

신생아 폐출혈 발생에 영향을 미치는 위험 인자 및 예후에 관한 고찰

대구 파티마병원 소아청소년과

박수진 · 윤기태 · 김원덕 · 이상길

= Abstract =

The risk factors and prognosis associated with neonatal pulmonary hemorrhage

Su Jin Park, M.D., Ki Tae Yun, M.D., Won Duck Kim, M.D. and Sang Geel Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Fatima Hospital, Daegu, Korea

Purpose : Although neonatal pulmonary hemorrhage is rare, it is associated with high mortality. We aimed to evaluate the risk factors associated with pulmonary hemorrhage in preterm infants and to describe the clinical course, including neonatal morbidity, of infants who developed pulmonary hemorrhage.

Methods : We performed a retrospective case-control study of 117 newborn infants aged less than 37 gestational weeks admitted to the neonatal intensive care unit of Daegu Fatima Hospital between January 1995 and December 2008. Control group infants without pulmonary hemorrhage were matched according to the gestational age, duration of mechanical ventilation, and birth weight range (≤ 100 g). Pulmonary hemorrhage was defined as the presence of hemorrhagic fluid in the trachea and severe respiratory decompensation.

Results : Pulmonary hemorrhage occurred in 17 cases of very low birth weight infants (VLBW; birth weight $< 1,500$ g; median age, 3 days) and 22 cases of low birth weight infants (LBW; $1,500$ g \leq birth weight $< 2,500$ g; median age, 1 day). Antenatal maternal glucocorticoid treatment significantly reduced the incidence of pulmonary hemorrhage in VLBW infants. Low APGAR score (≤ 3 at 1 min) and acidosis at birth were associated with significantly high incidence of pulmonary hemorrhage in LBW infants.

Conclusion : Antecedent factors and timing of pulmonary hemorrhage of LBW infants were different from those of VLBW infants. The mortality rates of VLBW and LBW infants were 88.2% and 45.5%, respectively. Pulmonary hemorrhage was the principal cause of death in 66.6% VLBW infants and 40.0% LBW infants. (Korean J Pediatr 2010;53:503-509)

Key Words : Neonatal pulmonary hemorrhage, Risk factors, Prognosis

서 론

신생아 폐출혈은 드물지만, 일단 발생하면 높은 사망률을 가지는 질환이다. 최근 신생아 집중 치료의 발전으로 인하여 저출생 체중아의 생존률이 향상되고, 한편으로는 계면활성제를 치료에 사용함으로써 폐출혈의 빈도가 증가할 수도 있다는 견해로 인해¹⁻³⁾ 잠재적으로 생명을 위협하는 호흡기 합병증인 폐출혈이 새로운 관심을 받고 있다. 폐출혈은 병리학적으로 폐포 또는 사이질 내에 적혈구가 존재할 때로 정의한다. 현실적인 이유로 병리

학적인 정의를 적용하기가 어려우나 현재까지는 객관적인 임상적 정의가 확립되어있지 않다. 일반적으로 기관 삽관이나 호흡 보조의 강도를 높여야 될 정도의 호흡 부전을 수반하면서, 기관내에 혈성 분비물이 있을 때를 폐출혈이라고 정의하고 있다⁴⁾. 임상적 의미의 폐출혈은 1,000명 출생아 중 1-12명에서 생기는 것으로 추산되며⁵⁾, 미국이나 자궁내 성장 지연이 있었던 환아와 같은 고위험군에서는 1,000명 출생아 중 50명에서 발생하고 있다⁶⁾. 폐출혈이 생기는 기전에 대해서는 현재까지 알려진 정설은 없으나, 폐출혈이 있었던 환아의 폐에서 얻어진 혈성 분비물 내의 혈색소 용적률이 동일 환자의 전혈 내 혈색소 용적률보다 낮다는 점에 근거하여 폐출혈은 폐의 직접적인 출혈이라기보다는 출혈 폐부종에 의한 것이라고 생각하고 있다^{7, 8)}. 이에 따라 저산소증이나 산혈증에 의해 잘 유발되는 급성 좌심실부전이 폐포세혈관 압력을 증가시킴으로서 폐출혈을 일으킬 수 있다⁹⁾. 이외에도 호흡 곤란 증후군, 자궁내 성장 지연, 주산기 가사, 선천성 심질환, 혈소판 감소증, 폐혈증 등이 폐출혈의 위험을 증가시키는 것으로 보고되

Received : 31 January 2010, Revised : 18 February 2010

Accepted : 15 March 2010

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

고 있다¹⁰⁾. 응고 질환도 폐출혈과 연관이 있는 인자로 알려져 있으나 원인 인자로서 작용하는지 폐출혈의 결과로서 나타나는 현상인지는 확실하지 않다. 이에 저자들은 폐출혈과 연관된 원인 인자를 규명하고 그에 따른 예후를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1995년 1월부터 2008년 12월까지 본원 신생아 중환자실에 입원한 재태 기간 37주 미만의 미숙아 중 폐출혈이 있었던 39명의 환아를 대상으로 병력지를 기초로 하여 후향적으로 조사하였다. 대조군으로는 재태 기간 37주 미만의 폐출혈이 없었던 미숙아로서 폐출혈이 있었던 환아와 평균 재태 기간이 같고 출생 체중은 100 g 미만의 차이가 나면서 인공 호흡기 치료 기간이 동일한 신생아 78명을 선정하여 위험 인자 및 예후를 비교 분석하였다. 관찰군과 대조군은 각각 출생시의 몸무게에 따라 극소 저체중 출생아군과 저체중 출생아군으로 구분하였다. 초극소 저체중 출생아는 따로 구분하지 않았고 극소 저체중 출생아군에 포함시켰다.

2. 방 법

폐출혈의 정의는 임상적 진단 기준을 사용하였고 호흡 보조의 강도를 높여야 될 정도의 호흡 부전을 수반하면서, 기관내에 혈성 분비물이 있을 때로 정의하였다⁴⁾. 1분 APGAR 점수가 3점 이하인 경우를 중증 가사가 있었다고 정의하였고¹¹⁾, 자궁내 성장 지연은 출생 후 ponderal index를 계산하여 10 백분위수 미만인 경우로 하였다. 폐혈증은 배양검사서 균주가 확인된 경우로 한정하였다. 혈압은 생후 1시간 이내에 양외위 상태에서 상완을 통하여 측정하였고, 수축기와 이완기 압력 중 하나라도 각 재태 기간에 속하는 수치의 하한 미만일 때 저혈압이 있었다고 기록하였다(Table 1)¹²⁾. 생후 1시간 이내에 채혈한 혈액의 pH가 7.00미만일 때를 산혈증이 있었다고 정의하였고¹³⁾, 혈소판 감소증은 폐출혈 발생 전 최대 48시간 내에 측정된 혈소판의 수가 150,000 ×10⁶/liter 미만일 때로 정의하였다.

3. 통 계

통계학적 분석은 수집한 대상 환아의 자료를 SPSS (version 15.0)를 이용하여 처리하였다. 폐출혈과 관련된 위험 인자를 알

Table 1. Blood Pressure Ranges in Different Gestational Age Groups

Gestational age (wk)	Systolic pressure (mm Hg)	Diastolic pressure (mm Hg)
<24	48-63	24-39
24-28	48-58	25-36
29-32	47-59	24-34
>32	48-60	24-34

고자 카이제곱 검정을 시행하였고 P value가 0.05 미만인 경우를 유의하다고 판정하였다. 카이제곱 검정에서 유의한 변수를 독립변수로 하여 다변수 분석을 시행하였다.

결 과

1. 폐출혈의 유무 및 출생 체중에 따른 대상군의 임상적 특성

폐출혈의 유무에 따른 대상군의 분포를 보면 대상 환아 총 117례 중 폐출혈은 39례에서 발생하였으며, 폐출혈이 없었던 환아는 78례였다. 출생 체중에 따라 구분한 극소 저체중 출생아군에서는 대상 환아 총 48례 중 폐출혈은 17례, 폐출혈이 없었던 환아는 31례였다. 폐출혈이 있었던 17례에서 재태 기간의 중간값은 28주 1일이었으며 출생 체중의 중간값은 1,140 g 이었다. 저체중 출생아군에서는 대상 환아 총 69례 중 폐출혈은 22례, 폐출혈이 없었던 환아는 47례였다. 폐출혈이 있었던 22례에서 재태 기간의 중간값은 33주 4일이었으며 출생 체중의 중간값은 1,990 g 이었다. 인공호흡기 치료 기간의 중간값은 각 군에서 3일과 4일이었다 (Table 2).

2. 극소 저체중 출생아군에서 폐출혈과 연관되는 위험인자와 예후

대상 환아 48례에서 폐출혈이 있었던 17례 중 산모의 임신성 고혈압이 동반되었던 환아는 5례(29.4%)였으며 조기 양막 파수

Table 2. Characteristics of the Study Population

Characteristics	B.W. <1,500 g		1,500 g ≤ B.W. <2,500 g	
	Cases (n=17)	Controls (n=31)	Cases (n=22)	Controls (n=47)
Gestational age (wk)	28 ⁺¹	28 ⁺⁰	33 ⁺⁴	32 ⁺⁴
Birth weight (g)	1,140	1,080	1,990	1,900
Weight for GA category				
SGA	17.6	16.1	9.1	2.1
AGA	82.4	83.9	90.9	97.9
LGA	0.0	0.0	0.0	0.0
Male sex	52.9	51.6	59.1	53.2
Mechanical ventilation (days)	3	3	4	4
RDS				
grade 1	17.6	6.5	36.4	31.9
grade 2	17.6	41.9	45.4	55.3
grade 3	47.2	35.5	9.1	10.7
grade 4	17.6	16.1	9.1	2.1

Gestational age, birth weight and mechanical ventilation (days) are median values. All other values are column percentages. Group (n=17) and Control Group (n=31) in VLBW (B.W.<1500 g) Infants. Abbreviations : B.W, birth weight; GA, gestational age; SGA, small for gestational age; AGA, appropriate for gestational age; LGA, large for gestational age; RDS, respiratory distress syndrome

가 동반되었던 환아는 6례(35.3%)였다. 폐출혈이 없었던 31례 중 산모의 임신성 고혈압이 동반되었던 환아는 10례(32.3%)였으며 조기 양막 파수가 동반되었던 환아는 15례(48.4%)였다. 분만전 산모의 임신성 고혈압의 유무와 폐출혈의 발생은 유의한 관련이 없었고($P=0.839$), 조기 양막 파수의 유무도 폐출혈 발생과 유의한 관련이 없었다($P=0.382$). 폐출혈이 있었던 17례 중 산전에 산모가 스테로이드 치료를 받은 군은 4례(23.5%), 폐출혈이 없었던 31례 중에서는 스테로이드 치료를 받았던 군이 23례(74.2%)였다. 산전의 산모 스테로이드 치료 여부는 환아의 폐출혈 발생과 유의한 관련이 있었다($P=0.001$). 그 밖에 1분 APGAR 점수가 3점 이하인 경우, 혈소판 감소증은 폐출혈 발생과 유의한 관련이 있었고($P<0.05$, Table 3), 분만 형태, 자궁내

성장 지연, 계면 활성제 치료, 패혈증, 저혈압, 산혈증은 폐출혈 발생과 유의한 관련이 없었다($P\geq 0.05$).

폐출혈이 일어난 시간의 중간값은 생후 3일째였다(Fig. 1). 폐출혈 발생군 17례 중 사망은 15례(88.2%)였고, 15례 중 10례(66.6%)에서 폐출혈이 주된 사망 원인이었다.

3. 저체중 출생아군에서 폐출혈과 연관되는 위험 인자와 예후

대상 환아 69례에서 폐출혈이 있었던 22례 중 1분 APGAR 점수가 3점 이하였던 환아는 6례(27.3%)였으며 1분 APGAR 점수가 4점 이상이었던 환아는 16례(72.7%)였다. 폐출혈이 없었던 47례에서 1분 APGAR 점수가 3점 이하였던 환아는 3례(6.4%)였으며 1분 APGAR 점수가 4점 이상이었던 환아는 44례(93.6%)였다. 1분 APGAR 점수가 3점 이하인 경우는 폐출혈 발생과 유의한 관련이 있었다($P=0.025$). 한편 저혈압, 산혈증은 폐출혈 발생과 유의한 관련이 있었다($P<0.05$). 폐출혈이 있었던 22례 중 혈소판 감소증이 있었던 환아는 13례(59.1%), 혈소판 감소증이 없었던 환아는 9례(40.9%)였으며, 폐출혈이 없었던 47례 중 혈소판 감소증이 있었던 환아와 없었던 환아는 각각 15례(31.9%), 32례(68.1%)였다. 혈소판 감소증의 유무는 폐출혈 발생과 유의한 관련이 있었다($P=0.032$). 그 밖에 산모의 산과적 합병증 동반 여부, 산전의 산모에 대한 스테로이드 치료, 분만 형태, 자궁내 성장 지연, 계면 활성제 치료, 패혈증은 폐출혈 발생과 유의한 관련이 없었다($P\geq 0.05$, Table 4).

폐출혈이 일어난 시간의 중간값은 생후 1일째였다(Fig. 1). 폐출혈 발생군 22례 중 사망은 10례(45.5%)였고, 10례 중 4례(40.0%)에서 폐출혈이 주된 사망 원인이었다.

4. 독립적으로 폐출혈 발생에 영향을 미치는 요인

카이제곱 검정에서 유의한 관계에 있다고 검증된($P<0.05$) 변수를 독립변수로 하여 다변수 분석을 시행하였다. 극소 저체중 출생아군에서는 산전의 산모 스테로이드 치료가 환아의 폐출혈

Table 3. The Comparison of Risk Factors between Pulmonary Hemorrhage Group (n=17) and Control Group (n=31) in VLBW (B.W.<1,500 g) Infants

	Cases n (%)	Controls n (%)	P value
Maternal obstetric complication			
Absent	7 (41.2)	7 (22.6)	0.839
PIH	5 (29.4)	10 (32.3)	
PROM	6 (35.3)	15 (48.4)	
Antenatal maternal glucocorticoid treatment			0.001
Not treated	13 (76.5)	8 (25.8)	0.464
Treated	4 (23.5)	23 (74.2)	
Types of delivery			0.018
NVD	8 (47.1)	18 (58.1)	0.686
C-SEC	9 (52.9)	13 (41.9)	
Apgar score (1 min)			0.331
≤3	9 (52.9)	5 (16.1)	1.000
>3	8 (47.1)	26 (83.9)	
Intrauterine growth retardation			0.226
Not complicated	14 (82.4)	27 (87.1)	0.686
Complicated	3 (17.6)	4 (12.9)	
Surfactant treatment			0.020
Not treated	3 (17.6)	2 (6.5)	0.226
Treated	14 (82.4)	29 (93.5)	
Postnatal sepsis			0.686
Absent	12 (70.6)	22 (71.0)	0.226
Culture-proven	5 (29.4)	9 (29.0)	
Hypotension			0.686
No	13 (76.5)	28 (90.3)	0.020
Yes	4 (23.5)	3 (9.7)	
Acidosis			0.020
No	14 (82.4)	27 (87.1)	0.020
Yes	3 (17.6)	4 (12.9)	
Thrombocytopenia			0.020
No	5 (29.4)	20 (64.5)	0.020
Yes	12 (70.6)	11 (35.5)	

Abbreviations : VLBW, Very low birth weight; B.W, Birth weight; PIH, Pregnancy induced hypertension; PROM, Premature rupture of membrane; NVD, Normal vaginal delivery; C-SEC, Cesarean section

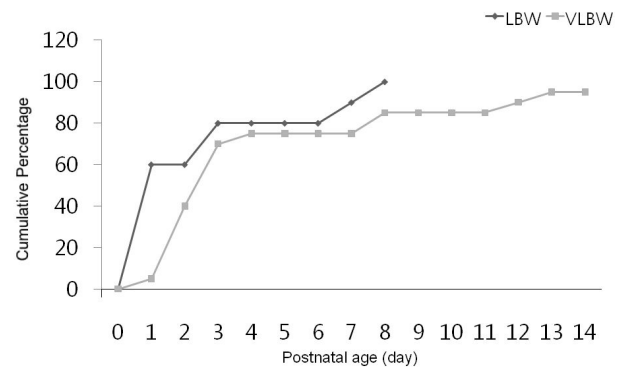


Fig 1. Timing of pulmonary hemorrhage by the postnatal age of the 2 groups of study subjects: infants with birth weight <math>< 1,500\text{ g}</math> (VLBW infants) and those with birth weight

Table 4. The Comparison of Risk Factors between Pulmonary Hemorrhage Group (n=22) and Control Group (n=47) in LBW (1500 g≤B.W<2500 g) Infants

	Cases n (%)	Controls n (%)	P value
Maternal obstetric complication			
Absent	12 (54.5)	22 (46.8)	
PIH	4 (18.2)	11 (23.4)	0.759
PROM	6 (27.3)	14 (29.8)	0.830
Antenatal maternal glucocorticoid treatment			0.395
Not treated	18 (81.8)	34 (72.3)	
Treated	4 (18.2)	13 (27.7)	
Types of delivery			0.110
NVD	5 (22.7)	20 (42.6)	
C-SEC	17 (77.3)	27 (57.4)	
Apgar score (1 min)			0.025
≤ 3	6 (27.3)	3 (6.4)	
> 3	16 (72.7)	44 (93.6)	
Intrauterine growth retardation			0.237
Not complicated	20 (90.9)	46 (97.9)	
Complicated	2 (9.1)	1 (2.1)	
Surfactant treatment			0.073
Not treated	10 (45.5)	32 (68.1)	
Treated	12 (54.5)	15 (31.9)	
Postnatal sepsis			0.734
Absent	18 (81.8)	40 (85.1)	
Culture-proven	4 (18.2)	7 (14.9)	
Hypotension			0.023
No	12 (54.5)	38 (80.9)	
Yes	10 (45.5)	9 (19.1)	
Acidosis			0.002
No	9 (40.9)	37 (78.7)	
Yes	13 (59.1)	10 (21.3)	
Thrombocytopenia			0.032
No	9 (40.9)	32 (68.1)	
Yes	13 (59.1)	15 (31.9)	

Abbreviations : LBW, Low birth weight; B.W, Birth weight; PIH, Pregnancy induced hypertension; PROM, Premature rupture of membrane; NVD, Normal vaginal delivery; C-SEC, Cesarean section

발생을 의미있게 감소시켜 주었으며(OR=0.203, 95% CI=0.044-0.934), 1분 APGAR 점수가 3점 이하인 경우와 혈소판 감소증은 폐출혈 발생에 독립적으로 영향을 미치지지는 못하였다. 저체중 출생아군에서는 1분 APGAR 점수가 3점 이하인 경우(OR=5.992, 95% CI=1.145-31.351)와 산혈증(OR=4.434, 95% CI=1.279-15.376)이 환자의 폐출혈 발생에 영향을 미치는 것으로 나타났다(Table 5).

고 찰

신생아 폐출혈의 발생에 대한 위험 인자로 주산기 가사, 계면 활성제의 부족, 저체온증, 패혈증, 응고 장애 질환, 선천성 심질환

Table 5. Odds Ratios and 95% Confidence Intervals of Pulmonary Hemorrhage

	Unadjusted			Adjusted		
	Odds ratio	95% CI		Odds ratio	95% CI	
		Lower	Upper		Lower	Upper
VLBW infant						
Antenatal glucocorticoid	0.107	0.027	0.425	0.203	0.044	0.934
Apgar score (1 min)≤3	5.850	1.516	22.571	2.652	0.577	12.196
Thrombocytopenia	4.364	1.217	15.641	3.973	0.844	18.695
LBW infant						
Apgar score (1 min)≤3	5.550	1.228	24.634	5.992	1.145	31.351
Acidosis	5.344	1.779	16.058	4.434	1.279	15.376
Hypotension	3.519	1.160	10.677	3.209	0.911	11.304
Thrombocytopenia	3.081	1.080	8.789	1.804	0.521	6.246

Abbreviations : Adjusted, Adjusted for gestational age, sex, birth weight; 95% CI, 95% Confidence interval; VLBW, Very low birth weight, LBW, Low birth weight

환, 중추 신경계 질환, 산소 독성 등이 관련된 것으로 보고되고 있으며^{10, 14-16}), 다른 저자들은 산모 혈액 흡인이나¹⁷), 고삼투압 용액의 정맥 주입¹⁸), 마취시에 약물의 미소응집을 동반한 폐색전증¹⁹), 고암모니아혈증을 동반한 요소 회로 이상²⁰) 등이 원인 인자일 수 있다고 보고하였다. 다른 저자들은 폐출혈로 인한 폐의 혈성 분비물이 전혈에 비해 적혈구 용적률이 낮고 저분자 혈장 단백질로 이루어져 있다는 점에 근거해서 전혈의 폐내로의 직접적인 출혈은 아니고 출혈성 폐부종에 의한 것이라 보고하였다^{7, 8}). 또한 대부분의 환아가 주산기 가사를 경험했다는 점에서 좌심실 기능 부전이 폐출혈을 일으킨 중요한 원인이었다고 결론지었다⁸). 또 다른 저자들은 폐모세혈관의 높은 압력과 폐포의 과다한 팽창이 같이 작용하여 폐모세혈관의 내피 장벽 파괴를 초래하고 결과적으로 폐포내의 출혈성 분비물로 이어진다고 보고하였다²¹). 폐모세혈관의 내피 장벽이 파괴되는 기전으로 신경성 폐부종, 고산지대 폐부종이 생기는 것을 설명하였고²²), 신생아 폐출혈의 발생 기전과도 관련있다고 하였다.

본 연구에서 출생 체중 1,500 g 미만의 신생아 48명 중 폐출혈이 있었던 환자 17명과 폐출혈이 없었던 환자 31명에 대해 영향을 미치는 위험요인을 분석해 본 결과 임신성 고혈압이나 조기 양막 파수 유무, 분만 형태, 자궁내 성장 지연, 계면 활성제 치료, 패혈증, 저혈압, 산혈증은 폐출혈 발생과 유의한 상관관계가 없었고, 산전 산모의 스테로이드 치료는 폐출혈 발생을 줄이는 것과 유의한 상관관계가 있었다. 스테로이드 사용으로 인하여 계면 활성제의 생산, 분비가 증가하고 폐모세혈관의 투과성이 감소하는 기전으로 이 상관관계를 설명할 수가 있다²³⁻²⁵). 이 외에 1분 APGAR 점수가 3점 이하인 경우와 혈소판 감소증도 폐출혈 발생과 유의한 상관관계가 있는 것으로 나타났다¹⁰).

APGAR 점수는 신생아의 상태를 평가하기 위해 사용되어 왔으며, 또 다른 평가방법으로 신생아 혈액의 pH를 측정하는 방법이 있는데, 두 방법 간의 상관관계는 주로 만삭아에서 연구된 결과를 바탕으로 서술되었으므로 동일한 결과를 미숙아에게 적용할 수는 없다고 하였다²⁶⁻²⁸. 본 연구에서도 폐출혈과 1분 APGAR 점수가 3점 이하인 경우, 폐출혈과 산혈증의 관계는 상반되게 나타났다.

출생 체중 1,500 g 이상 2,500 g 미만의 신생아 69명 중 폐출혈이 있었던 환아 22명과 폐출혈이 없었던 환아 47명에 대해 영향을 미치는 위험 인자를 분석해 본 결과 임신성 고혈압이나 조기 양막 파수 유무, 산전 산모의 스테로이드 치료유무, 분만 형태, 자궁내 성장 지연, 계면활성제 치료, 패혈증은 폐출혈 발생과 유의한 상관관계가 없었고, 1분 APGAR 점수가 3점 이하인 경우, 저혈압, 산혈증, 혈소판 감소증이 동반된 것은 폐출혈이 발생하는 것과 유의한 상관관계가 있었다.

계면 활성제를 사용하게 되면, 급작스런 가스 교환의 증가를 동반한 압력 상해와 함께 폐 유순도의 증가로 폐혈류량이 갑자기 증가하게 되고 환아의 미숙함으로 인한 폐모세혈관의 연약함이 더해져서 폐출혈의 빈도가 높아진다고 알려져 있다²⁹. 계면 활성제의 사용이 폐출혈 발생을 증가시키는가에 대한 논란은 계속되고 있으며, 한 연구에서는 이에 대한 각기 다른 11번의 연구를 분석한 결과 계면 활성제의 사용이 폐출혈의 발생 빈도를 유의하게 증가시킨다고 하였다¹. 다만 합성 계면 활성제를 예방적인 목적으로 사용한 군에서 더 유의한 증가가 있었으며, 합성 계면 활성제를 치료 목적으로 사용한 군과 천연 계면 활성제를 예방 또는 치료 목적으로 사용한 군에서는 유의한 상관관계가 없었다¹. 본 연구에서는 천연 계면 활성제(Curosurf)를 사용하였고, 사용한 70명 모두 치료 목적으로만 사용했다는 차이가 있다³⁰. 출생 체중에 따른 각 군에서 계면 활성제의 사용과 폐출혈 발생은 유의한 상관관계가 없는 것으로 나왔다. 기존의 동맥관 개존증과 연관하여 계면 활성제를 사용하였을 때 폐출혈 발생이 증가한다는 주장이 있는데 그 기전으로는, 계면 활성제를 사용한 후에는 폐의 유순도가 증가함으로써 폐혈관 저항이 감소하고 따라서 대동맥에서 폐동맥으로의 혈류량이 증가하므로 폐출혈 발생이 증가한다는 설과^{31, 32}, 계면 활성제를 투여하면 그 자체가 혈중 프로스타글란딘의 농도를 증가시켜 동맥관의 개방을 유지시킨다는 설이다^{33, 34}. 본 연구에서는 심초음파가 시행되지 않아서, 연관성을 검증할 수가 없었다.

인공호흡기의 사용은 폐포의 과팽창을 유발하고 폐모세혈관의 내피 장벽을 파괴하는 기전으로써 폐출혈의 위험 요인이 되는 것으로 알려져 있으며⁸, 본 연구에서는 폐출혈이 있었던 모든 환아와 대조군에서 인공호흡기를 사용하였던 병력이 있었으므로, 연관성을 검증할 수가 없었다.

폐출혈이 일어난 시간의 중간값은 출생 체중이 1,500 g 미만인 환아군에서 생후 3일째였고, 출생 체중이 1,500 g 이상이면서 2,500 g 미만인 군에서는 생후 1일째였다.

폐출혈이 발생한 환아 중 사망은 출생 체중이 1,500 g 미만인 군에서 17례 중 15례(88.2%)였고, 출생 체중이 1,500 g 이상이면서 2,500 g 미만인 군에서는 22례 중 10례(45.5%)였다. 결과적으로 출생 체중이 적은 군에서 비교적 폐출혈이 늦게 발생하나, 일단 발생하면 사망률은 더 높은 것으로 나타났다.

출생 체중에 따라 분류한 두 군에서 폐출혈의 위험 인자와 폐출혈이 발생한 시간을 고려할 때, 출생 체중 1,500 g 이상이면서 2,500 g 미만인 군에서 발생한 폐출혈은 출산 전후의 바로 입박한 시점에서 작용한 위험 요인과 관련이 있다고 추정하였다. 주산기 가사로 인한 일시적인 좌심실 기능 부전과 그로 인한 폐모세혈관압의 상승은 폐모세혈관의 내피 장벽 파괴로 이어지며 폐출혈이 발생하게 된다.

실제로 주산기 가사의 임상적 진단은 출생 직후의 낮은 APGAR 점수 또는 산혈증만으로는 진단할 수가 없으나, 기록상 충분하지 않은 정보로 인해 3점 이하의 1분 APGAR 점수를 보이거나 산혈증이 있었던 환아를 주산기 가사가 있었다고 가정할 점과 폐출혈을 진단할 때 실제 검사를 통한 병리학적 진단이 아니라 임상적 진단만 사용한 점은 본 연구의 제한점으로 작용한 다.

향후 폐출혈과 관련된 데이터를 수집할 때는 주산기 가사에 대한 정확한 정의를 적용할 것과 심초음파를 통해 심부전과 동맥관 개존증의 유무를 확인해야 하며, 동맥관 개존증이 있을 때 계면 활성제 사용에 따른 폐출혈의 빈도를 관찰해야 하겠다.

요 약

목적: 신생아 폐출혈은 드물긴 하나, 일단 발생한 환아는 높은 사망률을 보인다. 급성 좌심실 부전, 호흡 곤란 증후군, 동맥관 개존증, 패혈증, 혈소판 감소증 등이 폐출혈 발생에 영향을 미칠 수 있다고 보고되고 있다. 저자는 출생 체중에 따라 신생아의 폐출혈 발생에 영향을 줄 수 있는 위험 인자를 규명하고 예후를 알아보고자 하였다.

방법: 1995년 1월부터 2008년 12월까지 본원 신생아 중환자실에 입원한 재태 기간 37주 미만의 미숙아 117명을 대상으로 출생 체중에 따라 두 군으로 구분하였다. 폐출혈의 정의는 임상적인 정의를 적용하였고, 각 군에서 폐출혈의 발생에 영향을 미치는 요인을 알고자 병력지를 기초로 후향적으로 조사하였다.

결과: 대상 환아 총 117례 중 폐출혈은 39례(33.3%)에서 발생하였으며, 출생 체중에 따라 극소 저체중 출생아군에서는 대상 환아 총 48례 중 17례(35.4%)에서 폐출혈이 있었고 산전 산모의 스테로이드 치료 여부는 환아의 폐출혈 발생과 유의한 관련이 있었다($P=0.001$). 1분 APGAR 점수가 3점 이하인 경우, 혈소판 감소증도 폐출혈 발생과 유의한 관련이 있었다($P<0.05$). 저체중 출생아군에서는 대상 환아 총 69례 중 22례(31.9%)에서 폐출혈이 있었고 1분 APGAR 점수가 3점 이하인 경우는 폐출혈 발생과 유의한 관련이 있었다($P=0.025$). 저혈압, 산혈증, 혈소

관 감소증도 폐출혈 발생과 유의한 관련이 있었다($P < 0.05$). 다변수 분석에서 극소 저체중 출생아군에서는 산전의 산모 스테로이드 치료가 환자의 폐출혈 발생을 의미있게 감소시켰으며($OR = 0.203$, $95\% CI = 0.044 - 0.934$), 저체중 출생아군에서는 1분 APGAR 점수가 3점 이하인 경우($OR = 5.992$, $95\% CI = 1.145 - 31.351$)와 산혈증($OR = 4.434$, $95\% CI = 1.279 - 15.376$)이 환자의 폐출혈 발생과 유의한 관련이 있었다.

결론: 출생 체중이 적은 군에서 비교적 폐출혈이 늦게 발생하나, 일단 발생하면 사망률은 더 높은 것으로 나타났다. 극소 저체중 출생아군에서는 산전의 산모 스테로이드 치료가 환자의 폐출혈 발생을 의미있게 감소시켰으며, 저체중 출생아군에서는 1분 APGAR 점수가 3점 이하인 경우와 산혈증이 환자의 폐출혈 발생과 유의한 관련이 있었다.

References

- 1) Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a metaanalysis. *J Pediatrics* 1993; 123:603-10.
- 2) Stevenson D, Walther F, Long W, et al. Controlled trial of a single dose of synthetic surfactant at birth in premature infants weighing 500 to 699 grams. *J Pediatrics* 1992;120:S3-12.
- 3) Pandit PB, O'Brien K, Asztalos E, Colucci E, Dunn MS. Outcome following pulmonary haemorrhage in very low birthweight neonates treated with surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F40-4.
- 4) Cloherty JP, Stark AR. *Manual of neonatal care*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Pub, 2008:366-368.
- 5) Van Houten J, Long W, Mullett M, et al. Pulmonary hemorrhage in premature infants after treatment with synthetic surfactant: an autopsy evaluation. The American Exosurf Neonatal Study Group I and the Canadian Exosurf Neonatal Study Group [published erratum appears in *J Pediatrics* 1992;120:762]. *J Pediatrics* 1992;120:S40-4.
- 6) Sly PD, Drew JH. Massive pulmonary haemorrhage: a cause of sudden unexpected deaths in severely growth retarded infants. *Aust Paediatr J* 1981;17:32-4.
- 7) Adamson TM, Boyd RD, Normand IC, Reynolds EO, Shaw JL. Haemorrhagic pulmonary oedema ("massive pulmonary haemorrhage") in the newborn. *Lancet* 1969;1:494-5.
- 8) Cole VA, Normand IC, Reynolds EO, Rivers RP. Pathogenesis of hemorrhagic pulmonary edema and massive pulmonary hemorrhage in the newborn. *Pediatrics* 1973;51:175-87.
- 9) Stastny B, Kind C. Acute pulmonary oedema due to transient myocardial dysfunction: an uncommon cause of respiratory distress in the term neonate. *Eur J Pediatrics* 1998;157:59-62.
- 10) Fekete M, Nemeth A. Neonatal pulmonary haemorrhage, birthweight, gestational age and intrauterine growth. *Acta Paediatr Hung* 1985;26:65-73.
- 11) The international classification of disease, 9th revision, clinical modifications, 2nd ed. Washington, D.C.: 1980; DHHS

publication no. (PHS)80-1260.

- 12) Hegyi T, Carbone MT, Anwar M, Ostfeld B, Hiatt M, Koons A, Pinto-Martin J, Paneth N. Blood pressure ranges in premature infants. I. The first hours of life. *J Pediatrics* 1994;124:627-33.
- 13) Gilstrap LC 3rd, Leveno KJ, Burris J, Williams ML, Little BB. Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:825-30.
- 14) Lewis MJ, McKeever PK, Ruddy GN. Patent ductus arteriosus as a natural cause of pulmonary hemorrhage in infants: a medicolegal dilemma. *Am J Forensic Med Pathology* 2004; 25:200-4.
- 15) Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatrics* 2000; 137:68-72.
- 16) Lodha A, Shah PS, Hellmann J. Pulmonary haemorrhage associated with neonatal neurological disease. *Heart Lung Circ* 2009;18:45-8.
- 17) Ceballos R. Aspiration of maternal blood in the etiology of massive pulmonary hemorrhage in the newborn infant. *J Pediatrics* 1968;72:390-3.
- 18) Simmons MA, Palmer W, Fink AG, Blumhagen JA. Neonatal pulmonary hemorrhage associated with administration of hyperosmolar solution. *Am J Dis Child* 1978;132:208.
- 19) Fenton AC, Tanner MS, Wandless JG. Pulmonary hemorrhage as a complication of neonatal anaesthesia. *Anaesthesia* 1988;43:156-7.
- 20) Sheffield LJ, Danks DM, Hammond JW, Hoogenraad NJ. Massive pulmonary hemorrhage as a presenting feature in congenital hyperammonemia. *J Pediatrics* 1976;88:450-2.
- 21) West JB, Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prelitto R. Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* 1991; 70:1731-42.
- 22) West JB, Colice GL, Lee YJ, et al. Pathogenesis of high-altitude pulmonary oedema: direct evidence of stress failure of pulmonary capillaries. *Eur Respir J* 1995;8:523-9.
- 23) Gibson AT. Perinatal corticosteroids and the developing lung. *Paediatr Respir Rev* 2002;3:70-6.
- 24) Wapner R. Antenatal corticosteroids: we continue to learn. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:875.
- 25) Lin TW, Su BH, Lin HC, Hu PS, Peng CT, Tsai CH, Liang WM. Risk factors of pulmonary hemorrhage in very-low-birth-weight infants: a two-year retrospective study. *Acta Paediatr Taiwan* 2000;41:255-8.
- 26) Hegyi T, Carbone T, Anwar M, Ostfeld B, Hiatt M, Koons A, Pinto-Martin J, Paneth N. The apgar score and its components in the preterm infant. *Pediatrics* 1998;101:77-81.
- 27) Perkins RP, Papile LA. The very low birth weight infant: incidence and significance of low Apgar scores, "asphyxia" and morbidity. Findings at delivery. *Am J Perinatol* 1985;2: 108-13.
- 28) Svenningsen L, Eidal K. Lack of correlation between umbilical artery pH, retinal hemorrhages and Apgar score in the newborn. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66:639-42.
- 29) Pappin A, Shenker N, Hack M, Redline RW. Extensive intra-alveolar pulmonary hemorrhage in infants dying after surfactant therapy. *J Pediatrics* 1994;124:621-6.

- 30) Halliday HL. Synthetic or natural surfactants. *Acta Paediatr* 1997;86:233-7.
- 31) Kääpä P, Seppänen M, Kero P, Saraste M. Pulmonary hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatrics* 1993;123:115-9.
- 32) Bhutani VK, Abbasi S, Long WA, Gerdes JS. Pulmonary mechanics and energetics in preterm infants who had respiratory distress syndrome treated with synthetic surfactant. *J Pediatrics* 1992;120:18-24.
- 33) Clyman RI. Ontogeny of the ductus arteriosus response to prostaglandins and inhibitors of their synthesis. *Semin Perinatol* 1980;4:115-24.
- 34) Enhorning G. Artificial surfactant to prevent and treat neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1980;66:799-800.