

Surfactant Therapy in Severe Meconium Aspiration Syndrome

Sang Lak Lee, M.D., Ph.D., and Chun Soo Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

중증 태변 흡인 증후군에서 폐표면 활성제 치료

계명대학교 의과대학 소아과학교실
이상락 · 김천수

ABSTRACT

Meconium is a strong inactivator of pulmonary surfactant. The deficiency of surfactant or surfactant dysfunction may contribute to respiratory failure in a wide group of disorders, including meconium aspiration syndrome (MAS). We reviewed the effect of pulmonary surfactant therapy for severe MAS in ours as well as other countries. In general, surfactant therapy improves pulmonary oxygenation (oxygenation index or arterial/alveolar oxygen tension) and reduces the requirement for ventilation, and oxygen supplementation or hospitalization time. However, its effects on mortality and pulmonary or extrapulmonary complications are variable. In Korean studies, outborn infants are five times more common than inborn infants; therefore, the initial hospital care at delivery including adequate tracheal suctioning is important to improve the outcome of patients with severe MAS. To confirm the effect of surfactant therapy in MAS, additional well-designed, multicenter, randomized, controlled trials are needed. In addition, determining the optimal type of surfactant therapy (bolus, lavage, or combined) and the appropriate dose and duration of therapy is important.

Key Words: Meconium aspiration syndrome, Pulmonary surfactant

서론

1959년 Avery와 Mead¹⁾의 폐 세척액 연구에서 신생아 호흡곤란 증후군(respiratory distress syndrome, RDS)이 폐포 표면장력을 낮추어주는 surfactant (SF)의 부족에 의한다고 발표된 이래 폐표면 활성제를 이용한 보충요법(surfactant replacement therapy, SRT)에 대한 연구가 활발히 지속되었다. 1980년에 이르러서는 Fujiwara 등²⁾에 의해 실제 임상에서 적용되기 시작하여 국내외로 주로 폐 미성숙으로 인한 호흡곤란 증후군의 증상이 있는 미숙아의 치료에 사

Received: 12 August 2013

Accepted: 13 August 2013

Correspondence to:

Sang Lak Lee, M.D.

Department of Pediatrics,
Keimyung University School of
Medicine, 194 Dongsan-dong,
Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Tel: +82-53-250-7535,

Fax: +82-53-250-7783,

E-mail: lsl@dsmc.or.kr

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All rights reserved.

용되어서 치료방법이 확립되었다.

근래 SRT의 영역이 확대되고 있으며 RDS 이외에도 SF의 비활성화가 동반되는 질환으로 태변 흡인 증후군(MAS)^{3,4)}, 급성 폐손상(acute lung injury)과 급성 호흡곤란증(acute respiratory distress syndrome, ARDS)⁵⁾, 대량 폐출혈⁶⁾, B군 사슬알균 폐렴⁷⁾, respiratory syncytial 바이러스 모세기관지염⁸⁾, 천식⁹⁾, 낭성 섬유증¹⁰⁾, 선천성 가로막 탈출증¹¹⁾ 등에서 이용되고 있다.

특히 높은 합병증과 후유증이 동반되고 예후가 불량한 중증 MAS에서의 이용이 외국에서는 많이 보고되고 있고 저자도 2003년 소아과학회발표에서 폐기능 호전의 유용성이 있는 것으로 보고¹²⁾하였다. 이에 태변의 폐표면 활성제에 대한 작용 및 폐 손상과 별다른 치료법이 없는 중증 MAS에서 국내외의 SRT 효과를 문헌적 고찰해보고자 한다.

태변에 의한 폐표면 활성제 억제 작용

태변은 SF의 표면 장력 감소 기능을 억제 하여 표면 장력을 증가시키는 것으로 Chen 등¹³⁾의 연구에서 밝혀졌으며, 이는 Moses 등¹⁴⁾의 연구에서 6,500배로 희석한 태변 용액에서도 의미있게 표면 장력의 감소가 억제된다고 하였으며 이는 태변의 농도가 높아 질수록 억제 효과가 의미있게 높다고 하였다. Bae 등¹⁵⁾도 태변 용액 농도에 따른 표면 장력의 감소 억제의 유사한 결과를 보고하면서 동시에 고농도의 인공 폐표면 활성제 혼합으로 태변에 의한 표면 장력 증가를 의미있게 감소 할 수 있다고 하여 MAS에서의 폐표면 활성제 치료의 근거를 제시해주고 있다(Fig. 1).

Cleary 등¹⁶⁾은 태변이 폐표면 활성제 단백(surfactant protein,

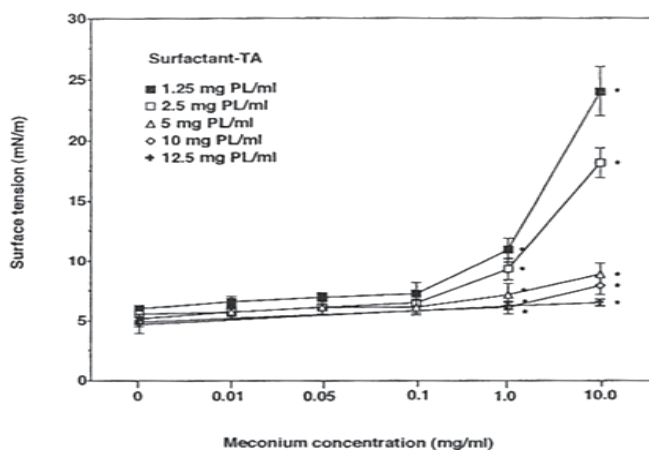


Fig. 1. The effects of various concentrations of surfactant-meconium mixtures on dynamic minimum surface tension (mN/m); * $P < 0.01$ vs. 0 mg/mL meconium concentration. From Bae CW, et al. *Pediatr Res* 1998;44:187-91[15].

SP) A와 B 수치를 의미있게 감소시키며 이 효과는 48시간 지속된다고 하였으며, Sun 등¹⁷⁾은 태변내 존재하는 단백질, 빌리루빈, 유리 지방산, triglyceride와 콜레스테롤이 SF의 작용을 억제한다고 하였다. 이외에도 MAS 환자의 폐액내 존재하는 알부민을 포함한 단백질과 인지질 및 폐부종액이 폐표면 활성제의 억제 효과를 나타낸다¹⁸⁾. 태변은 폐 염증세포를 자극하여 염증성 사이토카인들—즉 interleukin (IL)-1 α , IL-6, IL-8, tumor necrosis factor (TNF)- α , interferon- γ , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) 등—을 유리시켜 폐 손상과 폐표면 활성제 불활성화를 야기하는 것으로 알려져 있다¹⁹⁻²¹⁾. 또한 태변 자체와 태변에 함유된 담즙산이 phospholipase A2 (PLA2) 활성도를 증가시켜 염증성 사이토카인을 분비시켜 폐표면 활성제의 불활성화를 야기하는 것으로 보고되었다^{22,23)}.

MAS에 대한 폐표면 활성제 치료: 국제 연구

동물의 MAS에 대한 폐표면 활성제 투여를 제외한 인체에 대한 연구는 1991년 Auten 등³⁾이 7명에 투여하여 투여후 6시간까지 산소화(동맥혈-폐포 산소화비, 산소화 지수)의 개선을 나타내며 이는 특히 반복 투여시 더 효과적이라고 하였으며, 1993년 Khammash 등²⁴⁾이 20명에 투여하여 평균 산소화 지수가 투여 1-3시간 전 36 ± 12 에서 투여 1-3시간 후 24 ± 14 로 의미있게 개선된다고($P < 0.001$) 하였으나 두 보고 모두 대조군이 없는 한계점이 있었다. 대조군을 포함한 해외 연구를 살펴보면 Findlay 등²⁵⁾은 보충요법(bolus therapy)을 시행한 20명과 대조군 20명의 만삭아를 비교하여 투여군에서 대조군보다 산소화 지수(oxygenation index, OI) 및 폐포/동맥혈 산소분압 비(a/A PO_2 ratio)가 의미있게 호전되었으며($P < 0.05$), 공기 누출빈도(20% vs 0%, $P < 0.05$), 체외막 산소기(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 치료 환자수(30% vs 5%, $P < 0.05$), 인공환기기 투여일수(10.8 ± 1.3 vs 7.7 ± 0.7 , $P < 0.05$)와 총 산소 투여일수(19.6 ± 2.6 vs 13.0 ± 1.4 , $P < 0.05$) 및 입원일수(24.3 ± 2.4 vs 15.9 ± 1.2 , $P < 0.005$)로 투여군에서 의미있게 낮고 짧았다고 하였다. 그러나 신생아 사망률은 양쪽 모두 없어 차이가 없었다.

Lam 등²⁶⁾은 세정요법(lavage therapy)을 시행한 6명과 대조군 6명의 만삭아를 비교하여 투여군에서 대조군보다 세정군에서 투여 2시간 후부터 OI와 a/A PO_2 가 의미 있게 호전되었으며($P < 0.05$), 인공환기기 투여일수(5.5 ± 2.5 vs 2.3 ± 0.2 , $P < 0.05$)와 총 산소 투여일수(20.1 ± 8.1 vs 4.1 ± 0.5 , $P < 0.05$)로 세정군에서 의미있게 짧았다고 하였다. 그런데 신생아 폐동맥 고혈압 지속증(persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN)(100% vs 33%)과 공기누출(67% vs 0%) 및 사망률(33% vs 0%)은 모두 세

정군에서 낮았으나 환아수가 적어서인지 의미있지는 않았다.

Wiswell 등²⁷⁾은 세정요법을 시행한 15명과 대조군 7명의 준만삭아를 비교하여 평균 인공 환기에서 짧은 투여일수(9.9 vs 6.3)와 빠른 OI 호전을 세정군에서 보였다고 하였다. 그런데 PPHN (6.7% vs 14.3%)과 공기누출(6.7% vs 0%) 및 사망률(0% vs 0%)은 별 차이가 없었다.

중국 다기관 연구²⁸⁾에서는 보충요법을 시행한 31명과 대조군 30명의 준만삭아를 비교하여 투여군에서 24시간 후 낮은 평균 OI (8.1 vs 10.9)와 투여전 보다 많은 a/APO₂ 100% 증가(83% vs 48%, $P<0.01$)를 나타낸다고 하였지만, 인공환기 기간과 공기 누출빈도에서는 차이가 없었다고 하였다.

Dargaville 등²⁹⁾은 세정요법을 시행한 30명과 대조군 35명의 비교하여 평균 인공 환기기 투여일수(5.5 vs 6.0), 산소 투여일수(14 vs 14), 기흉 빈도(23% vs 23%), 고빈도 인공환기(HFOV)와 흡입 일산화질소(iNO) 사용기간 등은 유사하였고, 세정군에서 사망하거나 ECMO 치료 환자 비율이 10% vs 31%로 상대 위험도 0.24(95% 신뢰 구간: 0.06–0.97)로 유의하게 낮았으며 평균 기도압(MAP)이 더 빨리 감소한다고 하였다.

Segal 등³⁰⁾은 세정요법을 시행한 38명과 대조군 31명의 비교하여 평균 인공 환기기 투여 일수(10.2 vs 8.1), 공기 누출 빈도(5.3% vs 0%)는 유사하였고, 사망한 환아는 양쪽 없었다. 이렇게 다양한 결과가 나오는 것은 투여 방법과 투여 SF약제 및 투여 시기 등의 차이에서 기인했을 수 있을 것이라 생각된다. 이들의 연구를 요약하면 Table 1과 같으며, 이들을 포함한 가장 광범위한 메타 분석 연구는 Luo 등³¹⁾이 8개의 연구를 대상으로 시행하여 SF 투여군 257명과 대조군 255명을 분석하여 투여군에서 대조군보다 의미있게 OI 개선(평균차, mean difference, MD=-2.59; 95% 신뢰 구간: -4.33, -0.86, $P<0.005$), a/A PO₂ (MD=0.05; 95% 신뢰 구간: 0.05, 0.06, $P<0.0001$), 짧은 입원 기간(MD=-4.94; 95% 신뢰 구간: -7.44, -2.44, $P=0.0001$)과 감소된 사망률 (위험도=0.47; 95% 신뢰 구간: 0.24, 0.93, $P<0.05$)을 보였다고 하였다. 그러나 대상환아의 과반이 중국에서 시행한 연구라는 단점이 있었다.

국내 연구

RDS를 제외한 질환에서 폐표면 활성제 투여에 대한 국내 연구를 살펴보면 1999년 저자 등³²⁾이 대량 폐출혈 환자에 주입후 빠른 OI의 개선과 양호한 예후를 첫 증례 보고 하였다. Shon 등³³⁾은 인공환기 치료가 필요하였던 중증 MAS군 15명과 심한 폐질환군 6명의 준만삭아와 만삭아에 투여하여 양군 모두 유의하게 빠른 흡입 산소농도와 OI 감소를 확인하였다. Choi 등³⁴⁾은 ARDS 환자 1명에게 저용량 스테로이드와 겸용하여 빠른 폐기능 개선을 보고하였고, Park 등³⁵⁾은 산모 혈액 흡인에 의한 ARDS 환자 1명에게 투여하여 지속적인 OI 감소와 흉부 방사선사진 호전을 얻었다. Park 등³⁶⁾은 중증 양수 흡인성 폐렴 환자 28명에게 보충요법을 시행하여 빠른 흡입 산소농도와 OI 감소 및 후유증 감소를 보고하였으며, Choi 등³⁷⁾은 심한 MAS 환자 8명을 보충요법 5명과 세척요법 3명을 비교하여 두 군간에 중증도는 유의한 차이가 없다고 하였다. 그러나 앞의 보고들은 모두 폐표면 활성제 투여를 않은 대조군이 없는 한계점이 있었다. 대조군을 포함한 연구는 저자 등이 2003년 제53차 대한소아과 추계학회 보고¹²⁾에서 중증 MAS 환아를 세척+보충군 15명과 대조군 14명을 나누어 치료군에서 투여 24시간 이후부터 대조군보다 의미있는 OI감소($P<0.05$)가 있었고 평균 인공환기일수(4.9 vs 7.0, $P<0.05$)와 산소투여일수(9.4 vs 12.9, $P<0.01$) 및 입원일수(12.4 vs 17.1, $P<0.01$) 들도 의미있게 짧았으며, 기흉과 PPHN 동반 및 사망률도 치료군에서 대조군의 약 반정도로 낮았으나 환아수가 적어서인지 통계적 차이는 없었다.

이후 Lee 등³⁸⁾이 중증 MAS 환아를 세정요법 7명과 대조군 8명을 비교하여 세정요법군에서 빠른 OI호전($P<0.05$)과 짧은 평균 인공환기 시간수(40.0 vs 68.4, $P<0.05$)와 입원일수(9.0 vs 12.6), $P<0.05$)가 있었지만, 기흉과 PPHN 빈도는 유사하였고 사망한 환아는 양군에서 없었다.

Choi 등³⁹⁾은 대량 폐출혈 환자 20명을 SF보충군 10명과 대조군 10명과 비교하여 투여후 평균 OI는 유사하였고, 의미있게 짧은 평균 인공환기일수(19.0 vs 35.5, $P<0.05$)가 있었으며, 심한 만성 폐

Table 1. Summary of Data in Foreign-controlled Studies

Study	Type of therapy	Age at study	Agent	Favorable outcomes
Findlay, et al ²⁵⁾	bolus	<6 hour	Beractant	Improve oxygenation, Reduce incidence of air leaks and ECMO requirement, and hospitalization time
Lam, et al ²⁶⁾	lavage	<6 hour	Survanta	Improve oxygenation, Reduce duration of ventilation and oxygen supplement
Wiswell, et al ²⁷⁾	lavage	<72 hour	Lucinactant	Rapid decline in oxygenation indexes
Chinese study ²⁸⁾	bolus	<36 hour	Poractant	Improve oxygenation
Dargaville, et al ²⁹⁾	lavage	<24 hour	Beractant	Reduce mortality and ECMO requirement
Segel, et al ³⁰⁾	lavage	<48 hour	Lucinactant	Similar effect

Abbreviation: ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

Table 2. Summary of Data in Korean-controlled Studies

Study	Type of therapy	Disease	Agent	Favorable outcomes
Choi, et al ¹²⁾	lavage+bolus	severe MAS	Newfacten	Improve oxygenation, Reduce duration of ventilation and oxygen supplement, and hospitalization day
Lee, et al ³⁸⁾	lavage	severe MAS	Newfacten	Improve oxygenation, Reduce duration of ventilation and hospitalization day
Choi, et al ³⁹⁾	lavage	massive pulmonary hemorrhage	Curosurf	Reduce duration of ventilation day, Fewer incidence of BPD or death

Abbreviation: BPD, bronchopulmonary dysplasia.

질환과 사망 빈도는 10% vs 70%로 SF보충군에서 의미있게 낮았다($P<0.05$). 이 연구들을 요약하면 Table 2와 같다. 한가지 특이한 사항은 MAS환아들 중 외부 출생아의 빈도가 저자들¹²⁾에서 93%, Choi 등³⁷⁾에서 100%, Lee 등³⁸⁾에서 60%로 전체의 84.6%를 차지하여 전원전의 분만 병원에서의 적절한 초기 치료가 경과와 예후에 중요할 것으로 생각된다. 메타 분석이 필요한 연구이나 환아수의 부족과 투여 방법과 투여 약제의 다양함 때문에 분석이 어려웠고 향후 통일된 다기관 연구로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 이 외에 중이염 환아를 대상으로 한 분무 치료의 국내 보고가 있었지만 여기서는 언급하지 않았다.

결론

태변은 폐표면 활성제의 강력한 불활성화 시키는 물질로 알려져 있으며, 근래 폐표면 활성제의 결핍이나 비활성화를 유발하는 태변 흡인 증후군을 포함한 여러 질환들이 호흡 부전을 유발한다. 중증 태변 흡인 증후군에서 폐표면 활성제 치료가 세계적으로 많이 이용되고 있으며 저자들은 국내외적인 보고들을 고찰해 보고자 한다. 일반적으로 중증 MAS에서 폐표면 활성제 치료는 폐 산소화(산소화 지수 혹은 동맥혈-폐포 산소 분압비)를 개선시키며, 산소 투여기간과 입원 기간을 단축시키는 것으로 알려져 있다. 그러나 사망률과 후유증 개선은 결과가 다양하였다. 국내 연구에서는 환아들 중에서 외부 출생아가 내부 출생아 보다 약 5배 많아서, 일차 분만병원에서의 기도 흡인을 포함한 적절한 관리가 중증 MAS 경과를 개선시키는데 중요할 것으로 생각된다. 폐표면 활성제 치료의 효과를 확립하기 위해서는 더 잘 계획된 다기관 무작위 표본 연구가 필요하며, 적절한 투여방법(세정, 보충 혹은 병합)과 용량 및 투여 기간의 설정이 필요하겠다.

REFERENCES

1) Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis

- and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child* 1959;97:517-23.
- 2) Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980;1:55-9.
- 3) Auten RL, Notter RH, Kendig JW, Davis JM, Shapiro DL. Surfactant treatment of full-term newborns with respiratory failure. *Pediatrics* 1991;87:101-7.
- 4) Blanke JG, Jorch G. Surfactant therapy in severe neonatal respiratory failure-multicenter study-II. Surfactant therapy in 10 newborn infants with meconium aspiration syndrome. *Klin Padiatr* 1993;205:75-8.
- 5) Lewis JF, Veldhuizen R. The role of exogenous surfactant in the treatment of acute lung injury. *Annu Rev Physiol* 2003;65:613-42.
- 6) Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a metaanalysis. *J Pediatr* 1993;123:603-10.
- 7) Herting E, Gefeller O, Land M, van Sonderen L, Harms K, Robertson B. Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection. Members of the Collaborative European Multicenter Study Group. *Pediatrics* 2000;106:957-64.
- 8) Tibby SM, Hatherill M, Wright SM, Wilson P, Postle AD, Murdoch IA. Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1251-6.
- 9) Kurashima K, Ogawa H, Ohka T, Fujimura M, Matsuda T, Kobayashi T. A pilot study of surfactant inhalation in the treatment of asthmatic attack. *Arerugi* 1991;40:160-3.
- 10) Griesse M, Bufler P, Teller J, Reinhardt D. Nebulization of a bovine surfactant in cystic fibrosis: a pilot study. *Eur Respir J* 1997;10:1989-94.
- 11) Bos AP, Tibboel D, Hazebroek FW, Molenaar JC, Lachmann B, Gommers D. Surfactant replacement therapy in high-risk congenital diaphragmatic hernia. *Lancet* 1991;338:1279.
- 12) Choi WJ, Kim JY, Lee JW, Park WS, Kim CS, Lee SL, et al. The effect of pulmonary surfactant lavage and replacement thera-

- py in meconium aspiration pneumonia neonates. The 53th Annual Fall Meeting of the Korean Pediatric Society; 2003 Oct 24-25; Seoul. Seoul: The Korean Pediatric Society, 2003; 40.
- 13) Chen CT, Toung TJ, Rogers MC. Effect of intra-alveolar meconium on pulmonary surface tension properties. *Crit Care Med* 1985;13:233-6.
 - 14) Moses D, Holm BA, Spitale P, Liu MY, Enhorning G. Inhibition of pulmonary surfactant function by meconium. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:477-81.
 - 15) Bae CW, Takahashi A, Chida S, Sasaki M. Morphology and function of pulmonary surfactant inhibited by meconium. *Pediatr Res* 1998;44:187-91.
 - 16) Cleary GM, Antunes MJ, Ciesielka DA, Higgins ST, Spitzer AR, Chander A. Exudative lung injury is associated with decreased levels of surfactant proteins in a rat model of meconium aspiration. *Pediatrics* 1997;100:998-1003.
 - 17) Sun B, Curstedt T, Robertson B. Surfactant inhibition in experimental meconium aspiration syndrome. *Acta Paediatr* 1993;82:182-9.
 - 18) Dargaville PA, South M, McDougall PN. Surfactant and surfactant inhibitors in meconium aspiration syndrome. *J Pediatr* 2001;138:113-5.
 - 19) Vidyasagar D, Lukkariinen H, Kaapa P, Zagariya A. Inflammatory response and apoptosis in newborn lungs after meconium aspiration. *Biotechnol Prog* 2005;21:192-7.
 - 20) Okazaki K, Kondo M, Kato M, Kakinuma R, Nishida A, Noda M, et al. Serum cytokine and chemokine profiles in neonates with meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 2008;121:e748-53.
 - 21) de Beaufort AJ, Bakker AC, van Tol MJ, Poorthuis BJ, Schrama AJ, Berger HM. Meconium is a source of pro-inflammatory substances and can induce cytokine production in cultured A549 epithelial cells. *Pediatr Res* 2003;54:491-5.
 - 22) De Luca D, Minucci A, Zecca E, Piastra M, Pietrini D, Carnielli VP, et al. Bile acids cause secretory phospholipase A2 activity enhancement, revertible by exogenous surfactant administration. *Intensive Care Med* 2009;35:321-6.
 - 23) Kääpä P, Soukha H. Phospholipase A2 in meconium-induced lung injury. *J Perinatol* 2008;28 Suppl 3:S120-2.
 - 24) Khammash H, Perlman M, Wojtulewicz J, Dunn M. Surfactant therapy in full-term neonates with severe respiratory failure. *Pediatrics* 1993;92:135-9.
 - 25) Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1996; 97:48-52.
 - 26) Lam BC, Yeung CY. Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome: a pilot study. *Pediatrics* 1999;103:1014-8.
 - 27) Wiswell TE, Knight GR, Finer NN, Donn SM, Desai H, Walsh WF, et al. A multicenter, randomized, controlled trial comparing Surfaxin (Lucinactant) lavage with standard care for treatment of meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 2002; 109:1081-7.
 - 28) Chinese Collaborative Study Group for Neonatal Respiratory Diseases. Treatment of severe meconium aspiration syndrome with porcine surfactant: a multicentre, randomized, controlled trial. *Acta Paediatr* 2005;94:896-902.
 - 29) Dargaville PA, Copnell B, Mills JF, Haron I, Lee JK, Tingay DG, et al. Randomized controlled trial of lung lavage with dilute surfactant for meconium aspiration syndrome. *J Pediatr* 2011; 158:383-9.e2.
 - 30) Segal R, Wiswell TE. Phase III randomized study of lucinactant in full term newborn infants with meconium aspiration syndrome. *ClinicalTrials.gov*.2012 [accessed 2013 Aug 7]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004500>.
 - 31) Luo FF, Yang DY, Chen P, Hua ZY. Effect of pulmonary surfactant therapy in neonates with meconium aspiration syndrome: a meta-analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2012;14:413-7.
 - 32) Cho YJ, Lee HJ, Lee SL. A case of massive pulmonary hemorrhage treated with pulmonary surfactant replacement. *J Korean Soc Neonatol* 1999;6:258-62.
 - 33) Shon SM, Lee BY, Kim CS, Lee SL, Kwon TC. The outcome of surfactant replacement therapy in above nearterm neonates with severe pulmonary disease. *Korean J Pediatr* 2007;50: 1200-5.
 - 34) Choi BY, Kim KM, Yoon JS, Lee JS. A case of acute respiratory distress syndrome treated with surfactant and low dose methylprednisolone. *Korean J Pediatr* 2006;49:455-9.
 - 35) Park JH, Kim CS, Lee SL. A case of acute respiratory distress syndrome due to maternal blood aspiration. *Korean J Perinatol* 2009;20:74-7.
 - 36) Park SW, Kim CS, Lee SL, Kwon TC. Clinical findings of severe amniotic fluid aspiration pneumonia and effects of surfactant replacement therapy. *Korean J Pediatr* 2009;52:429-34.
 - 37) Choi CW, Kim BI, Lee HJ, Joung KE, Shim GH, Lim IS, et al. Clinical characteristics of severe meconium aspiration syndrome. *Korean J Pediatr* 2008;51:713-21.
 - 38) Lee SM, Kim HM, Jeon JH, Park MS, Park KI, Namgung R, et al. Effect of surfactant lavage in severe meconium aspiration syndrome. *Korean J Pediatr* 2008;51:367-71.
 - 39) Choi HJ, Sin YH, Kim SM. Exogenous surfactant therapy in neonates with respiratory failure due to pulmonary hemorrhage. *Korean J Perinatol* 2011; 22:319-28.