

미숙아에서 폐표면활성제의 선택적 사용과 예방적 사용에 따른 비교효과연구

미숙아에서 폐표면활성제의 선택적 사용과 예방적 사용에 따른 비교효과연구

2017. 12. 31.

주 의

1. 이 연구는 한국보건의료연구원 연구윤리심의위원회 승인(NECA IRB17-009)을 받은 연구사업입니다.
2. 이 보고서는 2017년도 정부(보건복지부)의 재원으로 한국보건 의료연구원에서 수행한 연구사업(과제번호: NA17-002)의 결과 보고서로 한국보건의료연구원 연구기획관리위원회(또는 연구심 의위원회)의 심의를 받았습니다.
3. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결 과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

연구진

연구책임자

최병민 한국보건의료연구원 전문연구위원,
고려대학교 안산병원 소아청소년과 교수

김윤정 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 부연구위원

참여연구원

김지민 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 주임연구원

이나래 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 주임연구원

손수경 한국보건의료연구원 신의료기술평가연구본부 주임연구원

김이경 서울대학교 어린이병원 소아청소년과 교수

성태정 한림대학교 강남성심병원 소아청소년과 교수

이은희 고려대학교 안암병원 소아청소년과 교수

차 례

요약문	i
Executive Summary	vii
I. 서론	1
1. 연구배경 및 필요성	1
2. 연구의 목적	2
II. 선행연구 및 현황	3
1. 신생아 호흡곤란 증후군 개요	3
2. 폐표면활성제 적응증 및 종류	3
3. 폐표면활성제 의료기술평가 보고서 및 가이드라인	5
4. 폐표면활성제 투여에 따른 임상적 효과 선행연구	7
III. 연구방법	13
1. 체계적 문헌고찰	13
2. 한국신생아네트워크(KNN) 레지스트리 분석	19
IV. 연구결과	27
1. 체계적 문헌고찰	27
2. 한국신생아네트워크(KNN) 레지스트리 분석결과	54
V. 고찰 및 결론	76
1. 연구결과 요약	76
2. 연구의 의의	79
3. 연구의 제한점 및 후속연구 제안	81
4. 결론 및 제언	82
VI. 참고문헌	83
VII. 부록	85
1. KNN 참여병원 목록	85
2. KNN 이차 결과지표의 자료 입력 및 평가기준	87
3. 문헌검색전략	89
4. 선택문헌목록	95
5. 배제문헌목록	97

표 차례

표 1. 국내 급여/시판 중인 폐표면활성제	5
표 2. 폐표면활성제 관련 가이드라인	6
표 3. 선행 체계적 문헌고찰 연구 결과	9
표 4. 선행 일차연구 문헌의 결과	12
표 5. PICO	14
표 6. 문헌선택배제 기준	16
표 7. 하위군 민감도 분석 변수	18
표 8. KNN 연구 대상자 선정·제외 기준	20
표 9. 일차 결과지표의 정의	21
표 10. 이차 결과지표의 정의	22
표 11. 재원기간 및 호흡보조요법 결과지표의 정의	23
표 12. 연구 범주 하위군 분석안	24
표 13. 선택문헌의 일반적 특성	29
표 14. 선택문헌 대상자 특성	31
표 15. 모든 원인 사망 - 하위군 분석 요약	34
표 16. 기관지폐이형성증 혹은 모든 원인 사망 - 하위군 분석 요약	35
표 17. 신생아 사망 - 하위군 분석 요약	36
표 18. 퇴원 전 사망 - 하위군 분석 요약	36
표 19. 기관지폐이형성증 - 하위군 분석 요약	37
표 20. 기관지폐이형성증 혹은 신생아 사망 - 하위군 분석 요약	38
표 21. 만성폐질환 - 하위군 분석 요약	39
표 22. 기흉 - 하위군 분석 요약	41
표 23. 동맥관 개존증 - 하위군 분석 요약	43
표 24. 뇌실내출혈 \geq stage 3 - 하위군 분석 요약	46
표 25. 대상자의 매칭 전·후 기저특성	56
표 26. 연구대상자의 매칭 전·후 산모 특성	58
표 27. 생존 대상자의 매칭 전·후 재원기간 및 산소사용	59
표 28. 연구대상자의 매칭 전·후 사망 및 질환 발생빈도	61
표 29. 연구대상자의 매칭 전·후 사망 및 질환발생 로지스틱 회귀분석 결과	62

표 차례

표 30. 임신나이에 따른 하위군 매칭 전·후 사망 및 질환발생 빈도	64
표 31. 임신나이에 따른 하위군 매칭 전·후 사망 및 질환발생 로지스틱 회귀분석 결과	65
표 32. 출생체중에 따른 하위군 매칭 전·후 사망 및 질환발생 빈도	66
표 33. 출생체중에 따른 하위군 매칭 전·후 사망 및 질환발생 로지스틱 회귀분석 결과	67
표 34. 임신나이*출생체중에 따른 하위군 매칭 전·후 사망 및 질환발생 빈도	68
표 35. 임신나이*출생체중에 따른 하위군 매칭 전·후 사망 및 질환발생 로지스틱 회귀분석 결과	69
표 36. 산전 스테로이드 사용에 따른 하위군 매칭 전·후 사망 및 질환발생 빈도	70
표 37. 산전 스테로이드 사용에 따른 하위군 매칭 전·후 사망 및 질환발생 로지스틱 회귀분석 결과	70
표 38. 임신나이*산전 스테로이드 사용에 따른 하위군 매칭 전·후 사망 및 질환발생 빈도	71
표 39. 산전 스테로이드 사용에 따른 하위군 매칭 전·후 사망 및 질환발생 로지스틱 회귀분석 결과	72
표 40. 추적관찰이 가능한 대상자의 Cox 비례위험 모형 결과	75

그림 차례

그림 1. 연구 체계도	13
그림 2. KNN 미숙아 대상 선정 설계	20
그림 3. 문헌선정 흐름도	28
그림 4. 질평가 결과 요약표	32
그림 5. 선택문헌별 질평가 결과	33
그림 6. Forest plot for all-cause mortality (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	33
그림 7. Forest plot for bronchopulmonary dysplasia or all-cause mortality (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	34
그림 8. Forest plot for neonatal death (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	35
그림 9. Forest plot for death before discharges (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	36
그림 10. Forest plot for bronchopulmonary dysplasia (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	37
그림 11. Forest plot for bronchopulmonary dysplasia or neonatal death (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	38
그림 12. Forest plot for chronic lung disease (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	39
그림 13. Forest plot for chronic lung disease or neonatal death (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	40
그림 14. Forest plot for air leak (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	40
그림 15. Forest plot for pneumothorax (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	41
그림 16. Forest plot for emphysema (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	42
그림 17. Forest plot for pulmonary hemorrhage (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	42
그림 18. Forest plot for PDA (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	43
그림 19. Forest plot for sepsis (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	44
그림 20. Forest plot for NEC (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	44
그림 21. Forest plot for NEC \geq 2 (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	45
그림 22. Forest plot for Intraventricular hemorrhage (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	45
그림 23. Forest plot for Intraventricular hemorrhage \geq stage 3 (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	46
그림 24. Forest plot for PVL (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	47
그림 25. Forest plot for ROP (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	47
그림 26. Forest plot for ROP \geq stage 3 (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	48
그림 27. Forest plot for pneumonia (선택적 사용 vs. 예방적 사용)	49
그림 28. 임신나이에 따른 모든 원인 사망률 차이에 대한 메타 회귀분석 결과	52
그림 29. 출생체중에 따른 모든 원인 사망률 차이에 대한 메타 회귀분석 결과	52
그림 30. 스테로이드 사용률에 따른 모든 원인 사망률 차이에 대한 메타 회귀분석 결과	53

그림 차례

그림 31. 출판 비폴림 검토 결과	53
그림 32. 연구 대상자 선정흐름도	54
그림 33. 매칭 전·후 logistic regression plot	73
그림 34. 매칭 전·후 Kaplan-meier plot	74

요약문(국문)

□ 연구 배경

폐표면활성제는 호흡곤란증을 개선시키는 작용을 하고, 미숙아에서 호흡곤란 증후군을 예방, 치료하기 위해 투여하고 있다. 폐표면활성제의 투여방법은 크게 예방적 투여방법과 선택적 투여방법 두 가지로 나눌 수 있다. 현재 보험급여 기준은 출생체중 1,250 g 이하 또는 임신나이 30주 미만의 미숙아에게 출생 후 2시간 이내에 폐표면활성제를 예방적으로 1회 투여한 것을 건강보험급여로 인정하고 있다(급여전환일, 2011년 1월).

하지만, 최근 다기관 임상시험 연구결과에서는 신생아 호흡곤란 증후군이 예상되는 (초)미숙아에게 조기 지속적 양압환기(early initiation of continuous positive airway pressure, CPAP) 사용과 선택적 폐표면활성제 투여(selective surfactant administration)를 동시에 적용할 경우 예방적 폐표면활성제 투여보다 더 이점이 있다고 보고하고 있다. 선택적 폐표면활성제 투여는 불필요한 기관내 삽관과 폐표면활성제의 투여를 예방할 뿐만 아니라 사망과 만성폐질환을 감소하였다고 보고하였다. 또한, European Consensus Guidelines (2013 업데이트)에서는 예방적 폐표면활성제 투여 보다 조기 선택적 폐표면활성제 투여(early rescue surfactant)가 원칙이라고(should be standard) 권고하였다.

우리나라에서도 미숙아 출산에 대한 산전 및 출생 후의 적절한 관리가 잘 이루어지고 있는 실정이다. 이와 더불어 국내 보험인정기준에 의해 예방적 폐표면활성제 투여가 가능한 미숙아에게서, 산전 관리(산전 스테로이드 사용 등), 출산 환경(분만실에서 소생술 및 안정화 가능한 의료진, 시설 및 장비 여부), 그리고 출생 직후의 환자 상태(기관내 삽관 필요, 감염) 등을 고려하여 국내 폐표면활성제 치료 방법에 대한 검토가 필요하다.

□ 연구 목적

본 연구에서는 신생아 호흡곤란 증후군이 흔한 미숙아에서 폐표면활성제의 선택적 사용과 예방적 사용에 따른 임상 경과, 사망 등 임상적 효과를 체계적 문헌고찰과 한국신생아네트워크(Korean Neonatal network, 이하 KNN) 자료를 이용하여 비교하고자 한다.

□ 연구 방법

1) 체계적 문헌고찰

미숙아에서 폐표면활성제의 선택적 투여와 예방적 투여 간에 임상적 효과를 확인하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 검색원은 국외 3개 데이터베이스(Medline, EMBASE, Cochrane library), 국내 5개 데이터베이스(KoreaMed, KMBASE, RISS, KISS, NDSL) 및 수기검색을 병행하였으며, 출판연도 및 언어에 제한을 두지 않았다. 문헌 선택은 사전에 정한 선택배제 기준에 따라 2명의 연구자가 독립적으로 검토한 뒤 의견 일치를 통하여 최종 문헌을 선택하였다. 최종 선택문헌의 비뚤림 위험 평가는 Cochrane RoB 도구를 보완하여 기저특성 불균형, 교란변수 영역을 추가하여 평가하였으며, 양적합성이 가능할 경우 메타분석을 수행하였다.

2) KNN 자료분석

미숙아에서 폐표면활성제의 선택적 사용과 예방적 사용에 따른 임상적 효과의 비교를 위해 KNN 레지스트리 데이터를 활용하여 후향적 코호트(retrospective cohort)를 구축하고, 2013년 1월 ~ 2015년 12월 사이에 KNN에 등록된 임신나이 30주 미만, 또는 출생체중 1,250 g 이하에 해당하는 신생아 호흡곤란 증후군의 고위험군 미숙아를 연구 대상으로 선정하였다.

분석대상자의 중재군은 폐표면활성제의 선택적 사용군(selective treatment)으로, 대조군은 예방적 사용군(prophylactic treatment)으로 설정하였다. 폐표면활성제 예방적 사용군은 신생아 호흡곤란 증후군 발생 고위험군 미숙아 중 증상의 발현 유무에 관계없이 폐표면활성제를 무조건적으로 투여한 군이고, 폐표면활성제를 예방적으로 투여할 수 있는 대상군이지만 예방적으로 사용하지 않고, 신생아 호흡곤란 증후군의 증상 발생 후 치료 목적으로 폐표면활성제 투여를 하는 군을 선택적 사용군으로 정의하였다.

1차 결과지표는 1) 병원 퇴원 전 사망, 2) 신생아 사망, 3) 병원 퇴원 전 사망 또는 생존자 중 기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia, BPD) 4) 신생아 사망 또는 생존자 중 BPD 발생으로, 2차 결과지표는 BPD, 패혈증, 동맥관 개존증, 공기누출 증후군, 뇌실내 출혈, 뇌실내 출혈 후 수두증, 뇌실주위 백질연화증, 폐동맥 고혈압, 미숙

아 망막증, 미숙아 망막증 수술, 괴사성 장염, 대량 폐출혈 발생으로 정의하였다.

하위그룹은 임신나이, 출생체중, 임신나이와 출생체중 조합, 산전 스테로이드 사용완료 여부, 임신나이와 산전 스테로이드 사용완료여부의 조합에 따라 수행하였다.

예방적 폐표면활성제와 선택적 폐표면활성제 두 군 간의 기저특성의 차이에 따른 결과 변수의 편향을 제거하기 위해 성향점수 층화-매칭을 수행하였으며 산전 스테로이드 사용 여부, 임신나이, 출생체중을 적용하여 층을 구분하고, 로지스틱 회귀분석으로 성별, 아프가 점수, 분만방식, 조기 양막파수, 조직학적 용모양막염, 초기 소생술 여부를 고려하여 성향점수를 산출하여 일대일 매칭을 시행하였다. 주요 분석 결과는 매칭 전, 후 결과를 모두 제시하였으며, 조건부 로지스틱 회귀분석(conditional logistic regression)을 수행하여 오즈비(odds ratio) 추정하였고, 95% 신뢰구간(confidence interval, CI) 및 유의확률(p-value)을 함께 제시하였다.

□ 연구 결과

- **(체계적 문헌고찰)** 신생아 호흡곤란 증후군의 치료로서 폐표면활성제의 예방적 투여가 모든 경우의 사망과 신생아 사망을 유의하게 감소시켰다. 하지만 하위군 분석을 한 결과, 다음과 같은 경우에는 1) 최근 신생아중환자실 진료의 발전에 따라 (2001년 이후 출판문헌 대상 분석 결과), 2) 좀 더 성숙한 미숙아에서 (임신나이 30주 이상 대상자의 분석 결과), 3) 산전 스테로이드 사용에 따라 (50% 이상의 산전 스테로이드 사용의 경우 분석), 4) 출생 직후 CPAP을 이용한 양압 환기를 시행함으로써 (보조 호흡방식으로 CPAP을 사용한 경우 분석) 예방적 투여군에서 사망률 감소에 대한 통계적 유의성이 사라졌다.
- **(KNN 레지스트리 분석)** 전체대상자에서 퇴원 전 사망발생에 대한 로지스틱 회귀모형을 적용한 분석결과 폐표면활성제의 선택적 사용군이 예방적 사용군에 비해 통계적으로 유의하게 오즈비가 높은 것으로 나타났다.
- 하위군 분석에서 임신나이 30주 이상에서는 퇴원 전 사망, 신생아 사망, 생존자 중 BPD 등 모든 일차 결과 지표에서 두 군간 차이가 없었다. 임신나이 30주 이상이면서 출생체중 1,250 g 미만인 미숙아에서는 모든 결과지표가 선택적 사용군과 예방적 사용군 간의 차이가 없었다. 임신나이 30주 이상이면서 산전 스테로이드가 완료된 미숙아에서는 모든 결과지표가 선택적 사용군과 예방적 사용군 간의 차이가 없었다.

1) 체계적 문헌고찰

미숙아의 호흡곤란 증후군에서 폐표면활성제의 예방적 사용과 선택적 사용에 따른 임상적 효과를 비교하기 위해 체계적 문헌고찰을 시행하였다. 문헌 검색 및 선정 과정을 통해 모두 16건의 문헌이 최종 분석에 포함되었으며, 이 중 1건이 국내, 15건이 국외에서 수행한 연구로 12건이 무작위배정비교임상연구이었고 4건이 비무작위배정비교임상연구이었다.

폐표면활성제의 선택적 사용은 모두 신생아 호흡곤란 증후군이 확진된 이후 폐표면활

성제가 투여되었고, 예방적 사용은 출생 직후 또는 출생 2시간 이내에 신생아 호흡곤란 증후군의 진단 없이 폐표면활성제가 투여되었다. 산전 스테로이드 사용이 50%가 넘는 문헌은 3편이었으며, 선택적 사용에 있어 최근의 치료법인 CPAP을 병용한 문헌은 5편이었다. 산전 스테로이드의 투여 및 CPAP의 사용과 같은 최신의 치료법을 이용한 문헌은 주로 2000년대 이후 발표된 논문이었다.

메타분석 결과, 모든 원인 사망은 폐표면활성제 예방적 사용군의 경우 사망률이 유의하게 낮았으나, 하위군 분석을 한 결과, 2001년 이후 출판된 문헌, 임신나이 30주 이상의 경우, 50% 이상의 산전 스테로이드 사용의 경우, 보조 호흡방식으로 CPAP을 사용한 경우 모두에서 선택적 사용군과 예방적 사용군에서 사망률의 유의한 차이는 없었다.

신생아 사망에 대해서도 폐표면활성제 예방적 사용군에서 사망률이 유의하게 낮았으나, 하위군 분석을 통해 2001년 이후의 연구, 임신나이 30주 이상의 경우, 보조 호흡방식으로 CPAP을 사용한 경우에는 선택적 사용군과 예방적 사용군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 퇴원 전 사망에 대해서는 폐표면활성제 선택적 사용군과 예방적 사용군에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

기관지폐이형성증(생후 28일 이상 산소 사용), 만성폐질환(월경 후 나이 36주에 보충용 산소 사용)의 발생에 대해서는 폐표면활성제의 선택적 사용군과 예방적 사용군에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

기관지폐이형성증 혹은 신생아 사망에 대한 연합 지표에 대해서는 폐표면활성제 예방적 사용군에서 발생이 유의하게 낮았으나, 하위군 분석의 결과 2001년 이후 출판 문헌, 임신나이 30주 이상의 경우, 50% 이상의 산전 스테로이드 사용의 경우, 보조 호흡방식으로 CPAP을 사용한 경우 모두에서 선택적 사용군과 예방적 사용군에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

그 밖에 공기누출 장애, 폐출혈, 동맥관 개존증, 폐동맥고혈압, 패혈증, 신생아 괴사성 장염, 뇌실내출혈, 뇌실주위 백질연화증, 미숙아 망막증, 폐렴의 발생에 대해서는 폐표면활성제 선택적 사용군과 예방적 사용군에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

본 연구에 포함된 추적관찰 연구는 총 3편으로 추적관찰 기간에 따라 1년이 1편, 2년이 1편, 학령기인 4.5~8년이 1편이었다. 1년의 추적관찰의 결과로는 성장, 신경학적 결과 및 발달 결과를 비교하였으며, 결과는 두 군에서 유사하게 나타났다. 2년의 추적관찰로는 미숙아 망막증 발생 결과를 보았고, 두 군에서 보인 급성 미숙아 망막증 최악의 단

계 환자수에 유의한 차이는 없었다. 학령기까지 추적관찰 한 결과로는 폐 및 신경발달 결과를 보고하였는데, 폐 기능은 예방적 사용군에서 78%, 선택적 사용군에서 75%가 비정상적으로 판단되었으며, 신경학적 검사결과에서 뇌성마비를 가진 아동은 예방적 사용군 11%, 선택적 사용군 9.3%, 70미만의 평균 인지기능지수를 나타낸 아동은 예방적 사용군 18%, 선택적 사용군 20%으로 두 군에서 유사하게 나타났다.

2) KNN 자료분석

2013년 ~ 2015년 KNN에 등록된 신생아 자료를 이용하여, 출생체중 1,250 g 이하 또는 임신나이 30주 미만을 대상으로 선정한 결과, 폐표면활성제 선택적 사용자는 1,286명, 예방적 사용자는 3,167명이었다. 4,453명의 기저특성을 고려하여 성향점수를 이용한 층화-매칭을 시행하였다. 층화-매칭대상자는 각각 1,027명으로 매칭률이 80%이었다.

매칭 후 대상자에서 퇴원 전 사망은 선택적 사용군이 138명(13.4%), 예방적 사용군이 106명(10.3%)이었고, 초기소생술 사용, 임신나이, 출생체중을 보정한 다변량 조건부(로지스틱) 회귀분석 결과에서는 오즈비가 1.52배(95% CI 1.11~2.06)로 통계적으로 유의하게 선택적 사용군이 높았다.

임신나이에 따른 하위군 분석 결과, 임신나이 28주 미만에서는 퇴원 전 사망 발생 오즈비가 선택적 사용군이 통계적으로 유의하게 높았으나, 임신나이 28주 이상에서는 퇴원 전 사망과 신생아 사망은 예방적 사용군과 선택적 사용군의 차이가 없었다(매칭 후 결과: 퇴원 전 사망 - 임신나이 28-30주 미만 OR 0.8, 95% CI 0.45-1.44, 임신나이 30주 이상 OR 1.24, 95% CI 0.46-3.36). 생존자 중 BPD 발생과 퇴원 전 사망 또는 생존자 BPD(연합지표) 그리고 신생아 사망 또는 생존자 BPD(연합지표)의 차이는 임신나이 30주 이상의 미숙아에서는 예방적 사용군과 선택적 사용군의 차이가 없었다.

출생체중에 따른 하위군 분석 결과, 1,250 g 이하의 하위군은 전체 연구대상자의 분석 결과와 거의 동일하게 분석되었다. 하지만 출생체중 1,250 g 초과인 미숙아에서는 예방적 사용군과 선택적 사용군의 사망할 오즈비는 차이가 없었고 다만 생존자 중 BPD 발생 오즈비는 예방적 사용군에서 통계적으로 유의하게 낮았다. 산전 스테로이드 사용 완료 여부에 따른 하위군 분석 결과는 전체 대상자 결과와 유사하였다.

임신나이 30주 이상이면서 출생체중 1,250 g 미만인 미숙아에서는 모든 결과지표가

선택적 사용군과 예방적 사용군 간의 차이가 없었다. 또한, 임신나이 30주 이상이면서 산전 스테로이드가 완료된 미숙아에서도 모든 결과지표가 선택적 사용군과 예방적 사용군 간의 차이가 없었다.

□ 결론

우리나라에서는 미숙아의 신생아 호흡곤란 증후군의 치료에 있어, 출생체중 1,250 g 이하 또는 임신나이 30주 미만의 미숙아에게 폐표면활성제를 예방적으로 사용할 수 있도록 건강보험급여로 인정되고 있다. 이러한 치료 지침은 본 연구의 체계적 문헌고찰과 KNN 자료를 이용한 통계 분석에서도 타당하다고 판단된다.

하지만, 본 연구의 체계적 문헌고찰과 KNN 자료를 이용한 하위군 분석결과에 따르면, 최근 신생아중환자실 진료의 질 향상과 함께, 산전 스테로이드를 투여 받은, 좀 더 성숙하다고 간주할 수 있는 임신나이 30주 이상의 미숙아에게 출생 직후부터 지속적 양압환기를 시행한 경우에는 예방적 사용과 선택적 사용의 임상적 결과 차이가 없는 것으로 나타났다. 최근 신생아중환자실에서 (초)미숙아에 대한 다양한 진료의 진전과 질 향상이 이루어지고 있는 상황을 감안해 볼 때, 이러한 미숙아에게 폐표면활성제를 일률적으로 예방적으로 사용하는 것에 비하여 미숙아의 개별적 특성에 따른 선택적 사용을 고려해볼 수 있다.

폐표면활성제를 예방적으로 사용하기 위한 무조건적인 기관삽관의 득과 실에 대한 고려와 더불어 미숙아 개별 특성 등을 종합적인 고려를 통한 합리적인 판단을 통해 폐표면활성제를 사용할 필요가 있다. 폐표면활성제 사용 기준으로 본 연구를 활용할 수는 있으나, 후향적 연구의 한계가 있기 때문에 결과해석에 주의가 필요하며, 이러한 한계를 극복하기 위해서는 무작위배정 비교임상연구가 필요하다.

주요어 미숙아, 신생아 호흡곤란 증후군, 폐표면활성제, 예방적 사용, 선택적 사용

Executive Summary

Selective versus prophylactic use of surfactant in preterm infants

Yun Jung Kim¹, Byung Min Choi^{1,2}, Jimin Kim¹, Na Rae Lee¹, Soo Kyung Son¹, Ee-Kyung Kim³, Tae-Jung Sung⁴, Eun Hee Lee⁵

1 National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

2 Department of pediatrics, Korea University Ansan hospital, Gyeonggi-do, Korea

3 Department of Neonatology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

4 Department of Pediatric and Adolescent Medicine, Hallym University Hospital, Seoul, Korea

5 Department of pediatrics, Korea University Anam hospital, Seoul, Korea

Background

Pulmonary surfactants improve dyspnea, and they are administered to preterm infants to prevent and treat respiratory distress syndrome. The use of pulmonary surfactants can be broadly classified into two categories: prophylactic surfactant use and selective surfactant use. Currently, the national health insurance system covers one round of prophylactic administration of pulmonary surfactants to preterm infants with a birth weight of less than 1,250 g or those born earlier than 30 weeks gestational age within two hours of birth (Transition to the benefit bracket, January 2011).

However, a recent multicenter clinical trial reported that performing both early initiation of continuous positive airway pressure (CPAP) and selective surfactant administration on (extremely) preterm infants anticipated to have infant respiratory distress syndrome (RDS) has superior benefits over

prophylactic surfactant administration. Selective surfactant use not only prevented unnecessary endotracheal intubation and surfactant administration but also lowered mortality and chronic pulmonary disease. Further, European Consensus Guidelines (2013 update) recommend that early rescue surfactant, as opposed to prophylactic use of surfactant, should be standard.

In South Korea, appropriate prenatal and postnatal management for preterm birth is performed. In addition to current management, further review about surfactant treatment for preterm infants who are subject to reimbursement prophylactic use of surfactants is needed in consideration of prenatal management (e.g., steroid use), delivery environment (presence of medical staff, facility, and equipment 재진able of resuscitation and stabilization in the delivery room), and patient's state immediately after birth (need for endotracheal intubation, infection).

Purpose

This study aims to compare selective and prophylactic surfactant administration in terms of their clinical effects, such as clinical progress and mortality, in preterm infants who often have RDS based on a systematic review and data from the Korean Neonatal Network (KNN).

Methods

1) Systematic review

A systematic review was conducted to examine the clinical effects of selective and prophylactic surfactant use on preterm infants. The search was made in three foreign databases (Medline, EMBASE, Cochrane library) and five Korean databases (KoreaMed, KMBASE, RISS, KISS, NDSL) as well as manually. No particular requirements were set for the year of publication and language. Articles were selected independently by two investigators according to the pre-established inclusion and exclusion criteria, and the final selections were made upon agreement between the two investigators. Risk of bias for the

selected articles was assessed using the Cochrane RoB tool with baseline characteristic imbalance and confounding variables added, and meta-analysis was performed when quantitative synthesis was possible.

2) KNN data analysis

To compare the clinical effects of selective and prophylactic use of surfactants on preterm infants, the KNN registry data were used to establish a retrospective cohort. The subjects were set to preterm infants with a high risk of RDS who were born earlier than 30 weeks gestational age or with a birth weight of less than 1,250 g registered in KNN between January 2013 and December 2015.

The intervention group defined as selective treatment group, and the control group defined as prophylactic treatment group. The clinical definition of prophylactic surfactant treatment was surfactant treatment performed for prophylactic purposes in all preterm infants with a high risk of RDS regardless of the onset of symptoms. The clinical definition of selective surfactant treatment was surfactant treatment selectively performed only on preterm infants who developed the symptoms of RDS.

The primary outcome indices were: 1) death before hospital discharge, 2) neonatal death, 3) bronchopulmonary dysplasia (BPD) among survivors or those who died before hospital discharge, and 4) BPD among survivors or neonatal death. The secondary outcome indices were: sepsis, patent ductus arteriosus, air leak, intraventricular hemorrhage, intraventricular hemorrhage \geq stage 3, peri-ventricular leukomalacia, pulmonary hypertension, retinopathy of prematurity (ROP), surgery for ROP, necrotizing enterocolitis, and massive pulmonary hemorrhage.

Subgroup analysis was performed in terms of gestational age, birth weight, combination of gestational age and birth weight, prenatal steroid use, and combination of gestational age and prenatal steroid use.

Stratification-matching was performed to eliminate the bias of outcome variables resulting from any differences of baseline characteristics between the

selective and prophylactic treatment groups. Characteristics were stratified based on prenatal steroid use, gestational age, and birth weight. Then, 1:1 propensity scores matching was performed using a logistic regression including gender, Apgar score, mode of delivery, premature rupture of membranes, chorioamnionitis, and resuscitation. The pre- and post-matching results were presented for all major analytical results. Conditional logistic regression was performed to estimate odds ratios, which were presented with 95% confidence interval (CI) and p-value.

□ Results

- A systematic literature review showed that prophylactic surfactant use as a treatment for RDS significantly reduced all types of death and neonatal death. However, subgroup analysis showed that the statistical significance of lowering death in the prophylactic treatment group was lost in the following cases: 1) according to the advances of NICU care (analysis of studies published after 2001), 2) in more mature preterm infants (analysis of infants born after 30weeks gestational age), 3) according to prenatal steroid use (analysis of cases involving more than 50% completion of prenatal steroid therapy), and 4) positive pressure ventilation using CPAP immediately after birth (analysis of cases in which CPAP was used to assist breathing).
- Analysis using a logistic regression model for death before hospital discharge showed that the selective treatment group had a significantly higher odds ratio than that of the prophylactic treatment group.
- In the subgroup analysis, there were no significant differences between the two groups in all primary outcome variables, including death before discharge, neonatal death, and BPD among survivors, in infants born after 30 weeks gestational age.
- There were no significant differences in all outcome indices between the prophylactic and selective treatment groups among infants born after 30 weeks gestational age with a birth weight below 1,250 g.
- There were no significant differences in all outcome indices between the prophylactic and selective treatment groups among infants born after 30 weeks gestational age with completion of prenatal steroid therapy.

1) Systematic review

A systematic literature review was performed to compare the clinical effects of prophylactic and selective use of surfactants on RDS of preterm infants. A total of 16 articles were included in the final analysis after literature search and selection process. One of them was a Korean study while 15 were foreign studies. Twelve were randomized controlled studies,

while four were non-randomized controlled studies.

Selective treatment referred to surfactant administration after definitive diagnosis of RDS, and prophylactic treatment referred to surfactant administration within two hours of birth or immediately after birth without the diagnosis of RDS. Prenatal steroid use exceeded 50% in three studies, and CPAP, which is a recent treatment method, was performed in addition to selective surfactant treatment in five studies. Studies that performed prenatal steroid therapy and used latest treatment methods, such as CPAP, were mostly published after the year of 2000.

Meta-analysis revealed that death from all causes was significantly lower in the prophylactic treatment group, but in the subgroup analysis, the two groups showed no significant differences in death rate for studies published after 2001, cases involving preterm infants born after 30 weeks gestational age, cases involving more than 50% use of prenatal steroids, and cases involving the use of CPAP to assist breathing.

The prophylactic treatment group also had a significantly lower neonatal death rate, but the statistical significance was lost in subgroup analysis for studies published after 2001, cases involving more than 30 weeks gestational age, and cases involving the use of CPAP to assist breathing. There were no significant differences between the selective and prophylactic treatment groups in death rate before discharge.

There were also no significant differences between the selective and prophylactic treatment groups in the incidence of BPD (use oxygen for more than 28 days after birth) and chronic pulmonary disease (use supplementary oxygen at postmenstrual age 36 weeks).

Although the combined index for BPD or neonatal death was significantly lower in the prophylactic treatment group, but the statistical significance was lost in subgroup analysis for studies published after 2001, cases involving preterm infants born after 30 weeks gestational age, cases involving more than 50% of prenatal steroid use, and cases involving use of CPAP to assist breathing.

There were no significant differences between the selective and prophylactic treatment groups in air leak, pulmonary hemorrhage, patent ductus arteriosus, pulmonary hypertension, sepsis, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, periventricular leukodystrophy, retinopathy of prematurity (ROP), and pneumonia.

Three follow-up studies were included in this analysis. The follow-up periods were one year for one study and two years for another study, and the last study followed-up until school age (4.5-8 years of age). The one-year follow-up study compared growth, neurologic outcomes, and development outcomes and found similar results in both groups. The two-year follow-up study examined the incidence of ROP, and there were no significant differences in the number of patients with the worst stage of acute ROP between the two groups. The study that followed-up on the subjects until school age reported pulmonary and neurologic development outcomes. Pulmonary function was abnormal in 78% and 75% of prophylactic and selective treatment groups, respectively. About 11% and 9.3% of prophylactic and selective groups, respectively, had cerebral palsy, and 18% and 20%, respectively, had a mean cognitive function index of below 70, showing similar outcomes between the two groups.

2) KNN analysis

From the 2013-2015 KNN infant data, infants born with a birth weight of below 1,250 g or born earlier than 30 weeks gestational age were selected, resulting in 1,286 infants in the selective treatment group and 3,167 infants in the prophylactic treatment group. Stratification-matching was performed using propensity scores calculated in consideration of the baseline characteristics of these 4,453 infants. A total of 1,027 infants in each group were matched, showing a matching rate of 80%.

After matching, the number of infants who died before discharge was 138 (13.4%) in the selective treatment group and 106 (10.3%) in the prophylactic treatment group. In the multivariate conditional logistic

regression after adjusting for use of resuscitation, gestational age, and birth weight, the selective treatment group had a significantly higher odds ratio (1.52, 95% CI 1.11, 2.06).

In the subgroup analysis with gestational age, the odds ratio for death before discharge was significantly higher in the selective treatment group among infants born before 28 weeks gestational age, but there were no significant differences in death before discharge between the two groups among infants born after 28 weeks gestational age (results after matching: death before discharge – born between gestational age 28-30 weeks OR 0.8, 95% CI 0.45-1.44, born after 30 weeks gestational age OR 1.24, 95% CI 0.46-3.36). There were no significant differences between the two groups in the incidence of BPD among survivors, death before discharge or BPD among survivors, and neonatal death or BPD among survivors.

In the subgroup analysis with birth weight, the results for the subgroup of infants born with a birth weight of below 1,250 g were almost identical to those of the whole-group analysis. Among infants born with a birth weight of greater than 1,250 g, however, the odds ratio for death did not significantly differ between the two groups, but the odds ratio for BPD among survivors was significantly lower in the prophylactic treatment group. The results of subgroup analysis with completion of prenatal steroid therapy were similar to those of the whole-group analysis.

There were no significant differences in all outcome variables between the selective and prophylactic treatment groups among preterm infants born after 30 weeks gestational age with a birth weight of below 1,250 g. Furthermore, there were also no significant differences in all outcome variables between the selective and prophylactic treatment groups among preterm infants born after 30 weeks gestational age who completed prenatal steroid therapy.

□ Conclusion

The national health insurance of South Korea covers prophylactic

surfactant use to treat RDS for preterm infants born with a birth weight of below 1,250 g or born before 30 weeks gestational age. Such treatment guideline is validated based on our systematic literature review and statistical analysis using KNN data.

However, our systematic literature review and subgroup analyses using KNN data revealed that there were no significant differences of clinical outcomes between selective use and prophylactic use of surfactants with advances of NICU care in recent years, among infants who were administered steroid before birth, among more mature preterm infants born after 30 weeks gestational age, and among infants who received CPAP since birth. Considering that significant progress and improvements have been made with the quality of various care in NICU for (extremely) preterm infants, selective surfactant use according to the individual characteristics of preterm infants, as opposed to a uniform prophylactic use on all preterm infants, may be an alternative.

Surfactant treatment should be administered upon reasonable judgment in clinical settings based on a comprehensive consideration of the pros and cons of prophylactic surfactant use through intubation and individual characteristics of preterm infants. The present study may be used as a basis of such selection, but interpretation of our findings should be done with caution due to the limitations of a retrospective design. Randomized controlled trials are needed in the future to address these limitations.

Acknowledgement

This Research was supported by National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency(NECA) funded by the Ministry of Health and welfare(grant number NA16-003, NA17-002).

Keyword preterm infant, respiratory distress syndrome, RDS, surfactant, prophylactic use, selective use

용어정리

BPD	Bronchopulmonary dysplasia
CI	Confidence Interval
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
FiO ₂	Fraction of inspired oxygen
KNN	Korean Neonatal network
MV	Mechanical Ventilation
NEC	Necrotizing enterocolitis
NRS	Non-randomized Controlled Trials
OR	Odds Ratio
PDA	Patent Ductus Arteriosus
PaO ₂	Partial pressure of oxygen
PVL	Periventricular Leukomalacia
RCT	Randomized Controlled Trials
RDS	Respiratory distress syndrome
ROP	Retinopathy of Prematurity
RR	Relative risk
SD	Standard Deviation
STD	Standardized difference



1. 연구배경 및 필요성

폐표면활성제는 호흡곤란증을 개선시키는 작용을 하고, 미숙아에서 호흡곤란 증후군을 예방, 치료하기 위해 투여하고 있다. 폐표면활성제의 투여방식은 예방적 사용과 선택적 사용 두 가지로 나눌 수 있다.

과거 임상 연구에서, 폐표면활성제(pulmonary surfactant, PS)가 부족할 것으로 예상되는 미숙아에서는 예방적 사용(prophylactic administration)은 선택적 사용(selective administration)에 비해 폐외 공기 누출(air leak, pneumothorax 등)과 사망률을 감소시키는 것으로 보고되어 현재 우리나라에서도 예방적 폐표면활성제에 대해 보험급여를 하고 있다. 현재 보험급여 기준은 출생체중 1,250 g 이하 또는 임신나이 30주 미만의 미숙아에게 출생 후 2시간 이내에 폐표면활성제를 예방적으로 1회 투여한 것을 건강보험급여로 인정하고 있다(급여전환일, 2011년 1월).

하지만, 최근 다기관 임상시험 연구결과에서는 신생아 호흡곤란 증후군이 예상되는 (초)미숙아에게 조기 지속적 양압환기(early initiation of continuous positive airway pressure, 이하 CPAP) 적용과 선택적 폐표면활성제 투여(selective surfactant administration)를 동시에 적용할 경우 예방적 폐표면활성제 투여보다 더 잇점이 있다고 보고하였다. 선택적 폐표면활성제 사용할 경우 기관내 삽관 및 폐표면활성제 투여 빈도를 낮출 수 있고 사망과 만성폐질환을 감소하였다고 보고하였다. 또한, European Consensus Guidelines (2013 Update)에서는 예방적 폐표면활성제 사용 보다 조기 선택적 폐표면활성제 투여(early rescue surfactant)가 원칙이라고(should be standard) 보고하고 있다.

산전 관리(antenatal steroid use 등), 출산 환경(분만실에서 소생술 및 안정화 가능한 의료진, 시설 및 장비 여부)과 같은 출산 전 관리 및 출생 직후의 환자 상태(기관내 삽관 필요, 감염)를 고려하여 적절한 관리가 잘 이루어지고 있다. 따라서 보험급여 기준

(임신나이 30주 미만 또는 1250 g 미만)에 알맞은 미숙아의 경우에도 폐표면활성제 사용 방법에 대한 검토가 필요하다. 따라서 본 연구에서는 신생아 호흡곤란 증후군의 위험이 높은 미숙아에서 예방적 폐표면활성제 사용과 선택적 폐표면활성제 사용에 대한 연구가 필요하다.

2. 연구의 목적

신생아 호흡곤란 증후군이 흔한 미숙아에서 폐표면활성제의 선택적 사용과 예방적 사용에 따른 임상 경과, 사망 등 임상적 효과를 비교하고자 한다.

이를 통해 신생아 호흡곤란 증후군이 흔한 미숙아에서 보험급여 기준(임신나이 30주 미만 또는 1,250 g 미만)에 의한 무조건적인 예방적 폐표면활성제 사용을 감소시켜 합리적인 폐표면활성제 사용을 촉진할 수 있는 기반 마련에 기여하고자 한다.

II

선행연구 및 현황

1. 신생아 호흡곤란 증후군 개요

1.1. 신생아 호흡곤란 증후군 정의

신생아 호흡곤란 증후군(respiratory distress syndrome in newborn, 이하 RDS)은 폐의 발달이 미숙한 미숙아에서 주로 발생하는 호흡곤란으로 진행성 호흡부전을 초래하는 질환이다(성태정, 2014; Philip, 2002).

주된 병리 기전은 폐 발달의 미숙으로 인해 폐포에서 폐의 팽창에 필수적인 폐표면활성제의 생성 및 분비 부족이며, 최근에는 인공 환기요법이나 기타 대증요법 등의 발달과 폐표면활성제 투여로 이 질환으로 인한 사망률을 포함한 예후가 현저히 개선되었으나, 여전히 미숙아에 이환되는 질환 중 가장 흔한 것으로 미숙아들에게는 매우 중요한 질환이다.

2. 폐표면활성제 적응증 및 종류

2.1. 폐표면활성제의 적응증

1947년 Gruenwald가 폐표면활성제 부족에 의해 호흡곤란 증후군이 발생한다고 처음 보고한 후, 1959년 Avery와 Mead가 이를 실험으로 규명하였고, 1980년 일본의 Fujiwara 등이 처음으로 부족한 폐표면활성제를 인공적으로 만들어 기도내로 주입하는 치료법이 성공한 이후, 1980년대 후반부터 기도내 폐표면활성제 투여가 보편적인 신생아 호흡곤란 증후군의 치료법이 되었다(성태정, 2014).

폐표면활성제는 폐의 표면장력을 낮추고, 폐의 유순도를 높이며, 폐용적의 안정화를 통해 호흡곤란증을 개선시킨다. 폐표면활성제의 투여방법은 크게 예방적 사용과 선택적 사용 두 가지로 나눌 수 있다.

2.2. 폐표면활성제의 투여방법

가. 폐표면활성제 선택적 사용

폐표면활성제 선택적 사용은 신생아 호흡곤란 증후군이 확진된 후 인공호흡기 치료를 시작하고 나서 투여하는 것으로 미숙아뿐만 아니라 만삭아의 경우에도 폐표면활성제가 부족하여 호흡곤란이 발생하면 사용한다.

흡입산소농도(fraction of inspired oxygen, FiO_2)가 0.4 이상 필요하거나, 흉부 방사선 사진에서 호흡곤란 증후군이나 태변흡인증후군으로 진단받은 경우, 일정 분압 이상의 산소분압(partial pressure of oxygen, PaO_2) 및 적절한 산소포화도를 유지하기 위해 평균 기도압(mean airway pressure)을 7 cmH_2O 이상으로 인공호흡기 치료를 필요로 하는 경우 사용할 수 있다(Walsh 등, 2013).

우리나라 보험급여기준은 50~80 mmHg의 혈중 산소분압을 유지하기 위해 FiO_2 가 0.4 이상 필요한 경우이다.

나. 폐표면활성제 예방적 사용

폐표면활성제 예방적 사용은 호흡곤란 증후군이 예상되는 고위험 신생아들에게 출생 즉시 혹은 진단 전 가능한 빠른 시간 내에 폐표면활성제를 사용하는 것으로, 주로 폐표면활성제가 부족할 것으로 예상되는 미숙아에게 사용한다.

건강보험심사평가원은 2011년부터 출생체중 1,250 g 이하 또는 임신나이 30주 미만의 미숙아에게 출생 후 2시간 이내에 1회 투여하는 것을 예방적 사용으로 인정하고 있다.

분만실에서 예방적으로 사용 시에는 방사선 검사로 확인 후 약물 투여가 이루어지는 것이 아니므로 부득이하게 한쪽 폐에만 약물이 주입되거나, 혹은 위장관으로 약물이 투여될 수 있으므로 조심해야 하며, 예방적 사용을 하느라 환아의 처치가 늦어질 수도 있다는 점, 무기폐가 발생하거나, 약물 투여 시 필요한 위치변경으로 인해 불안정한 아이의 상태가 더 나빠질 수도 있으며, 약물 투여 후 최소 1-6시간 동안은 기관지 흡입을 피해야 한다는 것을 고려해야 한다(Sandri 등, 2010; Kim 등, 1997).

2.3. 폐표면활성제의 종류

국내에서 폐표면활성제는 1994년부터 사용되었으며 현재 시판되고 있는 폐표면활성제는 아래 표와 같다.

표 1. 국내 급여/시판 중인 폐표면활성제

제품명	허가년도/ 개발국가	추출	권고량	보험수가	주성분코드
서팩텐주	1994/일본	소의 폐추출물	100 mg/kg phospholipid (4 mL/kg)	449,070	186304BIJ
뉴팩탄	1996/한국	소의 폐추출물	120 mg/kg phospholipid (4 mL/kg)	448,284	186304BIJ
큐로서프	2002/이탈리아	돼지의 폐추출물	100-200 mg/kg phospholipid (1.25-2.5 mL/kg)	464,469	186330BIJ
인파서프	2008/미국	소의 폐추출물	105 mg/kg phospholipid (3 mL/kg)	598,980	186302BIJ

출처: 한국보건 의료연구원, 2010

3. 폐표면활성제 의료기술평가 보고서 및 가이드라인

폐표면활성제 관련 선행 HTA 보고서는 없었고, 관련 가이드라인은 캐나다, 미국, 유럽 등에서 발간되었다.

캐나다 소아과 학회(Canadian Paediatric Society)(2015)의 권고안에 따르면 임신나이 34주 미만 조산아의 경우 산모의 위험과는 관계없이 산전 스테로이드를 투여하고 출산 후 폐표면활성제 치료를 해야 한다고 권고하고 있으며, 신생아 호흡곤란 증후군으로 기관삽관을 한 신생아는 폐표면활성제 치료를 해야 한다고 권고하고 있다(grade A).

미국 소아과학회(American Academy of Pediatrics)(2014)는 기계환기가 필요한 임신나이 30주 미만의 조산아는 심각한 호흡곤란 증후군이 생길 수 있기 때문에 초기에 안정화 후에 폐표면활성제를 투여해야 한다고 권고하고 있다(Level of Evidence(이하 LOE) 1, strong). 출생 직후 지속적 양압환기 사용과 선택적 폐표면활성제 투여는 미숙아의 기관내 삽관과 조기 또는 예방적 폐표면활성제 사용의 대안으로 고려되어야 한다고 권고한다(LOE 1, strong).

미국 호흡기진료지침 운영위원회(American Association for Respiratory Care

Clinical Practice Guidelines Steering Committee, AARC)(2013)에서는 신생아 호흡곤란 증후군이 의심된다면 예방적 폐표면활성제 사용을 권고하고(1B), 임상적으로 호흡곤란 증후군을 확진한 상태에서 기계적 환기요법 개시 후 폐표면활성제를 치료적으로 사용할 것을 강하고 권고하고 있다(1A).

유럽 가이드라인 협의(European Consensus Guidelines)(2013)에서는 예방적 폐표면활성제 사용보다 조기 선택적 사용이 원칙이라고 보고하면서 폐표면활성제의 조기 사용은 일반적 기준이라고 보고하였다. 만약 산모가 산전 스테로이드를 투여 받지 않았거나 분만장에서 안정을 위해서 기관내 삽관이 필요한 상태에 있는 초미숙아는 분만장에서 폐표면활성제 투여가 필요하며(A), 특히, 증상이 나타나면 조기에 치료하는 조기(구조적) 사용의 경우 초극소 저체중아는 임신나이 26주 미만의 경우 FiO₂가 0.3 이상 필요하거나, 26주 이상인 경우 FiO₂를 0.4 이상 필요로 할 때 폐표면활성제 투여를 권유하고 있다.

표 2. 폐표면활성제 관련 가이드라인

기관(연도)	권고안
캐나다소아과 협회 (2015)	<ul style="list-style-type: none"> · 임신나이 34주 미만 조산아의 경우 산모의 위험과는 관계없이 산전 스테로이드와 출산후 폐표면활성제 치료를 해야한다(grade A) · RDS로 기관삽관한 신생아는 외인성 폐표면활성제 치료를 받아야 한다(A) · 50%이상의 산소를 필요로 하는 태변흡인 증후군으로 기관삽관한 신생아는 외인성 폐표면활성제 치료를 해야 한다(A) · 폐렴과 산소지수가 15보다 큰 신생아는 폐표면활성제 치료를 해야 한다(C) · 임상적으로 악화를 이르게 하는 폐출혈을 동반한 기관삽관 신생아에게 임상적 치료의 측면에서 폐표면활성제 치료를 해야 한다(C) · 자연추출 폐표면활성제를 합성 폐표면활성제 보다 우선으로 사용해야 한다(A) · 호흡곤란 증후군 위험이 높은 신생아에서 기관삽관 후 몇 분 이내에 예방적 폐표면활성제를 사용해야 한다(A) · 생후 첫 72시간내 지속적 또는 반복적인 산소 또는 환기요법이 필요한 신생아 호흡곤란 증후군은 폐표면활성제를 재투여해야 한다(A). 단, 3번 이상 투여의 효과는 보이지 않는다 · 초기 치료 후 2시간 이내 또는 4시간~6시간 뒤에도 산소요구량이 30% 이상이거나 지속적인 산소치료가 필요할 경우 재치료를 고려해야 한다(A) · 예방적 폐표면활성제 사용 후 매우 빨리 CPAP으로 이탈한 경우에는 1시간이내에 환기관리를 위해 폐표면활성제 사용을 고려할 수 있다(B)
미국 소아과학회 (2014)	<ul style="list-style-type: none"> · 기계환기가 필요한 임신나이 30주 미만의 조산아는 심각한 RDS가 생길 수 있기 때문에 초기에 안정화 후에 폐표면활성제를 투여해야 한다 (LOE1, strong) · 출생직후 CPAP 사용과 선택적 폐표면활성제 투여는 미숙아의 일상적인 기관삽관과 조기 또는 예방적 폐표면활성제 사용의 대안으로 고려되어야 한다 (LOE1, strong) · 치료(rescue) 폐표면활성제는 이차적 폐표면활성제 부족으로 발생한 저산소성 호흡부전 태아에게 고려할 수 있다(예. 태변흡인증후군 또는 패혈증, 폐렴 등) (LOE2, 권고)

기관(연도)	권고안
AARC (2013)	<ul style="list-style-type: none"> · 폐표면활성제의 투약은 기관삼관 및 인공호흡에 필요한 장비와 인력이 제대로 갖춰진 곳에서 이뤄질 것을 강하게 권고한다(1A) · 폐표면활성제 결핍이 의심되는 신생아 호흡곤란 증후군에는 예방적 폐표면활성제 투약을 권고한다(1B) · 임상적으로 확인된 신생아 호흡곤란 증후군이 있는 신생아에서 기계적 환기요법 개시 후에 폐표면활성제를 치료적으로 사용할 것을 강하고 권고한다(1A) · 반복적인 투여 전략을 단일 투여보다 우선으로 권고한다(1B) · 천연 외인성 폐표면활성제를 합성 활성제보다 우선으로 권고한다(1B) · 에어로졸로 전달되는 폐표면활성제를 제안한다(2B)
EU (2013)	<ul style="list-style-type: none"> · 예방적 폐표면활성제 사용보다 조기 선택적 사용이 원칙이다 · RDS가 동반된 아기는 천연 폐표면활성제를 준비해야 한다(A) · 폐표면활성제의 조기 치료적 사용이 일반적 기준(standard)이다. 하지만 경우에 따라 산모가 산전 스테로이드 치료를 받지 못하였거나 안정화를 위해서 기관내 삼관이 필요한 초미숙아 경우에는 분만장에서 투여할 수 있다(A) · 조기 투여할 수 있는 경우는 다음과 같다(B) : FiO₂ 필요량이 0.30를 초과하는 임신나이 26주 이하의 미숙아와 FiO₂ 필요량이 0.40를 초과하는 임신나이 26주 초과의 미숙아 · RDS 치료를 위해 poractant alfa 또는 beractant 100 mg/kg보다 초기량 200 mg/kg이 더 낫다(A) · 성숙된 아기에서 종종 CPAP(지속적 양압치료)나 비강 양압환기를 제거하기 위해서 폐표면활성제를 사용을 고려할 수 있고 이에 대한 임상적 판단은 개별적으로 아이가 견딜 수 있는 여부에 따라 한다(B) · 때때로, RDS가 진행되어 산소가 지속적으로 요구된다면 제 3세의 폐표면활성제를 투여할 수도 있다(A)

CPAP, continuous positive airway pressure; FiO₂, fraction of inspired oxygen; RDS, respiratory distress syndrome; LOE, Level of Evidence

4. 폐표면활성제 투여에 따른 임상적 효과 선행연구

4.1. 선행 체계적 문헌고찰 연구결과

Rojas-Reyes 등(2012)는 신생아 호흡곤란 증후군의 위험이 있는 미숙아에서 폐표면활성제의 예방적 사용과 신생아 호흡곤란 증후군 확진 후 치료목적으로 사용하는 폐표면활성제 투여의 효과 비교를 목적으로 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 폐표면활성제의 예방적 사용(prophylactic strategy)은 출생 직후 즉시(첫 호흡 전, 또는 짧은 심폐소생술 후) 의무적으로 투여하는 것이고, 선택적 사용(selective strategy)의 정의는 호흡곤란 증후군 발생의 징후가 나타나 기관내 삼관이 필요한 신생아에게 폐표면활성제를 투여하는 것으로 정의하였다.

최종 11편의 문헌이 선택되었고 2편에서만 선택적 폐표면활성제 투여와 동시에 CPAP을 적용한 것으로 나타났다. CPAP을 사용하지 않는 군에서, 예방적 폐표면활성제 사용

은 호흡곤란 증후군 발생 후 선택적 폐표면활성제 사용과 비교하여 신생아 사망률(Relative risk(이하 RR) 0.69, 95% CI 0.56-0.85, 8편), 병원퇴원 전 사망 혹은 월경 후 나이 36주 시점 사망률(RR 0.72, 95% CI 0.56-0.93, 4편), 기관지폐이형성증 또는 신생아 사망률(RR 0.82, 95% CI 0.73-0.92, 7편), 공기누출 증후군(RR 0.79, 95% CI 0.63-0.98, 8편), 뇌실내출혈(RR 0.89, 95% CI 0.81-0.99)이 낮게 나타났다. 신생아에게 선택적 폐표면활성제 투여 시 초기 안정화를 위해서 CPAP을 사용할 경우 만성폐질환이나 사망의 위험이 더 적은 것으로 나타났다(RR 1.12, 95% CI 1.02-1.24, 2편).

임신나이 30주 미만 신생아를 대상으로 예방적 폐표면활성제 사용군의 신생아 사망률이 낮은 것으로 나타났다(RR 0.71, 95% CI 0.58-0.88, 7편).

산전 스테로이드 사용에 따른 효과를 살펴본 결과, 예방적 폐표면활성제 사용군에서 기관지폐이형성증, 기관지폐이형성증 혹은 신생아 사망률이 높은 것으로 나타났다(RR 2.14, 95% CI 1.32-3.49, 1편; RR 1.61, 95% CI 1.12-2.31, 1편).

초기 임상시험에서는 호흡곤란 증후군 위험이 있는 신생아에게 예방적 폐표면활성제 투여하는 것과 호흡곤란 증후군이 확진된 신생아에게 선택적 폐표면활성제 투여한 결과를 비교했을 때, 공기누출 증후군, 사망률이 감소한 것으로 나타났으나, 산전 스테로이드 및 CPAP과 같은 최신의 임상현장의 상황을 반영한 결과를 제시하지 못하였다.

Bahadu 등(2012)은 출생 이후 3시간 이내에 기관삽관 혹은 기계호흡이 필요한 신생아 호흡곤란 증후군이 있는 미숙아를 대상으로 폐표면활성제 투여 시점에 따른 효과를 파악하고자 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 최종 선택문헌은 6편으로 폐표면활성제 조기 투여가 신생아 사망(RR 0.84; 95% CI 0.74-0.95), 퇴원 전 사망률(RR 0.88; 95% CI 0.78-0.99), 만성 폐질환(RR 0.69; 95% CI 0.55-0.87), 만성 폐질환 혹은 사망(RR 0.86; 95% CI 0.75-0.91), 공기누출 증후군(RR 0.61; 95% CI 0.48-0.78), 기흉(RR 0.69; 95% CI 0.59-0.82), 폐기종(RR 0.60; 95% CI 0.41-0.89)에서 유의하게 감소하는 것으로 나타났다. 그 외 기관지폐이형성증, 기관지폐이형성증 혹은 신생아 사망, 폐출혈, 동맥관개존증, 폐혈증, 괴사성장염, 뇌출혈, 백질연화증, 미숙아망막증 등은 통계적으로 유의하지 않았다. 총 2편에서 임신기간이 30주 미만인 미숙아를 대상으로 연구를 수행하였고, 그 결과 조기 투여군에서 신생아 사망률(RR 0.62; 95% CI 0.43-0.89), 만성 폐질환 혹은 사망(RR 0.45; 95% CI 0.21-0.95)이 통계적으로 유의하게 나타났으며, 그 외 퇴원 전 사망률, 기관지폐이형성증, 기관지폐이형성증 혹은 신생아 사망률, 만성 폐질환은 통계적으로 유의하지 않았다. 총 1편에서 산전 스테로이드 투여하였고 통계적으로 유의한 결과지표는 없었다. 인공호흡기가 필요한 신생아 호흡곤란 증후군 미숙아에게 조

기 폐표면활성제 사용은 급성 폐 손상의 위험을 감소시키고 신생아 사망률과 만성 폐질환의 위험이 감소되는 것으로 나타났다.

Roberts 등(2017)은 미숙아 출산 위험이 있는 임신부에서 산전 스테로이드 투여가 신생아의 임상 지표에 끼치는 영향에 대해 연구하고자 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 저자들은 출산 전 스테로이드(betamethasone, dexamethasone, hydrocortisone) 투여군과 위약투여/비투여군과 비교한 무작위배정임상연구를 선택하여 연구를 수행하였다. 최종 문헌선택에는 총 30편의 연구(7,774명의 여성과 8,158명의 영아)가 포함되었으며, 9편의 연구를 제외하고는 스테로이드는 대부분 1회 투여되었다. 통합분석 결과, 산전 스테로이드 투여를 받은 군에서 신생아 사망이 31% (RR: 0.69, 95% CI: 0.59-0.81; 22개 연구 포함) 낮았으며, 이와 더불어 전체 호흡곤란 증후군 발생률이 34% (평균 RR: 0.66, 95% CI: 0.56-0.77; 28개 연구 포함), 중등도/중증 호흡곤란 증후군 발생률이 41% (평균 RR: 0.59, 95% CI: 0.38-0.91; 6개 연구 포함) 가량 낮게 나타났다. 이러한 결과는 산전 스테로이드 1회 투여가 미숙아 출산 위험 여성에서 태아의 폐 성숙을 촉진시킬 수 있다는 근거로 볼 수 있다.

표 3. 선행 체계적 문헌고찰 연구 결과

1저자(연도)	연구대상자	중재군	대조군	주요 결과
Rojas-Reyes (2012)	RDS 발생, 또는 비발생 미숙아	폐표면활성제 예방적 사용	폐표면활성제 선택적 사용	최종 11편의 문헌이 포함됨 예방적 폐표면활성제 투여군에서 신생아 사망률, 병원퇴원 전 사망 혹은 월경후 연령 36주 시점 사망률, 기관지폐이형성증 또는 신생아 사망률이 낮게 나타남 · 사망률: RR 0.69, 95% CI 0.56-0.85 · 병원퇴원 전 사망 혹은 월경후 연령 36주 시점 사망률: RR 0.72, 95% CI 0.56-0.93 · 기관지폐이형성증 또는 신생아 사망률: RR 0.82, 95% CI 0.73-0.92 CPAP을 동시 사용한 경우, 임신나이가 30주 미만일 경우, 산전 스테로이드를 사용한 경우 선택적 사용군에 긍정적인 경향을 보이는 결과가 나타남
Bahadue (2012)	RDS 발생한 미숙아	폐표면활성제 조기(early) 투여	폐표면활성제 늦은(delayed) 투여	최종 6편의 문헌이 포함됨 조기투여가 신생아 사망률, 병원퇴원 전 사망률, 만성 폐질환, 만성 폐질환 혹은 사망 등의 결과지표에 위험이 감소하는 것으로 나타남 · 사망률: RR 0.84, 95% CI 0.74-0.95 · 병원퇴원 전 사망: RR 0.88, 95% CI 0.78-0.99 · 만성 폐질환: RR 0.69, 95% CI 0.55-0.87 · 만성 폐질환 혹은 사망: RR 0.86, 95% CI 0.75-0.91
Robert (2017)	미숙아 출산 위험이 있는 임신부 및 신생아	출산 전 스테로이드 투여군	출산 전 스테로이드 위약투여/비투여군	최종 30편의 문헌이 포함됨 산전 스테로이드 1회 투여가 미숙아 출산 위험 여성에서 태아의 폐 성숙을 촉진하는 것으로 나타남 · 사망률: RR 0.69, 95% CI 0.59-0.81 · RDS 발생: RR 0.66, 95% CI 0.56-0.77

RDS, respiratory distress syndrome; RR, relative risk; CI, confidence interval

4.2. 선행 일차연구 결과

Peacock 등(2013)은 산전 스테로이드와 출생 후 폐표면활성제를 일괄적으로 투여받은 임신나이 29주 미만의 미숙아 중 임신기간에 비해 작게 태어난(small-for-gestational age(이하 SGA))로 태어난 신생아에서 출생 직후 및 추적관찰 기간동안 사망률 및 호흡기 관련 질환의 이환율을 분석하였다. 연구 결과, non-SGA 신생아와 비교하여 SGA 신생아에서 사망률(Odds Ratio(이하 OR): 3.32, 95% CI: 2.13-5.17) 및 월경후 연령 36주 시기에서 보조적 산소 의존도(OR: 3.23, 95% CI: 2.03-5.13), 폐출혈(OR: 3.07, 95% CI: 1.82-5.18), 출생 후 스테로이드 사용률(OR: 2.09, 95% CI: 1.35-3.23)이 더 높게 나타났다. 대상자의 24개월 추적관찰 결과에서는 기침, 재채기, 흉부내과계 약물복용 등 대부분의 결과지표에서는 SGA군과 non-SGA군간 유의한 차이가 없었으나, 호흡기계 관련 병원 입원율이 SGA 군에서 유의하게 높은 것으로 나타났다(SGA: 30%, non-SGA: 19%, $p=0.035$). 하지만 이를 성별과 임신나이로 보정한 후에는 군간 차이가 없었다.

Ballot 등(2015)은 단일기관의 후향적 데이터 분석을 통해 2006-7년과 2013년 극소저체중아(Very Low Weight Infant)의 이환율 및 사망률을 비교하였다. 분석결과, 산전 관리를 받은 산모 비율이 2006-7년 54.4%에서 2013년 70.6%로 15% 가량 증가하였으며($p=0.001$), 저체중아 출산 비율은 2006-7년 37.6%에서 2013년에 30.9%로 통계적으로 유의한 수준으로 감소하였다($p=0.03$). 신생아 관리의 경우, NCPAP(nasal continuous positive airway pressure)의 사용률과 폐표면활성제 사용률이 각각 20.3%에서 62.9%($p<0.001$), 19.2%에서 65.5%로 크게 증가하였으며($p<0.001$), IPPV(Intermittent positive-pressure ventilation)의 사용률은 2006-7년 32.9%에서 2013년 20.9%로 유의하게 감소한 것으로 나타났다. 생존율 분석에서는 2013년 그룹과 2006-7년 그룹의 전체 생존율에는 군 간 유의한 차이가 나타나지는 않았으나($p=0.27$), 출생 시 체중에 따른 하위군 분석에서는 750-900 g 그룹의 2006-7년 생존율이 20.4%에서 2013년에는 52.4%로 증가하여 통계적으로 유의하게 개선되었다($p=0.001$).

Kim 등(2014)은 국내 53개 신생아중환자실에 입원했던 환아들을 대상으로 폐표면활성제의 예방적 사용군(early prophylaxis)과 선택적 사용군(late selective)의 임상결과를 비교하였다. 예방적 사용군과 선택적 사용군은 폐표면활성제 투여 시점에 따라 나누었는데, 예방적 사용군은 임신나이 30~32주에 출생한 신생아에서 출생 1~2시간 이내에 치료적 사용 혹은 신생아 호흡곤란 증후군 발생 여부에 상관없이 출생 후 15분 이내에

투여하는 경우이고, 선택적 사용군은 신생아 호흡기 증후군 진단 후에 폐표면활성제를 투여하는 경우이다.

연구 결과, 폐표면활성제 치료 이후 반응률에 있어서 ' 좋음'에 해당되었던 경우가 선택적 사용군에서 유의하게 높게 나타났으나($p < 0.001$), '재발'에 있어서는 두 그룹 간 차이를 보이지 않았다($p = 0.138$). 질환 이환율에 있어서는 동맥관 개존증($p < 0.001$), 기관지폐이형성증($p = 0.001$), 지속성 폐고혈압($p = 0.036$), 폐렴($p = 0.037$) 등에서 예방적 사용군이 통계적으로 유의하게 더 낮은 발생률을 보고하였다. 군 간 사망률을 폐표면활성제 투여 시점에 따라 구분하여 분석한 결과에서는 폐표면활성제를 출생 후 28일 이내에 투여한 경우에서 예방적 사용군(15.8%)의 사망률이 선택적 사용군(17.9%)에 비하여 통계적으로 유의하게 더 낮았다($p < 0.001$). 폐표면활성제 투여 횟수로 구분하여 분석한 결과에서는 1회 투여한 경우에 있어서 예방적 사용군의 사망률은 11.8%, 선택적 사용군은 13.1%로, 예방적 사용군에서 1.3% 더 낮게 나타났다($p < 0.001$).

Chun 등(2015)의 연구에서는 2008-2014년 국내 단일기관 신생아중환자실에 입원한 임신나이 25-30주, 또는 출생체중 1,250 g 이하 신생아의 데이터를 분석하여 폐표면활성제 사용방식에 따른 임상결과를 비교하였다. 국내 급여기준의 변화에 따라 폐표면활성제 사용방식이 조기 선택적 사용에서 예방적 사용으로 변화함에 따라 이를 period 1(early selective, 이하 선택적 사용군)과 period 2(prophylactic, 이하 예방적 사용군) 구분하고 역사적 코호트(historical cohort)로 구축하였다. 예방적 사용군의 경우 조기 선택적 사용군과 비교 분석한 결과, 예방적 사용군에서 CPAP 사용기간($p = 0.009$)과 비강캐놀라를 통한 산소공급 지속기간($p = 0.006$)은 상대적으로 짧은 편이었으나, 폐표면활성제 치료 후 2시간 이내 기관삽관제거율($p < 0.001$)과 제거 실패율은 높은 편이었다($p = 0.011$). 사망률 및 이환율 발생 분석 결과에서는 대부분의 결과지표(사망, 뇌실내 출혈, 뇌실주위백질연화증, 미숙아 망막증, 괴사성 장염, 패혈증)에서는 군 간 차이가 나타나지 않았으나, 외과적 수술을 동반한 동맥관개존증의 발생은 예방적 사용군에서 현저하게 낮게 나타났다(선택적 사용군 30.1% vs. 예방적 사용군 1.1%, $p < 0.001$). 월경 후 36주차에서의 기관지폐이형성증 발생률과 사망 혹은 생존자 중 기관지폐이형성증 발생률의 경우에는 영향요인 보정 후 분석 결과에서 두 그룹 간 유의한 차이가 나타나지 않았으며 이러한 결과는 임신나이에 따라 하위군으로 나누어 분석한 경우에도 동일하게 나타났다.

표 4. 선행 일차연구 문헌의 결과

1저자 (연도)	연구대상자	중재군	대조군	주요 결과
국외 주요 연구				
Peacock (2013)	산전 스테로이드와 출생 후 폐표면활성제를 일괄적으로 투여받은 임신나이 29주 미만의 미숙아	SGA 신생아	non-SGA 신생아	중재군에서 사망률, 월경 후 연령 36주에서 산소 의존도, 폐출혈 발생률 등이 대조군보다 유의하게 높았음 · 사망률: OR 3.32, 95%CI 2.13-5.17 · 만성 폐질환: OR 3.23, 95%CI 2.03-5.13 · 폐출혈: OR 3.07, 95% CI 1.82-5.18
Ballot (2015)	단일기관 극소저체중아	2006-2007년 등록 환아	2013년 등록 환아	중재군과 비교하여 대조군에서 산전관리 및 신생아 관리 환경이 향상됨 · 산전관리: 중재군 54.4%→대조군 70.6%(p=0.001) · NCPAP 사용률: 중재군 20.3%→대조군 62.9%(p<0.001) · Surfactant 사용률: 중재군 19.2%→대조군 65.5%(p<0.001) · SGA 출산율: 중재군 37.6%→대조군 30.9%(p=0.03) 생존율 분석에서 750-900g의 극소저체중아 그룹에서 중재군과 비교하여 대조군에서 유의한 향상이 관찰됨 · 전체 생존자 수(n): 중재군/대조군 463/325(p=0.27) · 출생 체중 750-900g의 생존율: 중재군 52.4%→대조군 20.4%(p=0.001)
국내 주요연구				
Kim (2014)	임신나이 30주미만 또는 출생체중 1250 g 이하의 미숙아	폐표면활성제 선택적 사용	폐표면활성제 예방적 사용	대조군과 비교하여 중재군에서 사망률 및 합병증 발생률이 더 높았음 · 사망률: 중재군/대조군 22.5%/19.9%(p<0.05) · BPD 발생률: 중재군/대조군 54.4%/51.0%(p=0.001) · PDA 발생률: 중재군/대조군 64.4%/57.1%(p<0.001)
Chun (2015)	임신나이 30주미만 또는 출생체중 1250 g 이하의 미숙아	폐표면활성제 선택적 사용	폐표면활성제 예방적 사용	중재군과 대조군간 사망률 및 대부분의 합병증 발생률에 유의한 차이가 나타나지 않았으나, 수술 치료를 동반한 PDA 발생률의 경우 중재군이 대조군보다 유의하게 높게 나타남 · 사망률: 중재군/대조군 3.7%/7.8%(p=0.080) · PDA 발생률: 중재군/대조군 73.7%/65.9%(p=0.107) · 수술 치료를 동반한 PDA 발생률: 중재군/대조군 30.1%/1.1% (p<0.001) · IVH 발생률: 중재군/대조군 5.3%/6.3%(p=0.670)

BPD, bronchopulmonary dysplasia; IVH, intraventricular hemorrhage; NCPAP, nasal continuous positive airway pressure; PDA, patent ductus arteriosus; SGA, small-for-gestational age

III

연구방법

본 연구는 미숙아에서 폐표면활성제의 사용방식에 따른 임상적 효과차이 분석을 통해 신생아 호흡곤란 증후군에서 폐표면활성제의 합리적 사용방식에 대한 과학적인 근거를 제시하고자, 체계적 문헌고찰과 한국신생아네트워크(Korean Neonatal Network, KNN) 레지스트리 자료분석을 수행하였다. 연구 체계도는 아래 그림과 같다.

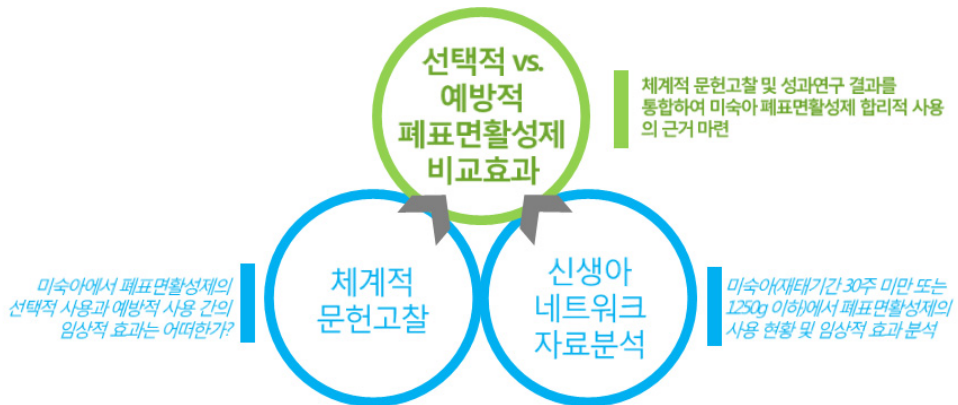


그림 1. 연구 체계도

1. 체계적 문헌고찰

체계적 문헌고찰을 통해 미숙아에서 폐표면활성제 선택적 사용과 예방적 사용 간에 임상적 안전성, 효과성 분석을 통해 미숙아에서 폐표면활성제 방식에 대한 의과학적인 근거를 마련하고자 한다.

1.1. 핵심질문

미숙아에서 폐표면활성제의 선택적 사용과 예방적 사용 간에 임상적 안전성과 효과성은 어떠한가?

1.2. PICO

본 연구의 세부 PICO는 다음 표와 같다.

표 5. PICO

구분	세부내용
대상 환자 (Patients)	미숙아(preterm infants), 또는 조산아(preterm infants) * 미숙아, 또는 조산아의 기준은 임신나이 37주 미만으로 하며(WHO 기준), 임신나이 37주 이상이나 출생체중이 2,500g 미만의 저체중 출생아인 경우 대상 환자군으로 포함
중재법 (Intervention)	폐표면활성제 투여 - 선택적 사용군(selective use): 호흡곤란 증후군 발생의 징후가 나타난 이후 사용 - 조기 선택적 사용군(early selective use): 호흡곤란 증후군 발생의 징후가 나타난 이후 3시간 이내 사용
비교치료법 (Comparator)	- 예방적 사용군(prophylactic use): 호흡곤란 증후군 발생 위험이 있는 신생아에서 호흡곤란 증후군 발생 징후를 관찰하지 않고 첫 호흡 전, 또는 후 의무적으로 사용
결과변수 (Outcomes)	[일차 결과] - 신생아 사망(생후 28일 이전 사망) - 병원 퇴원 전 사망 - 기관지폐형성이상(생후 28일 이상 보충용 산소 사용) - 기관지폐형성이상증 또는 사망 - 만성 폐질환(생후 36주에 보충용 산소 사용) - 만성폐질환 또는 사망 [이차 결과] - 모든 종류의 공기 누출 장애(간질성 폐기종(pulmonary interstitial emphysema), 기흉(pneumothorax), 기종격증(pneumomediastinum)) - 모든 종류의 기흉 - 간질성 폐기종 - 모든 종류의 폐출혈 - 동맥관 개존증(Patent ductus arteriosus, 시클로옥시게나아제 억제제(cyclo-oxygenase inhibitor) 사용 또는 수술로 치료) - 배양으로 입증된 모든 종류의 세균성 패혈증(sepsis) - 배양으로 입증된 모든 종류의 곰팡이성 패혈증(sepsis) - 신생아 과사성장염(Necrotizing enterocolitis, Bell Stage II 이상인 경우로 정의함) - 뇌실내출혈(Intraventricular hemorrhage, 모든 중증도 및 심한 중증(grade 3-4) - 뇌실주위 백질연화증(Periventricular leukomalacia)

구분	세부내용
	<ul style="list-style-type: none"> - 미숙아 망막증(Retinopathy of prematurity, 모든 중증도 및 심한 중증(stage 3 이상) - 폐동맥고혈압 - 뇌성마비(Cerebral palsy) - 교정나이 약 2세(18개월~28개월)에서 발생한 모든 신경발생학적 결과들(뇌성마비, 유의한 정신발달지체(Bayley Scales of Infant Development, Mental Developmental Index < 70), 법정시각상실(< 20/200 visual acuity), 청각이상(청각 시험에서 도움이 필요하거나 < 60 dB)을 포함)
추적기간 (Timing)	제한 없음
연구설계 (Study type)	무작위배정 임상시험(Randomized Clinical Trial, 이하 RCT), 준무작위배정 임상시험(quasi-RCT), 비교군이 있는 관찰연구

1.3. 문헌검색

가. 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane Center Register of Controlled Trials를 이용하였다. 검색어는 일차문헌, 관련 이차문헌 및 이용 가능한 자료를 검토한 후 각 DB별 특성을 고려하여 구성하고 전체적인 검색전략은 민감도와 정확성을 고려하여 효과적인 문헌검색전략을 최종 수립하였다. 자세한 검색 전략은 <부록 표 3>에 제시하였다.

Ovid Medline	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane library database	
· The Cochrane Database of Systematic review	
· Database of Abstracts of Reviews of Effect	http://www.thecochranelibrary.com
· Cochrane Central Register of Controlled Trials	
· Health Technology Assessment Database	

나. 국내

국내 데이터베이스는 5개 인터넷 검색 데이터베이스를 이용하고 각 데이터베이스의 특성에 맞게 검색필드, 논리 연산자 및 저장기능 등을 활용하였다. 자세한 검색 전략은 <부록 표 3>에 제시하였다.

KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
국가과학기술정보센터(NDSL)	http://www.ndsl.kr/

다. 수기검색

검색 및 문헌선택과정을 통해 동 연구주제와 관련된 문헌들(체계적 문헌고찰, 메타분석, HTA 보고서 등)의 참고문헌을 수기로 검토하였다.

1.4. 문헌선택배제

문헌선택배제는 두 명 이상의 숙련된 연구자가 검색된 모든 문헌에 대해 독립적으로 시행하였다. 제목과 초록을 바탕으로 본 연구와 관련이 없다고 판단되는 문헌들을 배제한 후, 포함 및 배제 여부가 명확하지 않은 문헌은 전문(full-text)을 검토하여 본 연구의 선택 및 배제 기준에 맞는 문헌을 최종적으로 선정하였다. 두 명의 검토자 사이에서 의견의 불일치가 발생할 경우, 제 3자와의 논의를 통해 의견일치를 이루었다.

표 6. 문헌선택배제 기준

구분	내용
선택기준 (inclusion criteria)	<ul style="list-style-type: none"> - 미숙아, 또는 조산아를 대상으로 연구한 문헌 <ul style="list-style-type: none"> · 미숙아, 또는 조산아의 기준은 임신나이 37주 미만으로 하며(WHO 기준), 임신나이 37주 이상이나 출생체중이 2,500 g 미만의 저체중 출생아인 경우 대상 환자군으로 포함 · 문헌에서 미숙아, 또는 조산아의 기준을 제시하지 않았으나 연구 대상자를 미숙아, 또는 조산아로 기재한 경우 대상 문헌으로 포함 · 미숙아, 또는 조산아와 일반 신생아가 혼합된 군인 경우 일반 미숙아와 조산아의 포함 비율이 70% 이상인 경우에만 대상 문헌으로 포함 - 중재군으로 폐표면활성제를 투여한 군을 대상으로 한 문헌 <ul style="list-style-type: none"> · 폐표면활성제 사용 방식 제한 없음 - 대조군으로 폐표면활성제 투여군, 기타 다른 치료, 위약군 중 하나를 포함하고 중재군인 폐표면활성제 투여군과 대조군의 결과를 비교한 문헌 - 사전에 선정된 결과변수 중 하나 이상의 결과를 보고한 문헌
배제기준 (exclusion criteria)	<ul style="list-style-type: none"> - 미숙아, 또는 조산아를 대상으로 연구하지 않은 문헌 - 중재군으로 폐표면활성제를 투여한 군을 대상으로 하지 않은 문헌 - 폐표면활성제의 사용방식에 따른 임상적 안전성, 또는 유효성을 비교할 목적으로 연구를 수행하지 않은 문헌

구분	내용
	<ul style="list-style-type: none"> - 사전에 선정한 결과변수를 하나 이상 보고하지 않은 문헌 - 사전에 정한 연구설계에 해당하지 않는 문헌(ex. 비교군이 없는 연구) - 인간 대상 연구가 아닌 문헌(동물 또는 전임상시험) - 원저가 아닌 연구(중설, editorial, comment 등) - 한국어, 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 - 회색문헌(초록만 발표된 연구, 프로토콜 등) - 동료심사된 학술지에 게재되지 않은 문헌 - 중복문헌 - 원저확보불가 문헌

1.5. 비뚤림위험 평가

무작위배정임상연구는 Cochrane의 RoB(Risk of Bias) (Higgins 등, 2011), 관찰연구는 RoBANS(Risk of Bias for Non-Randomized Studies, RoBANS) ver 2.0로 평가할 예정이었으나(Kim 등, 2013), RoBANS에서는 비무작위배정 비교임상연구는 RoB를 사용하는 것을 추천한다는 권고에 따라 무작위배정 임상시험(Randomized Clinical Trial, 이하 RCT) 평가에 쓰이는 Cochrane의 RoB 도구를 사용하여 비뚤림 위험을 평가하였다. 관찰연구인 경우에 RoB를 적용할 경우 선택비뚤림을 평가하는 영역인 무작위배정순서 은폐, 배정순서 은폐에서 비뚤림 위험이 높다고 평가되기 때문에 보완적인 방식으로 기타 비뚤림 영역을 추가 검토하였다. RoBANS에서 선택비뚤림을 평가 하는 영역인 기저특성 불균형, 교란변수를 추가하여 평가하였다.

1.6. 자료추출 및 자료합성

가. 자료추출

자료추출은 최종 선택된 문헌들에 대하여 한 명의 연구자가 독립적으로 추출한 뒤 이를 다른 연구자가 검토하여 확인 하는 과정으로 이루어졌다. 자료 추출자와 검토자 간의 의견 불일치가 있는 경우 제 3자와 논의하여 합의하였다. 자료추출은 사전에 결정된 자료추출 양식을 일관적으로 사용하였다. 자료추출의 일반적인 내용은 다음과 같다.

- 1) 연구의 일반적 사항(서지사항, 연구국가, 연구설계 등)
- 2) 연구대상, 중재법, 추적기간 등 연구방법의 세부사항
- 3) 중재군, 비교군에서의 결과변수에 대한 분석결과(기술통계 및 요약 통계치 등)
- 4) 기타 사항(결론, 연구비 재원, 기타 연구 특이 사항 등)

나. 자료분석

기본적인 자료분석은 핵심질문에 따라 시행하며 양적 분석이 가능할 경우 양적 분석을 수행하고 불가능한 경우에는 질적 검토를 수행하였다. 질적 검토 시 선정된 문헌의 세부 특성 및 관련 결과를 요약 제시하고 주요 내용을 기술하였다.

가능한 경우 결과변수 별로 메타분석을 수행하였다. 직접비교 메타분석 수행 시 이분형 변수에서는 상대위험도(relative risk ratio, RR)를 95% 신뢰구간과 함께 효과추정치로 제시하였다. 고정효과모형(fixed effect model)을 적용하는 것을 원칙으로 하나 I^2 통계량 50% 이상인 경우에는 변량효과모형(random effect model)을 적용하였다.

이질성(heterogeneity)은 일차적으로 forest plot을 시각적으로 확인하고 Cochrane Q 통계량($P < 0.10$)과 I^2 통계량 ($> 50\%$)을 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다 (Higgins 등, 2003). I^2 통계량을 기준으로 이질성을 판단할 경우, 0~25%는 이질성이 나타나지 않은 것으로, 25.1~50%는 낮은 수준, 50.1~75%는 중등도 수준, 75.1~100%는 높은 것으로 해석하였다.

이질성에 대한 원인 탐색은 하위군 분석, 메타회귀분석 및 민감도 분석을 시행하여 확인하였다. 하위군 분석은 본 연구 대상자 중 결과 발생에 차이가 있을 것으로 예상되는 세부 환자군(임신나이), 임상 환경의 변화를 포함할 수 있는 중재 유형(CPAP 사용 유무, 스테로이드 사용, 2001년 기준), 연구설계 특성(RCT) 등 사전에 고려한 요인을 기준으로 시행하였으며, 하위군 분석 요인 선정은 해당 분야의 전문가 자문회의를 거쳐 확정하였다.

출판 비뚤림 가능성은 포함문헌이 10편 이상일 경우 Contour-enhanced funnel plot으로 일차적으로 평가한 후 통계적 분석법인 Egger 검정법을 사용하여 분석하였다. (Higgins 등, 2011). 분석은 RevMan 5.3 및 STATA SE 11.0 프로그램을 활용하였으며 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 제시하였다.

표 7. 하위군 민감도 분석 변수

항목	분류
대상자	- 연구대상자의 임신나이가 30주 미만 미숙아 포함 vs. 임신나이가 30주 이상까지 포함 - CPAP vs. non-CPAP
중재	- 산전 스테로이드 사용 신생아 50% 이상 포함 VS. 산전 스테로이드 사용 신생아 50% 이상 포함 - 2000년 이전 vs. 2001년 이후
연구설계 특성	RCT VS. non-RCT

2. 한국신생아네트워크(Korean Neonatal Network, KNN) 레지스트리 분석

미숙아에서 폐표면활성제의 선택적 사용과 예방적 사용에 따른 임상적 효과를 비교하기 위해 한국신생아네트워크(KNN) 레지스트리 자료를 분석하였다.

2.1. 자료원

본 연구의 자료원인 KNN 레지스트리는 질병관리본부의 후원과 대한신생아학회의 주도로 구축된 웹기반 등록자료로 2013년에 시작하여 현재 전국 70개 기관이 참여하고 있으며, 연간 출생하는 극소저체중 출생아의 70~80%에 해당하는 2,000~2,400여명의 데이터를 등록하고 있다. 본 자료원의 등록대상은 임신나이에 관계없이 출생체중 1,500 g 미만의 극소저체중신생아 중 1) KNN 참여병원에서 출생하여 해당기관의 신생아중환자실에 입원한 환아, 또는 2) 외부병원 출생 후 퇴원 없이 생후 28일 이내 KNN 참여병원의 신생아중환자실에 입원한 환아이다. 등록 배제대상은 1) 생존하여 출생하였으나 분만장에서 사망하여 신생아중환자실에 입원하지 못한 환아, 또는 2) 생후 28일 이내 타 병원 신생아중환자실로 전원된 출생체중 1,500 g 미만 환아이다. KNN은 극소저체중 출생아의 생존 및 사망관련 변수, 출생 후 이환율 관련 변수, 산모 및 산전관리 관련 변수, 입·퇴원 등을 주요 변수로 수집하고 있으며, 등록 환아의 경우 3년까지 장기 예후 추적 관찰을 실시하고 있다.

본 연구에서 사용된 자료원은 2015년 기준 총 64개 병원의 신생아중환자실을 이용한 환자자료를 포함하고 있으며, 자세한 참여병원 리스트는 <부록 표 1>과 같다.

2.2. 연구 대상자

미숙아에서 폐표면활성제의 선택적 사용과 예방적 사용에 따른 임상적 효과의 비교를 위해 KNN 레지스트리 데이터를 활용하여 후향적 코호트(retrospective cohort)를 구축하고, 2013년 1월 1일~2015년 12월 31일 사이에 KNN 참여병원 신생아중환자실에 입원하여 KNN에 등록된 미숙아 전수를 연구 대상으로 선정하였다. 대상 환아는 임신나이 30주 미만, 또는 출생체중 1,250 g 이하에 해당하는 신생아 호흡곤란 증후군 고위험군

미숙아로 현재 폐표면활성제의 예방적 사용이 가능한 국내 건강보험급여기준에 준하는 대상자이다.



그림 2. KNN 미숙아 대상 선정 설계

본 연구의 구체적인 연구대상자 선정·제외 기준은 아래 표와 같다.

표 8. KNN 연구 대상자 선정·제외 기준

선정 기준	제외 기준
<ul style="list-style-type: none"> 2013~2015년 KNN 참여병원 신생아중환자실에 입원하여 KNN에 등록된 미숙아로 건강보험 급여기준 상 예방적 폐표면활성제 사용이 가능한 환아(임신나이 30주 미만, 또는 출생체중 1,250 g 이하) 	<ul style="list-style-type: none"> 임신나이 30주 이상 이면서 출생체중 1,250 g 초과 신생아 예후에 영향을 미치는 심각한 선천성 기형아

2.3. 중재군 및 대조군

본 연구에서는 폐표면활성제의 선택적 사용군(selective treatment)을 중재군으로, 예방적 사용군(prophylactic treatment)을 대조군으로 설정하였다. 폐표면활성제 선택적 사용군의 임상적 정의는 신생아 호흡곤란증후군 발생 고위험 미숙아에게 증상이 나타나기 전 예방적으로 사용한 것이 아니라 관찰 후 신생아 호흡곤란증후군의 증상이 발생한 후 폐표면활성제를 선택적으로 투여하는 군으로 정의하였으며, 예방적 사용군은 신생아 호흡곤란 증후군의 증상 발현 유무에 관계없이 급여조건에 해당되는 대상자에게 폐표면활성제를 예방적 목적으로 투여한 군으로 정의하였다. 선택적 사용군은 신생아 호흡곤란

증후군 발생으로 인한 폐표면활성제 치료적 투여군과 신생아 호흡곤란증후군이 발생하지 않아 폐표면활성제를 비투여한 대상을 모두 포함하도록 하고, 예방적 사용군은 정의에 따라 모두 폐표면활성제 투여한 대상이 포함되었다.

KNN 레지스트리에서 폐표면활성제의 사용목적은 출생 후 첫 번째 폐표면활성제 사용을 기준으로 신생아 호흡곤란 증후군의 증상 유무와 관계없이 출생 후 2시간 이내 폐표면활성제를 투여한 경우는 예방적 투여로, 신생아 호흡곤란 증후군의 증상 확인 후 폐표면활성제를 투여한 경우는 치료적 투여(rescue treatment)로 입력하고 있다.

본 연구의 대상자는 임신나이 30주 미만 또는 출생체중 1,250 g 이하 신생아로 국내 보험급여기준 신생아 호흡곤란 증후군 고위험군의 조건을 만족하도록 설계하였고, 중재법에 대한 정의는 동 질환 고위험군에 대한 추가 기준 없이 KNN 레지스트리의 폐표면활성제의 사용목적 항목의 입력 기준을 그대로 적용하도록 하였다. 이 기준에 따라 KNN의 선택적 사용군은 전체 연구대상자 중 폐표면활성제 사용목적 항목이 '치료적 투여', 또는 '비투여'로 입력된 군으로 정의하였으며 예방적 사용군은 폐표면활성제 '예방적 투여'로 입력된 군으로 정의하였다.

2.4. 결과지표 정의

1) 임상적 효과

1차 결과지표는 1) 병원 퇴원 전 사망, 2) 신생아 사망, 3) 병원 퇴원 전 사망 또는 생존자 중 기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia, 이하 BPD) 4) 신생아 사망 또는 생존자 중 BPD 발생으로 정의하였으며 자세한 정의는 아래와 같다.

표 9. 일차 결과지표의 정의

구분	내용
일차 결과변수	
병원 퇴원 전 사망	<ul style="list-style-type: none"> • 첫 번째 신생아 집중치료실(신생아실, 또는 growing care unit에서 퇴원하는 경우 포함)에서 사망한 경우 • 전원 간 병동에서 사망한 경우
신생아 사망	<ul style="list-style-type: none"> • 병원 퇴원 전 사망한 환자 중 출생 28일 이내 사망한 경우
생존자 중 BPD	<ul style="list-style-type: none"> • 생존자 중 기관지폐이형성증 발생 (moderate 이상)
병원 퇴원 전 사망 or 생존자 중 BPD	<ul style="list-style-type: none"> • 병원 퇴원 전 사망한 환자 + 생존자 중 moderate BPD 및 severe BPD (※ BPD 정의 기준 아래 참조)
신생아 사망 or 생존자 중 BPD	<ul style="list-style-type: none"> • 신생아 사망 환자 + 생존자 중 moderate BPD 및 severe BPD (※ BPD 정의 기준 아래 참조)

BPD, Bronchopulmonary dysplasia

2차 결과지표는 기관지폐이형성증, 패혈증, 동맥관 개존증, 공기누출 증후군, 뇌실내 출혈, 뇌실내 출혈 후 수두증, 뇌실주위 백질연화증, 폐동맥 고혈압, 미숙아 망막증, 미숙아 망막증 수술, 괴사성 장염, 대량 폐출혈 발생으로 정의하였으며 자세한 정의는 아래와 같다. 또한, 각 지표별 입력기준 및 평가기준은 <부록 표 2>와 같다.

표 10. 이차 결과지표의 정의

구분	내용
BPD	• 환자의 BPD 발생은 28일 발생한 것으로 정의하며 증등도에서 moderate 이상을 BPD 발생으로 정의함
패혈증	• 혈액 배양이 양성이고 5일 이상 전신적 항생제 치료가 필요하였던 경우
동맥관 개존증	• 동맥관 개존증 발생은 '동맥관 개존증 치료방침' 변수가 증상전 치료, 증상 치료, 증상이 있으나 치료하지 않음으로 입력된 경우의 합으로 정의
공기누출 증후군	• 흉관삽입(chest tube insertion) 혹은 needle aspiration이 필요 했던 기흉(pneumothorax), 기종격(pneumomediastinum), 기복(pneumoperitoneum), 폐사이질기종(pulmonaryinterstitial emphysema)이 발생한 경우
뇌실내출혈	• 신생아중환자실 입원 기간 동안 시행한 뇌 초음파 검사에서 뇌실내출혈이 발견된 경우로 grade 2 이상을 발생으로 정의함
뇌실내출혈 후 수두증	• 뇌실내출혈이 Grade 2, 3, 4인 환자에서 뇌실내 출혈 후 동반된 수두증이 있고 이에 대한 치료로 척추 천자술(spinal tapping), 체외 내실 배액(external ventricular drainage), 또는 단락 수술(shunt operation) 이 필요한 경우
뇌실주위 백질연화증	• 뇌초음파, 뇌 MRI 등의 영상학적 검사 소견에서 낭종성 뇌실주위 백질연화증(Cystic Periventricular leukomalacia) 소견이 있었던 경우
폐동맥고혈압	• 폐동맥고혈압이 심장 초음파 혹은 임상적으로 의심되거나 확진되어 약물치료(일산화질소 흡입, sildenafil, iloprost, bosentan)를 시행한 경우
미숙아 망막증	• 환자의 미숙아 망막증 발생 및 증등도에 따라 0-5단계로 구분, 3단계 이상을 발생으로 정의
미숙아 망막증 수술	• 신생아중환자실 첫 퇴원 이전에 미숙아 망막증으로 수술을 시행한 경우
괴사성 장염	• 괴사성 장염 병기 stage 2 이상의 증거가 있는 경우
대량 폐출혈	• Endotracheal tube, 또는 입과 코를 통해(intubation이 되어 있지 않았던 경우) 혈액이 흘러나오는 것이 목격되면서 순환허탈(cardiovascular collapse) 또는 급성호흡부전(acute respiratory failure)을 유발할 정도로 출혈이 심한 경우

BPD, Bronchopulmonary dysplasia; CPAP, Continuous positive airway pressure; MRI, Magnetic resonance imaging

2) 재원기간 및 호흡보조요법

재원기간 및 호흡보조요법에는 재원일수, 퇴원 전 100 ml/kg/day 이상의 장관 영양 달성, 정맥영양 기간과 침습적 인공호흡기 사용여부 및 기간, 비침습적 인공호흡기 사용 여부 및 기간, 보조적 산소사용 여부 및 기간, 침습적 인공호흡기 및 비침습적 인공호흡

기 사용여부 및 기간, 침습적 인공호흡기, 비침습적 인공호흡기, 보조적 산소 사용여부 및 기간을 분석하였으며 자세한 정의는 아래와 같다.

표 11. 재원기간 및 호흡보조요법 결과지표의 정의

구분	내용
재원일수	<ul style="list-style-type: none"> 출생일부터 퇴원일까지의 기간으로 정의함
퇴원 전 100 ml/kg/day 이상의 장관 영양 달성	<ul style="list-style-type: none"> 첫 번째 NICU 퇴원 전, 한번이라도 장관 영양이 100 ml/kg/day 이상 달성된 날짜를 기준으로 함 모유, 분유, 혼합수유 등의 수유 종류 및 경구(oral) 혹은 경관(gavage) 등의 수유 경로에 관계없음
정맥영양 기간	<ul style="list-style-type: none"> 정맥으로 아미노산수액 또는 지방제제를 투여한 일 수 사용기간은 0:00~24:00사이 소량이라도 투여한 경우 1일로 간주함
침습적 인공호흡기 사용여부 및 기간	<ul style="list-style-type: none"> 침습적 인공 호흡기 환기(Conventional ventilation, HFOV) 치료를 10분 이상 한 경우 1일 한 것으로 인정 사용기간은 퇴원 시까지의 총 침습적 인공 호흡기 환기 일 수이며, 침습적 인공 호흡기 환기를 365일 이상 사용한 경우는 365일로 기록 (※ 주: 성공적으로 침습적 환기를 이탈한 이후에, 서혜부 탈장으로 수술을 받은 경우에, 수술을 하는 동안 마취를 위해 침습적 환기를 한 경우는 제외하나, 수술 후 마취가 깬 이후에 침습적 환기에서 이탈하지 못하고 지속적으로 침습적 환기에 의존하는 경우에는 이를 포함)
비침습적 인공호흡기 사용여부 및 기간	<ul style="list-style-type: none"> 비침습적 인공 호흡 환기(BiPAP, Nasal CPAP, HFNC) 치료를 10분이상 한 경우 1일 한 것으로 인정 사용기간은 퇴원 시까지의 총 비침습적 인공 호흡 환기 기간 일 수이며, 비침습적 인공 호흡 환기를 365일 이상 사용한 경우는 365일로 기록 Mode를 하루에 2회 이상 변경한 경우에는 None, 침습적 환기, 비침습적 환기 중 어떤 형태가 24시간 중 가장 오래 지속되었는지 확인하여, "None", "침습적" 또는 "비침습적" 중 한 가지만 선택 (※ 주: 성공적으로 비침습적 환기를 이탈한 이후에, 서혜부 탈장으로 수술을 받은 경우에, 수술 후 마취가 깬 이후에 침습적 환기에서 성공적으로 이탈한 이후라 하더라도 지속적으로 비침습적 환기에 의존하는 경우에는 이를 포함)
보조적 산소사용 여부 및 기간	<ul style="list-style-type: none"> 침습적 또는 비침습적 인공 호흡기 환기 사용 기간을 제외하고, hood, mask, 일반 nasal cannula, incubator O₂ 등을 사용하여 보조적인 산소(supplemental oxygen)를 지속적으로 투여한 기간만을 일 수로 입력 수유나 처치 시에만 일시적으로 공급하는 등의 간헐적인 투여는 인정하지 않으며, 24시간 중 지속적으로 8시간 이상 투여한 경우를 1일 한 것으로 인정
침습적 인공호흡기 및 비침습적 인공호흡기 사용여부 및 기간	<ul style="list-style-type: none"> 침습적 인공호흡기 사용 환아 수 및 비침습적 인공호흡기 사용 환아 수의 합 침습적 인공호흡기 사용 환아의 평균 사용기간 및 침습적 인공호흡기 사용 환아의 평균 사용기간의 합
침습적 인공호흡기, 비침습적 인공호흡기, 보조적 산소 사용여부 및 기간	<ul style="list-style-type: none"> 침습적 인공호흡기 사용 환아 수, 비침습적 인공호흡기 사용 환아 수, 보조적 산소사용 환아 수의 합 침습적 인공호흡기 사용 환아의 평균 사용기간, 침습적 인공호흡기 사용 환아의 평균 사용기간, 보조적 산소 평균 사용기간의 합

BiPAP, Bilevel positive airway pressure; BPD, Bronchopulmonary dysplasia; CPAP, Continuous positive airway pressure; HFNC, High flow nasal cannula; HFOV, High frequency oscillation ventilation; IVH, Intraventricular hemorrhage; MRI, Magnetic resonance imaging; NICU, Neonatal intensive care unit; ROP, Retinopathy of prematurity

2.5. PICO 및 공변량

모성특성과 관련하여 산전 스테로이드 사용 여부, 분만방식, 조기 양막파수, 조직학적 용모양막염 여부를, 신생아 특성 관련하여 출생체중, 임신나이, 성별, 아프가 점수를, 폐표면 활성제 사용과 관련하여 투여횟수, 첫 사용시각, 사용 장소를, 초기 소생술 필요여부 및 종류와 관련하여 산소사용, 양압환기, 기관내 삽관, 심장마사지, 에피네프린 투약을 폐표면활성제의 선택적 사용과 예방적 사용에 따른 임상적 효과와 관련된 공변량으로 분석하였고, 1) 임신나이에 따라 28주 미만, 28주~30주, 30주 이상, 2) 출생체중에 따라 1,000 g 미만, 1,000 g ~ 1,250 g 이하, 1,250 g 초과, 3) 임신나이와 출생체중을 조합하여 임신나이 30주 미만 & 출생체중 1,250 g 이하, 임신나이 30주 미만 & 출생체중 1,250 g 초과, 임신나이 30주 이상 & 출생체중 1,250 g 이하, 4) 산전 스테로이드 사용 여부에 따라 산전 스테로이드 사용 완료, 사용 미완료(또는 미사용), 5) 임신나이와 산전 스테로이드 사용여부를 조합하여 임신나이 30주 미만 & 산전 스테로이드 사용완료, 임신나이 30주 미만 & 산전 스테로이드 사용 미완료(또는 미사용), 임신나이 30주 이상 & 산전 스테로이드 사용완료, 임신나이 30주 이상 & 산전 스테로이드 사용 미완료(또는 미사용)에 따른 하위군 분석을 수행하였다.

본 연구의 대상자 정의 및 중재군/비교군, 결과지표, 공변량, 하위군 등을 정리한 표는 아래와 같다.

표 12. 연구 범주 하위군 분석안

구분	내용
대상자	<ul style="list-style-type: none"> 2013년 1월 1일~2015년 12월 31일 사이에 KNN 참여병원 신생아중환자실에 입원하여 KNN에 등록된 미숙아
중재군/ 비교군	<ul style="list-style-type: none"> 중재군 : 선택적 사용군 비교군 vs. 예방적 사용군 선택적 사용: 신생아 호흡곤란 증후군의 증상 확인 후 폐표면활성제를 투여한 경우 또는 비투여한 경우 예방적 사용: 신생아 호흡곤란 증후군의 증상 유무와 관계없이 출생 후 2시간 이내 폐표면활성제를 투여한 경우
결과지표	<ul style="list-style-type: none"> 1차 결과지표 : <ul style="list-style-type: none"> 병원 퇴원 전 사망 신생아 사망(생후 28일 이내 사망) 사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD 사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD 2차 결과지표 : <ul style="list-style-type: none"> 기관지폐이형성증 폐혈증 동맥관 개존증(Symptomatic PDA) - 치료

구분	내용
	<ul style="list-style-type: none"> - 공기누출증후군 - 뇌실내출혈(Grade) - 출혈 후 수두증(뇌실내출혈 grade 2,3,4) - 뇌실주위 백질연화증 - 폐동맥고혈압 - 미숙아 망막증 - 미숙아 망막증 수술 - 미숙아 망막증 수술 받은 사람의 상태(stage) - 괴사성 장염(Stage 2이상) - 괴사성 장염으로 인한 수술 여부 - 대량 폐출혈 • 자원기간 및 호흡보조요법 - 자원일수 - 퇴원 전 100ml/kg/day 이상의 장관 영양 달성 기간 - 정맥영양 기간 - 침습적 인공호흡기 사용여부 및 기간 - 비침습적 인공호흡기 사용여부 및 기간 - 침습적, 비침습적 인공호흡기 사용여부 및 기간 - 보조적 산소 사용여부 및 기간 - 침습적, 비침습적 인공호흡기 사용 기간+보조적 산소 사용여부 및 기간
공변량	<ul style="list-style-type: none"> • 모성 특성 (산전 스테로이드, 분만 방식, 조기 양막파수(PROM), 조직학적 용모양막염) • 신생아 특성 (출생체중, 임신나이, 성별, 1분 아프가 점수, 5분 아프가 점수) • 폐표면활성제 사용 (투여횟수, 첫 사용 시각, 사용 장소) • 초기 소생술 필요여부 및 종류(산소 사용, 양압 환기, 기관삽관, 심장 마사지, Epinephrine 투약)
하위그룹	<ul style="list-style-type: none"> • 임신나이: 28주 미만, 28주~30주, 30주 이상 • 출생체중: 1,000 g 미만, 1,000 g ~ 1,250 g 이하, 1,250 g 초과 • 임신나이*출생체중: 임신나이 30주 미만 & 출생체중 1,250 g 이하, 임신나이 30주 미만 & 출생체중 1,250 g 초과, 임신나이 30주 이상 & 출생체중 1,250 g 이하 • 산전 스테로이드 사용완료 여부: 완료, 사용 미완료(또는 미사용) • 임신나이*산전 스테로이드 사용완료 여부: 임신나이 30주 미만 & 산전 스테로이드 사용완료, 임신나이 30주 미만 & 산전 스테로이드 사용 미완료(또는 미사용), 임신나이 30주 이상 & 산전 스테로이드 사용 완료, 임신나이 30주 이상 & 산전 스테로이드 사용 미완료(또는 미사용)

2.6. 통계 분석방법

연구 대상자의 산모 및 산전관리의 산전 스테로이드 사용 여부, 신생아 기본특성의 성별 등의 범주형 변수는 빈도와 백분율로 제시하였고 연령, 출생체중, 임신나이, 폐표면활성제 투여횟수 및 시간 등의 연속형 변수는 정의된 세부 범주형 기준에 따른 빈도와 백분율의 평균 및 표준편차 등을 함께 제시하였다.

예방적 폐표면활성제 사용군과 선택적 폐표면활성제 사용군 간의 기저특성의 차이에 따른 결과변수의 편향을 제거하기 위해 성향점수 층화-매칭을 수행하였다. 산전 스테로이드 사용 여부, 임신나이, 출생체중을 적용하여 층을 구분하였으며, 로지스틱 회귀분석으로 성

별, 아프가 점수, 분만방식, 조기 양막파수, 조직학적 용모양막염, 초기 소생술 여부를 고려하여 성향점수를 산출하여 일대일 매칭을 시행하였다. 성향점수 매칭방법에서 매칭 조건으로 로그성향점수의 ($0.2 \times$ 표준편차)를 캘리퍼로 계산하여 적용하였다. 매칭 전·후 두 군 간의 기저특성 차이를 비교하였으며, 표준화 차이(standardized difference, STD)가 10% 보다 작으면 두 군 간 해당 변수 값이 통계적으로 차이가 없다고 판단하였다.

주요 분석 결과는 매칭 전·후 결과를 모두 제시하였으며, 조건부 로지스틱 회귀분석(conditional logistic regression)을 수행하여 오즈비(odds ratio) 추정하였고, 95% 신뢰구간(confidence interval, CI) 및 유의확률(p-value)을 함께 제시하였다. 또한, 추적관찰이 가능한 대상자에 한하여 전체 사망(all-cause mortality) 결과에 대해 누적발생을 카플란메이어 그림으로 확인하고, 발생률과 Cox 비례위험모델로 분석하였다.

IV

연구결과

1. 체계적 문헌고찰

1.1. 문헌선정 개요

본 연구는 미숙아에서 폐표면활성제를 예방적 사용과 선택적 사용 효과성을 평가하고자 기존 출판된 문헌을 체계적으로 고찰하였다.

문헌검색을 위해 국외 3개(Ovid-Medline, Ovid-Embase, Cochrane Library) 및 국내 5개(KoreaMed, KMBASE, KISS, RISS, NDSL) 전자 데이터베이스를 이용하여 총 5,765편(국내 619, 국외 5,146)의 문헌을 검색하였으며, 중복 검색된 문헌은 EndNote 프로그램을 사용하여 제거하였다. 중복 제거 후 실제 문헌 선택 과정을 거친 문헌은 총 3,697편(국내 251, 국외 3,446)이었다.

1차로 제목 검토를 통하여 1,857편을 선별하였고, 2차로 초록을 확인하여 487편을 선정하였다. 3차 원문검토 과정을 통해 14편 문헌을 선택하였고, 수기검색을 통해 2편 문헌이 추가 선택되어 최종 16편 문헌(국내 0, 국외 16)이 선정되었다.

본 연구의 선택배제 기준에 따른 문헌선정과정 흐름도는 <그림 3>과 같으며 최종 선택문헌 목록 및 선정 대상 문헌 중 최종적으로 연구에 포함되지 못한 배제문헌의 목록과 사유는 <부록 표 4, 5>에 자세히 기술하였다.

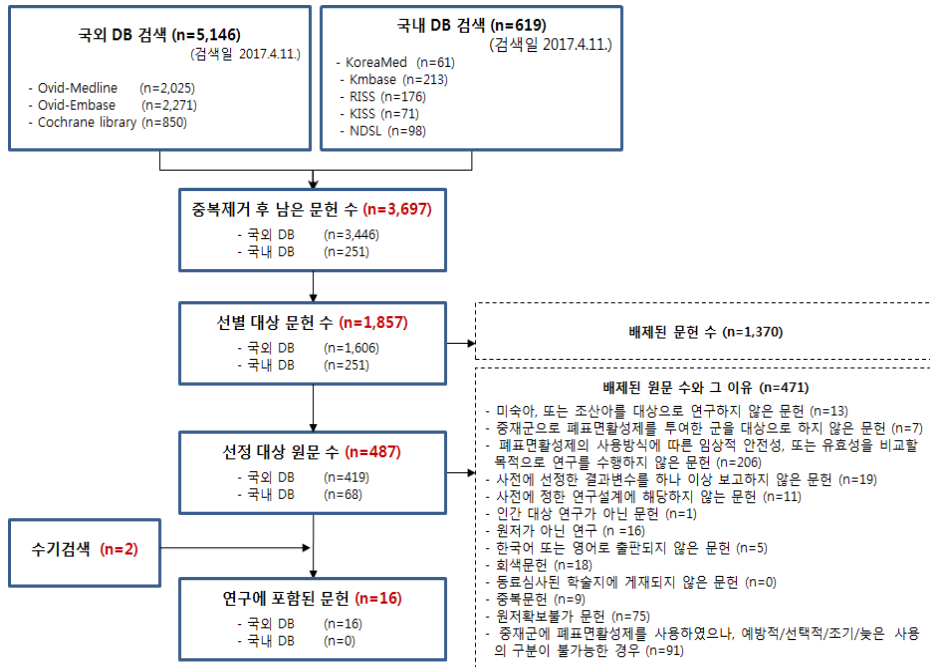


그림 3. 문헌선정 흐름도

1.2. 선택문헌의 일반적 특성

가. 선택문헌 개요

최종 선택한 연구는 16편으로, 연구 유형은 무작위배정 비교임상연구 12편(75%), 코호트 연구 1편(6%), 비무작위배정 비교임상연구 3편(19%)이었다. 포함 대상자는 7,428 명이었다.

문헌의 출판 연도는 2000년 이후 출판 문헌이 4편(25%), 1999년 이전 출판 문헌이 12편(75%)이었다. 연구국가는 북미(미국, 캐나다) 6편(37.5%), 유럽(영국, 프랑스, 스웨덴, 네덜란드, 핀란드, 이태리 불가리아) 6편(37.5%), 아시아태평양(한국, 터키) 2편(12%), 기타 브라질 1편(6.5%), 다국가 1편(6.5%)이었다. 단일 연구기관에서 수행한 연구는 4편(25%), 다기관 연구는 10편(62.5%), 2편(12.5%)은 자세한 정보가 기술되어 있지 않았다. 임신나이가 30주 미만을 대상으로 한 연구는 13편(81.3%), 30주 이상까지 포함한 연구는 3편(18.7%)이었다.

추적관찰기간이 생후 28일 시점인 연구는 3편(18.7%), 불명확하게 기술되어 있으나 신생아 퇴원 시점으로 간주할 수 있는 문헌이 10편(62.5%), 일차연구를 추적관찰한 3편의 연구가 포함되었다. Merrit(1991) 연구를 1년 추적관찰 한 Vaucher(1993)연구, TOC group(1992) 연구를 2년 추적관찰한 Pennefather(1996) 연구, Kendig(1991) 연구를 아동 학령기 시점까지 추적관찰한 Sinkin(1998) 연구가 포함되었다.

표 13. 선택문헌의 일반적 특성

1저자 (연도)	연구 국가	연구 유형	연구 기관수	대상자수	연구대상자	추적관찰기간
Chun (2017)	한국	NRS	1개	396 (384)	· 모집기간: 2008년 6월 ~ 2014년 10월 · 임신나이 25-30주 또는 출생시 몸무게 ≤ 1,250 g 인 신생아	불명확 (퇴원 시점)
Dilmen (2014)	터키	RCT	6개	159	· 모집기간: 2009년 6월 ~ 2010년 6월 · 임신나이 25-30주 또는 임신나이에 적합한 출생아	불명확 (퇴원 시점)
Dunn (2011)	캐나다, 미국	RCT	29개	648	· 모집기간: 2003년 9월 ~ 2009년 3월 · 임신나이 26-30주 · 비교군 3군	불명확 (퇴원 시점)
Lefort (2003)	브라질	RCT	1개	75	· 모집기간: 2000년 3월 ~ 2002년 1월 · 임신나이 34주 이하	생후 28일 시점
Sinkin (1998)	미국	NRS	1개	154	· 모집기간: 1985년 ~ 1988년 · 임신나이 30주 이하	4.5-8년*
Bevilacqua (1997)	이태리, 불가리아	RCT	3개	93	· 모집기간: NR · 임신나이 26-30주	생후 28일 시점
Bevilacqua (1996)	유럽	RCT	18개	287	· 모집기간: NR · 임신나이 24-30주	생후 28일 시점
Pennefather (1996)	영국	NRS	NR	184 (181)	· 모집기간: 1990년 4월 ~ 1991년 12월 · 임신나이 30주 이하에 출생하고 2세 까지 생존한 아기	2년**
Walti (1995)	프랑스	RCT	12개	288 (256)	· 모집기간: 1990년 9월 ~ 1991년 6월 · 임신나이 25-31주	불명확 (퇴원 시점)
Egberts (1993)	스웨덴, 네덜란드	RCT	4개	149 (147)	· 모집기간: 1989년 ~ 1991년 · 임신나이 26-30주	불명확 (퇴원 시점)
Kattwinkel (1993)	미국	RCT	NR	1,248	· 모집기간: NR · 임신나이 29-32주	불명확 (퇴원 시점)
Vaucher (1993)	미국	NRS	3개	150	· 모집기간: NR · 임신나이 24-30주	1년***
TOC Group (1992)	다국가	RCT	229개	2,690	· 모집기간: 1990년 4월 ~ 1991년 12월 · 임신나이 30주 이하(폐표면활성제 투여가 필요한 RDS 고위험군)	불명확 (퇴원 시점)
Dunn (1991)	캐나다	RCT	1개	182	· 모집기간: 1986년 7월 ~ 1989년 7월 · 임신나이 30주 이하	불명확 (퇴원 시점)
Kendig (1991)	미국	RCT	3개	479	· 모집기간: 1985년 12월 ~ 1988년 8월 · 임신나이 30주 이하	불명확 (퇴원 시점)
Merritt (1991)	미국, 핀란드	RCT	3개	246	· 모집기간: NR · 임신나이 24-30주	불명확 (퇴원 시점)

RCT, Randomized controlled trials; NRS, Non-randomized study

* Kendig (1991) 추적관찰 연구

** TOC group (1992) 추적관찰 연구

*** Merrit (1991) 추적관찰 연구

나. 선택문헌 대상자 특성 및 중재 특성

본 연구대상자는 호흡곤란 증후군 발생 고위험군인 미숙아이며, 중재군은 선택적 폐표면활성제 사용군, 대조군은 예방적 폐표면활성제 사용군이다.

선택적 폐표면활성제 사용군은 호흡곤란 증후군으로 진단되거나 흡입산소농도(FiO_2)가 낮아지는 등의 조건에 부합되는 시점에 폐표면활성제를 투여하였다. 투여 시점은 짧게는 출생 이후 1시간 이후부터 최대 24시간 이내에 투여하는 것으로 나타났다. 폐표면활성제 투여 비율은 14.8% ~ 77.5% 범위로 나타났으며, 50% 이상 폐표면활성제를 사용한 연구는 3편으로 나타났다. 예방적 폐표면활성제 사용군은 신생아 호흡곤란 증후군 진단 이전 호흡곤란 증후군 발생을 예방할 목적으로 투여하는 것으로 미숙아 출생 직후, 최대 출생 2시간 이내에 폐표면활성제를 투여하는 것으로 나타났다.

산전 스테로이드 사용에 대한 정보를 제시한 문헌은 12편으로 이 중 50% 이상 산전 스테로이드를 사용하였다고 보고한 문헌은 4편으로 나타났다. 보조호흡 요법으로 비침습적 보조호흡기를 사용하는 문헌은 5편이었으며, 기계호흡을 단독 사용한 문헌은 5편, 산소투여와 기계호흡을 병용 사용한 문헌은 2편이었고, 1편은 자세한 내용이 기술되어 있지 않아 보조호흡방식 분류가 불가하였다.

표 14. 선택문헌 대상자 특성

1저자 (연도)	중재군 특성					대조군 특성						
	N [†]	투여시점	임신나이(주)	출생시 몸무게(g)	폐표면활성제투여 비율	신전 스테로이드 사용	보조 호흡	N [†]	투여시점	임신나이(주)	출생시 몸무게(g)	신전 스테로이드 사용
Chun (2017)	193	출생 3시간 이내 & RDS확진	27.5 ± 1.9	1,042 ± 237	26.4%	88.6%	CPAP	191	출생 직후	27.6 ± 2.1	978 ± 260	89.5%
Dilmen (2014)	80	출생 6시간 이내 & RDS확진	28.7 ± 1.4	1,157 ± 248	44%	62.7%	CPAP	79	출생 1시간 이내	28.3 ± 1.5	1,113 ± 219	67.9%
Dunn (2011)	223	RDS확진	28.1 ± 1.1	1,153 ± 252	14.8%	98.7%	CPAP	209 216	출생 5-15분 이내 출생 5-15분 이내	28.0 ± 1.1 28.1 ± 1.3	1,040 ± 244 1,066 ± 270	98.6% 98.6%
Lefort (2003)	40	출생 1시간 이후 & RDS확진	30.2 ± 2.9	1,369 ± 419	77.5%	NR	MV	35	출생 1시간 이내	29.6 ± 2.5	1,275 ± 333	NR
Bevilacqua (1997)	44	RDS확진	28.5 ± 1.5	1,130 ± 259	41%	36%	CPAP	49	출생 10분 이내	28.0 ± 1.4	1,023 ± 257	23%
Bevilacqua (1996)	132	RDS확진	28.0 ± 2.3	1,002 ± 310	NR	49%	MV	136	출생 직후	28.0 ± 3.0	1,010 ± 296	53%
Walti (1995)	122	출생 18시간 이내 & RDS확진	28.3 ± 1.3	1,150 ± 270	15%	11%	MV	134	출생 15분 이내	28.9 ± 1.2	1,211 ± 289	17%
Egberts (1993)	72	출생 6-24시간 & RDS확진	27.8 ± 1.3	1,126 ± 295	NR	32%	CPAP	75	출생 10분 이내	28.0 ± 1.2	1,033 ± 237	25%
Kattwinkel (1993)	621	RDS확진	30.9 ± 1.3	1,608 ± 350	43%	NR	MV	627	출생 5분 이내	31.0 ± 1.3	1,599 ± 346	NR
TOC Group (1992)	1346	출생 2시간 이후 & RDS확진	27.9 ± 2.4	1,122 ± 384	73.2%	20.7%	MV	1344	출생 2시간 이내	27.9 ± 2.3	1,121 ± 357	23.3%
Dunn (1991)	60	출생 6시간 이내 & RDS확진	27.2 ± 1.7	986 ± 220	51.7%	50.0%	O2 + MV	62	출생 직후	26.9 ± 1.7	962 ± 270	46.8%
Kendig (1991)	244	RDS 확진	27.5 ± 2.0	1,040 ± 295	NR	34%	-	235	출생 직후	27.4 ± 2.1	1,023 ± 332	28%
Merritt (1991)**	72	출생 12시간 이내 & RDS확진	28.1 ± 2.2	1,006 ± 287	NR	NR	O2 + MV	76	출생 직후	27.7 ± 1.8	1,002 ± 264	NR

RDS, Respiratory distress syndrome; CPAP, Continuous positive airway pressure; MV, mechanical ventilation; O2, oxygen therapy

† 대상자 수는 최종 분석에 사용된 기제함
 * Kendig (1991) 추적관찰 연구 Pennfather (1996), Merritt (1991) 추적관찰 연구 Pennefather (1996), Merritt (1991) 추적관찰 연구 Vaucher (1993)는 제시하지 않음
 ** Merritt의 기제특성 중 평균 임신나이, 몸무게는 단태아 특성을 제시함

다. 선택문헌의 비뚤림 위험 평가

본 연구에 최종 선택한 연구 문헌 16편(무작위배정 비교임상연구 12편, 비무작위배정 비교임상연구 4편)에 대해서 코크란 그룹에서 제한한 Risk of Bias 도구를 바탕으로 기저특성 불균형, 교란변수를 추가하여 평가하였다.

평가 영역별로 살펴보면 무작위 배정순서 생성은 50%의 문헌에서, 배정순서 은폐는 68.8%의 문헌에서 각각 낮음(low)으로 평가되었다. 연구참여자, 연구자의 눈가림 항목의 경우 문헌에서 관련 정보를 명확하게 기술하고 있지 않아 62.5%에서 높음(high)으로 평가하였다. 결과평가 눈가림은 포함문헌들의 평가 지표가 사망, 기관지폐형성이상, 공기누출장애, 패혈증 등의 객관적 측정 지표이므로 모든 문헌에서 비뚤림 위험이 낮은 것으로 평가하였다. 불충분한 결과자료와 선택적 보고영역의 비뚤림 위험은 낮음(low)으로 평가한 문헌이 각각 93.8%, 81.3%로 나타났다. 기저특성 불균형은 81.3%의 문헌에서 낮음(low)으로 평가되었고, 교란변수를 명확히 고려하여 교란변수 항목의 비뚤림 위험이 낮음(low)으로 평가된 경우는 6.3%이었다. 민간연구비 비뚤림 위험은 68.8%에서 낮음(low)으로 나타났다.

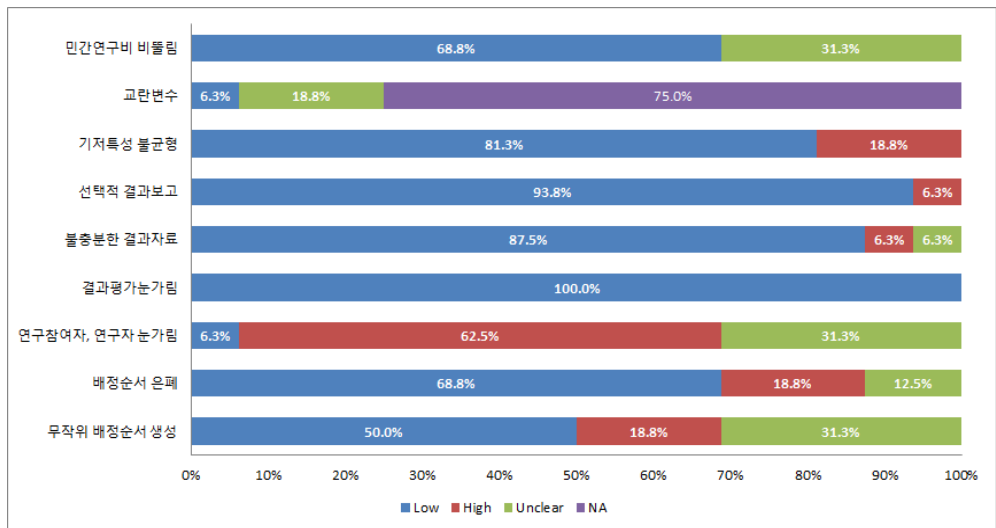


그림 4. 질평가 결과 요약표

1저자_연도	무작위 배정순서 생성	배정순서 은폐	연구참여자, 연구자 눈가림	결과평가능가림	불충분한 결과자료	선택적 결과보고	기저특성 불균형	교란변수	민간연구비 비율됨
Chun_2017	⊗	⊗	⊗	✓	✓	✓	⊗	✓	⊗
Dilmen_2014	✓	✓	⊗	✓	✓	✓	✓	RCT	✓
Dunn_2011	✓	✓	⊗	✓	✓	✓	✓	RCT	✓
Lefort_2003	⊗	✓	⊗	✓	✓	✓	✓	RCT	⊗
Sinkin_1998	⊗	⊗	⊗	✓	✓	✓	✓	⊗	✓
Bevilacqua_1997	⊗	✓	⊗	✓	⊗	✓	✓	RCT	⊗
Bevilacqua_1996	⊗	✓	⊗	✓	✓	✓	✓	RCT	⊗
Pennefather_1996	⊗	⊗	⊗	✓	✓	✓	✓	⊗	✓
Walt_1995	✓	✓	⊗	✓	✓	✓	⊗	RCT	⊗
Egberts_1993	✓	✓	⊗	✓	✓	✓	⊗	RCT	✓
Kattwinkel_1993	✓	✓	⊗	✓	✓	✓	✓	RCT	✓
Vaucher_1993	⊗	⊗	⊗	✓	✓	✓	✓	⊗	✓
TOC Group_1992	⊗	⊗	⊗	✓	✓	✓	✓	RCT	✓
Dunn_1991	✓	✓	⊗	✓	✓	✓	✓	RCT	✓
Kendig_1991	✓	✓	⊗	✓	✓	✓	✓	RCT	✓
Merritt_1991	✓	✓	✓	✓	⊗	⊗	✓	RCT	✓

그림 5. 선택문헌별 질평가 결과

라. 연구결과

1) 모든 원인 사망(all-cause mortality)

모든 원인 사망을 보고한 문헌은 13편(14개 증재군)으로 연구 대상자 수는 6,717명 (선택적 사용: 3,249명, 예방적 사용: 3,468명)이었다. 모든 원인 사망 발생률은 선택적 사용군에서 20.0%(651명), 예방적 사용군에서 16.0%(554명)이었다. 메타분석 결과, 미숙아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 모든 원인 사망 발생 위험이 1.28배 높게 나타났다(RR=1.28, 95% CI 1.07~1.54, I²=36%).

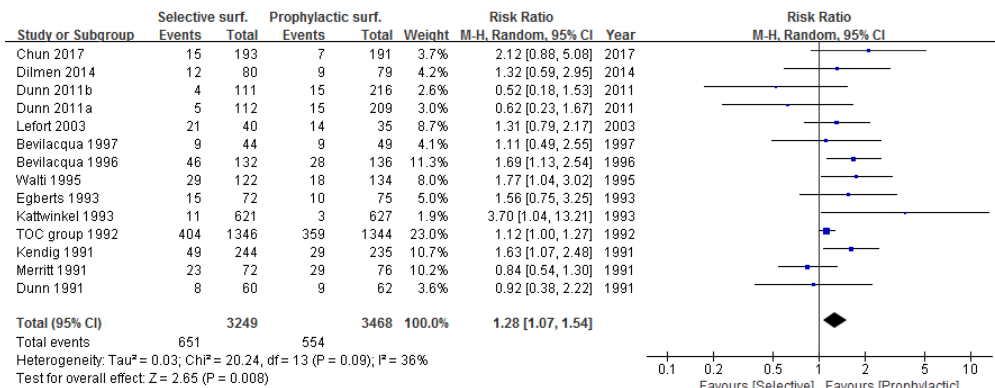


그림 6. Forest plot for all-cause mortality (선택적 사용 vs. 예방적 사용)

표 15. 모든 원인 사망 - 하위군 분석 요약

분류	문헌수 (중재법수)	Risk Ratio (Mental-Haenszel)	95% CI		I ²	유의성
연구유형						
1) RCT	12(13)	1.25	1.04	1.51	35%	S
2) NRS	1	2.12	0.88	5.08	NA	NS
출판연도						
1) ≥ 2001년	4(5)	1.13	0.73	1.76	32%	NS
2) ≤ 2000년	9	1.32	1.07	1.64	45%	S
임신나이						
1) ≥ 30주	3	1.28	0.89	1.84	45%	NS
2) < 30주	10(11)	1.29	1.01	1.63	33%	S
스테로이드						
1) ≥ 50%	3(4)	1.03	0.55	1.93	46%	NS
2) < 50%	10	1.31	1.09	1.59	38%	S
보조 호흡 방식						
1) CPAP	5(6)	1.31	0.89	1.92	35%	NS
2) no CPAP	8	1.24	1.01	1.53	36%	S

RCT, Randomized controlled trials; NRS, Non-randomized study; S, significant; NS, non-significant; CPAP, Continuous positive airway pressure

2) 기관지폐이형성증 혹은 모든 원인 사망

기관지폐이형성증 혹은 모든 원인 사망을 보고한 문헌은 모든 원인 사망과 BPD를 보고한 문헌은 9편으로 연구 대상자 수는 5,270명(선택적 사용: 2,631명, 예방적 사용: 2,639명)이었다. 기관지폐이형성증 혹은 모든 원인 사망 발생률은 선택적 사용군에서 47.7%(1,254명), 예방적 사용군에서 44.4%(1,172명)이었다. 메타분석 결과, 미국아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 신생아 사망 발생 위험은 1.04배 높게 나타났으나 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR=1.04, 95% CI 0.91~1.20, I²=58%).

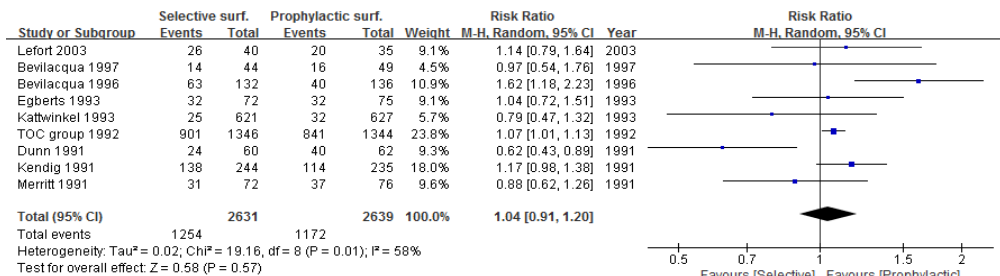


그림 7. Forest plot for bronchopulmonary dysplasia or all-cause mortality (선택적 사용 vs. 예방적 사용)

표 16. 기관지폐이형성증 혹은 모든 원인 사망 - 하위군 분석 요약

분류	문헌수 (중재법수)	Risk Ratio (Mental-Haenszel)	95% CI		I ²	유의성
출판연도						
1) ≥ 2001년	1	1.39	0.55	3.54	NA	NS
2) ≤ 2000년	8	1.17	1.03	1.33	66%	S
임신나이						
1) ≥ 30주	6	1.03	0.80	1.32	72%	NS
2) < 30주	3	1.07	1.01	1.13	0%	S
보조 호흡 방식						
1) CPAP	2	1.31	0.85	2.03	69%	NS
2) no CPAP	7	0.99	0.86	1.14	52%	NS

S, significant; NS, non-significant; CPAP, Continuous positive airway pressure

3) 신생아 사망(출생 이후 28일 이전 사망)

신생아 사망(출생 이후 28일 이전 사망)을 보고한 문헌은 10편으로 연구 대상자 수는 5,563명(선택적 사용: 2,773명, 예방적 사용: 2,790명)이었다. 신생아 사망률은 선택적 사용군에서 19.3%(534명), 예방적 사용군에서 15.5%(432명)이었다. 메타분석 결과, 미숙아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 신생아 사망 발생 위험은 1.33배 높게 나타났다(RR=1.33, 95% CI 1.10~1.60, I²=31%).

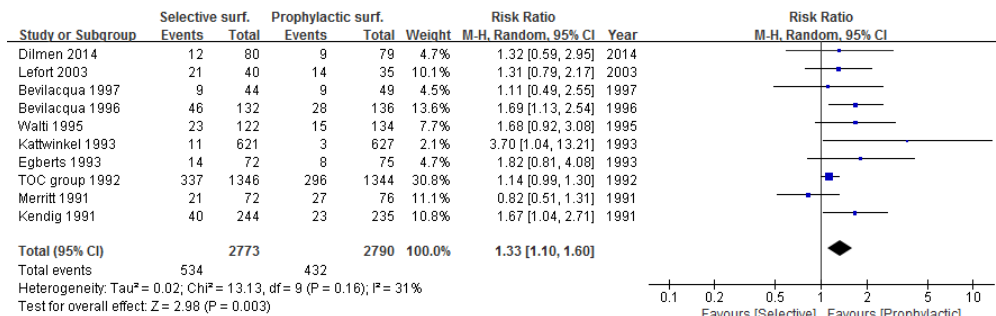


그림 8. Forest plot for neonatal death (선택적 사용 vs. 예방적 사용)

표 17. 신생아 사망 - 하위군 분석 요약

분류	문헌수 (중재법수)	Risk Ratio (Mental-Haenszel)	95% CI		I ²	유의성
출판연도						
1) ≥ 2001년	2	1.31	0.86	2.01	0	NS
2) ≤ 2000년	8	1.36	1.08	1.72	46%	S
임신나이						
1) ≥ 30주	3	1.29	0.90	1.84	43%	NS
2) < 30주	7	1.40	1.10	1.78	19%	S
보조 호흡 방식						
1) CPAP	3	1.39	0.87	2.23	0%	NS
2) no CPAP	7	1.34	1.07	1.70	50%	S

S, significant; NS, non-significant; CPAP, Continuous positive airway pressure

4) 퇴원 전 사망

퇴원 전 사망을 보고한 문헌은 4편으로 연구 대상자 수는 3,573명(선택적 사용: 1,784명, 예방적 사용: 1,789명)이었다. 퇴원 전 사망 발생률은 선택적 사용군에서 25.5%(455명), 예방적 사용군에서 21.5%(385명)이었다. 메타분석 결과, 미숙아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 퇴원 전 사망 발생 위험은 1.24배 높게 나타났으나 이는 통계적으로 유의한 차이는 아니었다(RR=1.24, 95% CI 0.95~1.63, I²=57%).

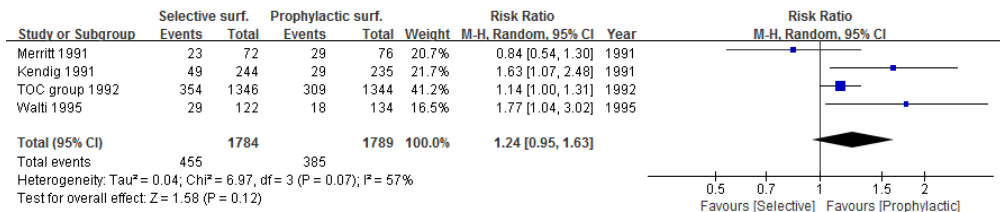


그림 9. Forest plot for death before discharges (선택적 사용 vs. 예방적 사용)

표 18. 퇴원 전 사망 - 하위군 분석 요약

분류	문헌수 (중재법수)	Risk Ratio (Mental-Haenszel)	95% CI		I ²	유의성
임신나이						
1) ≥ 30주	1	1.14	1.00	1.31	NA	NS
2) < 30주	4	1.32	0.91	1.93	52%	NS

NS, non-significant

5) 기관지폐이형성증(생후 28일 이상 산소 사용)

기관지폐이형성증(생후 28일 이상 산소 사용)을 보고한 문헌은 9편으로 연구 대상자 수는 5,164명(선택적 사용: 2,571명, 예방적 사용: 2,593명)이었다. 기관지폐이형성증 발생률은 선택적 사용군에서 26.0%(668명), 예방적 사용군에서 26.3%(682명)이었다. 메타분석 결과, 미숙아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 기관지폐이형성증 발생 위험은 13%가 더 낮았으나 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR=0.87, 95% CI 0.70~1.09, I²=54%).

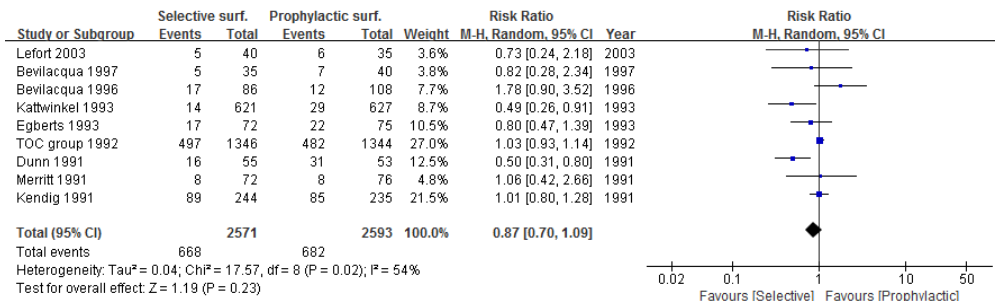


그림 10. Forest plot for bronchopulmonary dysplasia (선택적 사용 vs. 예방적 사용)

표 19. 기관지폐이형성증 - 하위군 분석 요약

분류	문헌수 (중재법수)	Risk Ratio (Mental-Haenszel)	95% CI	I ²	유의성
출판연도					
1) ≥ 2001년	1	0.73	0.24 2.18	NA	NS
2) ≤ 2000년	8	0.88	0.70 1.11	8	NS
임신나이					
1) ≥ 30주	3	0.77	0.45 1.33	65%	NS
2) < 30주	6	0.90	0.64 1.26	55%	NS
보조 호흡 방식					
1) CPAP	2	0.81	0.50 1.31	0%	NS
2) no CPAP	7	0.88	0.68 1.14	64%	NS

S, significant; NS, non-significant; CPAP, Continuous positive airway pressure

6) 기관지폐이형성증(생후 28일 이상 산소 사용) 혹은 신생아 사망

기관지폐이형성증(생후 28일 이상 산소 사용)과 신생아 사망을 동시에 보고한 문헌은 10편(11개 중재군)으로 연구 대상자 수는 5,836명(선택적 사용: 2,916명, 예방적 사용: 3,136명)이었다. 기관지폐이형성증 혹은 신생아 사망 발생률은 선택적 사용군에서

45.0%(1,312명), 예방적 사용군에서 39.7%(1,245명)이었다. 메타분석 결과, 미숙아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 기관지폐이형성증 혹은 신생아 사망 발생 위험이 1.16배 높은 것으로 나타났다(RR=1.16, 95% CI 1.03~1.30, I²=48%).

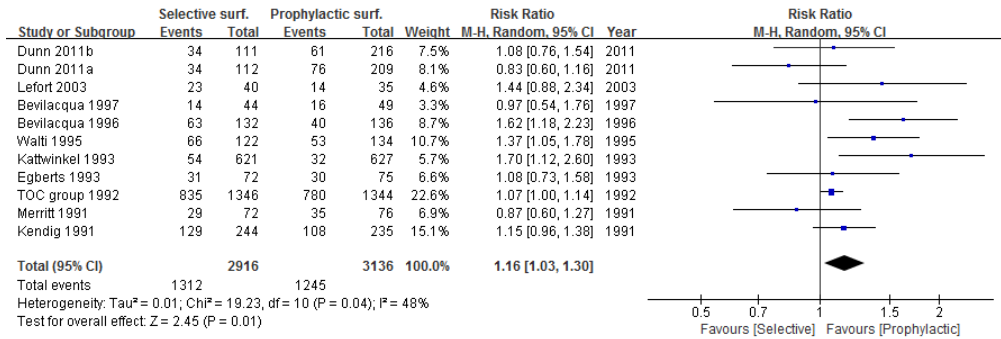


그림 11. Forest plot for bronchopulmonary dysplasia or neonatal death (선택적 사용 vs. 예방적 사용)

표 20. 기관지폐이형성증 혹은 신생아 사망 - 하위군 분석 요약

분류	문헌수 (중재법수)	Risk Ratio (Mental-Haenszel)	95% CI		I ²	유의성
출판연도						
1) ≥ 2001년	2(3)	1.05	0.79	1.40	42%	NS
2) ≤ 2000년	8	1.19	1.04	1.36	55%	S
임신나이						
1) ≥ 30주	3	1.30	0.94	1.81	67%	NS
2) < 30주	7(8)	1.13	0.97	1.31	43%	NS
스테로이드						
1) ≥ 50%	1(2)	0.95	0.73	1.22	11%	NS
2) < 50%	9	1.20	1.06	1.37	52%	S
보조 호흡 방식						
1) CPAP	3(4)	0.98	0.81	1.19	0%	NS
2) no CPAP	7	1.24	1.06	1.44	64%	S

S, significant; NS, non-significant; CPAP, Continuous positive airway pressure

7) 만성폐질환(월경후 나이 36주에 보충용 산소 사용)

만성폐질환(월경후 나이 36주에 보충용 산소 사용)을 보고한 문헌은 6편으로 연구 대상자 수는 1,129명(선택적 사용: 557명, 예방적 사용: 572명)이었다. 만성폐질환 발생률은 선택적 사용군에서 18.3%(102명), 예방적 사용군에서 15.4%(88명)이었다. 메타분석 결과, 미숙아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 만성폐질환 발생 위험이

1.22배 높은 것으로 나타났으나 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (RR=1.22, 95% CI 0.95~1.57, I²=0%).



그림 12. Forest plot for chronic lung disease (선택적 사용 vs. 예방적 사용)

표 21. 만성폐질환 - 하위군 분석 요약

분류	문헌수 (중재법수)	Risk Ratio (Mental-Haenszel)	95% CI	I ²	유의성
연구유형					
1) RCT	5	1.21	0.88 1.66	0%	NS
2) NRS	1	1.24	0.81 1.88	NA	NS
출판연도					
1) ≥ 2001년	2	1.21	0.81 1.81	0%	NS
2) ≤ 2000년	4	1.22	0.88 1.70	0%	NS
스테로이드 (대상자 중 50% 이상)					
1) ≥ 50%	2	1.21	0.81 1.81	0%	NS
2) < 50%	4	1.22	0.88 1.70	0%	NS
보조 호흡 방식					
1) CPAP	3	0.83	0.43 1.60	0%	NS
2) no CPAP	3	1.30	0.99 1.72	0%	NS

RCT, Randomized controlled trials; NRS, Non-randomized study; S, significant; NS, non-significant; CPAP, Continuous positive airway pressure

8) 만성폐질환(월경후 나이36주에 보충용 산소 사용) 혹은 신생아 사망

만성폐질환(월경후 나이 36주에 보충용 산소 사용)과 신생아 사망을 동시에 보고한 문헌은 4편으로 연구 대상자 수는 880명(선택적 사용: 431명, 예방적 사용: 449명)이었다. 만성폐질환 혹은 신생아 사망 발생률은 선택적 사용군에서 33.6%(145명), 예방적 사용군에서 26.5%(119명)이었다. 메타분석 결과, 미숙아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 만성폐질환 혹은 신생아 사망 발생 위험이 1.30배 높은 것으로 나타났다 (RR=1.30, 95% CI 1.07~1.58, I²=0%).

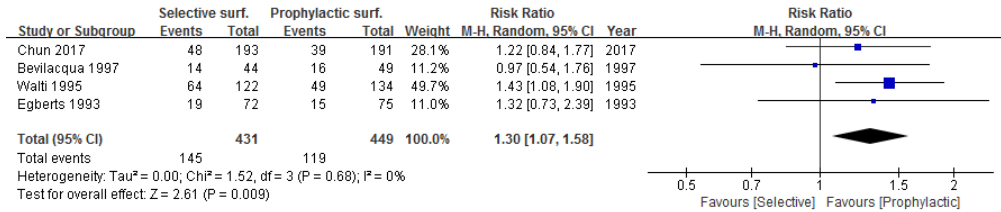


그림 13. Forest plot for chronic lung disease or neonatal death (선택적 사용 vs. 예방적 사용)

9) 모든 종류의 공기누출 장애

모든 종류의 공기누출 장애를 보고한 문헌은 2편으로 연구 대상자 수는 2,783명(선택적 사용: 1,390명, 예방적 사용: 1,393명)이었다. 모든 종류의 공기누출 장애 발생률은 선택적 사용군에서 11.9%(145명), 예방적 사용군에서 9.5%(119명)이었다. 메타분석 결과, 미숙아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 모든 종류의 공기누출 장애 발생 위험이 1.15배 높은 것으로 나타났으나 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR=1.15, 95% CI 0.70~1.90, I²=26%).

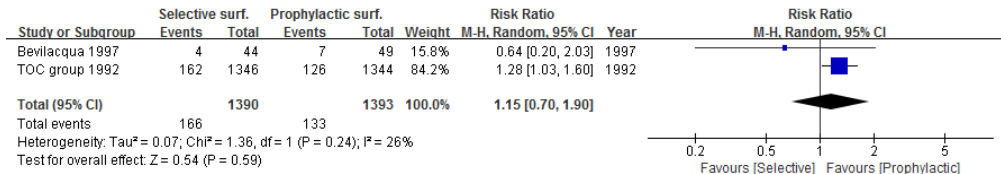


그림 14. Forest plot for air leak (선택적 사용 vs. 예방적 사용)

10) 기흉

기흉을 보고한 문헌은 12편(13개 중재군)으로 연구 대상자 수는 6,623명(선택적 사용: 3,204명, 예방적 사용: 3,419명)이었다. 기흉 발생률은 선택적 사용군에서 10.5%(336명), 예방적 사용군에서 7.7%(263명)에서 발생하였다. 메타분석 결과, 미숙아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 기흉 발생 위험이 1.22배 높은 것으로 나타났으나 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR=1.22, 95% CI 0.86~1.73, I²=50%).

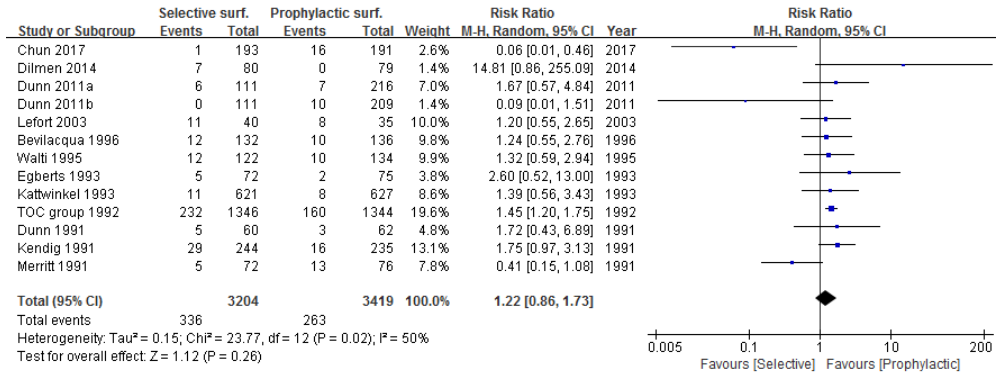


그림 15. Forest plot for pneumothorax (선택적 사용 vs. 예방적 사용)

표 22. 기흉 - 하위군 분석 요약

분류	문헌수 (중재법수)	Risk Ratio (Mental-Haenszel)	95% CI		I ²	유의성
연구유형						
1) RCT	11(12)	1.35	1.04	1.75	22%	S
2) NRS	1	0.06	0.01	0.46	NA	NS
출판연도						
1) ≥ 2001년	4(5)	0.74	0.18	3.04	75%	NS
2) ≤ 2000년	8	1.39	1.13	1.72	8%	S
임신나이						
1) ≥ 30주	2	1.35	0.74	2.46	0%	NS
2) < 30주	10(11)	1.17	0.76	1.79	56%	NS
스테로이드						
1) ≥ 50%	3(4)	0.60	0.06	5.97	80%	NS
2) < 50%	9	1.40	1.20	1.65	0%	S
보조 호흡 방식						
1) CPAP	4(5)	0.84	0.15	4.78	76%	NS
2) no CPAP	8	1.39	1.17	1.65	2%	S

RCT, Randomized controlled trials; NRS, Non-randomized study; S, significant; NS, non-significant; CPAP, Continuous positive airway pressure

11) 폐기종

폐기종을 보고한 문헌은 5편으로 연구 대상자 수는 1,933명(선택적 사용: 957명, 예방적 사용: 976명)이었다. 폐기종 발생률은 선택적 사용군에서 4.5%(43명), 예방적 사용군에서 4.0%(39명)에서 발생하였다. 메타분석 결과, 미숙아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 폐기종 발생 위험이 1.20배 높은 것으로 나타났으나 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR=1.20, 95% CI 0.61~2.35, I²=45%).

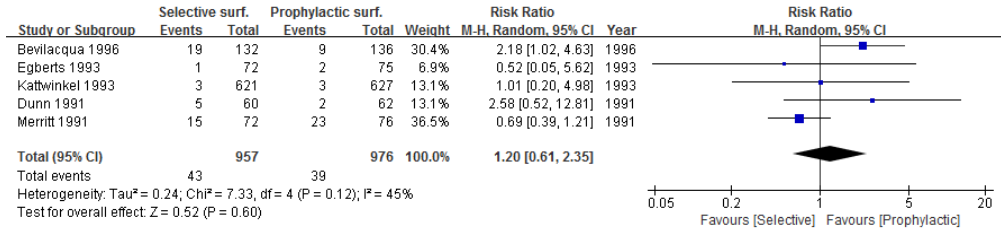


그림 16. Forest plot for emphysema (선택적 사용 vs. 예방적 사용)

12) 폐출혈

폐출혈을 보고한 문헌은 7편으로 연구 대상자 수는 4,788명(선택적 사용: 2,615명, 예방적 사용: 2,820명)이었다. 폐출혈 발생률은 선택적 사용군에서 4.5%(118명), 예방적 사용군에서 5.0%(140명)이었다. 메타분석 결과, 미숙아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 폐기종 발생 위험이 11% 감소하는 것으로 나타났으나 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR=0.89, 95% CI 0.70~1.13, I²=0%).

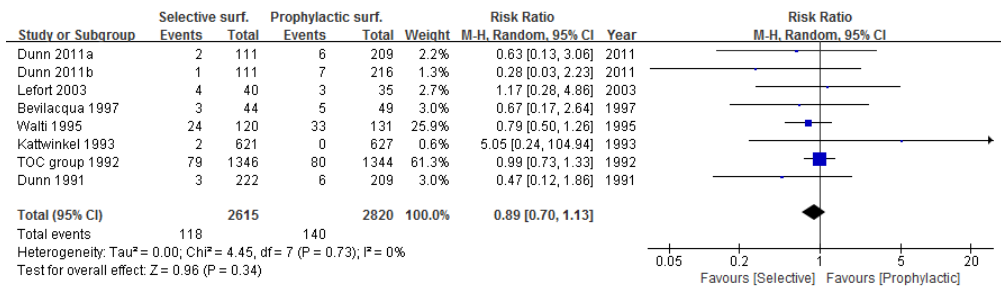


그림 17. Forest plot for pulmonary hemorrhage (선택적 사용 vs. 예방적 사용)

13) 동맥관 개존증

동맥관 개존증을 보고한 문헌은 11편으로 연구 대상자 수는 4,788명(선택적 사용: 1,857명, 예방적 사용: 2,070명)이었다. 동맥관 개존증 발생률이 선택적 사용군에서 33.6%(624명), 예방적 사용군에서 33.4%(691명)이었다. 메타분석 결과, 미숙아에서 예방적 사용군과 선택적 사용군에서 동맥관 개존증 발생 위험이 동일하게 나타났으며 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR=1.00, 95% CI 0.89~1.13, I²=44%).

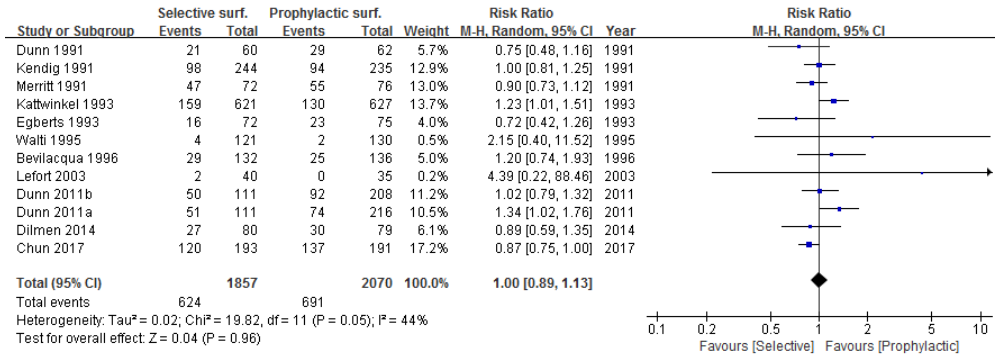


그림 18. Forest plot for PDA (선택적 사용 vs. 예방적 사용)

표 23. 동맥관 개존증 - 하위군 분석 요약

분류	문헌수 (중재법수)	Risk Ratio (Mental-Haenszel)	95% CI		I ²	유의성
연구유형						
1) RCT	10(11)	1.04	0.92	1.17	30%	NS
2) NRS	1	0.87	0.75	1.00	NA	NS
출판연도						
1) ≥ 2001년	4(5)	1.02	0.82	1.25	58%	NS
2) ≤ 2000년	7	1.00	0.85	1.17	37%	NS
임신나이						
1) ≥ 30주	3	1.25	1.02	1.53	0%	S
2) < 30주	8(9)	0.96	0.86	1.08	32%	NS
스테로이드						
1) ≥ 50%	3(4)	1.01	0.82	1.24	64%	NS
2) < 50%	8	1.00	0.86	1.18	34%	S
보조 호흡 방식						
1) CPAP	4(5)	0.98	0.81	1.18	56%	NS
2) no CPAP	7	1.03	0.87	1.21	34%	NS

RCT, Randomized controlled trials; NRS, Non-randomized study; S, significant; NS, non-significant; CPAP, Continuous positive airway pressure

14) 폐혈증

폐혈증을 보고한 문헌은 5편으로 연구 대상자 수는 2,141명(선택적 사용: 1,062명, 예방적 사용: 1,079명)이었다. 폐혈증 발생률은 선택적 사용군에서 32.0%(111명), 예방적 사용군에서 31.9%(99명)이었다. 메타분석 결과, 미국아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 폐혈증 발생 위험이 1.14배 증가하는 것으로 나타났으나 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR=1.14, 95% CI 0.89~1.48, I²=0%).

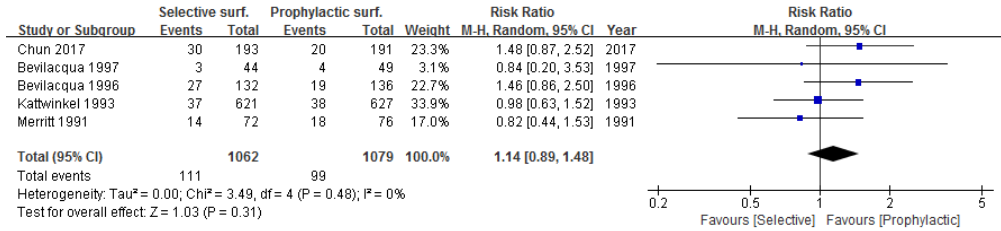


그림 19. Forest plot for sepsis (선택적 사용 vs. 예방적 사용)

15) 신생아 괴사성장염

신생아 괴사성장염을 보고한 문헌은 10편(11개 증재군)으로 연구 대상자 수는 6,471명(선택적 사용: 3,130명, 예방적 사용: 3,341명)이었다. 신생아 괴사성장염 발생률은 선택적 사용군에서 6.6%(208명), 예방적 사용군에서 5.9%(198명)이었다. 메타분석 결과, 미숙아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 신생아 괴사성장염 발생 위험이 1.14배 증가하는 것으로 나타났으나 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (RR=1.14, 95% CI 0.94~1.38, I²=0%).

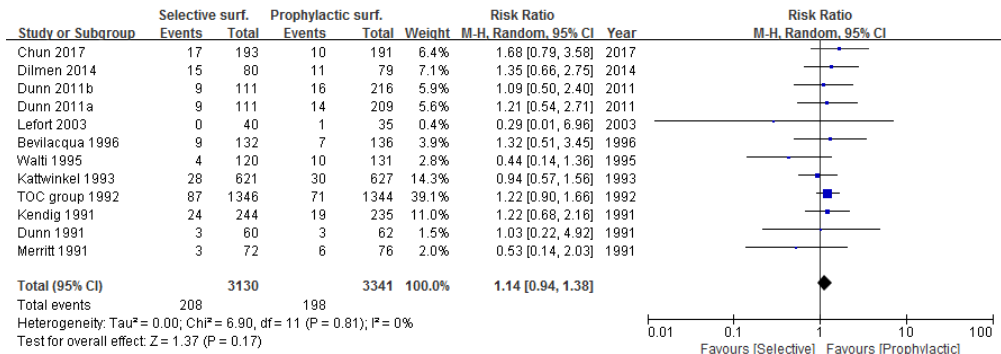


그림 20. Forest plot for NEC (선택적 사용 vs. 예방적 사용)

16) 신생아 괴사성장염 ≥ stage 2

2단계 이상의 신생아 괴사성장염 발생을 보고한 문헌은 3편(4개 증재군)으로 연구 대상자 수는 3,720명(선택적 사용: 1,761명, 예방적 사용: 1,959명)이었다. 2단계 이상의 신생아 괴사성장염 발생률은 선택적 사용군에서 4.8%(84명), 예방적 사용군에서 4.1%(80명)이었다. 메타분석 결과, 미숙아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서

2단계 이상의 신생아 괴사성장염 발생 위험이 1.17배 증가하는 것으로 나타났으나 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR=1.17, 95% CI 0.86~1.58, I²=0%).

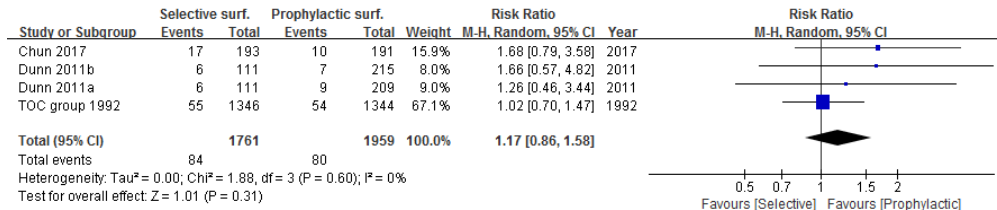


그림 21. Forest plot for NEC ≥ 2 (선택적 사용 vs. 예방적 사용)

17) 뇌실내출혈

뇌실내출혈 발생을 보고한 문헌은 12편(13개 증재군)으로 연구 대상자 수는 3,905명 (선택적 사용: 1,851명, 예방적 사용: 2,054명)이었다. 뇌실내출혈 발생률은 선택적 사용군에서 4.5%(84명), 예방적 사용군에서 3.9%(80명)이었다. 메타분석 결과, 미숙아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 뇌실내출혈 발생 위험이 1.05배 증가하는 것으로 나타났으나 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR=1.05, 95% CI 0.95~1.17, I²=0%).

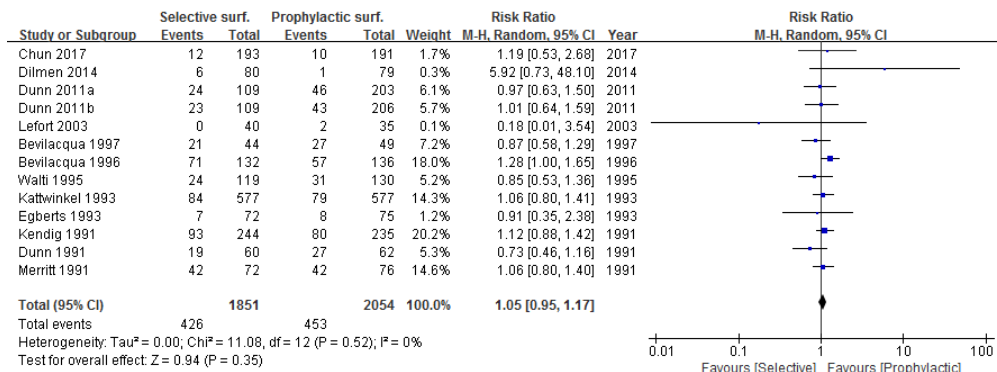


그림 22. Forest plot for Intraventricular hemorrhage (선택적 사용 vs. 예방적 사용)

18) 뇌실내출혈 ≥ stage 3

3단계 이상의 중증의 뇌실내출혈을 보고한 문헌은 9편(10개 증재군)으로 연구 대상자 수는 3,905명(선택적 사용: 1,159명, 예방적 사용: 1,366명)이었다. 3단계 이상의 뇌실

내출혈 발생률은 선택적 사용군에서 18.1%(210명), 예방적 사용군에서 15.3%(209명)이었다. 메타분석 결과, 미국아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 3단계 이상의 뇌실내출혈 발생 위험이 1.12배 증가하는 것으로 나타났으나 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR=1.12, 95% CI 0.97~1.29, I²=0%).

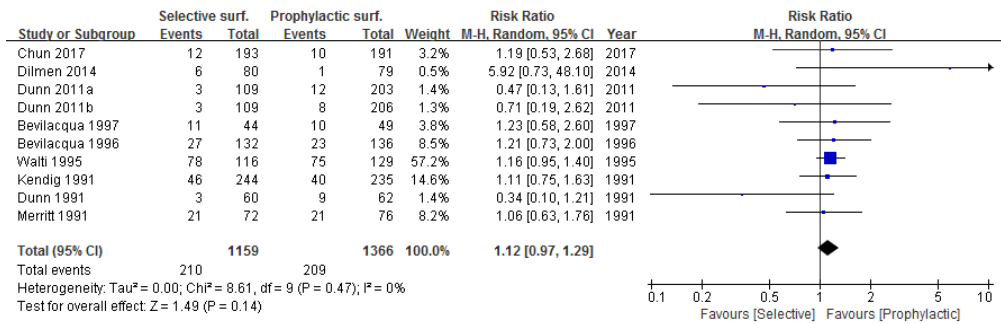


그림 23. Forest plot for Intraventricular hemorrhage ≥ stage 3 (선택적 사용 vs. 예방적 사용)

표 24. 뇌실내출혈 ≥ stage 3 - 하위군 분석 요약

분류	문헌수 (중재법수)	Risk Ratio (Mental-Haenszel)	95% CI	I ²	유의성
연구유형					
1) RCT	8(9)	1.10	0.93 1.31	7%	NS
2) NRS	1	1.19	0.53 2.68	NA	NS
출판연도					
1) ≥ 2001년	3(4)	1.00	0.46 2.18	36%	NS
2) ≤ 2000년	6	1.13	0.97 1.31	0%	NS
임신나이					
1) ≥ 30주	1	1.16	0.95 1.40	NA	NS
2) < 30주	8(9)	1.07	0.85 1.34	3%	NS
스테로이드					
1) ≥ 50%	3(4)	1.00	0.46 2.18	36%	NS
2) < 50%	6	1.13	0.97 1.31	0%	NS
보조 호흡 방식					
1) CPAP	4(5)	1.06	0.63 1.80	18%	NS
2) no CPAP	5	1.12	0.96 1.31	0%	NS

RCT, Randomized controlled trials; NRS, Non-randomized study; S, significant; NS, non-significant; CPAP, Continuous positive airway pressure

19) 뇌실주위 백질연화증

뇌실주위 백질연화증을 보고한 문헌은 6편(7개 중재군)으로 연구 대상자 수는 2,682명(선택적 사용: 1,239명, 예방적 사용: 1,443명)이었다. 뇌실주위 백질연화증 발생률은 선택적 사용군에서 3.8%(47명), 예방적 사용군에서 3.8%(55명)이었다. 메타분석 결과, 미숙아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 뇌실주위 백질연화증 발생 위험이 9% 감소하는 것으로 나타났으나 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR=0.91, 95% CI 0.42~1.98, I²=66%).

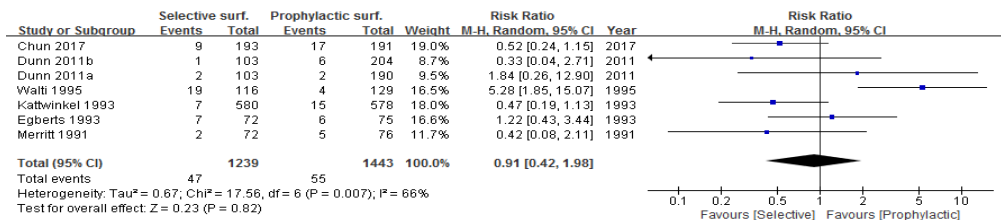


그림 24. Forest plot for PVL (선택적 사용 vs. 예방적 사용)

20) 미숙아 망막증

미숙아 망막증을 보고한 문헌은 12편(13개 중재군)으로 연구 대상자 수는 6,153명(선택적 사용: 2,976명, 예방적 사용: 3,177명)이었다. 미숙아 망막증 발생률은 선택적 사용군에서 8.3%(247명), 예방적 사용군에서 10.1%(322명)이었다. 메타분석 결과, 미숙아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 미숙아망막증 발생 위험이 8% 감소하는 것으로 나타났으나 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR=0.92, 95% CI 0.71~1.18, I²=51%).

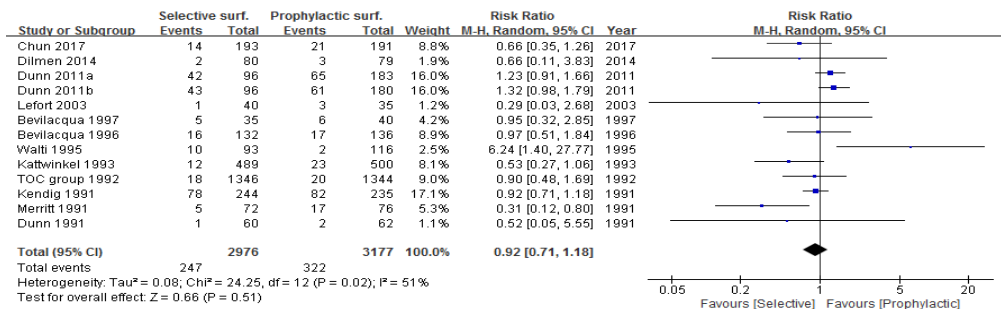


그림 25. Forest plot for ROP (선택적 사용 vs. 예방적 사용)

21) 미숙아 망막증 ≥ stage 3

3단계 이상의 미숙아 망막증을 보고한 문헌은 4편(5개 증재군)으로 연구 대상자 수는 6,153명(선택적 사용: 893명, 예방적 사용: 1078명)이었다. 3단계 이상의 미숙아 망막증 발생률은 선택적 사용군에서 2.9%(26명), 예방적 사용군에서 2.4%(26명)이었다. 메타분석 결과, 미숙아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 3단계 이상의 미숙아망막증 발생 위험이 1.35배 증가하는 것으로 나타났으나 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR=1.35, 95% CI 0.79~2.30, I²=0%).

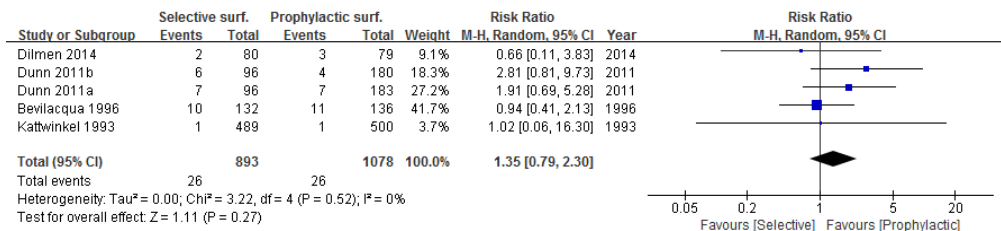


그림 26. Forest plot for ROP ≥ stage 3(선택적 사용 vs. 예방적 사용)

22) 폐동맥고혈압

폐동맥고혈압 발생을 보고한 문헌은 1편으로 연구 대상자 수는 1,248명(선택적 사용: 621명, 예방적 사용: 627명)이었다. 폐동맥고혈압 발생률은 선택적 사용군에서 2.9%(26명), 예방적 사용군에서 2.4%(26명)이었다. 미숙아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 폐동맥고혈압 발생 위험이 4.04배 증가하는 것으로 나타났으나 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR=4.04, 95% CI 0.45~36.03, I²=NA).

23) 폐렴

폐렴 발생을 보고한 문헌은 4편으로 연구 대상자 수는 3,181명(선택적 사용: 1,585명, 예방적 사용: 1,596명)이었다. 폐렴 발생률은 선택적 사용군에서 8.5%(135명), 예방적 사용군에서 8.9%(142명)이었다. 미숙아에서 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 폐렴 발생 위험이 0.99배 증가하는 것으로 나타났으나 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR=0.99, 95% CI 0.59~1.65, I²=48%).

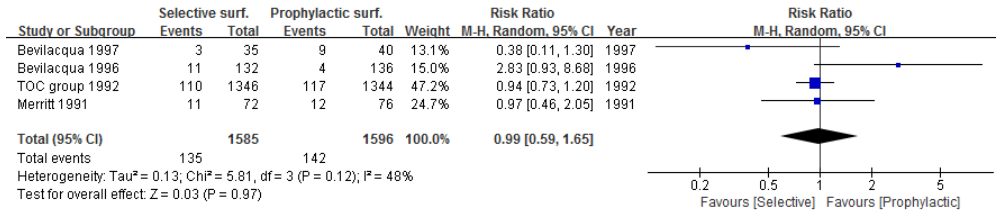


그림 27. Forest plot for pneumonia(선택적 사용 vs. 예방적 사용)

마. 추적관찰 연구

본 연구에서 추적관찰 연구가 3편 포함되었다. 포함된 연구는 Merritt 등(1991)의 연구대상을 출생부터 1년 시점까지 추적관찰한 Vaucher(1993) 연구, TOC group의 연구대상을 출생부터 2년 시점까지 추적관찰한 Pennefather(1996) 연구, Kendig 등(1991)이 수행한 임상 시험에 등록된 대상을 학령기 연령(4.5~8세)까지 추적관찰한 Sinkin(1998)연구이다.

Vaucher 등(1993)는 Merritt 등(1991)의 임상시험에 등록된 영아들의 보정 연령 12개월 시점에서 성장, 신경학적 결과 및 발달 결과를 비교하였다.

연구 등록 영아들은 임신나이 38주인 150명의 신생아들로 63명이 폐표면활성제를 예방적으로, 57명이 치료적으로 투여 받았으며, 30명이 위약(공기)을 투여 받았다. 이 중 5명(위약군 4명 및 예방적 투여군 1명)의 영아들이 1세 전에 사망했다. 따라서 12개월 조정 연령에서 145명이 생존했으며, 이들은 각각 위약군 27명, 예방적 투여군 61명 및 치료적 투여군 57명이었다.

신생아 결과에서 두개내출혈(ICH), 뇌실 확장(ventricular dilation), 뇌실주위 백질연화증(PVL), 출혈 후 뇌수종 및 망막증의 중증도 및 발생률에서 모든 군에서 유의한 차이는 없었다. 만성폐질환은 전체 대상자의 33%에서 나타났으며, 치료적 투여군보다 예방적 투여군에서 더 많았다(44% vs. 19%, p=0.006). 만성폐질환을 가진 영아들은 통계적으로 유의하게 출생 시에 더 작고(934±206 g vs. 1120±273 g, p<0.0001), 성숙도가 더 낮았으며(27.1±1.6 vs. 27.8±1.7주, p=0.026), 두개내출혈(63% vs. 43%, p=0.04), 미숙아 망막증(53% vs. 33%, p=0.03)이 있을 가능성이 더 높았다.

두 기관의 위약군, 예방적 투여군 및 치료적 투여군에서 성장, 신경 감각 및 신경학적 결과는 유사했다. 20%에서 뇌성 마비가 발생했으며, 비정상적인 음색, 비대칭 또는 뇌성 마비의 발병률은 3군에서 유사했다. 5명의 영아들(3.5%)에게 시각 장애가 있었다.

발달 평가(Knobloch-Gesell Screen or Bayley Scales)는 샌디에고 영아들의 79%(61/77)에서 평균 12.3 ± 1.7 개월(median 13.0개월)에 수행되었다. Knobloch-Gesell Screen 또는 Bayley Scales의 결과를 종합하여 평가한 결과, 군 간의 유의한 차이는 없었다. 그러나 예방적 투여군에서 호흡곤란 증후군 발병 후 폐표면활성제를 투여한 군에 비해 Bayley Scales에서 평균 정신 및 운동 점수가 낮았다(MDI: 78 vs. 96, $p=0.02$, PDI: 73 vs. 87, $p=0.04$).

만성폐질환을 가진 영아들은 만성폐질환이 없는 영아들에 비해 비슷한 정신 점수(MDI: 81 ± 24 vs 92 ± 20 ; not significant)를 보였으나, Bayley 운동 점수는 더 낮았다(PDI: 70 ± 18 vs 87 ± 21 ; $p=0.005$).

Pennefather(1996)는 다기관 Open study of infants at high risk of or with respiratory insufficiency - the role of surfactant(OSIRIS) 임상 시험에서 184명의 생존자 중 181명에 대하여 약 2세 시점에서 생존율, 미숙아 망막증 발생 결과를 보고하였다.

2세까지의 생존율은 예방적 사용군에서 67.5%(102/151), 치료적 사용군에서 58.2%(82/141)로 예방적 사용군에서 더 높게 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.17$). 고도 근시와 관련 있는 arcade 혈관 증식에서 망막 박리에 이르는 미숙아 망막증이 발생한 영아는 총 10명이었다. 예방적 사용군에서 미숙아 망막증의 발생률은 4.0%(4/100)로, 치료적 사용군 7.4%(6/81)로 치료적 사용군에서 비해 더 낮게 나타났지만 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.35$). 예방적 사용군에서 임신나이 23주에 태어난 신생아 중 생존자 3명 중 2명이 간질성 미숙아망막증(cicatricial ROP)이 발생하였다. 치료적 사용군에서 임신나이 23주에 태어난 신생아는 생존하지 못하였다. 임신나이 24-29주 출생한 미숙아의 미숙아 망막증 발생률은 치료적 사용군에서 3배 더 높았지만 통계적으로 유의하지는 않았다.

Sinkin(1998)은 Kendig(1991)의 임상 시험에 등록된 4.5세에서 8세 사이의 아동들에 대한 폐 및 신경 발달 결과를 보고했다.

추적관찰 평가에는 건강 평가 설문지, 폐활량 측정, 88% 포화도 검사, 신경학적 검사, McCarthy 아동 능력 척도(MSCA) 및 Conners의 학부모 평가 척도-48이 포함되었다. 연구에 등록된 192명의 아동들 중 154명이 생존하였고, 이 중 148명이 최종 분석 대상자에 포함되었다.

폐 관련 결과에서 비정상적인 폐 병력은 총 45명(30%)에서 발견되었으며, 이 중 예방적

사용군에서 16명(22%), 치료적 사용군에서 29명(39%)이었다. 생후 28일째에 예방적 투여군의 46%(34/73), 치료적 투여군의 44%(33/75)에서 산소가 요구된다고 진단받았으며, 월경후 나이 36주 시점에서는 예방적 투여군의 8%(6/73), 치료적 투여군의 20%(15/75)에서 여전히 산소가 필요했다.

신생아실에서 퇴원한 후 폐질환을 경험한 아동은 예방적 투여군 29명, 치료적 투여군 36명이었다. 폐렴으로 재입원한 아동은 예방적 투여군 12명(16%), 치료적 투여군 21명(28%)이었으며, 천식 병력이 있는 아동은 예방적 투여군 11명(15%), 치료적 투여군 19명(25%)이었다. 폐 기능은 81명의 소아에서 평가되었으며, 예방적 투여군에서 29명(78%), 치료적 투여군에서 33명(75%)이 비정상적으로 판단되었다.

MSCA, Conners의 학부모 평가 척도-48, 신경학 검사, 학교에서 받은 교육 서비스 또는 평균 이하의 학업 수행 능력에 대한 교사 평가 결과에서 두 군 간에 유의한 차이는 보이지 않았다.

신경학적 검사 결과에서 뇌성마비를 가진 아동은 예방적 투여군 8명(11.0%), 치료적 투여군 7명(9.3%)이었다. 70 미만의 평균 인지기능지수(GCI)를 나타낸 아동들은 예방적 투여군 13명(18%), 치료적 투여군 15명(20%)으로 유사했다.

교육 결과에서 추가 또는 특수 교육 서비스를 받는 아동, 평균보다 낮은 학업 성취도를 보인다고 평가된 아동 및 특수 교육 수업을 받는 아동의 군 간에 유의한 차이는 없었다. 주관적인 교사의 학업 성적 평점 또한 예방적 투여군 2.54, 치료적 투여군 2.44로 군 간에 차이가 없었다.

바. 메타 회귀분석

메타 회귀분석은 연구수준의 공변량에 대한 연구 요약추정치의 회귀분석이다. 설명변수 x 가 중재효과의 크기에 영향을 미칠 수 있는 연구의 특성을 반영하는데, 본 연구에서는 임신나이, 출생체중, 산전 스테로이드 사용율과 같은 기저특성을 이용하여 모든 원인 사망에 미치는 영향을 파악하고자 하였다.

임신나이를 주요 특성으로 분석한 결과, 임신기간이 늘어날수록 사망률이 높아지는 것으로 나타났으나 31주 시점에 나타난 이상치의 영향으로 추정되어 해당 연구(Kattwinkel 등, 2000)를 배제하고 메타회귀분석을 수행한 결과, 임신나이가 길어질수록 모든 원인 사망률이 낮아지는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

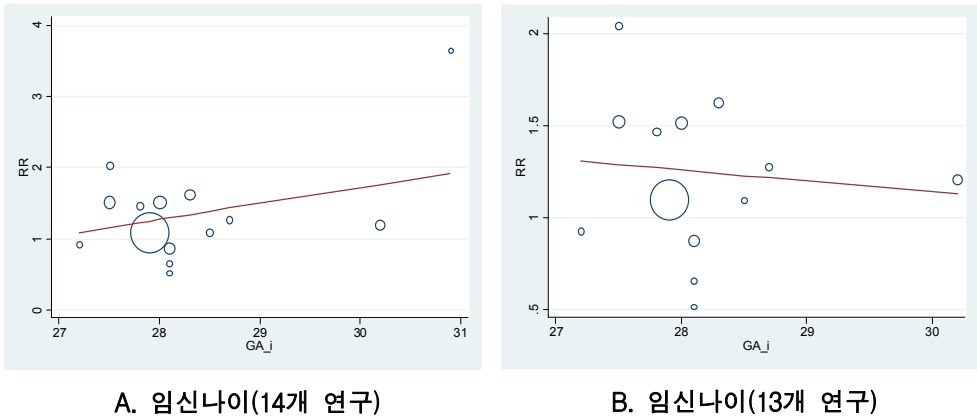


그림 28. 임신나이에 따른 모든 원인 사망률 차이에 대한 메타 회귀분석 결과

출생체중을 주요 특성으로 분석한 결과, 출생체중이 늘어날수록 사망률이 높아지는 것으로 나타났으나 1,600 g 에 나타난 이상치(outlier)의 영향으로 추정되어 해당 연구 (Kattwinkel 등, 2000)를 배제하고 메타회귀분석을 재수행한 경우에는, 출생체중이 늘어날수록 사망률이 낮아지는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

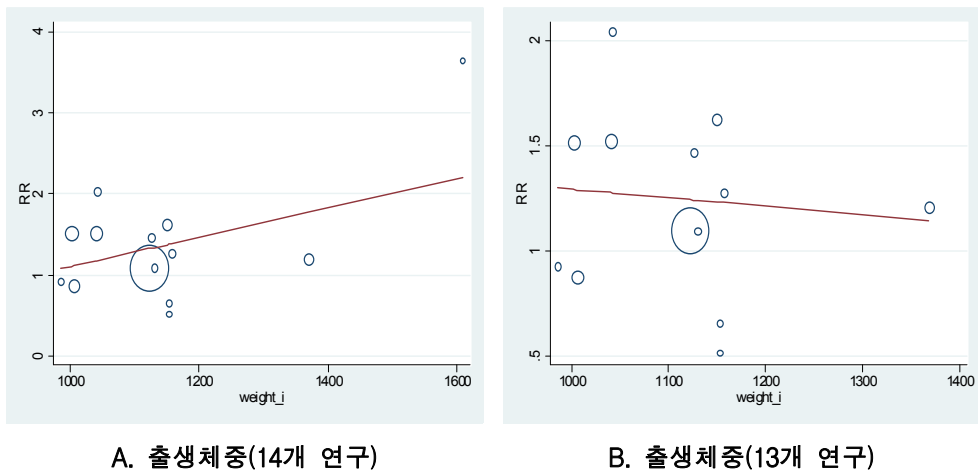


그림 29. 출생체중에 따른 모든 원인 사망률 차이에 대한 메타 회귀분석 결과

스테로이드 사용률을 보고한 문헌은 14편중 스테로이드 사용률을 보고한 11편 문헌을 이용하여 메타 회귀분석을 수행한 결과, 스테로이드 사용률이 높을수록 사망률이 줄어드는 경향으로 나타났지만 이는 통계적으로 유의하지는 않았다.

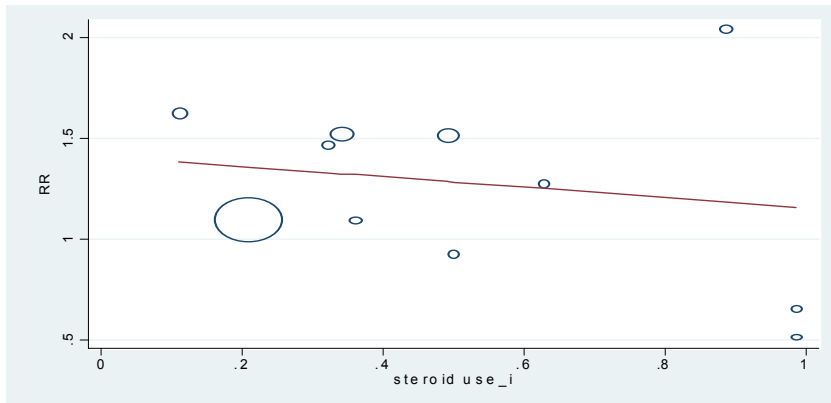
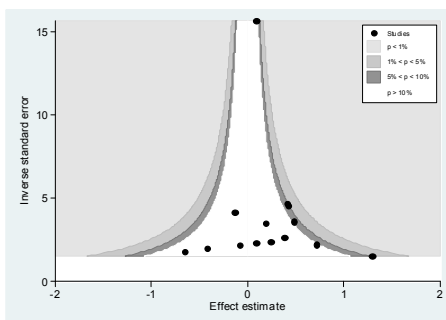


그림 30. 스테로이드 사용률에 따른 모든 원인 사망률 차이에 대한 메타 회귀분석 결과

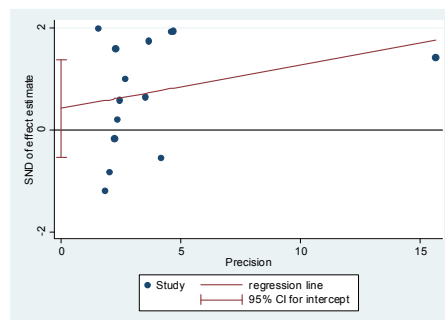
임신나이, 출생체중, 스테로이드 사용률을 반영하여 메타 회귀분석한 결과, 모든 결과에서 임신나이가 많을수록, 출생체중이 높을수록, 스테로이드 사용률이 많을수록 사망률이 낮아지는 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지 않았다.

사. 출판비돌림

모든 원인 사망률에 대한 출판 비돌림 가능성에 대한 Contour-enhanced funnel plot 결과 통계적 유의성이 높은 곳에서 양측 모두 결측이 되었기 때문에 funnel plot의 비대칭이 출판비돌림에 의한 것이라고 단정할 수 없었다. Egger test에서도 소규모 연구 영향의 가능성이 유의하지 않은 것으로 나타났다(p=0.364).



A. Contour enhanced funnel plot



B. Egger test

그림 31. 출판 비돌림 검토 결과

2. 한국신생아네트워크(KNN) 레지스트리 분석결과

2.1. 대상자 선정

2013년 ~ 2015년 KNN에 등록된 신생아 중 폐표면활성제의 예방적 사용의 급여기준에 해당하는 출생체중 1,250 g 이하 또는 임신나이 30주 미만의 미숙아는 4,607명이었다. 이 중 심각한 선천성 기형아 154명을 제외한 최종 분석대상자는 4,453명이었다. 이 중 폐표면활성제의 선택적 사용자는 1,286명, 예방적 사용자는 3,167명이었다. 4,453명의 기저특성을 고려하여 성향점수를 이용한 층화-매칭을 시행하였다. 층화-매칭 대상자는 각각 1,027명으로 매칭률이 80%였다. 대상자 선정흐름도는 아래 그림과 같다.

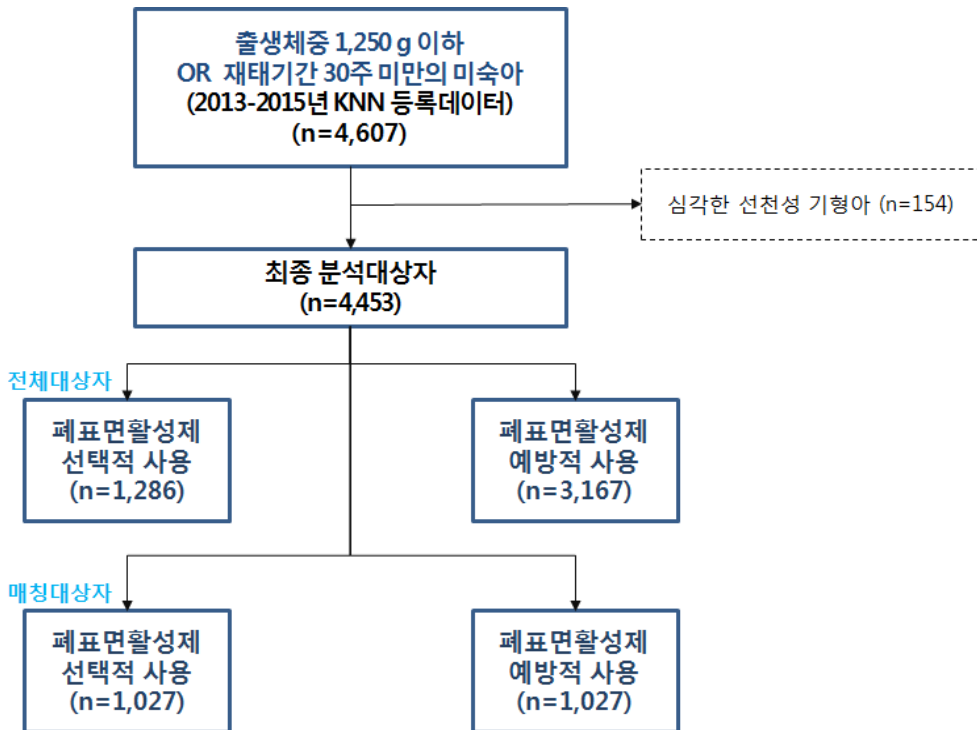


그림 32. 연구 대상자 선정흐름도

2.2. 미숙아 폐표면활성제 사용에 따른 대상자 특성

가. 연구대상자의 기저특성

전체 대상자에서 남자 분포는 선택적 사용군 616명(47.9%), 예방적 사용군은 1,643명(51.9%)이었다. 평균 출생체중은 선택적 사용군이 1,083.8 g (± 215.0), 예방적 사용군이 943.6 g (± 265.3)으로 두 군간 표준화 차이(STD, Standardized difference)값이 58.1%로 차이가 있었고, 평균 임신나이도 선택적 사용군이 29.3주(± 2.6), 예방적 사용군이 27.2주(± 2.2)로 두 군간 차이가 있었다(STD 88.5%). 또한, 폐표면활성제의 사용횟수, 투여시간 등 폐표면활성제 관련 특성과 아프가 점수, 초기 소생술 필요여부도 두 군간 차이가 있었다. 특히 폐표면활성제의 평균 사용횟수는 선택적 사용군 평균에서 0.86회로 예방적 사용군의 평균 1.34회에 비해서 적었고 전혀 투여를 하지 않은 경우도 30.8%이었다.

이러한 기저특성의 차이의 균형을 이루기 위해 성향점수 층화-매칭을 수행하였고, 매칭 결과 분석된 대상자에서의 출생체중, 임신나이, 아프가 점수 등은 두 군간 표준화 차이값이 10%미만으로 차이가 없었다. 하지만, 층화-매칭을 수행하여도 폐표면활성제 사용방법에 따라 두 군을 분류하였기 때문에 폐표면활성제 사용횟수, 투여시간, 사용장소 관련 특성은 두 군간 차이가 있는 것으로 나타났다. 또한, 초기 소생술 필요여부도 폐표면활성제를 사용을 하려면 기관삽관이 필요하기 때문에 두 군간 차이를 보였다. 이러한 기저특성의 차이가 나는 부분은 추후 보정을 수행하였다. 자세한 내용은 <표 25>와 같다.

나. 연구대상자의 산모특성

전체 대상자의 산전 스테로이드 사용률은 선택적 사용군 73.5% 그 중 완료된 미숙아에서는 48.8%이었고, 예방적 사용군은 79.0% 그 중 완료된 미숙아에서는 45.1%로 산전 스테로이드 사용에서 두 군간 차이가 있었다(STD 13.1%). 분만방식은 제왕절개율이 선택적 사용군에서 75.1%, 예방적 사용군에서 74.5%로 두 군간 차이가 없었으나, 신생아중환자실을 이용한 미숙아 특성상 정상분만과는 달리 제왕절개 비율이 높았다. 산모특성 중 조기 양막파수와 조직학적 용모양막염은 두 군간 표준화 차이 값이 19.9%와 36.0%로 두 군간 차이가 있었다.

이러한 기저특성을 층화-매칭한 미숙아의 산모 특성은 산전 스테로이드 사용, 산전 스테로이드 완료, 분만방식, 조기 양막파수 등에서 표준화 차이값이 10% 미만으로 균형을 이뤘으며, 조직학적 용모양막염만 13.5%로 두 군간 차이가 있었다(표 26).

표 25. 대상자의 매칭 전 · 후 기저특성

	매칭 전				매칭 후					
	선택적 사용 (n=1,286)		예방적 사용 (n=3,167)		선택적 사용 (n=1,027)		예방적 사용 (n=1,027)			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
성별										
Male	616	(47.9)	1,643	(51.9)	503	(49.0)	502	(48.9)	0.2	0.9648
Female	670	(52.1)	1,524	(48.1)	524	(51.0)	525	(51.1)	0.2	0.9648
출생체중										
mean±SD, g	1083.81	(215.0)	943.57	(265.3)	1070.48	(230.6)	1069.83	(233.7)	0.3	0.9499
median (q1, q3)	1120	(950, 1230)	945	(740, 1150)	1090	(910, 1240)	1090	(920, 1240)		
1000 g 미만	382	(29.7)	1812	(57.2)	360	(35.1)	360	(35.1)	0.0	0.8726
1000 g 이상	681	(53.0)	930	(29.4)	448	(43.6)	439	(42.8)	1.8	
임신나이										
mean±SD, 주	29.29	(2.6)	27.16	(2.2)	28.6	(2.3)	28.53	(2.1)	4.1	0.34
median (q1, q3)	29.14	(27.86, 30.86)	27.29	(25.43, 28.86)	28.71	(27.43, 29.71)	28.71	(27.29, 29.71)		
26주 미만	122	(9.5)	982	(31.0)	119	(11.6)	119	(11.6)	0.0	0.5395
26-28주 미만	217	(16.9)	934	(29.5)	215	(20.9)	215	(20.9)		
28-30주 미만	495	(38.5)	1015	(32.1)	475	(46.3)	500	(48.7)	4.9	
30주 이상	452	(35.2)	236	(7.5)	218	(21.2)	193	(18.8)	6.1	
폐표면활성제 투여횟수										
mean±SD, 회	0.86	(0.7)	1.34	(0.6)	0.97	(0.7)	1.26	(0.6)	46.1	<.0001
median (q1, q3)	1	(0, 1)	1	(1, 2)	1	(1, 1)	1	(1, 1)		
비투여	403	(31.3)	0	(0.0)	240	(23.4)	0	(0.0)	78.1	<.0001
1회	686	(53.3)	2291	(72.3)	602	(58.6)	810	(78.9)	44.8	<.0001
2회	172	(13.4)	703	(22.2)	161	(15.7)	174	(16.9)	3.4	<.0001
3회	25	(1.9)	156	(4.9)	24	(2.3)	38	(3.7)	8.0	<.0001
4회	0	(0.0)	15	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.4)	8.8	<.0001
5회	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	4.5	<.0001

	매칭 전				매칭 후				
	선택적 사용 (n=1,286)		예방적 사용 (n=3,167)		선택적 사용 (n=1,027)		예방적 사용 (n=1,027)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
첫 사용 시간									
mean±SD, min	100.01 (217.0)		19.39 (22.7)		52.3		92.61 (206.8)		46.9
median (q1, q3)	42 (23, 83)		12 (4, 26)				40.5 (22, 76.5)		
0≤ 시간 < 1	2 (0.2)		157 (5.0)		30.7		1 (0.1)		40 (3.9)
1≤ 시간 < 2	1 (0.1)		94 (3.0)		23.7		1 (0.1)		23 (2.2)
2≤ 시간 < 3	6 (0.5)		121 (3.8)		23.3		5 (0.5)		31 (3.0)
3≤ 시간 < 4	3 (0.2)		302 (9.5)		44.2		3 (0.3)		71 (6.9)
4≤	780 (60.7)		2,147 (67.8)		14.9		694 (67.6)		745 (72.5)
missing	91 (7.1)		346 (10.9)		13.5		83 (8.1)		117 (11.4)
사용 장소									
1:분만실	0 (0.0)		575 (18.2)		66.6		0 (0.0)		147 (14.3)
2:수술실	0 (0.0)		1,262 (39.9)		115.1		0 (0.0)		351 (34.2)
3:NICU	1,286 (100.0)		1,330 (42.0)		166.2		1,027 (100.0)		529 (51.5)
4: missing									137.2
이프가 점수									
1분									
n	1,254 (97.5)		3,100 (97.9)		2.5		1,011 (98.4)		1,012 (98.5)
mean±SD	4.81 (2.0)		3.98 (1.9)		42.6		4.57 (1.9)		4.49 (2.0)
median (q1, q3)	5 (3, 6)		4 (2, 5)				5 (3, 6)		5 (3, 6)
5분									
n	1,261 (98.1)		3,144 (99.3)		10.6		1,018 (99.1)		1,021 (99.4)
mean±SD	6.88 (1.7)		6.31 (1.9)		31.3		6.7 (1.7)		6.74 (1.8)
median (q1, q3)	7 (6, 8)		7 (5, 8)				7 (6, 8)		7 (6, 8)
초기 소생술 필요									
n	1,090 (84.8)		3,077 (97.2)		44.3		904 (88.0)		970 (94.5)
초기 소생술 산소 사용	1,041 (81.0)		2,764 (87.3)		17.4		861 (83.8)		865 (84.2)
초기 소생술 양압 환기	905 (70.4)		2,896 (91.4)		55.6		776 (75.6)		893 (87.0)
초기 소생술 기관 삽관	680 (52.9)		2,750 (86.8)		79.6		617 (60.1)		820 (79.8)
초기 소생술 심장 마사지	60 (4.7)		194 (6.1)		6.5		47 (4.6)		43 (4.2)
초기소생술 Epinephrine 투약	37 (2.9)		152 (4.8)		10.0		30 (2.9)		29 (2.8)

STD, Standardized difference; SD, Standard Deviation

표 26. 연구대상자의 매칭 전·후 산모 특성

	매칭 전						매칭 후					
	선택적 사용 (n=1,286)		예방적 사용 (n=3,167)		STD	P-value	선택적 사용 (n=1,027)		예방적 사용 (n=1,027)		STD	P-value
	n	%	n	%			n	%	n	%		
산전 스테로이드 사용	945	(73.5)	2,503	(79.0)	13.1	<.0001	786	(76.5)	786	(76.5)	0.0	1
	309	(24.0)	623	(19.7)	10.6		222	(21.6)	222	(21.6)	0.0	
	32	(2.5)	41	(1.3)	8.8		19	(1.9)	19	(1.9)	0.0	
산전 스테로이드 사용의 원료, 원료 미완료/미사용 여부	612	(48.8)	1,408	(45.1)	7.4	0.0259	493	(49.0)	470	(46.7)	4.5	0.315
	641	(51.2)	1,712	(54.9)	7.4		514	(51.0)	536	(53.3)	4.5	
분만 방식	320	(24.9)	809	(25.5)	1.5	0.6457	284	(27.7)	242	(23.6)	9.4	0.0337
	966	(75.1)	2,358	(74.5)	1.5		743	(72.4)	785	(76.4)	9.4	
조기 양막 파수(PROM)	412	(32.0)	1,263	(39.9)	16.4	<.0001	374	(36.4)	366	(35.6)	1.6	0.8871
	858	(66.7)	1,887	(59.6)	14.8		647	(63.0)	656	(63.9)	1.8	
	16	(1.2)	17	(0.5)	7.5		6	(0.6)	5	(0.5)	1.2	
조직학적 옹모양막염	256	(19.9)	1,140	(36.0)	36.4	<.0001	218	(21.2)	277	(27.0)	13.5	0.0037
	760	(59.1)	1,567	(49.5)	19.4		608	(59.2)	586	(57.1)	4.3	
	270	(21.0)	460	(14.5)	17.0		201	(19.6)	164	(16.0)	9.4	

STD, Standardized difference; SD, Standard Deviation

다. 연구대상자의 재원기간 및 호흡보조요법

재원기간 및 호흡보조요법은 사망자를 제외하고 생존자를 대상으로 분석을 수행하였다. 선택적 사용군의 생존자는 1,140명(88.6%), 예방적 사용자는 2,605명(82.3%)이었으며, 평균 재원기간은 선택적 사용군 67일, 예방적 사용군 86일로 두 군간 차이가 있었다. 장관영양기간은 선택적 사용군 평균 22.2일, 예방적 사용군 27.7일로 두 군간 차이가 없었고, 정맥영양기간은 선택적 사용군 평균 25일, 예방적 사용군 33일이었다. 호흡보조요법중 보조적 산소 사용은 두 군간 차이가 없었으나, 침습적, 비침습적 인공호흡기 사용은 선택적 사용군(87.7%)보다 예방적 사용군(99.9%)이 사용자수도 많았고 사용기간도 길었다. 특히, 침습적 인공호흡기는 선택적 사용군이 67.2%, 예방적 사용군이 93.8%로 두 군간 차이가 있었다. 층화-매칭후에도 호흡보조요법 사용은 여전히 차이가 있었다.

표 27. 생존 대상자의 매칭 전·후 재원기간 및 산소사용

	매칭전				STD	P-value	매칭 후					
	선택적 사용 (n=1,286)		예방적 사용 (n=3,167)				선택적 사용 (n=1,027)		예방적 사용 (n=1,027)		STD	P-value
	n	%	n	%			n	%	n	%		
생존자	1,140	(88.6)	2,605	(82.3)			889	(86.6)	921	(89.7)		
재원일수												
대상자	1,140	(100.0)	2,605	(100.0)			889	(100.0)	921	(100.0)		
기간(mean±SD, 일)	67	(30.9)	86	(38.2)	15.4	<.001	72.45	(30.6)	73.43	(35.2)	9.7	0.52
장관영양기간												
사용자	1129	(99.0)	2,581	(99.1)	0.5		880	(99.0)	918	(99.7)	8.4	0
기간(mean±SD, 일)	22.18	(21.4)	27.73	(23.3)	4.5	<.001	24.3	(22.3)	22.15	(18.7)	9.0	0.03
정맥영양기간												
사용자	1,140	(100.0)	2,605	(100.0)	0.0		889	(100.0)	921	(100.0)	0.0	
기간(mean±SD, 일)	25	(22.5)	33	(27.4)	11.3	<.001	27.75	(23.3)	25.97	(25.2)	4.4	0.12
침습적 인공호흡기												
사용자	766	(67.2)	2,444	(93.8)	71.4	<.001	668	(75.1)	843	(91.5)	45.1	<.001
기간(mean±SD, 일)	12.62	(25.3)	20.87	(30.3)	11.3	<.001	14.57	(26.3)	14.08	(26.8)	1.3	0.67
비침습적 인공호흡기												
사용자	893	(78.3)	2,420	(92.9)	42.4	<.001	749	(84.3)	813	(88.3)	11.7	0.01
기간(mean±SD, 일)	14	(17.0)	21	(22.5)	13.8	<.001	16.27	(17.9)	17.33	(21.5)	9.2	0.23
침습적 + 비침습적 인공호흡기												
사용자	1000	(87.7)	2,601	(99.9)	51.9	<.001	832	(93.6)	917	(99.6)	33.4	<.001
기간(mean±SD, 일)	26.89	(31.5)	41.89	(40.6)	18.9	<.001	30.84	(32.1)	31.4	(37.0)	10.2	0.71
보조적 산소사용												
사용자	692	(60.7)	1,579	(60.6)	0.2	0.96	581	(65.4)	522	(56.7)	17.8	<.001
기간(mean±SD, 일)	9	(15.1)	9	(13.9)	3.3	0.40	10.12	(16.2)	7.54	(12.1)	11.6	<.001
침습적 + 비침습적 인공호흡기 + 보조적 산소사용												
사용자	1050	(92.1)	2,602	(99.9)	40.4	<.001	857	(96.4)	918	(99.7)	23.7	<.001
기간(mean±SD, 일)	35.8	(38.0)	50.4	(45.2)	14.8	<.001	40.96	(38.6)	38.94	(41.3)	5.4	0.25

STD, Standardized difference; SD, Standard Deviation
장관영양기간 정의 : 퇴원 전 100ml/kg/day 이상의 장관영양 사용

2.3. 폐표면활성제 선택적 사용과 예방적 사용에 따른 결과

가. 폐표면활성제 선택적 사용과 예방적 사용에 따른 사망 및 질환 발생

1) 전체 연구대상자 기준

(1) 매칭 전 결과

매칭 전 대상자에서 퇴원 전 사망은 선택적 사용군이 146명(11.4%), 예방적 사용군이 562명(17.8%)이었다. 임신나이, 출생체중 등 기저특성의 차이가 있는 변수를 보정한 다변량 로지스틱 회귀분석 결과, 선택적 사용군이 예방적 사용군에 비해 퇴원 전 사망할 오즈비가 1.58배 (95% CI 1.23, 2.03)로 통계적으로 유의하게 더 높았다. 신생아 사망은 선택적 사용군 98명(7.6%), 예방적 사용군 438명(13.8%)이었고, 보정한 로지스틱 회귀분석 결과에서는 오즈비가 1.26(95% CI 0.95, 1.67)로 두 군간 유의한 차이가 없었다. 또한, 선택적 사용군이 예방적 사용군에 비해 퇴원 전 사망 또는 생존자의 BPD(중등도 moderate 이상을 발생으로 정의함)가 발생할 오즈비는 1.74배(95% CI 1.47, 2.07)로 유의하게 높았고, 신생아 사망 또는 생존자 중 BPD 발생 오즈비도 1.48배(95% CI 1.25, 1.75)로 통계적으로 유의하게 높았다.

생존자들을 대상으로 한 이차 결과지표 분석결과, 선택적 사용군에서 BPD가 발생할 오즈비는 1.72배(95% CI 1.43, 2.08)로 유의하게 높았다. 폐동맥고혈압도 보정한 결과에서 선택적 사용군이 예방적 사용군에 비해 유의하게 오즈비가 높았다. 그 외 폐혈증, 동맥관 개존증(Symptomatic PDA), 공기누출증후군, 뇌실내출혈, 출혈 후 수두증, 뇌실주위 백질연화증, 미숙아 망막증, 미숙아 망막증 수술, 괴사성 장염, 대량 폐출혈은 두 군간 유의한 차이가 없었다.

(2) 매칭 후 결과

매칭 후 대상자에서 퇴원 전 사망은 선택적 사용군이 138명(13.4%), 예방적 사용군이 106명(10.3%)이었고, 초기소생술 사용, 임신나이, 출생체중을 보정한 다변량 조건부 로지스틱 회귀분석 결과에서는 퇴원 전 사망오즈비가 1.52배(95% CI 1.11, 2.06)로 통계적으로 유의하게 선택적 사용군이 높았다. 신생아 사망에서는 두 군간 유의한 차이가 없었다(OR 1.18, 95% CI 0.84, 1.67).

“퇴원 전 사망하거나 BPD 발생(생존자 중)” 또는 “신생아 사망이거나 생존자 중 BPD

발생”은 모두 선택적 사용군이 예방적 사용군에 비해 발생할 오즈비가 통계적으로 유의하게 높았다(퇴원 전 사망 또는 생존자 BPD: OR 1.67, 95% CI 1.36, 2.06, 신생아 사망 또는 생존자 BPD: OR 1.46, 95% CI 1.19, 1.78). 그 외 이차 결과 지표인 질환 발생에서는 BPD만 선택적 사용군에서 유의하게 높았고(OR 1.70, 95% CI 1.36, 2.12), 나머지 질환 발생 오즈비는 두 군간 유의한 차이가 없었다.

표 28. 연구대상자의 매칭 전·후 사망 및 질환 발생빈도

	매칭 전				매칭 후			
	선택적 사용 (n=1,286)		예방적 사용 (n=3,167)		선택적 사용 (n=1,027)		예방적 사용 (n=1,027)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Primary outcome								
병원 퇴원 전 사망	n (%)	146 (11.4)	562 (17.8)	138 (13.4)	106 (10.3)			
	mean±(SD), days	28.29 (44.6)	24.43 (43.2)	28.22 (45.0)	25.52 (44.3)			
	median (q1, q3)	10 (3, 37)	10 (3, 25)	10 (3, 37)	11 (3, 26)			
신생아 사망	n (%)	98 (7.6)	438 (13.8)	93 (9.1)	83 (8.1)			
	mean±(SD), days	6.56 (6.7)	8.49 (7.7)	6.69 (6.7)	9.49 (8.7)			
	median (q1, q3)	5 (1, 10)	6 (2, 14)	5 (1, 10)	7 (2, 17)			
기관지폐이형성증 (BPD)	전체 발생	604 (53.0)	1953 (75.0)	551 (62.0)	540 (58.6)			
	mild	263 (23.1)	980 (37.6)	244 (27.5)	294 (31.9)			
	moderate	171 (15.0)	359 (13.8)	150 (16.9)	101 (11.0)			
	severe	161 (14.1)	604 (23.2)	151 (17.0)	142 (15.4)			
	중증도 판정 불가	9 (0.8)	10 (0.4)	6 (0.7)	3 (0.3)			
	moderate & severe	332 (29.1)	963 (37.0)	301 (33.9)	243 (26.4)			
병원 퇴원 전 사망 or 생존자 중 BPD		478 (37.2)	1525 (48.2)	439 (42.8)	349 (34.0)			
신생아 사망 or 생존자 중 BPD		430 (33.4)	1401 (44.2)	394 (38.4)	326 (31.7)			
Secondary outcome(생존자 분석)								
패혈증	n (%)	193 (16.9)	685 (26.3)	174 (19.6)	191 (20.7)			
동맥관 개존증 - 치료	증상있거나 치료한 경우	494 (38.4)	1623 (51.2)	439 (42.7)	439 (42.8)			
	예방적 치료	35 (2.7)	118 (3.7)	33 (3.2)	35 (3.4)			
	증상전 치료	115 (8.9)	349 (11.0)	105 (10.2)	93 (9.1)			
	증상 치료	356 (27.7)	999 (31.5)	313 (30.5)	283 (27.6)			
	증상있으나 치료 X	23 (1.8)	275 (8.7)	21 (2.0)	63 (6.1)			
	증상없어 치료 X	750 (58.3)	1387 (43.8)	549 (53.5)	544 (53.0)			
	모름	7 (0.5)	39 (1.2)	6 (0.6)	9 (0.9)			
공기누출증후군		25 (2.2)	116 (4.5)	22 (2.5)	37 (4.0)			
뇌실내출혈	Grade 1	279 (24.5)	717 (27.5)	220 (24.8)	252 (27.4)			
	Grade 2	62 (5.4)	276 (10.6)	57 (6.4)	60 (6.5)			
	Grade 3	30 (2.6)	117 (4.5)	28 (3.2)	27 (2.9)			
	Grade 4	21 (1.8)	122 (4.7)	20 (2.3)	24 (2.6)			
	검사 미시행	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)			
출혈 후 수두증(grade 2이상)		31 (2.7)	122 (4.7)	29 (3.3)	23 (2.5)			
뇌실 주위 백질연화증		87 (7.6)	244 (9.4)	74 (8.3)	74 (8.0)			
폐동맥고혈압	발생	25 (2.2)	187 (7.2)	21 (2.4)	39 (4.2)			

		매칭 전				매칭 후			
		선택적 사용 (n=1,286)		예방적 사용 (n=3,167)		선택적 사용 (n=1,027)		예방적 사용 (n=1,027)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
ROP Stage	Stage 1~4	280 (24.6)	1250 (48.0)	250 (28.1)	309 (33.5)				
	1	117 (10.3)	388 (14.9)	100 (11.3)	133 (14.4)				
	2	87 (7.6)	409 (15.7)	77 (8.7)	95 (10.3)				
	3	76 (6.7)	453 (17.4)	73 (8.2)	81 (8.8)				
	4	0 (0.0)	9 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)				
	missng	21 (1.8)	14 (0.5)	8 (0.9)	4 (0.4)				
미숙아 망막증 수술 발생		60 (5.3)	367 (14.1)	57 (6.4)	68 (7.4)				
	추가치료 위해 전원	1 (0.1)	15 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.2)				
미숙아 망막증 수술 받은 사람의 ROP stage	1	0 (0.0)	8 (2.2)	0 (0.0)	1 (1.5)				
	2	18 (30.0)	65 (17.7)	17 (29.8)	14 (20.6)				
	3	42 (70.0)	286 (77.9)	40 (70.2)	51 (75.0)				
	4	0 (0.0)	8 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.9)				
과사성 장염(Stage 2이상)		41 (3.6)	171 (6.6)	36 (4.1)	42 (4.6)				
과사성 장염으로 인한 수술 여부	발생	19 (1.7)	98 (3.9)	18 (2.1)	24 (2.7)				
	수술 위해 전원	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)				
대량 폐출혈 발생		25 (2.2)	136 (5.2)	23 (2.6)	39 (4.2)				

SD, Standard Deviation ROP stage, Retinopathy of prematurity stage

표 29. 연구대상자의 매칭 전 · 후 사망 및 질환발생 로지스틱 회귀분석 결과

선택적 vs. 예방적 사용(ref.)	매칭 전						매칭 후		
	단변량 회귀분석			다변량 회귀분석			다변량 조건부 회귀분석		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Primary outcome									
병원 퇴원 전 사망	0.59(0.49, 0.72)	<.001	1.58(1.23, 2.03)	<.001	1.52(1.11, 2.06)	0.01			
신생아 사망	0.51(0.41, 0.65)	<.001	1.26(0.95, 1.67)	0.12	1.18(0.84, 1.67)	0.34			
생존자 중 BPD	0.70(0.6, 0.81)	<.001	1.72(1.43, 2.08)	<.0001	1.70(1.36, 2.12)	<.0001			
병원 퇴원 전 사망 or 생존자 중 BPD	0.64(0.56, 0.73)	<.001	1.74(1.47, 2.07)	<.001	1.67(1.36, 2.06)	<.0001			
신생아 사망 or 생존자 중 BPD	0.63(0.55, 0.73)	<.001	1.48(1.25, 1.75)	<.0001	1.46(1.19, 1.78)	<.0001			
Secondary outcome(생존자 분석)									
패혈증	0.57(0.48, 0.68)	<.001	0.95(0.78, 1.16)	0.61	1.00(0.79, 1.26)	0.98			
동맥관 개존증 - 치료	0.55(0.47, 0.63)	<.001	1.02(0.86, 1.2)	0.85	1.07(0.88, 1.3)	0.48			
공기누출증후군	0.48(0.31, 0.75)	<.001	0.78(0.49, 1.26)	0.31	0.62(0.36, 1.07)	0.09			
뇌실내출혈(Grade) - Grade 2이상	0.45(0.36, 0.55)	<.001	0.84(0.65, 1.07)	0.15	1.05(0.78, 1.42)	0.73			
출혈 후 수두증(grade 2이상)	0.57(0.38, 0.85)	0.01	1.22(0.78, 1.91)	0.38	1.37(0.78, 2.41)	0.27			
뇌실주위 백질연화증	0.80(0.62, 1.03)	0.09	1.11(0.84, 1.47)	0.47	1.05(0.75, 1.47)	0.77			
폐동맥고혈압	0.29(0.19, 0.44)	<.001	0.62(0.39, 0.98)	0.04	0.61(0.35, 1.06)	0.08			
미숙아 망막증	0.35(0.3, 0.41)	<.001	0.87(0.72, 1.05)	0.15	0.80(0.64, 1)	0.05			
미숙아 망막증 수술	0.33(0.25, 0.44)	<.001	1.16(0.84, 1.61)	0.38	1.03(0.69, 1.53)	0.90			
과사성 장염(Stage 2이상)	0.53(0.37, 0.75)	<.001	0.81(0.55, 1.19)	0.29	0.95(0.6, 1.51)	0.83			
대량 폐출혈	0.41(0.26, 0.63)	<.001	0.62(0.39, 0.99)	0.05	0.62(0.37, 1.05)	0.08			

OR, Odds Ratio; 1) 매칭 전 보정 : 임신나이, 출생체중, 성별, 1분 아프가 점수, 5분 아프가 점수, 초기소생술 사용, 분만방식, PROM, 용모양막염, 2) 매칭 후 보정 : 초기소생술 사용, 임신나이, 출생체중

2) 하위군의 사망 및 질환 결과

임신나이나 출생체중, 산전 스테로이드 사용에 따라 선택적 사용군과 예방적 사용군의 사망 및 질환발생빈도와 두 군간의 오즈비를 분석하였다.

(1) 임신나이에 따른 하위군 분석 결과

퇴원 전 사망을 분석한 결과, 임신나이 28주 미만 대상자에서는 매칭 전과 후 분석 모두 선택적 사용군에서 오즈비가 통계적으로 유의하게 높았으나, 임신나이 28주 이상에서는 통계적인 차이가 없었다. 하지만, 신생아 사망을 분석한 결과, 임신나이 28주 미만군의 경우 매칭 전에는 선택적 사용군이 통계적으로 유의하게 높았으나, 매칭 후에는 통계적 유의성이 경계선에 있었다(P-value =0.05). 임신나이 28주 이상에서는 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

생존자 중 발생한 BPD는 임신나이 30주 미만의 대상자에서 매칭 전과 후 로지스틱 회귀분석결과, 통계적으로 유의하게 선택적 사용군에서 높았다. 하지만 임신나이 30주 이상에서는 통계적인 차이가 없었다.

퇴원 전 사망 또는 생존자 중 BPD와 신생아 사망 또는 생존자 중 BPD에 대해서도 임신나이 30주 미만의 모든 경우에, 매칭 전과 후 분석에서, 선택적 사용군이 예방적 사용군에 비해 통계적으로 유의하게 오즈비가 높았다.

본 연구에 포함되었던 임신나이 28주 이상의 미숙아는 2,198명으로 전체 대상 미숙아의 49.4%(2,198/4,453명)이었으며, 이중 예방적 사용을 하였던 미숙아는 1,251명이었고 선택적 사용을 하였던 미숙아는 947명이었다. 임신나이 28주 이상임에도 예방적 사용을 하였던 미숙아에서 폐표면활성제 투여 횟수는 평균 1.2회 그리고 선택적 사용을 하였던 미숙아에서는 평균 0.7회로 통계적으로 유의한 차이(표준화 차이 87.6%, t-test P value <0.001)가 있었다. 특히 선택적 사용을 하였던 임신나이 28주 이상의 미숙아에서 실제로 폐표면활성제를 투여 받지 않았던 미숙아는 39.4%(373/947명)이었다. 이러한 폐표면활성제의 투여 횟수의 차이에도 불구하고 퇴원 전 사망과 신생아 사망은 차이가 없었다.

본 연구에 포함되었던 임신나이 30주 이상의 미숙아는 688명으로 15.5%(688/4,453명)이었으며, 이중 예방적으로 폐표면활성제를 사용한 미숙아는 236명이었고 선택적으로 사용한 미숙아는 452명이었다. 임신나이 30주 이상임에도 폐표면활성제를 예방적으로 사용한 미숙아의 폐표면활성제 평균 투여 횟수는 1.1회, 선택적으로 사용한 미숙아에서

는 0.5회로 통계적으로 유의한 차이(표준화차이 124.9%, t-test P value <0.0001)가 나타났으며, 특히 선택적 사용을 하였던 임신나이 30주 이상의 미숙아에서 실제로 폐표면활성제를 투여 받지 않았던 미숙아는 60.2%(272/452명)으로 높은 편이었다. 이러한 폐표면활성제의 투여 횟수의 차이에도 불구하고 생존자 중 BPD의 발생 그리고 퇴원 전 사망 또는 생존자 중 BPD와 신생아 사망 또는 생존자 중 BPD는 차이가 없는 것으로 나타났다. 자세한 내용은 아래 표와 같다.

표 30. 임신나이에 따른 하위군 매칭 전·후 사망 및 질환발생 빈도

	매칭 전				매칭 후			
	선택적 사용		예방적 사용		선택적 사용		예방적 사용	
	n	%	n	%	n	%	n	%
임신나이 28주 미만	339		1,916		334		334	
병원 퇴원 전 사망	109 (32.2)		498 (26.0)		107 (32.0)		72 (21.6)	
mean±(SD), days	26.29 (46.2)		24.82 (43.2)		26.77 (46.5)		27.92 (50.7)	
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	78 (23.0)		388 (20.3)		76 (22.8)		58 (17.4)	
mean±(SD), days	6.65 (6.8)		8.6 (7.7)		6.8 (6.8)		9.93 (9.0)	
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	244 (72.0)		1221 (63.7)		239 (71.6)		184 (55.1)	
사망(신생아사망)OR생존자중BPD	213 (62.8)		1111 (58.0)		208 (62.3)		170 (50.9)	
기관지 폐 이형성증	moderate BPD		250 (17.6)		59 (26.0)		43 (16.4)	
	severe BPD		473 (33.4)		73 (32.2)		69 (26.3)	
	moderate & severe BPD		723 (51.0)		132 (58.2)		112 (42.8)	
임신나이 28주-30주 미만	495		1015		475		500	
병원 퇴원 전 사망	25 (5.1)		51 (5.0)		21 (4.4)		27 (5.4)	
mean±(SD), days	35.12 (42.4)		20.86 (45.6)		33.1 (42.2)		16.44 (19.1)	
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	13 (2.6)		41 (4.0)		11 (2.3)		21 (4.2)	
mean±(SD), days	5.92 (5.2)		7.93 (7.5)		5.45 (4.4)		8.38 (8.6)	
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	163 (32.9)		254 (25.0)		154 (32.4)		129 (25.8)	
사망(신생아사망)OR생존자중BPD	151 (30.5)		244 (24.0)		144 (30.3)		123 (24.6)	
기관지 폐 이형성증	moderate BPD		96 (10.0)		72 (15.9)		49 (10.4)	
	severe BPD		107 (11.1)		61 (13.4)		53 (11.2)	
	moderate & severe BPD		203 (21.1)		133 (29.3)		102 (21.6)	
임신나이 30주 이상	452		236		218		193	
병원 퇴원 전 사망	12 (2.7)		13 (5.5)		10 (4.6)		7 (3.6)	
mean±(SD), days	32.17 (34.7)		23.54 (33.6)		33.6 (36.7)		35.86 (41.7)	
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	7 (1.6)		9 (3.8)		6 (2.8)		4 (2.1)	
mean±(SD), days	6.71 (8.4)		6.44 (5.9)		7.5 (8.9)		9 (6.8)	
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	71 (15.7)		50 (21.2)		46 (21.1)		36 (18.7)	
사망(신생아사망)OR생존자중BPD	66 (14.6)		46 (19.5)		42 (19.3)		33 (17.1)	
기관지 폐 이형성증	moderate BPD		13 (5.8)		19 (9.1)		9 (4.8)	
	severe BPD		24 (10.8)		17 (8.2)		20 (10.8)	
	moderate & severe BPD		37 (16.6)		36 (17.3)		29 (15.6)	

SD, Standard Deviation; BPD, Bronchopulmonary dysplasia

표 31. 임신나이에 따른 하위군 매칭 전·후 사망 및 질환발생 로지스틱 회귀분석 결과

선택적 vs. 예방적 사용(ref.)	매칭 전				매칭 후	
	단변량 회귀분석		다변량 회귀분석		다변량 조건부 회귀분석	
	OR95% CI	P-value	OR95% CI	P-value	OR95% CI	P-value
임신나이 28주 미만						
병원 퇴원 전 사망	1.35(1.05, 1.73)	0.02	2.08(1.53, 2.85)	<.001	2.12(1.42, 3.19)	<.001
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	1.18(0.89, 1.55)	0.25	1.66(1.18, 2.33)	<.001	1.55(1.01, 2.4)	0.05
생존자 중 BPD	1.37(1.03, 1.81)	0.03	2.03(1.48, 2.77)	<.001	2.3(1.55, 3.41)	<.001
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	1.46(1.13, 1.89)	<.001	2.27(1.7, 3.04)	<.001	2.54(1.77, 3.66)	<.001
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	1.22(0.97, 1.55)	0.10	1.66(1.28, 2.16)	<.001	1.72(1.24, 2.39)	<.001
임신나이 28-30주 미만						
병원 퇴원 전 사망	1.01 (0.62, 1.64)	0.98	0.95(0.56, 1.61)	0.85	0.8(0.45, 1.44)	0.46
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	0.64 (0.34, 1.21)	0.17	0.62(0.32, 1.22)	0.16	0.54(0.26, 1.13)	0.10
생존자 중 BPD	1.56 (1.21, 2)	<.001	1.84(1.4, 2.41)	<.001	1.61(1.18, 2.2)	<.001
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	1.47 (1.16, 1.86)	<.001	1.71(1.32, 2.21)	<.001	1.42(1.06, 1.9)	0.02
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	1.39 (1.09, 1.76)	0.01	1.6(1.23, 2.07)	<.001	1.36(1.02, 1.82)	0.04
임신나이 30주 이상						
병원 퇴원 전 사망	0.47 (0.21, 1.04)	0.06	0.83(0.33, 2.09)	0.69	1.24(0.46, 3.36)	0.67
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	0.4 (0.15, 1.08)	0.07	0.59(0.19, 1.8)	0.35	1.18(0.32, 4.33)	0.80
생존자 중 BPD	0.78 (0.5, 1.22)	0.27	1.41(0.85, 2.34)	0.18	1.23(0.7, 2.16)	0.48
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	0.69 (0.46, 1.04)	0.07	1.27(0.8, 2.02)	0.31	1.26(0.76, 2.1)	0.37
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	0.71 (0.47, 1.07)	0.10	1.24(0.77, 1.98)	0.37	1.22(0.72, 2.06)	0.45

OR, Odds Ratio

reference : 예방적 사용

1) 매칭 전 보정 : 임신나이, 출생체중, 성별, 1분 아프가 점수, 5분 아프가 점수, 초기소생술 사용, 분만방식, PROM, 모모양막염, 2) 매칭 후 보정 : 초기소생술 사용, 임신나이, 출생체중

(2) 출생체중에 따른 하위군 분석 결과

출생체중 1,000 g 미만의 하위군에서 매칭 전후 분석결과, 신생아 사망을 제외한 모든 일차 지표에서 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다. 즉 퇴원 전 사망, 생존자 BPD 그리고 퇴원 전 사망 또는 생존자 BPD(연합지표)와 신생아 사망 또는 생존자 BPD(연합지표)가 선택적 사용군에서 예방적 사용군에 비해 통계적으로 유의하게 발생할 오즈비가 높았다. 다만 신생아 사망은 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 이는 전체 군을 대상으로 한 통계분석 결과와 동일하였다. 출생체중 1,000 g ~ 1,250 g 이하의 하위군분석에서도 출생체중 1,000 g 미만의 하위군분석과 비슷한 결과를 보였다. 이 또한 전체를 대상으로 한 분석 결과와 유사한 경향을 보였다.

출생체중 1,250 g 초과 하위군에서 매칭 전후 분석결과, 사망률에서는 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 하지만, 생존자 중 BPD의 발생은 로지스틱 회귀 분석결과, 선택적 사용군에서 통계적으로 유의하게 높았으며, 이로 인한 퇴원 전 사망 또

는 생존자 중 BPD와 신생아 사망 또는 생존자 중 BPD도 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

표 32. 출생체중에 따른 하위군 매칭 전·후 사망 및 질환발생 빈도

	매칭 전				매칭 후			
	선택적 사용		예방적 사용		선택적 사용		예방적 사용	
	n	%	n	%	n	%	n	%
출생체중 1,000 g 미만	382	(100.0)	1812	(100.0)	360	(100.0)	360	(100.0)
병원 퇴원 전 사망	102	(26.7)	495	(27.3)	98	(27.2)	77	(21.4)
mean±(SD), days	30.07	(48.0)	24.04	(41.4)	29.58	(48.0)	28.66	(50.2)
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	67	(17.5)	385	(21.3)	65	(18.1)	60	(16.7)
mean±(SD), days	7.06	(7.3)	8.41	(7.5)	7.25	(7.3)	9.97	(8.8)
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중BPD	241	(63.1)	1184	(65.3)	233	(64.7)	202	(56.1)
사망(신생아사망)OR생존자중BPD	206	(53.9)	1074	(59.3)	200	(55.6)	185	(51.4)
기관지 moderate BPD	68	(24.3)	214	(16.3)	64	(24.4)	42	(14.8)
폐이형성증 severe BPD	71	(25.4)	475	(36.1)	71	(27.1)	83	(29.3)
moderate & severe BPD	139	(49.7)	689	(52.3)	135	(51.5)	125	(44.2)
출생체중 1,000 g - 1,250 g 이하	681	(100.0)	930	(100.0)	448	(100.0)	439	(100.0)
병원 퇴원 전 사망	38	(5.6)	49	(5.3)	34	(7.6)	18	(4.1)
mean±(SD), days	22.39	(32.2)	32.9	(62.6)	23.06	(33.4)	17.78	(22.1)
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	27	(4.0)	37	(4.0)	24	(5.4)	14	(3.2)
mean±(SD), days	5.63	(5.0)	9.68	(8.9)	5.54	(4.7)	7.79	(8.1)
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	178	(26.1)	263	(28.3)	148	(33.0)	105	(23.9)
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	167	(24.5)	251	(27.0)	138	(30.8)	101	(23.0)
기관지폐이 moderate BPD	74	(11.5)	105	(11.9)	57	(13.8)	39	(9.3)
형성증 severe BPD	66	(10.3)	109	(12.4)	57	(13.8)	48	(11.4)
moderate & severe BPD	140	(21.8)	214	(24.3)	114	(27.5)	87	(20.7)
출생체중 1,250 g 초과	223	(100.0)	425	(100.0)	219	(100.0)	228	(100.0)
병원 퇴원 전 사망	6	(2.7)	18	(4.2)	6	(2.7)	11	(4.8)
mean±(SD), days	35.33	(56.8)	12.22	(15.6)	35.33	(56.8)	16.18	(18.7)
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	4	(1.8)	16	(3.8)	4	(1.8)	9	(4.0)
mean±(SD), days	4.5	(5.5)	7.69	(8.3)	4.5	(5.5)	9	(10.0)
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	59	(26.5)	78	(18.4)	58	(26.5)	42	(18.4)
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	57	(25.6)	76	(17.9)	56	(25.6)	40	(17.5)
기관지폐이 moderate BPD	29	(13.4)	40	(9.8)	29	(13.6)	20	(9.2)
형성증 severe BPD	24	(11.1)	20	(4.9)	23	(10.8)	11	(5.1)
moderate & severe BPD	53	(24.4)	60	(14.7)	52	(24.4)	31	(14.3)

SD, Standard Deviation; BPD, Bronchopulmonary dysplasia

표 33. 출생체중에 따른 하위군 매칭 전·후 사망 및 질환발생 로지스틱 회귀분석 결과

선택적 vs. 예방적 사용(ref.)	매칭 전				매칭 후	
	단변량 회귀분석		다변량 회귀분석		다변량 조건부 회귀분석	
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
출생체중 1,000 g 미만						
병원 퇴원 전 사망	0.97	(0.76, 1.24)	0.81	1.73	(1.26, 2.37)	<.001
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	0.79	(0.59, 1.05)	0.10	1.32	(0.93, 1.88)	0.13
생존자 중 BPD	0.9	(0.69, 1.16)	0.42	1.67	(1.23, 2.26)	<.001
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	0.91	(0.72, 1.14)	0.40	1.76	(1.33, 2.33)	<.001
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	0.8	(0.64, 1)	0.05	1.32	(1.02, 1.71)	0.03
출생체중 1,000 g - 1,250 g 이하						
병원 퇴원 전 사망	1.06	(0.69, 1.64)	0.78	1.67	(1.02, 2.71)	0.04
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	1	(0.6, 1.65)	0.99	1.38	(0.79, 2.42)	0.26
생존자 중 BPD	0.87	(0.68, 1.11)	0.25	1.81	(1.36, 2.42)	<.001
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	0.9	(0.72, 1.12)	0.34	1.86	(1.43, 2.43)	<.001
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	0.88	(0.7, 1.1)	0.26	1.73	(1.32, 2.27)	<.001
출생체중 1,250 g 초과						
병원 퇴원 전 사망	0.63	(0.24, 1.6)	0.33	0.62	(0.24, 1.64)	0.34
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	0.47	(0.15, 1.41)	0.18	0.48	(0.16, 1.5)	0.21
생존자 중 BPD	1.87	(1.24, 2.83)	<.001	2.18	(1.39, 3.42)	<.001
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	1.6	(1.09, 2.35)	0.02	1.8	(1.18, 2.73)	0.01
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	1.58	(1.07, 2.33)	0.02	1.77	(1.16, 2.71)	0.01

OR, Odds Ratio

reference : 예방적 사용

1) 매칭 전 보정 : 임신나이, 출생체중, 성별, 1분 아프가 점수, 5분 아프가 점수, 초기소생술 사용, 분만방식, PROM, 응모양막염, 2) 매칭 후 보정 : 초기소생술 사용, 임신나이, 출생체중

임신나이를 고려한 추가 분석결과 출생체중 1,250 g 이하의 미숙아에서 임신나이가 30주 미만인 경우 선택적 사용군이 예방적 사용군에 비해 사망 또는 생존자 중 BPD 발생이 통계적으로 유의하게 높았다. 하지만 출생체중 1,250 g 이하의 미숙아라 하더라도 임신나이가 30주 이상인 경우에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

표 34. 임신나이*출생체중에 따른 하위군 매칭 전·후 사망 및 질환발생 빈도

	매칭 전				매칭 후			
	선택적 사용		예방적 사용		선택적 사용		예방적 사용	
	n	%	n	%	n	%	n	%
임신나이 30주 미만 & 출생체중 1,250 g 이하	611	19.8	2506	81.4	590		606	
병원 퇴원 전 사망	128	(21.0)	531	(21.2)	122	(20.7)	88	(14.5)
mean±(SD), days	27.59	(45.1)	24.87	(44.0)	27.43	(45.4)	25.86	(46.8)
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	87	(14.2)	413	(16.5)	83	(14.1)	70	(11.6)
mean±(SD), days	6.64	(6.6)	8.56	(7.7)	6.73	(6.6)	9.59	(8.8)
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중BPD	348	(57.0)	1397	(55.8)	335	(56.8)	271	(44.7)
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	307	(50.3)	1279	(51.0)	296	(50.2)	253	(41.8)
moderate BPD	105	(21.7)	306	(15.5)	102	(21.8)	72	(13.9)
severe BPD	115	(23.8)	560	(28.4)	111	(23.7)	111	(21.4)
moderate & severe BPD	220	(45.6)	866	(43.8)	213	(45.5)	183	(35.3)
임신나이 30주 미만 & 출생체중 1,250 g 초과	223		425		219		228	
병원 퇴원 전 사망	6	(2.7)	18	(4.2)	6	(2.7)	11	(4.8)
mean±(SD), days	35.33	(56.8)	12.22	(15.6)	35.33	(56.8)	16.18	(18.7)
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	4	(1.8)	16	(3.8)	4	(1.8)	9	(4.0)
mean±(SD), days	4.5	(5.5)	7.69	(8.3)	4.5	(5.5)	9	(10.0)
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중BPD	59	(26.5)	78	(18.4)	58	(26.5)	42	(18.4)
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	57	(25.6)	76	(17.9)	56	(25.6)	40	(17.5)
moderate BPD	29	(13.4)	40	(9.8)	29	(13.6)	20	(9.2)
severe BPD	24	(11.1)	20	(4.9)	23	(10.8)	11	(5.1)
moderate & severe BPD	53	(24.4)	60	(14.7)	52	(24.4)	31	(14.3)
임신나이 30주 이상 & 출생체중 1,250 g 이하	452		236		218		193	
병원 퇴원 전 사망	12	(2.7)	13	(5.5)	10	(4.6)	7	(3.6)
mean±(SD), days	32.17	(34.7)	23.54	(33.6)	33.6	(36.7)	35.86	(41.7)
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	7	(1.6)	9	(3.8)	6	(2.8)	4	(2.1)
mean±(SD), days	6.71	(8.4)	6.44	(5.9)	7.5	(8.9)	9	(6.8)
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중BPD	71	(15.7)	50	(21.2)	46	(21.1)	36	(18.7)
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	66	(14.6)	46	(19.5)	42	(19.3)	33	(17.1)
moderate BPD	37	(8.4)	13	(5.8)	19	(9.1)	9	(4.8)
severe BPD	22	(5.0)	24	(10.8)	17	(8.2)	20	(10.8)
moderate & severe BPD	59	(13.4)	37	(16.6)	36	(17.3)	29	(15.6)

SD, Standard Deviation; BPD, Bronchopulmonary dysplasia

표 35. 임신나이·출생체중에 따른 하위군 매칭 전·후 사망 및 질환발생 로지스틱 회귀분석 결과

선택적 vs. 예방적 사용(ref.)	매칭 전				매칭 후					
	다변량 회귀분석		다변량 회귀분석		다변량 조건부 회귀분석					
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value	
임신나이 30주 미만 & 출생체중 1,250 g 이하										
병원 퇴원 전 사망	0.99	(0.79, 1.22)	0.90	1.85	(1.4, 2.44)	<.0001	1.76	(1.23, 2.51)	<.0001	
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	0.84	(0.66, 1.08)	0.18	1.44	(1.05, 1.96)	0.02	1.28	(0.86, 1.9)	0.22	
생존자중BPD	1.07	(0.88, 1.31)	0.50	1.86	(1.48, 2.33)	<.0001	1.87	(1.41, 2.48)	<.0001	
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	1.05	(0.88, 1.26)	0.59	1.99	(1.61, 2.47)	<.0001	1.9	(1.45, 2.47)	<.0001	
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	0.97	(0.81, 1.16)	0.73	1.59	(1.3, 1.95)	<.0001	1.5	(1.17, 1.92)	<.0001	
임신나이 30주 미만 & 출생체중 1,250 g 초과										
병원 퇴원 전 사망	0.63	(0.24, 1.6)	0.33	0.62	(0.24, 1.64)	0.34	0.46	(0.15, 1.42)	0.18	
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	0.47	(0.15, 1.41)	0.18	0.48	(0.16, 1.5)	0.21	0.49	(0.13, 1.77)	0.27	
생존자중BPD	1.87	(1.24, 2.83)	<.0001	2.18	(1.39, 3.42)	<.0001	2.16	(1.26, 3.69)	<.0001	
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	1.6	(1.09, 2.35)	0.02	1.8	(1.18, 2.73)	0.01	1.66	(1.02, 2.7)	0.04	
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	1.58	(1.07, 2.33)	0.02	1.77	(1.16, 2.71)	0.01	1.74	(1.06, 2.85)	0.03	
임신나이 30주 이상 & 출생체중 1,250 g 이하										
병원 퇴원 전 사망	0.47	(0.21, 1.04)	0.06	0.83	(0.33, 2.09)	0.69	1.24	(0.46, 3.36)	0.67	
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	0.4	(0.15, 1.08)	0.07	0.59	(0.19, 1.8)	0.35	1.18	(0.32, 4.33)	0.80	
생존자중BPD	0.78	(0.5, 1.22)	0.27	1.41	(0.85, 2.34)	0.18	1.23	(0.7, 2.16)	0.48	
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	0.69	(0.46, 1.04)	0.07	1.27	(0.8, 2.02)	0.31	1.26	(0.76, 2.1)	0.37	
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	0.71	(0.47, 1.07)	0.10	1.24	(0.77, 1.98)	0.37	1.22	(0.72, 2.06)	0.45	

OR, Odds Ratio

reference : 예방적 사용

1) 매칭 전 보정 : 임신나이, 출생체중, 성별, 1분 아프가 점수, 5분 아프가 점수, 초기소생술 사용, 분만방식, PROM, 용모양막염, 2) 매칭 후 보정 : 초기소생술 사용, 임신나이, 출생체중

(3) 산전 스테로이드 사용의 완료 여부에 따른 하위군 분석 결과

산전 스테로이드 사용을 완료하였던 미숙아에서 매칭 전후 분석결과, 퇴원 전 사망은 선택적 사용군이 예방적 사용군에 비해 발생할 오즈비가 통계적으로 유의하게 높았으나 신생아 사망은 두 구간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 생존자 중 BPD의 오즈비는 산전 스테로이드 사용을 완료하였던 미숙아에서 통계적으로 유의하게 선택적 사용군이 더 높은 것으로 나타났다. 퇴원 전 사망 또는 생존자 BPD도 선택적 사용군에서 예방적 사용군에 비해 통계적으로 유의하게 발생할 오즈비가 높았다.

산전 스테로이드 사용을 완료하지 못했던 미숙아 분석결과는 산전 스테로이드 사용을 완료한 대상자의 결과와 유사하게 분석되었다. 퇴원 전 사망은 선택적 사용군이 예방적 사용군에 비해 발생할 오즈비가 통계적으로 유의하게 높았고, 신생아 사망은 오즈비가 1.59배(95% CI 1.00~2.52)로 통계적 유의성의 경계에 있었다. 또한, 생존자 BPD, 퇴원 전 사망 또는 생존자 BPD(연합지표)와 신생아 사망 또는 생존자 BPD(연합지표)도 모두 선택적 사용군에서 예방적 사용군에 비해 통계적으로 유의하게 발생할 오즈비가 높았다.

표 36. 산전 스테로이드 사용에 따른 하위군 매칭 전·후 사망 및 질환발생 빈도

	매칭 전		매칭 후	
	선택적 사용	예방적 사용	선택적 사용	예방적 사용
	n %	n %	n %	n %
산전 스테로이드 사용 완료	612 (100.0)	1408 (100.0)	493 (100.0)	470 (100.0)
병원 퇴원 전 사망	49 (8.0)	198 (14.1)	49 (9.9)	33 (7.0)
mean±(SD), days	45.82 (55.3)	29.19 (48.8)	45.82 (55.3)	18.42 (18.8)
median (q1, q3)	27 (10, 49)	12 (4, 28)	27 (10, 49)	16 (4, 24)
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	25 (4.1)	149 (10.6)	25 (5.1)	29 (6.2)
mean±(SD), days	10.52 (8.2)	9.96 (8.3)	10.52 (8.2)	12.69 (9.1)
median (q1, q3)	10 (2, 15)	7 (3, 17)	10 (2, 15)	12 (3, 20)
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	209 (34.2)	660 (46.9)	194 (39.4)	155 (33.0)
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	185 (30.2)	611 (43.4)	170 (34.5)	151 (32.1)
기관지폐이 형성증 moderate BPD	85 (15.1)	153 (12.6)	71 (16.0)	44 (10.1)
severe BPD	75 (13.3)	309 (25.5)	74 (16.7)	78 (17.9)
moderate & severe BPD	160 (28.4)	462 (38.2)	145 (32.7)	122 (27.9)
산전 스테로이드 사용 미완료, 미사용	641 (100.0)	1712 (100.0)	514 (100.0)	536 (100.0)
병원 퇴원 전 사망	88 (13.7)	351 (20.5)	83 (16.2)	66 (12.3)
mean±(SD), days	17.38 (34.5)	20.79 (37.6)	17.78 (35.2)	23.71 (43.1)
median (q1, q3)	5.5 (2, 18)	8 (2, 21)	6 (2, 18)	9 (2, 27)
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	69 (10.8)	281 (16.4)	65 (12.7)	51 (9.5)
mean±(SD), days	5.16 (5.4)	7.61 (7.2)	5.4 (5.5)	7.96 (8.3)
median (q1, q3)	3 (1, 7)	6 (2, 12)	4 (1, 7)	6 (1, 14)
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	247 (38.5)	834 (48.7)	230 (44.8)	182 (34.0)
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	228 (35.6)	764 (44.6)	212 (41.3)	167 (31.2)
기관지폐이 moderate BPD	79 (14.3)	195 (14.3)	74 (17.2)	54 (11.5)
형성증 severe BPD	80 (14.5)	288 (21.2)	73 (16.9)	62 (13.2)
moderate & severe BPD	159 (28.8)	483 (35.5)	147 (34.1)	116 (24.7)

SD, Standard Deviation; BPD, Bronchopulmonary dysplasia

표 37. 산전 스테로이드 사용에 따른 하위군 매칭 전·후 사망 및 질환발생 로지스틱 회귀분석 결과

선택적 vs. 예방적 사용(ref.)	매칭 전				매칭 후	
	단변량 회귀분석		다변량 회귀분석		다변량 조건부 회귀분석	
	OR95% CI	P-value	OR95% CI	P-value	OR95% CI	P-value
산전 스테로이드 사용 완료						
병원 퇴원 전 사망	0.53 (0.38, 0.74)	<.001	1.93(1.28, 2.89)	<.001	1.9(1.11, 3.25)	0.02
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	0.36 (0.23, 0.56)	<.001	1.15(0.7, 1.9)	0.58	0.9(0.49, 1.66)	0.73
생존자중BPD	0.64 (0.52, 0.8)	<.001	1.61(1.23, 2.1)	<.001	1.52(1.1, 2.12)	0.01
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	0.59 (0.48, 0.72)	<.001	1.67(1.3, 2.15)	<.001	1.54(1.13, 2.1)	0.01
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	0.57 (0.46, 0.69)	<.001	1.33(1.04, 1.7)	0.02	1.19(0.88, 1.61)	0.25
산전 스테로이드 사용 미완료, 미사용						
병원 퇴원 전 사망	0.62 (0.48, 0.8)	<.001	1.53(1.09, 2.14)	0.01	1.66(1.08, 2.53)	0.02
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	0.61 (0.46, 0.81)	<.001	1.46(1.02, 2.09)	0.04	1.59(1, 2.52)	0.05
생존자중BPD	0.73 (0.59, 0.91)	<.001	1.85(1.41, 2.41)	<.001	1.81(1.3, 2.52)	<.001
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	0.66 (0.55, 0.79)	<.001	1.86(1.46, 2.38)	<.001	1.86(1.38, 2.52)	<.001
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	0.69 (0.57, 0.83)	<.001	1.7(1.34, 2.15)	<.001	1.71(1.27, 2.29)	<.001

OR, Odds Ratio, reference : 예방적 사용

1) 매칭 전 보정 : 임신나이, 출생체중, 성별, 1분 아프가 점수, 5분 아프가 점수, 초기소생술 사용, 분만방식, PROM, 용모양막염, 2) 매칭 후 보정 : 초기소생술 사용, 임신나이, 출생체중

산전 스테로이드 사용 완료에 따라 임신나이를 30주 전후로 나누어 분석한 결과, 임신 나이 30주 미만인 미숙아에서는 전체 대상군의 결과와 유사하게 분석되었다. 임신나이가 30주 이상이면 산전 스테로이드 사용을 완료한 신생아에서는 모든 결과지표가 두 구간 차이가 없었던 반면, 산전 스테로이드 미완료 신생아에서는 퇴원전 사망 또는 생존자 중 BPD(연합지표) 발생과 신생아 사망 또는 생존자 중 BPD(연합지표) 발생은 선택적 사용군이 예방적 사용군에 비해 통계적으로 유의하게 오즈비가 높은 것으로 분석되었다(표 38, 표 39).

표 38. 임신나이*산전 스테로이드 사용에 따른 하위군 매칭 전·후 사망 및 질환발생 빈도

	매칭 전				매칭 후			
	선택적 사용		예방적 사용		선택적 사용		예방적 사용	
	n	%	n	%	n	%	n	%
임신나이 30주 미만 & 산전 스테로이드 사용완료	396		1306		393		382	
병원 퇴원 전 사망	46 (11.6)		192 (14.7)		46 (11.7)		30 (7.9)	
mean±(SD), days	46.2 (56.5)		29.87 (49.4)		46.2 (56.5)		19.23 (19.5)	
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	23 (5.8)		143 (11.0)		23 (5.9)		26 (6.8)	
mean±(SD), days	10 (8.0)		10.07 (8.4)		10 (8.0)		12.96 (9.3)	
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	177 (44.7)		634 (48.6)		175 (44.5)		136 (35.6)	
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	154 (38.9)		585 (44.8)		152 (38.7)		132 (34.6)	
기관지폐이형성증								
moderate BPD	63 (18.0)		147 (13.2)		61 (17.6)		40 (11.4)	
severe BPD	68 (19.4)		295 (26.5)		68 (19.6)		66 (18.8)	
moderate & severe BPD	131 (37.4)		442 (39.7)		129 (37.2)		106 (30.1)	
임신나이 30주 미만 & 산전 스테로이드 미사용, 미완료	413		1580		398		432	
병원 퇴원 전 사망	79 (19.1)		345 (21.8)		76 (19.1)		63 (14.6)	
mean±(SD), days	15.99 (34.5)		20.41 (37.5)		16.58 (35.0)		21.43 (42.1)	
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	64 (15.5)		279 (17.7)		61 (15.3)		51 (11.8)	
mean±(SD), days	5.34 (5.6)		7.63 (7.2)		5.56 (5.6)		7.96 (8.3)	
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	209 (50.6)		812 (51.4)		203 (51.0)		166 (38.4)	
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	194 (47.0)		746 (47.2)		188 (47.2)		154 (35.7)	
기관지폐이형성증								
moderate BPD	65 (19.5)		189 (15.3)		65 (20.2)		49 (13.3)	
severe BPD	65 (19.5)		278 (22.5)		62 (19.3)		54 (14.6)	
moderate & severe BPD	130 (38.9)		467 (37.8)		127 (39.4)		103 (27.9)	
임신나이 30주 이상 & 산전 스테로이드 사용완료	216		102		100		88	
병원 퇴원 전 사망	3 (1.4)		6 (5.9)		3 (3.0)		3 (3.4)	
mean±(SD), days	40 (41.4)		7.33 (7.2)		40 (41.4)		10.33 (7.6)	
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	2 (0.9)		6 (5.9)		2 (2.0)		3 (3.4)	
mean±(SD), days	16.5 (10.6)		7.33 (7.2)		16.5 (10.6)		10.33 (7.6)	
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	32 (14.8)		26 (25.5)		19 (19.0)		19 (21.6)	
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	31 (14.4)		26 (25.5)		18 (18.0)		19 (21.6)	
기관지폐이형성증								
moderate BPD	22 (10.3)		6 (6.3)		10 (10.3)		4 (4.7)	
severe BPD	7 (3.3)		14 (14.6)		6 (6.2)		12 (14.1)	
moderate & severe BPD	29 (13.6)		20 (20.8)		16 (16.5)		16 (18.8)	

	매칭 전				매칭 후			
	선택적 사용		예방적 사용		선택적 사용		예방적 사용	
	n	%	n	%	n	%	n	%
임신나이 30주 이상 & 산전 스테로이드 미사용, 미완료	228		132		116		104	
병원 퇴원 전 사망	9 (4.0)		6 (4.6)		7 (6.0)		3 (2.9)	
mean±(SD), days	29.56 (34.6)		42.83 (42.7)		30.86 (37.6)		71.67 (42.2)	
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	5 (2.2)		2 (1.5)		4 (3.5)		0 (0.0)	
mean±(SD), days	2.8 (3.1)		4.5 (2.1)		3 (3.6)		0 (0.0)	
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자 중 BPD	38 (16.7)		22 (16.7)		27 (23.3)		16 (15.4)	
사망(신생아 사망) OR 생존자 중 BPD	34 (14.9)		18 (13.6)		24 (20.7)		13 (12.5)	
moderate BPD	14 (6.4)		6 (4.8)		9 (8.3)		5 (5.0)	
severe BPD	15 (6.9)		10 (7.9)		11 (10.1)		8 (7.9)	
moderate & severe BPD	29 (13.2)		16 (12.7)		20 (18.4)		13 (12.9)	

SD, Standard Deviation; BPD, Bronchopulmonary dysplasia

표 39. 산전 스테로이드 사용에 따른 하위군 매칭 전·후 사망 및 질환발생 로지스틱 회귀분석 결과

선택적 vs. 예방적 사용(ref.)	매칭 전				매칭 후			
	단변량 회귀분석		다변량 회귀분석		다변량 조건부 회귀분석			
	OR95% CI	P-value	OR95% CI	P-value	OR95% CI	P-value	OR95% CI	P-value
임신나이 30주 미만 & 산전 스테로이드 사용 완료								
병원 퇴원 전 사망	0.76 (0.54, 1.08)	0.12	2.21(1.46, 3.36)	<.001	2.08(1.17, 3.67)	0.01		
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	0.5 (0.32, 0.79)	<.001	1.33(0.79, 2.23)	0.28	0.93(0.48, 1.81)	0.84		
생존자중BPD	0.91 (0.71, 1.16)	0.45	1.81(1.35, 2.42)	<.001	1.74(1.21, 2.5)	<.001		
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자중 BPD	0.86 (0.68, 1.07)	0.18	1.92(1.46, 2.53)	<.001	1.75(1.24, 2.46)	<.001		
사망(신생아사망) OR 생존자중 BPD	0.78 (0.62, 0.99)	0.04	1.48(1.14, 1.94)	<.001	1.27(0.91, 1.76)	0.16		
임신나이 30주 미만 & 산전 스테로이드 미사용, 미완료								
병원 퇴원 전 사망	0.85 (0.64, 1.11)	0.23	1.47(1.03, 2.1)	0.03	1.59(1.02, 2.49)	0.04		
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	0.86 (0.64, 1.15)	0.30	1.42(0.98, 2.07)	0.07	1.47(0.91, 2.38)	0.11		
생존자중BPD	1.05 (0.82, 1.34)	0.71	1.91(1.43, 2.55)	<.001	1.8(1.25, 2.58)	<.001		
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자중 BPD	0.97 (0.78, 1.2)	0.78	1.91(1.46, 2.49)	<.001	1.83(1.31, 2.56)	<.001		
사망(신생아사망) OR 생존자중 BPD	0.99 (0.8, 1.23)	0.93	1.74(1.35, 2.25)	<.001	1.65(1.2, 2.27)	<.001		
임신나이 30주 이상 & 산전 스테로이드 사용 완료								
병원 퇴원 전 사망	0.23 (0.06, 0.92)	0.04	0.46(0.1, 2.22)	0.33	0.67(0.12, 3.83)	0.65		
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	0.15 (0.03, 0.75)	0.02	0.31(0.05, 1.86)	0.20	0.32(0.04, 2.74)	0.30		
생존자중BPD	0.6 (0.32, 1.12)	0.11	0.93(0.46, 1.9)	0.84	0.85(0.34, 2.14)	0.73		
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자중 BPD	0.51 (0.28, 0.91)	0.02	0.83(0.42, 1.63)	0.59	0.88(0.38, 2.04)	0.77		
사망(신생아사망) OR 생존자중 BPD	0.49 (0.27, 0.88)	0.02	0.8(0.41, 1.57)	0.52	0.78(0.33, 1.86)	0.58		
임신나이 30주 이상 & 산전 스테로이드 미사용, 미완료								
병원 퇴원 전 사망	0.86 (0.3, 2.48)	0.78	2.19(0.58, 8.25)	0.25	2.04(0.43, 9.66)	0.37		
신생아 사망(생후 28일 이내 사망)	1.46 (0.28, 7.61)	0.66	2.06(0.3, 13.94)	0.46	-	1.00		
생존자중BPD	1.05 (0.55, 2.02)	0.89	2.3(1.06, 5.03)	0.04	2.16(0.92, 5.12)	0.08		
사망(병원 퇴원 전 사망) OR 생존자중 BPD	1 (0.56, 1.78)	1.00	2.3(1.14, 4.65)	0.02	2.27(1.03, 5.01)	0.04		
사망(신생아사망) OR 생존자중 BPD	1.11 (0.6, 2.06)	0.74	2.22(1.08, 4.57)	0.03	2.36(1.06, 5.27)	0.04		

OR, Odds Ratio

reference : 예방적 사용

1) 매칭 전 보정 : 임신나이, 출생체중, 성별, 1분 아프가 점수, 5분 아프가 점수, 초기소생술 사용, 분만방식, PROM, 용모양막염, 2) 매칭 후 보정 : 초기소생술 사용, 임신나이, 출생체중

3) 임신나이, 출생체중에 따른 사망을 로지스틱 회귀분석 모형 분석 결과

결과변수에 영향을 미치는 것으로 파악된 임신나이, 출생체중에 따른 사망을 로지스틱 회귀분석 모형에 따른 그래프로 제시하였다(그림 33). 그래프 상 매칭 전·후 모두 임신 나이 30주 시점, 출생체중 1,000 g 을 기준으로 사망률이 감소하는 경향을 보였다.

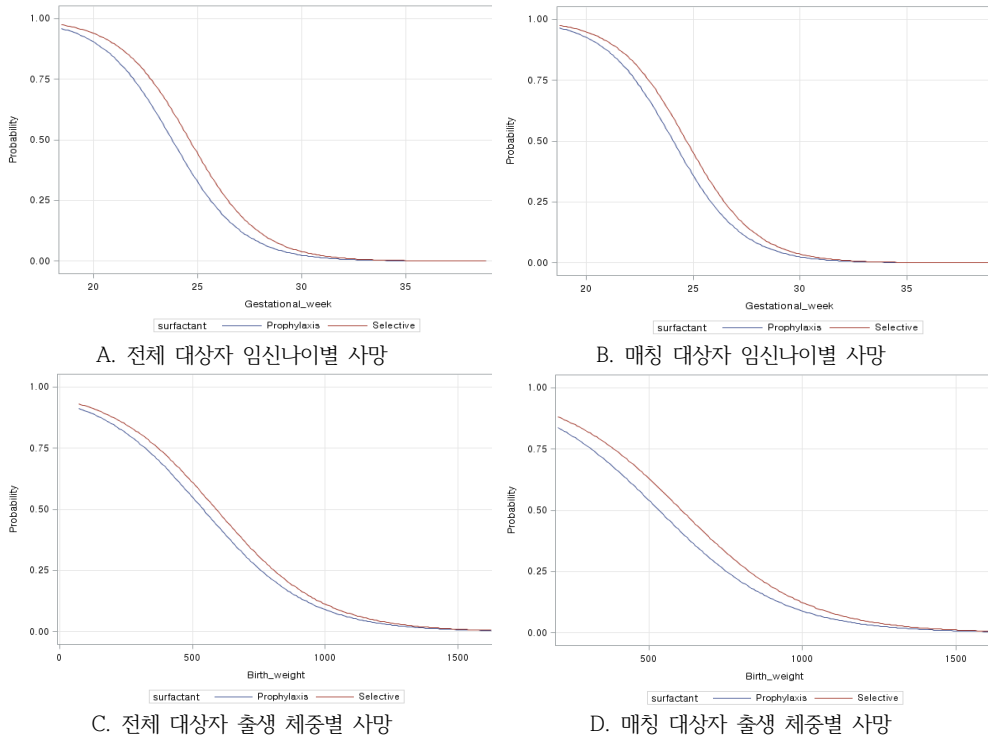


그림 33. 매칭 전·후 logistic regression plot

나. 폐표면활성제 선택적 사용과 예방적 사용에 따른 사망 추적결과

전체 대상자 4,453명중 추적관찰 정보가 수집된 대상자는 총 1,337명(30.0%)이었다. 이 추적관찰 정보가 수집된 대상자와 퇴원 전 사망자 708명을 포함하여 시간에 따른 사망여부를 콕스-비례위험 모형으로 분석하였다. 추적관찰 분석에 포함된 대상자는 총 2,045명(45.9%)이었고, 사망이 발생하지 않은 대상자의 관찰기간은 추적관찰 정보수집일로 정의하였다. 사망에 대한 Kaplan-meier 그림은 아래와 같다.

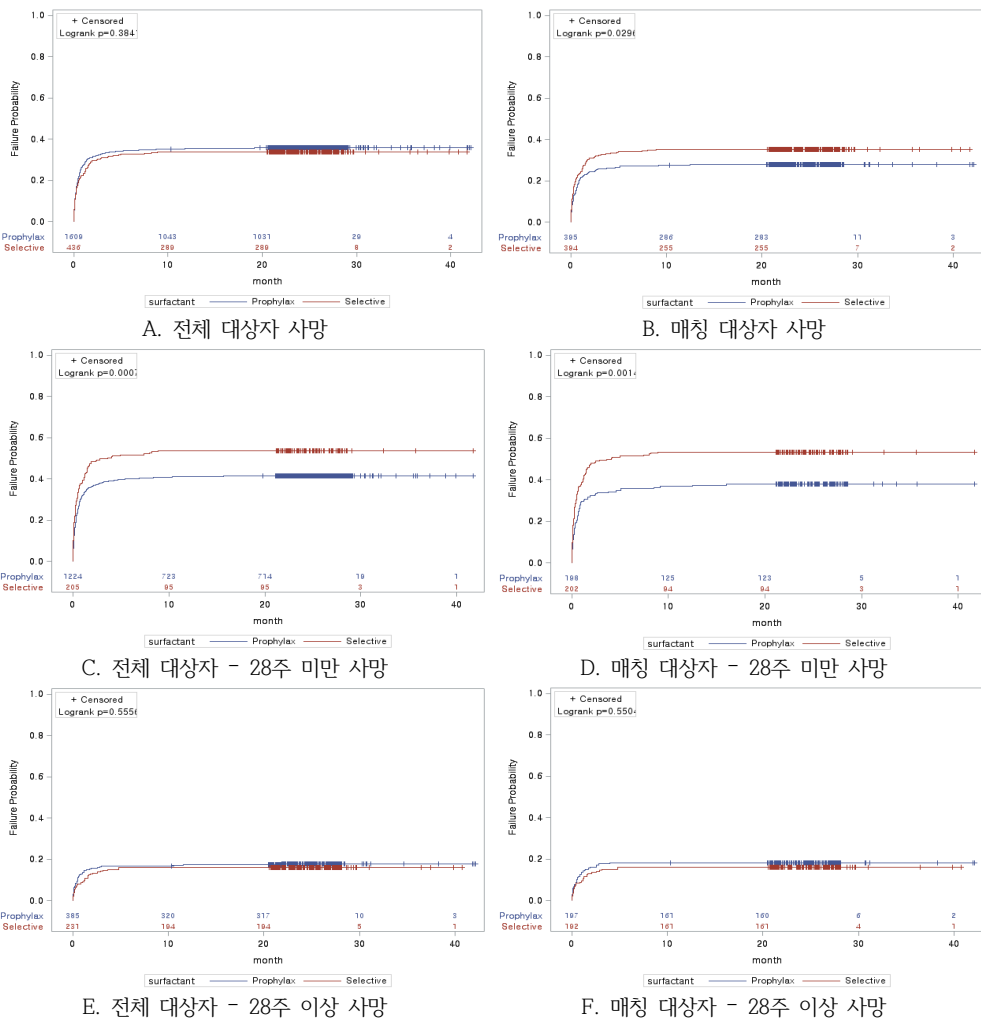


그림 34. 매칭 전·후 Kaplan-meier plot

전체 대상자 분석결과 매칭 전·후 모두에서 사망위험이 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군에서 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다. 또한, 임신나이를 기준으로 28 주 미만에서는 통계적으로 유의하게 선택적 사용군에서 사망이 높았으나, 28주 이상 대상자에서는 두 군간 차이가 없는 것으로 분석되었다. 출생체중과 산전 스테로이드 사용에 따른 하위군 분석결과는 사망에 영향이 없는 것으로 나타났다.

표 40. 추적관찰이 가능한 대상자의 Cox 비례위험 모형 결과

	매칭 전		매칭 후		매칭 전/후	Cox(다변량)		
	선택군 n(%)	예방군 n(%)	선택군 n(%)	예방군 n(%)		HR	95% CI	P-value
전체대상자								
사망	147 (33.7)	578 (35.9)	139 (35.3)	111 (28.1)	매칭 전	1.49 (1.23, 1.82)	<.001	
발생일	29.77 (±47.96)	33.31 (±75.16)	29.79 (±48.52)	34.78 (±70.37)	매칭 후	1.42 (1.1, 1.82)	0.007	
임신나이 28주 미만								
사망	110 (53.7)	510 (41.7)	108 (53.5)	75 (37.9)	매칭 전	1.75 (1.4, 2.18)	<.001	
발생일	28.29 (±50.53)	32.79 (±72.07)	28.8 (±50.86)	40.05 (±82.96)	매칭 후	1.72 (1.28, 2.31)	<.001	
임신나이 28주-30주 미만								
사망	25 (16.5)	55 (17.6)	21 (15.2)	29 (19.9)	매칭 전	0.89 (0.54, 1.49)	0.667	
발생일	35.12 (±42.44)	40.49 (±105.2)	33.1 (±42.17)	20.9 (±24.83)	매칭 후	0.71 (0.41, 1.25)	0.236	
임신나이 30주 이상								
사망	12 (15.2)	13 (17.8)	10 (18.5)	7 (13.7)	매칭 전	1.25 (0.48, 3.27)	0.655	
발생일	32.17 (±34.73)	23.54 (±33.55)	33.6 (±36.65)	35.86 (±41.7)	매칭 후	3.32 (0.94, 11.73)	0.063	
출생체중 1,000 g 미만								
사망	103 (49.1)	506 (43.3)	99 (50.0)	80 (37.6)	매칭 전	1.57 (1.25, 1.98)	<.001	
발생일	32.17 (±52.25)	31.43 (±68.41)	31.77 (±52.48)	40.01 (±80.93)	매칭 후	1.53 (1.14, 2.06)	0.005	
출생체중 1,000 g 이상 - 1,250 g 이하								
사망	38 (17.3)	54 (12.8)	34 (17.9)	20 (11.7)	매칭 전	1.58 (1.01, 2.48)	0.046	
발생일	22.39 (±32.22)	58.02 (±126.57)	23.06 (±33.41)	24.1 (±28.58)	매칭 후	1.65 (0.95, 2.88)	0.078	
출생체중 1,250 g 초과								
사망	6 (100.0)	18 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)	매칭 전	0.79 (0.21, 2.96)	0.721	
발생일	35.33 (±56.75)	12.22 (±15.62)	35.33 (±56.75)	16.18 (±18.7)	매칭 후	0.73 (0.21, 2.51)	0.615	
산전 스테로이드 사용 완료								
사망	50 (25.4)	206 (27.7)	50 (27.0)	36 (19.0)	매칭 전	1.76 (1.26, 2.45)	0.001	
발생일	49.82 (±61.64)	40.96 (±82.96)	49.82 (±61.64)	42.81 (±97.76)	매칭 후	1.5 (0.97, 2.31)	0.066	
산전 스테로이드 미사용, 미완료								
사망	88 (39.8)	359 (42.8)	83 (41.9)	68 (35.4)	매칭 전	1.44 (1.12, 1.86)	0.005	
발생일	17.38 (±34.53)	28.31 (±70.1)	17.78 (±35.23)	26.29 (±45.2)	매칭 후	1.42 (1.03, 1.96)	0.032	

HR, Hazard Ratio

reference : 예방적 사용

1) 매칭 전 보정 : 임신나이, 출생체중, 성별, 1분 아프가 점수, 5분 아프가 점수, 초기소생술 사용, 분만방식, PROM, 용모양막염,

2) 매칭 후 보정 : 초기소생술 사용, 임신나이, 출생체중



고찰 및 결론

1. 연구결과 요약

1.1. 체계적 문헌고찰

미숙아의 호흡곤란 증후군에서 폐표면활성제의 예방적 사용과 선택적 사용에 따른 임상적 효과를 비교하기 위해 체계적 문헌고찰을 시행하였다. 문헌 검색 및 선정 과정을 통해 모두 16건의 문헌이 최종 선택되었으며, 이 중 1건이 국내 논문, 15건이 국외 논문으로 12건이 무작위배정 비교임상연구이었고 4건이 비무작위배정 비교임상연구이었다.

폐표면활성제의 선택적 사용은 모두 신생아 호흡곤란 증후군이 확진된 이후 폐표면활성제가 투여되었고, 예방적 사용은 출생 직후 또는 출생 2시간 이내에 신생아 호흡곤란 증후군의 진단 없이 무조건적으로 투여하는 방식이다. 산전 스테로이드 사용한 대상자가 50% 이상인 문헌은 3편이었으며, 선택적 사용에 있어 최근의 치료법인 CPAP을 병용한 논문은 5편이었다. 산전 스테로이드의 투여 및 CPAP의 사용과 같은 최신의 치료법을 이용한 논문은 주로 2000년대 이후 발표된 논문이었다.

메타분석 결과, 모든 원인 사망 발생 위험은 예방적 사용군의 경우 선택적 사용군에 비해 유의하게 낮게 나타났다. 하위군 분석을 한 결과, 2001년 이후의 연구, 임신나이 30주 이상의 경우, 50% 이상의 산전 스테로이드 사용의 경우, 보조 호흡방식으로 CPAP을 사용한 경우 모두에서 선택적 사용군과 예방적 사용군에서 사망률의 유의한 차이는 없었다.

신생아 사망 발생 위험은 예방적 사용군의 경우 선택적 사용군에 비해 유의하게 낮게 나타났다. 하위군 분석을 통해 2001년 이후의 연구, 임신나이 30주 이상의 경우, 보조 호흡방식으로 CPAP을 사용한 경우에는 선택적 사용군과 예방적 사용군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 퇴원 전 사망 발생 위험은 선택적 사용군과 예방적 사용군에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

기관지폐이형성증 (생후 28일 이상 산소 사용), 만성폐질환(월경후 나이 36주에 보충

용 산소 사용)의 발생에 대해서는 폐표면활성제의 선택적 사용군과 예방적 사용군에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

기관지폐이형성증 혹은 신생아 사망 발생 위험은 예방적 사용군의 경우 선택적 사용군에 비해 유의하게 낮게 나타났다. 하위군 분석의 결과 2001년 이후의 연구, 임신나이 30주 이상의 경우, 50% 이상의 산전 스테로이드 사용의 경우, 보조 호흡방식으로 CPAP을 사용한 경우 모두에서 선택적 사용군과 예방적 사용군에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

그 밖에 공기누출 장애, 폐출혈, 동맥관 개존증, 폐동맥고혈압, 패혈증, 신생아 피사성 장염, 뇌실내출혈, 뇌실주위 백질연화증, 미숙아 망막증, 폐렴의 발생에 대해서는 폐표면활성제의 선택적 사용군과 예방적 사용군에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

본 연구에 포함된 추적관찰 연구는 총 3편으로 추적관찰 기간에 따라 1년이 1건, 2년이 1건, 학령기인 4.5~8세가 1건이었다. 1년의 추적관찰의 결과로는 성장, 신경학적 결과 및 발달 결과를 비교하였으며, 결과는 두 군에서 유사하게 나타났다. 2년의 추적관찰로는 미숙아 망막증 발생 결과를 보았고, 두 군에서 보인 급성 미숙아 망막증 최악의 단계 환자수에 유의한 차이는 없었다. 학령기까지 추적관찰 한 결과로는 폐 및 신경발달 결과를 보고하였는데, 폐 기능은 예방적 사용군에서 78%, 선택적 사용군에서 75%가 비정상적으로 판단되었으며, 신경학적 검사결과에서 뇌성마비를 가진 아동은 예방적 사용군 11%, 선택적 사용군 9.3%, 70미만의 평균 인지기능지수를 나타낸 아동은 예방적 사용군 18%, 선택적 사용군 20%으로 두 군에서 유사하게 나타났다.

1.2. KNN 자료

2013년 ~ 2015년 KNN에 등록된 신생아 자료를 이용하여, 출생체중 1,250 g 이하 또는 임신나이 30주 미만을 대상으로 선정한 결과, 폐표면활성제의 선택적 사용자는 1,286명, 예방적 사용자는 3,167명이었다. 4,453명의 기저특성을 고려하여 성향점수를 이용한 층화-매칭을 시행하였다. 층화-매칭대상자는 각각 1,027명으로 매칭률이 80%이었다.

매칭 후 전체 대상자에서 초기소생술 사용, 임신나이, 출생체중을 보정한 로지스틱 회귀분석 결과에서 신생아 사망은 아니지만 퇴원 전 사망이 통계적으로 유의하게 선택적 사용군에서 높았다. 또한 생존자 중 BPD와 퇴원 전 사망 또는 생존자 중 BPD 그리고 신생아 사망 또는 생존자 중 BPD는 모두 선택적 사용군에서 예방적 사용군에 비해 통

계적으로 유의하게 높았다.

임신나이에 따른 하위군 분석 결과, 임신나이 28주 이상에서는 퇴원 전 사망과 신생아 사망은 예방적 사용군과 선택적 사용군의 차이가 없었다. 생존자 중 BPD 발생과 퇴원 전 사망 또는 생존자 BPD 그리고 신생아 사망 또는 생존자 BPD의 차이는 임신나이 30주 이상의 미숙아에서는 예방적 사용군과 선택적 사용군의 차이가 없었다.

임신나이 30주 이상, 미숙아에서 폐표면활성제 투여 횟수는 예방적 사용군(236명)은 평균 1.1회, 선택적 사용군(452명)은 평균 0.5회로 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 또한 선택적 사용군 중 폐표면활성제를 투여 받지 않았던 경우는 60.2%(272/452명)이었다. 이러한 폐표면활성제의 투여 횟수의 차이에도 불구하고 모든 사망과 생존자 중 BPD의 발생은 차이가 없었다.

출생체중에 따른 하위군 분석 결과, 1,250 g 이하의 하위군은 전체 연구대상자의 분석 결과와 거의 동일하게 분석되었다. 하지만 출생체중 1,250 g 초과인 미숙아에서는 예방적 사용군과 선택적 사용군의 사망할 오즈비는 차이가 없었고 다만, 생존자 중 BPD 발생 오즈비는 예방적 사용군에서 통계적으로 유의하게 낮았다. 임신나이를 고려한 추가 분석에서 출생체중 1,250 g 이하의 미숙아라 하더라도 임신나이가 30주 이상인 경우에는 폐표면활성제의 사용 방법에 따른 사망과 생존자 중 BPD의 발생 오즈비의 차이가 없었다.

산전 스테로이드 사용 완료 여부에 따른 하위군 분석 결과는 전체 대상자 결과와 유사하였다. 하지만, 임신나이 30주 이상이면서 산전 스테로이드 사용이 완료된 미숙아에서는 모든 결과지표가 두 군간 차이가 없었다.

임신나이 30주 이상, 산전 스테로이드 사용이 완료된 미숙아에서 폐표면활성제 투여 횟수는 예방적 사용군(102명)은 평균 1.1회 선택적 사용군(216명)은 평균 0.5회로 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 또한 선택적 사용군 중 폐표면활성제를 투여 받지 않았던 경우는 57.9%(125/216명)이었다. 이러한 폐표면활성제의 투여 횟수의 차이에도 불구하고 모든 사망과 생존자 중 BPD의 발생은 차이가 없었다.

추적관찰이 가능한 대상자의 사망을 콕스 비례위험 모형으로 분석한 결과, 전체 대상자에서는 매칭 전·후 모두에서 사망위험이 예방적 사용군에 비해 선택적 사용군이 통계적으로 유의하게 높았다. 또한, 임신나이를 기준으로 했을 때 28주 미만에서는 사망이 통계적으로 유의하게 선택적 사용군에서 높았으나, 28주 이상 대상자에서는 두 군간 차이가 없었다.

2. 연구의 의의

2.1. 체계적 문헌고찰

본 연구는 미숙아 호흡곤란 증후군의 치료로서 폐표면활성제를 투여함에 있어 근거중심 의사결정을 돕기 위한 연구로, 체계적 문헌고찰을 통해 폐표면활성제의 예방적 사용 및 선택적 사용에 대한 효과에 대해 연구하였다. 가장 중요한 결과지표로 사망률을 분석하였으며, 중복계산으로 인한 사망률의 과대평가를 방지하기 위하여, 각각의 연구에서 보고한 그대로 모든 경우의 사망, 신생아 사망, 퇴원 전 사망으로 나누어 사망률 분석을 시행하였다.

메타분석 결과, 신생아 호흡곤란 증후군의 치료로서 폐표면활성제의 예방적 투여가 모든 경우의 사망과 신생아 사망을 유의하게 감소시켰다. 하위군 분석 결과, 다음과 같은 경우 1) 최근 신생아중환자실 진료의 발전에 따라(2001년 이후의 연구 분석), 2) 좀 더 성숙한 미숙아에서(임신나이 30주 이상의 경우 분석), 3) 산전 스테로이드 사용에 따라(50% 이상의 산전 스테로이드 사용의 경우 분석), 4) 출생 직후 지속적 양압환기를 시행함으로써(보조 호흡방식으로 CPAP을 사용한 경우 분석) 예방적 투여군에서 사망률 감소에 대한 이점이 없어지는 것으로 판단된다.

사망률 외에 기관지폐이형성증 및 만성폐질환을 비롯한 다른 질환의 이환율에서도 폐표면활성제의 예방적 사용군과 선택적 사용군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 이러한 결과로, 미숙아에서 호흡곤란 증후군의 치료로 폐표면활성제를 예방적으로 투여하는 것은 사망률을 감소시킬 수는 있으나 기관지폐이형성증을 비롯한 다른 임상적 예후에는 영향을 미치지 않는 것으로 판단된다.

폐표면활성제의 예방적 투여에 의한 사망률 감소에 대한 근거에 대해서도, 임신나이 30주 이상의 좀 더 성숙한 미숙아이거나, 최근 신생아중환자실 진료의 발전에 따라 산전 스테로이드를 사용하거나 출생 직후 지속적 양압환기를 시행한 경우라면 예방적 투여의 이점은 크지 않을 것으로 판단된다.

본 연구 결과는 미숙아에서 호흡곤란 증후군의 치료로 폐표면활성제를 투여함에 있어 현재의 표준치료인 예방적 폐표면활성제 사용에 대한 재고가 필요하다는 근거를 제시하고 있다. 따라서 예방적 사용 또는 선택적 사용에 대한 대규모의 무작위배정 비교임상연구 혹은 관찰 연구가 필요하며, 나아가 신생아 호흡곤란 증후군의 임상적 치료지침을 수

립하는데 근거로 활용될 수 있을 것이다.

특히 최근 팔목할 만한 신생아중환자실의 진료 질 향상과 함께, 산전 스테로이드를 투여 받은 좀 더 성숙한 임신나이 30주 이상의 미숙아에게 출생 직후부터 지속적 양압환기를 시행한 경우에는 폐표면활성제의 예방적 투여 보다는 조기 선택적 투여를 고려해볼 수 있겠다.

2.2. KNN 자료

출생체중 1,250 g 이하 또는 임신나이 30주 미만의 미숙아에서 예방적 폐표면활성제를 사용한 군에서 퇴원 전 사망과 생존자 중 BPD의 위험을 감소시켰다. 따라서 위 기준에 해당하는 미숙아에게 폐표면활성제를 예방적으로 사용하는 것이 타당할 수 있겠다. 하지만 예방적 사용은 선택적 사용에 비하여 폐표면활성제 투여를 위한 기관삽관 및 투여 횟수가 많이 필요하다.

최근 신생아 중환자실에서 초미숙아에 대한 다양한 진료의 진전과 질 향상이 이루어지고 있는 상황을 감안해 볼 때, 미숙아에 대한 일률적인 예방적 폐표면활성제 사용보다는 미숙아의 개별적 특성을 고려한 선택적 폐표면활성제 사용을 고려해 볼 필요가 있겠다.

특히, 임신나이에 따른 하위군 분석에서, 신생아 사망은 임신나이 28주 미만의 미숙아에서 두 군간 차이가 없었고, 퇴원 전 사망은 임신나이 28주 이상의 미숙아에서, 그리고 생존자 중 기관지폐이형성증 발생은 임신나이 30주 이상의 미숙아에서 두 군간 차이가 없었다. 즉 이러한 경우에는 선택적 투여를 할 경우 불필요한 폐표면활성제 투여를 줄일 수 있는 잇점이 있다.

출생체중에 따른 하위군 분석에서는 출생체중에 상관없이 전체 연구대상자의 분석 결과와 동일하여, 폐표면활성제의 투여 방법을 결정함에 있어서 출생체중은 큰 역할을 하지 못하는 것으로 판단되었다. 다만 출생체중 1,250 g 이하의 미숙아라 하더라도 임신나이가 30주 이상인 경우에는 폐표면활성제의 사용 방법에 따른 사망과 생존자 중 기관지폐이형성증 발생의 차이가 없는 것으로 관찰되어, 이들에게는 선택적 사용을 고려해볼 수 있겠다.

또한 산전 스테로이드 사용을 완료하지 못했던 미숙아에서는 임신나이에 상관없이 폐표면활성제를 예방적으로 사용해야만 모든 사망률과 생존자 기관지폐이형성증의 발생을 줄일 수 있겠다. 반면 산전 스테로이드 사용을 완료한 경우, 임신나이 30주 미만인 미숙아에서는 퇴원 전 사망과 생존자 기관지폐이형성증의 발생을 줄이기 위해 폐표면활성제

를 예방적으로 사용해야 하지만, 임신나이 30주 이상인 미숙아에서는 폐표면활성제의 투여 방법에 따른 임상 결과의 차이가 없으므로 선택적 사용을 고려해 볼 수 있겠다.

3. 연구의 제한점 및 후속연구 제안

본 연구는 체계적 문헌고찰과 KNN 레지스트리 자료를 이용하여 결과를 제시하였다. 체계적 문헌고찰은 기 출판된 문헌을 이용하여 자료분석을 수행하기 때문에 폐표면활성제 투여 시간, 산전 스테로이드 투여 비율, 보조환기 요법 등에 대해서 다양한 방식으로 보고하였다. 특히, 조기 선택적 투여에 대한 효과를 파악하고자 하였으나 포함 문헌의 양이 1편으로 양적합성을 하기에 한계가 있었다. 하위군 분석시 활용한 CPAP 사용 여부는 분만장에서 초기 호흡 보조로의 CPAP 사용과 출생 이후 필요에 따라 추가적 보조환기로 CPAP을 사용한 경우 모두가 포함된다. 하지만 양적합성을 위하여 임상시험 프로토콜, 참고문헌 등을 활용하여 최대한 자료를 검토하여 분석에 활용하였다. 폐표면활성제 투여 효과 검토 시 최신의 문헌을 최대한 포함하기 위하여 무작위배정 임상연구 뿐만 아니라 비무작위배정 비교임상연구를 포함하였다. 하지만 본 연구에 포함된 비무작위배정 연구는 1편으로 비뒤림 위험이 높지 않은 것으로 나타났다.

본 연구에서 분석된 KNN 레지스트리 데이터는 후향적 코호트(retrospective cohort)로 구축되어 2013년 1월 1일~2015년 12월 31일 사이에 KNN 참여병원 신생아 중환자실에 입원하여 KNN에 등록된 미숙아를 연구 대상으로 선정되었다. 구축된 자료는 3년간의 후향적 코호트 자료로서, 2015년부터 지속적 양압환기, 스테로이드 사용 및 분만장 환경의 변화가 컸기 때문에 이를 반영하기 위해서는 2015년 이후 자료 구축 후 추가 분석이 필요하다.

신생아 호흡곤란 증후군에서 폐표면활성제 치료의 예방적 투여와 선택적 투여에 대한 무작위배정 비교임상연구 수가 적고, 특히 산전 스테로이드 투여나 출생직후 지속적 양압환기 적용 등 최신의 치료 방법이 반영된 연구가 적어 폐표면활성제의 예방적 투여와 선택적 투여의 효과 비교를 분명히 확인하기 위해서는 추가적인 무작위배정 비교임상연구가 필요할 것으로 생각된다.

4. 결론 및 제언

우리나라에서는 미숙아의 신생아 호흡곤란 증후군의 치료에 있어, 출생체중 1,250 g 이하 또는 임신나이 30주 미만의 미숙아에게 폐표면활성제를 예방적으로 사용할 수 있도록 건강보험급여로 인정되고 있다. 이러한 치료 지침은 본 연구의 체계적 문헌고찰과 KNN 자료를 이용한 통계 분석에서도 타당하다고 판단된다.

하지만, 본 연구의 체계적 문헌고찰과 KNN 자료를 이용한 하위군 분석결과에 따르면, 최근 신생아중환자실 진료의 질 향상과 함께, 산전 스테로이드를 투여 받은, 좀 더 성숙한 임신나이 30주 이상의 미숙아에게 출생 직후부터 지속적 양압환기를 시행한 경우에는 예방적 사용과 선택적 사용의 임상적 결과에 차이가 없는 것으로 나타났다. 최근 신생아중환자실에서 (초)미숙아에 대한 다양한 진료의 진전과 질 향상이 이루어지고 있는 상황을 감안해 볼 때, 이러한 미숙아에 대한 일률적인 예방적 폐표면활성제 사용에 반하여 미숙아의 개별적 특성을 고려한 선택적 폐표면활성제의 사용을 고려해볼 수 있다.

무조건적인 기관삽관을 통한 예방적 폐표면활성제 사용의 득과 실, 그리고 미숙아 개별 특성 등을 종합적으로 고려한 임상현상에서의 합리적인 판단을 통해 치료할 필요가 있다. 이러한, 선택의 기준으로 본 연구를 활용할 수는 있으나, 후향적 연구의 한계가 있기 때문에 결과해석에 주의가 필요하며, 이러한 한계를 극복하기 위해서는 추후 무작위 배정 임상연구가 필요하다.

VI

참고문헌

- 국립보건연구원 & KNN. Korean Neonatal Network 연차보고서 2015.
- 박원순. Korean Neonatal Network 현황과 사업보고. 제 24차 대한신생아학회 추계학술대회 발표자료. 2017.10.27.
- 성태정. 신생아호흡곤란증치료의최신지견. Korean J Perinatol. 2014;25(2):61-7.
- 한국보건의료연구원. 폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과. 2010.
- Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. The Cochrane Library. 2012.
- Ballot DE, Chirwa T, Ramdin T, Chirwa L, Mare I, Davies VA, et al. Comparison of morbidity and mortality of very low birth weight infants in a Central Hospital in Johannesburg between 2006/2007 and 2013. BMC pediatrics. 2015;15(1):20.
- Chun J, Sung SI, Ho YH, Kim J, Park GY, Yoon S, et al. Prophylactic versus Early Rescue Surfactant Treatment in Preterm Infants Born at Less than 30 Weeks Gestation or with Birth Weight Less than or Equal 1,250 Grams. Journal of Korean medical science. 2017;32(8):1288-94.
- DJ Davis, KJ Barrington; Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Recommendations for neonatal surfactant therapy. 2015. URL: <http://www.cps.ca/documents/position/neonatal-surfactant-therapy>
- Kim BI, Choi JW, Yun CK. Changes of respiratory indices and clinical response to the different modes of delivery for administration of surfactant replacement therapy in the respiratory distress syndrome. J Korean Soc Neonatal 1997;4:205-16.
- Kim SM, Park YJ, Chung S-H, Choi Y-S, Kim CH, Bae C-W. Early prophylactic versus late selective use of surfactant for respiratory distress syndrome in very preterm infants: a collaborative study of 53 multi-center trials in Korea. Journal of Korean medical science. 2014;29(8):1126-31.

- Peacock JL, Lo JW, D'Costa W, Calvert S, Marlow N, Greenough A. Respiratory morbidity at follow-up of small-for-gestational-age infants born very prematurely. *Pediatric research*. 2012;73(4-1):457-63.
- Philip AGS. Historical perspectives: the underpinnings of neonatal/perinatal medicine: surfactant deficiency to surfactant use. *Neo Reviews* 2002;3:e239-42.
- Polin RA, Carlo WA, Papile L-A, Carlo W, Tan R, Kumar P, et al. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014;133(1):156-63.
- Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(3).
- Rojas-eyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *The Cochrane Library*. 2012.
- Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants *Pediatrics* 2010;125:1402-9.
- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-68.
- Walsh BK, Daigle B, DiBlasi RM, Restrepo RD. AARC clinical practice guideline. Surfactant replacement therapy: 2013. *Respiratory care*. 2013;58(2):367-75.

VII

부록

1. KNN 참여병원 목록 (2015년 기준)

번호	지역	병원명
1	서울	가톨릭대학교 서울성모병원
2		가톨릭대학교 여의도성모병원
3		강동경희대학교병원
4		건국대학교병원
5		경희대학교병원
6		고려대학교 구로병원
7		고려대학교 안암병원
8		삼성의료재단 강북삼성병원
9		서울대학교병원
10		서울특별시보라매병원
11		성균관대학교 삼성서울병원
12		성애병원
13		순천향대학교 서울병원
14		연세대학교 강남세브란스병원
15		연세대학교 세브란스병원
16		울산대학교 서울아산병원
17		을지병원
18		이화여자대학교 목동병원
19		인제대학교 상계백병원
20		제일병원
21		중앙대학교병원
22		차의과학대학교 강남차병원
23		한림대학교 강남성심병원
24		한림대학교 강동성심병원
25		한양대학교병원서울병원
26		가천대학교 길병원
27		경기/인천

번호	지역	병원명
28		가톨릭대학교 성빈센트병원
29		가톨릭대학교 의정부성모병원
30		고려대학교 안산병원
31		동국대학교 일산병원
32		분당서울대학교병원
33		순천향대학교 부천병원
34		아주대학교병원
35		인제대학교 일산백병원
36		차의과학대학교 분당차병원
37		한림대학교 성심병원
38		한양대학교 구리병원
39		경상대학교병원
40		고신대학교 복음병원
41		동아대학교병원
42		부산대학교병원
43	부산/경남	부산성모병원
44		성균관대학교 삼성창원병원
45		양산부산대학교병원
46		울산대학교병원
47		인제대학교 부산백병원
48		인제대학교 해운대백병원
49		원광대학교병원
50	호남	전남대학교병원
51		전북대학교병원
52		조선대학교병원
53		경북대학교병원
54	대구/경북	계명대학교동산병원
55		대구가톨릭대학교병원
56		영남대학교병원
57		건양대학교병원
58	대전/충청	순천향대학교 천안병원
59		을지대학교병원
60		충남대학교병원
61		강원대학교병원
62	강원	원주세브란스기독병원
63		강릉아산병원
64	제주	제주대학교병원

2. KNN 이차 결과지표의 자료 입력 및 평가기준

구분	내용	
BPD	<ul style="list-style-type: none"> 환아의 BPD 발생 및 중증도에 따라 미발생, 경중, 중등중, 중증으로 구분 (발생 오즈 분석시 중등이상으로 정의함) BPD 중증도 평가기준은 다음과 같음 	
	임신나이	<p><32주</p> <p>≥32주</p>
	평가시점	<p>월경후 나이 36주와 퇴원 시점 중 빠른 시기에 21%가 넘는 산소를 적어도 28일이상 투여</p> <p>생후 28일에서 56일 사이 또는 퇴원 시점 중 빠른 시기에 21% 가 넘는 산소를 적어도 28일 이상 투여</p>
	경중 (mild) BPD	<p>월경후 나이 36주와 퇴원 시점 중 빠른 시기에 → 산소 투여 중단</p> <p>생후 56일 또는 퇴원 시점 중 빠른 시기에 → 산소 투여 중단</p>
	중등중 (moderate) BPD	<p>월경후 나이 36주와 퇴원 시점 중 빠른 시기에 → 30% 미만의 산소 투여 필요</p> <p>생후 56일 또는 퇴원 시점 중 빠른 시기에 → 30% 미만의 산소 투여 필요</p>
중증 (severe) BPD	<p>월경후 나이 36주와 퇴원 시점 중 빠른 시기에 → 30% 이상의 산소나 양압환기 둘 다 또는 어느 하나가 필요</p> <p>생후 56일 또는 퇴원 시점 중 빠른 시기에 → 30% 이상의 산소나 양압환기 둘 다 또는 어느 하나가 필요</p>	
패혈증	<ul style="list-style-type: none"> 혈액 배양이 양성이고 5일 이상 전신적 항생제 치료가 필요하였던 경우 동맥관 개존증 발생은 '동맥관 개존증 치료방침' 변수가 증상전 치료, 증상 치료, 증상이 있으나 치료하지 않음으로 입력된 경우의 합으로 정의 동맥관 개존증 치료방침 결과변수 정의는 다음과 같음 	
동맥관 개존증	구분	정의
	예방적 치료	<ul style="list-style-type: none"> 동맥관 개존증 발생에 대한 평가 없이 정책적으로 치료를 수행하는 경우 동맥관 개존의 임상적 증상이 나타나기 전에 또한 심장 초음파나 BNP 등의 특정 진단 기준을 이용하지 않고 예방적으로 치료를 시작한 경우
	증상전 치료	동맥관 개존증을 심장 초음파나 BNP 등으로 확인하였고, 이로 인한 증상이 없는 상태에서 치료를 시작한 경우
	증상 치료	동맥관 개존증의 임상 증상이 뚜렷하게 나타난 후, 특히 심부전 소견이 나타난 후에 치료를 시작한 경우
	증상이 있으나 치료하지 않음	동맥관 개존증의 임상증상이 있으나 약물치료를 하지 않고 대증요법 및 보조요법을 시행한 경우
	증상 없어 치료하지 않음	임상 증상이 없어 약물 치료를 하지 않은 경우
공기누출 증후군	<ul style="list-style-type: none"> 흉관삽입(chest tube insertion) 혹은 needle aspiration이 필요 했던 기흉(pneumothorax), 기종격(pneumomediastinum), 기복(pneumoperitoneum), 폐사이질기종(pulmonaryinterstitial emphysema)이 발생한 경우 	
뇌실내출혈	<ul style="list-style-type: none"> 신생아중환자실 입원 기간 동안 시행한 뇌 초음파 검사에서 뇌실내출혈이 발견된 경우 (발생 오즈 분석시 2단계 이상으로 정의함) 뇌실내출혈의 정도(Grade)는 신생아중환자실 입원기간 동안 시행한 모든 뇌 초음파 검사에서 뇌실내 출혈의 정도가 가장 심했던 경우를 기준으로 함 뇌실내출혈 Grade는 다음의 Papile: Classification Systems에 기준함 	

구분	내용												
	Grade 1 : 뇌실막하 종자 바탕질(subependymal germinal matrix) Grade 2 : 심실 팽창 없이 뇌실 내 출혈 Grade 3 : 심실 팽창 있는 뇌실 내 출혈 Grade 4 : 뇌실질 출혈												
뇌실내출혈 후 수두증	<ul style="list-style-type: none"> • 뇌실내출혈이 Grade 2, 3, 4인 환자에서 뇌실내 출혈 후 동반된 수두증이 있고 이에 대한 치료로 척추 천자술(spinal tapping), 체외 내실 배액(external ventricular drainage), 또는 단락 수술(shunt operation) 이 필요한 경우 • 수두증이 있으나, 뇌실내출혈 후에 생긴 후유증으로 발생하지 않은 경우는 제외함 												
뇌실주위 백질연화증	<ul style="list-style-type: none"> • 뇌초음파, 뇌 MRI 등의 영상학적 검사 소견에서 낭종성 뇌실주위 백질연화증(Cystic Periventricular leukomalacia) 소견이 있었던 경우 • 낭종성 변화 없이 초음파 음영 등만 증가된 경우에는 제외함 												
폐동맥고혈압	<ul style="list-style-type: none"> • 폐동맥고혈압이 심장 초음파 혹은 임상적으로 의심되거나 확진되어 약물치료를 시행한 경우 • 약물치료란 일산화질소 흡입, sildenafil, iloprost, bosentan을 사용한 것을 말함 												
미숙아 망막증	<ul style="list-style-type: none"> • 환자의 미숙아 망막증 발생 및 중증도에 따라 0-5단계로 구분 (발생 오즈 분석시 3단계 이상으로 정의함) • 미숙아 망막증 중증도 평가기준은 다음과 같음 <table border="1" data-bbox="415 780 1145 925"> <tr> <td>0 단계</td> <td>: ROP 근거 없음</td> </tr> <tr> <td>1 단계</td> <td>: 경계선의 존재 (±비정상적인 혈관 형성)</td> </tr> <tr> <td>2 단계</td> <td>: 망막 내 용기 존재</td> </tr> <tr> <td>3 단계</td> <td>: 망막 주위 섬유 혈관 증식을 동반 한 용기 존재</td> </tr> <tr> <td>4 단계</td> <td>: 부분 망막 박리</td> </tr> <tr> <td>5 단계</td> <td>: 전체 망막 박리</td> </tr> </table>	0 단계	: ROP 근거 없음	1 단계	: 경계선의 존재 (±비정상적인 혈관 형성)	2 단계	: 망막 내 용기 존재	3 단계	: 망막 주위 섬유 혈관 증식을 동반 한 용기 존재	4 단계	: 부분 망막 박리	5 단계	: 전체 망막 박리
0 단계	: ROP 근거 없음												
1 단계	: 경계선의 존재 (±비정상적인 혈관 형성)												
2 단계	: 망막 내 용기 존재												
3 단계	: 망막 주위 섬유 혈관 증식을 동반 한 용기 존재												
4 단계	: 부분 망막 박리												
5 단계	: 전체 망막 박리												
미숙아 망막증 수술	<ul style="list-style-type: none"> • 신생아중환자실 첫 퇴원 이전에 미숙아 망막증으로 수술을 시행한 경우 • 과사성 장염 병기 stage 2 이상의 증거가 있는 경우 → X-ray에서 장벽내 공기(pneumatosis) 혹은 간혈관내 공기(portal/hepatic air)가 진단되거나, 수술적 소견상 과사성 장염을 진단 받은 경우 해당됨. 수술적 소견과 x-ray 소견이 일치하지 않을 경우, 수술적 소견에 따름 												
과사성 장염	<ul style="list-style-type: none"> → X-ray에서 장벽내 공기가 없이 free air가 보일 때에는, 과사성 장염으로 간주하지 않음 → X-ray에서 장벽내 공기가 없이 vomiting, abdominal distension, bloody stools등의 증상을 보일 때, 과사성 장염 stage 2 이상으로 간주하지 않음 • 과사성 장염의 stage는 Modified Bell's staging을 따름 												
대량 폐출혈	<ul style="list-style-type: none"> • Endotracheal tube, 또는 입과 코를 통해(intubation이 되어 있지 않았던 경우) 혈액이 흘러나오는 것이 목격되면서 순환허탈(cardiovascular collapse) 또는 급성호흡부전(acute respiratory failure)을 유발할 정도로 출혈이 심한 경우 												

BPD: Bronchopulmonary dysplasia, MRI: Magnetic resonance imaging, ROP: Retinopathy of prematurity

3. 문헌검색전략

□ Ovid-Medline (검색일 2017. 04. 11.)

NO	검색어	문헌 수
1	exp Pulmonary Surfactants/ or surfactant*.mp.	52,338
2	exp Infant/	1,052,722
3	(newborn or neonat* or preterm* or prematur* or low birth weight* or VLBW or LBW).mp.	873,350
4	1 and (2 or 3)	6,488
5	Randomized Controlled Trials as Topic/	112,517
6	randomized controlled trial/	459,653
7	Random Allocation/	92,073
8	Double Blind Method/	146,400
9	Single Blind Method/	24,301
10	clinical trial/	520,408
11	clinical trial, phase i.pt.	18,613
12	clinical trial, phase ii.pt.	29,899
13	clinical trial, phase iii.pt.	13,600
14	clinical trial, phase iv.pt.	1,450
15	controlled clinical trial.pt.	93,931
16	randomized controlled trial.pt.	459,653
17	multicenter study.pt.	225,268
18	clinical trial.pt.	520,408
19	exp Clinical Trials as topic/	311,646
20	or/5-19	1,221,636
21	(clinical adj trial\$.tw.	295,870
22	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	156,499
23	PLACEBOS/	34,869
24	placebo\$.tw.	194,038
25	randomly allocated.tw.	23,072
26	(allocated adj2 random\$.tw.	26,054
27	or/21-26	540,274
28	20 or 27	1,432,026
29	case report.tw.	258,589
30	letter/	967,905
31	historical article/	345,841
32	or/29-31	1,558,470
33	28 not 32	1,398,910
34	Epidemiologic studies/	7,531
35	exp case control studies/	862,245
36	exp cohort studies/	1,669,562
37	Case control.tw.	103,030
38	(cohort adj (study or studies)).tw.	137,976
39	Cohort analy\$.tw.	5,627

NO	검색어	문헌 수
40	(Follow up adj (study or studies)).tw.	44,163
41	(observational adj (study or studies)).tw.	72,562
42	Longitudinal.tw.	191,604
43	Retrospective.tw.	392,892
44	Cross sectional.tw.	253,083
45	Cross-sectional studies/	242,969
46	or/34-45	2,443,665
47	33 or 46	3,492,860
48	4 and 47	2,025

□ Ovid-EMBASE (검색일 2017. 04. 11.)

NO	검색어	문헌 수
1	surfactant*.mp. or exp lung surfactant/	78,146
2	exp infant/	1,015,748
3	(newborn or neonat* or preterm* or prematur* or low birth weight* or VLBW or LBW).mp.	894,548
4	1 and (2 or 3)	9,922
5	Clinical trial/	1,059,590
6	Randomized controlled trial/	491,323
7	Randomization/	85,812
8	Single blind procedure/	30,983
9	Double blind procedure/	143,312
10	Crossover procedure/	56,251
11	Placebo/	336,607
12	Randomi?ed controlled trial\$.tw.	159,306
13	Rct.tw.	23,958
14	Random allocation.tw.	1,685
15	Randomly allocated.tw.	27,723
16	Allocated randomly.tw.	2,249
17	(allocated adj2 random).tw.	863
18	Single blind\$.tw.	19,532
19	Double blind\$.tw.	179,848
20	((treble or triple) adj blind\$.tw.	710
21	Placebo\$.tw.	256,799
22	Prospective study/	409,721
23	or/5-22	1,885,212
24	Case study/	97,610
25	Case report.tw.	337,827
26	Abstract report/ or letter/	1,027,521
27	"review"/	2,235,806
28	comment.tw.	53,205
29	editorial/	557,492
30	news.tw.	17,167
31	animal/	1,755,964
32	human/	18,610,388
33	31 not (31 and 32)	1,334,875
34	or/24-30,33	5,530,058
35	23 not 34	1,535,784
36	Clinical study/	289,531
37	Case control study/	128,249
38	Family study/	37,383
39	Longitudinal study/	111,552
40	Retrospective study/	550,582
41	Prospective study/	409,721
42	Randomized controlled trials/	137,537

43	41 not 42	404,473
44	Cohort analysis/ (Cohort adj (study or studies)).mp.	325,008
45	(Case control adj (study or studies)).tw.	196,589
46	(follow up adj (study or studies)).tw.	105,035
47	(observational adj (study or studies)).tw.	55,018
48	(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw.	108,299
49	(cross sectional adj (study or studies)).tw.	91,556
50	or/36-40,43-50	139,997
51	35 or 51	1,978,043
52	4 and 52	3,017,070
53		2,217

□ Cochrane CENTRAL (검색일 2017. 04. 11.)

NO	검색어	문헌 수
1	MeSH descriptor: [Pulmonary Surfactants] explode all trees	471
2	surfactant*:ti,ab,kw	1,484
3	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	14,989
4	(newborn or neonat* or preterm* or prematur* or low birth weight* or VLBW or LBW):ti,ab,kw	36,310
5	(#1 or #2) and (#3 or #4)	923
	CENTRAL	850

□ KoreaMed (검색일 2017. 04. 11.)

NO	검색어	문헌 수
1	infant* or newborn or neonat* or preterm* or prematur* or low birth weight* or VLBW or LBW	1,596
2	surfactant*	271
	1 and 2	61

□ KMBASE (검색일 2017. 04. 11.)

NO	검색어	문헌 수
1	신생아 or 미숙아 or 조산아 or 호흡곤란증후군 or 저체중	5,567
2	폐표면활성제or계면활성제	294
3	1 and 2	38
4	infant* or newborn or neonat* or preterm* or prematur* or low birth weight* or VLBW or LBW	16,169

5	surfactant*	891
6	4 and 5	175
Total		213

□ KISS (검색일 2017. 04. 11.)

NO	검색어	문헌 수
1	전체=신생아 OR 전체=미숙아 OR 전체=조산아 OR 전체=저체중 OR 전체=호흡곤란증후군	2,857
2	(전체=신생아 OR 전체=미숙아 OR 전체=조산아 OR 전체=저체중 OR 전체=호흡곤란증후군) AND 전체=폐표면활성제	3
3	(전체=신생아 OR 전체=미숙아 OR 전체=조산아 OR 전체=저체중 OR 전체=호흡곤란증후군) AND 전체=계면활성제	9
4	전체=newborn OR 전체=neonate OR 전체=preterm OR 전체=premature	4,684
5	(전체=newborn OR 전체=neonate OR 전체=preterm OR 전체=premature) AND 전체=surfactant	32
6	전체="lowbirthweight"OR전체=VLBWOR전체=LBW	253
7	전체="low birth weight" OR 전체=VLBW OR 전체=LBW) AND 전체=surfactant	2
8	전체=infant AND 전체=surfactant	25
Total		71

□ RISS (검색일 2017. 04. 11.)

NO	검색어	문헌 수
1	전체=신생아OR전체=미숙아OR전체=조산아	5,357
2	(전체=신생아 OR 전체=미숙아 OR 전체=조산아) AND 전체=폐표면활성제	10
3	(전체=신생아 OR 전체=미숙아 OR 전체=조산아) AND 전체=계면활성제	11
4	전체=저체중 OR 전체=호흡곤란증후군	948
5	(전체=저체중 OR 전체=호흡곤란증후군) AND 전체=폐표면활성제	6
6	(전체=저체중 OR 전체=호흡곤란증후군) AND 전체=계면활성제	7
7	(전체=newborn OR 전체=neonate)	3,573
8	(전체=newbornOR전체=neonate)AND전체=surfactant	28
9	전체=preterm OR 전체=premature	4,556
10	(전체=pretermOR전체=premature)AND전체=surfactant	49
11	전체="lowbirthweight"OR전체=VLBWOR전체=LBW	725

12	전체="low birth weight" OR 전체=VLBW OR 전체=LBW) AND 전체=surfactant	10
13	전체= infant AND 전체=surfactant	55
Total		176

□ NDSL (검색일 2017. 04. 11.)

NO	검색어	문헌 수
1	전체=신생아OR전체=미숙아OR전체=조산아	5,357
2	(전체=신생아 OR 전체=미숙아 OR 전체=조산아) AND 전체=폐표면활성제	10
3	(전체=신생아 OR 전체=미숙아 OR 전체=조산아) AND 전체=계면활성제	11
4	전체=저체중 OR 전체=호흡곤란증후군	948
5	(전체=저체중 OR 전체=호흡곤란증후군) AND 전체=폐표면활성제	6
6	(전체=저체중 OR 전체=호흡곤란증후군) AND 전체=계면활성제	7
7	(전체=newborn OR 전체=neonate)	3,573
8	(전체=newbornOR전체=neonate)AND전체=surfactant	28
9	전체=preterm OR 전체=premature	4,556
10	(전체=pretermOR전체=premature)AND전체=surfactant	49
11	전체="lowbirthweight"OR전체=VLBWOR전체=LBW	725
12	전체="low birth weight" OR 전체=VLBW OR 전체=LBW) AND 전체=surfactant	10
13	전체= infant AND 전체=surfactant	55
Total		176

4. 선택문헌목록

#	저자	서지정보
1	Chun J, Sung SI, Ho YH, Kim J, Park GY, Yoon SA, Ahn SY, Chang YS, Park WS.	Prophylactic versus Early Rescue Surfactant Treatment in Preterm Infants Born at Less than 30 Weeks Gestation or with Birth Weight Less than or Equal 1,250 Grams. J Korean Med Sci. 2017;32(8); 1288-1294
2	U. Dilmen, RTatar, Aksoy HURas, NDemirel, NK?rimi, EEerdeve.er, EBa, AyG?soy, TZenciro?lu, AOval, FO?uz, S	Early regular versus late selective poractant treatment in preterm infants born between 25 and 30 gestational weeks: a prospective randomized multicenter study. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. 2014;27(4);411-5
3	M. Dunn, JKlerk, AKlerk, RReilly, MHoward, DFerrelli, KO'Conor, JSoll, Rf	Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. Pediatrics. 2011;128(5); e1069-76
4	S. Lefort, EmVaz, Fa	Clinical course of premature infants intubated in the delivery room, submitted or not to porcine-derived lung surfactant therapy within the first hour of life. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. 2003;14(3);187-96
5	R. Sinkin, BmMerzbach, JIMyers, GJBrooks, JgPalumbo, DrCox, CKendig, JwMercier, CePhelps, DI	School-age follow-up of prophylactic versus rescue surfactant trial: pulmonary, neurodevelopmental, and educational outcomes. Pediatrics. 1998;101(5);E11
6	G. Bevilacqua, TParmigiani, Slarakova, NGAioni, LVolante, EGambini, LBussolati, G	Use of surfactant for prophylaxis versus rescue treatment of respiratory distress syndrome: experience from an Italian-Bulgarian trial. Acta bio-medica de L'Ateneo parmense. 1997;68(Suppl 1);47-54
7	P. Pennefather, WClarke, MpFritz, SStrong, Np	Retinopathy of prematurity in a controlled trial of prophylactic surfactant treatment. The British journal of ophthalmology. 1996;80(5);420-4
8	G. Bevilacqua, SRobertson, B	Prophylaxis of respiratory distress syndrome by treatment with modified porcine surfactant at birth: a multicentre prospective randomized trial. Journal of perinatal medicine. 1996;24(6);609-20
9	H.-L. Walti, JBr?rt, GCouchard, M	Porcine surfactant replacement therapy in newborns of 25-31 weeks' gestation: a randomized, multicentre trial of prophylaxis versus rescue with multiple low doses. The French Collaborative Multicentre Study Group. Acta paediatrica. 1995;84(8);913-21
10	J. Egberts, JpSedin, GKleine, MjBroberger, UBel, FCurstedt, TRobertson, B	Comparison of prophylaxis and rescue treatment with Curosurf in neonates less than 30 weeks' gestation: a randomized trial. Pediatrics. 1993;92(6);768-74
11	J. Kattwinkel, BtDelmore, PDavis, ClFarrell, EFriss, HJung, AlKing, KMuller, D	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(1); 90-8
12	Y. Vaucher, LMerritt, TaHallman, MGist, KBejar, RHeldt, GpEdwards,	Outcome at twelve months of adjusted age in very low birth weight infants with lung immaturity: a randomized, placebo-controlled trial of human surfactant. The Journal of

#	저자	서지정보
	DPohjavuori, M	pediatrics. 1993:122(1);126-32
13	TOC Group	Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant--the judgment of OSIRIS. The OSIRIS Collaborative Group (open study of infants at high risk of or with respiratory insufficiency--the role of surfactant. Lancet (London, England). 1992:340(8832);1363-9
14	M. Dunn, AtZayack, DPossmayer, F	Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks' gestation: a randomized controlled trial of prophylaxis versus treatment. Pediatrics. 1991:87(3);377-86
15	J. Kendig, RhCox, CReubens, LjDavis, JmManiscalco, WmSinkin, RaBartoletti, ADweck, HsHorgan, Mj	A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as rescue therapy in newborns of less than 30 weeks' gestation. The New England journal of medicine. 1991:324(13);865-71
16	T. Merritt, MBerry, CPohjavuori, MEdwards, DkJaaskelainen, JGrafe, MrVaucher, YWozniak, PHeldt, G	Randomized, placebo-controlled trial of human surfactant given at birth versus rescue administration in very low birth weight infants with lung immaturity. The Journal of pediatrics.1991:118(4 Pt 1):581-94

5. 배제문헌목록

1. 미숙아, 또는 조산아를 대상으로 연구하지 않은 문헌
2. 중재군으로 폐표면활성제를 투여한 군을 대상으로 하지 않은 문헌
3. 폐표면활성제의 사용방식에 따른 임상적 안전성, 또는 유효성을 비교할 목적으로 연구를 수행하지 않은 문헌
4. 사전에 선정한 결과변수를 하나 이상 보고하지 않은 문헌
5. 사전에 정한 연구설계에 해당하지 않는 문헌(ex. 비교군이 없는 연구)
6. 인간 대상 연구가 아닌 문헌(동물 또는 전임상시험)
7. 원저가 아닌 연구(중설, editorial, comment 등)
8. 한국어, 또는 영어로 출판되지 않은 문헌
9. 회색문헌(초록만 발표된 연구, 프로토콜 등)
10. 동료심사된 학술지에 게재되지 않은 문헌
11. 중복문헌
12. 원저확보불가 문헌
13. 중재군에 폐표면활성제를 사용하였으나, 예방적 사용, 선택적 사용, 조기사용, 늦은사용의 구분이 불가능한 경우

#	서지정보	배제사유
1	C. M. Dani, F.Vento, G.Tagliabue, P.Picone, S.Lista, G.Fanos, V.Pratesi, S.Boni, L.Effects of surfactant treatment in late preterm infants with respiratory distress syndrome.Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.Effects of surfactant treatment in late preterm infants with respiratory distress syndrome.2017;(): 1-18.	3
2	H. G. Wang, X.Liu, C.Yan, C.Lin, X.Dong, Y.Sun, B.Surfactant reduced the mortality of neonates with birth weight 1500g and hypoxemic respiratory failure: a survey from an emerging NICU network.Journal of Perinatology..Surfactant reduced the mortality of neonates with birth weight 1500g and hypoxemic respiratory failure: a survey from an emerging NICU network.2017;2().	3
3	K. C. K. Wai, R. L.Lusk, L. A.Ballard, R. A.Chan, D. K.Trial of Late Surfactant Study, Group.Characteristics of Extremely Low Gestational Age Newborns Undergoing Tracheotomy: A Secondary Analysis of the Trial of Late Surfactant Randomized Clinical Trial.JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery.Characteristics of Extremely Low Gestational Age Newborns Undergoing Tracheotomy: A Secondary Analysis of the Trial of Late Surfactant Randomized Clinical Trial.2017;143(1): 13-19.	3
4	N. T. Hamilton, H..Challenges Faced in Translating the Benefits of Surfactant Replacement Therapy to a Resource-Limited Setting.American Journal of Perinatology..Challenges Faced in Translating the Benefits of Surfactant Replacement Therapy to a Resource-Limited Setting.2017;34(8).	3
5	R. Wiingreen, GEbbesen, FPetersen, JpZachariassen, GHenriksen, TbMolholm, Hansen B.Surfactant Need by Gestation for Very Preterm Babies Initiated on Early Nasal CPAP: a Danish Observational Multicentre Study of 6,628 Infants Born 2000-2013.Neonatology.Surfactant Need by Gestation for Very Preterm Babies Initiated on Early Nasal CPAP: a Danish Observational Multicentre Study of 6,628 Infants Born 2000-2013.2017;():331-336.	3
6	.Does timing of initial surfactant treatment make a difference in rates of chronic lung disease or mortality in premature infants? An observational regional study.Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 29 (1) (pp 91-98), 2016. Date of Publication: 02 Jan 2016..Does timing of initial surfactant treatment make a difference in rates of chronic lung disease or mortality in premature infants? An observational regional study.2016;(): .	3
7	C. T. D. Navarrete, S.Wrage, L. A.Gantz, M. G.Carlo, W. A.Walsh, M. C.Rich, W.Newman, N. S.Schibler, K.Piazza, A. J.Poindexter, B. B.Shankaran, S.Sanchez, P. J.Frantz, I. D.Van Meurs, K. P.Cotten, C. M.Ehrenkranz, R. A.Bell, E.	3

#	서지정보	배제사유
	F.Watterberg, K. L.Higgins, R. D.Das, A.Gantz, M.Jobbe, A. H.Caplan, M. S.Fanaroff, A. A.Wilson-Costello, D. E.Siner, B. S.Zadell, A.DiFiore, J.Bhola, M.Friedman, H. G.Yalcinkaya, G.Donovan, E. F.Narendran, V.Yolton, K.Bridges, K.Alexander, B.Grisby, C.Mersmann, M. W.Mincey, H. L.Hessling, J.Gratton, T. L.Goldberg, R. N.Goldstein, R. F.Ashley, P.Auten, K. J.Fisher, K. A.Foy, K. A.Freedman, S. F.Gustafson, K. E.Lohmeyer, M. B.Malcolm, W. F.Wallace, D. K.Stoll, B. J.Adams-Chapman, I.Buchter, S.Carlton, D. P.Carter, S.Fritz, S.Hale, E. C.Hutchinson, A. K.LaRossa, M. M.Smikle, G. V.Archer, S. W.Dusick, A. M.Lemons, J. A.Myers, G. J.Wilson, L. D.Hamer, F.Cook, A. B.Herron, D. E.Lytle, C.Minnich, H. M.Berberich, M. A.Blaisdell, C. J.Gail, D. B.Kiley, J. P.Poole, W. K.Newman, J. E.Hastings, B. K.O'Donnell Auman, J.Huitema, C. P.Pickett, J. W.Wallace, D.Zaterka-Baxter, K. M.Stevenson, D. K.Hintz, S. R.Ball, M. B.Bentley, B.Bruno, E. F.Davis, A. S.DeAnda, M. E.DeBattista, A. M.Huffman, L. C.Kohn, J. G.Proud, M. S.Pyle, R. P.John, N.Weiss, H. E.Fiascone, J. M.McGowan, E. C.Furey, A.MacKinnon, B. L.Nylen, E.Brussa, A.Sibley, C.Ambalavanan, N.Peralta-Carcelen, M.Collins, M. V.Cosby, S. S.Phillips, V. A.Bailey, K. J.Biasini, F. J.Hopkins, M.Johnston, K. C.Krzywanski, S.Nelson, K. G.Patterson, C. S.Rector, R. V.Rodriguez, L.Soong, A.Whitley, S.York, S.Widness, J. A.Acarregui, M. J.Klein, J. M.Colaizy, T. T.Johnson, K. J.Eastman, D. L.Bauer, C. R.Everett-Thomas, R.Calejo, M.Diaz, A. N.Frade Eguaras, S. M.Garcia, A.Hamlin-Smith, K.Berkowits, M. H.Hiriart-Fajardo, S.Pierre, H.Rigaud, A.Stroerger, A.Ohls, R. K.Fuller, J.Rohr, J.Lacy, C. B.Lowe, J.Montman, R.Brion, L.Rosenfeld, C. R.Salhab, W. A.Heyne, R. J.Adams, S. S.Allen, J.Chen, L.Grau, L.Guzman, A.Hensley, G.Heyne, E. T.Hickman, J.Lepps, M. H.Madden, L. A.Miller, N. A.Morgan, J. S.Solis, A.Torres, L. E.Boatman, C. T.Vasil, D. M.Kennedy, K. A.Tyson, J. E.Akpa, E. G.Alaniz, N. I.Dieterich, S.Evans, P. W.Green, C.Harris, B. F.Jimineez, M.Lis, A. E.Martin, K.Martin, S.McDavid, G. E.Morris, B. H.Poundstone, M. L.Reddoch, S.Siddiki, S.Simmons, M. C.Pierce Tate, P. L.Wright, S. L.Sood, B. G.Pappas, A.Bara, R.Billian, E.Goldston, L. A.Johnson, M.Bhandari, V.Jacobs, H. C.Cervone, P.Gettner, P.Konstantino, M.Poulsen, J.Taft, J.Butler, C. G.Close, N.Gilliam, W.Greisman, S.Romano, E.Williams, J..Growth Outcomes of Preterm Infants Exposed to Different Oxygen Saturation Target Ranges from Birth.Journal of Pediatrics.Growth Outcomes of Preterm Infants Exposed to Different Oxygen Saturation Target Ranges from Birth.2016;176(): 62-68.e4.	
8	Dustin D. Flannery, Elizabeth O'Donnell, Mike Kornhauser, Kevin Dysart, Jay Greenspan, Zubair H.Aghai, Continuous Positive Airway Pressure versus Mechanical Ventilation on the First Day of Life in Very Low-Birth-Weight Infants. American Journal of Perinatology. 2016;33(10):939-944	3
9	J. M. Zeitlin, B. N.Piedvache, A.Cuttini, M.Boyle, E.van Heijst, A.Gadzinowski, J.Van Reempts, P.Huusom, L.Weber, T.Schmidt, S.Barros, H.Dillalo, D.Toome, L.Norman, M.Blondel, B.Bonet, M.Draper, E. S.Maier, R. F.Epice Research Group.Use of evidence based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: results from the EPICE population based cohort.BMJ.Use of evidence based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: results from the EPICE population based cohort.2016;354(): i2976.	3
10	L. Chen, LLi, JWang, NShi, Y.Noninvasive Ventilation for Preterm Twin Neonates with Respiratory Distress Syndrome: a Randomized Controlled Trial.Scientific reports.Noninvasive Ventilation for Preterm Twin Neonates with Respiratory Distress Syndrome: a Randomized Controlled Trial.2016;5():14483.	3
11	N. Duman, FSever, AhArslan, Mklscan, BDilek, MKumral, AOZkan, H.Nasal intermittent positive pressure ventilation with or without very early surfactant therapy for the primary treatment of respiratory distress syndrome.Journal of maternal-fetal & neonatal medicine.Nasal intermittent positive pressure ventilation with or without very early surfactant therapy for the primary treatment of respiratory distress syndrome.2016;29(2): 252-7.	13

#	서지정보	배제사유
12	S. K. Tannirwar, S.Pandit, A.Vaidya, U.Parikh, T.Ankit, S..Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory morbidities in small for gestational age and appropriate- for gestational age premature infants - An Indian experience.Iranian Journal of Neonatology.Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory morbidities in small for gestational age and appropriate- for gestational age premature infants - An Indian experience.2016;7(4): 1-6.	3
13	T. T. Bopape-Chinyanga, R.Velaphi, S..Outcome of very-low-birth-weight babies managed with nasal continuous positive airway pressure, with or without surfactant, in a high-care nursery.SAJCH South African Journal of Child Health.Outcome of very-low-birth-weight babies managed with nasal continuous positive airway pressure, with or without surfactant, in a high-care nursery.2016;10(4): 199-206.	3
14	Y. Y. Qiu, B.Ni, L.Zhang, L.Taxi, P.Li, H.Zhang, Q.Wang, W.Liu, Z.Li, L.Zhao, L.Wang, H.Sun, B..Mortality of neonatal respiratory failure from Chinese northwest NICU network.Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.Mortality of neonatal respiratory failure from Chinese northwest NICU network.2016;(0): 1-7.	3
15	B. N. Jasani, R.Kabra, N..Does intubation, surfactant, and extubation play a role in late preterm neonates with respiratory distress syndrome: An observational cohort study.Journal of Clinical Neonatology. Does intubation, surfactant, and extubation play a role in late preterm neonates with respiratory distress syndrome: An observational cohort study.2015;4(1): 13-17.	3
16	D. M. W. Chen, L. Q.Wang, R. Q..Efficiency of high-frequency oscillatory ventilation combined with pulmonary surfactant in the treatment of neonatal meconium aspiration syndrome.International Journal of Clinical and Experimental Medicine.Efficiency of high-frequency oscillatory ventilation combined with pulmonary surfactant in the treatment of neonatal meconium aspiration syndrome.2015;8(8): 14490-14496.	1
17	E. Okulu, SMungan, Ak nAlan, SK?I??A,Atasay, B.Early or later prophylactic INSURE in preterm infants of less than 30 weeks' gestation.The Turkish journal of pediatrics.Early or later prophylactic INSURE in preterm infants of less than 30 weeks' gestation.2015;57(1): 1-8.	3
18	G. S. L. Yau, J. W.Tam, V. T.Liu, C. C.Chu, B. C.Yuen, C. Y..Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in extreme low birth weight Chinese infants.International Ophthalmology.Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in extreme low birth weight Chinese infants.2015;35(3): 365-73.	3
19	M. K. K. Borszewska-Kornacka, M.Korbal, P.Krajewski, P.Polish, R. D. S. Study Group.Strategies of Using Surfactant: Results of the First Polish National Survey of Daily Practice.Medycyna Wieku Rozwojowego.Strategies of Using Surfactant: Results of the First Polish National Survey of Daily Practice.2015;19(3 Pt 1): 271-6.	3
20	N. Ambalavanan, WaWrage, LaDas, ALaughon, MCotten, CmKennedy, KaLaptook, ArShankaran, SWalsh, McHiggins, RdJobe, AhCaplan, MsOh, WVohr, BrHensman, AmStephens, BeAlksninis, BBarnett, SgCashore, WjCaskey, MGargus, RaGingras, DjJohnson, KLainwala, SLeach, TmLeonard, MrLillie, SMOore, JrNoel, LWalden, RvWatson, Vefanaroff, AaWilson-Costello, DeNewman, NsSiner, BsZadell, AFiore, JBhola, MFriedman, HgYalcinkaya, GSchibler, KDonovan, EfYolton, KBridges, KAlexander, BGrisby, CMersmann, MwMincey, HIHessling, JGratton, TIGoldberg, RnGoldstein, RfAshley, PIAuten, KjFisher, KaFoy, KaFreedman, SFGustafson, Kelohmeyer, MbMalcolm, WfWallace, DkStoll, BjBucher, SPiazza, AjCarlton, DpAdams-Chapman, ICarter, SIHale, EcHutchinson, AkLaRossa, MmArcher, SwPoindexter, BbDusick, AmLemons, JaWilson, LdHamer, FCook, AbHerron, DeLyle, CMinnich, HmBlaisdell, CjPoole, WkGantz, MgNewman, JeHastings, BkAuman, JoHuitema, CpPickett, JwWallace, DZaterka-Baxter, KmMeurs, KpStevenson, DkHintz, SrBall, MbBentley, BBruno, EfDavis, AsDeAnda, MeDeBattista, AmKohn, JgProud, MsPyle, RpJohn, NhWeiss, HeFrantz, IdFiascone, JmMcGowan, EcFurey, AMacKinnon, BINylen, EBrussa, ASibley, CPeralta-Carcelen,	3

#	서지정보	배제사유
	MCollins, MvCosby, SsPhillips, VaBailey, KjBiasini, FjJohnston, KcKrzywanski, SNelson, KgPatterson, CsRector, RvRodrigues, LSoong, AdWhitley, SYork, ScFiner, NnRasmussen, MrWozniak, PrVaucher, YeRich, WArnell, KBridge, RDemetrio, CFuller, MgZlotnik, PBell, EfWidness, JaKlein, JmAcarregui, MjColaizy, TtJohnson, KjEastman, DDUara, SBauer, CrEverett-Thomas, RCalejo, MDiaz, AnEguaras, SmfGarcia, AHamlin-Smith, KBerkowits, MhFajardo-Hiriart, SMathews, EePierre, HRiguard, AStroerger, AWatterberg, KIOhls, RkFuller, JLacy, CbLowe, JMontman, RPhelps, DIMyers, GjMarkowitz, GdReubens, LjHust, DJohnson, JbBurnell, EJensen, RIKushner, EMerzbach, JYost, KSanchez, PjRosenfeld, CrSalhab, WaHeyne, RjBrion, LpAdams, SsAllen, JGrau, LGuzman, AHensley, GHeyne, EtLeps, MhMadden, LaMartin, MsMiller, NaMorgan, JsSolis, ATorres, LeTwell, Boatman CVasil, DmTyson, JeAlaniz, NiEvans, PwHarris, BfGreen, CJiminez, MLis, AeMartin, SMcDavid, GeMorris, BhPoundstone, MIReddoch, SSiddiki, STate, PlpWhitely, LIWright, SIFaix, RgYoder, BaBaker, SBird, KBurnett, JOsborne, KaSpencer, CSteffen, MWeaver-Lewis, KO'Shea, TmDillard, RgWashburn, LkPeters, NjJackson, BgChiu, KAllred, DeGoldstein, DjHalfond, RPeterson, CWaldrep, EIWelch, CdMorris, MwHounshell, GwSood, BgPappas, ABara, RGoldston, LaJohnson, MeEhrenkranz, RaBhandari, VJacobs, HcCervone, PGettner, PKonstantino, MPoulsen, JTaft, JButler, CgClose, NGilliam, WGreisman, SRomano, EWilliams, J.PaCO2 in surfactant, positive pressure, and oxygenation randomised trial (SUPPORT).Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition.PaCO2 in surfactant, positive pressure, and oxygenation randomised trial (SUPPORT).2015;100(2 // () *National Institutes of Health*): F145-f149.	
21	R. Balamkar, Dy.Surfactant replacement therapy in neonatal respiratory distress syndrome: Case control study in Rural Hospital, Loni, India.Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.Surfactant replacement therapy in neonatal respiratory distress syndrome: Case control study in Rural Hospital, Loni, India.2015;6(5): 1123-8.	3
22	S. L. M. Shein, T. M.Li, H.Kurland, G..Surfactant Administration During Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation.ASAIO Journal.Surfactant Administration During Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation.2015;61(6): 682-7.	1
23	W. K. Gopel, A.Hartel, C.Avenarius, S.Teig, N.Groneck, P.Olbertz, D.Roll, C.Vochem, M.Weller, U.von der Wense, A.Wieg, C.Wintgens, J.Preuss, M.Ziegler, A.Roth, B.Herting, E.German Neonatal, Network.Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants.Acta Paediatrica.Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants.2015;104(3): 241-6.	3
24	X. Kong, QHu, YHuang, WJu, RLi, W.Bovine Surfactant Replacement Therapy in Neonates of Less than 32 Weeks' Gestation: A Multicenter Controlled Trial of Prophylaxis versus Early Treatment in China - a Pilot Study.Pediatrics and Neonatology.Bovine Surfactant Replacement Therapy in Neonates of Less than 32 Weeks' Gestation: A Multicenter Controlled Trial of Prophylaxis versus Early Treatment in China - a Pilot Study.2015;57(1): 19-26.	3
25	A. M. Haroon, H.Salat, M. S.Dileep, D.Ahmed, S.Akhtar, A. S.Ali, S. R..Risk factors for intraventricular haemorrhage in preterm infants from a tertiary care hospital of Karachi, Pakistan.JPMA - Journal of the Pakistan Medical Association.Risk factors for intraventricular haemorrhage in preterm infants from a tertiary care hospital of Karachi, Pakistan.2014;64(10): 1146-50.	3
26	C. Dani, RFioravanti, LCircelli, M.Analysis of the cost-effectiveness of surfactant treatment (Curosurf? in respiratory distress syndrome therapy in preterm infants: early treatment compared to late treatment.Italian journal of pediatrics.Analysis of the cost-effectiveness of surfactant treatment (Curosurf? in respiratory distress syndrome therapy in preterm infants: early treatment compared to late treatment.2014;40(0):40.	3
27	C. F. L. da Silva, A. J. M.de Almeida, N. M. G. S.de Leon, A. C. M. P.Olofin,	8

#	서지정보	배제사유
	I.Perinatal, R. N. N. S.Castro, E. C. M.Giugliani, E. R. J.Holanda, M. R. R.Machado, M. M. T.Moreira, L. M. O.Oliveira, C. R.Oliveira, M. M. M. R.Regis, C. T.Rocha, N. M. N.Siebra Silva, A. V.Silva, M. F. C. P.Soriano, C. F. R.Sousa, S. H. C.Souza, K. M. M.Souza, L. C. B.Sucupira, A. C. S. L..Factors associated with neonatal death in high-risk infants: A multicenter study in High-Risk Neonatal Units in Northeast Brazil.Cadernos de Saude Publica.Factors associated with neonatal death in high-risk infants: A multicenter study in High-Risk Neonatal Units in Northeast Brazil.2014;30(2): 355-368.	
28	D. S. Louis, V.Mukhopadhyay, K.Dutta, S.Kumar, P..Predictors of mortality in neonates with meconium aspiration syndrome.Indian Pediatrics.Predictors of mortality in neonates with meconium aspiration syndrome.2014;51(8): 637-640.	1
29	R. Wu, SbTian, ZfLi, NZheng, GfZhao, YxZhu, HlHu, JhZha, LDai, MyXu, Wy.Lung recruitment maneuver during proportional assist ventilation of preterm infants with acute respiratory distress syndrome.Journal of perinatology.Lung recruitment maneuver during proportional assist ventilation of preterm infants with acute respiratory distress syndrome.2014;34(7): 524-527.	3
30	S. Kim, YjChung, ShChoi, YsKim, ChBae, Cw.Early prophylactic versus late selective use of surfactant for respiratory distress syndrome in very preterm infants: a collaborative study of 53 multi-center trials in Korea.Journal of Korean medical science.Early prophylactic versus late selective use of surfactant for respiratory distress syndrome in very preterm infants: a collaborative study of 53 multi-center trials in Korea.2014;29(8): 1126-31.	3
31	T. Stevens, NnCarlo, WaSzilagyi, PgPhelps, DIWalsh, McGantz, MgLaptook, ArYoder, BaFaix, RgNewman, JeDas, ADo, BtSchibler, KRich, WNewman, NsEhrenkranz, RaPeralta-Carcelen, MVohr, BrWilson-Costello, DeYolton, KHeyne, RjEvans, PwVaucher, YeAdams-Chapman, IMcGowan, EcBodnar, APappas, AHintz, SrAcarregui, MjFuller, JGoldstein, RfBauer, CrO'Shea, TmMyers, GjHiggins, Rd.Respiratory outcomes of the surfactant positive pressure and oximetry randomized trial (SUPPORT).Journal of pediatrics.Respiratory outcomes of the surfactant positive pressure and oximetry randomized trial (SUPPORT).2014;165(2): 240-249.e4.	13
32	E. M. B. Kalimba, D. E..Survival of extremely low-birth-weight infants.SAJCH South African Journal of Child Health.Survival of extremely low-birth-weight infants.2013;7(1): 13-16.	3
33	G. Konduri, GmMeurs, KpSinger, JAmbalavanan, NLee, TSolimano, A.Impact of early surfactant and inhaled nitric oxide therapies on outcomes in term/late preterm neonates with moderate hypoxic respiratory failure.Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.Impact of early surfactant and inhaled nitric oxide therapies on outcomes in term/late preterm neonates with moderate hypoxic respiratory failure.2013;33(12): 944-9.	1
34	H. Kandraju, SSubramanian, SGaddam, PDeorari, AKumar, P.Early routine versus late selective surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome on nasal continuous positive airway pressure: a randomized controlled trial.Neonatology.Early routine versus late selective surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome on nasal continuous positive airway pressure: a randomized controlled trial.2013;103(2): 148-54.	3
35	J. LeVan, MhAhn, CHeyne, RS?chez, PjChalak, LJaleel, MaBurchfield, PjChristie, LSoll, RBadger, GjBrion, Lp.Change in care among nonenrolled patients during and after a randomized trial.Pediatrics.Change in care among nonenrolled patients during and after a randomized trial.2013;132(4): e960-70.	3
36	L. N. Haghghi, M.Mohabbatian, B.Najmi, Z..Survival predictors of preterm neonates: Hospital based study in Iran (2010-2011).Iranian Journal of Reproductive Medicine.Survival predictors of preterm neonates: Hospital based study in Iran (2010-2011).2013;11(12): 957-64.	3
37	M. Imani, DManijeh, KAzizollah, A.Comparison of Nasal Continuous Positive Airway	13

#	서지정보	배제사유
	Pressure Therapy with and without Prophylactic Surfactant in Preterm Neonates.Iranian Journal of Neonatology.Comparison of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Therapy with and without Prophylactic Surfactant in Preterm Neonates.2013;4(3): 26-34.	
38	M. M. Zarkesh, M.Mojtabai, H..Incidence and risk factors of pneumothorax in premature low birth weight infants under mechanical ventilation.Iranian Journal of Neonatology.Incidence and risk factors of pneumothorax in premature low birth weight infants under mechanical ventilation.2013;4(3): 1-6.	3
39	M. R. Richard, D.Robillard, P. Y.Mussard, C.Loumouamou, Y.Ogier, M.Tasset, C.N'Guyen, A. D.Alessandri, J. L.Samperiz, S.Gerardin, P..Prevalence, severity, and predictors of bronchopulmonary dysplasia in an ultramarine cohort of very preterm infants.Archives de Pediatrie.Prevalence, severity, and predictors of bronchopulmonary dysplasia in an ultramarine cohort of very preterm infants.2013;20(9): 928-937.	8
40	W. J. M. Ge, L.Yang, J.Bassil, K. L.Lee, S. K.Shah, P. S.Canadian Neonatal, Network.Prediction of neonatal outcomes in extremely preterm neonates.Pediatrics.Prediction of neonatal outcomes in extremely preterm neonates.2013;132(4): e876-85.	3
41	A. T. Saxena, R. K.Sondhi, V.Chandra, P..Continuous positive airway pressure for spontaneously breathing premature infants with respiratory distress syndrome.[Erratum appears in Indian J Pediatr. 2012 Oct;79(10):1396].Indian Journal of Pediatrics.Continuous positive airway pressure for spontaneously breathing premature infants with respiratory distress syndrome.[Erratum appears in Indian J Pediatr. 2012 Oct;79(10):1396].2012;79(9): 1185-91.	3
42	C. A. J. Z. V. Jimenez, M. S.Valassi, B. V..Risk factors associated with retinopathy of prematurity.Gaceta Medica de Mexico.Risk factors associated with retinopathy of prematurity.2012;148(1): 19-25.	8
43	C. H. Ruegger, M.Adams, M.Bucher, H. U.Swiss Neonatal, Network.Population based trends in mortality, morbidity and treatment for very preterm- and very low birth weight infants over 12 years. BMC Pediatrics. 2012;12(0):17.	4
44	E. B.-Y. Kaplan, E.Prais, D.Klinger, G.Mei-Zahav, M.Mussaffi, H.Steuer, G.Hananya, S.Matyashuk, Y.Gabarra, N.Sirota, L.Blau, H..Encouraging pulmonary outcome for surviving, neurologically intact, extremely premature infants in the postsurfactant era.Chest.Encouraging pulmonary outcome for surviving, neurologically intact, extremely premature infants in the postsurfactant era.2012;142(3): 725-33.	3
45	G. F. K. Kirsten, C. L.Henning, P. A.Smith, J.Holgate, S. L.Bekker, A.Kali, G. T.Harvey, J..The outcome of ELBW infants treated with NCPAP and InSurE in a resource-limited institution.Pediatrics.The outcome of ELBW infants treated with NCPAP and InSurE in a resource-limited institution.2012;129(4): e952-9.	3
46	H. G. Wang, X.Liu, C.Yan, C.Lin, X.Yang, C.Lin, Z.Zhu, W.Yang, Z.Yu, F.Qiu, Y.Liu, X.Zhou, X.Chen, C.Sun, B.Chinese Collaborative Study Group for Neonatal Respiratory, Diseases.Morbidity and mortality of neonatal respiratory failure in China: surfactant treatment in very immature infants.Pediatrics. Morbidity and mortality of neonatal respiratory failure in China: surfactant treatment in very immature infants.2012;129(3): e731-40.	3
47	J. Fiore, MWrage, LRich, WFiner, NCarlo, WaMartin, Rj.Low oxygen saturation target range is associated with increased incidence of intermittent hypoxemia.The Journal of pediatrics.Low oxygen saturation target range is associated with increased incidence of intermittent hypoxemia.2012;161(6): 1047-52.	3
48	J. L. U. Tapia, S.Bancalari, A.Meritano, J.Torres, G.Fabres, J.Toro, C. A.Rivera, F.Cespedes, E.Burgos, J. F.Mariani, G.Roldan, L.Silvera, F.Gonzalez, A.Dominguez, A.South American Neocosur, Network.Randomized trial of early bubble continuous positive airway pressure for very low birth weight infants.Journal of Pediatrics.Randomized trial of early bubble continuous positive airway pressure for very low birth weight infants.2012;161(1): 75-80.e1.	3

#	서지정보	배제사유
49	J. X. Zhu, Y.Zhang, G.Wu, M.Du, L..Total serum bilirubin level in umbilical cord blood and respiratory distress syndrome in very low birth weight infants.Journal of Perinatal Medicine.Total serum bilirubin level in umbilical cord blood and respiratory distress syndrome in very low birth weight infants.2012;40(1): 91-95.	3
50	M. X. M. Rojas-Reyes, C. J.Soll, R..Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants.Cochrane Database of Systematic Reviews.Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants.2012;(3): CD000510.	5
51	N. J. G. Thomas, C. G.Moya, F. R.Cheifetz, I. M.Markovitz, B.Cruces, P.Barton, P.Segal, R.Simmons, P.Randolph, A. G.Palisi Network.A pilot, randomized, controlled clinical trial of lucinactant, a peptide-containing synthetic surfactant, in infants with acute hypoxemic respiratory failure.Pediatric Critical Care Medicine.A pilot, randomized, controlled clinical trial of lucinactant, a peptide-containing synthetic surfactant, in infants with acute hypoxemic respiratory failure.2012;13(6): 646-53.	1
52	N. Y. C. Boo, I. G..Risk factors associated with necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Malaysian neonatal intensive care units.Singapore Medical Journal.Risk factors associated with necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Malaysian neonatal intensive care units.2012;53(12): 826-31.	3
53	S. Murki, HGaddam, PKumar, PDeorari, A.Randomized Controlled Trial of Early Rescue Versus Late Rescue Surfactant Therapy in Moderately Preterm Neonates Receiving Nasal Continuous Positive Airway Pressure (C PAP) for Respiratory Distress Syndrome.Pediatric Academic Societies Annual Meeting; 2012 April 28 - May 1; Boston Ma, United States.Randomized Controlled Trial of Early Rescue Versus Late Rescue Surfactant Therapy in Moderately Preterm Neonates Receiving Nasal Continuous Positive Airway Pressure (C PAP) for Respiratory Distress Syndrome.2012;(0): .	9
54	S. R. Rastogi, H.Gupta, A.Bhutada, A.Rastogi, D.Wung, J. T..Factors Affecting the Weaning from Nasal CPAP in Preterm Neonates.International Journal of Pediatrics.Factors Affecting the Weaning from Nasal CPAP in Preterm Neonates.2012;2012(0):416073.	3
55	Y. Vaucher, MFiner, NHiggins, R.Neurodevelopmental Outcome of Extremely Premature Infants Enrolled in the SUPPORT Trial: Early CPAP Versus Intubation with Surfactant Administration.Pediatric Academic Societies Annual Meeting; 2012 April 28 - May 1; Boston Ma, United States.Neurodevelopmental Outcome of Extremely Premature Infants Enrolled in the SUPPORT Trial: Early CPAP Versus Intubation with Surfactant Administration.2012;(0): .	9
56	Y. Y. W. Chen, H. P.Lin, S. M.Chang, J. T.Hsieh, K. S.Huang, F. K.Chiou, Y. H.Huang, Y. F.Taiwan Premature Infant Development Collaborative Study, Group.Pulmonary hemorrhage in very low-birthweight infants: risk factors and management.Pediatrics International.Pulmonary hemorrhage in very low-birthweight infants: risk factors and management.2012;54(6): 743-7.	3
57	Y.-C. Vaucher, MFiner, NnCarlo, WaGantz, MgWalsh, McLaptook, ArYoder, BaFaix, RgDas, ASchibler, KRich, WNewman, NsVohr, BrYolton, KHeyne, RjWilson-Costello, DeEvans, PwGoldstein, RfAcarregui, MjAdams-Chapman, IPappas, AHintz, SrPoindexter, BDusick, AmMcGowan, EcEhrenkranz, RaBodnar, ABauer, CrFuller, JO'Shea, TmMyers, GjHiggins, Rd.Neurodevelopmental outcomes in the early CPAP and pulse oximetry trial.The New England journal of medicine.Neurodevelopmental outcomes in the early CPAP and pulse oximetry trial.2012;367(26): 2495-504.	3
58	C. H. Roehr, Hammer, HWauer, RrMorley, CjSchmalisch, G.Positive effects of early continuous positive airway pressure on pulmonary function in extremely premature infants: results of a subgroup analysis of the COIN trial.Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition.Positive effects of early continuous positive airway pressure on pulmonary function in extremely premature	3

#	서지정보	배제사유
	infants: results of a subgroup analysis of the COIN trial.2011;96(5): F371-3.	
59	C. Roehr, HHammer, HWauer, RrMorley, CSchmalisch, G.Early continuous positive airway pressure has positive effects on pulmonary function in extremely premature infants: Results of a subgroup analysis of the coin trial.Journal of paediatrics and child health.Early continuous positive airway pressure has positive effects on pulmonary function in extremely premature infants: Results of a subgroup analysis of the coin trial.2011;47():43.	9
60	C. Y. L. Yang, R.Yang, P. H.Chu, S. M.Hsu, J. F.Fu, R. H.Chiang, M. C..Analysis of incidence and risk factors of retinopathy of prematurity among very-low-birth-weight infants in North Taiwan.Pediatrics and Neonatology.Analysis of incidence and risk factors of retinopathy of prematurity among very-low-birth-weight infants in North Taiwan.2011;52(6): 321-326.	3
61	D. R. Singh, K. S.Mathai, S..Role of prophylactic surfactant in preterm infants.Medical Journal Armed Forces India.Role of prophylactic surfactant in preterm infants.2011;67(2): 138-41.	13
62	J. A. S. Dawson, G. M.Kamlin, C. O.Te Pas, A. B.O'Donnell, C. P.Donath, S. M.Davis, P. G.Morley, C. J..Oxygenation with T-piece versus self-inflating bag for ventilation of extremely preterm infants at birth: a randomized controlled trial.Journal of Pediatrics.Oxygenation with T-piece versus self-inflating bag for ventilation of extremely preterm infants at birth: a randomized controlled trial.2011;158(6): 912-918.e1-2.	3
63	J. A. V. J. M. M. K. Kim.Respiratory Distress in Late Preterm Infants ?The Significance of Early Surfactant Administration.Pediatric Academic Societies Annual Meeting.Respiratory Distress in Late Preterm Infants ?The Significance of Early Surfactant Administration.2011.	9
64	J. Meneses, VAlves, JgHerrmann, D.Noninvasive ventilation for respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial.Pediatrics.Noninvasive ventilation for respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial.2011;127(2): 300-7.	3
65	M. K. Porath, L.Wendrich, D.Dlugay, V.Roth, B.Kribs, A..Surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: neurodevelopmental outcome at early school age of infants < 27 weeks.Acta Paediatrica.Surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: neurodevelopmental outcome at early school age of infants < 27 weeks.2011;100(3): 352-9.	3
66	M. M. Prendergast, C.Broughton, S.Pollina, E.Milner, A. D.Rafferty, G. F.Greenough, A..Chorioamnionitis, lung function and bronchopulmonary dysplasia in prematurely born infants.Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition.Chorioamnionitis, lung function and bronchopulmonary dysplasia in prematurely born infants.2011;96(4): F270-4.	3
67	N. Y. C. Boo, I. G. S..Risk factors associated with pneumothorax in Malaysian neonatal intensive care units.Journal of Paediatrics and Child Health.Risk factors associated with pneumothorax in Malaysian neonatal intensive care units.2011;47(4): 183-190.	3
68	P. Dargaville, BMills, JfHaron, lLee, JkTingay, DgRohana, JMildenhall, LfJeng, MjNarayanan, ABattin, MrKuschel, CaSadowsky, JIPatel, HKilburn, CjCarlin, JbMorley, Cj.Randomized controlled trial of lung lavage with dilute surfactant for meconium aspiration syndrome.The Journal of pediatrics.Randomized controlled trial of lung lavage with dilute surfactant for meconium aspiration syndrome.2011;158(3): 383-389.e2.	4
69	R. H. W. Clark, M. W.Gauderer, M. W..Factors associated with mortality in neonates with gastroschisis.European Journal of Pediatric Surgery.Factors associated with mortality in neonates with gastroschisis.2011;21(1): 21-4.	3
70	R. P. A. R. C. Mascaretti.Pulmonary Hemorrhage in Very Low Birth Weight Infants after Exogenous Surfactant Treatment.Pediatric Academic Societies Annual Meeting.Pulmonary Hemorrhage in Very Low Birth Weight Infants after Exogenous Surfactant Treatment.2011(): .	9

#	서지정보	배제사유
71	Y. W. K. Cheng, A. J.Bruckner, T. A.Halloran, D. R.Caughey, A. B..Perinatal morbidity associated with late preterm deliveries compared with deliveries between 37 and 40 weeks of gestation.[Erratum appears in BJOG. 2011 Dec;118(13):1687 Note: Hallaron, D R [corrected to Halloran, D R]].BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.Perinatal morbidity associated with late preterm deliveries compared with deliveries between 37 and 40 weeks of gestation.[Erratum appears in BJOG. 2011 Dec;118(13):1687 Note: Hallaron, D R [corrected to Halloran, D R]].2011;118(12): 1446-54.	1
72	A. F. Saianda, R. M.Saldanha, J..Early nasal continuous positive airway pressure versus INSURE in VLBW neonates.Revista Portuguesa de Pneumologia.Early nasal continuous positive airway pressure versus INSURE in VLBW neonates.2010;16(5): 779-95.	3
73	A. H. Kribs, C.Kattner, E.Vochem, M.Kuster, H.Moller, J.Muller, D.Segerer, H.Wieg, C.Gebauer, C.Nikischin, W.Wense, AvHerting, E.Roth, B.Gopel, W..Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data.Klinische Padiatrie.Surfactant without intubation in preterm infants with respiratory distress: first multi-center data.2010;222(1): 13-7.	3
74	A. M. B.-d. L. Caro-Lopez, J. C.Dominguez-Sanchez, H.Sanchez, R. A. C.Higareda-Almaraz, M. A..Evaluation of antenatal factors, perinatal and postnatal intraventricular hemorrhage in premature infants to less than 33 weeks gestational age.Gaceta Medica de Mexico.Evaluation of antenatal factors, perinatal and postnatal intraventricular hemorrhage in premature infants to less than 33 weeks gestational age.2010;146(6): 376-382.	12
75	C. M. N. Rebello, L. F.Deutsch, A. D.Paes, A. T..Timing of initial surfactant treatment in very low birth weight newborns.Einstein.Timing of initial surfactant treatment in very low birth weight newborns.2010;8(3): 320-4.	3
76	C. Tsakalidis, PRallis, DGiougi, EKalesi, ADokos, CNikolaidis, N.The role of exogenous surfactant in the treatment of preterm neonates with chronic lung disease.Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics, International Edition.The role of exogenous surfactant in the treatment of preterm neonates with chronic lung disease.2010;24(3): 247-53.	12
77	F. Sandri, RAnchora, GSimeoni, UStranak, ZMartinelli, SMosca, FNona, JThomson, MVerder, HFabbri, LHalliday, H.Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants.Pediatrics.Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants.2010;125(6): e1402-9.	3
78	Finer.The Surfactant Positive Airway Pressure and Pulse Oximetry Trial in Extremely Low Birth Weight Infants ? The SUPPORT Trial.Pediatric Academic Society.The Surfactant Positive Airway Pressure and Pulse Oximetry Trial in Extremely Low Birth Weight Infants ? The SUPPORT Trial.2010:http://www.abstracts2view.com/pas/(1670.1): .	9
79	H. Kuo, HcTsai, ChChouc, IcYeh, Tf.A follow-up study of preterm infants given budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants.The Journal of pediatrics.A follow-up study of preterm infants given budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants.2010;156(4): 537-41.	2
80	L. F. Koch, D.Beedgen, B.Ruef, P.Poeschl, J..Prophylactic administration of surfactant in extremely premature infants.Critical Care Research & Practice.Prophylactic administration of surfactant in extremely premature infants.2010.	3
81	M. S. F. E. Seng, I. L.Shah, V. A.Ling, Y. L. F.Wong, L.Jasm, M.Chan, D. K. L..Retinopathy of pre-maturity (ROP) among babies born at Singapore general hospital: Incidence and risk factors.Proceedings of Singapore Healthcare.Retinopathy of pre-maturity (ROP) among babies born at Singapore general hospital: Incidence and risk factors.2010;19: S140.	9
82	N. N. C. Finer, W. A.Walsh, M. C.Rich, W.Gantz, M. G.Laptook, A. R.Yoder, B.	3

#	서지정보	배제사유
	A.Faix, R. G.Das, A.Poole, W. K.Donovan, E. F.Newman, N. S.Ambalavanan, N.Frantz, Iii I. D.Buchter, S.Sanchez, P. J.Kennedy, K. A.Laroia, N.Poindexter, B. B.Cotten, C. M.Van Meurs, K. P.Duara, S.Narendran, V.Sood, B. G.O'Shea, T. M.Bell, E. F.Bhandari, V.Watterberg, K. L.Higgins, R. D..Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants.New England Journal of Medicine.Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants.2010;362(21): 1970-1979.	
83	P. M. Tissieres, P.Beghetti, M.Berner, M.Rimensberger, P. C..Surfactant use based on the oxygenation response to lung recruitment during HFOV in VLBW infants.Intensive Care Medicine.Surfactant use based on the oxygenation response to lung recruitment during HFOV in VLBW infants.2010;36(7): 1164-70.	13
84	R. D. S. Goldman, A.Zhurkovsky, A.Kwint, J.Schwarz, M.Ben Simon, G. J..Retinopathy of prematurity in very low birth weight infants and the potential protective role of indomethacin.Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging.Retinopathy of prematurity in very low birth weight infants and the potential protective role of indomethacin.2010;41(1): 41-7.	3
85	V. B. K. Wani, N.Sabti, K.Raizada, S.Rashwan, N.Shukkur, M. M.Harbi, M..Results of screening for retinopathy of prematurity in a large nursery in Kuwait: Incidence and risk factors.Indian Journal of Ophthalmology.Results of screening for retinopathy of prematurity in a large nursery in Kuwait: Incidence and risk factors.2010;58(3): 204-8.	3
86	W. A. F. Carlo, N. N.Walsh, M. C.Rich, W.Gantz, M. G.Laptook, A. R.Yoder, B. A.Faix, R. G.Das, A.Poole, W. K.Schibler, K.Newman, N. S.Ambalavanan, N.Frantz, Iii I. D.Piazza, A. J.Sanchez, P. J.Morris, B. H.Laroia, N.Phelps, D. L.Poindexter, B. B.Cotten, C. M.Van Meurs, K. P.Duara, S.Narendran, V.Sood, B. G.O'Shea, T. M.Bell, E. F.Ehrenkranz, R. A.Watterberg, K. L.Higgins, R. D..Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants.New England Journal of Medicine.Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants.2010;362(21): 1959-1969.	3
87	A. M. Rojas, Mpha,Juan, Manuel LozanoMd,Mscb..Very Early Surfactant Without Mandatory Ventilation in Premature Infants Treated With Early Continuous Positive Airway Pressure: A Randomized, Controlled Trial.Pediatrics.Very Early Surfactant Without Mandatory Ventilation in Premature Infants Treated With Early Continuous Positive Airway Pressure: A Randomized, Controlled Trial.2009;123(0): 137?142.	3
88	A. R. P. Horn, C.Els, I.Holgate, S..Early surfactant therapy and nasal continuous positive airways pressure for mild respiratory distress syndrome - A pilot study.SAJCH South African Journal of Child Health.Early surfactant therapy and nasal continuous positive airways pressure for mild respiratory distress syndrome - A pilot study.2009;3(2): 48-54.	3
89	M. Laughon, CMoya, FAschner, JDonn, SmMorabito, CCummings, JjSegal, RGuardia, CLiu, G.A pilot randomized, controlled trial of later treatment with a peptide-containing, synthetic surfactant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia.Pediatrics.A pilot randomized, controlled trial of later treatment with a peptide-containing, synthetic surfactant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia.2009;123(1): 89-96.	13
90	R. Hentschel, FHilgendorff, AWauer, RWestmeier, MGortner, L.Neurodevelopmental outcome and pulmonary morbidity two years after early versus late surfactant treatment: does it really differ?.Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992).Neurodevelopmental outcome and pulmonary morbidity two years after early versus late surfactant treatment: does it really differ?.2009;98(4): 654-9.	13
91	S. B. Sarkar, I.Deichert, R.Schumacher, R. E.Donn, S. M..Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: comparison of risk factors and short-term neonatal morbidities between grade 3 and grade 4 intraventricular hemorrhage.American Journal of Perinatology.Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: comparison of risk factors and short-term neonatal morbidities between grade 3 and grade 4 intraventricular hemorrhage.2009;26(6): 419-24.	3

#	서지정보	배제사유
92	S. K. M. Sai, SKumar, P.Early nasal intermittent positive pressure ventilation versus continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome.Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992).Early nasal intermittent positive pressure ventilation versus continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome.2009;98(9): 1412-5.	3
93	S. Kumar, KShenoi, AVenkatesh, Ha.Synchronised Mechanical Ventilation Vs Early Extubation To Nasal Cpap Or Nippv After Early Surfactant Treatment In Preterms With Rds.50th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Research; 2009 October 9-12; Hamburg, Germany.Synchronised Mechanical Ventilation Vs Early Extubation To Nasal Cpap Or Nippv After Early Surfactant Treatment In Preterms With Rds.2009:(): .	9
94	Sandri, U. S. Simeoni, F.Plavka, R..CURPAP study - An international randomised controlled trial to evaluate the efficacy of combining prophylactic surfactant and early nasal continuous positive airway pressure in extremely low gestational age neonates.Neonatology.CURPAP study - An international randomised controlled trial to evaluate the efficacy of combining prophylactic surfactant and early nasal continuous positive airway pressure in extremely low gestational age neonates.2009;95 (4):378.	9
95	V. F. Bhandari, N. N.Ehrenkranz, R. A.Saha, S.Das, A.Walsh, M. C.Engle, W. A.VanMeurs, K. P.Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child, HealthHuman Development Neonatal Research, Network.Synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation and neonatal outcomes.Pediatrics.Synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation and neonatal outcomes.2009;124(2): 517-26.	3
96	V. H.-W. Express GroupFellman, L.Norman, M.Westgren, M.Kallen, K.Lagercrantz, H.Marsal, K.Serenius, F.Wennergren, M..One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden.JAMA.One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden.2009;301(21): 2225-33.	3
97	A. V. Kribs, A.Hunseler, C.Eifinger, F.Welzing, L.Stutzer, H.Roth, B..Early surfactant in spontaneously breathing with nCPAP in ELBW infants--a single centre four year experience.Acta Paediatrica.Early surfactant in spontaneously breathing with nCPAP in ELBW infants--a single centre four year experience.2008;97(3): 293-8.	3
98	C. Morley, PgDoyle, LwBrion, LpHascoet, JmCarlin, Jb.Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants.The New England journal of medicine.Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants.2008;358(7): 700-8.	3
99	F. Sandri, RSimeoni, U.The CURPAP study: An international randomized controlled trial to evaluate the efficacy of combining prophylactic surfactant and early nasal continuous positive airway pressure in very preterm infants.Neonatology.The CURPAP study: An international randomized controlled trial to evaluate the efficacy of combining prophylactic surfactant and early nasal continuous positive airway pressure in very preterm infants.2008;94(1): 60-2.	9
100	G. Carlos.Incidence of "New" Bronchopulmonary Dysplasia Among Premature Infants Receiving Prophylactic Surfactant Therapy.Pediatric Academic Society.Incidence of "New" Bronchopulmonary Dysplasia Among Premature Infants Receiving Prophylactic Surfactant Therapy.2008.	9
101	L. B. Gagliardi, R.Cardilli, V.De Curtis, M.Network Neonatale, Lombardo.Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors.Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors.2008;47(2): 206-10.	3
102	N. Khosravi, P.Do large preterm infants with respiratory distress syndrome benefit from early surfactant?.Acta medica Iranica.Do large preterm infants with respiratory distress syndrome benefit from early surfactant?.2008;46(5): 391-4.	3
103	R. M. A. Miksch, S.Pahnke, J.Fusch, C..Outcome of very low birthweight infants after introducing a new standard regime with the early use of nasal	3

#	서지정보	배제사유
	CPAP.European Journal of Pediatrics.Outcome of very low birthweight infants after introducing a new standard regime with the early use of nasal CPAP.2008;167(8): 909-16.	
104	A. B. W. te Pas, F. J..A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants.[Erratum appears in Pediatrics. 2007 Oct;120(4):936].Pediatrics.A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants.[Erratum appears in Pediatrics. 2007 Oct;120(4):936].2007;120(2): 322-9.	3
105	A. P. Kribs, F.Hunseler, C.Vierzig, A.Roth, B..Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age </=27 weeks).Paediatric Anaesthesia.Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age </=27 weeks).2007;17(4): 364-9.	3
106	D. K. Holleman-Duray, D.Weiss, M. G..Heated humidified high-flow nasal cannula: Use and a neonatal early extubation protocol.Journal of Perinatology.Heated humidified high-flow nasal cannula: Use and a neonatal early extubation protocol.2007;27(12): 776-781.	3
107	J. Y. W. Ting, K. Y.Goh, W. H. S.Lee, C. P.Lam, B. C. C..Changes in mortality, morbidity and early neurodevelopmental outcomes among extremely-low-birth-weight (ELBW) infants born in the early and recent post-surfactant era.Hong Kong Journal of Paediatrics.Changes in mortality, morbidity and early neurodevelopmental outcomes among extremely-low-birth-weight (ELBW) infants born in the early and recent post-surfactant era.2007;12(2): 78-85.	3
108	P. Ballard, JdTruog, WeGodinez, RiGodinez, MhMcDevitt, TmNing, YGolombek, SgParton, LaLuan, XCnaan, ABallard, Ra.Surfactant function and composition in premature infants treated with inhaled nitric oxide.Pediatrics.Surfactant function and composition in premature infants treated with inhaled nitric oxide.2007;120(2): 346-53.	3
109	Rojas.Prophylactic Surfactant without Mandatory Ventilation in Extremely Premature Infants Treated with Early NCPAP.Pediatric Academic Society.Prophylactic Surfactant without Mandatory Ventilation in Extremely Premature Infants Treated with Early NCPAP.2007;(): .	3
110	V. Bhandari, RgNedrelow, JhPallela, PSalvador, AEhrenkranz, RaBrodsky, NI.A randomized controlled trial of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation in RDS.Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.A randomized controlled trial of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation in RDS.2007;27(11): 697-703.	3
111	Y. M. Kono, J.Takamura, T.Hara, H.Sakuma, I.Kusuda, S.Nishida, H..Impact of being small-for-gestational age on survival and long-term outcome of extremely premature infants born at 23-27 weeks' gestation.Journal of Perinatal Medicine.Impact of being small-for-gestational age on survival and long-term outcome of extremely premature infants born at 23-27 weeks' gestation.2007;35(5): 447-54.	3
112	Z. Badiie.Intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. Associated risk factors in Isfahan, Iran.Saudi Medical Journal.Intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. Associated risk factors in Isfahan, Iran.2007;28(9): 1362-6.	3
113	M. K.-O. R. Akram Khan, B.Brodsky, N. L.Bhandari, V..Site-specific characteristics of infants developing bronchopulmonary dysplasia.[Erratum appears in J Perinatol. 2006 Aug;26(8):524].Journal of Perinatology.Site-specific characteristics of infants developing bronchopulmonary dysplasia.[Erratum appears in J Perinatol. 2006 Aug;26(8):524].2006;26(7): 428-35.	3
114	O. D. C. Saugstad, T.Halliday, H. L.Robertson, B.Speer, C. P..Surfactant	7

#	서지정보	배제사유
	replacement therapy from 1986 to 2006: A 20-year success story.Biology of the Neonate.Surfactant replacement therapy from 1986 to 2006: A 20-year success story.2006;89(4): 282-283.	
115	P. J. d. Fliman, R. A.Kinsella, J. P.Reynolds, M.Rankin, L. L.Steinhorn, R. H..Neonatal extracorporeal life support: impact of new therapies on survival.Journal of Pediatrics.Neonatal extracorporeal life support: impact of new therapies on survival.2006;148(5): 595-9.	3
116	P. K. Jegatheesan, R. L.Hawgood, S..Early variable-flow nasal continuous positive airway pressure in infants < 1000 grams at birth.Journal of Perinatology.Early variable-flow nasal continuous positive airway pressure in infants < 1000 grams at birth.2006;26(3): 189-196.	3
117	R. R. D. de Mello, M. V. P.Ramos, J. R.Daltro, P.Boechat, M.Lopes, J. M. de A..Neonatal risk factors for respiratory morbidity during the first year of life among premature infants.Sao Paulo Medical Journal.Neonatal risk factors for respiratory morbidity during the first year of life among premature infants.2006;124(2): 77-84.	3
118	T. K. Gunes, E.Ozturk, M. A.Koklu, S.Cetin, N..Evaluation of serum cortisol levels in a relatively large and mature group of ventilated and nonventilated preterm infants with respiratory distress syndrome.American Journal of Perinatology.Evaluation of serum cortisol levels in a relatively large and mature group of ventilated and nonventilated preterm infants with respiratory distress syndrome.2006;23(6): 335-9.	13
119	T. Yeh, BhChang, ChLin, HcTsai, ChPyati, SKamat, M.Early Intratracheal Instillation of Budesonide (B) by Using Surfactant (Survanta) (S) as a Vehicle to Preterm Infants at Risk for Chronic Lung Disease (CLD) A Double Blind Trial.Pediatric Academic Societies Annual Meeting; 2006 April 29-May 2; San Francisco CA, United States.Early Intratracheal Instillation of Budesonide (B) by Using Surfactant (Survanta) (S) as a Vehicle to Preterm Infants at Risk for Chronic Lung Disease (CLD) A Double Blind Trial.2006(); .	3
120	Tapia, D. A. Agost, A.Standen, J.Escobar, M.Grandi, C.Musante, G.Zegarra, J.Estay, A.Ramirez, R.Prudent, L.Alazrraqui, M.Kurlat, I.Di Siervi, O.Azcarate, A.Mariani, G.Ceriani, J. M.Roldan, L.Sexer, H.Tavosnanska, J.Torres, G.Rios, J.Fischetti, A.Belechi, C.Larguia, M.Decaro, M.Vain, N.Fabres, J.Hubner, M. E.Burgos, J.Bancalari, A.Bello, P.Bustos, R.Cifuentes, L.Fasce, J.Salvado, A.Nunez, A.Gonzalez, A.Candia, A. L.Tapia, L.Pittaluga, E.Mena, P.Lacarruba, J. M.Mir, R.Mandieta, E.Cespedes, E.Caballero, C.Bambaren, E.Webb, V.Rospigliosi, M.Panizza, R.Gugliucci, S.Fernandez, S.Santos, A.Mayans, E.Vignes, S.D'Apremont, I.Tapia, J. L.Marshall, G.Gederlini, A.Vilches, C..Bronchopulmonary dysplasia: Incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants.Jornal de Pediatria.Bronchopulmonary dysplasia: Incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants.2006;82(1): 15-20.	3
121	V. Mercado, IStrassberg, SBuescher, EYang, JParton, La.Is the Pro-Inflammatory Pulmonary Response of Preterm Infants Influenced by the Type of Surfactant?.Pediatric Academic Societies Annual Meeting; 2006 April 29-May 2; San Francisco CA, United States.Is the Pro-Inflammatory Pulmonary Response of Preterm Infants Influenced by the Type of Surfactant?.2006(); .	9
122	A. Reininger, RKendig, JwRyan, RmStevens, TpReubens, LD'Angio, Ct.Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: a randomized controlled trial.Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: a randomized controlled trial.2005;25(11): 703-8.	13
123	B. Bloom, Rh.Comparison of Infasurf (calfactant) and Survanta (beractant) in the	3

#	서지정보	배제사유
	prevention and treatment of respiratory distress syndrome.Pediatrics.Comparison of Infasurf (calfactant) and Survanta (beractant) in the prevention and treatment of respiratory distress syndrome.2005;116(2): 392-9.	
124	CHINESE COLLABORATIVE STUDYGROUPFORNEONATALRESPIRATORY DISEASES.Treatment of severe meconium aspiration syndrome with porcine surfactant: a multicentre, randomized, controlled trial.Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992).Treatment of severe meconium aspiration syndrome with porcine surfactant: a multicentre, randomized, controlled trial.2005;94(7): 896-902.	13
125	D. E. Acolet, D.McIntosh, N.Weindling, M.Korkodilos, M.Haviland, J.Modder, J.Macintosh, M.Confidential Enquiry Into, MaternalChild, Health.Project 27/28: inquiry into quality of neonatal care and its effect on the survival of infants who were born at 27 and 28 weeks in England, Wales, and Northern Ireland.Pediatrics.Project 27/28: inquiry into quality of neonatal care and its effect on the survival of infants who were born at 27 and 28 weeks in England, Wales, and Northern Ireland.2005;116(6): 1457-65.	3
126	D. F. T. Willson, N. J.Markovitz, B. P.Bauman, L. A.DiCarlo, J. V.Pon, S.Jacobs, B. R.Jefferson, L. S.Conaway, M. R.Egan, E. A.Pediatric Acute Lung, InjurySepsis, Investigators.Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial.[Erratum appears in JAMA. 2005 Aug 24;294(8):900].JAMA.Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial.[Erratum appears in JAMA. 2005 Aug 24;294(8):900].2005;293(4): 470-6.	1
127	G. Renzo, MGerli, SBurnelli, LLuzi, GClерici, GTaddei, FMarinelli, DBragetti, PMezzetti, DTorre, Bdfantauzzi, ALungarotti, Ms.The combined maternal administration of magnesium sulfate and aminophylline reduces intraventricular hemorrhage in very preterm neonates.American journal of obstetrics and gynecology.The combined maternal administration of magnesium sulfate and aminophylline reduces intraventricular hemorrhage in very preterm neonates.2005;192(2): 433-8.	3
128	J. B. Hentschel, T. M.Tschopp, A.Muller, M.Adams, M.Bucher, H. U.Swiss Neonatal, Network.Population-based study of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants in Switzerland.European Journal of Pediatrics.Population-based study of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants in Switzerland.2005;164(5): 292-7.	3
129	J. Kaiser, McMason, Mj.Prophylactic Surfactant Is Associated with Decreased Cerebral Blood Flow Velocity in Extremely Low Birth Weight Infants.Pediatric Academic Societies Annual Meeting; 2005 May 14-17; Washington DC, United States.Prophylactic Surfactant Is Associated with Decreased Cerebral Blood Flow Velocity in Extremely Low Birth Weight Infants.2005;(No): .	9
130	M. Attar, MaDechert, ReDonn, Sm.Immediate changes in lung compliance following natural surfactant administration in premature infants with RDS: A controlled trial.Pediatric research.Immediate changes in lung compliance following natural surfactant administration in premature infants with RDS: A controlled trial.2005;55():192.	3
131	O. Ovalle, TTroncoso, GPalacios, JOrtiz, E.High Flow Nasal Cannula After Surfactant Treatment for Infant Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants (30 Weeks.Pediatric Academic Societies Annual Meeting; 2005 May 14-17; Washington DC, United States.High Flow Nasal Cannula After Surfactant Treatment for Infant Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants (30 Weeks.2005;(No): .	9
132	R. Y. Takahashi, M.Takahashi, T.Ito, T.Nakae, S.Kobayashi, Y.Onuma, A..Risk factors for cerebral palsy in preterm infants.Early Human Development.Risk factors for cerebral palsy in preterm infants.2005;81(6): 545-553.	3
133	S. R. P. Hintz, W. K.Wright, L. L.Fanaroff, A. A.Kendrick, D. E.Laptook, A. R.Goldberg, R.Duara, S.Stoll, B. J.Oh, W.Nichd Neonatal Research	3

#	서지정보	배제사유
	Network.Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks during the post-surfactant era.Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition.Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks during the post-surfactant era.2005;90(2): F128-33.	
134	T. Stevens, RfBlennow, MD'Angio, Ct.Early Surfactant Administration with Brief Ventilation vs Selective Surfactant and Continued Mechanical Ventilation (MV) for Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome (RDS).Pediatric Academic Societies Annual Meeting; 2005 May 14-17; Washington DC, United States.Early Surfactant Administration with Brief Ventilation vs Selective Surfactant and Continued Mechanical Ventilation (MV) for Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome (RDS).2005.	7
135	V. A. Y. Shah, C. L.Ling, Y. L.Ho, L. Y..Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore.Annals of the Academy of Medicine, Singapore.Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore.2005;34(2): 169-78.	3
136	C. Dani, GPezziati, MCecchi, ACaviglioli, CRubaltelli, Ff.Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants (<30 weeks' gestation.Pediatrics.Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants (<30 weeks' gestation.2004;113(6): e560-3.	3
137	C. E. L. Colby, K. P.Hintz, S. R.Lally, P. A.Tibboel, D.Moya, F. R.VanMeurs, K. P.Congenital Diaphragmatic Hernia Study, Group.Surfactant replacement therapy on ECMO does not improve outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia.Journal of Pediatric Surgery.Surfactant replacement therapy on ECMO does not improve outcome in neonates with congenital diaphragmatic hernia.2004;39(11): 1632-7.	3
138	J. D. C. Horbar, J. H.Buzas, J.Soll, R. F.Suresh, G.Bracken, M. B.Leviton, L. C.Plsek, P. E.Sinclair, J. C.Vermont Oxford, Network.Timing of initial surfactant treatment for infants 23 to 29 weeks' gestation: is routine practice evidence based?.Pediatrics.Timing of initial surfactant treatment for infants 23 to 29 weeks' gestation: is routine practice evidence based?.2004;113(6): 1593-602.	3
139	J. Horbar, JhBuzas, JSoll, RfSuresh, GBracken, MbLeviton, LcPlsek, PeSinclair, Jc.Collaborative quality improvement to promote evidence based surfactant for preterm infants: a cluster randomised trial.BMJ (Clinical research ed.).Collaborative quality improvement to promote evidence based surfactant for preterm infants: a cluster randomised trial.2004;329(7473):1004.	3
140	K. P. L. Lally, P. A.Langham, M. R.Hirschl, R.Moya, F. R.Tibboel, D.Van Meurs, K.Congenital Diaphragmatic Hernia Study, Group.Surfactant does not improve survival rate in preterm infants with congenital diaphragmatic hernia.Journal of Pediatric Surgery.Surfactant does not improve survival rate in preterm infants with congenital diaphragmatic hernia.2004;39(6): 829-33.	13
141	K. Van Meurs.Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia?.Journal of Pediatrics.Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia?.2004;145(3): 312-316.	1
142	N. Finer, WaDuara, SFanaroff, AaDonovan, EfWright, LKandefer, SPoole, Wk.Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial.Pediatrics.Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial.2004;114(3): 651-7.	3
143	P. L. Korhonen, J.Hyodynmaa, E.Tammela, O..Respiratory outcome in school-aged, very-low-birth-weight children in the surfactant era.Acta Paediatrica.Respiratory outcome in school-aged, very-low-birth-weight children in the surfactant era.2004;93(3): 316-21.	3

#	서지정보	배제사유
144	R. Santin, NBhandari, V.A prospective observational pilot study of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) as a primary mode of ventilation in infants \geq 28 weeks with respiratory distress syndrome (RDS).Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.A prospective observational pilot study of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) as a primary mode of ventilation in infants \geq 28 weeks with respiratory distress syndrome (RDS).2004;24(8): 487-93.	3
145	S. Lefort, Diniz EmCosta, Vaz Fa.Effect of early surfactant therapy on the clinical course of premature infants intubated in the delivery room.Pediatric research.Effect of early surfactant therapy on the clinical course of premature infants intubated in the delivery room.2004;55():154.	12
146	THE TEXAS NEONATAL RESEARCH GROUP.Early surfactant for neonates with mild to moderate respiratory distress syndrome: A multicenter, randomized trial.Journal of Pediatrics.Early surfactant for neonates with mild to moderate respiratory distress syndrome: A multicenter, randomized trial.2004;144(6): 804-808.	3
147	A. F. Elimian, R.Spitzer, A. R.Ogburn, P. L.Wiencek, V.Quirk, J. G..Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial?.Obstetrics & Gynecology.Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial?.2003;102(2): 352-5.	3
148	G. P. Bevilacqua, S.Observes Group.An observational study of surfactant treatment in infants of 23-30 weeks' gestation: comparison of prophylaxis and early rescue.Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.An observational study of surfactant treatment in infants of 23-30 weeks' gestation: comparison of prophylaxis and early rescue.2003;14(3): 197-204.	3
149	J. F. G. Meneguel, R.Miyoshi, M. H.de Araujo Peres, C.Russo, R. H.Kopelman, B. I.Camano, L..Antenatal treatment with corticosteroids for preterm neonates: Impact on the incidence of respiratory distress syndrome and intra-hospital mortality.Sao Paulo Medical Journal.Antenatal treatment with corticosteroids for preterm neonates: Impact on the incidence of respiratory distress syndrome and intra-hospital mortality.2003;121(2): 45-52.	2
150	K. Lundstraem.Early nasal continuous positive airway pressure for preterm neonates: the need for randomized trials.Acta paediatrica.Early nasal continuous positive airway pressure for preterm neonates: the need for randomized trials.2003;92(10): 1124-6.	7
151	P. E. Z. Cogo, L. J.Pesavento, R.Sacchetto, E.Burighel, A.Rosso, F.Badon, T.Verlato, G.Carnielli, V. P..Surfactant kinetics in preterm infants on mechanical ventilation who did and did not develop bronchopulmonary dysplasia.Critical Care Medicine.Surfactant kinetics in preterm infants on mechanical ventilation who did and did not develop bronchopulmonary dysplasia.2003;31(5): 1532-8.	3
152	R. Soll, Jm.Early surfactant replacement in spontaneously breathing premature infants with RDS.Pediatric research.Early surfactant replacement in spontaneously breathing premature infants with RDS.2003;(): Late Breaker Abstract 12, PAS 2003 meeting.	12
153	W. A. H. Salhab, L. S.Perlman, J. M..Partial or complete antenatal steroids treatment and neonatal outcome in extremely low birth weight infants $<$ or =1000 g: is there a dose-dependent effect?.Journal of Perinatology.Partial or complete antenatal steroids treatment and neonatal outcome in extremely low birth weight infants $<$ or =1000 g: is there a dose-dependent effect?.2003;23(8): 668-72.	3
154	A. A. E. v. d. M. Verhagen, G. N.Wiersma, H. E.Keli, S. O.Angelista, I. R.Muskiet, F. D.van Meer, H..Respiratory distress syndrome in Curacao. Conventional versus surfactant treatment.West Indian Medical Journal.Respiratory distress syndrome in Curacao. Conventional versus surfactant treatment.2002;51(2): 68-73.	13
155	M. Thomson.Early nasal continuous positive airways pressure (nCPAP) with	12

#	서지정보	배제사유
	prophylactic surfactant for neonates at risk of RDS. The IFDAS Multi-Centre trial.Pediatric research.Early nasal continuous positive airways pressure (nCPAP) with prophylactic surfactant for neonates at risk of RDS. The IFDAS Multi-Centre trial.2002;51(4): 379a.	
156	N. Grupo Colaborativo.Very-low-birth-weight infant outcomes in 11 South American NICUs.Journal of Perinatology.Very-low-birth-weight infant outcomes in 11 South American NICUs.2002;22(1): 2-7.	3
157	R. Hentschel, T Franke, N Harms, E Jorch, G.Sequential changes in compliance and resistance after bolus administration or slow infusion of surfactant in preterm infants.Intensive care medicine.Sequential changes in compliance and resistance after bolus administration or slow infusion of surfactant in preterm infants.2002;28(5): 622-8.	3
158	R. P. Plavka, Sebron, VLeisk?A,Svihovec, PRuffer, JDokoupilov?M,Zlatohl?kov?B,Janus, VKeszler, M.Early versus delayed surfactant administration in extremely premature neonates with respiratory distress syndrome ventilated by high-frequency oscillatory ventilation.Intensive care medicine.Early versus delayed surfactant administration in extremely premature neonates with respiratory distress syndrome ventilated by high-frequency oscillatory ventilation.2002;28(10): 1483-90.	3
159	T. Wiswell, GrFiner, NnDonn, SmDesai, HWalsh, WfSekar, KcBernstein, GKeszler, MVisser, VeMerritt, TaMannino, FIMastrioianni, LMarcy, BRevak, SdTsai, HCochrane, Cg.A multicenter, randomized, controlled trial comparing Surfactin (Lucinactant) lavage with standard care for treatment of meconium aspiration syndrome.Pediatrics.A multicenter, randomized, controlled trial comparing Surfactin (Lucinactant) lavage with standard care for treatment of meconium aspiration syndrome.2002;109(6): 1081-7.	3
160	E. A. C. Gaillard, R. W.Shaw, N. J..Improved survival and neurodevelopmental outcome after prolonged ventilation in preterm neonates who have received antenatal steroids and surfactant.Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition.Improved survival and neurodevelopmental outcome after prolonged ventilation in preterm neonates who have received antenatal steroids and surfactant.2001;84(3): F194-6.	2
161	E. I. Rowlands, A. C.Chinn, S.Mackinnon, H.Davey, C. C..Reduced incidence of retinopathy of prematurity.British Journal of Ophthalmology.Reduced incidence of retinopathy of prematurity.2001;85(8): 933-5.	2
162	F. Tormena, LjiCogo, PeCoro, ARosso, FBadon, TPesavento, RBuffo, MZacchello, FCarnielli, Vp.Effect of 100 vs 200 mg/kg of exogenous surfactant on pulmonary surfactant kinetics in preterm infants with RDS.Pediatric research.Effect of 100 vs 200 mg/kg of exogenous surfactant on pulmonary surfactant kinetics in preterm infants with RDS.2001;49(4): 382a.	12
163	G.-L. Moriette, JWalti, HEscande, BMagny, JfCambonie, GThiriez, GCantagrel, SLacaze-Masmonteil, TStorme, LBlanc, TLiet, JmAndr?C,Salanave, BBr?rt, G.Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome.Pediatrics.Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome.2001;107(2): 363-72.	3
164	K. D. D. Rosenberg, R. A.Na, Y.Kan, J.Schwartz, L..The effect of surfactant on birthweight-specific neonatal mortality rate, New York City.Annals of Epidemiology.The effect of surfactant on birthweight-specific neonatal mortality rate, New York City.2001;11(5): 337-41.	3
165	M. Thomson.Early nasal CPAP + prophylactic surfactant for neonates at risk of RDS. The IFDAS trial.Pediatric research.Early nasal CPAP + prophylactic surfactant for neonates at risk of RDS. The IFDAS trial.2001;50():304.	12

#	서지정보	배제사유
166	R. Plavka, PSebron, VLeiska, ASvihovec, PRuffer, JDokoupilova, MZlatohlavkova, BJanus, VKeszler, M.Prophylactic vs. early rescue surfactant in extremely premature newborns ventilated by high-frequency oscillatory ventilation (HFOV).Pediatric research.Prophylactic vs. early rescue surfactant in extremely premature newborns ventilated by high-frequency oscillatory ventilation (HFOV).2001;49(4): 409a.	12
167	T. K. Sakai, T.Aiba, S.Yoshioka, T.Tinohe, A.Chiba, H.Watanabe, T.linuma, K..Efficacy of early piston-type high-frequency oscillatory ventilation in infants with respiratory distress syndrome.Pediatric Pulmonology.Efficacy of early piston-type high-frequency oscillatory ventilation in infants with respiratory distress syndrome.2001;32(2): 168-74.	3
168	C. B. Sison, K.Sephus, J.Hallman, M..Effects of inhaled nitric oxide and surfactant treatment on lung function and pulmonary hemodynamics in bronchoalveolar-lavage-induced respiratory failure.Pediatric Pulmonology.Effects of inhaled nitric oxide and surfactant treatment on lung function and pulmonary hemodynamics in bronchoalveolar-lavage-induced respiratory failure.2000;29(3): 202-209.	6
169	D. Osborn, HeBredemeyer, SIPolverino, JmReid, S.Targeted early rescue surfactant in ventilated preterm infants using the click test.Pediatrics.Targeted early rescue surfactant in ventilated preterm infants using the click test.2000;106(3): E30.	3
170	E. Berggren, MWInbladh, BAndreasson, BCurstedt, TRobertson, BSchollin, J.Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome.Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992).Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome.2000;89(4): 460-4.	13
171	E. Herting, OLand, MSonderren, LHarms, KRobertson, B.Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection. Members of the Collaborative European Multicenter Study Group.Pediatrics.Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection. Members of the Collaborative European Multicenter Study Group.2000;106(5): 957-64; discussion 1135.	1
172	J. Kattwinkel, BtDelmore, PGlick, CBrown, DLopez, SWillett, LEgan, EaConaway, MPatrie, J.High-versus low-threshold surfactant retreatment for neonatal respiratory distress syndrome.Pediatrics.High-versus low-threshold surfactant retreatment for neonatal respiratory distress syndrome.2000;106(2 Pt 1): 282-8.	3
173	J. S.-D. Termote, N. E.Brouwers, H. A.Donders, A. R.Cats, B. P..New developments in neonatology: less severe retinopathy of prematurity?.Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus.New developments in neonatology: less severe retinopathy of prematurity?.2000;37(3): 142-8.	3
174	J.-S. Mrozek, EmMeyers, PaBing, DrConnett, JeMammel, Mc.Randomized controlled trial of volume-targeted synchronized ventilation and conventional intermittent mandatory ventilation following initial exogenous surfactant therapy.Pediatric pulmonology.Randomized controlled trial of volume-targeted synchronized ventilation and conventional intermittent mandatory ventilation following initial exogenous surfactant therapy.2000;29(1): 11-8.	3
175	L. A. L. Agustines, Y. G.Rumney, P. J.Lu, M. C.Bonebrake, R.Asrat, T.Nageotte, M..Outcomes of extremely low-birth-weight infants between 500 and 750 g.American Journal of Obstetrics & Gynecology.Outcomes of extremely low-birth-weight infants between 500 and 750 g.2000;182(5): 1113-6.	3
176	T. W. S. Lin, B. H.Lin, H. C.Hu, P. S.Peng, C. T.Tsai, C. H.Liang, W. M..Risk factors of pulmonary hemorrhage in very-low-birth-weight infants: a two-year retrospective study.Acta Paediatrica Taiwanica.Risk factors of pulmonary hemorrhage in very-low-birth-weight infants: a two-year retrospective study.2000;41(5): 255-8.	3
177	W. B.-M. Nikischin, K.Viemann, M.Oppermann, H.Schaub, J..Improvement in respiratory compliance after surfactant therapy evaluated by a new	3

#	서지정보	배제사유
	method.Pediatric Pulmonology.Improvement in respiratory compliance after surfactant therapy evaluated by a new method.2000;29(4): 276-83.	
178	D. D. K. Marshall, M.Young, T. E.Bose, C. L.Kruyer, L.O'Shea, T. M..Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. North Carolina Neonatologists Association.Pediatrics.Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. North Carolina Neonatologists Association.1999;104(6): 1345-50.	3
179	D. F. Z. Willson, A.Bauman, L. A.Dockery, K.James, R. L.Conrad, D.Craft, H.Novotny, W. E.Egan, E. A.Dalton, H..Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure.Critical Care Medicine.Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure.1999;27(1): 188-195.	11
180	D. Willson, ABauman, LaDockery, KJames, RConrad, DCraft, HNovotny, WeEgan, EaDalton, H.Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. Members of the Mid-Atlantic Pediatric Critical Care Network.Critical care medicine.Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. Members of the Mid-Atlantic Pediatric Critical Care Network.1999;27(1): 188-95.	1
181	H. Verder, PEbbesen, FGreisen, GRobertson, BBertelsen, AAgertoft, LDjernes, BNathan, EReinholdt, J.Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation.Pediatrics.Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation.1999;103(2): E24.	3
182	L. F. P. Mildenhall, N. N.Bowman, E. D..Safety of synthetic surfactant use before preterm newborn transport.Journal of Paediatrics & Child Health.Safety of synthetic surfactant use before preterm newborn transport.1999;35(6): 530-5.	3
183	M. Gappa, MmHohenschield, SDammann, CeBartmann, P.Pulmonary function at school-age in surfactant-treated preterm infants.Pediatric pulmonology.Pulmonary function at school-age in surfactant-treated preterm infants.1999;27(3): 191-8.	13
184	M. S. Y. Paranka, B. A.Brehm, W..Improved outcome of extremely premature infants in the 1990s.Military Medicine.Improved outcome of extremely premature infants in the 1990s.1999;164(8): 568-71.	13
185	P. B. O. B. Pandit, K.Asztalos, E.Colucci, E.Dunn, M. S..Outcome following pulmonary haemorrhage in very low birthweight neonates treated with surfactant.Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition.Outcome following pulmonary haemorrhage in very low birthweight neonates treated with surfactant.1999;81(1): F40-4.	3
186	S. J. H. Chapman, J. C.Bottoms, S. F.Iams, J. D.Sibai, B.Thom, E.Moawad, A. H.Thurnau, G. R..Benefits of maternal corticosteroid therapy in infants weighing </=1000 grams at birth after preterm rupture of the amnion.American Journal of Obstetrics & Gynecology.Benefits of maternal corticosteroid therapy in infants weighing </=1000 grams at birth after preterm rupture of the amnion.1999;180(3 Pt 1): 677-82.	3
187	A. Lotze, BrBulas, DiZola, EmShalwitz, RaGunkel, Jh.Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. Survanta in Term Infants Study Group.The Journal of pediatrics.Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. Survanta in Term Infants Study Group.1998;132(1): 40-7.	13
188	A. Pelkonen, AITurpeinen, MHallman, M.Effect of neonatal surfactant therapy on lung function at school age in children born very preterm.Pediatric pulmonology.Effect of neonatal surfactant therapy on lung function at school age in children born very preterm.1998;25(3): 182-90.	13

#	서지정보	배제사유
189	D. McMillan, NShukla, AkSch?ch, S.Tracheal aspirate surface tension in babies with hyaline membrane disease: effects of synthetic surfactant replacement.Pediatric pulmonology.Tracheal aspirate surface tension in babies with hyaline membrane disease: effects of synthetic surfactant replacement.1998;26(3): 173-82.	13
190	J. Kendig, RmSinkin, RaManiscalco, WmNotter, RhGuillet, RCox, CDweck, HsHorgan, MjReubens, LjRisemberg, HPhelps, DI.Comparison of two strategies for surfactant prophylaxis in very premature infants: a multicenter randomized trial.Pediatrics.Comparison of two strategies for surfactant prophylaxis in very premature infants: a multicenter randomized trial.1998;101(6): 1006-12.	3
191	L. Gortner, RrHammer, HStock, GjHeitmann, FReiter, HIK?I, PgM?ler, JcFriedrich, HjReiss, IHentschel, RJorch, GHieronimi, GKuhls, E.Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks' gestational age: a multicenter controlled clinical trial.Pediatrics.Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks' gestational age: a multicenter controlled clinical trial.1998;102(5): 1153-60.	3
192	M. Griese, B.Surfactant function in neonates with respiratory distress syndrome.Respiration; international review of thoracic diseases.Surfactant function in neonates with respiratory distress syndrome.1998;65(2): 136-42.	13
193	M. Luchetti, GValsecchi, RGalassini, EMarraro, G.Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis.Acta anaesthesiologica Scandinavica.Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis.1998;42(7): 805-10.	1
194	M.-B. Arroe, LAlbertsen, PBode, SGreisen, GJonsbo, F.Inhalation of aerosolized surfactant Exosurf?to neonates treated with nasal continuous positive airway pressure.Prenatal and neonatal medicine.Inhalation of aerosolized surfactant Exosurf?to neonates treated with nasal continuous positive airway pressure.1998;3(3): 346-52.	12
195	P. J. S. Torres, R.Maturana, A.Rubio, R.Gonzalez, L. H.Cox, H.Biotti, M.D'Apremont, I.Gonzales, F.Rubio, L.Rios, A.Balboa, P.Sfeir, J.Roman, A.Echeverria, P.Herrmann, F.Llanos, A.Morgado, E.Moya, F..Collaborative trial of prenatal thyrotropin-releasing hormone and corticosteroids for prevention of respiratory distress syndrome.American Journal of Obstetrics and Gynecology.Collaborative trial of prenatal thyrotropin-releasing hormone and corticosteroids for prevention of respiratory distress syndrome.1998;178(1 I): 33-39.	3
196	P. N. T. Tsao, R. JWu, T. J.Tang, J. R.Yau, K. I..Early outcome of extremely low birth weight infants in Taiwan.Journal of the Formosan Medical Association.Early outcome of extremely low birth weight infants in Taiwan.1998;97(7): 471-6.	3
197	B. Kim, JhYun, Ck.Changes of Respiratory Indices and Clinical Response to the Different Modes of Delivery for Administration of Surfactant Replacement Therapy in the Respiratory Distress Syndrome.Journal of the Korean Society of Neonatology.Changes of Respiratory Indices and Clinical Response to the Different Modes of Delivery for Administration of Surfactant Replacement Therapy in the Respiratory Distress Syndrome.1997;4(2): 205-16.	3
198	E. V. L. T. Cosmi, R.Piazze, J. J.Luca Maranghi, G.Lerro, N.Bianco, D.Anceschi, M. M..Intraamniotic surfactant for prevention of neonatal respiratory distress syndrome (IRDS): Rationale and personal experience.European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology.Intraamniotic surfactant for prevention of neonatal respiratory distress syndrome (IRDS): Rationale and personal experience.1997;71(2): 135-139.	5
199	G. L. T. Gow, M.Clark, C. M..Surfactant usage in a neonatal intensive care unit.Journal of Applied Therapeutics.Surfactant usage in a neonatal intensive care unit.1997;1(3): 207-212.	12
200	H. Modanlou, KPadilla, GNorris, KSafvati, SAranda, Jv.Comparative efficacy of	12

#	서지정보	배제사유
	exosurf and survanta surfactants on early clinical course of respiratory distress syndrome and complications of prematurity.Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.Comparative efficacy of exosurf and survanta surfactants on early clinical course of respiratory distress syndrome and complications of prematurity.1997;17(6): 455-60.	
201	H. Yaseen, Umran KAli, HRustum, MDarwich, Mal-Faraidy, A.Effects of early indomethacin administration on oxygenation and surfactant requirement in low birth weight infants.Journal of tropical pediatrics.Effects of early indomethacin administration on oxygenation and surfactant requirement in low birth weight infants.1997;43(1): 42-6.	2
202	J. Dambeanu, SMarinescu, BBevilacqua, G.Use of surfactant for prevention of respiratory distress syndrome in newborn infants in spontaneous breathing. A randomized multicentre clinical pilot-study.Acta bio-medica de L'Ateneo parmense : organo della Societa'di medicina e scienze naturali di Parma.Use of surfactant for prevention of respiratory distress syndrome in newborn infants in spontaneous breathing. A randomized multicentre clinical pilot-study.1997;68 Suppl 1(0): 39-45.	3
203	J. Rossello, PeMartell, MBarco, MMargotto, PGrandzoto, JBastida, JPe, JVillanueva, D.Hyaline membrane disease (HMD) therapy in Latin America: impact of exogenous surfactant administration on newborn survival, morbidity and use of resources.Journal of perinatal medicine.Hyaline membrane disease (HMD) therapy in Latin America: impact of exogenous surfactant administration on newborn survival, morbidity and use of resources.1997;25(3): 280-7.	13
204	J. S.-D. Termote, N. E.Brouwers, H. A. A.Cats, B. P..The effect of surfactant replacement therapy on retinopathy of prematurity.Contemporary Reviews in Obstetrics and Gynaecology.The effect of surfactant replacement therapy on retinopathy of prematurity.1997;9(3): 189-194.	13
205	J. T. Kennedy, D. A.Watts, J.John, E..Retinopathy of prematurity in infants less than 29 weeks' gestation: 3 1/2 years pre- and postsurfactant.Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus.Retinopathy of prematurity in infants less than 29 weeks' gestation: 3 1/2 years pre- and postsurfactant.1997;34(5): 289-92.	13
206	K. Sandberg, DpSj?vist, BaParker, RaCotton, Rb.Surfactant replacement therapy improves ventilation inhomogeneity in infants with respiratory distress syndrome.Pediatric pulmonology.Surfactant replacement therapy improves ventilation inhomogeneity in infants with respiratory distress syndrome.1997;24(5): 337-43.	3
207	L. Gortner, HIKuhls, EWauer, RrStock, GjHentschel, RMoller, JcFriedrich, Hj.Early versus late surfactant treatment: a randomized controlled trial.Pediatric research.Early versus late surfactant treatment: a randomized controlled trial.1997;41(4 Pt 2): 253a.	9
208	MALAYSIAN VERY LOW BIRTH WEIGHT STUDY GROUP .A national study of risk factors associated with mortality in very low birthweight infants in the Malaysian neonatal intensive care units. Malaysian Very Low Birth Weight Study Group.Journal of Paediatrics & Child Health.A national study of risk factors associated with mortality in very low birthweight infants in the Malaysian neonatal intensive care units. Malaysian Very Low Birth Weight Study Group.1997;33(1): 18-25.	3
209	S. F. Chida, T.Konishi, M.Shimada, S.Takahashi, A..Surfactant proteins and stable microbubbles in tracheal aspirates of infants with respiratory distress syndrome: Relation to the degree of respiratory failure and response to exogenous surfactant.European Journal of Pediatrics.Surfactant proteins and stable microbubbles in tracheal aspirates of infants with respiratory distress syndrome: Relation to the degree of respiratory failure and response to exogenous surfactant.1997;156(2): 131-138.	4
210	S. Lee, ChLim, WyKim, YsByen, JnOh, Jh.Roentgenographic Findings in Hyaline Membrane Disease Treated with Exogenous Surfactant: Comparison with Control	13

#	서지정보	배제사유
	Group.Journal of the Korean Radiological Society.Roentgenographic Findings in Hyaline Membrane Disease Treated with Exogenous Surfactant: Comparison with Control Group.1997;36(1): 155-60.	
211	S. P. Parmigiani, C.Bevilacqua, G..Evolution of respiratory mechanics in preterm babies after surfactant administration in the neonatal period.Acta Bio-Medica de l Ateneo Parmense.Evolution of respiratory mechanics in preterm babies after surfactant administration in the neonatal period.1997;68 Suppl 1(): 65-73.	13
212	V. G. Console, L.De Giorgi, A.De Ponti, E..Retinopathy of prematurity and antenatal corticosteroids. The Italian ROP Study Group.Acta Bio-Medica de l Ateneo Parmense.Retinopathy of prematurity and antenatal corticosteroids. The Italian ROP Study Group.1997;68 Suppl 1(): 75-9.	3
213	H. J. N. Rozycki, L..Early versus late identification of infants at high risk of developing moderate to severe bronchopulmonary dysplasia.Pediatric Pulmonology.Early versus late identification of infants at high risk of developing moderate to severe bronchopulmonary dysplasia.1996;21(6): 345-52.	3
214	J. Kendig, CManiscalco, WmSinkin, RaReubens, LHorgan, MjDweck, HsPhelps, DI.Surfactant prophylaxis as immediate bolus (IB) versus post-ventilatory aliquots (PVA): a multicenter randomized trial.Pediatric research.Surfactant prophylaxis as immediate bolus (IB) versus post-ventilatory aliquots (PVA): a multicenter randomized trial.1996;39(4): 221a.	9
215	J. S.-D. Termote, N. E.Cats, B. P.Wittebol-Post, D.Hoogervorst, B. R.Brouwers, H. A..Less severe retinopathy of prematurity induced by surfactant replacement therapy.Acta Paediatrica.Less severe retinopathy of prematurity induced by surfactant replacement therapy.1996;85(12): 1491-6.	3
216	M. Gappa, MmHohenschild, SDammann, CeBartmann, P.Long term pulmonary sequelae in surfactant treated preterm infants at school age.Pediatric research.Long term pulmonary sequelae in surfactant treated preterm infants at school age.1996;40(3):529.	9
217	R. Couser, TbWright, GbCabalka, AkSchilling, CgHoekstra, RePayne, Nr.Prophylactic indomethacin therapy in the first twenty-four hours of life for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm infants treated prophylactically with surfactant in the delivery room.The Journal of pediatrics.Prophylactic indomethacin therapy in the first twenty-four hours of life for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm infants treated prophylactically with surfactant in the delivery room.1996;128(5 Pt 1): 631-7.	3
218	R. Findlay, HwWalther, Fj.Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome.Pediatrics.Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome.1996;97(1): 48-52.	1
219	R. J. Skelton, H. E..Factors affecting the neonatal response to artificial surfactant.Journal of Paediatrics & Child Health.Factors affecting the neonatal response to artificial surfactant.1996;32(3): 236-41.	3
220	R. S. Axer-Siegel, M.Ma'ayan, A.Na'or, N.Davidson, S.Weinberger, D.Yassur, Y..Retinopathy of prematurity and surfactant treatment.Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus.Retinopathy of prematurity and surfactant treatment.1996;33(3): 171-4.	3
221	R. Silver, CSolomon, SIRagin, ANeerhof, MgFarrell, Ee.Randomized trial of antenatal dexamethasone in surfactant-treated infants delivered before 30 weeks' gestation.Obstetrics and gynecology.Randomized trial of antenatal dexamethasone in surfactant-treated infants delivered before 30 weeks' gestation.1996;87(5 Pt 1): 683-91.	3
222	R. Wauer, GAbel,Arandt,Eckert,Hock, SJahrig, DKlaube,Meier,Plath,Rustow,Schmalisch,Schwerecke,Thummler,Tiller,Topke, BVogtmann,Wauer..Retrospective analysis of a preterm stopped controlled randomized multicentre rescue trial of neonatal respiratory distress syndrome using bovine surfactant.Pediatrics and Related Topics..Retrospective analysis of a	8

#	서지정보	배제사유
	preterm stopped controlled randomized multicentre rescue trial of neonatal respiratory distress syndrome using bovine surfactant.1996;34(5): 337-52.	
223	A. Corbet, WSchumacher, RGerdes, JCotton, R.Double-blind developmental evaluation at 1-year corrected age of 597 premature infants with birth weights from 500 to 1350 grams enrolled in three placebo-controlled trials of prophylactic synthetic surfactant. American Exosurf Neonatal Study Group I.The Journal of pediatrics.Double-blind developmental evaluation at 1-year corrected age of 597 premature infants with birth weights from 500 to 1350 grams enrolled in three placebo-controlled trials of prophylactic synthetic surfactant. American Exosurf Neonatal Study Group I.1995;126(5 Pt 2): S5-12.	13
224	A. G. Corbet, J.Long, W.Avila, E.Puri, A.Rosenberg, A.Edwards, K.Cook, L.Stevenson, D.Goldman, S.Walther, F.Boros, S.Mammel, M.Thompson, T.Bucciarelli, R.Burchfield, D.Mullett, M.Cotton, R.Sundell, H..Double-blind, randomized trial of one versus three prophylactic doses of synthetic surfactant in 826 neonates weighing 700 to 1100 grams: Effects on mortality rate.Journal of Pediatrics.Double-blind, randomized trial of one versus three prophylactic doses of synthetic surfactant in 826 neonates weighing 700 to 1100 grams: Effects on mortality rate.1995;126(6): 969-978.	3
225	A. Gong, EBoros, SBucciarelli, RBurchfield, DZucker, JLong, W.One-year follow-up evaluation of 260 premature infants with respiratory distress syndrome and birth weights of 700 to 1350 grams randomized to two rescue doses of synthetic surfactant or air placebo. American Exosurf Neonatal Study Group I.The Journal of pediatrics.One-year follow-up evaluation of 260 premature infants with respiratory distress syndrome and birth weights of 700 to 1350 grams randomized to two rescue doses of synthetic surfactant or air placebo. American Exosurf Neonatal Study Group I.1995;126(5 Pt 2): S68-74.	13
226	A. Grauaug, RMilner, GMatsumoto, ISly, PEvans, SLanteri, C.Pulmonary function changes using exosurf or survanta?a randomized trial.Pediatric research.Pulmonary function changes using exosurf or survanta?a randomized trial.1995;37(4): 333a.	12
227	A. White, GAndrews, EEdwards, KLong, W.Antenatal steroids and neonatal outcomes in controlled clinical trials of surfactant replacement. The American Exosurf Neonatal Study Group I and The Canadian Exosurf Neonatal Study Group.American journal of obstetrics and gynecology.Antenatal steroids and neonatal outcomes in controlled clinical trials of surfactant replacement. The American Exosurf Neonatal Study Group I and The Canadian Exosurf Neonatal Study Group.1995;173(1): 286-90.	3
228	C. A. K. Patel, J. M..Outcome of infants with birth weights less than 1000 g with respiratory distress syndrome treated with high-frequency ventilation and surfactant replacement therapy.Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine.Outcome of infants with birth weights less than 1000 g with respiratory distress syndrome treated with high-frequency ventilation and surfactant replacement therapy.1995;149(3): 317-21.	12
229	C. Speer, OGroneck, PLaufk?ter, ERoll, CHanssler, LHarms, KHerting, EBoenisch, HWindeler, J.Randomised clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome.Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition.Randomised clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome.1995;72(1): F8-13.	3
230	D. Ballot, AdDavies, Va.The selection of infants for surfactant replacement therapy under conditions of limited financial resources.South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde.The selection of infants for surfactant replacement therapy under conditions of limited financial resources.1995;85(7): 640-3.	3
231	D. C. McMillan, V.Finer, N.Schiff, D.Bard, H.Watts, J.Krzeski, R.Long, W..Effects of two rescue doses of synthetic surfactant in 344 infants with respiratory distress syndrome weighing 750 to 1249 grams: A double-blind,	13

#	서지정보	배제사유
	placebo-controlled multicenter Canadian trial.Journal of Pediatrics.Effects of two rescue doses of synthetic surfactant in 344 infants with respiratory distress syndrome weighing 750 to 1249 grams: A double-blind, placebo-controlled multicenter Canadian trial.1995;126(5 Pt 2): S90-S98.	
232	D. Todd, MIFayon, MKays, CGu?ard, HGalp?ine, IDemarquez, JI.Respiratory mechanics before and after late artificial surfactant rescue.Journal of paediatrics and child health.Respiratory mechanics before and after late artificial surfactant rescue.1995;31(6): 532-6.	3
233	E. Kraybill, CICorbet, AJGarcia-Prats, JASbill, DEdwards, KLong, W.Double-blind evaluation of developmental and health status to age 2 years of infants weighing 700 to 1350 grams treated prophylactically at birth with a single dose of synthetic surfactant or air placebo.The Journal of pediatrics.Double-blind evaluation of developmental and health status to age 2 years of infants weighing 700 to 1350 grams treated prophylactically at birth with a single dose of synthetic surfactant or air placebo.1995;126(5 Pt 2): S33-42.	13
234	F. Walther, MSchumacher, RSundell, HEasa, DLong, W.One-year follow-up of 66 premature infants weighing 500 to 699 grams treated with a single dose of synthetic surfactant or air placebo at birth: results of a double-blind trial. American Exosurf Neonatal Study Group I.The Journal of pediatrics.One-year follow-up of 66 premature infants weighing 500 to 699 grams treated with a single dose of synthetic surfactant or air placebo at birth: results of a double-blind trial. American Exosurf Neonatal Study Group I.1995;126(5 Pt 2): S13-9.	13
235	H. P.-L. Walti, J.Breart, G.Couchard, M..Porcine surfactant replacement therapy in newborns of 25-31 weeks' gestation: A randomized, multicentre trial of prophylaxis versus rescue with multiple low doses.Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics.Porcine surfactant replacement therapy in newborns of 25-31 weeks' gestation: A randomized, multicentre trial of prophylaxis versus rescue with multiple low doses.1995;84(8): 913-921.	11
236	J. Egberts.Theoretical changes in neonatal hospitalisation costs after the introduction of porcine-derived lung surfactant ('Curosurf').PharmacoEconomics.Theoretical changes in neonatal hospitalisation costs after the introduction of porcine-derived lung surfactant ('Curosurf').1995;8(4): 324-42.	7
237	J. Gerdes, MBeaumont, ECook, LDhanireddy, RKopleman, AJarret, RLong, W.Health and neurodevelopmental outcome at 1-year adjusted age in 508 infants weighing 700 to 1100 grams who received prophylaxis with one versus three doses of synthetic surfactant. American Exosurf Neonatal Study Groups I and II.The Journal of pediatrics.Health and neurodevelopmental outcome at 1-year adjusted age in 508 infants weighing 700 to 1100 grams who received prophylaxis with one versus three doses of synthetic surfactant. American Exosurf Neonatal Study Groups I and II.1995;126(5 Pt 2): S26-32.	3
238	J. Gunkel, Br.Observational evidence for the efficacy of antenatal steroids from randomized studies of surfactant replacement.American journal of obstetrics and gynecology.Observational evidence for the efficacy of antenatal steroids from randomized studies of surfactant replacement.1995;173(1): 281-5.	3
239	J. Mauskopf, MeJones, DWold, DeMammel, McMullett, MGuthrie, RLong, Wa.Synthetic surfactant for rescue treatment of respiratory distress syndrome in premature infants weighing from 700 to 1350 grams: impact on hospital resource use and charges.The Journal of pediatrics.Synthetic surfactant for rescue treatment of respiratory distress syndrome in premature infants weighing from 700 to 1350 grams: impact on hospital resource use and charges.1995;126(1): 94-101.	13
240	J. Smyth, AMacMurray, BPeliowski, ASankaran, KVolberg, FShukla, ALong, W.Double-blind, randomized, placebo-controlled Canadian multicenter trial of two doses of synthetic surfactant or air placebo in 224 infants weighing 500 to 749	13

#	서지정보	배제사유
	grams with respiratory distress syndrome. Canadian Exosurf Neonatal Study Group.The Journal of pediatrics.Double-blind, randomized, placebo-controlled Canadian multicenter trial of two doses of synthetic surfactant or air placebo in 224 infants weighing 500 to 749 grams with respiratory distress syndrome. Canadian Exosurf Neonatal Study Group.1995;126(5 Pt 2): S81-9.	
241	J. Smyth, AMacMurray, BPeliowski, ASankaran, KVolbert, F.Canadian Exosurf Neonatal Study Group. Double-blind, randomized, placebo-controlled Canadian multicenter trial of two doses of synthetic surfactant or air placebo in 224 infants weighing 500 to 749 grams with respiratory distress syndrome. Canadian Exosurf Neonatal Study Group.Journal of Pediatrics.Canadian Exosurf Neonatal Study Group. Double-blind, randomized, placebo-controlled Canadian multicenter trial of two doses of synthetic surfactant or air placebo in 224 infants weighing 500 to 749 grams with respiratory distress syndrome. Canadian Exosurf Neonatal Study Group.1995;126(5 Pt 2): 581-9.	11
242	M. Garg, KKugelman, AMakhoul, IHussain, MPlatzker, Ac.Surfactant replacement for newborn infants with severe respiratory failure requiring ECMO.Pediatric research.Surfactant replacement for newborn infants with severe respiratory failure requiring ECMO.1995;37(4): 332a.	12
243	M. Sell, RHirata, TGuthrie, RLeBlanc, MMammel, MLong, W.One-year follow-up of 273 infants with birth weights of 700 to 1100 grams after prophylactic treatment of respiratory distress syndrome with synthetic surfactant or air placebo. American Exosurf Neonatal Study Group I.The Journal of pediatrics.One-year follow-up of 273 infants with birth weights of 700 to 1100 grams after prophylactic treatment of respiratory distress syndrome with synthetic surfactant or air placebo. American Exosurf Neonatal Study Group I.1995;126(5 Pt 2): S20-5.	13
244	M.-C.-G. Bloom, MFries, FLelong-Tissier, M-C.Pulmonary haemodynamics after surfactant replacement in severe neonatal respiratory distress syndrome.Archives of disease in childhood.Pulmonary haemodynamics after surfactant replacement in severe neonatal respiratory distress syndrome.1995;73(2 suppl.): F95-f98.	13
245	O. Casiro, WMacMurray, BWhitfield, MSaigal, SVincer, MLong, W.One-year follow-up of 89 infants with birth weights of 500 to 749 grams and respiratory distress syndrome randomized to two rescue doses of synthetic surfactant or air placebo. Canadian Exosurf Neonatal Study Group. Canadian Exosurf Neonatal Follow-Up Group.The Journal of pediatrics.One-year follow-up of 89 infants with birth weights of 500 to 749 grams and respiratory distress syndrome randomized to two rescue doses of synthetic surfactant or air placebo. Canadian Exosurf Neonatal Study Group. Canadian Exosurf Neonatal Follow-Up Group.1995;126(5 Pt 2): S53-60.	13
246	P. B. D. Pandit, M. S.Kelly, E. N.Perlman, M..Surfactant replacement in neonates with early chronic lung disease.Pediatrics.Surfactant replacement in neonates with early chronic lung disease.1995;95(6): 851-854.	3
247	R. Sauve, WVincer, MBard, HDerleth, DStevenson, DPauly, TRobertson, C.Outcome at 1-year adjusted age of 957 infants weighing more than 1250 grams with respiratory distress syndrome randomized to receive synthetic surfactant or air placebo. American and Canadian Exosurf Neonatal Study Groups.The Journal of pediatrics.Outcome at 1-year adjusted age of 957 infants weighing more than 1250 grams with respiratory distress syndrome randomized to receive synthetic surfactant or air placebo. American and Canadian Exosurf Neonatal Study Groups.1995;126(5 Pt 2): S75-80.	13
248	S. E. L. Courtney, W.McMillan, D.Walter, D.Thompson, T.Sauve, R.Conway, B.Bard, H..Double-blind 1-year follow-up of 1540 infants with respiratory distress syndrome randomized to rescue treatment with two doses of synthetic surfactant or air in four clinical trials.Journal of Pediatrics.Double-blind 1-year follow-up of 1540 infants with respiratory distress syndrome randomized to rescue treatment with two doses of synthetic surfactant or air in four clinical trials.1995;126(5 II): S43-S52.	3

#	서지정보	배제사유
249	S. Saigal, CSankaran, KBingham, WCasiro, OMacMurray, BWhitfield, MLong, W.One-year outcome in 232 premature infants with birth weights of 750 to 1249 grams and respiratory distress syndrome randomized to rescue treatment with two doses of synthetic surfactant or air placebo. Canadian Exosurf Neonatal Study Group.The Journal of pediatrics.One-year outcome in 232 premature infants with birth weights of 750 to 1249 grams and respiratory distress syndrome randomized to rescue treatment with two doses of synthetic surfactant or air placebo. Canadian Exosurf Neonatal Study Group.1995;126(5 Pt 2): S61-7.	13
250	V. Davies, DeRothberg, Ad.The cost acid effectiveness of surfactant replacement therapy at Johannesburg Hospital, November 1991 - December 1992.South African medical journal.The cost acid effectiveness of surfactant replacement therapy at Johannesburg Hospital, November 1991 - December 1992.1995;85(7): 646-9.	13
251	A. Gibson, Ra.Early changes in lung function and response to surfactant replacement therapy.European journal of pediatrics.Early changes in lung function and response to surfactant replacement therapy.1994;153(7): 495-500.	3
252	A. Lotze, GrAnderson, KdHull, WmWhitsett, JaO'Donnell, RmMartin, GBulas, DiShort, Bl.Surfactant (beractant) therapy for infants with congenital diaphragmatic hernia on ECMO: evidence of persistent surfactant deficiency.Journal of pediatric surgery.Surfactant (beractant) therapy for infants with congenital diaphragmatic hernia on ECMO: evidence of persistent surfactant deficiency.1994;29(3): 407-12.	13
253	D. Billman, JSchumacher, R.Exosurf rescue surfactant improves high ventilation-perfusion mismatch in respiratory distress syndrome.Pediatric pulmonology.Exosurf rescue surfactant improves high ventilation-perfusion mismatch in respiratory distress syndrome.1994;18(5): 279-83.	4
254	D. D. P. Berry, A. K.Phillips, Iii J. B.Buchter, D. S.Kanarek, K. S.Easa, D.Kopelman, A. E.Edwards, K.Long, W..Comparison of the effect of three doses of a synthetic surfactant on the alveolar-arterial oxygen gradient in infants weighing > 1250 grams with respiratory distress syndrome.Journal of Pediatrics.Comparison of the effect of three doses of a synthetic surfactant on the alveolar-arterial oxygen gradient in infants weighing > 1250 grams with respiratory distress syndrome.1994;124(2): 294-301.	3
255	E. Saliba, MVaillant, McNasr, CLaugier, J.Instillation rate effects of Exosurf on cerebral and cardiovascular haemodynamics in preterm neonates.Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition.Instillation rate effects of Exosurf on cerebral and cardiovascular haemodynamics in preterm neonates.1994;71(3): F174-8.	4
256	F. K. M. Tegtmeier, J.Richter, A.Wilken, B.Fischer, T..Plasma concentration of elastase-alpha 1-proteinase inhibitor complex in surfactant-treated preterm neonates with respiratory distress syndrome.European Respiratory Journal.Plasma concentration of elastase-alpha 1-proteinase inhibitor complex in surfactant-treated preterm neonates with respiratory distress syndrome.1994;7(2): 260-4.	4
257	F. McGinnity, PkMorin, JdO'Donoghue, EpDunn, Ms.Bovine surfactant therapy and retinopathy of prematurity.Journal of pediatric ophthalmology and strabismus.Bovine surfactant therapy and retinopathy of prematurity.1994;31(4): 238-41.	7
258	H. R. Verder, B.Greisen, G.Ebbesen, F.Albertsen, P.Lundstrom, K.Jacobsen, T..Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome.New England Journal of Medicine.Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome.1994;331(16): 1051-1055.	3
259	I. R. B. Makhoul, K. C.Fung, T. C.Lew, C. D.Barrett, C.Chung, M.Mapp, J.Gangitano, E..Predictors of neonatal mortality in 1,500-1,999 g premature infants with respiratory failure. Basis for ECMO Therapeutic Trial.ASAIO Journal.Predictors	3

#	서지정보	배제사유
	of neonatal mortality in 1,500-1,999 g premature infants with respiratory failure. Basis for ECMO Therapeutic Trial.1994;40(1): 27-32.	
260	J. Holmes, CmSquires, PMyers, Tf.Randomized clinical trial of surfactant prophylaxis in retinopathy of prematurity.Journal of pediatric ophthalmology and strabismus.Randomized clinical trial of surfactant prophylaxis in retinopathy of prematurity.1994;31(3): 189-91.	13
261	J. Kuint, BNeumann, LShinwell, Es.Prognostic value of the immediate response to surfactant.Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition.Prognostic value of the immediate response to surfactant.1994;71(3): F170-3.	3
262	J. U. M. S.-D. Termote, N. E.Wittebol-Post, D.Brouwers, H. A. A.Hoogervorst, B. R.Cats, B. P..Surfactant replacement therapy: A new risk factor in developing retinopathy of prematurity?.European Journal of Pediatrics.Surfactant replacement therapy: A new risk factor in developing retinopathy of prematurity?.1994;153(2): 113-116.	3
263	L. Ment, WEhrenkranz, RaPhilip, AgVohr, BALLan, WDuncan, CcScott, DtTaylor, KjKatz, Kh.Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial.Pediatrics.Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial.1994;93(4): 543-50.	3
264	M. H. Amato, P.Markus, D.Schneider, H..Differential leukocyte count in babies treated with natural surfactant.American Journal of Perinatology.Differential leukocyte count in babies treated with natural surfactant.1994;11(1): 33-36.	12
265	M. Kari, MEronen, MTeramo, KVirtanen, MKoivisto, Mikonen, Rs.Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study.Pediatrics.Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study.1994;93(5): 730-6.	3
266	M. P. K. Seppanen, P. O.Kero, P. O.Saraste, M..Doppler-derived systolic pulmonary artery pressure in acute neonatal respiratory distress syndrome.Pediatrics.Doppler-derived systolic pulmonary artery pressure in acute neonatal respiratory distress syndrome.1994;93(5): 769-73.	4
267	S. Donn, JjBecker, Ma.Flow-synchronized ventilation of preterm infants with respiratory distress syndrome.Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.Flow-synchronized ventilation of preterm infants with respiratory distress syndrome.1994;14(2): 90-4.	12
268	Survanta Multidose Study Group.Two-year follow-up of infants treated for neonatal respiratory distress syndrome with bovine surfactant.Journal of pediatrics.Two-year follow-up of infants treated for neonatal respiratory distress syndrome with bovine surfactant.1994;124(0): 962-7.	7
269	T. Dolfin, CRegev, RBen, Ari JWolach, B.Effect of surfactant replacement therapy on the outcome of premature infants with respiratory distress syndrome.Israel journal of medical sciences.Effect of surfactant replacement therapy on the outcome of premature infants with respiratory distress syndrome.1994;30(4): 267-70.	12
270	W. De, ItVan, BfEgberts, JBrand, RQuanjer, Ph.Effects of surfactant administration on elastic properties of the respiratory system in preterm neonates.Tijdschrift voor kindergeneeskunde.Effects of surfactant administration on elastic properties of the respiratory system in preterm neonates.1994;62(2): 57-62.	12
271	A. Jobe, BrGunkel, Jh.Beneficial effects of the combined use of prenatal cortocosteroids and postnatal surfactant on preterm infants.American journal of obstetrics and gynecology.Beneficial effects of the combined use of prenatal cortocosteroids and postnatal surfactant on preterm infants.1993;168(0): 508-13.	12
272	A. Lotze, GrMartin, GrBulas, DiHull, WmO'Donnell, RmWhitsett, JaShort, Bl.Improved pulmonary outcome after exogenous surfactant therapy for respiratory failure in term infants requiring extracorporeal membrane oxygenation.The Journal of pediatrics.Improved pulmonary outcome after exogenous surfactant therapy for	13

#	서지정보	배제사유
	respiratory failure in term infants requiring extracorporeal membrane oxygenation.1993;122(2): 261-8.	
273	B. G. Yuksel, A..The effect of exogenous surfactant replacement therapy on lung function.Turkish Journal of Pediatrics.The effect of exogenous surfactant replacement therapy on lung function.1993;35(1): 53-7.	7
274	B. Yuksel, AGamsu, Hr.Respiratory function at follow-up after neonatal surfactant replacement therapy.Respiratory medicine.Respiratory function at follow-up after neonatal surfactant replacement therapy.1993;87(3): 217-21.	13
275	C. Mercier, Rf.Clinical trials of natural surfactant extract in respiratory distress syndrome.Clinics in perinatology.Clinical trials of natural surfactant extract in respiratory distress syndrome.1993;20(4): 711-35.	12
276	C. S. P. Phibbs, R. H.Wakeley, A.Schleuter, M. A.Sniderman, S.Tooley, W. H..Cost effects of surfact therapy for neonatal respiratory distress syndrome.Journal of Pediatrics.Cost effects of surfact therapy for neonatal respiratory distress syndrome.1993;123(6): 953-962.	3
277	E. M. O. Zola, A. M.Gunkel, J. H.Mitchell, B. R.Nagle, B. T.DeMarco, N. G.Henwood, G. A.Gold, A. J..Treatment Investigational New Drug experience with Survanta (beractant).Pediatrics.Treatment Investigational New Drug experience with Survanta (beractant).1993;91(3): 546-51.	3
278	G. H. Bevilacqua, H.Parmigiani, S.Robertson, B..Randomized multicentre trial of treatment with porcine natural surfactant for moderately severe neonatal respiratory distress syndrome.Journal of Perinatal Medicine.Randomized multicentre trial of treatment with porcine natural surfactant for moderately severe neonatal respiratory distress syndrome.1993;21(5): 329-340.	12
279	J. D. W. Horbar, E. C.Onstad, L.Philips, Iii J. B.Cassady, G.Fanaroff, A. A.Hack, M.Edwards, W.Little, G. A.Foley, K. A.Bauer, C. R.Bandstra, E. S.Yaffe, S. J.Wright, L. L.Malloy, M. H.Korones, S. B.Cooke, R.Tyson, J. E.Uauy, R. D..Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: An observational study of neonates weighing 601 to 1300 grams at birth.Pediatrics.Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: An observational study of neonates weighing 601 to 1300 grams at birth.1993;92(2 l): 191-196.	5
280	J. Holmes, CmSquires, PMyers, Tf.A randomized clinical trial of surfactant prophylaxis in retinopathy of prematurtty.lovs.A randomized clinical trial of surfactant prophylaxis in retinopathy of prematurtty.1993;34(): ARVO Abstract 3685.	12
281	J. M. R. Perlman, N.Burns, D.Risser, R..Relationship between periventricular intraparenchymal echodensities and germinal matrix-intraventricular hemorrhage in the very low birth weight neonate.Pediatrics.Relationship between periventricular intraparenchymal echodensities and germinal matrix-intraventricular hemorrhage in the very low birth weight neonate.1993;91(2): 474-80.	3
282	K. R. Diwaker, S.John, E..Surfactant replacement therapy in neonates less than 32 weeks gestation: effect on neonatal intensive care resource utilization.Journal of Paediatrics & Child Health.Surfactant replacement therapy in neonates less than 32 weeks gestation: effect on neonatal intensive care resource utilization.1993;29(6): 434-7.	4
283	M. E. B. Msall, G. M.Rogers, B. T.Duffy, L. C.Mallen, S. R.Catanzaro, N. L..Predictors of mortality, morbidity, and disability in a cohort of infants <28 weeks' gestation.Clinical Pediatrics.Predictors of mortality, morbidity, and disability in a cohort of infants <28 weeks' gestation.1993;32(9): 521-527.	5
284	M. p. Amato, PMarkus, D.Prevention of symptomatic patent ductus arteriosus with ethamsylate in babies treated with exogenous surfactant.Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.Prevention of symptomatic patent ductus arteriosus with ethamsylate in babies treated with exogenous surfactant.1993;13(1): 2-7.	12

#	서지정보	배제사유
285	M. Repka, RjPhelps, DISummers, Cg.Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity.Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960).Surfactant prophylaxis and retinopathy of prematurity.1993;111(5): 618-20.	12
286	P. S. K. Spafford, J. W.Maniscalco, W. M..Use of natural surfactants to prevent and treat respiratory distress syndrome.Seminars in Perinatology.Use of natural surfactants to prevent and treat respiratory distress syndrome.1993;17(4): 285-94.	12
287	S. Abbasi, VkGerdes, Js.Long-term pulmonary consequences of respiratory distress syndrome in preterm infants treated with exogenous surfactant.The Journal of pediatrics.Long-term pulmonary consequences of respiratory distress syndrome in preterm infants treated with exogenous surfactant.1993;122(3): 446-52.	13
288	S. e. KäöpP, MKero, PSaraste, M.Pulmonary hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome.The Journal of pediatrics.Pulmonary hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome.1993;123(1): 115-9.	4
289	S. Gore.OSIRIS trial.Lancet (London, England).OSIRIS trial.1993;341(8838): 172; author reply 173-4.	7
290	A. Gong, LGold, RSell, MZucker, JEdwards, KJoshua, SBurchfield, DLong, W.One year outcome of 419 700-1350 gm infants with respiratory distress syndrome (RDS) randomized to two rescue doses of synethetic surfactant or air.American journal of perinatology.One year outcome of 419 700-1350 gm infants with respiratory distress syndrome (RDS) randomized to two rescue doses of synethetic surfactant or air.1992;():513.	12
291	Anonymous.Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant - The judgment of OSIRIS.Lancet.Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant - The judgment of OSIRIS.1992;340(8832): 1363-1369.	11
292	B. Couser, BFalde, BJohnson, KWheeler, BMcNamara, JHoekstra, Re.Neurodevelopmental (NDM) and pulmonary (P) follow-up at 2.5 years in very preterm infants enrolled in a randomized, controlled multiple dose bovine surfactant (BS) study at birth.Pediatric research.Neurodevelopmental (NDM) and pulmonary (P) follow-up at 2.5 years in very preterm infants enrolled in a randomized, controlled multiple dose bovine surfactant (BS) study at birth.1992;31(): 305a.	12
293	B. Robertson, TTubman, RStrayer, DBerggren, PKok, JKoppe, JSonderen, LHalliday, HMcClure, GA 2-year follow up of babies enrolled in a European multicentre trial of porcine surfactant replacement for severe neonatal respiratory distress syndrome. Collaborative European Multicentre Study Group.European journal of pediatrics.A 2-year follow up of babies enrolled in a European multicentre trial of porcine surfactant replacement for severe neonatal respiratory distress syndrome. Collaborative European Multicentre Study Group.1992;151(5): 372-6.	13
294	B. Rubin, OKing, M.Mucus rheology and transport in neonatal respiratory distress syndrome and the effect of surfactant therapy.Chest.Mucus rheology and transport in neonatal respiratory distress syndrome and the effect of surfactant therapy.1992;101(4): 1080-5.	4
295	C. Bose, ABose, GPrats, JgRussell, LEdwards, K.Results of laboratory surveillance of very low birth weight infants treated with a synthetic surfactant.The Journal of pediatrics.Results of laboratory surveillance of very low birth weight infants treated with a synthetic surfactant.1992;120(2 Pt 2): S13-7.	4
296	C. Wagner, BKendig, JwBrooks, JCox, CPhelps, D.Neurodevelopmental and pulmonary outcome of 40 premature infants at 5-7 years: surfactant vs. saline at birth.Pediatric research.Neurodevelopmental and pulmonary outcome of 40 premature infants at 5-7 years: surfactant vs. saline at birth.1992;31(): 263a.	12
297	D. H. B. Armsby, G.Carlisle, K.Rector, D.Baldwin, R.Long, W.Stevenson, D. K.Ariagno, R. L..Delayed compliance increase in infants with respiratory distress syndrome following synthetic surfactant.Pediatric Pulmonology.Delayed compliance	4

#	서지정보	배제사유
	increase in infants with respiratory distress syndrome following synthetic surfactant.1992;14(4): 206-13.	
298	D. Stevenson, F. Walther, W. Long, M. Sell, T. Pauly.Controlled trial of a single dose of synthetic surfactant at birth in premature infants weighing 500 to 699 grams.Journal of Pediatrics.Controlled trial of a single dose of synthetic surfactant at birth in premature infants weighing 500 to 699 grams.1992;120(2 II SUPPL.): S3-S12.	13
299	D. Stevenson, FLong, WSell, MPauly, TGong, AEasa, DPramanik, ALeBlanc, MAnday, E.Controlled trial of a single dose of synthetic surfactant at birth in premature infants weighing 500 to 699 grams. The American Exosurf Neonatal Study Group I.The Journal of pediatrics.Controlled trial of a single dose of synthetic surfactant at birth in premature infants weighing 500 to 699 grams. The American Exosurf Neonatal Study Group I.1992;120(2 Pt 2): S3-12.	11
300	F. Reiterer, SStefano, JIPearlman, SBhutani, VkFox, W.Evaluation of methylxanthines for weaning VLBW infants with RDS from mechanical ventilation after surfactant therapy.Pediatric research.Evaluation of methylxanthines for weaning VLBW infants with RDS from mechanical ventilation after surfactant therapy.1992;31(): 65a.	12
301	H. B. Walti, M.Moriette, G.Relier, J. P..Pulmonary functional outcome at one year of age in infants treated with natural porcine surfactant at birth.Biology of the Neonate.Pulmonary functional outcome at one year of age in infants treated with natural porcine surfactant at birth.1992;61 Suppl 1(): 48-53.	12
302	H. Walti, JBreard, GRelier, Jp.Porcine surfactant replacement therapy in neonates of less than 31 weeks gestation: a randomized trial of prophylaxis versus rescue multiple low doses administration.Pediatric research.Porcine surfactant replacement therapy in neonates of less than 31 weeks gestation: a randomized trial of prophylaxis versus rescue multiple low doses administration.1992;31(): 326a.	12
303	I. Twarowska, JKornacka, M.Prophylactic, therapy of neonatal respiratory distress syndrome (RDS) with surfactant - alveofact SF-Rl.Journal of perinatal medicine.Prophylactic, therapy of neonatal respiratory distress syndrome (RDS) with surfactant - alveofact SF-Rl.1992;20(1 Suppl):317.	12
304	J. Davis, SeKendig, JwNotter, Rh.High-frequency jet ventilation and surfactant treatment of newborns with severe respiratory failure.Pediatric pulmonology.High-frequency jet ventilation and surfactant treatment of newborns with severe respiratory failure.1992;13(2): 108-12.	5
305	J. Egberts, JpSedin, GBroberger, UKleine, MjkBel, FRobertson, BCurstedt, T.Comparison of prophylaxis and rescue treatment with curosurf of babies less than 30 weeks gestation.Hot Topics '92 in Neonatology.Comparison of prophylaxis and rescue treatment with curosurf of babies less than 30 weeks gestation.1992;(): 481-1.	3
306	J. Gerdes, JLong, W.Elastase activity and surfactant protein concentration in tracheal aspirates from neonates receiving synthetic surfactant.The Journal of pediatrics.Elastase activity and surfactant protein concentration in tracheal aspirates from neonates receiving synthetic surfactant.1992;120(2 Pt 2): S34-9.	13
307	J. Hazan, PPiedboeuf, BBourgeois, MBard, HLong, W.Energy expenditure during synthetic surfactant replacement therapy for neonatal respiratory distress syndrome.The Journal of pediatrics.Energy expenditure during synthetic surfactant replacement therapy for neonatal respiratory distress syndrome.1992;120(2 Pt 2): S29-33.	13
308	L. Gortner, PPohlandt, FBernsau, UPorz, FHellwege, HhSeitz, Rchieronimi, GBremer, CJorch, G.Early treatment of respiratory distress syndrome with bovine surfactant in very preterm infants: a multicenter controlled clinical trial.Pediatric pulmonology.Early treatment of respiratory distress syndrome with bovine surfactant in very preterm infants: a multicenter controlled clinical trial.1992;14(1): 4-9.	13

#	서지정보	배제사유
309	M. Ashton, AdHall, MaAustin, NcSmith, DeNormand, Ic.Turnover of exogenous artificial surfactant.Archives of disease in childhood.Turnover of exogenous artificial surfactant.1992;67(4 Spec No): 383-7.	13
310	M. H. Amato, P. S.Markus, D..Prophylaxis of patent ductus arteriosus using ethamsylate in preterms treated with exogenous surfactant.Acta Paediatrica.Prophylaxis of patent ductus arteriosus using ethamsylate in preterms treated with exogenous surfactant.1992;81(4): 351-2.	3
311	M. X. H. Repka, M. L.Parsa, C. F.Tielsch, J. M..Calf lung surfactant extract prophylaxis and retinopathy of prematurity.Ophthalmology.Calf lung surfactant extract prophylaxis and retinopathy of prematurity.1992;99(4): 531-6.	3
312	Piet Vanhaesebrouck.Early or selective surfactant (colfosceril palmitate, Exosurf) for intubated babies at 26 to 29 weeks gestation. A European double-blind trial with sequential analysis. European Exosurf Study Group.The Online journal of current clinical trials.Early or selective surfactant (colfosceril palmitate, Exosurf) for intubated babies at 26 to 29 weeks gestation. A European double-blind trial with sequential analysis. European Exosurf Study Group.1992;Doc No 28(): [3886 words; 47 paragraphs].	12
313	S. Goldman, EMcCann, ELewis, K.Pulmonary mechanics in premature infants one month after treatment with synthetic surfactant.The Journal of pediatrics.Pulmonary mechanics in premature infants one month after treatment with synthetic surfactant.1992;120(2 Pt 2): S25-8.	13
314	S. J. A. T. Rankin, T. R. J.Halliday, H. L.Johnston, S. S..Retinopathy of prematurity in surfactant treated infants.British Journal of Ophthalmology.Retinopathy of prematurity in surfactant treated infants.1992;76(4): 202-204.	3
315	V. Bhutani, SLong, WaGerdes, Js.Pulmonary mechanics and energetics in preterm infants who had respiratory distress syndrome treated with synthetic surfactant.The Journal of pediatrics.Pulmonary mechanics and energetics in preterm infants who had respiratory distress syndrome treated with synthetic surfactant.1992;120(2 Pt 2): S18-24.	13
316	W. C. Long, A.Allen, A.McMillan, D.Vaughan, R.Gerdes, J.Houle, L.Edwards, K.Schiff, D.Stevenson, D.Goldman, S.Walther, F.Boros, S.Thompson, T.Bucciarelli, R.McGuinness, G.Guthrie, R.Mullet, M..Retrospective search for bleeding diathesis among premature newborn infants with pulmonary hemorrhage after synthetic surfactant treatment.Journal of Pediatrics.Retrospective search for bleeding diathesis among premature newborn infants with pulmonary hemorrhage after synthetic surfactant treatment.1992;120(2 II SUPPL.): S45-S48.	13
317	.Factors influencing the clinical response to surfactant replacement therapy in babies with severe respiratory distress syndrome. Collaborative European Multicentre Study Group.European journal of pediatrics.Factors influencing the clinical response to surfactant replacement therapy in babies with severe respiratory distress syndrome. Collaborative European Multicentre Study Group.1991;150(6): 433-9.	3
318	A. Corbet, RGoldman, SMammel, MWold, DLong, W.Decreased mortality rate among small premature infants treated at birth with a single dose of synthetic surfactant: a multicenter controlled trial. American Exosurf Pediatric Study Group 1.The Journal of pediatrics.Decreased mortality rate among small premature infants treated at birth with a single dose of synthetic surfactant: a multicenter controlled trial. American Exosurf Pediatric Study Group 1.1991;118(2): 277-84.	13
319	A. Corbet, WaMurphy, DjGarcia-Prats, JaLombardy, LrWold, De.Reduced mortality in small premature infants treated at birth with a single dose of synthetic surfactant.Journal of paediatrics and child health.Reduced mortality in small premature infants treated at birth with a single dose of synthetic surfactant.1991;27(4): 245-9.	13
320	A. Scarcella, MGambardella, P.Effects of porcine surfactant administration on	12

#	서지정보	배제사유
	pulmonary function during mechanical breathing in preterm infants with respiratory distress syndrome. Journal of perinatal medicine. Effects of porcine surfactant administration on pulmonary function during mechanical breathing in preterm infants with respiratory distress syndrome. 1991;19(2):78.	
321	Anonymous. Surfactant decreases neonatal bronchopulmonary dysplasia. Hospital Formulary. Surfactant decreases neonatal bronchopulmonary dysplasia. 1991;26(3):168.	12
322	C. Mercier, JwTorres, CfDavidson, PwKramer, B. Early neurodevelopmental outcome of premature infants in a randomized trial comparing prophylactic and rescue surfactant therapy. Pediatric research. Early neurodevelopmental outcome of premature infants in a randomized trial comparing prophylactic and rescue surfactant therapy. 1991;29 Suppl(4): 261a.	12
323	D. Berry, JPuri, ABuchter, SKanarek, KPramanik, AEasa, DAvila, ERosenberg, AKopelman, ALong, W. Effects of 50% increment/decrement in rescue dose of exosurf neonatal in 244 >1250 gram infants with RDS. Pediatric research. Effects of 50% increment/decrement in rescue dose of exosurf neonatal in 244 >1250 gram infants with RDS. 1991;29 Suppl(4): 204a.	12
324	D. Walter, GBoose, CAnday, EBoros, SMcMillan, DBard, HDemuth, GBarrett, JLombardy, LLong, W. Double blind one year follow up in 1450 infants randomized to exosurf neonatal or air. Pediatric research. Double blind one year follow up in 1450 infants randomized to exosurf neonatal or air. 1991;29 Suppl(4): 270a.	12
325	E. Liechty, EPurohit, DGilhooly, JFeldman, BNoguchi, ADenson, SeSehgal, SsGross, IStevens, D. Reduction of neonatal mortality after multiple doses of bovine surfactant in low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. Pediatrics. Reduction of neonatal mortality after multiple doses of bovine surfactant in low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. 1991;88(1): 19-28.	13
326	K. Harms, ECompagnone, DSpeer, ChRobertson, BCurstedt, TGefeller, OHalliday, HMcClure, GReid, MTubman, RHerin, PKok, JKoppe, JSonderer, LvLaufkotter, EKohler, WBoenisch, HAlbrecht, KHansler, LHaim, MOetomo, SbOkken, AAltfeld, PcGroneck, PKachel, WRelier, JpWalti, H. Incidence of neonatal infection in premature babies with serious respiratory distress syndrome (RDS) after treatment with a natural surfactant. Monatsschrift fur Kinderheilkunde. Incidence of neonatal infection in premature babies with serious respiratory distress syndrome (RDS) after treatment with a natural surfactant. 1991;139(5):514.	12
327	L. Gortner, UHellwege, HhHieronimi, GJorch, GReiter, HI. Does prophylactic use of bovine surfactant change drug utilization in very premature infants during neonatal period?. Developmental pharmacology and therapeutics. Does prophylactic use of bovine surfactant change drug utilization in very premature infants during neonatal period?. 1991;16(1): 1-6.	12
328	M. Dunn, DEdmonds, JAsztalos, EShennan, A. 2 year follow-up of infants enrolled in a randomized trial of surfactant replacement therapy? extension of original cohort due to concern about type II error. Pediatric research. 2 year follow-up of infants enrolled in a randomized trial of surfactant replacement therapy? extension of original cohort due to concern about type II error. 1991;29 Suppl(4): 254a.	12
329	M. Reller, DColasurdo, MaRice, MjMcDonald, Rw. Ductal patency in neonates with respiratory distress syndrome. A randomized surfactant trial. American journal of diseases of children (1960). Ductal patency in neonates with respiratory distress syndrome. A randomized surfactant trial. 1991;145(9): 1017-20.	12
330	M. Sell, AGong, AEdwards, KHorton, JWold, DLong, W. Economic impact of a single prophylactic dose of exosurfR neonatal in 700-1100 gram infants. Pediatric research. Economic impact of a single prophylactic dose of exosurfR neonatal in 700-1100 gram infants. 1991;29 Suppl(4): 265a.	12
331	N. Sittlington, RHalliday, HI. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: implications for nursing care. Midwifery. Surfactant	3

#	서지정보	배제사유
	replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: implications for nursing care.1991;7(1): 20-4.	
332	R. Phibbs, RaClements, JaHeilbron, DcPhibbs, CsSchlueter, MaSniderman, ShTooley, WhWakeley, A.Initial clinical trial of EXOSURF, a protein-free synthetic surfactant, for the prophylaxis and early treatment of hyaline membrane disease.Pediatrics.Initial clinical trial of EXOSURF, a protein-free synthetic surfactant, for the prophylaxis and early treatment of hyaline membrane disease.1991;88(1): 1-9.	3
333	R. Schumacher, DVaughan, RCourtney, SeMcKenzie, KAlexander, SBlackburn, S.Economic impact two rescue doses of exosurf neonatal in >1350 gram infants.Pediatric research.Economic impact two rescue doses of exosurf neonatal in >1350 gram infants.1991;29 Suppl(4): 264a.	12
334	R. Soll, JdGriscom, NtBarth, RaLucey, JfTaeusch, Hw.Radiographic findings associated with surfactant treatment.American journal of perinatology.Radiographic findings associated with surfactant treatment.1991;8(2): 114-8.	12
335	S. Chida, DsSoll, RfTaeusch, Hw.Surfactant proteins and anti-surfactant antibodies in sera from infants with respiratory distress syndrome with and without surfactant treatment.Pediatrics.Surfactant proteins and anti-surfactant antibodies in sera from infants with respiratory distress syndrome with and without surfactant treatment.1991;88(1): 84-9.	13
336	T. Ferrara, ReCouser, RjJackson, JcAnderson, CImyers, TfRaye, Jr.Effects of surfactant therapy on outcome of infants with birth weights of 600 to 750 grams.The Journal of pediatrics.Effects of surfactant therapy on outcome of infants with birth weights of 600 to 750 grams.1991;119(3): 455-7.	13
337	W. Long, ACotton, RCourtney, SMcGuinness, GWalter, DWatts, JSmyth, JBard, HChernick, VA controlled trial of synthetic surfactant in infants weighing 1250 g or more with respiratory distress syndrome. The American Exosurf Neonatal Study Group I, and the Canadian Exosurf Neonatal Study Group.The New England journal of medicine.A controlled trial of synthetic surfactant in infants weighing 1250 g or more with respiratory distress syndrome. The American Exosurf Neonatal Study Group I, and the Canadian Exosurf Neonatal Study Group.1991;325(24): 1696-703.	13
338	W. T. Long, T.Sundell, H.Schumacher, R.Volberg, F.Guthrie, R.Stevenson, D.Goldman, S.Walther, F.Boros, S.Mammel, F.Bucciarelli, R.Burchfield, D.Corbet, A.McGuinness, G.Mullett, M.Cotton, R.Vaughan, R.LeBlanc, M..Effects of two rescue doses of a synthetic surfactant on mortality rate and survival without bronchopulmonary dysplasia in 700- and 1350-gram infants with respiratory distress syndrome.Journal of Pediatrics.Effects of two rescue doses of a synthetic surfactant on mortality rate and survival without bronchopulmonary dysplasia in 700- and 1350-gram infants with respiratory distress syndrome.1991;118(4 I): 595-605.	13
339	A. Pramanik, Wa.Effect of surfactant substitution on lung effluent phospholipids in premature infants.Pediatric research.Effect of surfactant substitution on lung effluent phospholipids in premature infants.1990;27(): 314a.	12
340	B. a. B?y, GV?ady, ER?sav?gyi, AKov?h, IKov?s, AJancs?G,Waldinger, KG?g?yi, AZsolnai, B.Treatment of severe hyaline membrane disease with surfactant (Curosurf). A collaborative clinical study.Acta paediatrica Hungarica.Treatment of severe hyaline membrane disease with surfactant (Curosurf). A collaborative clinical study.1990;30(42798): 351-65.	12
341	C. Bose, ABose, GGarcia-Prats, JLombardy, LWold, DDonlon, DLong, W.Improved outcome at 28 days of age for very low birth weight infants treated with a single dose of a synthetic surfactant.The Journal of pediatrics.Improved outcome at 28 days of age for very low birth weight infants treated with a single dose of a synthetic surfactant.1990;117(6): 947-53.	3
342	C. Morley, R.Follow up of premature babies treated with artificial surfactant (ALEC).Archives of disease in childhood.Follow up of premature babies treated	13

#	서지정보	배제사유
	with artificial surfactant (ALEC).1990;65(7 Spec No): 667-9.	
343	C. Speer, KHerting, ENeumann, NCurstedt, TRobertson, B.Early versus late surfactant replacement therapy in severe respiratory distress syndrome.Lung.Early versus late surfactant replacement therapy in severe respiratory distress syndrome.1990;168(Suppl.): 870-6.	3
344	H. Walti, JpHuon, CMonset-Couchard, MScemama, MDe, GMoriette, GCurstedt, TRobertson, B.Treatment of severe hyaline membrane disease with a single dose of natural porcine exogenous surfactant. A randomized trial. Immediate therapeutic effects and outcome at 28 days of life. Archives francaises de pediatrie.Treatment of severe hyaline membrane disease with a single dose of natural porcine exogenous surfactant. A randomized trial. Immediate therapeutic effects and outcome at 28 days of life. .1990;47(5): 329-34.	8
345	J. Chen.Exogenous surfactant for treatment of respiratory distress syndrome in premature infants.Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi.Exogenous surfactant for treatment of respiratory distress syndrome in premature infants.1990;89(2): 110-4.	4
346	J. Gerdes, WHull, WWhitsett, Ja.Surfactant proteins A and B bronchoalveolar lavage (BAL) from neonates with RDS treated with Exosurf pediatric.Pediatric research.Surfactant proteins A and B bronchoalveolar lavage (BAL) from neonates with RDS treated with Exosurf pediatric.1990;27(): 303a.	12
347	J. Hazan, PPiedboeuf, BBourgeois, MBard, H.Neonatal respiratory exchanges during surfactant replacement therapy.Pediatric research.Neonatal respiratory exchanges during surfactant replacement therapy.1990;27(): 306a.	12
348	J. Horbar, RfSchachinger, HKewitz, GVersmold, HtLindner, WDuc, GMieth, DLinderkamp, OZilow, Ep.A European multicenter randomized controlled trial of single dose surfactant therapy for idiopathic respiratory distress syndrome.European journal of pediatrics.A European multicenter randomized controlled trial of single dose surfactant therapy for idiopathic respiratory distress syndrome.1990;149(6): 416-23.	13
349	J. Kendig, RhCox, CREubens, LRisemberg, HBartoletti, ADweck, HPhelps, DShapiro, DI.Immediate prophylactic vs rescue administration of surfactant in very premature infants.Proceedings of Ross Laboratories Special Conference, Hot Topics '90 in Neonatology, Washington DC, USA.Immediate prophylactic vs rescue administration of surfactant in very premature infants.1990;(): 261-5.	12
350	J. Ware, HwSoll, RfMcCormick, Mc.Health and developmental outcomes of a surfactant controlled trial: follow-up at 2 years.Pediatrics.Health and developmental outcomes of a surfactant controlled trial: follow-up at 2 years.1990;85(6): 1103-7.	13
351	L. Gortner, UHellwege, HhHieronimi, GJorch, GREiter, HI.A multicenter randomized controlled clinical trial of bovine surfactant for prevention of respiratory distress syndrome.Lung.A multicenter randomized controlled clinical trial of bovine surfactant for prevention of respiratory distress syndrome.1990;168 Suppl(): 864-9.	13
352	M. Lang, RtReddy, NsKurth, CgMerritt, Ta.A controlled trial of human surfactant replacement therapy in very low birth weight (VLBW) infants with severe respiratory distress syndrome (RDS).American journal of perinatology.A controlled trial of human surfactant replacement therapy in very low birth weight (VLBW) infants with severe respiratory distress syndrome (RDS).1990;7(1):102.	3
353	R. Bhat, KBhutani, VkVidyasagar, D.Effect of single dose surfactant on pulmonary function.Critical care medicine.Effect of single dose surfactant on pulmonary function.1990;18(6): 590-5.	4
354	R. Couser, TbEbert, JHoekstra, ReFangman, Jj.Effects of exogenous surfactant therapy on dynamic compliance during mechanical breathing in preterm infants with hyaline membrane disease.The Journal of pediatrics.Effects of exogenous surfactant therapy on dynamic compliance during mechanical breathing in preterm infants with hyaline membrane disease.1990;116(1): 119-24.	13
355	R. Soll, ReFangman, JjCorbet, AjAdams, JmJames, LsSchulze, KOH, WRoberts,	13

#	서지정보	배제사유
	JdDorst, Jp.Multicenter trial of single-dose modified bovine surfactant extract (Survanta) for prevention of respiratory distress syndrome. Ross Collaborative Surfactant Prevention Study Group.Pediatrics.Multicenter trial of single-dose modified bovine surfactant extract (Survanta) for prevention of respiratory distress syndrome. Ross Collaborative Surfactant Prevention Study Group.1990;85(6): 1092-102.	
356	T. Fujiwara, MChida, SOkuyama, KOgawa, YTakeuchi, YNishida, HKito, HFujimura, MNakamura, H.Surfactant replacement therapy with a single postventilatory dose of a reconstituted bovine surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome: final analysis of a multicenter, double-blind, randomized trial and comparison with similar trials. The Surfactant-TA Study Group.Pediatrics.Surfactant replacement therapy with a single postventilatory dose of a reconstituted bovine surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome: final analysis of a multicenter, double-blind, randomized trial and comparison with similar trials. The Surfactant-TA Study Group.1990;86(5): 753-64.	13
357	T. Tubman, HINormand, C.Cost of surfactant replacement treatment for severe neonatal respiratory distress syndrome: a randomised controlled trial.BMJ (Clinical research ed.).Cost of surfactant replacement treatment for severe neonatal respiratory distress syndrome: a randomised controlled trial.1990;301(6756): 842-5.	4
358	A. Charon, WFitzgibbon, CSmith, GbTreves, StPhelps, Ds.Factors associated with surfactant treatment response in infants with severe respiratory distress syndrome.Pediatrics.Factors associated with surfactant treatment response in infants with severe respiratory distress syndrome.1989;83(3): 348-54.	3
359	B. Vohr, CgRoberts, JdBrown, LjOh, W.Decreased morbidities during the first year in very low birth weight (<1250g) infants treated with single dose surfactant-TA (STA) for prevention of RDS.Pediatric research.Decreased morbidities during the first year in very low birth weight (<1250g) infants treated with single dose surfactant-TA (STA) for prevention of RDS.1989;25(): 235a.	12
360	C. Morley.Prophylactic treatment of premature babies with artificial surfactant (ALEC).Developmental pharmacology and therapeutics.Prophylactic treatment of premature babies with artificial surfactant (ALEC).1989;13(42770): 182-3.	12
361	E. A. S. Clarke, R. L.Gong, A. K..Findings on chest radiographs after prophylactic pulmonary surfactant treatment of premature infants.AJR. American Journal of Roentgenology.Findings on chest radiographs after prophylactic pulmonary surfactant treatment of premature infants.1989;153(4): 799-802.	3
362	E. Liechty, MdMyerberg, DzMullett, Md.Daily sequential changes in plasma atrial natriuretic factor concentrations in mechanically ventilated low-birth-weight infants. Effect of surfactant replacement.Biology of the neonate.Daily sequential changes in plasma atrial natriuretic factor concentrations in mechanically ventilated low-birth-weight infants. Effect of surfactant replacement.1989;55(42830): 244-50.	12
363	E. V. D. R. Cosmi, G. C..Prevention and treatment of fetal lung immaturity.Fetal Therapy.Prevention and treatment of fetal lung immaturity.1989;4 Suppl 1(): 52-62.	7
364	G. Heldt, EMerritt, TaElias, WSahn, Dj.Closure of the ductus arteriosus and mechanics of breathing in preterm infants after surfactant replacement therapy.Pediatric research.Closure of the ductus arteriosus and mechanics of breathing in preterm infants after surfactant replacement therapy.1989;25(3): 305-10.	4
365	H. Halliday, FbMcClure, BgReid, Mm.Acute effects of instillation of surfactant in severe respiratory distress syndrome.Archives of disease in childhood.Acute effects of instillation of surfactant in severe respiratory distress syndrome.1989;64(1 Spec No): 13-6.	3
366	J. Horbar, RfSutherland, JmKotagal, UPhilip, AgKessler, DILittle, GaEdwards, WhVidyasagar, DRaju, Tn.A multicenter randomized, placebo-controlled trial of surfactant therapy for respiratory distress syndrome.The New England journal of	13

#	서지정보	배제사유
	medicine.A multicenter randomized, placebo-controlled trial of surfactant therapy for respiratory distress syndrome.1989;320(15): 959-65.	
367	L. Gortner, UHellwege, HhHeironimie, GJorch, GREiter, HI.Multicenter controlled clinical trial of bovine surfactant for prevention of RDS in very premature infants.European respiratory journal.Multicenter controlled clinical trial of bovine surfactant for prevention of RDS in very premature infants.1989;2(): A599.	12
368	M. Lang, NsKurth, CgMerritt, TaHall, Rt.Human surfactant replacement therapy for severe hyaline membrane disease (HMD) in very low birth weight (VLBW) infants.Pediatric research.Human surfactant replacement therapy for severe hyaline membrane disease (HMD) in very low birth weight (VLBW) infants.1989;25(): 318a.	12
369	M. S. H. Kwong, B. A.Egan, E. A..Use of surfactant in the delivery room.Clinics in Perinatology.Use of surfactant in the delivery room.1989;16(4): 853-862.	12
370	M. S. W. Reynolds, K. A..Use of surfactant in the prevention and treatment of neonatal respiratory distress syndrome.Clinical Pharmacy.Use of surfactant in the prevention and treatment of neonatal respiratory distress syndrome.1989;8(8): 559-76.	7
371	R. Bhat, EDiaz-Blanco, JOrtega, RFornell, LVidyasagar, D.Surfactant therapy and spontaneous diuresis.The Journal of pediatrics.Surfactant therapy and spontaneous diuresis.1989;114(3): 443-7.	13
372	R. Couser, JFerrara, TbFangman, JjHoekstra, Re.Effect of exogenous surfactant therapy on dynamic compliance during mechanical breathing preterm infants with hyaline membrane disease (HMD).Pediatric research.Effect of exogenous surfactant therapy on dynamic compliance during mechanical breathing preterm infants with hyaline membrane disease (HMD).1989;25(): 306a.	13
373	.Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. Collaborative European Multicenter Study Group.Pediatrics.Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. Collaborative European Multicenter Study Group.1988;82(5): 683-91.	13
374	A. Goto.Surfactant replacement therapy in neonatal RDS. Multicentre, randomized controlled trial.Yokohama Medical Bulletin.Surfactant replacement therapy in neonatal RDS. Multicentre, randomized controlled trial.1988;39(42861): 211-217.	3
375	C. Morley, AMiller, NgBangham, AdPool, JWood, SSouth, MDavis, JaVyas, H.Randomized trial of artificial surfactant (ALEC) given at birth to babies from 23 to 34 weeks gestation.Early human development.Randomized trial of artificial surfactant (ALEC) given at birth to babies from 23 to 34 weeks gestation.1988;17(1): 41-54.	13
376	C. Speer, KMuller, USchroter, WCurstedt, TRobertson, B.Treatment of severe respiratory distress syndrome in the premature infant with natural surfactant.Monatsschrift Kinderheilkunde.Treatment of severe respiratory distress syndrome in the premature infant with natural surfactant.1988;136(): 65-70.	12
377	F. McCord, THalliday, HIMcClure, GREid, MmRobertson, B.Surfactant treatment and incidence of intraventricular haemorrhage in severe respiratory distress syndrome.Archives of disease in childhood.Surfactant treatment and incidence of intraventricular haemorrhage in severe respiratory distress syndrome.1988;63(1): 10-6.	13
378	J. Gerdes, SKarp, KRitter, MWhitsett, Ja.Bronchoalveolar lavage (BAL) surfactant protein-A (SP-A) in neonates with RDS on conventional and high frequency ventilation.Pediatric research.Bronchoalveolar lavage (BAL) surfactant protein-A (SP-A) in neonates with RDS on conventional and high frequency ventilation.1988;23(): 408a.	12
379	J. Kendig, RhCox, CAschner, JIBenn, SBernstein, RmHendricks-Munoz, KManiscalco, WmMetlay, LaPhelps, DI.Surfactant replacement therapy at birth: final analysis of a clinical trial and comparisons with similar trials.Pediatrics.Surfactant	13

#	서지정보	배제사유
	replacement therapy at birth: final analysis of a clinical trial and comparisons with similar trials.1988;82(5): 756-62.	
380	M. Dunn, AtHoskins, EmLennox, KEnhorning, G.Two-year follow-up of infants enrolled in a randomized trial of surfactant replacement therapy for prevention of neonatal respiratory distress syndrome.Pediatrics.Two-year follow-up of infants enrolled in a randomized trial of surfactant replacement therapy for prevention of neonatal respiratory distress syndrome.1988;82(4): 543-7.	3
381	S. Chida, DsCordle, CSoll, RFloros, JTaeusch, Hw.Surfactant-associated proteins in tracheal aspirates of infants with respiratory distress syndrome after surfactant therapy.The American review of respiratory disease.Surfactant-associated proteins in tracheal aspirates of infants with respiratory distress syndrome after surfactant therapy.1988;137(4): 943-7.	13
382	T. A. H. Merritt, M..Surfactant replacement. A new era with many challenges for neonatal medicine.American Journal of Diseases of Children.Surfactant replacement. A new era with many challenges for neonatal medicine.1988;142(12): 1333-9.	12
383	Y. Vaucher, TaHallman, MJarvenpaa, Altelsey, AmJones, BI.Neurodevelopmental and respiratory outcome in early childhood after human surfactant treatment.American journal of diseases of children (1960).Neurodevelopmental and respiratory outcome in early childhood after human surfactant treatment.1988;142(9): 927-30.	12
384	.Ten centre trial of artificial surfactant (artificial lung expanding compound) in very premature babies. Ten Centre Study Group.British medical journal (Clinical research ed.).Ten centre trial of artificial surfactant (artificial lung expanding compound) in very premature babies. Ten Centre Study Group.1987;294(6578): 991-6.	13
385	C. Morley.Surfactant substitution in the newborn by application of artificial surfactant.Journal of perinatal medicine.Surfactant substitution in the newborn by application of artificial surfactant.1987;15(5): 469-78.	13
386	J. Gitlin, RfParad, RbHorbar, JdFeldman, HaLucey, JfTaeusch, Hw.Randomized controlled trial of exogenous surfactant for the treatment of hyaline membrane disease.Pediatrics.Randomized controlled trial of exogenous surfactant for the treatment of hyaline membrane disease.1987;79(1): 31-7.	13
387	N. Svenningsen, BAndreason, BBerggren, PJonson, BLindroth, M.Endotracheal administration of surfactant in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome.Critical care medicine.Endotracheal administration of surfactant in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome.1987;15(10): 918-22.	13
388	T. Fujiwara, MNanby, HOgawa, YNiitsu, NNaito, TAKamatsu, HTada, HOkuyama, KNishida, Kmura, STakeuchi, YGoto, AShimura, KKito, HKuroyanagi, MOgino, TFujimura, MNakamura, HTakemine, HNaKada, EHashimoto, T.Surfactant supplementation treatment of neonatal respiratory distress syndrome (RDS)?results of a multifacility cooperative comparative control trial.Shonika Rinsho.Surfactant supplementation treatment of neonatal respiratory distress syndrome (RDS)?results of a multifacility cooperative comparative control trial.1987;40(): 549-68.	12
389	T. Raju, DBhat, RSobel, DMcCulloch, KmAnderson, MMAeta, HLevy, PsFurner, S.Double-blind controlled trial of single-dose treatment with bovine surfactant in severe hyaline membrane disease.Lancet (London, England).Double-blind controlled trial of single-dose treatment with bovine surfactant in severe hyaline membrane disease.1987;1(8534): 651-6.	13
390	H. Halliday, GReid, McC M.Growth and development two years after artificial surfactant replacement at birth.Early human development.Growth and development two years after artificial surfactant replacement at birth.1986;13(3): 323-7.	3
391	T. A. H. Merrit, M.Bloom, B. T..Prophylactic treatment of very premature infants with human surfactant.New England Journal of Medicine.Prophylactic treatment of very premature infants with human surfactant.1986;315(13): 785-790.	13

#	서지정보	배제사유
392	T. Merritt, MHolcomb, KStrayer, DBloom, BRevak, SCochrane, Cg.Human surfactant treatment of severe respiratory distress syndrome: pulmonary effluent indicators of lung inflammation.The Journal of pediatrics.Human surfactant treatment of severe respiratory distress syndrome: pulmonary effluent indicators of lung inflammation.1986;108(5 Pt 1): 741-8.	13
393	A. Wilkinson, PaJeffrey, Ja.Two controlled trials of dry artificial surfactant: early effects and later outcome in babies with surfactant deficiency.Lancet (London, England).Two controlled trials of dry artificial surfactant: early effects and later outcome in babies with surfactant deficiency.1985;2(8450): 287-91.	3
394	D. Shapiro, RhMorin, FcDeluga, KsGolub, LmSinkin, RaWeiss, KiCox, C.Double-blind, randomized trial of a calf lung surfactant extract administered at birth to very premature infants for prevention of respiratory distress syndrome.Pediatrics.Double-blind, randomized trial of a calf lung surfactant extract administered at birth to very premature infants for prevention of respiratory distress syndrome.1985;76(4): 593-9.	13
395	G. Enhorning, APossmayer, FDunn, MChen, CpMilligan, J.Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant: a randomized clinical trial.Pediatrics.Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by tracheal instillation of surfactant: a randomized clinical trial.1985;76(2): 145-53.	3
396	M. Hallman, TJarvenpaa, AlBoynton, BMannino, FGluck, LMoore, TEwards, D.Exogenous human surfactant for treatment of severe respiratory distress syndrome: a randomized prospective clinical trial.The Journal of pediatrics.Exogenous human surfactant for treatment of severe respiratory distress syndrome: a randomized prospective clinical trial.1985;106(6): 963-9.	13
397	M. Kwong, EaNotter, RhShapiro, DI.Double-blind clinical trial of calf lung surfactant extract for the prevention of hyaline membrane disease in extremely premature infants.Pediatrics.Double-blind clinical trial of calf lung surfactant extract for the prevention of hyaline membrane disease in extremely premature infants.1985;76(4): 585-92.	13
398	A. Milner, HHopkin, Ie.Effect of exogenous surfactant on total respiratory system compliance.Archives of disease in childhood.Effect of exogenous surfactant on total respiratory system compliance.1984;59(4): 369-71.	13
399	H. Halliday, GReid, MmLappin, TrMeban, CThomas, Ps.Controlled trial of artificial surfactant to prevent respiratory distress syndrome.Lancet (London, England).Controlled trial of artificial surfactant to prevent respiratory distress syndrome.1984;1(8375): 476-8.	3
400	M. Luerti.Recent advances in diagnosis and treatment of infant lung immaturity.Comprehensive Therapy.Recent advances in diagnosis and treatment of infant lung immaturity.1984;10(3): 37-44.	7
401	M. Hallman, TaSchneider, HEpstein, BIMannino, FEwards, DkGluck, L.Isolation of human surfactant from amniotic fluid and a pilot study of its efficacy in respiratory distress syndrome.Pediatrics.Isolation of human surfactant from amniotic fluid and a pilot study of its efficacy in respiratory distress syndrome.1983;71(4): 473-82.	3
402	A. Wilkinson, JaJenkins, Pa.Controlled trials of dry surfactant in preterm infants.Archives of disease in childhood.Controlled trials of dry surfactant in preterm infants.1982;57():802.	12
403	Z. D. Friedman, M..Artificial surfactant (AS): A therapeutic trial in infants with hyaline membrane disease (HMD).Pediatric Research.Artificial surfactant (AS): A therapeutic trial in infants with hyaline membrane disease (HMD).1982;16(4 II): No. 1251.	12
404	R. B. Depp, J. J.Nosek, J. A.Dooley, S. L.Hobart, J. M.Antenatal corticosteroids to prevent neonatal respiratory distress syndrome: risk versus benefit considerations.American Journal of Obstetrics & Gynecology.Antenatal corticosteroids to prevent neonatal respiratory distress syndrome: risk versus	9

#	서지정보	배제사유
	benefit considerations.1980;137(3): 338-50.	

#	서지정보	배제사유
1	Y.-J. Na, Jang-HoonPark, Moon-Sung.Early Prophylactic Use of Curosurf® Versus Newfactan® for Respiratory Distress Syndrome in Premature Infants.Perinatology.2016;27(3): 162-167.	3
2	H.-S. Lee, Se-Ra.Comparison of Effectiveness of Nasal Continuous Positive Airway Pressure and Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation for the Initial Treatment of Preterm Respiratory Distress Syndrome: A Prospective Pilot Study.Neonatal Medicine.2014;21(3): 158-165.	3
3	S. M. Kim, Young JinChung, Sung HoonChoi, Yong SungKim, Chang HoonBae, Chong Woo.Early Prophylactic versus Late Selective Use of Surfactant for Respiratory Distress Syndrome in Very Preterm Infants: A Collaborative Study of 53 Multi-Center Trials in Korea.J Korean Med Sci.2014;29(8): 1126-1131.	11
4	S.-M. Kim, Young-JinChung, Sung-HoonChoi, Yong-SungKim, Chang-HoonBae, Chong-Woo.Early Prophylactic versus Late Selective Use of Surfactant for Respiratory Distress Syndrome in Very Preterm Infants: A Collaborative Study of 53 Multi-Center Trials in Korea.Journal of Korean Medical Science.2014;29(8): 1126-1131.	11
5	J. J. Ra, Soon MinEun, Ho SunPark, Min SooPark, Kook InNamgung, RanLee, Chul.Risk Factors of Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with Chronic Lung Disease.Neonatal Med.2013;20(1): 75-80.	3
6	N. M. Lee, Jung JuKim, Chun SooKim, Eun RyouShim, Jae WonLim, Jae WooKim, Min HeePark, Sang KeeLee, Young Ah.Comparison of Outcomes according to the Time of Initial Surfactant Treatment for Very Low Birth Weight Infants: A Multicenter Study.Korean J Perinatol.2012;23(2): 61-68.	5
7	H.-S. Lim, HoJin, Jang-YongShin, Young-LimPark, Jae-OckKim, Chang-HwiKim, Sung-Shin.Characteristics of Pneumothorax in a Neonatal Intensive Care Unit.대한신생아학회지.2011;18(2): 257-264.	3
8	권. 전복선, 박경희,변신연,김묘징,.Effects of Ibuprofen and Indomethacin for Prophylaxis of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants.대한신생아학회지.2011;18(2): 228-233.	2
9	황. 김재진, 이상길, 신생아 호흡곤란 증후군에서 volume-controlled ventilation과 pressure-limited ventilation의 효과에 관한 비교연구.Korean Journal of Pediatrics.2010;53(1): 21-27.	3
10	C. W. Bae, Won Ho.Surfactant Therapy for Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Review of Korean Experiences over 17 Years.J Korean Med Sci.2009;24(6): 1110-1118.	7
11	J. J. Park, Pil SangLee, Sang Geel.The effects of early surfactant treatment and minimal ventilation on prevention of bronchopulmonary dysplasia in respiratory distress syndrome.Korean J Pediatr.2009;52(1): 44-49.	3
12	S. M. Kim, Hye SunKim, Ki SooBae, Chong Woo.The Importance and the Need of Early Pulmonary Surfactant Therapy in Premature Infant with Respiratory Distress Syndrome.J Korean Soc Neonatol.2009;16(2): 101-109.	7
13	김. 김성미, 배종우,윤혜선, 신생아 호흡곤란증후군에서 인공 폐 표면활성제 조기요법의 중요성과 필요성.대한신생아학회지.2009;16(2): 101-109.	7
14	이. 홍석우, 박호진,김승연, 신생아 호흡 곤란 증후군에서 Curosurf®와 Newfactan®의 치료 효과 비교.대한신생아학회지.2008;15(2): 142-150.	13
15	김. 김민정, 김애숙,김두권,이선주,서유경,조성민,이동석,최성민,.저출생 체중 미숙아에서 발생한 낭종성 뇌실주위 백질연화증의 빈도와 위험인자에 대한 연구.대한신생아학회지.2007;14(1): 22-29.	3
16	S. H. Choi, Don Il.Incidence and Risk Factors of Retinopathy of Prematurity in Extremely Low Birth Weight and Very Low Birth Weight Infants.J Korean	3

#	서지정보	배제사유
	Ophthalmol Soc.2006;47(6): 918-926.	
17	이. 이용석, 이상길, 미숙아 호흡 곤란 증후군에서 폐 표면 활성제의 조기 투여와 연성 환기 요법의 치료 효과에 관한 연구.소아과.2005;48(10): 1096-1101.	3
18	전. 길창희, 배중우, 신생아 호흡곤란증후군에서 폐 표면활성제 단일 투여군과 재투여군의 임상경과 비교.소아과.2005;48(10): 1090-1095.	3
19	B. H. A. U. 윤. 박. 남. 이. Y. J. H. P. M. S. N. R. L. C. D. B. K. 강보훈/Kang.극소저출생체중아에서 발생한 만성 폐질환에서 양압 환기법의 누적 효과.대한신생아학회지.2004;11(1): 54-64.	3
20	J. S. Shim, Seok YoungLee, Cho AeHwang, Young JunSeo, Ji YoungKim, Se HyunLee, Kyu Hyung.Correlation of Coagulation Disorder and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants.Korean J Perinatol.2004;15(2): 164-171.	3
21	S. M. Lee, Ho KyungKim, Young HunLee, JinKuk, Jin HwaChoi, Young Youn.Respiratory Distress Syndrome in Premature Twins.Korean J Perinatol.2004;15(1): 41-48.	12
22	W. I. Rhim, HelenYun, Young Soo.Clinical Features of Risk factors and Regression of Retinopathy of Prematurity.J Korean Ophthalmol Soc.2002;43(7): 1199-1205.	3
23	C. W. Choi, Beyong IlJo, Heui SeungPark, Jun DongKim, Chong JaeYoon, Bo HyunChoi, Jung Hwan.Classification and Risk Factors for Chronic Lung Disease(CLD) of Prematurity: Classical CLD Versus Atypical CLD.J Korean Pediatr Soc.2001;44(11): 1222-1232.	3
24	배. A. U. 김. D. B. K.Mbase.신생아 호흡 곤란 증후군에서 인공 폐 표면활성제 보충요법.진단과치료.2001;21(6): 650-668.	12
25	이. 박주영, 조윤정, 김천수, 이상락, 김준식, 권태찬, 인공 폐 표면 활성물질 투여를 받은 신생아 호흡곤란 증후군 환자에서 신생아 생존에 관계하는 주산기 인자.啓明醫大論文集.2001;20(2): 107-114.	3
26	홍. 권해진, 김순우, 조윤정, 이상락, 김준식, 권태찬, 원저 : 신생아 호흡곤란 증후군 치료시 폐 표면 활성물질 투여 후의 반응에 영향을 미치는 주산기 인자.대한주산의학회잡지.2001;12(4): 459-465.	13
27	A. U. 김. 전. 권. 박. K. I. K. S. S. J. J. M. K. J. H. P. D. B. K. 정훈식/Hoon Sik Jung.신생아 호흡곤란 증후군 : 인공표면활성제 보충요법후 흉부방사선 소견에 따른 예후의 비교.대한방사선의학회지.2000;42(5): 833-839.	3
28	A. U. 윤. 김. 김. 피. 이. 박. 김. H. S. Y. A. R. K. K. S. K. S. Y. P. Y. K. L. J. D. 이정주/Jung Joo Lee.신생아 호흡곤란증후군 치료에 대한 Surfacten(sup) </sup>과 Newfacten(sup) </sup>의 비교연구.대한신생아학회지.2000;7(1): 24-32.	13
29	H. S. Jung, Kun IlJeon, Sung SookKwon, Jeong MiPark, Jae Hong.Respiratory Distress Syndrome: Comparison between Radiographic Finding after Surfactant Replacement Therapy and Prognosis.J Korean Radiol Soc.2000;42(5): 833-840.	4
30	S. W. A. U. 홍. 염. 진. 이. 허. 김. H. J. W. Y. Y. S. J. K. S. L. S. K. H. C. Y. K. S. B. 이상욱/Lee.조산아의 호흡곤란 증후군 예방을 위한 산전 Dexamethasone 투여가 신생아 예후에 미치는 영향.대한주산의학회잡지.2000;11(2): 204-212.	2
31	A. U. D. B. K. 정세우/Sei Woo Chung.미숙아 호흡곤란 증후군에서 인공 폐 표면활성제 투여직후 폐 내 우→좌 단락의 변화와 산소화 호전의 상관관계.소아과.1999;42(10): 1373-1380.	3
32	A. U. 강. M.-S. K. D. B. K. 이현수/Hyeon-Soo Lee.미숙아 호흡곤란증후군에 있어서 인공 폐표면활성제 투여에 따른 폐 세포의 변화.소아과.1999;42(5): 644-649.	4
33	B. S. Ahn, Sei Yeul.Risk Factors of Retinopathy of Prematurity.J Korean Ophthalmol Soc.1999;40(3): 757-764.	3
34	E. K. Lee, Yong SeePark, Won Soon.Comparison of Synthetic Surfactant with Modified Bovine Surfactant in Neonatal Respiratory Distress Syndrome.J Korean Soc Neonatol.1999;6(2): 154-161.	3
35	Y. Y. Choi, Ji YoungCho, Chang YeeMa, Jae SookHwang, Tai Ju.Changes of neonatal mortality rate between 'pre' and 'post' surfactant period.J Korean Med Sci.1999;14(1): 45-51.	13

#	서지정보	배제사유
36	A. U. 최. 홍. 이. 김. B. M. C. Y. S. H. J. W. L. S. K. K. D. B. K. 강남수/Nam Soo Kang. 신생아 호흡곤란 증후군에서 폐 표면활성제 보충요법후 사망예측인자에 관한 연구. 소아과. 1998;41(9): 1188-1197.	3
37	B. I. Kim, Jung HwanYun, Chong KuPark, June DongChoi, Chang WonChoi, Ji WonCho, Hee SeungKim, Hee Suk. Statistical Study of Extremely Low Birth Weight (ELBW) Infants. Korean J Perinatol. 1998;9(1): 3-12.	5
38	A. U. T. K. A. H. A. M. S. C. T. F. D. B. K. Senji Shimada. Hemodynamic Changes Following Surfactant Therapy in Infants With Respiratory Distress Syndrome. 대한신생아학회지. 1997;4(1): 111-118.	12
39	A. U. 정. 한. 권. 김. 정. 임. 손. S. W. C. S. B. H. Y. S. K. J. Y. K. W. S. C. D. H. 박윤형/Yoon Hyung Park. 미숙아 호흡곤란 증후군에서 인공 폐 표면활성제 투여 후 폐 내 우-좌 단락이 PaO2와 PaCO2에 미치는 영향. 소아과. 1997;40(11): 1508-1519.	3
40	A. U. 최. 윤. J.-H. C. C. K. Y. D. B. K. 김병일/Beyond II Kim. 신생아 호흡 곤란 증후군 치료시 인공 폐 표면 활성제 투여 방법의 차이에 따른 호흡 지표 변화 및 치료 효과. 대한신생아학회지. 1997;4(2): 205-216.	3
41	A. U. 허. 이. 예. M. H. H. S. G. L. M. H. Y. D. B. K. 김시우/Si Woo Kim. 신생아 호흡곤란증후군에서 보존적 인공호흡기만으로 치료한 군과 폐 표면활성제 투여 후 고빈도 인공호흡기 사용군과 대조군의 임상비교. 대한신생아학회지. 1997;4(1): 37-47.	12
42	H. Y. Yum, ChulNam Gung, RanKim, Jeong NyunPark, Min SooPark, Kook InHan, Dong Gwan. Risk Factors of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight infants. J Korean Soc Neonatol. 1997;4(2): 217-225.	3
43	이. A. U. D. B. K. Mbase. Assisted Ventilation and Fluid Therapy in RDS. 대한신생아학회지. 1997;4(1): 119-123.	12
44	이철. 저출생 체중아에서의 계면활성제의 역할. 대한의사협회지. 1997;40(6): 778-781.	12
45	A. U. 장. 김. Y. P. C. S. C. K. D. B. K. 이지은/Ji Eun Lee. 인공 합성 폐 표면 활성제 (Eliosurf(sup)p</sup>)투여 방법에 관한 연구. 대한신생아학회지. 1996;3(1): 49-55.	3
46	K. H. A. U. B. C. W. C. S. J. D. B. K. Park. In vitro effect of meconium on the physical surface properties and morphology of exogenous pulmonary surfactant. Journal of Korean Medical Science. 1996;11(5): 429-436.	1
47	배. A. U. D. B. K. Mbase. 미숙아 호흡곤란증후군에서 인공 표면활성제의 임상적 이용. 중앙의학. 1996;61(7): 547-556.	12
48	정. A. U. D. B. K. Mbase. 신생아 호흡곤란 증후군에서의 Surfactant-TA보충요법. 인하의대학술지. 1996;3(1): 61-70.	12
49	한. A. U. 정. 박. 이. 김. 전. 김. 손. D. B. K. Mbase. 미숙아 호흡곤란 증후군에서 Surfactant-TA 투여 후 폐 내 우-좌 단락의 변화에 대한 임상적 고찰. 대한신생아학회지. 1996;3(2): 191-203.	4
50	H. Choi, Chong WooChung, Sa JunChoi, Yong Mook. Sequential Changes of Chest Radiographic Finding after Exogenous Surfactant Replacement Therapy in Neonates with RDS. J Korean Pediatr Soc. 1995;38(2): 151-158.	13
51	김. A. U. D. B. K. Mbase. 신생아 초자양막 질환에서 Surfactant 사용 효과. 적십자병원지. 1995;22(2): 201-206.	12
52	김. A. U. 박. 김. D. B. K. Mbase. 신생아 호흡관란증후군에서 포말안정경사의 진단적 가치와 폐표면활성제 치료효과에 관한 연구. 소아과. 1995;38(6): 760-770.	13
53	오연균. 신생아 호흡관란증후군에서 Surfactant 투여군과 대조군의 임상적 비교관찰. 원광의과학. 1995;11(2): 271-284.	3
54	최. A. U. D. B. K. Mbase. 신생아 특발성 호흡관란 증후군에 있어 폐표면 활성제 Surfactant-TA와 Exosurf Neonatal 투여군의 비교 연구. 동아의대학술지. 1995;7(1): 61-68.	12
55	박. A. U. 이. 구. 박. 정. D. B. K. Mbase. 신생아 호흡관란증후군에서 인공 Surfactant 보충요법과 노배설과의 관계. 대한신생아학회지. 1994;1(1): 35-40.	13
56	배. A. U. D. B. K. Mbase. 신생아 호흡관란증후군에서 인공 폐 표면활성제 보충요법. 대한주산의학회잡지. 1994;5(4): 434-452.	7
57	배종우. 심포지움 : 신생아 호흡관란증후군에서 인공 폐 표면활성제 보충요법. 대한주산의학회잡지. 1994;5(4): 434-452.	7

#	서지정보	배제사유
58	정. A. U. 박. 배. 안. D. B. Kibase.폐 표면 활성제의 농도와 Stable Microbubble Rating의 관계에 관한 연구.소아과.1994;37(8): 1048-1054.	5
59	C. W. Bae, Young DaeKo, Se JoongKim, Kee SooKim, Hang MiPark, Won SoonByun, Sang HyunSon, Chang SungAhn, Ho SikLee, Sang GeelChang, Young PyoChung, Yoon Joo.Surfactant replacement therapy in neonates with respiratory distress syndrome: A collective evaluation of trials from 16 hospitals.J Korean Pediatr Soc.1993;36(2): 244-265.	5
60	배. 인. A. U. D. B. Kibase.신생아 RDS에서 인공 폐 Surfactant 보충요법: 한국 다기관의 초기성적 및 사망관련인자의 분석.소아과.1993;36(2): 244-265.	5
61	장. 전용훈, 손동우,장영표,김병일,최중환,윤종구,.원저 : 중증도 신생아 호흡곤란 증후군(RDS)의 인공 폐 표면활성물질 보충요법 -시험대상군(Surfacten(R) 투여군 및 Survanta(R) 투여군)과 비교대조군의 무작위 대소 임상시험.대한주산의학회잡지.1993;4(4): 455-472.	3
62	전. A. U. 장. 손. 장. 김. 최. 윤. D. B. Kibase.중증도 신생아 호흡곤란 증후군(RDS)의 인공 폐표면활성물질 보충요법.대한주산의학회잡지.1993;4(4): 455-472.	3
63	김. A. U. D. B. Kibase.신생아 유리질막증 치료에서 Surfactant 보충요법.인간과학.1992;16(10): 632-640.	12
64	박. A. U. 임. 여. 송. 손. 배. 정. 안. D. B. Kibase.신생아 Respiratory Distress Syndrome에서 Surfactant 보충 요법.소아과.1991;34(9): 1211-1222.	12
65	R. A. U. L. C. S. J.-S. P. K.-I. H. D.-G. D. B. K. Namgung.Exogenous surfactant replacement therapy of hyaline membrane disease in premature infants.Yonsei Medical Journal.1989;30(4): 355-366.	5



발행일 2018. 5. 31.

발행인 이영성

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 978-89-6834-446-6

