

새로운 유형의 기관지폐이형성증의 임상적 특성, 역학, 병리기전에 대한 국내외 최근 연구동향

서울대학교 의과대학 소아과학교실

김 병 일

= Abstract =

Recent progress in the understanding of clinical characteristics, epidemiology, and pathogenesis of new bronchopulmonary dysplasia

Beyong Il Kim, M.D., Ph.D.

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

Recent advances in perinatal care have resulted in improved survival of extremely low birth weight infants (ELBWI). However, bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains one of the major complications in ELBWI. BPD was originally described over 40 years ago; the clinical characteristics, epidemiology, and pathogenesis of BPD have changed markedly through this period. In this article, I have reviewed recent progress in research concerning the clinical presentation and characteristics, epidemiology, and pathogenesis of BPD. (*Korean J Pediatr* 2009;52:6-13)

Key Words : Bronchopulmonary dysplasia, Type, Epidemiology, Pathogenesis

서 론

출생 전 관리 및 출생 후 미숙아 집중치료의 향상으로 최근 극소 저체중 출생아 및 초극소 저체중 출생아의 생존율이 많이 향상되었다. 그럼에도 불구하고 생존한 미숙아들에서 주로 치료 과정 후기에 발생하게 되는 기관지폐이형성증의 발생빈도는 감소되지 않고 오히려 증가되는 것으로 보고되고 있다. 이 질환이 보고된 이후 지난 40년간 이 질환에 대한 임상 및 기초 연구가 활발하게 진행되었다. 저자는 최근에 관심이 증가되고 있는 새로운 유형의 기관지폐이형성증의 임상적 특성, 역학, 병리기전에 대한 국내외 최근 연구동향에 대해 정리하였다.

기관지폐이형성증(BPD) 정의의 변화

기관지폐이형성증은 신원 소아과학 교과서에는 기관지폐 형성 이상으로 기술하고 있으나 이 종설에서는 과거처럼 기관지폐이형성증으로 기술하였다.

1967년 Northway 등¹⁾이 미국의 스탠포드 대학 미숙아센터에

서 호흡곤란증후군(respiratory distress syndrome, RDS)으로 기계환기를 시행 받은 미숙아에서 인공환기 또는 산소에의 의존을 보이는 새로운 폐질환을 기관지폐이형성증으로 처음 기술하였다.

1970년대 말에 Bancalari 등²⁾이 임상적 특징을 바탕으로 한 임상적 정의를 제안하였으며, 이후 출생 후 호흡곤란으로 기계환기를 시행 받은 병력이 있는 경우에 생후 28일 이후에도 산소 의존을 보이며 흉부 영상 사진에서 섬유화와 폐기종 등의 특징적 소견을 보이는 질환으로 널리 알려졌다.

1980년대 후반부터는 신생아집중치료의 발달로 체중이 더 작고, 재태 기간이 더 짧은 극히 미숙한 초극소 저체중 출생아의 생존율이 증가함에 따라 생후 4주경에 산소의존을 보이는 경우보다 월경 후 주령 36주 시점(36 weeks post-menstrual age)에 산소의존을 보이는 경우로 임상적 정의를 변경하려는 주장이 제기되었고, 명칭도 신생아 만성 폐질환(chronic lung disease, CLD)과 기관지폐이형성증이 혼용되어 사용되었다³⁾.

한편 일본에서는 신생아만성폐질환의 분류를 새롭게 정리하여 발표하였으나 전 세계적으로 널리 받아들여지지는 않았다⁴⁾.

월경후 주령 36주 시점을 기준으로 한 정의가 극소 저체중 출생아와 초극소 저체중 출생아의 예후를 예측하는데 장점이 있다 하더라도 이 정의만으로 모든 문제를 해결하기는 미흡하였다. 예를 들면 32주 이상으로 태어나 초기에 산소투여를 받는 경우 36주에 산소투여를 받았더라도 그 이후 기관지폐이형성증으로 진

Received : 24 November 2008, Accepted : 10 December 2008

Address for correspondence : Beyong Il Kim, M.D., Ph.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

Email : beyil@nu.ac.kr

행되지 않고 정상적인 경우는 얼마든지 있을 수 있다. 이러한 의문들과 혼용된 명칭을 정리하기 위해 미국 국립보건원에서 합의된 정의(NIH consensus definition)⁵⁾가 제시되어, 이후 신생아 만성폐질환이라는 용어보다는 기관지폐이형성증으로 사용하는 것으로 정리되었고(Table 1), 국내에서도 이 정의를 많이 이용하고 있다⁶⁾. 이 정의에 의해 32주 미만 미숙아에서 생후 28일 동안 산소투여를 받고 월경후 주령 36주에 산소투여를 받지 않는 경우도 비록 경한 기관지폐이형성증의 범주에 해당되기는 하지만 결국은 기관지폐이형성증에 해당된다. 그러므로 이 정의에 의해 기관지폐이형성증을 진단하는 경우, 과거에 단순히 월경후 주령 36주 시점에서의 산소 필요 유무에 의해 진단하는 경우에 비해 기관지폐이형성증의 빈도가 더 증가하는 결과를 초래하였다. 결국 이 정의도 모든 것을 해결해주지는 못하고 있는 것이다.

산소투여는 생리적 평가에 의한 객관적인 기준 없이 의사들의 자의적 판단에 의해 시행되는 경우가 많고 산소포화도의 허용치도 84-98%로 너무 넓게 사용되는 경향이 있어서 산소를 방만하게 사용하고 있는 경향이다. 이러한 단점을 보완하기 위해 Walsh 등⁷⁾은 생리적 정의(physiologic definition)를 최근에 제시하고 있다. 월경후 주령 35-37주에 NCPAP 이상의 인공환기요법이나 30% 이상의 산소 투여로 산소 포화도가 90-96%인 경우와, 30% 미만의 산소 투여 시 2%씩 단계적으로 산소를 감소시켜 산소를 끊어보려는 산소 감소 검사(oxygen reduction test) 혹은 공기 도전 검사(room air challenge test)를 시행하였으나 실패한 경우(산소중지 후에 산소 포화도가 90% 미만으로 감소)를 기관지폐이형성증으로 정의하였고, 이를 생리적 정의라고 기술하였다. 이 결과 미국 국립보건원(NIH) 정의상 경증 기관지폐이형성증에 해당되는 경우와 월경후 주령 36주 시점에 30% 이하의 산소투여를 하는 중등도 기관지폐이형성증 환자에서 산소 감소 검사(oxygen reduction test) 혹은 공기 도전 검사(room air challenge test)를 시행하여 산소중지 후에도 90% 이상의 산소 포화도를 보이는 경우 모두 기관지폐이형성증이 없는 것으로 간주되어 기관지폐이형성증의 빈도가 낮게 평가된다.

새로운 유형의 기관지폐이형성증의 임상양상과 임상적 및 병리학적 특성

1990년대 초 일본에서 신생아 만성폐질환에 대한 새로운 분류를 주장하였다. 이들의 주장에 의하면, 기존의 기관지폐이형성증과는 다른 신생아 만성폐질환이 있으며, 그 중 Wilson-Mikity 증후군은 기관지폐이형성증과는 다른 질환이라는 것이었으나 이는 널리 받아들여지지 않았다^{4,8)}. 그 이후 1990년대 후반에 미국에서 기관지폐이형성증 연구에 중요한 두개의 연구결과가 발표되었다. 하나는 폐표면활성제 도입 이후 인체 부검 예에서 기관지폐이형성증의 병리소견에 대해 기술된 논문이었고⁹⁾, 다른 하나는 기관지폐이형성증의 새로운 유형에 대한 임상적 특성을 관찰하여 기술된 논문이었다¹⁰⁾.

폐표면활성제 보충요법이 도입된 이후에 사망한 미숙아의 부검소견을 관찰하여 보고한 논문에 의하면, 폐표면활성제 도입 이전의 기관지폐이형성증의 주된 병리소견이 섬유화(fibrosis), 폐기종(emphysema), 기도손상에 따른 궤사성 세기관지염(necrotizing bronchiolitis)이나 상피세포 형성이상(squamous metaplasia)이었던데 반하여, 폐표면활성제 도입 이후의 기관지폐이형성증의 주된 병리소견은 폐 소포의 발달정지(arrested acinar development)라는 것이다. 즉 폐소낭(saccule)에서 일차중격 형성(primary septation) 과 이차 중격 형성(secondary septation)의 발달이 정상적으로 되지 못한 단순화(simplication) 소견을 보이는 점이다⁹⁾.

Charafeddine 등은 단일기관에서 출생체중 1,250 g 이하 미숙아를 관찰하여, 이들을 출생 초기의 산소 요구도에 따라 기관지폐이형성증이 없는 군(정상군과 신생아호흡곤란증후군으로부터 회복된 군), 전형적 기관지폐이형성증(typical BPD) 군과 비전형적 기관지폐이형성증(atypical BPD) 군으로 분류하여 보고하였다. 비 전형적 기관지폐이형성증 군은 다시 ① 출생 초기에 신생아 호흡곤란 증후군, 기타 호흡곤란증이나 무호흡 등이 없어 산소투여가 필요하지 않다가 생후 1주일 이후 산소요구도가 증가되는 경우(delayed onset BPD), ② 출생초기에 호흡곤란 증후군

Table 1. Definition of Bronchopulmonary Dysplasia: Diagnostic Criteria (NIH workshop)

Gestational Age	<32 week	≥32 week
	Treatment with oxygen >21% for at least 28 d plus	
Time point of Assessment	36 week PMA or discharge	>28 d but <56 d postnatal age or discharge
Mild BPD	Breathing room air at 36 week PMA or discharge	Breathing room air by 56 d postnatal age or discharge
Moderate BPD	Need for <30% oxygen at 36 week PMA or discharge	Need for <30% oxygen at 56d postnatal age or discharge
Severe BPD	Need for ≥30% oxygen and/or PPV or NCPAP at 36 week PMA or discharge	Need for ≥30% oxygen and/or PPV or NCPAP at 56 d postnatal age or discharge

Abbreviation : BPD, bronchopulmonary dysplasia; PMA, postmenstrual age; PPV, positive pressure ventilation; NCPAP, nasal continuous positive airway pressure

으로부터 회복되고 적어도 72시간 이상 호흡곤란이 없다가 다시 산소요구도가 증가되는 경우(BPD post RDS)로 세분하여 기술하였고 전체 기관지폐이형성증의 1/3이 비 전형적 기관지폐이형성증에 해당했다고 했다¹⁰⁾(Fig. 1).

Jobe¹¹⁾는 과거에 기술되었던 전형적 기관지폐이형성증을 기존 유형의 기관지폐이형성증(old BPD)으로 칭하고, 이에 반해 산전 스테로이드의 투여, 폐표면활성제 보충요법의 일반화, 발전된 인공환기요법(gentle ventilation) 도입 이후의 기관지폐이형성증군을 새로운 유형의 기관지폐이형성증(new BPD)이라 칭하였다. 또한 새로운 유형의 기관지폐이형성증의 주된 병태생리학적 원인이 폐포 발달 정지(arrest of alveolar development)에 기인할 것이라고 주장하였고, 학계에서는 이를 널리 받아들이는 분위기이다. 그럼에도 불구하고 한편으로는 이 신형 기관지폐이형성증

은 새로운 질환이 아니고, 이전에 Wilson-Mikity 증후군으로 기술된 질환일 뿐이라는 일부의 주장도 있다¹²⁾.

저자와 동료들도 임상 연구를 통해 선형질환으로서 신생아 호흡곤란 증후군의 동반여부에 따라 기관지폐이형성증을 분류하여 ① 신생아 호흡곤란 증후군이 선행되어 폐표면 활성제 투여에도 불구하고 기관지폐이형성증이 발병된 군(전형적 기관지폐이형성증 군)과, ② 신생아 호흡곤란 증후군이 선행되지 않고도 기관지폐이형성증이 발병된 군(비전형적 기관지폐이형성증 군)으로 두 군으로 나누어 임상 양상을 비교한 결과를 보고한 바가 있다¹³⁾. 출생 후 기간에 따른 산소필요도 패턴을 분석한 결과 출생 초기에는 비전형적 기관지폐이형성증 군이 상대적으로 산소 필요도가 낮더라도 나중에는 전형적 기관지폐이형성증과 비슷한 정도의 산소 필요도를 보였다. 또한 비전형적 기관지폐이형성증은 전형적인 기관지폐이형성증과는 달리 출생초기에 호흡곤란증후군이 동반되지 않아 기계 환기로 인한 심한 압력 또는 용적손상이나 고농도의 산소에 노출되지 않는 경우가 많았으나, 출생 전에는 자궁 내 염증(chorioamnionitis)에 노출되어 있던 경우가 많았음을 보고하여 비전형적 기관지폐이형성증과 자궁내 염증에 대한 연관성을 신생아학 분야 학계에 제기하였다. 심한 자궁내 염증에 노출되어 태아기에 전신성 염증 반응(systemic inflammatory response)이 동반되는 경우 신생아호흡곤란증후군을 심하게 일으켜 인공 폐표면 활성제의 효과를 감소시킬 수 있다. 한편 임상적으로 흔한 덜 심한 만성 자궁내 염증에 노출되는 경우 폐 성숙을 촉진하여 신생아 호흡곤란 증후군의 발병 위험을 감소시킬 수 있음을 또한 제기하였고, 외국에서 출판된 저명한 신생아 호흡기학 분야 책에서도 이를 인용하고 있다^{14, 15)}.

과거의 기관지폐이형성증(old BPD)은 4단계의 흉부 영상 소견을 거쳐 폐 섬유화 및 폐기종의 소견을 보이는 것으로 보고되었으나, 이렇게 심한 소견을 보이는 경우는 최근에 현저히 감소되고 있으며, 대부분의 경우 뚜렷하게 보이는 단순 음영증가(diffuse haziness)나 부분적 과팽창(area of hyperinflation), 폐조직의

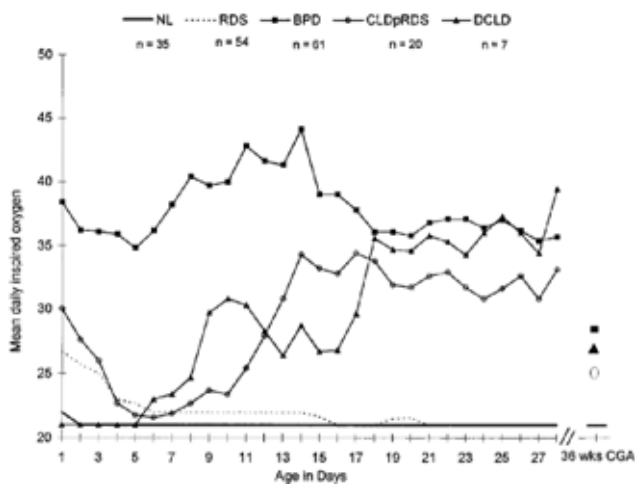


Fig. 1. Patterns of chronic oxygen requirement by analysis of 177 preterm (<1,250 g) infants. Abbreviations: NL, normal; RDS, respiratory distress syndrome; CLD, chronic lung disease; BPD, bronchopulmonary dysplasia; CLDpRDS, CLD after resolved RDS; DCLD, CLD without RDS. Source from Charafeddine et al., Pediatrics 1999;103:759-65

Table 2. Case Summary of Three Patterns of Bronchopulmonary Dysplasia

	Typical BPD	Atypical BPD with diffuse haziness	Atypical BPD with bubbly pattern (Wilson-Mikity pattern)
Gestational age (week)	23 ⁺⁴	26 ⁺³	24 ⁻¹
Birth weight (g)	555	880	685
SMR test	weak	moderate	moderate
Surfactant therapy	(+)	(-)	(-)
Prenatal steroid	(+)	(-)	(+)
Histologic chorioamnionitis	(-)	(+)	(+)
Indomethacin due to PDA	(+)	(+)	(+)
Surgical ligation of PDA	(-)	(+)	(-)
Duration of mechanical ventilation (days)	95	44	212
Duration of oxygen therapy	14 months	89 days (38 ⁻² wk)	212 days (expired)

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; SMR, stable microbubble rating; PDA, patent ductus arteriosus

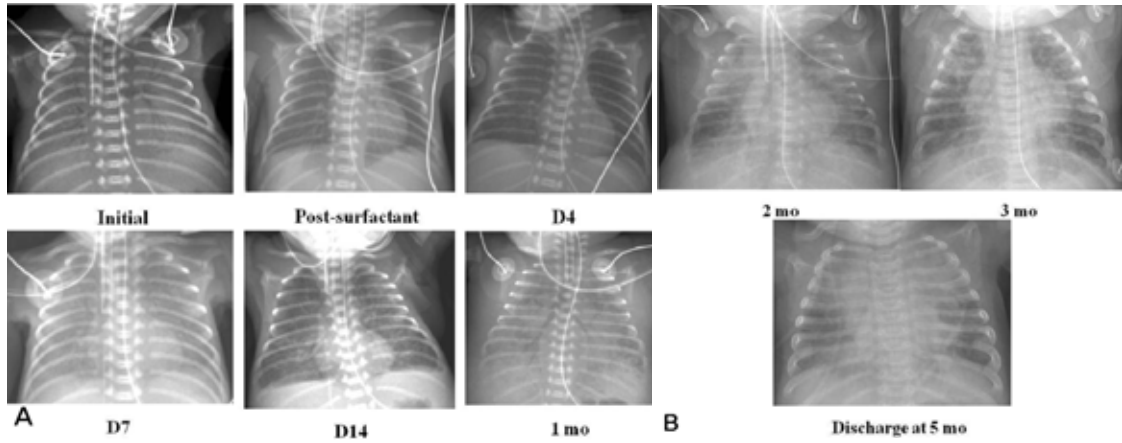


Fig. 2. Chest radiographs of typical bronchopulmonary dysplasia according to the postnatal age. Abbreviations : D, day; mo, month.

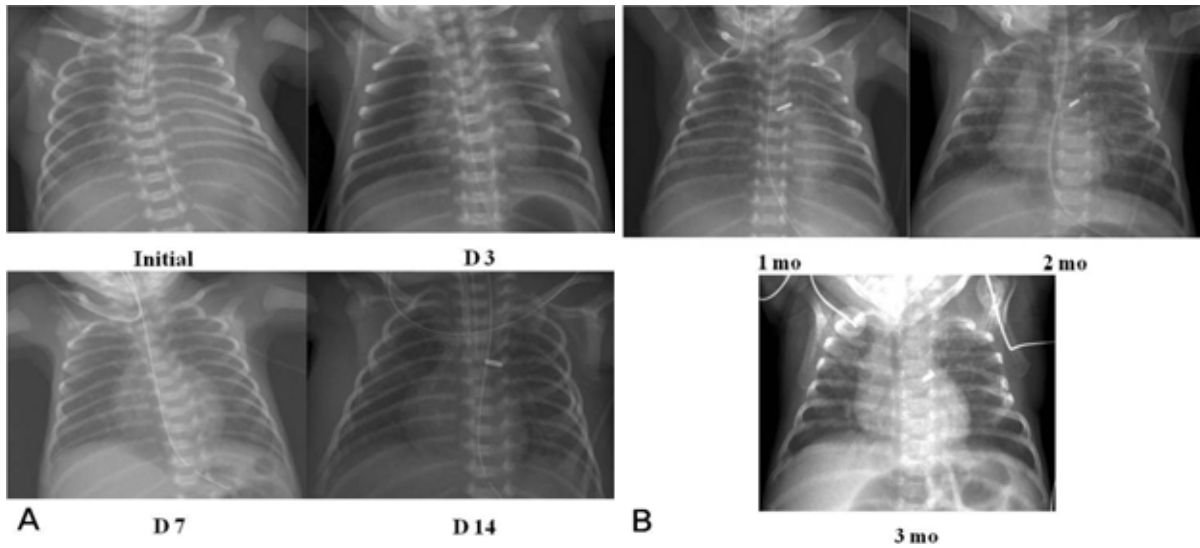


Fig. 3. Chest radiographs of atypical bronchopulmonary dysplasia with diffuse haziness patterns according to the postnatal age. Abbreviations : D, day; mo, month.

비균질화(non-homogeneity of lung tissue)와 망상의 음영증가(fine or coarse reticular density) 등의 소견을 보이는 경우가 흔하다. 일부분에서 초기에 호흡곤란증후군이 선행되지 않고 공기 버블이 일찍부터 보이는 Wilson-Mikity 증후군과 비슷한 양상을 보이고, 이 중에서 심한 양상을 보이는 경우 4단계의 과거의 기관지폐이형성증의 흉부 영상 소견과 비슷한 소견을 보이는 경우도 있다.

현재 우리나라에서도 신생아학의 발전으로 과거에 볼 수 있었던 기관지폐이형성증(old BPD)보다는 신형 기관지폐이형성증(new BPD)을 주로 경험하며, 간혹 심한 경우에만 과거에 보았던 기관지폐이형성증을 경험하는 것으로 생각된다. 우리가 현재 임상에서 경험하는 신형 기관지폐이형성증은 크게 세 가지 유형으로 생각되며, 그 유형은 다음과 같다. ① 신생아 호흡곤란 증후

군이 선행되어 폐표면 활성제 투여에도 불구하고 기관지폐이형성증이 발병된 전형적 기관지폐이형성증 군에 해당되는 유형, ② 신생아 호흡곤란 증후군이 선행되지 않고도 기관지폐이형성증이 발병되었으나, 흉부 영상 소견 상 단순 음영증가(diffuse haziness)나 망상의 음영증가(fine or coarse reticular density) 등의 소견이 보이는 유형, ③ 신생아 호흡곤란 증후군이 선행되지 않고도 기관지폐이형성증이 발병되었으나, 전에 Wilson-Mikity 증후군으로 기술된 것처럼 흉부 영상 소견 상 공기방울 같이 보이면서(bubbly) 진행성으로 심한 폐 섬유화 및 폐기종 양상을 보이는 유형 등으로 나누어 볼 수 있다. 이 유형을 우리가 실제 경험하는 중요한 임상 소견에 따라 증례를 들어 요약하였다(Table 2). 또한 세 군을 출생 후 흉부 영상 소견에 따라 정리하면 다음과 같다(Fig. 2A, B; Fig. 3A, B; Fig. 4A, B). 일반적으로 첫째

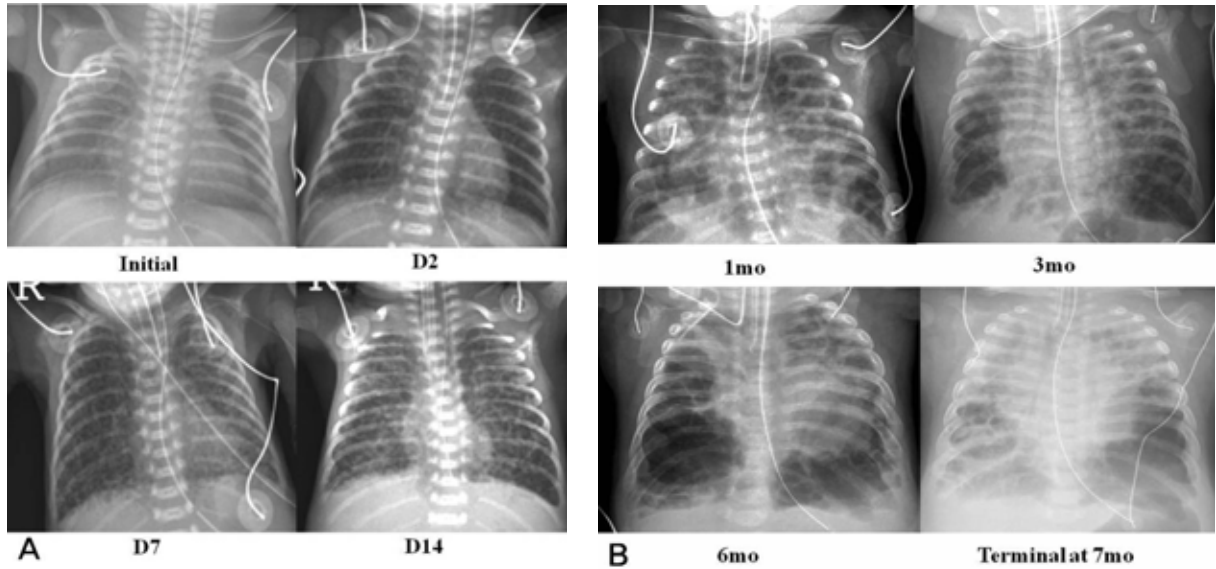


Fig. 4. Chest radiographs of atypical bronchopulmonary dysplasia with bubbly pattern (Wilson-Mikity pattern) according to the postnatal age. Abbreviations : D, day; mo, month.

의 전형적 기관지폐이형성증(typical BPD)도 과거의 기관지폐이형성증(old BPD)에 비해 최근의 기관지폐이형성증(new BPD)에서 임상경과 과정 및 흉부영상소견이 덜 심한 편이다. 또한 비전형적 기관지폐이형성증 군(atypical BPD)에서도 둘째의 유형보다는 셋째의 유형, 즉 Wilson-Mikity 증후군 양상의 유형이 임상적으로 심한 경과 과정을 겪으며, 예후도 더 나쁜 것으로 생각되며 이에 대한 연구도 더 진행될 것으로 기대된다.

의 기관지폐이형성증은 감소하고, 새로운 유형의 기관지폐이형성증이 주로 발병되는 경향을 살펴볼 때, 최근에 문제가 되는 질환이 대부분 새로운 유형의 기관지폐이형성증이므로 유형을 구분하지 말고 그대로 기관지폐이형성증으로 불러야 한다는 주장도 널리 제기되어, 많은 학자들이 이를 받아들이고 있는 경향이다¹⁸⁾. 그럼에도 불구하고 새로운 유형의 기관지폐이형성증의 임상양상에 대한 역학적 연구는 더 진행되어야 될 것으로 생각된다.

역 학

구미선진국이나 일본에 비해 신생아학의 발전이 늦었던 국내에서는 인공환기요법을 받았던 저체중 출생아 중 12.7%에서 기관지폐이형성증이 발병되었다고 1990년대 초에 처음으로 보고되었다¹⁶⁾. 그 이후 최근까지 국내 유수의 대학병원들을 중심으로 미숙아 치료수준은 거의 구미 선진국과 일본의 수준에 육박하고 있고, 국내 단일기관의 보고에 의하면 생존한 출생체중 1,500 g 미만 미숙아 중 약 25-30%, 1,000 g 미만 미숙아의 약 50-60%에서 기관지폐이형성증이 발병하는 것으로 알려져 있다¹⁷⁾. 국외 연구자들에 의하면 1,250 g 이상 미숙아는 1% 미만, 500-750 g 미숙아는 67%의 유병률을 보여, 출생 체중이 작을수록, 재태기간이 짧을수록 훨씬 유병률이 높음을 보고하였다¹⁸⁾.

최근 산전 스테로이드 투여, 출생 직후 인공 폐 표면활성제 보충요법, 최신 인공 환기 전략의 도입 등으로 인해 심한 형태의 기관지폐이형성증(old BPD)은 매우 드물게 되었으나, 예전에 비해 훨씬 더 작은 출생 체중의 미숙아들이 생존함에 따라 출생 후 상당기간 동안 기계 환기요법 및 산소 투여를 받게 되는 새로운 유형의 기관지폐이형성증(new BPD)은 증가하는 추세이다. 과거

병리기전

기관지폐이형성증의 발병은 미숙아에게 신생아중환자실 입원 기간을 증가시킬 뿐만 아니라 퇴원 후에도 여러 가지 합병증, 즉 근근격계, 소화기계 및 성장발달 부진 등의 문제와 반복적인 심한 하기도 감염 및 폐성심으로 인한 울혈성 심부전 등으로 반복적인 입원치료를 필요로 하게 하여 막대한 의료비 증가를 초래한다. 또한 출생 후 신생아중환자실에서 집중치료를 받고 가까스로 생존한 미숙아들이 후기에 사망하는 데에 있어 주된 요인으로 작용하기 때문에 이 질환에 대한 병리기전 연구는 매우 중요하며, 많은 신생아학 학자들의 주된 연구 분야 중의 하나이다.

과거에 주로 보였던 기관지폐이형성증(old BPD)은 미숙아의 미성숙한 폐조직이 기계 환기에 따른 압력 또는 용적 상해(barotrauma or volutrauma)나 산소 투여에 따른 과산화 스트레스(oxidative stress)에 의해 손상된 결과, 폐조직이 정상적인 재형성(normal physiologic remodeling)을 못하고 비정상적인 병리적 재형성(Abnormal pathologic remodeling)을 일으켜 발생하는 것으로 알려져 왔으며, 이러한 과정에서 여러 가지 인자가 관여될 것으로(multifactorial) 생각된다. 실험동물 모델이나 인체에서 과농

도 산소 투여 시 폐조직에 염증반응을 일으키는 염증세포 및 염증매개물질이 증가하고, 이 염증반응의 결과로 병리적 재형성 (pathologic remodeling)이 일어나 후에 폐 섬유화 및 폐기종이 동반되는 기관지폐이형성증으로 이행되는 과정에 대해서는 이미 오래전부터 잘 알려져 있고 오랫동안의 연구과제였다¹⁹⁻²¹.

특히 인공 환기요법이 필요한 중증 기관지폐이형성증은 출생 체중이 작고 재태기간이 짧을수록 더 잘 생기기 때문에 폐의 미성숙이 그 중 가장 중요한 인자일 것으로 생각되었다. 실제로 인체에서 재태 기간 24주경에 폐조직은 발달 단계상 세관기(canalicular stage)에 해당되지만, 30주까지는 소낭기(saccular stage)로 발달하게 된다. 실제로 충분히 소낭기로 발달된 32주 이상 혹은 1,500 g 이상인 미숙아에서 신형 기관지폐이형성증의 발병이 매우 드문 점과도 일치되는 것으로 생각된다. 이미 중요한 인자로 알려진 압력 또는 용적 상해(baro or volutrauma)나 산소 유리 라디칼(oxygen free radicals) 외에 출생 후 감염, 동맥관 개존증 등에 의한 폐혈류의 증가 등이 염증반응의 시작 및 유지에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 이러한 여러 가지 인자들에 의한 급성 폐손상의 결과 염증반응이 진행되고 이에 따라 미성숙한 폐조직에서 폐포 및 폐포 혈관의 발달이 저해되는 것이(inhibition of alveolarization and vasculogenesis) 초극소 저체중 출생아에서 기관지폐이형성증 발병의 핵심 병리기전으로 이해되고 있지만, 정확히 어떤 인자가 기관지폐이형성증 발병에 중요한 염증반응을 방아쇠를 당기는 역할을 하고(triggering) 지속(sustain)하는지에 대해서는 아직 명확하게 밝혀져 있지 않다¹⁸.

한편 1990년대에 일부 연구자들은 기관지폐이형성증의 발병 원인 중 기존에 알려져 있지 않던 출생 전 자궁 내 감염 또는 염증이 중요한 인자로 작용할 가능성을 제시하였고^{8, 22, 23}, 그 이후 이 분야에 대한 관심이 증가되고 있다. 한편 인공폐포면 활성제 보충요법이 보편화 된 이후에는 인공 환기요법과 산소 투여의 최소화로 인해, 과거에 비해 기계 환기로 인한 심한 압력 또는 용적손상이나 고농도의 산소에 미숙아들이 비교적 많이 노출되지 않는 편이다. 그럼에도 불구하고 이 미숙아들에서 발생하는 새로운 유형의 기관지폐이형성증의 발병 원인 및 병리 기전에 대해서 아직 확립된 바가 없고, 따라서 아직도 많은 연구가 진행되고 있는 상태이다²⁴.

저자와 동료들은 이 분야를 연구하는 선두 그룹의 일원으로서 출생 직후 수 시간 이내에 미숙아의 기관흡인액내 중성구 수의 증가와 IL-8의 증가가 기관지폐이형성증의 발병과 연관이 있음을 보고하여 기관지폐이형성증 발병기전 중 출생 직후부터 폐내 염증반응이 시작된다는 증거를 제시하였고²⁵, 이어서 제대혈 내의 soluble E-selectin 농도 및 기관 흡인액 내의 중성구 수 증가와 기관지폐이형성증 발병의 연관성을 보고하여 출생 전 이미 염증반응이 개시될 수 있고, 출생 직후까지 계속되는 과정의 증거를 인체에서 제시하였다²⁶. 또한 역학적인 연구를 통해 자궁 내 염증이 의한 조직학적 용모 양막염이 새로운 유형의 기관지폐이형성증의 위험 인자인 증거를 보고하였고²⁷, 중성구에서 분비

되어 폐내 세포의 기질의 파괴에 관여하는 콜라겐 분해요소 중의 하나인 MMP-8을 출생 직후에 기관 흡인액 내에서 측정하여, 이 농도의 증가와 비전형적 기관지폐이형성증과의 연관성을 보고 하였다²⁸. 또한 출생 직후에 채취한 기관흡인액 내의 IL-6의 농도 증가와 기관지폐이형성증 발병과의 연관성에 대해서도 보고하였으며, 출생 전 위험 인자인 자궁내 염증과 출생 후 여러 위험 인자들이 동맥관 개존증 이나 출생 후 폐혈증이 상호 상승작용을 일으켜 기관지폐이형성증을 일으킬 것이라는 가설을 설명하는 자료를 제시하였다²⁹. 최근에는 자궁 내 염증이 폐 섬유화 뿐만 아니라 정상 폐발달 과정에도 관여할 것으로 생각되는 TGF- β 1의 발현을 감소시킴으로써 기관지폐이형성증을 발생시킬 가능성을 제기하였다³⁰. 또한 비전형적 중증 기관지폐이형성증에서 폐 손상 표지자 중의 하나인 KL-6가 Wilson-Mikity 증후군에서처럼 현저히 증가되는 것을 보고하였다³¹. 저자는 이러한 연구 활동을 통해, 출생 전 자궁내 염증과 동반되는 출생 전 태아 폐 손상과 출생 후 불가피하게 받게 되는 출생 후 폐 손상이 상호 복합적인 상승작용을 일으키고, 따라서 미숙한 폐의 염증반응의 개시 및 유지에 중요한 역할을 하며 결국 새로운 유형의 기관지폐이형성증을 발병하게 하였다는 여러 가지 중요한 증거를 인체에서 제시하였다.

최근에는 비교적 무증상이고(subclinical) 만성적인 자궁 내 염증이 단독으로 폐 손상을 유발하기 보다는 미숙아들이 출생 후에 불가피하게 받게 되는 각종 기계적인 상해 또는 산소독성으로부터 받게 되는 손상에 대해 뇌관효과(priming effect, sensitizing effect)를 보임으로써 기관지폐이형성증의 발병에 기여할 것이라는 가설이 제기되고 있고^{32, 33}(Fig. 5), 본 저자 팀의 연구에서도 이러한 가설이 뒷받침되고 있다. 저자와 동료들이 제시한 것처럼 출생 전 위험 인자인 자궁내 염증과 출생 후 여러 위험 인자들이 상호 상승작용을 일으켜 기관지폐이형성증을 일으킬 것으로 생각 된다²⁹. 그러나 이러한 자궁 내 염증이 출생 후의 손상에 대

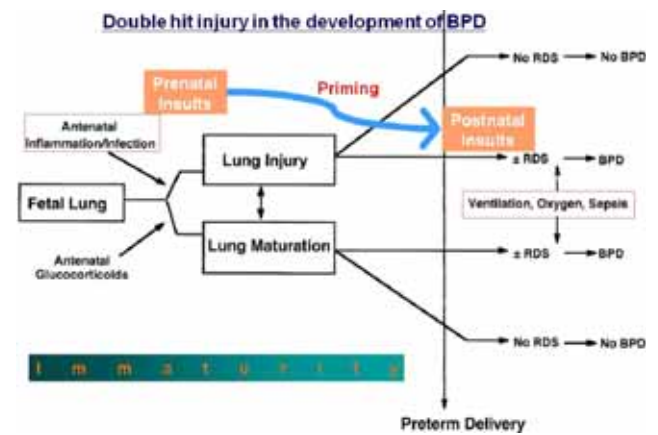


Fig. 5. The hypothesis of double hit injury in the development of new, atypical bronchopulmonary dysplasia. Source from antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. Jobe AH. Semin Neonatal 2003;8:9-17.

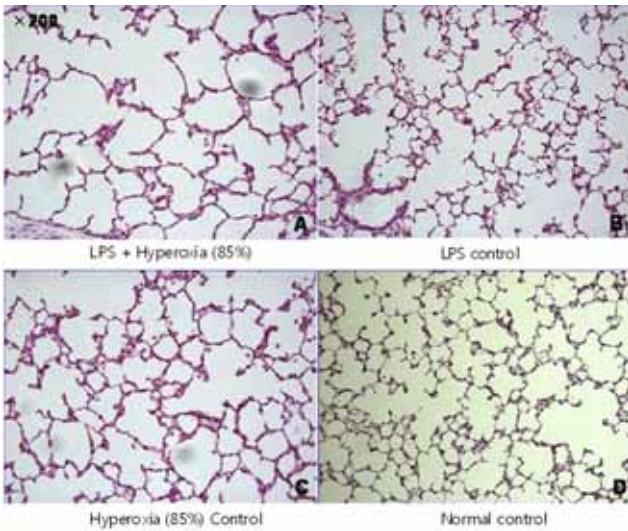


Fig. 6. Representative photomicrographs of 14 day rat lungs of individual experimental groups (hematoxylin and eosin stains, $\times 100$ magnification). Marked inhibition of alveolarization is observed in LPS (0.5)+hyperoxia group compared to control group, LPS (0.5) only group, and hyperoxia only group. Abbreviation :LPS, lipopolysaccharide (Choi CW et al. *Pediatr Res* 2009 in Press).

해 뇌관효과를 보이는 구체적인 기전에 대해서는 아직 알려진 바가 없어 이 부분에 대한 연구가 절실히 요구되고 있다.

기관지폐이형성증 동물모델에는 미숙 양³⁴⁾, 미숙 원숭이³⁵⁾, 신생 마우스³⁶⁾ 등이 있고 오래 전부터 많이 사용되었던 과 산소 투여로 유발시킨 신생 쥐 모델이 있으며^{19, 37)}, 최근에는 자궁 내 염증에 노출시켜 기관지폐이형성증을 유발시킨 신생 쥐 모델도 보고되었다³⁸⁾. 그러나 위의 동물모델들은 고가이고 조작과 관리가 어려운 중 대 동물 모델이거나 단일요인만으로 폐 손상을 유발한 소 동물 모델이어서 자궁 내 염증이 출생 후 폐 손상에 대한 뇌관작용의 기전을 연구하기 위해서는 두 가지 인자에 모두 노출시킨 소 동물 모델이 요구된다.

저자 팀의 Choi 등³⁹⁾은 최근 자궁 내 염증(출생 2일 전에 양막강 내로 LPS [lipopolysaccharide] 0.5 μg 을 투여함)과 출생 후 고농도의 산소(85%)에 이중 노출시킨 이중 타격 기관지폐이형성증 신생 쥐 모델을 구축하였고 이 모델에서 자궁 내 염증이 고농도 산소 노출에 의한 폐손상에 대해 뇌관 효과를 보이는 것을 확인하였으며, 이는 자궁 내 염증의 기관지폐이형성증의 발병에서의 뇌관효과를 증명한 세계 최초의 동물모델이다(Fig. 6). 이러한 이중 타격 기관지폐이형성증 신생 쥐 모델에서 자궁내 염증(LPS)+과산소(hyperoxia) 군에서 폐포화가 현저히 억제되는 원인으로서는 자궁 내 염증(LPS)이 ① 항산화 시스템을 억제하여 과산화 스트레스에 의한 손상을 악화시켰을 가능성, ② 출생 후의 과산소에 의한 염증 반응을 강화시켰을 가능성, ③ 폐포화 과정에 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는 성장인자(growth factor) 또는 혈관 생성(angiogenesis)에 관련된 인자들을 억제하

였을 가능성, ④ 폐조직 세포들의 세포 사멸(apoptosis)을 촉진시켰을 가능성 등을 생각해볼 수 있을 것으로 생각되며, 향후 이에 대한 연구가 계속 진행될 것이고 그 성과가 기대된다.

결론

출생 전 관리 및 출생 후 미숙아 집중치료의 향상으로 최근 초극소 저체중 출생아의 생존율이 많이 향상되었으나, 생존한 아기들에서 발병하는 기관지폐이형성에 대한 관리는 여전히 신생아학 분야의 숙제이다. 과거에 보이던 기관지폐이형성증의 유병률은 인공 폐표면 보충요법의 활성화, 인공 환기요법 기술의 발전으로 괄목할 만하게 감소하고 있으나, 초극소 저체중 출생아에서 흔히 문제가 되는 새로운 유형의 기관지폐이형성증은 오히려 증가하는 추세이다. 저자는 이 질환에 대한 임상적 특성, 역학, 병리기전에 대한 국내의 최근 연구동향에 대해 정리하여 신생아학 분야의 오랜 숙제 중의 하나인 이 질환에 대한 이해를 넓히는 단초를 제공하고자 하였다.

References

- 1) Northway WH Jr, Rosan RC, Porter D. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
- 2) Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979;85: 819-23.
- 3) Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82:527-32.
- 4) Ogawa Y, Fujimura M, Goto A, Kawano T, Kondo T, Nakae N, et al. Epidemiology of neonatal chronic lung disease in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1992;34:663-7.
- 5) Jobe AH, Bancalari E. NICHD/NHLBI/ORD workshop summary - Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 6) Lim IS, Choi CW, Kim BI, Kim DH, Sim SY, Kim EK, et al. Clinical usefulness of new definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Korean Soc Neonatol* 2006;13:9-16.
- 7) Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Halen E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 2004;114:1305-11.
- 8) Fujimura M, Kitajima H, Nakayama. Increased leukocyte elastase of the tracheal aspirate at birth and neonatal pulmonary emphysema. *Pediatrics* 1993;92:564-9.
- 9) Hussain NA, Siddiqui NH, Stocker JR. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998;29:710-7.
- 10) Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics* 1999;103:759-65.
- 11) Jobe AH. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999;66:641-3.
- 12) Hodgman JE. Relationship between Wilson-Mikity syndrome

- and the new bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2003; 112:1414-5.
- 13) Choi CW, Kim BI, Koh YY, Choi JH, Choi JY. Clinical characteristics of chronic lung disease without preceding respiratory distress syndrome in preterm infants. *Pediatr Int* 2005;47:72-9.
 - 14) Choi CW, Kim BI, Park JD, Koh YY, Choi JH, Choi JY. Risk factors for the different types of chronic lung disease of prematurity according to the preceding respiratory distress syndrome. *Pediatr Int* 2005;47:417-23.
 - 15) Jobe AH, Kallapur S, Moss TMJ. Inflammation/infection: effects on the fetal/newborn lung. In : Bancalari E, editors. *The newborn lung*. Philadelphia : Saunders, 2008:119-40.
 - 16) Kim BI, Chang YS, Son DW, Han HK, Choi JH, Yun CK, et al. Risk factors and outcome of bronchopulmonary dysplasia. *J Korean Pediatr Soc* 1994;37:78-86.
 - 17) Kim YD, Kim KS, Kim EA, Lee JJ, Park SJ, Pi SY. Perinatal risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia in premature infants less than 32weeks. *J Korean Soc Neonatol* 2001;8:78-93.
 - 18) Bancalari E, Claire N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003;8:63-71.
 - 19) Kim BI, Choi JH, Yun CK. Morphologic change of lung parenchymal tissue in neonatal rat pups under chronic hyperoxia. *J Korean Pediatr Soc* 1994;37:1055-62.
 - 20) Kim BI. Neonatal chronic lung disease (bronchopulmonary dysplasia). *Med Postgrad* 2002;30:249-54.
 - 21) Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:29-38.
 - 22) Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996;97:210-5.
 - 23) Yoon BH, Romero R, Jun JK, park KH, JD Park, Kim BI, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor- α , interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:825-30.
 - 24) Bland RD. Neonatal chronic lung disease in the post-surfactant era. *Biol Neonate* 2005;88:181-91.
 - 25) Kim BI, Park JD, Yoon BH. Interleukin-8 and neutrophils in the tracheal aspirate at birth and the risk for the development of chronic lung disease of prematurity. *Prenat Neonat Med* 2000;5:375-82.
 - 26) Kim BI, Lee HE, Choi CW, Jo HS, Choi EH, Koh YY, et al. Increase in cord blood soluble E-selectin and tracheal aspirate neutrophils at birth and the development of new bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med*. 2004;32:282-7.
 - 27) Jo HS, Kim BI, Choi CW, Park JD, Kim CJ, Choi JH. The effect of histologic chorioamnionitis on the development of respiratory distress syndrome and chronic lung disease in preterm infants. *J Korean Pediatr Soc* 2004;47:150-6.
 - 28) Lee JA, Kim BI, Shim GH, Shin YJ, Kim EK, Park JD, et al. Immediate postnatal concentration of metalloproteinase-8 in the tracheal aspirates and the development of atypical chronic lung disease of prematurity. *J Korean Soc Neonatol* 2003;10:153-67.
 - 29) Choi CW, Kim BI, Kim HS, Park JD, Choi JH, Son DW. Increase of interleukin-6 in tracheal aspirate at birth: a predictor of subsequent bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Acta Paediatr* 2006;95:38-43.
 - 30) Choi CW, Kim BI, Joung KE, Lee JA, Lee YK, Kim EK, et al. Decreased expression of transforming growth factor- β 1 in bronchoalveolar lavage cells of preterm infants with maternal chorioamnionitis. *J Korean Med Sci* 2008;23:609-15.
 - 31) Kim DH, Kim HS, Shim SY, Lee JA, Choi CW, Kim EK, et al. Cord blood KL-6, a specific lung injury marker, correlates with the subsequent development and severity of atypical bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2007;16:223-9.
 - 32) 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 Pediatr* 2002;140:171-6.
 - 33) Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:9-17.
 - 34) Pierce RA, Albertine KH, Starcher BC, Bohnsack JF, Carlton DP, Bland RD. Chronic lung injury in preterm lambs: disordered pulmonary elastin deposition. *Am J Physiol* 1997;272:L452-60.
 - 35) Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA: Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1333-46.
 - 36) Cho SJ, George CL, Snyder JM, Acarregui MJ. Retinoic acid and erythropoietin maintain alveolar development in mice treated with an angiogenesis inhibitor. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;33:622-8.
 - 37) Bruce MC, Lo PY. A morphometric quantitation of developmental changes in elastic fibers in rat lung parenchyma: variability with lung region and postnatal age. *J Lab Clin Med* 1991;117:226-33.
 - 38) Ueda K, Cho K, Matsuda T, Okajima S, Uchida M, Kobayashi Y, et al. A rat model for arrest of alveolarization induced by antenatal endotoxin administration. *Pediatr Res* 2006;59:396-400.
 - 39) Choi CW, Kim BI, Hong JS, Kim EK, Kim HS, Choi JH. Bronchopulmonary dysplasia in a rat model induced by intra-amniotic inflammation and postnatal hyperoxia. *Pediatr Res* 2009 in press.