

중등도 신생아 호흡 곤란 증후군에서 폐 표면 활성제 조기 투여 후 Nasal CPAP의 치료 효과

대구파티마병원 소아과

김은지 · 김혜숙 · 허만희 · 이상길

Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure after Early Surfactant Therapy in Moderate Respiratory Distress Syndrome

Eun Ji Kim, M.D., Hae Sook Kim, M.D., Man Hoe Hur, M.D. and Sang Geel Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Fatima Hospital, Taegu, Korea

Purpose: Early surfactant therapy with either gentle ventilation, high-frequency ventilation or aggressive weaning of mechanical ventilation are principles for the treatment of respiratory distress syndrome(RDS). We studied to determine the accessibility of noninvasive nasal continuous positive airway pressure(CPAP) rather than mechanical ventilation by invasive intubation after early surfactant therapy.

Methods: The study group consisted of 14 infants who were born and diagnosed with moderate respiratory distress syndrome and received early surfactant therapy with nasal CPAP of PEEP 5-6 cm H₂O within two hours after birth in the Fatima neonatal intensive care unit for two years from January 1999 to August 2001. The control group consisted of 15 infants who were diagnosed with the disease and could be weaned from mechanical ventilator within five days after birth during the same period.

Results: The characteristics, the severity of clinical symptoms and laboratory findings in the two groups at birth showed no significant difference. Neither did the interim analysis of laboratory data in two groups. Of 14 infants in the study group who received nasal CPAP after early surfactant therapy, only two infants showed weaning failure with this therapy. In the response cases, duration of CPAP was five days and mean airway pressure was 5.4±0.5 cm H₂O. Two had the complication of CPAP with abdominal distension. Final complications and outcomes in the two groups showed no significant difference(*P*>0.05).

Conclusion: The clinical courses in the two groups showed no significant difference. Therefore, we suggest that early surfactant therapy with noninvasive nasal CPAP is a simple and safe method rather than aggressive weaning after invasive mechanical ventilation in moderate respiratory distress syndrome. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:1204-1212)

Key Words: Moderate respiratory distress syndrome, Early surfactant therapy, Nasal continuous positive airway pressure

접수 : 2002년 5월 31일, 승인 : 2002년 8월 5일

책임저자 : 이상길, 대구파티마병원 소아과

Tel : 053)940-7242 Fax : 053)954-7417

E-mail : sgleeped@korea.com

서 론

최근 동시성 간혈적 강제 환기요법(synchronized

intermittent mandatory ventilation, SIMV), 고빈도 환기요법(high-frequency ventilation, HFV) 등 다양한 인공호흡기¹⁻³⁾의 숙련된 사용 및 폐 표면 활성제의 조기 투여는 신생아 호흡 곤란 증후군⁴⁾ 치료에 많은 발전을 가져 왔다⁵⁻⁸⁾. 하지만 기도삽관을 통한 강제적 양압환기는 여러 문제점과 사용상의 한계를 가지고 있는 것도 사실이다⁹⁾.

최상의 인공호흡기도 사용자의 숙련도가 뒷받침되지 않으면 소기의 성과를 얻기가 쉽지 않다. 지금까지 침습적 방법인 기도 삽관에 의한 강제적 양압 환기는 신생아 호흡부전 치료의 주류를 이루어 왔다. 하지만, 성인과 달리 미숙한 폐에 침습적 방법을 이용한 호흡부전의 치료는 간헐적 강제 양압을 가하는 순간부터 용적 상해를 유발하는 것으로 되어 있다. 또한 폐 표면 활성제 조기 보충요법이 보편화되면서 고전적 치료법을 수정 보완할 필요가 있게 되었다^{10, 11)}. 따라서, 이러한 강제적 양압 환기에 의한 피할 수 없는 결함을 다소나마 보완할 수 있을 것으로 생각된다.

Avery 등¹²⁾이 1987년에 미숙아에서 만성 폐질환의 발생률을 미국의 저명한 신생아 집중치료실을 대상으로 조사한 결과 New York Columbia 대학병원이 제일 낮은 것으로 나타났다. Columbia 대학병원에서 호흡기 치료의 중요한 차이는 폐 표면 활성제의 보충없이 비침습적인 CPAP의 조기 사용과 허용적 고탄산혈증(permissive hypercarbia)¹²⁻¹⁴⁾에 기초한 연성 환기요법이었다. 그 결과 미숙아에서 만성 폐질환의 발생이 감소하였다고 보고했으나 장기적인 관점에서 진향적으로 검증되지 않았다는 이유로 표준요법으로 받아들여지지 못했다¹⁵⁾.

그러나 폐 표면 활성제 부족이 가장 주된 원인인 신생아 호흡 곤란 증후군에서 폐 표면 활성제를 보충하면서 nasal CPAP을 병행한다면 보다 쉽게 신생아 호흡 곤란 증후군 치료를 할 수 있다는 가정은 가능하다. 이런 관점에서 최근 북유럽 국가 중 덴마크, 영국, 노르웨이 등에서 시도하고 있는 nasal CPAP과 폐 표면 활성제 보충요법의 결합은 매우 흥미있는 방법이라 생각된다¹⁶⁻¹⁸⁾.

1994년도 The Danish, Sweden Multi-center Study Group의 연구에서 이미 CPAP 및 폐 표면 활성제 병용투여의 효과를 보고하였다¹⁶⁾. 그러나 이 연구는 폐 표면 활성제의 조기사용이 미흡하고 출생체중이 1,500 gm 정도로 높다는 비판이 있었다. 최근

연구에서 예방적 차원의 폐 표면 활성제 조기투여와 제태연령 30주 미만의 미숙아에 사용하여 그 효과가 있다는 연구결과는 향후 미숙아·초미숙아의 신생아 호흡 곤란 증후군시 이러한 비침습적 치료법에 대한 1차 선택의 가능성을 지적한 것이라 생각된다¹⁸⁾.

이에 본 저자들은 즉각적 기도삽관 후 강제적 양압 환기가 필요한 심한 신생아 호흡 곤란 증후군을 제외한 중등도 신생아 호흡 곤란 증후군에서 생후 즉시 폐 표면 활성제 보충요법 실시 후^{6, 19, 20)} nasal CPAP 병용치료한 군과 연성환기 및 고빈도 환기 병용요법으로 인공호흡기 조기이탈이 가능하였던 치료군의 임상경과를 비교 분석함으로써 중등도 신생아 호흡 곤란 증후군에서 nasal CPAP을 이용한 생리적 치료기법의 효용성을 살펴보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1999년 1월부터 2001년 8월말까지 만 2년 동안 대구파티마병원에서 출생하여 중등도 신생아 호흡 곤란 증후군¹¹⁾으로 진단되어 신생아 중환자실에서 입원치료를 받은 환자 29명을 대상으로 폐 표면 활성제를 투여한 후 nasal CPAP으로 치료한 14명을 연구군으로, 폐 표면 활성제를 투여한 후 연성환기 및 고빈도 환기 병용요법으로 5일 이내에 조기 이탈이 가능했던 15명을 대조군으로 하였다. 모든 대상아는 병력지를 기초로 제태 주령과 출생체중, 1분 및 5분 Apgar 점수, 출생시 병력, 흉부 방사선 검사, 동맥혈 가스 분석 소견, 호흡지수 및 치료 중 합병증 등을 후향적으로 분석하였다.

2. 방법

폐 표면 활성제는 임상적으로 호흡곤란 증세가 있고 산소 의존도가 있으면서 흉부 방사선 소견 및 stable microbubble rating(SMR)검사²¹⁾로 폐 표면 활성제가 부족하다고 판단된 경우 제조회사의 권유방법에 따라 폐 표면 활성제를 가온된 종류수에 용해한 후 기도 내관을 통해 체위 조절을 하면서 투여하였다.

연구군은 중등도 신생아 호흡 곤란 증후군이 의심되는 경우 출생 후 2시간 이내에 기도삽관하여 폐 표면 활성제를 투여한 후 즉시 발관하여 CPAP을 인공호흡기(Infant Star)에 연결하여 사용하였고 캐놀라

(nasal prong; Hudson RCI 회사제품)를 통해 환아의 폐에 양압이 가해질 수 있도록 장치하였다. 호기말 양압(positive end-expiratory pressure, PEEP)의 초기 설정은 5-6 cm H₂O, FiO₂는 60%로 하였다. 그 후 환아의 임상경과 및 동맥혈 가스 분석, 흉부 방사선소견을 종합하여 호기말 양압이 4 cm H₂O, FiO₂는 40% 이하에서 24시간 이상 환아 상태가 안정화되면 CPAP을 제거하여 nasal O₂로 전환하였고, 호흡곤란 증상의 호전이 없는 경우 다시 기도 삽관하여 인공 호흡기 치료를 하였다.

대조군에서는 출생 후 4-6시간 후 폐 표면 활성제를 투여하였고 인공호흡기 치료는 연성 환기요법과 고빈도 환기요법의 병용을 기본으로 하였다. 고빈도 환기요법의 초기 설정은 진폭(amplitude) 20-25 mmHg, 호흡수(frequency) 600회/분, 평균 기도압은 보존적 환기요법보다 2-3 cm H₂O 정도 높게 유지하였고 sigh respiration을 위해 분당 5회의 간헐적 강제양압을 지원하였다. 보존적 환기요법의 초기 설정은 유속(flow rate) 6 L/분, 최대흡기압 20±5 cm H₂O, 호기말 양압 4 cm H₂O, 호흡수 20-30회/분, 흡기시간은 0.4-0.5초로 하였고 동맥혈 가스 분석상 pH는 7.25-7.45, PaO₂는 55-70 mmHg, PaCO₂는 45-55 mmHg를 목표로 하였고 활력증후, 소변량, 피부색이 좋은 경우 PaCO₂는 55-60 mmHg까지도 허용하였다(permissive hypercarbia)¹²⁻¹⁴. 인공호흡기 이탈 방법은 고빈도 환기요법에서 FiO₂가 40% 이하, 평균 기도압이 6 cm H₂O 이하에서 유지되며 임상증상, 이학적 소견, 흉부 방사선 소견, 동맥혈 가스 분석을 종합하여 12시간 이상 안정화된 경우 즉시 연성 환기요법으로 전환하여 8시간 정도 지켜본 후 공격적 이탈을 시도하였다. 동맥혈 가스 분석은 양군에서 출생 후 15분, 30분, 1, 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120시간에 시행을 목표로 하였고 동시에 지속적인 SaO₂ monitoring을 시행하여 SaO₂ 93-95% 이상 유지하였고 변동이 있을 경우 즉시 동맥혈 가스 분석을 추가로 시행하였다. 흉부 방사선 촬영은 폐 표면 활성제 투여 전, 투여 후 1, 3, 6, 12, 24시간, 그 후 12시간 간격으로 시행하였다. 두 군에서 호흡기 지표 개선도를 알아보기 위해 인공 호흡기 설정 및 동맥혈 가스 분석을 토대로 산소화 지수(oxygenation index, OI)를 산출하였다. 양군에서 치료결과를 관찰하기 위해 인공호흡기 치료기간과 총 산소 투여기간 및 치료과정에서 발생

한 여러 합병증 등을 비교하였다. OI는

$$OI=(FiO_2 \times MAP/PaO_2) \times 100$$

와 같은 공식으로 계산하였다.

3. 통계

모든 통계처리는 Microsoft사의 Excel 2000과 윈도우용 dBSTAT 프로그램을 이용하여 처리하였다. 모든 결과는 평균±표준편차로 표시하였으며, 두 군과의 비교는 T-test를 이용하였고, 범주형 자료인 경우 Chi-square test를 사용하였다. P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상아의 특징

연구군의 평균 제태 연령은 연구군이 32.3±1.7주, 대조군은 31.3±1.5주이었고, 평균 출생체중은 연구군이 1,730±290 gm, 대조군이 1,620±350 gm이었으며, 남녀 성비는 연구군이 10:4, 대조군이 6:9로 양군간에 유의한 차이가 없었다(P>0.05)(Table 1).

2. 양군에서 출생시 RDS의 정도 및 검사소견의 비교

연구군에서 SMR은 9.8±6.5개, 대조군에서 10.7±3.1개, 흉부 방사선 소견상 Bomsel grade²²⁾ 2 이상이 연구군에서 12례, 대조군에서 15례, 임상증상은 빈 호흡이 연구군에서 11례, 대조군에서 9례, 흉부함몰은 연구군에서 10례, 대조군에서 8례, 신음호흡은 연구군에서 10례, 대조군에서 7례였고, 1분과 5분 Apgar 점수는 연구군이 각각 6.9±1.3, 8.4±0.8, 대조군이 각각 6.5±1.2, 8.1±0.5, 동맥혈 가스 분석상 pH, PaCO₂는 연구군이 각각 7.3±0.1, 51.3±14.1 mmHg, 대조군이 각각 7.3±0.1, 45.6±14.6 mmHg으로 신생아 호흡 곤란 증후군의 중등도 비교에서 양군은 통계학적으로

Table 1. Demographic Data in Two Groups

| Characteristics | Study group (n=14) | Control group (n=15) | P-value |
|---------------------|--------------------|----------------------|---------|
| Body weight(gm) | 1,730±290 | 1,620±350 | 0.339 |
| Gestational age(wk) | 32.3±1.7 | 31.3±1.5 | 0.310 |
| Sex(male/female) | 10/4 | 6/9 | 0.185 |

Values are expressed as mean±SD

Table 2. Severity of Respiratory Distress Syndrome in Two Groups

| | Study group (n=14) | Control group (n=15) | P-value |
|------------------------------|--------------------|----------------------|---------|
| SMR | 9.8±6.5 | 10.7±3.1 | 0.625 |
| ≥Bomssel grade 2 on Chest PA | 12 | 15 | 0.985 |
| Clinical symptoms & signs | | | |
| Grunting | 10 | 7 | 0.329 |
| Tachypnea | 11 | 9 | 0.427 |
| Chest retraction | 10 | 8 | 0.535 |
| Appar score | | | |
| 1 min | 6.9±1.3 | 6.5±1.2 | 0.489 |
| 5 min | 8.4±0.8 | 8.1±0.5 | 0.535 |
| ABGA | | | |
| pH | 7.3±0.1 | 7.3±0.1 | 0.851 |
| PaCO ₂ (mmHg) | 51.3±14.1 | 45.6±14.6 | 0.296 |

Abbreviations : SMR, stable microbubble rating; ABGA, arterial blood gas analysis
Values are expressed as mean±SD

유의한 차이가 없었다($P>0.05$)(Table 2).

3. 양군에서 치료과정 중 동맥혈 가스 분석 및 호흡지표의 변화(생후 6-12시간 사이의 경과)

호흡기 치료과정 중 동맥혈 가스 분석 검사상 pH 및 PaCO₂의 평균치는 연구군에서 각각 7.39±0.1, 39.1±7.9, 대조군에서 각각 7.38±0.1, 35.4±8.5, 산소화 지수의 평균치는 연구군에서 9.1±1.3, 대조군에서 8.34±1.7로 양군에서 통계학적 유의성은 없었다($P>0.05$)(Table 3).

4. 연구군에서 임상적 경과 및 CPAP 치료에 대한 반응도

연구군에서 임상적 경과가 악화되어 인공호흡기 치료가 필요했던 경우는 14례 중 2례(14.3%)이었고, 12례(85.7%)에서는 성공적으로 치료되어 인공호흡기 치료가 필요 없었다. 실패한 2례 중 1례는 임상경과 중 호흡지표의 악화로 인공호흡기 치료로 전환된 경우이고 나머지 1례는 장치 후 6시간 이내에 제반증상의 악화로 보존적 인공호흡기 치료로 전환된 경우이다.

성공적으로 치료된 경우 지속적 양압 환기기간은 평균 5일이었고 평균 기도압은 5.4±0.5 cm H₂O이었다(Table 4).

Table 3. Interim Analysis of Laboratory Data in Two Groups

| Laboratory data | Study group | Control group | P-value |
|--------------------------|-------------|---------------|---------|
| ABGA(after 6 hrs) | | | |
| pH | 7.39±0.1 | 7.38±0.1 | 0.727 |
| PaCO ₂ (mmHg) | 39.1±7.9 | 35.4±8.5 | 0.241 |
| Oxygenation index | 9.1±1.3 | 8.34±1.7 | 0.256 |
| SaO ₂ (%) | 93.4±3.1 | 91.3±4.3 | 0.137 |
| FiO ₂ (%) | 76.1±4.9 | 73.3±14.5 | 0.489 |

Abbreviations : ABGA, arterial blood gas analysis; SaO₂, saturation of arterial oxygen; FiO₂, fraction of inspired oxygen
Values are expressed as mean±SD

Table 4. Clinical Courses of the Study Group on Nasal Continuous Positive Airway Pressure after Surfactant Replacement

| Clinical courses | No.(%) |
|---|----------|
| Response cases | 12(85.7) |
| Nonresponse cases | 2(14.3) |
| Response cases | |
| Duration of CPAP(days) | 5 |
| CPAP complication | |
| Abdominal distension | 2(14.3) |
| Nostril erosion | 0 |
| Mean airway pressure(cm H ₂ O) | 5.4±0.5 |

Abbreviation : CPAP, continuous positive airway pressure
Value is expressed as mean±SD

5. 양군에서 합병증의 비교

동맥관 개존증은 대조군에서 2례(14.3%)있었고, 병기(stage) 3 이상의 미숙아 망막증은 연구군에서 1례, 대조군에서 3례 있었으며, 뇌실내 출혈은 연구군에서 3례, 대조군에서 2례 있었고, 뇌실주위백질연화증은 연구군에서 1례, 대조군에서 3례 있었으며, 공기 누출 증후군 및 만성 폐질환은 발생되지 않았다(Table 5). 그리고, 연구군에서 지속적 양압 환기로 인한 복부팽대가 2례로 양군에서 통계학적 유의성은 없었다($P>0.05$)(Table 4).

고 찰

최근 신생아 호흡 곤란 증후군의 치료관리는 인공호흡기 치료기법의 향상과 폐 표면 활성제 조기투여와

Table 5. Complications & Outcomes in Two Groups

| Complications & outcomes | Study group (n=14) | Control group (n=15) | P-value |
|--------------------------|--------------------|----------------------|---------|
| Air leak syndrome | 0 | 0 | |
| ROP stage 3 | 1(7.1%) | 3(20.0%) | 0.597 |
| CLD | 0 | 0 | |
| IVH | | | |
| Grade 1 or 2 | 2(14.3%) | 2(14.3%) | 1.000 |
| Grade 3 or 4 | 1(7.1%) | 0 | 0.483 |
| PVL | 1(7.1%) | 3(20.0%) | 0.597 |
| PDA | 0 | 2(14.3%) | 0.483 |

Abbreviations : ROP, retinopathy of prematurity; CLD, chronic lung disease; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; PDA, patent ductus arteriosus

함께 많은 발전을 하여 왔다^{5-7, 10, 11, 23}. 이러한 치료기법의 급격한 향상은 초미숙아의 생존율은 높아지나 인공호흡기 사용기간은 오히려 길어질 소지도 있다.

신생아 호흡 곤란 증후군에서 인공호흡기의 적응증은 이미 제시되어 있다⁵. 폐 표면 활성제의 조기사용이 보편화 된 현재에는 타 병원에서 출생 후 전원 중악화되어 중증의 호흡 곤란 증후군이 발생하는 상황은 감소하고 있는 추세이다. 초미숙아에서 SMR이 낮고 호흡 곤란 증후군이 예견되는 경우 예방치료는 신생아 전문의에 따라 차이가 있다. 대부분의 경우 기도삽관을 통한 폐 표면 활성제의 조기투여와 개인의 경험에 의존한 인공호흡기 치료를 시행하고 상태가 안정되는 즉시 공격적 인공호흡기 이탈을 시도하는 것이 일반적 방식이다^{6, 10, 11, 24, 25}. 또한 만성 폐질환은 인공호흡기 치료기법, 치료기간과 밀접한 관계를 가지므로 가능하다면 초미숙아의 호흡곤란시 비침습적인 방법이 침습적 방법보다 이상적이다²⁶. 따라서 호흡부전 신생아에서 예방적 차원의 폐 표면 활성제 투여와 비침습적인 nasal CPAP을 시도 한 후 호흡부전이 악화될 경우 지체없이 보다 더 침습적인 방법의 선택이 자연스러운 치료 수순이라 생각된다^{14, 18, 26}. 이러한 목적에 부합되는 것이 nasal CPAP의 조기사용이라 사료된다^{13, 14, 20, 27}.

최근 노르웨이, 스웨덴, 덴마크, 영국 등 북유럽의 여러 국가에서는^{14, 28} nasal CPAP을 통한 치료가 좋은 결과를 거두고 있고, 뉴욕의 Columbia 대학병원 등에서는 오래 전부터 시행하여 좋은 성적을 거두었

Table 6. Indications for Continuous Positive Airway Pressure

| |
|-------------------------------------|
| Low FRC |
| RDS, TTN, CPIP, PDA |
| Pulmonary edema |
| Paralysis of diaphragm |
| Prematurity |
| Apnea, bradycardia |
| Airway closure disease |
| Bronchiolitis, BPD |
| Meconium aspiration syndrome |
| Tracheomalacia |
| Weaning from mechanical ventilation |

Abbreviations : FRC, functional residual capacity; RDS, respiratory distress syndrome; TTN, transient tachypnea of newborn; CPIP, chronic pulmonary insufficiency of prematurity; PDA, patent ductus arteriosus; BPD, bronchopulmonary dysplasia

으나¹² 근자에 이르러 새로 관심을 끌게 됨은 무척 고무적인 현상이라 할 만하다.

CPAP은 1971년 Gregory 등²⁹이 기능성 잔기량 유지에 효과가 있음을 증명하였고 현재 각종 인공호흡기 장비에 CPAP mode가 장치되어 있음은 주지의 사실이다. CPAP의 효과는 잘 알려진 바와 같이 폐내압력의 증가에 따른 기능성 잔기량의 유지가 가장 중요하고 그 외에 허탈되는 폐포를 방지하여 폐내단락 (intrapulmonary shunt)형성을 줄이고 폐의 유순도를 증가시키며 폐 표면 활성제를 보존시키는 효과가 있다²⁸⁻³⁰. 이러한 장점에도 불구하고 기흉(<2%), 비강 폐색, 복부팽대, 비중격 손상 등 단점도 있으므로³¹ 사용자는 적절한 크기의 캐놀라(nasal prong)을 장치해야 하며 지속적인 경과관찰을 통하여 문제점이 나타나면 즉시 해결해 주어야 한다.

Nasal CPAP의 적응증으로 기능성 잔기량(FRC)이 감소하는 신생아 호흡 곤란 증후군, 신생아 일과성 빈호흡, 미숙아 만성 폐 부전, 동맥관 개존, 폐 부종은 물론 초미숙아에서 흔히 보는 무호흡, 서맥, 태변 흡인 증후군, 기도가 폐색되는 질환인 모세기관지염, 만성 폐질환, 기관지연화증(tracheomalacia), 횡경막의 마비, 인공호흡기 이탈 등에 다양하게 적용할 수 있다³⁰(Table 6).

CPAP 장비는 다양하나(Ex : Hudson Nasal CPAP, Argyl CPAP, INCA, Aldadin etc.), New York Columbia 대학병원의 Hudson Nasal CPAP이 보편적으로 사용되고 있다³⁰. 그 구성은 유압계를 동반한

산소 혼합기, 산소 분석기, 가온 가슴기, 온도계, 이분지 만곡성 연결부를 가진 캐놀라, 압력계, 연결관, CPAP bottle 등으로 되어 있으며 통상적으로 water-seal drainage을 이용할 경우는 0.25% acetic acid를 첨가한 증류수에 수압 7 cm H₂O로 채워서 사용하는 데, 예를 들면 CPAP 5 cm H₂O에 걸려면 5 cm 깊이까지 수중관(underwater tube)에 담으면 된다³⁰⁾.

본원 신생아실에서는 인공호흡기(Infant Star Ventilator)로 CPAP mode를 사용하여 호기말 양압 및 유속을 조작하여 사용하였다. 유속은 5-6 L/min, 호기말 양압 5-6 cm H₂O로 초기 설정하였고, 호기말 양압을 올려야 할 경우 유속도 함께 올려 조절하였다. 현재 국내에는 다양한 크기의 CPAP 장비의 공급에 어려움이 있고, 장치를 고정하는 데 문제가 있다. 최근에는 CPAP만을 장치할 수 있는 새로운 장비가 도입되어 관심을 끌고 있다³²⁾.

CPAP은 신생아 호흡 곤란 증후군 치료에 고전적이지만 비침습적인 방법으로 그 안정성 및 효과가 확인되어 있으면서도 최근까지 미국 내 몇몇 병원을 제외하고는 그 활용이 동시성 간헐적 강제 환기요법(SIMV), 고빈도 환기요법(HFV), nitric oxide(NO) 가스 흡입요법 등 최신 장비의 인기에 가려 관심을 끌지 못한 측면이 있다.

최근에 출생체중 1,000 gm 미만의 초미숙아의 생존율이 증가할수록, 비침습적인 방법의 필요성은 절대적이라 할 만하다³³⁾. 왜냐하면 미숙한 폐일수록 침습적 방법에 의한 인공호흡기 치료로 인한 폐조직 손상이 더욱 크고 다양해질 수 있기 때문이다³⁴⁾. 더구나 1,000 gm 미만의 초미숙아의 경우는 미숙한 폐조직뿐 아니라 상기도 근육, 늑골의 발육부전과 장기간 입원에 의한 영양부족으로 정상적 흉곽 형태 유지가 어려울 수 있으므로 생후 즉시 CPAP을 이용하여 예방적 차원에서 기도 지주(airway splinting) 및 폐 잔류량 유지 목적으로 활용도가 높아 질 것으로 기대된다¹⁴⁾.

양압 환기는 시행 즉시 미숙한 폐에 손상을 줄 수 있으므로³⁵⁾ 가능하다면 비침습적인 환기요법의 우선 가능성이 인정된다고 하겠다. 뿐만 아니라 신생아에서 심폐 소생술시 100% 산소사용, 과도한 환기 및 심폐 조작술은 폐 및 뇌조직의 손상을 줄 수 있으므로³⁴⁾ 미숙아 및 신생아에 가하는 모든 조작은 신속하고 부드럽게 시행해야 한다는 주장과도 유사점이 있다 하겠다.

중등도 호흡 곤란 증후군에서 치료방법은 치료자에 따라 다소 차이가 있으나 대부분 인공호흡기 치료를 우선하면서 폐 표면 활성제의 보충을 보조로 하고 있으나, 최근에는 치료 요법(rescue therapy)보다는 예방 요법(prophylactic therapy)에 무게 중심을 두고 있다^{10, 11, 18, 23, 25)}.

중등도 신생아 호흡 곤란 증후군 환아에게 생후 2시간 이내 폐 표면 활성제 투여 후 nasal CPAP을 사용한 14례를 연구군으로 하고, 5일 이내 조기 인공호흡기 이탈이 가능했던 15례를 대조군으로 하여 초기 조건 및 임상경과를 비교 검토하였다. 연구군에서는 폐 표면 활성제의 투여를 신생아실 도착 즉시 생후 2시간 이내 조기 투여한 반면 대조군의 평균 폐 표면 활성제의 투여 시기는 생후 5시간으로 차이가 있으나 양군에서 인공호흡기 치료 시작 후 6-12시간 이내의 동맥혈 가스 분석, 산소화 지수, SaO₂, FiO₂ 등은 별 다른 차이가 없었다. 그 외에도 FiO₂의 경우 nasal CPAP을 통한 평균 70%의 산소 공급은 대조군에서 기도 삽관을 통한 FiO₂ 공급과는 다소 차이가 있을 수 있으므로 이 부분에 대해서는 향후 논의할 필요가 있을 것으로 생각된다.

하지만 폐 표면 활성제 투여 후 nasal CPAP의 장치에 의한 호흡곤란의 치료는 임상경과의 진행사항을 면밀히 추적 감시할 수 있어야 한다³⁶⁾. 본 연구에서도 폐 표면 활성제 투여와 CPAP 장치에 따른 6-12시간 동안 임상경과, 동맥혈 가스 분석, SaO₂, 흉부 방사선 소견을 종합하고 호흡지수가 악화된 경우 CPAP 치료에 실패한 것으로 간주하여 즉시 인공호흡기 치료로 전환하였다. 폐 표면 활성제 투여 후 nasal CPAP으로 치료한 14례 중 2례만이 실패하여 약 85.7%의 성공률을 나타내었다. 실패한 2례 중 1례는 임상경과 중 호흡지표의 악화로 인공호흡기 치료로 전환된 경우이고 나머지 1례는 장치 후 6시간 이내에 제반증상의 악화로 보존적 인공호흡기 치료로 전환된 경우이다. CPAP 사용군과 5일 이내 조기 발관이 가능했던 대조군에서 호흡 곤란 증후군의 정도를 나타내는 SMR, 흉부 방사선 소견상 Bomsel 기준, 임상증상, Apgar 점수, 입원 초기의 동맥혈 가스 분석 소견은 별 다른 차이가 없었다(Table 2).

본 연구에서는 양압증가에 의한 폐포내 공기유출은 확인된 바 없으나 미숙아에 양측성 서혜부 탈장이 1례 발생하여 감압으로 해결하였다.

기도 삽관 역시 비숙련자에 의한 시도, 여러 번 기도 삽관을 시행하는 경우, 외상에 의한 기도 상해, 장기간 사용에 따른 점막 손상, 생리적 점액 제거 능력의 감소, 삽관 후 점막 종창, 기도의 육아종 형성 등 많은 문제점이 보고되어 있으므로^{12, 14, 28)}, 가능하면 기도 삽관을 통한 인공호흡기 치료보다는 비침습적인 CPAP 치료가 우선 될 수 있음은 주지의 사실이다. 양군에서 초기조건, 임상경과, 합병증은 별 다른 차이가 없는 것으로 나타나 5일 이내에 조기 이탈이 가능한 중등도 호흡 곤란 증후군은 폐 표면 활성제의 조기 투여 후 CPAP의 병용 치료를 우선적으로 시도해 볼 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구는 대상례가 너무 적고 출생체중이 높다는 점과 그리고, 중등도의 신생아 호흡 곤란 증후군을 대상으로 했다는 점에서 연구 결과의 의미가 다소 감소된 감이 있다. 그러나 본 연구보다 출생체중이 낮고, 신생아 호흡 곤란 증후군의 정도가 더욱 심할 경우에도 폐 표면 활성제 투여와 CPAP를 병행할 경우 효과를 보였다는 보고도 있으므로 향후 CPAP 치료에 더욱 관심을 가져야 할 것으로 생각된다^{8, 14, 16, 37-39)}.

또한 대조군의 설정은 폐 표면 활성제 보충없이 CPAP만 사용한 군과의 비교가 이상적이지만 차선책으로 중등도 신생아 호흡 곤란 증후군 환아에서 인공호흡기 치료를 받은 군과 환아의 특성, 임상경과, 합병증 등을 비교하였다. 적은 연구례로 인해 성공률의 의미는 크지 않지만, 일단 원내 출생아로서 호흡 곤란 증후군의 진행이 예견되는 경우는 예방적 치료의 중요성이 크다 하겠다. 물론 예방적 치료군에서 일부는 보조적 치료로써 해결되는 경우도 있겠으므로 이 부분에 대한 비용 효율성은 추후 연구과제이다.

그 외에도 후향적 연구라는 점이 결과의 신뢰성을 감소시키는 측면이 있다. 향후 많은 임상례로써 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 신생아 호흡 곤란 증후군에서 폐 표면 활성제의 조기 투여와 연성 환기, 고빈도 환기요법과 공격적 인공호흡기 이탈은 신생아 호흡 곤란 증후군 치료의 기본이다. 하지만, 침습적인 기도삽관에 의한 인공호흡기 치료보다 비침습적인 폐 표면 활성제의 조기 투여와 nasal CPAP 병용치료의 적용 가능성을 확인

하고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 1999년 1월부터 2001년 8월까지 분원 출생아로서 중등도 신생아 호흡 곤란 증후군으로 진단된 환아 중 생후 2시간 이내 폐 표면 활성제의 조기 투여 후 nasal CPAP의 호기 말 양압을 5-6 cm H₂O로 설정하여 임상경과를 관찰한 14례를 연구군으로 하고, 인공호흡기 치료 후 5일 이내 조기이탈이 가능했던 15례를 대상으로 병력, 흉부 방사선 소견, SMR, 임상경과, 산소화 지수를 병력지를 이용하여 후향적으로 분석 하였다.

결 과 :

1) 대상아의 특징 : 평균 재태 연령은 연구군이 32.3±1.7주이고, 대조군은 31.3±1.5주이었고, 평균 출생체중은 연구군이 1,730±290 gm, 대조군이 1,620±350 gm이었으며, 남녀 성비는 연구군이 10:4, 대조군이 6:9로 양군간에 유의한 차이가 없었다.

2) 양군에서 출생시 RDS의 정도 및 검사 소견의 비교 : 연구군에서 SMR은 9.8±6.5개, 대조군에서 10.7±3.1개, 흉부방사선 소견상 Bomsel grade 2 이상이 연구군에서 12례, 대조군에서 15례, 임상증상은 빈호흡이 연구군에서 11례, 대조군에서 9례, 흉부함몰은 연구군에서 10례, 대조군에서 8례, 신음호흡은 연구군에서 10례, 대조군에서 7례였고, 1분과 5분 Apgar 점수는 연구군이 각각 6.9±1.3, 8.4±0.8, 대조군이 각각 6.5±1.2, 8.1±0.5, 동맥혈 가스 분석상 pH, PaCO₂는 연구군이 각각 7.3±0.1, 51.3±14.1 mmHg, 대조군이 각각 7.3±0.1, 45.6±14.6 mmHg으로 신생아 호흡 곤란 증후군의 중등도 비교에서 양군은 유의한 차이가 없었다.

3) 양군에서 치료과정 중 동맥혈 가스 분석 및 호흡지표의 변화(생후 6-12시간 사이의 경과) : 호흡기 치료과정 중 동맥혈 가스 분석 검사상 pH 및 PaCO₂의 평균치는 연구군에서 각각 7.39±0.1, 39.1±7.9, 대조군에서 각각 7.38±0.1, 35.4±8.5, 산소화 지수의 평균치는 연구군에서 9.1±1.3, 대조군에서 8.34±1.7로 양군에서 유의한 차이가 없었다.

4) 연구군에서 임상적 경과 및 CPAP 치료에 대한 반응도 : 연구군에서 임상적 경과가 악화되어 인공호흡기 치료가 필요했던 경우는 14례 중 2례(14.3%)이었고, 12례(85.7%)에서는 성공적으로 치료되어 인공호흡기 치료가 필요없었다. 실패한 2례 중 1례는 임상경과 중 호흡지표의 악화로 인공호흡기 치료로 전환된

경우이고 나머지 1례는 장치 후 6시간 이내에 제반증상의 악화로 보존적 인공호흡기 치료로 전환된 경우이다. 성공적으로 치료된 경우 지속적 양압 환기기간은 평균 5일이었고 평균 호기말 양압은 5.4 ± 0.5 cm H₂O이었다.

5) 양군에서 합병증의 비교: 동맥관 개존증은 대조군에서 2례(14.3%)있었고, 병기(stage) 3 이상의 미숙아 망막증은 연구군에서 1례, 대조군에서 3례 있었으며, 뇌실내 출혈은 연구군에서 3례, 대조군에서 2례 있었고, 뇌실주위백질연화증은 연구군에서 1례, 대조군에서 3례 있었으며, 공기 누출 증후군 및 만성 폐질환은 발생되지 않았다. 그리고, 연구군에서 지속적 양압 환기로 인한 복부팽대가 2례로 양군에서 통계학적으로 유의성은 없었다.

결론 : 중등도 신생아 호흡 곤란 증후군에서 생후 2시간 이내 폐 표면 활성제 투여 후 nasal CPAP을 사용한 14례를 연구군으로 하고, 5일 이내 조기 인공호흡기 이탈이 가능하였던 15례를 대조군으로 하여 임상 경과를 비교 검토한 결과 양군에서 뚜렷한 차이가 없는 것으로 나타났다. 그러므로 중등도 호흡 곤란 증후군에서 공격적 이탈을 목표로 하는 인공호흡기 치료법보다는 폐 표면 활성제의 조기투여와 nasal CPAP의 병용치료를 우선적으로 시도해 볼 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) 허만희, 김용국, 백지연, 이상길. 신생아 호흡부전증에서 고빈도 호흡기 치료의 효과와 합병증에 관한 연구. 소아과 1999;42:164-72.
- 2) 이상길. 보조적 환기요법의 최신기술. 제1차 대한신생아학회 춘계학술대회 연수강좌책; 1994년 5월 14일; 부산. 서울: 대한신생아학회 1994.
- 3) 김애란. Synchronized intermittent mandatory ventilation(SIMV). 대한신생아학회 서울경인지회 97년도 신생아학 연수강좌책; 1997년 6월 22일; 서울. 서울: 대한신생아학회 서울경인지회 1997.
- 4) 배중우. 신생아 호흡곤란증후군. 대한소아과학회 제40회 소아과 연수강좌; 1997년 10월 16일; 서울. 서울: 대한소아과학회 1997:35-55.
- 5) Collaboratory European Multicenter Study Group. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: An international randomized trial. Pediatrics 1988;82:683-91.
- 6) Kendig JW, Notter RH, Cox C, Aschner JL, Benn S, Bernstein RM, et al. Surfactant replace-

- ment therapy at birth: Final analysis of a clinical trial and comparisons. Pediatrics 1988;82:756-62.
- 7) Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T, et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. Lancet 1980;1: 55-9.
- 8) Krouskop RW, Brown EG, Sweet AY. The early use of continuous positive airway pressure in the treatment of idiopathic respiratory distress syndrome. J Pediatr 1975;87:263-7.
- 9) Wung JT. Mechanical ventilation of the newborn. In: Wung JT, Polin RA eds. Respiratory Care of the Newborn: A Practical Approach. New York, NY: Babies and Children's Hospital, 1996:9-33.
- 10) Kendig JW, Notter RH, Cox C, Reubens LJ, Davis JM, Maniscalco WM, et al. A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and rescue therapy in newborns of less than 30 weeks' gestation. N Engl J Med 1991;324:865-71.
- 11) Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Davis CL, Farrell E, Friss H, et al. Prophylactic administration of calf lung surfactant extract is more effective than early treatment of respiratory distress syndrome in neonates of 29 through 32 weeks' gestation. Pediatrics 1993;92:90-8.
- 12) Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotten RB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? a survey of eight centers. Pediatrics 1987;79: 26-30.
- 13) Gitterman MK, Fusch C, Gittermann AR, Regazzoni BM, Moessinger AC. Early nasal continuous positive airway pressure treatment reduces the need for intubation in very low birth weight infants. Eur J Pediatr 1997;156:384-8.
- 14) Kamper J, Wulff K, Larsen C, Lindequist S. Early treatment with nasal continuous positive airway pressure in very low-birth-weight infants. Acta Paediatr 1993;82:193-7.
- 15) Klerk AD, Klerk RD. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of preterm infants. J Paediatr Child Health 2001;37:161-7.
- 16) Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Jakobsen T, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1994;331:1051-5.
- 17) Alba J, Agarwal R, Heygi T, Hiatt M. Efficacy of surfactant therapy in infants managed with CPAP. Pediatr Pulmonol 1995;20:172-6.
- 18) Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal continu-

- ous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics* 1999;103(2). URL:<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/103/2/e24>.
- 19) Victorin LH, Deverajan LV, Curstedt T, Robertson B. Surfactant replacement in spontaneously breathing babies with hyaline membrane disease-A pilot study. *Biol Neonate* 1990;58:121-6.
 - 20) Rhodes PG, Hall RT. Continuous positive airway pressure delivered by face mask in infants with the idiopathic respiratory distress syndrome: a control study. *Pediatrics* 1973;52:1-5.
 - 21) 전정삼, 박치형, 배종우, 안창일. 신생아 호흡 곤란 증후군의 조기 예견을 위한 위액내 stable micro-bubble rating 검사의 진단적 의의. *소아과* 1992;35:1361-7.
 - 22) 임병열, 배종우, 최용목, 안창일. 신생아 호흡 곤란 증후군의 흉부 방사선 소견에 대한 임상적 고찰. *소아과* 1991;34:16-21.
 - 23) Merritt TA, Hallman M, Berry C, Pohjavuori M, Jaaskelainen J, Grafe MR, et al. Randomized, placebo-controlled trial of human surfactant given at birth versus rescue administration in very low birth weight infants with lung immaturity. *J Pediatr* 1991;118:581-94.
 - 24) Bevilacqua G, Halliday H, Parmigiani S, Robertson B. Randomized multicentre trial of treatment with porcine natural surfactant for moderately severe neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 1993;21:329-40.
 - 25) The OSIRIS Collaborative Group. Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant-the judgement of OSIRIS. *Lancet* 1992;340:1363-9.
 - 26) Poets CF, Sens B. Changes in intubation rates and outcome of very low birth weight infants: a population based study. *Pediatrics* 1996;98:24-7.
 - 27) Schmid ER, Dangel PH, Duc GV. The use of nasal CPAP in newborns with respiratory distress syndrome. *Europ J Intensive Care Med* 1976;2:125-30.
 - 28) Thompson MA. Early nasal CPAP and surfactant trial. *Hot Topics 2001 in neonatology*; 2001 Dec 9-11; Washington, DC, Ross Special Conference 2001:202-11.
 - 29) Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971; 284:1333-40.
 - 30) Wung JT. Continuous positive airway pressure. In: Wung JT, Polin RA eds. *Respiratory Care of the Newborn: A Practical Approach*. New York, NY: Babies and Children's Hospital, 1996:1-7.
 - 31) Abdel-Hady H, Mohareb S, Khashaba M, Abu-Alkhair M, Greisen G. Randomized controlled trial of discontinuation of nasal-CPAP in stable preterm infants breathing room air. *Acta Paediatr* 1998;87:82-7.
 - 32) Mazzella M, Bellini C, Calevo MG, Campone F, Massocco D, Mezzano P, et al. A randomized control study comparing the Infant Flow Driver with nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F86-F90.
 - 33) Fitzgerald DA, Mesiano G, Brosseau L, Davis GM. Pulmonary outcome in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2000;105:1209-15.
 - 34) Jobe AH, Ikegami M. Strategies to minimize lung injury in the preterm. *Hot Topics 1998 in neonatology*; 1998 Dec 6-8; Washington, DC: Ross special conference; 1998:376-404.
 - 35) Wada K, Jobe AH, Ikegami M. Tidal volume effect on surfactant treatment with the initiation of ventilation in preterm lambs. *J Appl Physiol* 1997;83:1054-61.
 - 36) Novogroder M, MacKuanying N, Eidelman AI, Gartner LM. Nasopharyngeal ventilation in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1973;83: 1059-62.
 - 37) Theilade D. Nasal CPAP treatment of the respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1978;4:149-53.
 - 38) Benveniste D, Berg O, Pedersen JE, Falster N. A technique for delivery of continuous positive airway pressure to the neonate. *J Pediatr* 1976; 88:1015-9.
 - 39) Kamper J, Brendstrup A. Treatment of respiratory insufficiency in infants using nasal CPAP and a gas jet. *Acta Anaesth Scand* 1978;22: 367-70.