Korean Journal of Pediatrics Vol. 53, No. 3, 2010
DOI : 10.3345/kjp.2010.53.3.349
■ Original article : Clinical study ■

지속성 신생아 일과성 빈호흡을 예측하게 하는 위험인자와 임상경과

경희대학교 동서신의학병원 소아청소년과, 한양대학교 의과대학 소아과학교실*
울산대학교 의과대학 소아과학교실†

장지영 · 김창렬* · 김애란† · 김기수†

= Abstract =

Predictable risk factors and clinical courses for prolonged transient tachypnea of the newborn

Ji Young Chang, M.D., Chang Ryul Kim, M.D.*, Ellen A Kim, M.D.† and Ki Soo Kim, M.D.†

Departments of Pediatrics, East-West Neo Medical center, Kyung Hee University, Seoul, Korea
Department of Pediatrics, Hanyang University College of Medicine, Guri, Korea*
and Department of Pediatrics†, Asan Medical center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Transient tachypnea of the newborn (TTN) is usually benign and improves within 72 hours. However, it can also progress to prolonged tachypnea over 72 hours, profound hypoxemia, respiratory failure, and even death. The aim of this study is to find predictable risk factors and describe the clinical courses and outcomes of prolonged TTN (PTTN).
Methods : The medical records of 107 newborns, $>35^{+0}$ weeks of gestational age with TTN, who were admitted to the NICU at Seoul Asan Medical Center from January 2001 to September 2007 were reviewed. They were divided into 2 groups based on duration of tachypnea. PTTN was defined as tachypnea ≥72 hours of age, and simple TTN (STTN) as tachypnea <72 hours of age. We randomly selected 126 healthy-term newborns as controls. We evaluated neonatal and maternal demographic findings, and various clinical factors.
Results : Fifty-five infants (51%) with total TTN were PTTN. PTTN infants had grunting, tachypnea >90/min, FiO_2 >0.4, and required ventilator care more frequently than STTN infants. PTTN had lower level of serum total protein and albumin than STTN. The independent predictable risk factors for PTTN were grunting, maximal respiration rate >90/min, and FiO_2 >0.4 within 6 hours of life.
Conclusion : When a newborn has grunting, respiration rate >90/min, and oxygen requirement >0.4 of FiO_2 within 6 hours of life, the infant is at high risk of having persistent tachypnea ≥72 hours. We need further study to find the way to reduce PTTN. **(Korean J Pediatr 2010;53:349-357)**

Key Words : Transient tachypnea of the newborn, Prolonged tachypnea, Risk factor

서 론

신생아 일과성 빈호흡(transient tachypnea of the newborn, TTN)은 신생아실에서 쉽게 경험할 수 있는 비교적 예후가 좋은 질환으로 알려져 왔다. 이 질환은 출생 직후 신생아의 폐액의 흡수가 지연되며 생기는 것으로 Avery 등[1]이 1966년 만삭아에 가까운(near-term) 신생아에서 흉부 X선상 폐의 과도통기, 폐혈관음영의 증가, 경한 심비대 등을 보이는 출생 초기 발생한 호흡곤란을 보고하면서 알려지기 시작했다. 일반적으로 빈호흡(호흡수 분당 60회 이상), 경한 흉골함몰, 경한 청색증, 산소포화도 유지를 위한 산소치료를 필요로 함을 특징으로 하며 이러한 호흡기 증상은 비교적 경하고 출생 직후 급성기에 발생하며 출생 24-72시간 이내에 좋아지는 것이 일반적이다. 그러나 심한 경우에는 빈호흡이 72시간 이상 지속되면서 고농도의 산소치료를 필요로 하거나 심각한 저산소혈증, 호흡 부전, 기흉 등의 합병증과 사망에 까지 이르기도 한다[2, 3]. 하지만 72시간 이상 빈호흡이 지속되는 TTN에 대한 연구가 드물다.

이에 저자들은 출생 초부터 빈호흡을 보이는 TTN 환아가 일반적인 형태의 TTN을 보이며 짧은 시간에 호전될 것인지, 아니면 빈호흡이 오래 지속되면서 중증 TTN의 경과를 취할 것인지

Received : 15 November 2009, Revised : 15 January 2009
Accepted : 18 February 2010
Address for correspondence : Chang Ryul Kim, M.D.
Department of Pediatrics, Hanyang University Guri Hospital
249-1, Gyomun-dong, Guri-si, Gyeonggi-do 471-701, Korea
Tel : +82.31-560-2253, Fax : +82.31-552-9493
E-mail : crkim@hanyang.ac.kr

미리 예측할 수 있는 위험인자를 알아보고, 이들의 임상양상과 경과 등을 조사하여 이 질환에 대한 이해를 높이고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2001년 1월 1일부터 2007년 9월 30일까지 서울아산병원에 입원한 재태 기간 35+0주 이상의 만삭에 가까운 신생아(near-term)와 만삭 신생아 12,021명이었으며 TTN이 의심되어 신생아 중환자실에서 치료받았던 환아 중 본원에서 출생한 경우가 190명이었다. 이들 중 호흡곤란을 일으킬 수 있는 다른 기저 질환이 있는 83명의 환아를 제외한 107명의 TTN 환아를 연구대상으로 하였다. 제외된 환아의 기저질환은 선천성 심장질환, 신생아 호흡곤란 증후군(respiratory distress syndrome, RDS), 태변흡인 증후군, 양수 흡인성 폐렴, 호흡기 신시티움 바이러스(respiratory synthytial virus) 감염증, 출생 직후 발생한 기흉과 주산기 곤란으로 인하여 출생 직후 기도삽관을 시행한 경우 등 이었다. TTN 환아 중 72시간 이상의 빈호흡을 보이는 환아 55명을 지속성 TTN (prolonged TTN, PTTN)군으로, 출생 후 72시간 이전에 빈호흡이 소실된 환아 52명을 단순 TTN (simple TTN, STTN)군으로 구분하였다. 대조군은 같은 기간 동안 정상 신생아실에 입원하여 아무런 기저질환 없이 건강하게 퇴원한 신생아를 맹검 무작위 선택법으로 연구대상환아의 약 2배수에 해당하는 126명을 선택하였다.

2. 방 법

연구 방법은 연구 대상환아들과 그들 산모의 의무기록 중 대상환아의 기초정보와 PTTN의 위험인자 가능성이 있는 변수들을 찾아 후향적으로 검토하여 분석하였다. 분석된 기초 정보로는 재태 기간, 성별, 출생체중, 신장, 두위, 1분과 5분 아프가 점수, 출생 직후 체온과 혈당치를 조사하였으며 산모와 관련된 인자로 산모연령, 분만방식. 경산모, 조기양막파수, 임신성 당뇨, 임신성 고혈압, 전치 태반과 같은 태반관련 문제, 갑상선 기능저하증, 다태아 임신 등을 조사하였다. 출생 후 PTTN의 위험 인자를 알아보기 위하여 조사한 인자들로는 양압환기요법이나 기흉이 발생하기 이전인 출생 6시간 이내의 끙끙거림(grunting), 최대 분당 호흡수와 최대 분당 심박수, 최대 산소 치료농도와 동맥혈가스분석결과, 폐포-동맥혈 산소분압차(alveolar-arterial oxygen tension difference, A-aDO_2) 등이었고 출생 당일의 백혈구 수와 C-반응성 단백질(C-reactive protein, CRP), 출생 첫 날의 총 단백과 알부민, 첫 흉부 X선 소견 등을 조사 비교하였다. PTTN군의 임상적 특징을 보기 위하여 빈호흡의 지속시간, 산소 치료기간, 항생제 사용기간, 재원기간, 기흉의 발생 유무, 경비강 지속적 기도양압 환기요법(nasal continuous positive airway pressure, NCPAP), 고식적 기계환기 요법(conventional mechanical ventilation, CMV)이나 고빈도 환기요법(high frequency ventilation, HFV) 유무, 양압 환기요법의 치료기간, 흡입용 일산화질소(iNO) 사용 유무, 산소화 지수(oxygenation index, OI) 등을 조사하였다. 임상 경과를 보기 위하여 출생 일주일 동안의 일일 체중, 수액 공급량, 소변 배출량, 분당 최대 호흡수와 심박수, 체중 감소비율, A-aDO_2, 출생 3일간의 혈청 나트륨, 혈액요소질소, 크레아티닌, 칼슘, 총 단백, 알부민 등을 조사하였다.

3. 통 계

수집된 자료에 대한 통계학적 분석은 SPSS (version 14.0)를 이용하였으며 PTTN군, STTN군과 대조군의 비교는 일원배치 분산분석(analysis of variance)과 사후분석으로 Duncan의 다중범위검정을 시행하였다. PTTN군과 STTN군의 비교는 범주형 변수에 대하여 chi-square test, 연속형 변수의 경우 Student t-test를 시행하여 차이가 있는지 확인하였다. 재태연령 차이에 의하여 영향을 받는 변수들에 대하여 ANCOVA를 사용하여 보정 후의 군간 차이를, 양압환기요법의 영향의 경우는 adjusted t-test를 이용하여 보정한 후 비교하였다. PTTN의 예측 위험 인자는 PTTN군과 STTN군 사이의 의미 있는 변수 들에 대하여 다중 로지스틱 회기 분석을 시행하였다. 임상경과 조사 항목에 대하여 개체 간, 개체 내 시간의 변화에 따른 변화 평가는 repeated measure ANOVA를 사용하였다. 통계학적으로 $P<0.05$ 미만인 경우 유의한 것으로 보았다.

결 과

1. 연구대상 환아의 특징

PTTN 군은 55명, STTN군은 52명으로 각각 전체 TTN 환아 107명 중 51%, 49%를 차지하였다. 평균 재태연령은 PTTN군이 36.4±1.4주, STTN군이 36.8±1.1주, 대조군이 38.3±1.4주로 TTN군의 환아들이 대조군에 비하여 의미 있게 짧았으나 PTTN군과 STTN군 간의 차이는 없었다. 남녀 성비는 세군 모두 비슷하였다. 출생체중은 PTTN군 2,919±476 gm, STTN군 2737±603 gm, 대조군 3,172±500 gm으로, TTN군이 대조군보다 작았고 TTN군 내에서는 PTTN군이 STTN군보다 더 무거웠다. 키는 STTN군이 47.4±2.9 cm으로 PTTN군 48.7±2.0 cm과 대조군 49.4±2.0 cm보다 작았으며 두위는 대조군이 의미있게 컸다. 1분 아프가 점수가 7점 미만인 경우는 PTTN군이 22%, STTN군이 23%으로 두 TTN군간에는 차이가 없었으나 대조군의 2% 보다는 의미 있게 많았다. 5분 아프가 점수가 7점 미만인 경우는 세 군 모두에서 한 예도 없었다. 출생 첫 혈당치는 PTTN군이 75.6±23.0 mg/dL로 가장 높았고 STTN군이 67.5±22.6 mg/dL, 대조군 59.6±17.7 mg/dL 순서로 세 군간에 의미있는 차이가 있었다. 출생 직후 측정한 체온은 세 군간의 차이가

없었다.

분만 당시 산모의 나이는 세 군 모두 비슷하였고 제왕절개술로 분만된 환아가 PTTN군에서 73%, STTN군은 81%으로 대조군 40%보다 의미 있게 더 많았으나 두 TTN군 사이에는 의미 있는 차이가 없었다. 출산 당시 경산모였던 경우는 PTTN군이 64%, STTN군 63%, 대조군 41%로 두 TTN군이 대조군보다 경산모로 출산된 경우가 더 많았지만 두 TTN군은 서로 비슷하였다(P=0.985). 분만 당시 조기양막파수가 있었던 환아는 PTTN군 16%, STTN군 13%, 대조군 14%로 세 군간 차이가 없었다. 임신성 당뇨는 PTTN군에서 5%, STTN군 8%, 대조군 2%로 통계학적으로 의미 있는 차이를 발견할 수 없었지만 TTN군에서 빈도가 높은 경향을 보였다(P=0.083). 임신성 고혈압도 PTTN군에서 7%, STTN군 8%, 대조군 4%로 세 군간 의미 있는 차이는 없었다. 그 이외에 다태아 임신. 전치성 태반 등의 태반 관련 질환, 모체의 갑상샘 기능저하증 등을 조사하였으며 PTTN군에서 다태아 임신은 5명, 전치태반 2명 갑상샘 기능저하증 2명이었고 STTN군에서는 각각 12명, 3명, 0명 이었으며 대조군은 각각 7명, 2명, 2명으로 세 군간에 통계학적으로 의미는 없었다 (Table 1).

2. PTTN의 위험인자와 임상양상

STTN과 비교하여 PTTN과 관련 있는 예측 위험 인자 중 출생 6시간 이내 발생한 끙끙거림(grunting)은 PTTN군이 80%, STTN 42%로 PTTN군에서 많았다. 출생 6시간 이내에 최대 분당 심박수는 PTTN군 154±11회, STTN군 151±14회로 두 군간 차이가 없었으나 최대 분당 호흡수는 PTTN군 90±18회, STTN군 78±17회로 PTTN군에서 빨랐다. 출생 6시간 이내에 사용된 산소의 최고 농도도 PTTN군의 경우 평균 FiO2 0.38 이었으나 STTN군의 경우 FiO_2 0.29 이었다. 증상 발생 직후 시행한 첫 동맥혈분석 검사 평균은 PTTN군 pH 7.29±0.07, $PaCO_2$ 45.2±8.8 mmHg, PaO_2 64.3±29.0 mmHg, HCO_3^- 21.3±2.7 mEq/dL 이었으며 STTN군의 경우 pH 7.32±0.07, $PaCO_2$ 41.4±8.9 mmHg, PaO_2 67.9±25.8 mmHg, HCO_3^- 22.7±6.2 mEq/dL로 두 군간의 의미 있는 차이는 없었다. 출생 6시간 이내의 최대 A−aDO_2는 PTTN군이 125.7±77.2 mmHg, STTN군 79.5±60.0 mmHg으로 PTTN군에서 높았다. 출생 직 후 시행한 혈액검사 상 백혈구 수는 PTTN군에서 17,313±6,282/mm^3로 STTN군 14,793±5,160/mm^3 보다 의미 있게 높았으나 같은 시기에 시행한 CRP는 두 군간의 차이가 없었다. CRP 양성(≥0.9 mg/dL)인 환아가 각 군에서 2명씩 관찰되었는데 이 환아들은 빈호흡이 호전되기 전에 모두 정상으로 되었다. 출생 1일째 시행한 혈청 검사상 총 단백은 PTTN군에서 4.5±0.4 g/dL로 STTN군 4.8±0.4 g/dL보다 의미 있게 낮았고 알부민 또한 PTTN군 2.55±0.22 g/dL로 STTN군 2.80±0.34 g/dL 보다 의미 있게 낮았다. 생후 첫 날 체중감소 비율은 PTTN군에서 1.3±1.6%로 STTN군 2.0±1.7%보다 의미 있게 감소되어 있었다. 출생 후 첫 흉부 X선 소견 상 과도통기, 경한 심비대, 양측 폐문부에서 방사되는 선상 울혈, 폐엽간 또는 늑막 삼출액이 발견되는 전형적인 TTN의 판독소견을 보이는 경우가 87%로 STTN군 65%보다 의미 있게 많았다. PTTN에서 의미 있는 차이를 보였던 여러 위험 인자 중 6가지의 위험인자− 출생 6시간 이내의 끙끙거림, 최대 호흡수 90회 이상과 최대 산소 치료농도 0.4 이상, 생후 첫

Table 1. Demographic Findings

	TTN (n=107)		Controls (n=126)	*P* value
	PTTN (n=55)	STTN (n=52)		
Gestational age (week)	36.4±1.4*	36.8±1.1*	38.3±1.4	<0.001
Gender (male, %)	39 (71)	34 (62)	69 (55)	NS
Birth parameters				
Birth weight (gm)	2,919±476*, †	2,737±603*	3,172±500	<0.001
Height (cm)	48.7±2.0†	47.4±2.9	49.4±2.0	<0.001
Head circumference (cm)	33.9±1.4*	33.6±1.9*	34.6±1.3	<0.001
Apgar score 1 min <7 (%)	12 (22)*	12 (23)*	3 (2)	<0.001
Apgar score 5 min <7 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
Blood sugar (mg/dL)	75.6±23.0*, †	67.5±22.6*	59.6±17.7	<0.001
Maternal age (year)	32±4	32±5	32±4	NS
Cesarean section (%)	40 (73)*	42 (81)*	50 (40)	<0.001
Multipara (%)	35 (64)*	33 (63)*	52 (41)	0.003
PROM (%)	9 (16)	7 (13)	18 (14)	NS
Maternal DM (%)	3 (5)	4 (8)	2 (2)	NS
Maternal PIH (%)	4 (7)	4 (8)	4 (4)	NS

Values are means±SD.
*P<0.05 vs. controls; †P<0.05 vs. STTN
Abbreviations : TTN, transient tachypnea of the newborn; PTTN, prolonged TTN; STTN, simple TTN; NS, not significant; PROM, premature rupture of amniotic membrane; DM, diabetes mellitus; PIH, pregnancy induced hypertension; NS, not significant

흉부 X선 상 TTN 소견을 보이는 경우, 출생 첫날 혈청 알부민 2.5 g/dL 이하, 출생 첫날 체중감소비율 1% 미만 등 중에서 다중 로지스틱 회기 분석법을 사용하여 PTTN의 예측 위험 인자를 찾았다. 그 중 출생 6시간 이내에 끙끙거림을 보이는 경우(odd ratio 4.67, 95% CI: 1.74-12.51), 출생 6시간 이내 최대 호흡수가 분당 90회 이상인 경우(odds ratio 3.63, 95% CI: 1.23-10.70)와 출생 6시간 이내 최대 산소 치료농도가 0.4 이상인 경우(odds ratio 4.79, 95% CI: 1.27-18.09) 등이 PTTN과 가장 의미 있게 연관된 예측 위험 인자였다(Table 2, 3).

PTTN군의 임상양상을 보면 빈호흡은 PTTN군이 6.2±2.5일로 STTN군 1.3±0.9일 보다 더 오래 지속되었다. 산소포화도 94% 전후를 유지하기 위하여 산소치료를 24시간 이상 필요로 했던 경우가 PTTN군에서 84%로 STTN군 17%보다 현저히 많았으며 산소 치료기간은 PTTN 환아의 98%가 77.5±45.1시간, STTN 환아의 92%가 13.6±16.4시간으로 PTTN군이 STTN군보다 길었다. 항생제 치료기간 또한 PTTN군이 5.3±1.5일로 STTN군 2.7±1.6일보다 길었으며 재원일수도 PTTN군이 12.5±3.9일로 STTN군 8.8±4.6일 보다 의미 있게 길었다. 지속되는 빈호흡에 대한 다른 원인을 조사하기 위해 심초음파를 시행한 경우는 PTTN군 환아 중 60%이며 이들 중 선천성 심장질환이나 신생아 지속성 폐성 고혈압을 보였던 환아는 없었다.

산소 치료에도 불구하고 증상의 호전이 없거나 심각한 저산소증으로 인하여 양압환기요법을 받았던 경우는 PTTN군의 28명(51%)이었다. 환기요법의 종류는 NCPAP 10명(18%), CMV 17명(31%), HFV 1명(2%) 등이었고 iNO 치료를 받은 경우는 없었다. NCPAP치료는 생후 평균 20.3 (6-50)시간 시행되었고

Table 2. Clinical Characteristics

	PTTN (n=55)	STTN (n=52)	*P* value
Grunting _6h* (%)	44 (80)	22 (42)	<0.001
Maximum HR_6h* (/min)	154±11	151±14	NS
Maximum RR_6h* (/min)	90±18	78±17	0.001
Maximum FiO_2_6h*	0.38±0.16	0.29±0.10	0.027
Maximum A-aDO_2_6h* (mmHg)	125.7±77.2	79.5±60.0	0.001
TTN on chest X-ray (%)	48 (87)	34 (65)	0.007
WBC† at birth (/mm^3)	17,313±6,282	14,793±5,160	0.027
CRP† at birth (mg/dL)	0.33±1.42	0.23±1.65	NS
Total protein_1d‡ (g/dL)	4.5±0.4	4.8±0.4	0.001
Albumin_1d‡ (g/dL)	2.55±0.22	2.80±0.34	<0.001
Weight loss_1d‡ (%)	1.30±1.61	2.02±1.72	0.026
Duration of tachypnea (day)	6.2±2.5	1.3±0.9	<0.001
Duration of O_2 therapy (hours)	77.5±45.1	13.6±16.4	<0.001
Pneumothorax (%)	4 (7)	0 (0)	<0.001
Positive ventilation (%)	28 (51)	0 (0)	<0.001
Duration of Antibiotics (day)	5.3±1.5	2.7±1.6	<0.001
Days of hospitalization	12.5±3.9*, †	8.8±4.6*	<0.001

Values are means±SD.
*Maximal values within 6 hours of life
†Initial WBC and CRP soon after birth
‡Data of first day of life
Abbreviations : TTN, transient tachypnea of the newborn; PTTN, prolonged TTN; STTN, simple TTN; NS, not significant; HR, heart rate; RR, respiration rate; A-aDO_2, alveolar-arterial oxygen tension difference; WBC, white blood cell count; CRP, C-reactive protein

Table 3. Predictable Risk Factors for Prolonged Transient Tachypnea of the Newborn

	PTTN (N=55)	STTN (N=52)	*P* value	OR (95% CI)
Grunting_6h* (%)	44 (88)	22 (42)	0.002	4.67 (1.74-12.51)
Maximum RR_6h*>90/min (%)	23 (42)	7 (13)	0.019	3.63 (1.23-10.70)
Maximum FiO2_6h*>0.4 (%)	16 (29)	4 (8)	0.021	4.79 (1.27-18.09)
TTN on Chest X-ray (%)	48 (87)	34 (65)	0.131	2.50 (0.76-8.22)
Weight loss† <1% (%)	22 (40)	17 (33)	0.353	1.59 (0.60-4.24)
Albumin† <2.5 g/dL (%)	16 (29)	7 (13)	0.435	1.58 (0.50-4.97)

*Maximal values within 6 hours of life; †Data of first day of life
Abbreviations : TTN, transient tachypnea of the newborn; PTTN, prolonged TTN; STTN, simple TTN; OR, odds ratio; CI, confidence intervals; RR, respiration rate

사용기간은 2.1 (0.5-5)일 이었으며 CMV의 경우 평균 21.3 (7-57)시간 시행되었으며 사용기간은 4.9 (2-10)일 이었다. CMV와 HFV치료를 시행 받았던 환아들의 최고 OI 값의 군별 평균은 각각 11.7±9.1, 45.6±14.0 이었다. 기흉은 PTTN군 4명(7.3%)에서만 관찰되었는데 이 중 3명은 흉관 삽입술을 시행 받았고 2명이 CMV치료를 받았다. 기흉 환아들 중 1명은 저혈압이 동반되어 2일간 심혈관계 약물치료(dopamine, dobutamine)를 받았다. STTN군이나 PTTN군에서 사망한 환아는 없었다.

3. 시간 경과에 따른 임상양상의 변화

일일 수액공급량의 경우 출생 첫날에는 두 군이 서로 비슷하지만(PTTN 71.5±1.4 cc/kg/day vs. STTN 74.7±2.0 cc/kg/day) 그 후 일주일 동안 STTN군에 비해 PTTN군이 지속적으로 적었다(Fig. 1). 이 같은 수액공급량의 차이에도 불구하고 일일 시간당 소변 배출량은 두 군 모두가 비슷하였고 시간의 경과에 따른 두 군간 차이도 없었다(Fig. 2). 일일 체중감소 비율은 출생 첫 하루 동안만 PTTN군이 STTN군에 비해 적었지만 그 후에는 두 군 사이에 차이가 없었고 시간의 경과에 따른 체중감소 비율의 변화도 통계학적 의미가 없었다(Fig. 3). 최대 심박수는 출생 2일, 3일, 4일, 6일, 7일째 PTTN군에서 STTN군에 비하여 증가되어 있었고(Fig. 4A) 최대 호흡수는 출생 시부터 1주 동안 PTTN군에서 STTN군에 비해 약 분당 20회 정도 의미 있게 높았으며 시간에 따른 호흡수의 감소 속도에도 큰 차이가 있었다(Fig. 4B). 최대 A-aDO_2는 출생 첫날 PTTN군은 175.3±100.7 mmHg로 STTN군 97.2±68.4 mmHg의 약 2배, 생후 2일째는 PTTN군 172.7±105.1 mmHg, STTN군 56.8±52.7 mmHg로 약 3배, 생후 3일째는 PTTN군이 168.6±130.9 mmHg, STTN군은 43.2±28.9 mmHg로 약 4배 PTTN군이 STTN군에 비해 높았다. 시간에 따른 최대 A-aDO_2의 변화는 PTTN군에서 생후 5일째부터 확연히 감소하기 시작했으며, STTN군은 생후 3일 이전에 증상이 대부분 좋아져 그 이후의 값을 얻을 수 없었다(Fig. 5). 혈청 총 단백은 생후 첫 날 PTTN군에서 4.5±0.4 g/dL로 STTN군 4.8±0.4 g/dL에 비해 의미 있게 낮았고 출생 3일째에도 PTTN군이 4.7±0.5 g/dL, STTN군 5.1±0.4 g/dL로 낮았다. 두 군 사이의 시간 경과에 따른 총 단백도 의미 있는 차이를 보였다. 혈청 알부민은 출생 1일째부터 3일째까지 지속적으로 PTTN군이 STTN군에 비해 낮았다(1일째 2.55±0.22 g/dL vs. 2.80±0.34 g/dL; 2일째 2.50±0.28 g/dL vs. 2.70±0.31

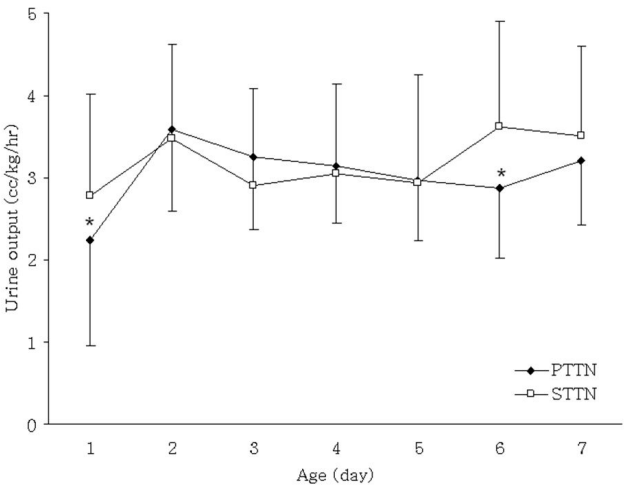

Fig. 2. Acquisition curve of urine output over time. Repeated measures analysis of variance (ANOVA) showed no significant differences in urine output between the 2 groups (P=0.535). Values are means±SD. *P<0.05.

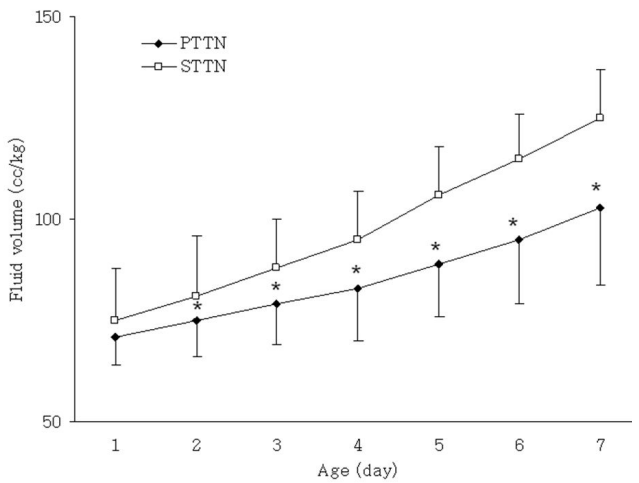

Fig. 1. Acquisition curve of supplied fluid volume over time. Repeated measures analysis of variance (ANOVA) showed significant differences in the supplied volume between the 2 groups (P<0.05). Values are means±SD. *P<0.05.

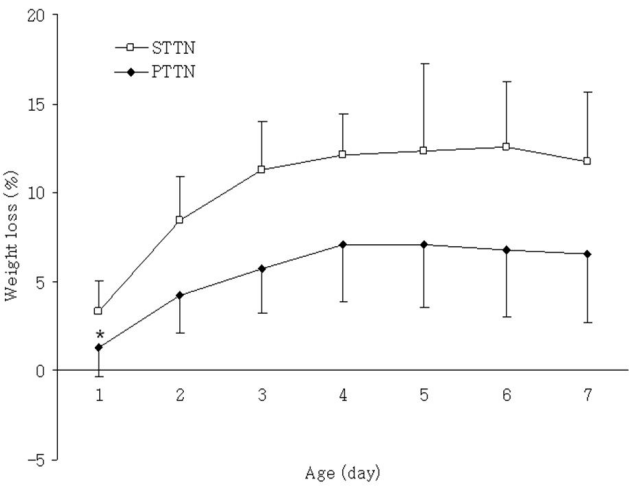

Fig. 3. Accumulation curve of the percentage of weight loss from birth weight over time. Repeated measures analysis of variance (ANOVA) showed no significant differences in the percentage of weight loss from birth weight between the 2 groups (P=0.449). Values are means±SD. *P<0.05.

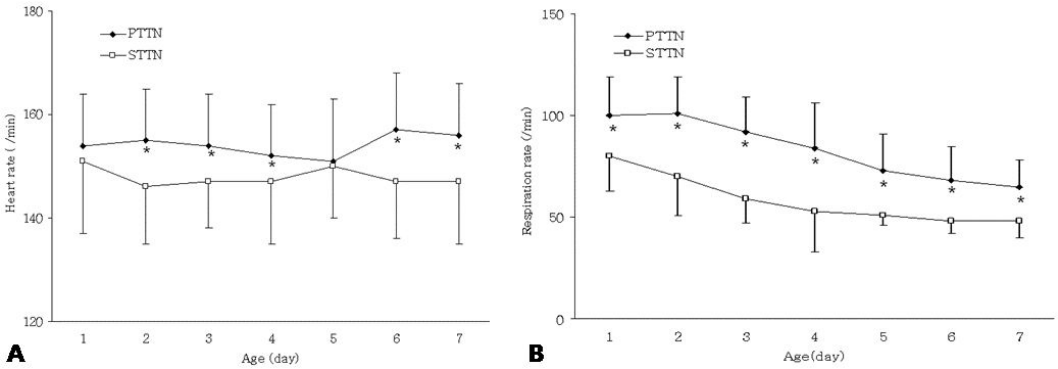

Fig. 4. Acquisition curve of maximal heart rate (A) and respiration rate (B) over time. Repeated measures analysis of variance (ANOVA) showed significant differences between the 2 groups ($P<0.05$). Values are means±SD. $^{*}P<0.05$.

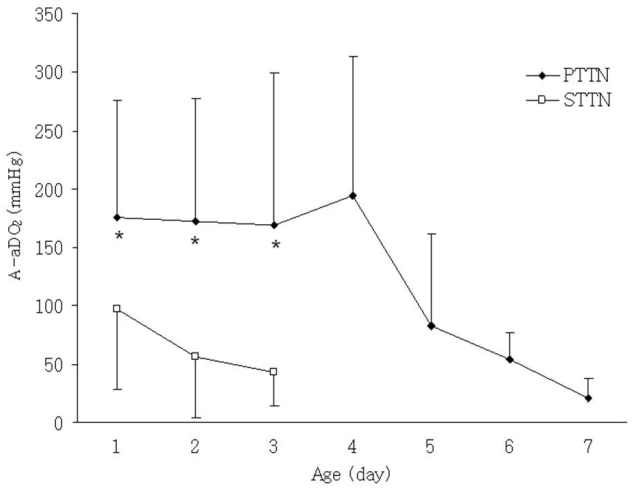

Fig. 5. Acquisition curve of maximal alveolar-arterial oxygen tension difference ($A-aDO_2$) over time. Repeated measures analysis of variance (ANOVA) showed significant differences in $A-aDO_2$ between the 2 groups ($P<0.05$). Values are means±SD. $^{*}P<0.05$.

g/dL; 3일째 2.43±0.27 g/dL vs. 2.68±0.27 g/dL). 출생 첫날 혈청 나트륨과 혈액요소질소는 PTTN군이 각각 136.2±0.5 mEq/dL, 10.6±3.7 mg/dL, STTN군이 각각 137.6±0.7 mEq/dL, 9.5±3.7 mg/dL로 두 군 간에 의미 있는 차이는 없었고 그 이후에도 시간 경과에 따른 두 군 간의 차이는 없었다. 혈청 크레아티닌도 출생 후 3일 동안 두 군간, 시간의 경과에 따른 차이가 없었다. 출생 1일째 칼슘은 PTTN군에서 7.65±0.1 mg/dL, STTN군은 8.16±0.14 mg/dL로 PTTN군의 칼슘 수치가 의미 있게 감소되어 있었으나 그 이후 두 군간 차이가 없었으며 시간에 따른 의미 있는 변화도 관찰되지 않았다.

고 찰

신생아기에 발생할 수 있는 빈호흡의 원인으로는 TTN, 폐렴, 신생아 호흡곤란 증후군, 태변흡인증후군, 선천성 심질환, 패혈증, 신생아가사 등이 있다. 그 중 가장 흔한 원인은 TTN으로 만삭 신생아 1,000명 당 5.7-35명 정도로 발생한다[4, 5]. 이번 연구에서도 만삭아 또는 만삭아에 가까운 신생아에서 TTN이 의심되었던 환아는 전체 신생아실 입원환아 12,021명 중 241명으로 그 발생률이 1000명당 17.8명으로 기존 연구논문의 결과들과 비슷하였다. TTN은 일반적으로 일정 산소 포화도를 유지하기 위해 소량의 산소를 필요하고 보통 출생 6시간 이내 빈호흡이 발생하며 48-72시간 이전에 저절로 증상이 호전된다[1, 6, 7]. 그러나 일부에서는 생후 72시간 이상 빈호흡이 지속되고 호흡곤란 증상 또한 악화되어 양압환기요법까지 필요로 하는 경우를 종종 경험하게 되는데 이에 대한 몇몇 보고도 있었으나 국내 보고는 거의 없었다[3]. 비록 본 연구가 후향적 연구이나 TTN환아에서 기흉이 발생하거나 양압환기요법과 같은 치료가 시작되기 전인 출생 6시간 내의 임상증상과 출생 첫날의 검사결과로부터 PTTN으로의 진행 여부와 임상양상 및 경과를 예측할 수 있어 이 질환에 대하여 많은 임상적 도움이 될 것으로 여겨진다.

본 연구에 의하면 STTN에 비교하여 PTTN이 발생하게 되는 위험 인자로 출생체중, 키, 출생 6시간 이내 끙끙거림, 출생 6시간 이내 최대 호흡수, 출생 6시간 이내 폐포 동맥혈 산소 분압차, 생후 첫 백혈구 수와 흉부 X선 소견, 출생 첫날 총 단백과 알부민, 출생 첫날 체중감소 비율 등을 꼽을 수 있다. 다른 여러 연구에서 밝혀진 PTTN의 위험 인자로는 재태 기간, 출생체중, 아프가 점수, 성별, 산증과 심근의 기능장애, 입원 당시의 백혈구 수와 혈색소 수치, 출생 36시간 이내 최대호흡수 등이었다[3, 8, 9]. 이번 연구에서 출생 체중의 증가는 기존의 연구와 일치하는 결과이며[9] 백혈구 수의 경우 본 연구에서는 증가되어 있었으나 다른 연구에서는 오히려 그 수가 감소되어 있었다[8].

TTN의 위험인자 중 가장 잘 알려져 있는 것이 짧은 재태 기간과 제왕절개에 의한 출생이다. 본 연구에서도 Rubaltelli 등[10]의 연구결과와 비슷하게 전체 TTN 환아의 재태 기간이 대조군보다 어렸다. 하지만 STTN군과 PTTN군 두 군사이의 재태 기

간은 비슷하였는데 이것은 Belde 등[8]의 연구 결과와 동일하였다. RDS와 TTN과 같은 질환의 경우 재태 기간과 역의 상관관계를 가지고 있는데 재태 기간 35-36주 경 출생할 경우 그 발생확률이 RDS는 2%, TTN은 7%이며 재태 기간 37-42주에 출생할 경우 그 발생확률은 0.1%와 0.7%으로 확연히 감소함을 보고 하였다[5]. 제왕절개에 의한 출생에 대하여 살펴보면 다른 연구와 마찬가지로 질식분만과 비교하여 제왕절개분만이 TTN의 발생을 증가시키는 것을 확인하였다[11]. 그러나 STTN과 비교하였을 경우 PTTN 환아들의 분만방법 상 차이점을 발견 할 수는 없었는데 이는 다른 연구결과와 유사하다[8]. 또한 대조군과 비교하여 TTN군에서 경산모의 빈도가 높았는데 그 이유로 질식분만인 경우 초산 때 보다 분만 소요시간이 짧아지기 때문이고 제왕절개분만인 경우 TTN군의 전체 제왕절개분만 중 반복제왕절개분만의 경우가 49%, 대조군의 전체 제왕절개분만 중 반복제왕절개분만의 경우가 16%로 차이가 있어서 둘째 이상의 아이로 태어난 경우 TTN의 발생 위험을 높일 수 있을 것이다.

PTTN은 고농도의 산소치료, 심각한 저산소증, 호흡부전, 신생아 지속성 폐성 고혈압, 기흉과 연관된 저혈압, 지속성 빈호흡과 연관된 장기간의 금식, 2차적 감염, 중심정맥관 삽입, 총정맥영양법 등의 합병증이 발생할 수 있고 때로는 사망에 이를 수 있다. 이번 연구에서 호흡기계와 관련된 합병증으로 심각한 저산소증, 호흡부전 발생하게 되고 이를 치료하기 위하여 NCPAP, CMV, HFV 등과 같은 양압 환기요법을 했던 환아가 28명으로 전체 TTN 환아 107명 중 발생비율이 26%이며 특히 기계환기요법을 시행 받은 환아가 18명(17%)임을 확인하였는데 이러한 결과는 Kim 등[12]의 연구에서 TTN 환아의 19.3%가 기계환기요법을 받았다는 결과와 비슷하였다. 급성 호흡부전 유무와 함께 고식적 치료에 대한 반응을 나타내는 지표 중 신생아 시기에 사용할 수 있는 것이 A-aDO_2인데 A-aDO_2는 RDS의 중증도 판정과 함께 치료에 대한 반응 정도를 확인 할 수 있는 지표로 사용된다. 본 연구의 결과에서 출생 6시간 이내 A-aDO_2값과 증상발생 24시간 이후 A-aDO_2값을 서로 비교하여 그 값의 떨어지는 속도가 더딘 경우 PTTN의 가능성을 고려해보아야 한다.

출생 이후 신생아 체중의 생리적 감소의 주요 기전 중 하나는 이뇨 개시이다. 출생 이후 이뇨기의 시작은 폐실질의 폐액이 폐미세순환으로 옮겨 갈 수 있게 하는 효과를 유발할 수 있으며 이러한 효과는 폐액이 과부하 상태인 TTN 환아의 폐에서 폐액의 흡수를 증진시키며 호흡곤란 증상을 호전시키고 임상경과를 더 좋게 할 수 있다[13]. 본 연구에서는 출생 첫날 PTTN 환아들이 STTN과 비슷한 정도의 수액 공급과 소변배출이 이루어졌음에도 불구하고 출생 1일 동안의 체중감소의 비율이 STTN 환아 보다 적은 것을 관찰할 수 있는데 이것은 폐실질에 여전히 과부화된 상태로 남아있는 폐액이 호흡곤란을 지속시키고 저산소증을 일으키는 원인이 될 수 있을 것으로 여겨진다. 즉 출생 1일 동안의 체중감소 정도는 PTTN의 중요한 예측 위험 인자라고 할 수 있으며 체중감소 정도와 PTTN 발생의 연관관계에 대한 연구는 아직까지 없는 상태이다. 여러 연구에 의하면 TTN의 경우 이뇨제의 사용을 통하여 이뇨를 유발하는 것 자체만으로는 호흡곤란의 증상을 호전시킬 수 없다고 보고하였으며[14, 15] 이러한 결과는 TTN의 호흡곤란이 단순히 폐실질의 부종 때문이 아니라는 것을 의미한다. 그러나 일괄적인 TTN이 아닌 PTTN의 경우 이뇨제를 사용하는 것이 어떤 이득을 줄 수 있는지에 대한 연구가 아직 미비하므로 전향적으로 출생 1일 동안의 체중감소가 적은 PTTN이 의심되는 환아에게 신생아 폐부종을 호전 시키고 이뇨를 유발하기 위해 제한된 수액공급과 함께 이뇨제를 사용하는 것이 임상경과에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구가 필요하다. 신생아의 폐부종은 폐의 미세순환 압력이 증가하면서 자주 발생하는 것으로 알려져 있으며 저단백혈증으로부터 발생한 낮은 혈관 내 삼투압이 신생아 폐부종의 중요한 선행요인이 될 수 있다[16]. 이번 연구에서 비록 다중 로지스틱 회기 분석법에서는 예측 위험인자로 의미 있게 나오지 않았지만 혈청 총 단백과 알부민이 PTTN군에서 STTN군에 비해 의미 있게 감소하였다. 이를 바탕으로 TTN 환아 중 출생 첫날 시행한 혈액검사 상 혈중 총 단백과 알부민이 감소되어 있는 경우 PTTN의 가능성을 염두 하고 적절한 수준의 혈청 총 단백과 알부민이 될 수 있도록 조절함으로써 빠른 증상호전을 기대 할 수 있을 것이며 이와 연관된 전향적 연구 또한 필요하리라 여겨진다.

PTTN의 예측 위험 인자를 찾기 위해 시행한 다중 로지스틱 회기 분석 결과에서 여섯 가지 위험 인자 중 출생 6시간 이내 발생한 끙끙거림, 최대 분당 호흡수 90회 이상인 경우와 산소 치료농도 FiO_2 0.4 이상인 경우가 의미 있었다. 그 중 큰 영향을 미치는 예측 위험 인자가 끙끙거림을 보이는 경우였다(Odds ratio 4.67 95% CI 1.74-12.56). 신생아기에 발생하는 TTN을 포함한 모든 호흡기계 연관 질환에서 빈호흡의 지속성 유무를 예측하기 위한 연구가 국내에서 있었으며 그 연구에서는 신생아기에 발생하는 호흡기계질환 전반에 관한 후향적 연구를 통하여 진찰 소견 중에서 진단명에 상관없이 출생 직후 주 증상으로 빈호흡과 함께 코 벌렁거림(nasal flaring)을 동반하는 경우가 끙끙거림을 보이는 경우보다 빈호흡이 더 오래 지속되며 중증의 폐질환을 가졌을 가능성이 높을 것이라고 보고 하였다[17]. 그러나 본 연구에서는 출생 직후 관찰되는 흉골함몰이나 코 벌렁거림을 보이는 것보다 끙끙거림을 보이는 경우가 STTN군보다 PTTN군의 환아에서 확연하게 많아 기존 연구와는 다른 결과를 보였다. 또한 Belde 등[8]은 TTN 환아의 지속성 빈호흡을 예측할 수 있는 인자로 출생 36시간 이내 최대 호흡수가 분당 90회 이상일 경우를 보고하였으나 본 연구에서는 더 이른 시간인 출생 6시간 이내 최대 호흡수로써 지속성 빈호흡을 예측할 수 있음을 확인하였다(OR 3.63, 95% CI 1.23-10.70). 또한 일정 산소포화도를 유지하기 위하여 출생 6시간 이내 산소 치료농도가 FiO_2 0.4이상 필요한 경우 PTTN의 가능성이 높으므로(OR 4.79, 95% CI 1.27-18.09) 더 이른 시간 안에 빈호흡의 지속성을 예측함으로 신속한 환아의 치료 방향을 결정하는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

이 연구는 후향적으로 의무기록을 조사한 것으로서 몇 가지 제한 점이 있다. 첫 째, TTN은 다른 호흡곤란을 유발할 수 있는 질환을 모두 배제한 후 진단이 가능한 질환이다. 이번 연구의 대상 환아들의 경우 위에서 명시한 감별해야 할 질환의 가능성을 배제하기는 하였으나 의무기록 자체가 미비하거나 완전한 배제 후 얻어진 진단명이 아닌 경우가 있을 수 있다. 물론 만삭아와 만삭아에 가까운 신생아의 호흡곤란을 일으키는 원인 중 50-65.4% 정도가 TTN이기는 하나 다른 원인을 찾기 위한 적극적인 노력이 필요하리라 여겨진다[2, 5, 7, 9, 18]. 하지만 본 연구에서 모든 대상환아의 흉부 X선을 재검토 하였기에 다른 폐질환으로 인한 호흡곤란은 배제되었으리라 확신한다. 둘 째, 분만이 진행되는 동안의 모체와 태아에서 일어나는 일에 대한 정보가 미약하다는 것을 들 수 있다. TTN의 위험인자 중 분만과정 중 영향을 미칠 수 있는 인자로 급속하게 진행된 분만, 제대의 결찰 지연, 산모의 분만 진행 중 진정제 사용 유무와 사용 시 그 종류 및 사용량, 산모의 분만 중 수액 보충 정도 등이 있을 수 있는데 모든 환아에서 정보를 얻을 수 없었다. 셋 째, 이뇨제 사용에 관한 정보 부족을 들 수 있는데 이미 다른 여러 연구에서 이뇨제의 사용이 TTN의 증상 호전에 영향을 미치지 못함을 확인하였기 때문에 이번 연구에서는 연구 계획 단계에서 이뇨제 사용 유무에 대한 조사를 시행하지 않았으나 본 연구 결과에서 보듯 PTTN의 경우 출생 첫날의 체중 감소 정도가 STTN에 비해 적었으므로 이뇨제의 사용이 어떤 영향을 미칠지는 확신 할 수 없다.

결론으로 PTTN의 예측 가능한 위험인자는 출생 6시간 이내의 임상정보 중 끙끙거림을 보이는 경우, 최대 분당 호흡수가 90회 이상인 경우, 최대 산소 치료농도가 0.4 이상인 경우이며 PTTN 환아들의 51%에서 NCPAP 등을 포함한 양압환기요법이 필요하였다. TTN이 의심되는 환아에서 위와 같은 위험 인자들이 있는 경우 PTTN의 발생을 미리 예측하여 의료진과 환아 부모들에게 질환에 대한 이해를 높이며 발생 가능한 이환 질환에 대한 대비를 할 수 있을 것이다. 또한 PTTN 환아에서 수액공급량의 조절, 이뇨제의 사용, 적정 수준의 혈청 총 단백과 알부민을 유지함으로써 기흉이나 양압환기요법 빈도를 줄이고 빠른 시간 내에 증상을 호전시킬 수 있는지에 대한 전향적인 연구가 필요하리라 여겨진다.

요 약

목 적: TTN은 대부분의 경우 출생 24-72시간 이내에 좋아지는 것으로 알려져 있으나 때로는 72시간 이상 빈호흡이 지속되며 심각한 저산소증과 호흡부전, 기흉 등의 합병증이나 사망에까지 이르기도 한다. 지금까지 이러한 지속성 TTN에 대한 연구가 드물어 이들에 대한 발생 위험인자와 임상경과를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법: 2001년 1월 1일부터 2007년 9월 30일까지 서울아산병원에서 출생한 12,021명의 신생아 중 신생아 중환자실에 입원하여 TTN으로 진단받은 재태연령 35^{+0}주 이상의 신생아 107명을 대상으로 환아와 그 어머니의 의무기록을 후향적으로 검토, 분석하였다. 빈호흡에 대한 다른 기저 질환 없이 빈호흡이 생후 72시간 이상 지속되는 경우를 PTTN으로 정의하고 빈호흡이 출생 72시간 이전에 호전되는 경우를 STTN으로 구분하여 TTN의 위험인자와 임상경과를 비교하였다. 대조군은 같은 기간 동안 신생아실에 입원한 정상 신생아 126명을 무작위로 선택하여 비교하였다.

결 과: 전체 TTN환아 107명 중 55명(51%)이 PTTN에 해당하였다. PTTN군에서 출생 6시간 이내 발생하는 끙끙거림(grunting)의 빈도, 분당 90회 이상의 빈호흡, 산소 치료농도 0.4 이상, 기흉, 보조적 호흡기 치료 등이 빈번하였고 출생 첫날 측정한 총 단백과 알부민, 체중 감소 비율이 STTN군에 비해 낮았다. PTTN의 발생과 가장 관련 있는 예측 위험 인자로는 출생 6시간 이내 발생한 끙끙거림, 최대 호흡수가 90회 이상, 산소 치료농도가 0.4 이상인 경우 등이었다.

결 론: TTN 환아에서 출생 6시간 이내의 끙끙거림, 최대 호흡수 분당 90회 이상, FiO_2 0.4 이상인 경우 등의 위험 인자가 있는 경우 더 나쁜 임상 경과를 보일 것으로 예측할 수 있을 것이다. PTTN의 발생을 낮추고 질환의 빈도와 증상을 줄일 수 있는 방법에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

References

1) Avery ME, Gatewood OB, Brumley G. Transient tachypnea of newborn: possible delayed resorption of fluid at birth. Am J Dis Child 1966;111:380-5.
2) Agrawal V, David RJ, Harris VJ. Classification of acute respiratory disorders of all newborns in a tertiary care center. J Natl Med Assoc 2003;95:585-95.
3) Tudehope DI, Smyth MH. Is 'transient tachypnea of the newborn' always a benign disease? Report of 6 babies requiring mechanical ventilation. Aust Paediatr J 1979;15:160-5.
4) Jain L. Alveolar fluid clearance in developing lungs and its role in neonatal transition. Clin Perinatol 1999;26:585-99.
5) Gouyon JB, Ribakovsky C, Ferdynus C, Quantin C, Sagot P, Gouyon B, on behalf of the Burgundy Perinatal Network. Severe respiratory disorders in term neonates. Paediatr Perinat Epidemiol 2008;22:22-30.
6) Wesenberg RL, Graven SN, McCabe EB. Radiological findings in wet-lung disease. Radiology 1971;98:69-74.
7) Halliday HL, McClure BG. Transient tachypnoea of newborn. A review of 28 infants. Ulster Med J 1975;44:153-8.
8) Belde K, Nuray D, Esra O. Transient tachypnea of the newborn: predictive factors for prolonged tachypnea. Pediatr Internat 2008;50:81-4.
9) Halliday HL, McClure G, Reid MM. Transient tachypnoea of the newborn: two distinct clinical entities? Archiv Dis child 1981;56:322-5.
10) Rubaltelli FF, Bonafe L, Tangucci M, Spagnolo A, Dani C. Epidemiology of neonatal acute respiratory disorders. A multi-

center study on incidence and fatality rates of neonatal acute respiratory disorders according to gestational age, maternal age, pregnancy complications and type of delivery. Italian Group of Neonatal Pneumology. Biol Neonate 1998;74:7-15.
11) Riskin A, Abend-Weinger M, Riskin-Mashiah S, Kugelman A, Bader D. Cesarean section, gestational age, and transient tachypnea of the newborn: timing is the key. Am J Perinatol 2005;22:377-82.
12) Kim DY, Bae SY, Joo JY, Kim MY, Song ES, Choi YY. Frequency and clinical outcome of the respiratory tract disease in full-term infant. J Korean Soc Neonatol 2007;14:199-205.
13) Baines DL, Folkesson HG, Norlin A, Bingle CD, Yuan HT, Olver RE. The influence of mode of delivery, hormonal status and postnatal O2 environment on epithelial sodium channel (ENaC) expression in perinatal guinea-pig lung. J Physiol 2000;522:147-57.
14) Lewis V, Whitelow A. Furosemide for transient tachypnea of the newborn. Cochrane Database Syst Rev 2002;(1):CD003064.
15) Karabayir N, Kavuncuoglu S. Intravenous frusemide for transient tachypnoea of the newborn: A randomised controlled trial. J Paediatr Child Health 2006;42:640-2.
16) Bland RD. Edema formation in the newborn lung. Clin Perinatol 1982;9:593-611.
17) Lee JM, Kim DK, Lee SJ. Probable prognostic factors among the revealing clinical manifestations at admission in neonates with tachypnea. J Korean Soc Neonatol 2006;13:32-9.
18) Taylor PM, Allen AC, Stinson DA. Benign unexplained respiratory distress of the newborn infant. Pediatr Clin North Am 1971;18:975-1004.