

인공 폐 표면 활성물질 투여를 받은 신생아 호흡곤란 증후군 환아에서 신생아 생존에 관계하는 주산기 인자

계명대학교 의과대학 소아과학교실 및 의과학연구소,

박주영 · 이종욱 · 조윤정 · 김천수 · 이상락 · 김준식 · 권태찬

Perinatal Factors Influencing Neonatal Survival of Neonates with Surfactant-treated Respiratory Distress Syndrome

Joo Young Park, M.D., Jong Uk Lee, M.D., Yoon Jung Cho, M.D., Chun Soo Kim, M.D.,
Sang Lak Lee, M.D., Joon Sik Kim, M.D., Tae Chan Kwon, M.D.

*Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine and
Institute for Medical Science, Taegu, Korea*

Abstract : The current study was performed to investigate the perinatal factors influencing neonatal survival of neonatal respiratory distress syndrome (RDS) patients who received surfactant replacement therapy (SRT). Between January 1999 and June 2001, 108 infants were diagnosed as RDS and treated with artificial bovine surfactant (Newfactan®) and perinatal factors were compared in terms of outcome (survival or expiry group). 83 cases (76.9%) belonged to survival group, 25 cases (23.1%) belonged to expiry group. Preceding fetal distress was significantly common in the expiry group, and average birth weight and gestational age, 1- and 5-minute Apgar scores, were significantly higher in the survival group than in the expiry group. Adequate initial weight loss (1-3% of body weight/day) was significantly common in the survival group. According to the initial response after SRT, the neonatal survival rate was quite different. Neonatal survival rate of good response group(94.3%) was significantly higher than relapse (60%) or poor response group(15.4%). 68% of the neonatal death occurred within 1st week of life, and major causes of neonatal death were pneumothorax (28%), pulmonary hemorrhage (24%), and sepsis (16%). Therefore, an adequate initial weight loss (1-3% of body weight/day) after surfactant replacement therapy, prevention of fetal distress, and adequate treatment of pneumothorax and pulmonary hemorrhage would prelude a good clinical outcome.

Key Words : Perinatal factors, Neonatal survival, Respiratory distress syndrome, Surfactant replacement therapy

서 론

신생아 호흡곤란 증후군(respiratory distress syndrome of newborn, RDS)은 극소 미숙아에서 50% 이상 동반되는 신생아학 분야의 대표적인 질환이나 근래 고위험 신생아 관리술의 발달과 폐 표면 활성물질 투여(surfactant replacement therapy, SRT)의 도입으로 신생아 호흡곤란 증후군의 사망률이 외국에서는 10% 이하로 감소되었다[1]. RDS는 그 원인이 1959년 Avery와 Mead[2]에 의해 폐 표면 활성물질(surfactant)의 결핍이라고 처음 밝혀진 이후 1980년 Fujiwara 등[3]이 RDS 환아에서 SRT를 처음 시도하여 효과가 있는 것으로 보고한 이후 보편적으로 이용되고 있으나 그 치료 결과가 다양한 것으로 알려져 있다. 이에 RDS 환아에서 SRT 이후 신생아 생존에 대하여 어떠한 주산기 인자들이 영향을 미치는가를 조사하고자 본 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

1. 대상

저자들은 1999년 1월부터 2001년 6월까지 계명대학교 동산의료원 신생아 중환자실에 입원한 환아 중 임상적 및 방사선학적으로 RDS로 확진되어 SRT를 받은 환아 108례를 대상으로 하였다.

RDS의 진단기준은 첫째, 임상적으로 부당 경량아가 아니고, 빈호흡과 청색증, 흉부 함몰 등의 호흡곤란이 동반되며 기타 원인이 없으면서 출생 직후부터 동맥혈 산소분압(PaO_2)을 60 mmHg 이상 유지하기 위해 흡기산소 농도(fraction of inspired oxygen, FiO_2)를 0.6 이상으로 유지해야 하고 흉부 X-선 검사상 전 폐야에 과립상 망상음영이 있으며, 둘째, 출생 직후 위액 흡인액에서 Pattle 등[4]에 의해 보고된 stable microbubble rating(SMR) test를 이용하여 직경 15 μm 이하의 microbubble 개수가 1 mm^2 당 10개 미만인 경우로 하였다.

생존군은 생후 1달 이내에 생존하였던 환아로 정의하였고, 동일기간 내에 자퇴하거나 사망한 경우는 사

망군으로 분류하였다.

2. 방법

(1) 폐 표면 활성물질 투여

치료에 이용된 인공 폐 표면 활성물질은 근래 국내에서 개발되어 많이 사용되고 있는 소의 폐 추출물을 성분으로 한 Newfactan®(Yuhan Co, Seoul, Korea)이 사용되었으며, 투여 용량은 인지질로서 80–200 mg/kg(평균 120 mg/kg)이었고, 투여 방법은 체온 정도로 가온한 중류수에 녹인 후 측면 누공이 있는 feeding tube를 기도내관에 넣어 바로 누운 자세와 좌, 우 측위에서 각각 총량의 1/3씩 투여하는 3 체위법으로 총 5분 이내에 시행하였다.

(2) 주산기 영향요인의 분석

SRT후 신생아 생존에 영향을 주는 주산기 요인은 대상 환아의 의무기록을 후향적으로 파악하여 산모의 산전 인자로 양막 조기파수(abruptio placenta), 태태 임신, 임신성 고혈압(pregnancy induced hypertension, PIH), 전치태반(placenta previa), 환아의 분만력에서 재태 기간, 출생 체중, 태아 곤란증(fetal distress) 유무, 전원된 환아의 비, 제왕절개, 남아의 비, 1분과 5분 Apgar 점수 등을 조사하였으며, 폐 표면 활성물질 투여 전 동맥혈 pH와 동맥혈 이산화탄소 및 산소 분압, 환기지표(ventilatory index, VI = 흡기 산소농도 \times 평균 기도내압/동맥혈 산소분압), Bomsel 분류[5]를 이용한 방사선학적 RDS 정도, 출생 후 SRT까지의 시간, 투여 후 첫 3일간의 평균 초기 체중변화 등을 비교분석하여 두 군간의 차 이를 알아 보았다.

SRT후 신생아 사망에는 생후 시기별 사망 원인을 분석하여 보았다.

(3) SRT에 대한 초기 반응의 분석

SRT에 대한 초기 반응에 따른 신생아 생존율을 알아보기 위해 환아들에서 폐 표면 활성물질 투여 전과 투여 후 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 72 및 96시간의 인공환기기 설정으로 FiO_2 와 평균 기도내압(mean airway pressure)과 VI를 측정하였으며, VI에 따라

SRT의 반응을 분류하였다. VI가 SRT후 6시간 이내에 0.047 미만으로 감소하여 96시간까지 지속하는 경우를 양호군(immediate & sustained response) 6시간 이내에 VI가 0.047 미만으로 감소하였다가 6-96시간 사이에 0.047 이상으로 증가한 경우를 재발군(immediate initial response, relapse & recovery), 6시간 이내에 VI가 0.047 미만으로 감소하지 않는 경우는 불량군(poor or no response) 으로 Konishi 등[6]의 기준에 따라 세 군으로 분류하였다.

3. 통계적 분석

통계는 Window용 SPSS 10.0 version package를 이용하여 분석하여 두 군간의 비교는 Student's t-test와 Chi-square test를 시행하였고, SRT후 초기 반응에 따른 세 군간의 생존율 비교는 Pearson Chi-square test를 시행하였으며, 각각 $P<0.05$ 인 경우 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

성 적

1. 결과에 따른 산전인자

총 108례 중 생존군이 83례(76.9%), 사망군 25례(23.1%)이었으며, 산전인자로서 임신성 고혈압, 전

치태반, 양막 조기파수와 다태임신은 두 군간 유사한 분포를 보였으나 데아 곤란증은 생존군에서 14.5%로 사망군의 40.0% 보다 의미있게 적었다($P<0.01$; Table 1).

2. 결과에 따른 출산 양상

남아와 제왕절개 및 외부 출생아 등의 비는 두 군간 유사하였고, 평균 재태기간은 생존군 32.9주로 사망군 30.3주 보다 의미있게 높았으며($P<0.01$), 평균 출생체중도 생존군 1.96 kg으로 사망군 1.51 kg 보다 의미있게 높았다($P<0.01$). 1분과 5분의 평균 Apgar 점수는 생존군 6.1점과 7.8점, 사망군 4.8점과 6.3점으로 각각 사망군에서 생존군보다 의미있게 낮았다 ($P<0.01$; Table 2).

3. 결과에 따른 SRT 전 임상양상

폐 표면 활성물질 투여 전 RDS의 홍부 X-선 검사 소견은 Bomsel의 분류[5]에 따르면 생존군에서 최빈 값 3으로 사망군의 4 보다 의미있게 낮았고($P<0.01$), 동맥혈에서 평균 pH, 산소 분압 및 이산화탄소 분압이 생존군에서 각각 7.20, 54.5mmHg와 51.5mmHg로서 사망군의 7.22, 58.9mmHg와 46.9mmHg와 유사하였다. 투여 전 평균 VI는 생존군 0.144, 사망군 0.140으로 비슷하였으며, 출생 후 평

Table 1. Maternal and prenatal conditions in neonates of respiratory distress syndrome

	Survival (n=83, 76.9%)	Expiry (n=25, 23.1%)	P value
Pregnancy-induced hypertension	14 (16.9)	5 (20)	NS
Placenta previa or abruptio placenta	13 (15.7)	4 (16)	NS
Premature rupture of membrane	13 (15.7)	4 (16)	NS
Multiple pregnancy	9 (10.8)	3 (12)	NS
Fetal distress	12 (14.5)	10 (40)	<0.01

Note: values are shown as number (percent); NS: not significant.

Table 2. Other demographic findings in neonates of respiratory distress syndrome

	Survival (n=83)	Expiry (n=25)	P value
Male sex	58 (69.9)	15 (60)	NS
Cesarean section	49 (59.0)	12 (48)	NS
Outborn	23 (27.7)	8 (32)	NS
Gestational age (week)	32.9 ± 3.0	30.3 ± 3.8	<0.01
Birth weight (kg)	1.96 ± 0.62	1.51 ± 0.59	<0.01
1-min Apgar score	6.1 ± 1.6	4.8 ± 2.0	<0.01
5-min Apgar score	7.8 ± 1.2	6.3 ± 1.9	<0.01

Note: values are shown as number (percent) or mean ± SD; NS: not significant.

균 SRT시기는 생존군 4.0시간으로 사망군 3.6시간으로 유사한 시기에 시행되었다(Table 3).

4. SRT후 초기 체중변화에 따른 결과

폐 표면활성물질 투여 후의 첫 3일간의 일일 평균 체중변화를 두 군간에 비교해 보았을 때 1-3% 감소하였던 경우가 생존군에서 71% 이어서 사망군의 24% 보다 일일 체중감소가 의미있게 많이 발생되었다

(P<0.01; Table 4).

5. SRT후 초기 반응에 따른 결과

폐 표면활성물질 투여 후 생존율이 투여시 초기반응이 양호한 군에서 94.3%로, 재발군 60%와 불량군 15.4% 보다 의미있게 높았고, 또한 재발군에서는 불량군보다 의미있게 높았다(P<0.01; Table 5).

Table 3. Pre-SRT radiologic findings and values of arterial blood gas analysis in neonates of respiratory distress syndrome

	Survival (n=83)	Expiry (n=25)	P value
Bomsel grade, mode	3	4	<0.01
pH	7.20 ± 0.08	7.22 ± 0.15	NS
PaO ₂ (mmHg)	54.5 ± 24.5	58.9 ± 28.7	NS
PaCO ₂ (mmHg)	51.5 ± 12.5	46.9 ± 13.5	NS
Ventilatory index	0.144 ± 0.049	0.140 ± 0.048	NS
Age of therapy (hour)	4.0 ± 3.6	3.6 ± 3.3	NS

Note: values are shown as number (percent) or mean ± SD; NS: not significant.

Table 4. Mean daily weight changes (%) during 3 days after surfactant replacement therapy in neonates of respiratory distress syndrome

	Survival (n=83)	Expiry(n=25)	P value
Weight loss			
1~3%	59 (71)	6 (24)	<0.01
<1% or >3%	24 (29)	19 (76)	

Note: values are shown as number (percent).

Table 5. Survival rate according to the initial response after surfactant replacement therapy

	Good (n=70)	Relapse (n=25)	Poor (n=13)	P value
No. of survived neonates (%)	66 (94.3)	15 (60)	2 (15.4)	<0.01*

Note: values are shown as number (percent); * : good vs. relapse or poor, or relapse vs. poor.

6. 생후 시기별 사망 원인

사망군 25명의 사망시기는 생후 7일이내 17례(68%), 8-14일에 6례(24%), 15-30일에 2례(8%)로서 생후 일주일이내 사망이 전체 사망군의 2/3를 차지하였다. 원인별로는 기흉이 7례(28%), 폐출혈이 6례(24%)로 약 반수를 차지하였고, 특히 7일이내 사망 환아중 각각 35.3 %와 23.5%를 차지하였으며, 폐혈증은 4례(16%)였고 그중 생후 1-2주 사이의 사망이 2례로서 가장 많았다(Table 6).

고 찰

RDS의 치료로 SRT는 1980년 Fujiwara 등[3]이 10명의 RDS 환아에서 처음 시도하여 90%의 생존율을 보고한 이후 보편적으로 이용되고 있으며 그 생존율은 보고자에 따라 차이가 있다.

SRT후 생존에 영향을 주는 인자에 대한 연구는 현재까지 주로 사용하는 폐 표면 활성물질의 종류, 투여 시기 및 용량, 성별, 재태기간, 출생체중 등에 대해서

이루어져 왔다. 투여하는 폐 표면 활성물질의 종류에 따른 생존률 차이는 Soll[7]이 기존 발표된 여러 표본을 이용한 메타분석을 이용하여 3800여명의 결과를 분석하여 인공 합성물질보다는 소나 돼지의 자연추출물의 투여가 상대 위험도(typical relative risk) 0.87(95% 신뢰구간: 0.75-0.99)로 사망률을 더욱 감소시킨다고 하였는데 이는 동물에서 추출한 제제 투여 시 인공 합성 surfactant보다 훨씬 조기에 산소화와 폐기능의 개선효과가 있는 것과 관계가 있을 것으로 알려져 있다[8-10]. 자연 추출물 사이에는 사망률의 차이가 거의 없는 것으로 보고되고 있다[11].

SRT 시기에 따른 결과는 여러 표본의 메타분석에서 생후 15분 이내의 예방적 요법이 생후 1.5-7.4 시간의 치료적 요법과 비교하였을 때 신생아 사망률이 상대 위험도 0.61(95% 신뢰구간: 0.48-0.77)로 예방적 요법이 더 효과적이며, 재태 기간 30주미만의 비교에서도 신생아 사망률이 상대 위험도 0.62(95% 신뢰구간: 0.49-0.78)로 예방적 요법이 더 효과적이라고 하였으나, 예방적 요법은 SRT가 필요하지 않는 경우까지 치료하게 되는 문제점을 고려해야 한다고 하였다[12]. 같은 치료적 요법을 사용한 경우 Yost와

Table 6. Causes of death according to postnatal dates in expiry group

	< 8 (n=17)	8-14 (n=6)	15-30 (n=2)	Total (n=25)
Pneumothorax	6 (35.3)	1 (16.7)		7 (28)
Pulmonary hemorrhage	4 (23.5)	1 (16.7)	1 (50)	6 (24)
Sepsis	1 (5.9)	2 (33.3)	1 (50)	4 (16)
IVH (\geq III)	2 (11.8)	1 (16.7)		3 (12)
PPHN	2 (11.8)			2 (8)
Multiorgan failure	2 (11.8)			2 (8)
Necrotizing enterocolitis	1 (5.9)	1 (16.7)		2 (8)

Note: values are shown as number (percent); IVH: intraventricular hemorrhage; PPHN: persistent pulmonary hypertension of the newborn.

Soll[13]은 여러 표본의 메타분석에서 생후 2시간 이내의 조기 요법이 생후 2시간 이후의 후기 요법보다 상대 위험도 0.87(95% 신뢰구간: 0.77-0.99)로 신생아 사망률이 의미있게 줄어든다고 하여 예방적 요법을 받지 않은 RDS 환아에서 조기 치료적 요법을 추천하였다. 저자의 경우 가장 빨리 SRT를 받은 환아가 생후 2시간으로 예방적 요법을 받은 경우는 없었으며 생존군과 사망군간의 투여시간에 따른 차이는 없었다.

Soll[14]은 여러 표본의 메타분석에서 단독 투여시 보다 반복 투여시 상대 위험도 0.63(95% 신뢰구간: 0.39-1.02)으로 신생아 사망률이 감소되는 경향이라고 하였다.

폐 표면 활성물질 투여 용량에 의한 결과에서 Konishi 등[15]은 60 mg/kg 투여할 때보다는 120 mg/kg 투여할 때, Gortner 등[16]은 50 mg/kg 투여할 때보다는 100 mg/kg 투여할 때 PaO_2 및 PAO_2 상승과 MAP 감소 등의 산소화 및 임상적 호전이 더 현저하나 신생아 사망률에는 유의한 차이가 없다고 하였다.

주산기 인자에 의한 RDS 사망률 차이에서 Malloy 와 Freeman[17]은 흑인이 백인보다 2.02-2.75배 높고, 남아는 여아보다 1.41-1.65배 높다고 보고하였다. 돼지의 폐 표면 활성물질을 사용한 유럽 다기관 연

구[18]에서는 남아, 적은 출생체중, 인공환기기의 높은 흡기압 요구, 원외 출생아, 출생 시 가사 등이 높은 사망률과 관계가 있다고 하였으며, Herting 등[19]은 적은 출생체중, 남아, 낮은 Apgar 점수, 심한 초기 RDS 정도 등에서 의미있게 높은 신생아 사망을 보인다고 하였다. 또한 Konishi 등[6]은 출생 체중 250 g 차이에 따른 사망률이 2.2배(95% 신뢰구간: 1.2-4 배)로 출생체중이 증가할수록 사망률이 낮으며, SRT 전 산혈증이 있을 때 4.5배 원내 사망이 높다고 하였다. 본 연구에서는 신생아 생존에 남녀별 의미있는 차이는 없었으나, 적은 출생체중, 낮은 Apgar 점수와 심한 초기 RDS 정도 등에서 신생아 사망이 많았다.

초기 SRT반응에 따른 사망률의 보고에서 Konishi 등[6]은 다른 변수에 의한 영향을 제거하기 위한 다중 로지스틱 회귀분석에서 양호군 3%보다 불량군 36%로 위험도의 95% 신뢰구간이 2-52배로 의미있게 높다고 하였고, Kuint 등[20]은 출생체중 750 g이상의 모든 환아에서 양호군보다 불량군에서 의미있게 높다고 하여 밀접한 관계를 보고하였다.

초기 SRT반응에 따른 신생아 사망률의 국내 보고는 배종우 등[21]이 유일하며 양호군 20%, 불량군 81.0%, 저자의 경우 양호군에서 5.7%로 좀더 낮았고 불량군에서는 84.6%로 유사하게 높았으며, 출생

체중도 사망군에서 생존군보다 작았다.

SRT후 사망에 영향주는 주산기 인자의 국내 보고는 드물어 1993년 배종우 등[21]이 전국 16개 병원의 환아 연구에서 출생체중과 재태기간, 초기 pH 등이 신생아 사망률과 의미있게 연관이 있다고 하였고, 강남수 등[22]은 다중 회귀분석에서 SRT후 첫 6시간의 평균 기도압 및 환기 지수, 12시간의 최고 흡기압, 출생 체중 등이 의미있게 영향을 준다고 하였다.

다른 연구에서는 보고되지 않은 치료 후 초기 체중의 적절한 감소가 생존군에서 많았던 것은 SRT 후 적절한 이뇨가 일어나서 폐기능의 개선을 유도한 때문일 것으로 추정되며 이에 대한 연구는 향후 더 이루어져야 할 것으로 생각된다.

신생아 사망시기는 배종우 등[21]이 생후 7일 내가 전체의 83.2%를 차지한다고 하였으며, 저자의 경우에서도 68%로 유사한 결과를 나타내었는데 이 시기의 적절한 치료대책 확립이 사망률 감소에 중요하리라 생각된다.

요약

신생아 호흡곤란 증후군(RDS) 환아에서 폐 표면 활성물질 투여(SRT)의 반응 양상과 어떠한 주산기 인자들이 폐 표면 활성물질 투여 후 반응에 영향을 미치는지를 알아보기 위해 1999년 1월부터 2001년 6월까지 임상적 및 방사선학적으로 RDS로 확진되어 Newfactan®으로 SRT를 받은 환아 108례를 대상으로 하여 생후 한달간 생존하였던 환아를 생존군, 나머지를 사망군으로 나누어 각 군의 발생 빈도와 주산기 인자 및 치료 결과를 비교분석하였다.

총 108례 중 생존군이 83례(76.9%), 사망군 25례(23.1%)이었으며, 산전인자 중 태아 곤란증이 사망군에서 생존군보다 의미있게 많았고, 평균 재태기간과 출생 체중은 생존군에서 사망군보다 의미있게 높았으며 1분과 5분의 평균 Apgar 점수는 각각 사망군에서 생존군보다 의미있게 낮았다. 투여 전 RDS의 흉부 X-선 소견은 사망군에서 생존군보다 의미있게 나빴고, 투여 후의 첫 3일간의 일일 평균 체중변화는 양호군에서 재발군이나 불량군에서보다 의미있게 체중감

소가 일어났으며, 특히 생존군에서 더 적절한 일일 체중감소(체중의 1-3%/일)가 일어났다. 초기 반응에 따른 신생아 생존율은 양호군 94.3%, 재발군 60%, 불량군 15.4%로 양호군에서 재발군과 불량군보다 의미있게 높았으며, 사망군의 반수 이상이 생후 7일내에 생겼고 주 사망원인은 기흉, 폐출혈, 패혈증 등이었다.

이상의 결과로 SRT 후 신생아 생존군에서는 태아 곤란증의 진행이 적었고 평균 재태기간, 출생 체중과 Apgar 점수가 상대적으로 높았으며, 첫 3일간의 일일 평균 체중이 1-3%정도로 적절히 감소됨을 알 수 있었다.

참고문헌

- Stoll BJ, Kliegman RM: Hyaline membrane disease In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson's Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 498-505.
- Avery ME, Mead J: Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959; **97**: 517-23.
- Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watanabe Y, Abe T: Artificial surfactant therapy in surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; **1**: 55-9.
- Pattle RE, Kratzing CC, Parkinson CE, Graves L, Robertson RD, Robards GJ, et al.: Maturity of fetal lungs tested by production of stable microbubbles in amniotic fluid. *Br J Obstet Gynecol* 1979; **86**: 615-22.
- Bomsel F: Contribution a l'étude radiologique de la maladie des membranes hyalines: a propos de 110 cas. *J Radiol Electrol* 1970; **51**: 259-68.
- Konishi M, Chida S, Shimada S, Kasai T, Murakami Y, Cho K, et al.: Surfactant replacement therapy in premature babies with respiratory distress syndrome: factors affecting outcome from 1982-86 and 1987-91. *Acta Paediatr Jpn* 1992; **34**: 617-30.
- Soll RF: Natural surfactant extract versus synthetic

- surfactant for neonatal respiratory distress syndrome [review]. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. CD000144, 2001.
8. Cotton RB, Olsson T, Law AB, Parker RA, Lindstrom DP, Silberberg AR, et al.: The physiologic effects of surfactant treatment on gas exchange in newborn premature infants with hyaline membrane disease. *Pediatr Res* 1993; **34**: 495-501.
9. Choukroun ML, Llanas B, Fayon M, Galperine RI, Guenard H, Apere H, et al.: Pulmonary mechanics in ventilated preterm infants with respiratory distress syndrome after exogenous surfactant: a comparison between two surfactant preparations. *Pediatr Pulmonol* 1994; **18**: 273-8.
10. Kresch MJ, Clive JM: Meta-analyses of surfactant replacement therapy of infants with birth weights less than 2000 grams. *J Perinatol* 1998; **18**: 276-83.
11. Bloom BT, Kattwinkel J, Hall RT, Delmore PM, Egan EA, Trout JR, et al.: Comparison of Infasurf (calf lung surfactant extract) to Survanta (Beractant) in the treatment and prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997; **100**: 31-8.
12. Soll RF, Morley CJ: Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants [review]. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. CD000510, 2001.
13. Yost CC, Soll RF: Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome [review]. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. CD001456, 2001.
14. Soll RF: Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome [review]. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. CD000144, 2001.
15. Konishi M, Fujiwara T, Naito T, Takeuchi Y, Ogawa Y, Inukai K, et al.: Surfactant replacement therapy in RDS: a multicenter randomized trial: comparison of high versus low dose of surfactant-TA. *Eur J Pediatr* 1988; **147**: 20-5.
16. Gortner L, Pohlandt F, Bartmann P, Bernsau U, Porz F, Hellwege HH, et al.: High dose versus low dose bovine surfactant treatment in very premature infants. *Acta Pediatr* 1994; **83**: 135-41.
17. Malloy MH, Freeman DH: Respiratory distress syndrome mortality in the United States, 1987-1995. *J Perinatol* 2000; **20**: 414-20.
18. Collaborative European Multicentre Study Group: Factors influencing the clinical response to surfactant replacement therapy in babies with severe respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 1991; **150**: 433-9.
19. Herting E, Speer CP, Harms K, Robertson B, Curstedt T, Halliday HL, et al.: Factors influencing morbidity and mortality in infants with severe respiratory distress syndrome treated with single or multiple doses of a natural porcine surfactant. *Biol Neonate* 1992; **61**(suppl 1): 26-30.
20. Kuint J, Reichman B, Neumann L, Shinwell ES: Prognostic value of the immediate response to surfactant. *Arch Dis Child* 1994; **71**: F170-3.
21. 배종우, 권영대, 고세종, 김기수, 김행미, 박원순, 외: 신생아 RDS에서 인공 폐 surfactant 보충 요법: 한국 다기관의 초기성적 및 사망관련인자의 분석. *소아과* 1993; **36**: 244-64.
22. 강남수, 최병민, 홍영숙, 이주원, 김순겸: 신생아 호흡곤란 증후군에서 폐 표면활성제 보충 요법 후 사망예측인자에 관한 연구. *소아과* 1998; **41**: 1188-97.