다.

결론: 인공호흡기의 사용, 폐혈증이 만성 폐질환의 발생과 유의한 상관관계가 있었으며, 산모의 용모양막염 자체가 만성 폐질환의 발생에 직접적으로 영향을 줄 가능성은 낮은 것으로 나타났다.

References

- 1) Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001;107:E1.
- 2) Hack M, Friedman H, Fanaroff AA. Outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1996;98:931-7.
- 3) Fanaroff AA, Wright LL, Stevenson DK. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, May 1991 through December 1992. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1423-31.
- 4) Peevy KJ, Hernandez LA, Moise AA, Parker JC. Barotrauma and microvascular injury in lungs of nonadult rabbits: effect of ventilation pattern. *Crit Care Med* 1990;18:634-7.
- 5) Dreyfuss D, Daumon G. Barotrauma is volutrauma, but which volume is the one responsible? *Intensive Care Med* 1992;18:139-41.
- 6) Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatrics* 2002;140:171-6.
- 7) Watterberg KL, Dermers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996;97:210-5.
- 8) Shimoya K, Taniguchi T, Matsuzaki N, Moriyama A, Murata Y, Kitajima H, et al. Chorioamnionitis decreased incidence of respiratory distress syndrome by elevating fetal interleukin-6 serum concentration. *Hum Reprod* 2000;15:2234-40.
- 9) Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejani N. Histologic chorioamnionitis, antenatal steroid, and perinatal outcome. *Obstet gynecol* 2000;96:333-6.
- 10) Morales WJ. The effect of chorioamnionitis on the developmental outcome of preterm infants at one year. *Obstet gynecol* 1987;70:183-6.
- 11) Park JJ, Lee PS, Lee SG. The effects of early surfactant treatment and minimal ventilation on prevention of bronchopulmonary dysplasia in respiratory distress syndrome. *Korean J Pediatr* 2009;52:44-9.
- 12) Russell P. Inflammatory lesions of the human placenta. I. clinical significance of acute chorioamnionitis. *Am J Diagn Gynecol Obstet* 1979;1:127-37.
- 13) Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1998;319:972-8.
- 14) Salafia CM, Weigl C, Silberman L. The prevalence and distribution of acute placental inflammation in uncomplicated term pregnancies. *Obstet Gynecol* 1989;73:383-9.
- 15) Dudell GG, Stoll BJ. Nelson textbook of Pediatrics. In : Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of pediatrics.* 18th ed. Philadelphia: Saunders 2007:737-40.
- 16) Welty SE. Antioxidants and oxidations in bronchopulmonary dysplasia: There are no easy answers. *J Pediatr* 2003;143:697-8.
- 17) Sinkin RA, Phelps DL. New strategies for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol.* 1987;14:599-620.
- 18) Robert AS, Christopher C, Dale L. Phelps. Predicting Risk for Bronchopulmonary Dysplasia: Selection Criteria for Clinical Trials. *Pediatrics* 1990;86:728-36.
- 19) Hollander D. Diagnosis of chorioamnionitis. *Clin Obstet Gynecol* 1986;29:816-25.
- 20) Salafia CM, Weigl C, Silberman L. The prevalence and distribution of acute placental inflammation in uncomplicated term pregnancies. *Clin Obstet Gynecol* 1989;73:383-9.
- 21) Yoon BH, Roberto R, Park JS, Kim MH, Oh SY, Kim CJ, et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord(funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1124-9.
- 22) Hitti J, Krohn MA, Patton DL, Hornoch P, Hillier SL, Cassen EM, et al. Amniotic fluid tumor necrosis factor- α and the risk of respiratory distress syndrome among preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:50-6.
- 23) Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997;42:1-8.
- 24) Kim BI, Park JD, Yoon BH. Interleukin-8 and neutrophils in the tracheobronchial aspirate at birth and the risk for development of chronic lung disease of prematurity. *J Korean Soc Neonatal* 2000;5:375-82.
- 25) Son DW, Kim BI. Significance of interleukin-6 and ureaplasma urealyticum detected by polymerase chain reaction in the tracheal aspirates at birth for the development of chronic lung disease (CLD) of prematurity and the risk factors for the different types of CLD according to the preceding illnesses. *J Korean Soc Neonatal* 2004;11:170-84.