

NECA - 주제공모연구

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

2010. 12. 31

연구 경과

연구 시작일

2010년 5월 1일

연구 종료일

2010년 12월 31일

연구기획관리위원회 심의일

2011년 1월 26일

연구성과검토위원회 검토일

2011년 4월 22일

보고서 최종 수정일

2011년 8월 30일

주의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 합니다.

연구진

연구책임자

한서경

서울대학교 의과대학 의학과, 교수

참여연구원

최현진

서울대학교 예방의학교실, 박사과정

서혜선

한국보건의료연구원, 책임연구원

이중엽

서울대학교 의학연구협력센터, 연구교수

이순민

연세대학교 강남세브란스병원 소아청소년과, 교수

김한석

서울대학교병원 소아청소년과, 교수

손희정

한국보건의료연구원, 과제지원연구원

목차

Executive summary	i
요약문	iv

1. 서론	1
1.1 연구배경	2
1.1.1 태변흡인증후군	2
1.1.2 폐표면활성제	3
1.2 연구의 필요성	4
1.2.1 제도 현황	4
1.2.2 체계적인 문헌 고찰의 필요성	4
1.3 연구 목적	5

2. 선행연구 및 현황	6
2.1 기존의 체계적 문헌고찰	7
2.1.1 검색어 및 검색 데이터베이스	7
2.1.2 검색 결과	7
2.1.3 요약	8
2.2 체계적 문헌고찰 이외의 연구	10

3. 연구방법	11
3.1 체계적 문헌고찰	12
3.1.1 핵심질문	12
3.1.2 선정/제외기준	13
3.1.3 문헌검색 데이터베이스	13
3.1.4 검색어 선정 및 문헌 검색 전략	14
3.1.5 문헌선정	16

3.1.6 질 평가	17
3.1.7 자료의 추출	19
3.1.8 분석방법	19
3.2 국내현황 연구	22
3.2.1 자료원 및 분석대상	22
3.2.2 분석방법	22
4. 연구결과	25
4.1 체계적 문헌고찰	26
4.1.1 문헌선정	26
4.1.2 선정된 문헌의 개요	28
4.1.3 문헌의 질 평가	32
4.1.4 분석결과	36
4.2 국내현황 연구	71
4.2.1 태변흡인증후군 환자 중 인공호흡기치료를 받은 환자	71
4.2.2 태변흡인증후군 환자 중 인공호흡기 치료로 3일 이상 청구된 환자	72
4.2.3 폐표면활성제 사용의 비용추산	72
4.2.4 폐표면활성제의 예상 효과	73
5. 고찰	75
5.1 연구결과 요약	76
5.2 연구의 의의	77
5.3 연구의 한계	78
5.4 후속연구 제안	79
6. 결론 및 정책제언	80
7. 참고문헌	83
8. 부록	87

표 차례

표 1. 시판중인 인공폐표면활성제	4
표 2. 핵심질문의 개요	12
표 3. 선정 문헌의 개요- 폐표면활성제 기관내 주입요법	29
표 4. 선정 문헌의 개요- 폐표면활성제 기관내 세정요법	30
표 5. 무작위연구 문헌의 질 평가 결과	32
표 6. 비무작위연구 문헌의 질 평가 결과	34
표 7. 태변흡인의 상병이 있고 인공호흡기치료가 청구된 환자의 분포	71
표 8. 태변흡인의 상병이 있고 인공호흡기치료로 3일 이상 청구된 환자의 분포	72

그림 차례

그림 1. 문헌 검색과 선정의 흐름	27
그림 2. 질평가 결과 요약	35
그림 3. Death or need for ECMO - surfactant bolus therapy	36
그림 4. Death or need for ECMO - surfactant lavage therapy	37
그림 5. Death or need for ECMO (overall)	38
그림 6. Mortality - surfactant bolus therapy	39
그림 7. Mortality - surfactant lavage therapy	39
그림 8. Mortality (overall)	40
그림 9. Mortality (overall) - ECMO unavailable	41
그림 10. Mortality (overall) - ECMO available	41
그림 11. Need for ECMO - surfactant bolus therapy	42
그림 12. Need for ECMO - surfactant lavage therapy	43
그림 13. Need for ECMO (overall)	43
그림 14. Air leaks - surfactant bolus therapy	44
그림 15. Air leaks - surfactant lavage therapy	45
그림 16. Pneumothorax - surfactant bolus therapy	46
그림 17. Pneumothorax - surfactant lavage therapy	46
그림 18. Pneumothorax (overall)	47
그림 19. Duration of mechanical ventilation - surfactant bolus therapy	48
그림 20. Duration of mechanical ventilation - surfactant lavage therapy	48
그림 21. Duration of mechanical ventilation (Lee 등의 연구 제외) - surfactant lavage therapy	49
그림 22. Duration of mechanical ventilation (overall- Lee 등의 연구 제외)	50

그림 차례

그림 23. Duration of supplemental oxygen - surfactant bolus therapy · 51

그림 24. Duration of supplemental oxygen - surfactant lavage therapy 52

그림 25. Duration of supplemental oxygen - surfactant lavage therapy
(Lee 등의 연구 제외) 52

그림 26. Duration of supplemental oxygen (overall-Lee 등의 연구 제외) · 53

그림 27. Duration of hospital stay - surfactant lavage therapy 54

그림 28. Duration of hospital stay (overall) 54

그림 29. Meta-regression plot (Death or need for ECMO) 55

그림 30. Meta-regression plot (Mortality) 56

그림 31. Meta-regression plot (Need for ECMO) 56

그림 32. Meta-regression plot (Air leaks) 56

그림 33. Meta-regression plot (Pneumothorax) 57

그림 34. Meta-regression plot (Duration of mechanical ventilation) 57

그림 35. Meta-regression plot (Duration of supplemental oxygen) 58

그림 36. Meta-regression plot (Duration of hospital stay) 58

그림 37. Death or need for ECMO (surfactant bolus therapy 시기에 따라)
..... 59

그림 38. Mortality (surfactant bolus therapy 시기에 따라) 60

그림 39. Need for ECMO (surfactant bolus therapy 시기에 따라) 60

그림 40. Duration of mechanical ventilation (surfactant bolus therapy
시기에 따라) 61

그림 41. Death or need for ECMO (surfactant lavage therapy 시기에 따라)
..... 62

그림 42. Mortality (surfactant lavage therapy 시기에 따라) 63

그림 43. Need for ECMO (surfactant lavage therapy 시기에 따라) 63

그림 44. Air leak (surfactant lavage therapy 시기에 따라) 64

그림 차례

그림 45. Pneumothorax (surfactant lavage therapy 시기에 따라)	65
그림 46. Duration of mechanical ventilation (surfactant lavage therapy 시기에 따라)	65
그림 47. Duration of supplemental oxygen (surfactant lavage therapy 시기에 따라)	66
그림 48. Duration of hospital stay (surfactant lavage therapy 시기에 따라)	66
그림 49. 깔때기그림 (Death or treatment with ECMO)	67
그림 50. 깔때기그림 (Mortality)	68
그림 51. 깔때기그림 (Pneumothorax)	68
그림 52. 깔때기그림 (Duration of mechanical ventilation)	69
그림 53. 깔때기그림 (Duration of supplemental oxygen)	70

Executive Summary

Meconium aspiration syndrome (MAS) is an important cause of respiratory distress in neonates, sometimes leading to respiratory failure and even death. Therapy for MAS is mainly supportive, but use of innovative treatments such as high-frequency ventilation or inhaled nitric oxide has increased and seems to be of benefit to patients who are refractory to conventional mechanical ventilation. However, these therapies are not routinely available.

The pathophysiology of MAS is characterized by airway obstruction, chemical pneumonitis by aspirated meconium, and pulmonary hypertension induced by inuterohypoxia. Meconium damages the alveolar epithelium and inhibits pulmonary surfactant function; this inhibitory action is concentration-dependent. Based on these rationales, surfactant therapy is thought to have a direct influence on the pathophysiology of MAS. Treatment options with surfactant for MAS include bolus surfactant administration and lung lavage with diluted surfactant.

In this study, we conducted a meta-analysis by systematically reviewing the most up-to-date available evidence in the current literature to assess the effectiveness of surfactant therapy for infants with MAS and estimated the number of candidates for surfactant use in MAS and the cost for surfactant, and to analyze its cost-effectiveness in Korea.

Relevant studies were identified by database searches in MEDLINE (from 1950), EMBASE (from 1980), and CENTRAL, up to June 2010, and by additional hand searches. Meta-analyses were separately conducted for randomized controlled trials (RCT) and non-randomized controlled studies (NRS). Risk of bias was assessed and clinical as well as statistical heterogeneities were also investigated in explaining the potential bias.

Literature searches identified four RCTs for surfactant bolus therapy

and two RCTs and eight NRSs for surfactant lavage therapy. Meta-analysis of the RCTs for bolus surfactant therapy in MAS suggested that surfactant therapy decreases progressive respiratory failure requiring extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), though the effect on mortality or pulmonary morbidity was not shown. Surfactant lavage significantly decreased death or the need for extracorporeal membrane oxygenation. An interventional benefit was indicated for other outcomes although it was not statistically significant based only on the two RCTs. Results from the analysis of outcomes from NRSs are consistent with those from RCTs and demonstrated a beneficial effect, which could be considered as supporting evidence.

Using Korean Health Insurance Review and Assessment Service reimbursement data, the number of neonates with a diagnosis of MAS receiving mechanical ventilation was counted. The annual cost for surfactant use was calculated using the number of patients receiving mechanical ventilation for at least three days who were considered potential candidates for surfactant use. The cost-effectiveness was evaluated using the effectiveness data from a previous meta-analysis.

Infants with a diagnosis of MAS receiving mechanical ventilation were 0.92 per 1,000 live births annually. Among them, 55% were potential candidates for surfactant use. The expected annual cost for surfactant was 1 billion Korean won and 500 million Korean won in surfactant bolus therapy and surfactant lavage therapy, respectively. The number needed to treat was 6 and 13 for mortality and need for ECMO, respectively.

Surfactant appeared to improve clinical outcome in infants with MAS. The effect was significant in the primary outcome of death or need for ECMO in the meta-analysis of the existing RCTs of surfactant bolus therapy and surfactant lavage therapy. Given that the RCTs were not enough, the findings of this study may still be regarded as insufficient evidence. In addition, the efficacy of surfactant lavage compared to other approaches such as surfactant bolus or combined use of surfactant lavage with bolus remains to be determined. Further research will be

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

needed to confirm the benefit as well as to refine the technique.

The surfactant therapy for MAS is presently not covered by the Korean national health insurance and its application to MAS is limited because of the high financial burden to the patients' family. This study's results could help healthcare decision makers establish a policy in the future.

요약문

태변흡인증후군은 양수가 태변으로 착색되어 있는 상태에서 태어난 신생아가 호흡곤란을 보이고 이를 설명할 수 있는 다른 원인이 없는 경우로 정의된다. 태변흡인으로 인하여 기도 폐가 손상되고 호흡곤란을 보이는데, 중증도에 따라 기계 환기요법 없이 시간이 지나면서 호전이 되기도 하지만, 약 25% 이상에서 기계 환기요법을 필요로 하며 일부는 사망에 이르기도 한다. 중증 태변흡인증후군 환자는 조기에 신생아 집중치료가 가능한 병원으로 이송할 필요가 있으며, 호흡부전을 호전시키기 위해 적극적인 치료를 시행해야 한다.

폐표면활성제는 폐표면활성제의 생성과 분비가 부족한 미숙아들에서 주로 나타나는 신생아 호흡곤란증후군의 치료를 위해 개발되었는데, 폐포의 탄성을 높여 환기가 용이하게 함으로써 호흡곤란을 호전시킨다. 태변흡인증후군에서 흡인된 태변으로 인해 여러 가지 경로로 폐표면활성제가 비활성화되기 때문에 폐표면활성제 투여가 태변흡인증후군의 병태생리에 직접적으로 작용할 것으로 보고 있다. 현재 태변흡인증후군에서 폐표면활성제의 사용은 급여로 인정되지 않아 임상에서의 사용에 제한이 있다.

본 연구에서는 1) 체계적 문헌고찰을 통해 폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과에 대한 근거를 확인하고자 하였고 2) 국내에서 태변흡인증후군의 현황, 폐표면활성제 투여에 필요한 예상 비용 규모 및 기대 효과에 대해 2007년~2009년 건강보험심사평가원의 자료를 이용하여 분석하였다.

태변흡인증후군에서 폐표면활성제의 투여 방법은 크게 폐표면활성제 기관내 주입요법과 폐표면활성제 기관내 세정요법 두 가지가 있다. 폐표면활성제 기관내 주입요법은 폐표면활성제를 기관내로 투여하는 방법이다. 폐표면활성제 기관내 세정요법은 폐표면활성제를 희석하여 투여한 후 세정 후 제거하는 방법으로, 희석한 폐표면활성제로 기도를 세정하여 태변을 포함한 독성 물질을 흡착하여 제거하고 잔존하는 폐표면활성제로 폐의 탄성도를 증가시키고자 하는 방법이다.

문헌 검색 결과 폐표면활성제 기관내 주입요법에 관한 문헌 4건은 모두 무작위배정연구였다. 메타분석을 시행하였을 때 폐표면활성제 기관내 주입요법군에서 체외막산소화요법(ECMO) 필요 환자 수가 유의하게 적게 나타났지만, 사망률, ECMO가 필요했거나 사망한 환자 수, Air leak, 기흉, 기계 환기요법 기간 등에서 기관내 주입요법군과 대조군 간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

폐표면활성제 기관내 세정요법의 경우 폐표면활성제 기관내 세정요법과 이를 제외한 표준치료를 비교한 연구가 10건이었고 그 가운데 2건이 무작위배정연구였다. 무작위배정연구들의 메타 분석 결과, 폐표면활성제 기관내 세정요법이 사망 또는 ECMO의 필요를 유의하게 감소시켰다. 비무작위배정연구들을 분석하였을 때에도 세정요법이 사망 또는 ECMO 필요, 폐동맥고혈압, air leak, 기흉의 발생을 유의하게 감소시키는 것으로 나타나 무작위배정연구의 결과를 뒷받침하였다. 무작위배정연구들에 대하여 위의 두 가지 폐표면활성제 사용방법을 모두 통합하여 분석하였을 때 사망 또는 ECMO가 필요한 환자 수 및 ECMO 필요 환자를 유의하게 감소시키는 효과가 관찰되었으며, 입원기간도 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다.

분석에 포함된 연구들에 있어서 대상환자들의 태변흡인증후군의 중증도, 폐표면활성제의 용량, 세정요법 수행방법, 폐표면활성제 투여시기들이 다양한데, 연구의 수가 많지 않아 이런 요인들이 결과에 미치는 영향을 분석할 수는 없었다. 현재까지 투여방법에 따른 효과의 차이를 비교한 연구는 없는 상태로, 투여 방법에 따른 효과의 차이를 확인하기 위해 폐표면활성제 기관내 세정요법 후 기관내 주입까지 포함하여 세 가지 방법의 효과에 대한 비교 임상 연구가 필요하다.

한편, 건강보험심사평가원의 자료를 분석한 결과, 신생아 태변흡인의 상병코드가 있고 인공호흡기치료를 받은 환자는 출생 1000명당 0.92명이었고, 이 가운데 55%가 3일 이상 인공호흡기치료를 청구되었는데, 이 정도의 중증도를 가진 환자들이 폐표면활성제의 투여가 필요할 것으로 가정하였을 때 예상 연간 폐표면활성제 비용은 폐표면활성제 기관내 주입요법의 경우 폐표면활성제 비용으로 일 년에 약 10억 원, 세정요법의 경우 약 5억 원이 필요할 것으로 추정되었다. 체계적 문헌고찰에 포함된 무작위배정연구들의 메타분석 결과 ECMO 필요에 대한 NNT(number needed to treat)는 6명이었으며, 사망률에 대한 NNT는 13명이었다. 이를 2008년에 태변흡인증후군의 진단이 있고 3일 이상 인공호흡기요법의 사용이 청구된 환자 241명에게 적용하여 분석하면, 이 환자들에게 폐표면활성제를 사용할 경우 ECMO가 필요한 심각한 호흡부전으로의 진행을 40명 감소시키는 효과 또는 19명의 사망을 감소시켜 임신주수 37주 이상으로 출생한 신생아 사망을 약 7% 감소시키는 효과가 있을 것으로 추정하였다. 이와 같은 연구결과들이 추후 관련 정책 수립에 있어 근거 자료로 사용될 수 있을 것으로 기대하며, 폐표면활성제 사용으로 인한 예상 비용 및 그에 따른 효과를 살펴보았을 때, 태변흡인증후군에서 폐표면활성제 투여가 가능할 수 있도록 제도적 변화가 필요할 것으로 생각된다.

1. 서론

1.1 연구배경

1.1.1. 태변흡인증후군

1.1.1.1 정의

태변흡인증후군은 양수가 태변으로 착색되어 있는 상태에서 태어난 신생아가 호흡곤란을 보이며, 이를 설명할 수 있는 다른 원인이 없는 경우로 정의된다.

1.1.1.2 병태생리

주요 병태생리는 흡인된 태변으로 인한 폐의 기계적 폐쇄와 화학적 폐렴, 자궁 내 저산소증에 따른 폐동맥고혈압 등이다. 태변이 폐포상피에 손상을 입히고 폐표면활성제의 기능을 저해하는데, 흡인된 태변양이 많을수록 폐표면활성제의 불활성화가 더 심하게 나타난다.

1.1.1.3 진단

통상적으로 아래 세 가지 조건을 만족하는 경우 태변흡인증후군으로 진단한다.

- 1) 태변 착색된 양수
- 2) 분만 직후 또는 출생 초기에 발생한 호흡곤란
- 3) 태변흡인증후군에 합당한 흉부 방사선 영상 소견 또는 분만 직후 또는 출생 초기에 성대 이하 부위에서의 태변의 발견

1.1.1.4 발생률

태변흡인증후군으로 인공환기요법이 필요한 환자는 출생 1000명당 0.43~1.7명의 빈도로 관찰되었다고 보고된 바 있다. 이 중 30% 이상에서 3일 이상 인공환기요법이 필요했다.

1.1.1.5 치료

태변흡인증후군으로 발생한 호흡곤란에 대한 보존적 치료(supportive care)가 치료의 기본이며, 중증으로 진행할 경우 아래와 같은 치료들이 시행되고 있다. 태변흡인증후군이 의심되는 신생아들을 조기에 집중치료가 가능한 병원으로 이송하는 것이 바람직하다.

- 폐표면활성제(surfactant): 폐표면장력을 낮추어 폐포확장을 통해 가스교환을 도움
- 혈관 확장제(nitroprusside, inhaled nitric oxide): 폐동맥 고혈압 조절
- 고빈도진동환기요법(high frequency ventilation : HFV)
- 체외막산소화요법 (extracorporeal membrane oxygenation : ECMO)

1.1.1.6 예후

호주 및 뉴질랜드에서 시행된 코호트 연구에서 중증 태변흡인증후군으로 인한 사망률은 2.5%로 보고되었다(Dargaville, 2006). 중증 태변흡인증후군의 경우 사망위험이 높지만 최근에는 적극적인 치료를 통하여 사망률이 감소하고 있다. 사망이 감소함에 따라 예후와 사회적 비용에 있어서 신경학적 후유증의 중요성이 부각되고 있다.

1.1.2. 폐표면활성제

1.1.2.1. 효과

미숙아의 신생아호흡곤란증후군의 치료를 위해 개발되었으며 인공 폐표면활성제의 투여로 폐포면 장력을 낮추어 폐포의 탄성을 높여 환기가 용이하도록 한다. 태변흡인증후군은 대부분 만삭아에서 발생하나 흡인된 태변으로 인해 기도내 염증세포가 침윤하며, 혈관 수축 물질과 염증 매개 물질이 분비되고, 기도 내로 단백질 유출되면서 폐표면활성제가 비활성화되어 초래되는 것으로 알려져 있다. 폐표면활성제의 사용은 이와 같은 태변흡인증후군의 병태생리에 직접적으로 작용하여 치료효과를 내는 것으로 알려져 있다.

1.1.2.2. 투여방법

크게 폐표면활성제 기관내 주입요법(surfactant bolus)과 폐표면활성제 기관내 세정요법(surfactant lavage), 두 가지가 있다. 폐표면활성제 기관내 주입요법은 폐표면활성제를 기관내 관(endotracheal tube)을 통해 투여하는 방법이다. 폐표면활성제 기관내 세정요법은 희석한 폐표면활성제를 기도로 투여하여 태변 독성 물질을 흡착하여 제거하고 잔존하는 폐표면활성제를 통해 폐의 탄성도를 증가시키고자 하는 방법이다.

1.2 연구의 필요성

1.2.1. 제도 현황

시판중인 인공폐표면활성제를 아래에 정리하였다[표 1].

표 1. 시판중인 인공폐표면활성제

제품명	허가년도	비고	개발	상한금액(원)
서팩텐주	1994	소의 폐추출물	일본	894,229
뉴팩탄주	1996	소의 폐추출물	대한민국	536,638
큐로서프주	2002	돼지의 폐추출물	이탈리아	810,377
인파서프주	2008	소의 폐추출물	미국	627,195

현재 식약청 인정 효능 및 효과는 신생아 호흡 곤란 증후군(neonatal respiratory distress syndrome, RDS)으로 한정되어 있으며 아래의 조건이 모두 충족될 경우 또는 출생체중 1.25kg이하 또는 재태기간 30주 미만의 미숙아에서 출생 2시간 이내에 1회 투여에 대해 요양급여가 인정이 되고 있다(고시 제 2010-135호, 2011년 1월 1일).

- 호흡곤란증상
- 흉부방사선 소견 : RDS의 특징적 소견
- 혈중산소분압(50-80mmHg)을 유지시키기 위한 인공호흡기의 흡입 산소농도가 40%(FiO₂ >0.4)를 초과하는 기계적 환기 요구

아직 태변흡인증후군에 대한 급여는 인정되지 않고 있는데, 이는 적극적 치료를 시행하는데 있어 환자 가족에게 경제적 부담을 될 수 있는 요인으로 작용한다.

1.2.2. 체계적인 문헌 고찰의 필요성

소수의 피험자를 대상으로 시행된 국내임상연구에서 나타난 효과만으로 치료를 도입하기는 어려우며, 체계적 문헌고찰을 통해 그 동안에 이루어진 연구들의 결과를 통합 분석하여

가능한 한 질이 높은 근거를 생성해야 할 필요가 있다.

폐표면활성제 기관내 주입요법에 대한 체계적 문헌 고찰이 보고된 바 있으나 문헌 검색 이후 4년이 경과하여 현재까지의 근거 문헌들을 추가 검색하여 분류하고 통합할 필요가 있고, 폐표면활성제 기관내 세정요법에 대해서도 고찰이 필요하다. 이를 통해 기존 수행된 연구들의 결과로부터 근거를 생성하여 합리적 의사결정의 판단의 근거로 활용할 수 있다.

1.3 연구 목적

태변흡인증후군 치료에 대한 합리적 의사결정을 위하여, 폐표면활성제 사용에 대한 임상 연구를 검색·정리하여 폐표면활성제의 유효성을 결과변수별로 평가함으로써 치료법에 대한 근거를 제시하는 한편, 건강보험심사평가원의 청구자료를 통해 우리나라에서 태변흡인증후군 환자의 현황을 파악하고 폐표면활성제 투여에 필요한 예상 비용 규모를 산출해보고자 한다.

2. 선행연구 및 현황

2.1 기존의 체계적 문헌고찰

2.1.1 검색어 및 검색 데이터베이스

MeSH 용어를 이용하여 Meconium aspiration syndrome을 검색하였다. 검색 데이터베이스는 CRD database, Cochrane Database of Systematic Review 및 PubMed로 하였다.

2.1.2 검색 결과

2.1.2.1 CRD (Center for Reviews and Dissemination) Database

'Meconium Aspiration Syndrome'으로 검색하였을 때 모두 17건의 문헌이 검색되었고 이 가운데 폐표면활성제 투여에 관한 문헌은 폐표면활성제 기관내 세정요법의 문헌 고찰을 위한 연구계획(protocol)과 폐표면활성제 기관내 주입요법에 대한 Cochrane 체계적 문헌고찰(EI Shahed AI, 2007), 모두 2건이 있었다.

2.1.2.2 Cochrane Database of Systematic Review

'MeSH descriptor Meconium Aspiration Syndrome explode all trees'로 검색했을 때 4개의 문헌이 나왔고 이 가운데 폐표면활성제 투여에 관한 문헌은 Cochrane 체계적 문헌고찰(EI Shahed AI, 2007)이 있었다.

2.1.2.3 PubMed

* PubMed의 SR query를 사용하여 아래와 같이 검색하였을 때

("meconium aspiration syndrome"[MeSH Terms] OR ("meconium"[All Fields] AND "aspiration"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "meconium aspiration syndrome"[All Fields] OR ("meconium"[All Fields] AND "aspiration"[All Fields]) OR "meconium aspiration"[All Fields]) AND systematic[sb] AND Surfactant[all]

⇒ 검색결과 10건의 문헌이 검색되었다. 이 가운데 태변흡인증후군에서 폐표면활성제

투여에 관한 체계적 문헌고찰은 아래 3건이었다.

Soll RF, Dargaville P. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term infants. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD002054. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD002054. PubMed PMID: 10796463.

El Shahed AI, Dargaville P, Ohlsson A, Soll RF. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term/near term infants. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD002054. Review. PubMed PMID: 17636695.

- 폐표면활성제 기관내 주입요법에 관한 4개의 RCT를 대상으로 하였으며 앞서 시행된 Soll 등의 연구를 update한 연구임.

Halliday HL. Recent clinical trials of surfactant treatment for neonates. Biol Neonate. 2006;89(4):323-9. Epub 2006 Jun 1.

- 폐표면활성제 기관내 주입요법에 관한 2개의 RCT가 포함됨

2.1.3 요약

기존의 체계적 문헌고찰에 대한 검색결과를 정리하면, Cochrane의 체계적 문헌고찰 가운데 태변흡인증후군의 폐표면활성제 기관내 주입요법에 대해 2000년에 수행된 연구(Soll RF, 2000)가 있고, 2007년에 이를 다시 업데이트하여 보고한 연구(El Shahed AI, 2007)가 있었다. 한편, 신생아에서 폐표면활성제 사용에 대한 또 다른 체계적 문헌 고찰(Halliday HL, 2006)에서 태변흡인증후군 환자를 대상으로 폐표면활성제를 사용한 연구들을 정리하였는데 그 연구에 포함된 문헌 2건은 위의 Cochrane 2007년의 체계적 문헌고찰에 모두 포함되어 있었다.

Cochrane 체계적 문헌고찰(El Shahed AI, 2007)에서는 Cochrane, Medline, EMBASE, 초록, conference and symposia proceedings 등에서 태변흡인증후군에서 폐표면활성제 기관내 주입요법의 효과에 대한 연구를 검색하였다. 그 결과 4개의 무작위배정연구가 선정되었다. 메타분석 결과 폐표면활성제의 투여는 ECMO의 필요를 유의

하게 감소시켰으며 사망률을 포함한 기흉 발생 빈도, 인공환기요법 기간 등 다른 결과변수에 대해서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 저자들은 태변흡인증후군 환자에서 폐표면활성제투여는 호흡상태를 호전시키고 ECMO를 필요로 하는 심각한 호흡부전이 발생하는 환자 수를 줄일 수도 있으며 흡입 산화질소(inhaled nitric oxide), 폐표면활성제 기관내 세정요법, 고빈도환기요법 등과의 효과 비교 또는 이러한 치료들과 조합시켰을 때의 효과 등에 대한 연구가 필요할 것으로 보고하였다.

한편, 폐표면활성제 기관내 세정요법에 대한 체계적 문헌고찰은 현재 Cochrane에 프로토콜이 등록되어 있으나 아직 문헌고찰 결과는 보고된 바 없다.

2.2 체계적 문헌고찰 이외의 연구

국내 연구로는 심한 태변흡인증후군 환자의 일부에서 폐표면활성제를 투여하였던 후향적 관찰적 연구와 폐표면활성제 기관내 세정요법군과 과거 대조군을 비교한 연구가 있다. 앞의 연구에서는 지속성 폐동맥 고혈압(persistent pulmonary hypertension of the newborn) 여부에 따라 호흡곤란의 개선 효과는 차이가 있었고, 방사선학적 호전은 모든 폐표면활성제 투여 환자에서 확인되었다(Choi, 2008). 두 번째 연구에서도 폐표면활성제 세정요법군에서 인공환기요법 기간 및 재원기간이 더 짧았다고 보고하였다(Lee, 2008).

폐표면활성제 기관내 주입요법과 폐표면활성제 기관내 세정요법에 대한 한 종설에서 저자들은 폐표면활성제 기관내 세정요법이 인공환기요법 기간을 줄이고 기흉의 발생을 감소시키는 효과가 있는 것으로 보이지만, 추가적인 무작위배정연구가 필요하다고 기술하였다(Dargaville, 2005).

clinicaltrials.gov에 등록되어 있는 관련된 무작위배정연구는 2개였으며, 폐표면활성제 기관내 세정요법과 표준치료를 시행한 군을 비교한 연구(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00004500)와 태변흡인증후군에서 폐표면활성제 기관내 세정요법과 폐표면활성제 기관내 주입요법의 효과를 비교하는 연구(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00312507)가 있었다.

3. 연구방법

3.1 체계적 문헌고찰

3.1.1 핵심질문

연구진의 연구회의를 통해 핵심질문을 구체화 하였다[표 2].

대상환자는 태변흡인증후군으로, 중재시술은 폐표면활성제 기관내 주입요법과 폐표면활성제 기관내 세정요법을 대상으로 하였고, 중재시술 제외한 일반적인 치료 시행을 비교시술로 하였다. ECMO 시술이 불가능한 상황에서는 사망가능성이 높은 환자들이 ECMO 시술이 가능한 경우 이를 통해 생존할 수 있는 기회를 갖게 됨으로써 사망에는 반영이 되지 않을 수 있기 때문에 이를 통합하여 '사망 또는 ECMO 필요 환자 수'를 주요 결과변수로 보았다.

표 2. 핵심질문의 개요

구분	핵심질문
Patients (대상환자)	태변흡인증후군(Meconium aspiration syndrome)
Intervention (중재시술)	폐표면활성제 사용 - 기관내 주입요법(surfactant bolus therapy) - 기관내 세정요법(surfactant lavage therapy)
Comparator (비교시술)	중재시술 시행을 제외한 표준 치료
Outcomes (결과변수)	1) Death or need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) 2) Mortality 3) Need for ECMO 4) Air leak (pneumothorax, pneumomediastinum, pulmonary interstitial emphysema, pneumopericardium) 5) Pneumothorax 6) Duration of mechanical ventilation 7) Duration of supplemental oxygen 8) Duration of hospital stay

3.1.2 선정/제외기준

3.1.2.1 선정기준

태변흡인증후군 환자 대상 연구로서 폐표면활성제 기관내 세정요법 또는 기관내 주입요법을 치료군으로, 이를 시행하지 않는 경우를 비교군으로 설정한 연구들을 대상으로 하였으며 언어에는 제한을 두지 않았다.

3.1.2.2 배제기준

중설, letter 등과 같이 원저가 아닌 문헌, 증례 보고, 중복 출판된 연구, 이미 ECMO를 시행 중인 환자들을 대상으로 한 연구, 생리식염수 세정 후 폐표면활성제를 투여한 연구, 폐표면활성제 세정과 기관내 주입요법을 함께 시행한 연구들은 제외하였다.

3.1.3 문헌검색 데이터베이스

3.1.3.1 주요 데이터베이스

Ovid-Medline, EMBASE, CENTRAL(Cochrane Central Register of Controlled Trials)등 주요 데이터베이스를 검색하였다. 최종 검색일은 2010년 6월 18일이었다.

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present
(<http://ovidsp.tx.ovid.com/spa/ovidweb.cgi>)
- CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
(http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_clcentral_articles_fs.html)
- EMBASE
(<http://www.embase.com>)

3.1.3.2 국내문헌

- KoreaMed (<http://www.koreamed.org>)
- 의학논문데이터베이스검색 (<http://kmbase.medic.or.kr/>)

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

- 한국교육학술정보원 (<http://www.riss4u.net>)
- DBPIA (<http://www.dbpia.co.kr>)
- Koreanstudies Information Service System (<http://kiss.kstudy.com>)

3.1.3.3 일본문헌

일본문헌은 국립정보학연구소의 GeNii 학술컨텐츠, J-STAGE (Japan Science and Technology Information Aggregator, Electronic), J-ESAT, Google 학술검색을 이용하였다. GeNii 학술컨텐츠에서는 CiNii, KAKEN, NII-DBR, JAIRO 등 5가지 데이터베이스의 통합검색이 가능하였다. 검색일은 2010년 8월 18일이었다.

- 1) GeNii (국립정보학연구소)
<http://ge.nii.ac.jp/genii/jsp/index.jsp?>
- 2) J-STAGE
(Japan Science and Technology Information Aggregator, Electronic)
http://www.jstage.jst.go.jp/browse/_journalist
- 3) J-EAST(JST english article of ST&T database)
<http://sciencelinks.jp/j-east/>
- 4) Google 학술 검색에서 일본 웹만 검색
[http://scholar.google.co.kr/scholar?as_q=胎便吸引症候群
&num=30&btnG=학술+검색](http://scholar.google.co.kr/scholar?as_q=胎便吸引症候群&num=30&btnG=학술+검색)

3.1.3.4 초록검색

- 1) Pediatric research에 출판된 초록 검색
- 2) Pediatric Academic Society meetings의 학회 초록 검색
(http://www.pas-meeting.org/2011Denver/abstract_archives.asp)

3.1.4 검색어 선정 및 문헌 검색 전략

핵심질문의 구성요소인 대상환자(patients), 대상시술(intervention)로부터 의학주제 용어(Medical Subject Heading, MeSH) 및 주요 개념어를 도출하였다. 주요 데이터베이스 검색전략은 데이터베이스에 따라 적절한 MeSH와 주요개념어를 사용하여 아래와

같이 구성하였다.

Ovid Medline (1950 to June week 2 2010)

- 1 Exp Pulmonary surfactant/
- 2 Surfactan:.mp
- 3 exp Surface-active agents/
- 4 (surfactan: adj2 lavage:).mp
- 5 bronchoalveolar lavage/
- 6 meconium aspiration syndrome/
- 7 meconium/
- 8 1 or 2 or 3 or 4
- 9 5 or 6
- 10 7 & 8
- 11 limit 10 to human

OVID-EMBASE (1980 to 2010 week 23)

- 1 Lung Surfactant/
- 2 exp Surfactant/
- 3 (surfactan: adj2 lavage:).mp.
- 4 surfactan:.mp.
- 5 Lung lavage/
- 6 meconium aspiration/
- 7 meconium/
- 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 9 6 or 7
- 10 7 and 8
- 11 limit 10 to human

CENTRAL

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

- 1 Exp Pulmonary surfactant/
- 2 Surfactan: .mp
- 3 exp Surface-active agents/
- 4 bronchoalveolar lavage/
- 5 meconium aspiration syndrome/
- 6 meconium/
- 7 1 or 2 or 3 or 4
- 8 5 or 6
- 9 7 & 8

국내 문헌 검색은 '태변', 'meconium', 'surfactant' '폐표면활성제', '계면활성제' 등의 검색어를 데이터베이스별 특성에 따라 적용하여 사용하였다.

일본 문헌 검색은 '胎便吸引', 'サーファクタント', '胎便吸引症候群', 'meconium aspiration', 'meconium', 'surfactant' 등의 검색어를 데이터베이스별 특성에 따라 적용하여 사용하였다.

Pediatric research에 출판된 초록은 최근 10년간 meeting abstracts로 올라온 문헌을 Ovid Medline에서 아래와 같은 방법으로 검색하여 내용을 검토하였다.

1. pediatric research.jn.
2. limit 1 to meeting abstracts and last 10 years

Pediatric Academic Society meetings의 학회 초록은 'meconium'과 'surfactant'를 검색어로 하여 검색하였다.

3.1.5 문헌선정

국내문헌 및 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, CENTRAL에서 일차적으로 검색된 문헌에서 중복된 문헌을 제거하고 그 다음 문헌의 제목 및 초록을 검토하여 선정·제외 기준을 따라 선별하였다. 일본문헌은 각각의 데이터베이스에서 제목과 초록을 검토하여 선정 기준에 해당하는 문헌을 간추린 뒤 중복되는 문헌을 제거하였다. Pediatric research 및 Pediatric Academic Society meetings의 초록은 검색된 결과에서 제목 및 내용을 검토하여 해당 문헌을 선정하였다. 일차적으로 제외하고 남은 문헌은 원문을 찾아서 선정 및 제외기준을 적용하여 문헌을 선정하였다. 문헌선정 과정은 QUORUM flowchart

를 이용하여 기술하였다.

3.1.6 질 평가

3.1.6.1 무작위 연구

무작위 연구는 Cochrane collaboration의 비뚤림 위험 평가도구(Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias)를 사용하였다[부록 1]. 비뚤림 위험 평가 도구는 아래와 같은 6개의 도메인으로 구성되어 있으며 각각의 항목에 대해 Yes, No, Unknown으로 평가하도록 되어 있다. Yes인 경우를 1점으로 하고 그 외의 경우는 0점으로 하여 총합점수를 산출하였다.

1. Sequence generation
무작위 배정 순서 생성의 적절성
2. Allocation concealment
배정순서 은폐의 적절성
3. Blinding of personnel and outcome assessors
배정군 또는 결과평가에 대한 눈가림
4. Incomplete outcome data
불완전한 결과 데이터
5. Selective outcome reporting
결과에 대한 선택적 보고
6. Other sources of bias
다른 비뚤림의 가능성

3.1.6.2 비무작위 연구

비무작위 연구의 질평가는 Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS)를 사용하였는데, MINORS는 아래와 같이 12가지 항목으로 이루어져 있다[부록 2]. MINORS에서는 Not reported (언급되지 않음) - 0, reported but inadequate (언급되어 있으나 부적절함) - 1, reported and adequate (언급되어 있고 적절함) - 2 으로 하여 각 연구별로 총합을 산출한다. 본 연구에서는 위의 각각의 항목에 대해 Unknown, No, Yes 로 평가하였고 Yes인 경우를

1점으로 하고 그 외의 경우는 0점으로 하여 총합점수를 산출하였다.

1. A clearly stated aim
연구목적이 분명한지
2. Inclusion of consecutive patients
환자가 연속적으로 모집되었는지
3. Prospective collection of data
자료가 전향적으로 모아졌는지
4. Endpoints appropriate to the aim of the study
연구목적에 적절한 결과변수를 제시하였는지
5. Unbiased assessment of the study endpoint
연구결과가 비돌림이 없이 평가되었는지
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study
추적기간은 적절한지
7. Loss to follow up less than 5%
추적관찰이 불가능한 환자가 5% 미만인지
8. Prospective calculation of the study size
연구 규모가 전향적으로 산출되었는지
9. An adequate control group
대조군이 적절한지
10. Contemporary groups
연구군 모집이 같은 시기에 이루어졌는지
11. Baseline equivalence of groups
연구군의 기저 상태가 유사한지
12. Adequate statistical analyses
통계분석이 적절한지

3.1.6.3 질평가 판정

논문에 대해 두 명의 평가자가 수행한 후 회의를 통해 명확하지 않은 부분에 대해 논의하였다.

3.1.7 자료의 추출

3.1.7.1 추출 내용

연구 설계 부분에서는 무작위 배정여부, 눈가림 여부, 연구국가에 대하여, 연구대상에서는 대상환자의 선정 및 제외기준, 연구 대상수 및, 치료군과 대조군의 기저 상태가 비교성이 있는지에 대해 자료를 추출하였다.

중재 시술 부분에서는 중재치료군과 대조군의 치료방법 및 병용치료에 대해 자료를 추출하였다.

결과 부분에서는 본 연구에서 보고자한 결과변수인 사망 또는 ECMO 시행 환자 수, 사망률, ECMO의 필요여부, Air leak, 기흉, 기계 환기요법 기간, 보조적 산소 투여 기간, 입원 기간 등을 정리하였다. 자료추출에 사용한 추출양식은 부록에 첨부하였다[부록 3].

3.1.7.2 추출 방식

두 명의 평가자가 각각 독립적으로 선정된 문헌을 읽고, 자료추출양식에 맞추어 추출하였다. 결과를 비교하여 일치되지 않는 부분은 논의를 통해 합의점을 도출하였다.

3.1.7.3 결과요약방법

선정문헌의 요약은 제1저자의 이름, 연구발표년도 등을 포함하여 표지자를 설정하고, 각 연구별로 연구 수행지, 연구대상, 중재시술 내용, 병용치료, 결과변수 등을 요약하였다.

3.1.8 분석방법

폐표면활성제 기관내 주입요법과 세정요법에 대해 각각 대조군에 대해 비교분석을 수행하였는데, 결과변수 값의 통합추정량을 산출하였다.

통계적 모델에 대한 일반적 원칙은 고정효과모형(fixed effect model)을 기본으로 하여 분석하였고, 군 간 효과차이의 통계적 유의성은 일반적으로 유의수준 5%에서 언급하였다. 이질성은 숲그림(forest plot)을 통해 신뢰구간 및 효과 추정치에 공통적인 부분이 있는지 시각적으로 확인하였고, I²을 통하여 이질성의 정도를 정량적으로 확인하였다. 출판 비돌림은 에거의 검정법(Egger's test) 및 깔때기그림(funnel plot)을 이용하여 평가하였다. 각 평가변수에 대한 구체적 분석방법은 아래와 같다.

3.1.8.1 Death or need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

전체 대상자 수 중 사망한 환자 또는 ECMO가 필요했던 환자(Event/Total)를 각 군에서 정리하여 분석을 수행하였다. RR(risk ratio)을 측정치로 하여 통합분석을 수행하였다.

3.1.8.2 Mortality

전체 대상자 수 중 사망 환자(Event/Total)를 각 군에서 정리하여 분석을 수행하였다. RR을 측정치로 하여 통합분석을 수행하였다.

3.1.8.3 Need for ECMO

전체 대상자 수 중 ECMO가 필요했던 환자(Event/Total)를 각 군에서 정리하여 분석을 수행하였다. RR를 측정치로 하여 통합분석을 수행하였다.

3.1.8.4 Air leak

전체 대상자 수 중 Air leak (pneumothorax, pneumomediastinum, pulmonary interstitial emphysema, pneumopericardium)가 발생한 환자(Event/Total)를 각 군에서 정리하여 분석을 수행하였다. RR을 측정치로 하여 통합분석을 수행하였다.

3.1.8.5 Pneumothorax

전체 대상자 수 중 pneumothorax가 발생한 환자(Event/Total)를 각 군에서 정리하여 분석을 수행하였다. RR을 측정치로 하여 통합분석을 수행하였다.

3.1.8.6 Duration of mechanical ventilation

인공환기요법이 필요했던 기간을 mean(standard deviation)으로 정리하였고, 이들의 weighted mean difference를 이용하여 통합 분석을 수행하였다.

3.1.8.7 Duration of supplemental oxygen

산소요법이 필요했던 기간을 mean(standard deviation)으로 정리하였고, 이들의

weighted mean difference를 이용하여 통합 분석을 수행하였다.

3.1.8.8 Duration of hospital stay

입원기간을 mean(standard deviation)으로 정리하였고, 이들의 weighted mean difference를 이용하여 통합 분석을 수행하였다.

3.1.8.9 태변흡인증후군의 중증도에 따른 분석

태변흡인증후군의 중증도의 지표로 기저상태의 산소화 지표(oxygen index, OI)를 삼고, 이 값이 결과에 미치는 영향에 대해 메타회귀분석을 시행하였다.

3.1.8.10 폐표면활성제 투여 시기에 따른 분석

폐표면활성제 투여 시점에 따라 효과가 차이가 있는지 살펴보고자 하였다. 연구의 특성에 따라 군을 나누어 통합 분석을 수행하였다.

3.2 국내현황 연구

3.2.1 자료원 및 분석대상

태변흡인증후군을 가진 환자에 대한 국내 현황을 파악하기 위하여 건강보험심사평가원에서 제공한 요양기관 청구자료 중 요양개시일을 기준으로 2007년 1월 1일부터 2009년 12월 31일까지의 심사결정자료를 이용하였다. 건강보험과 보훈을 제외한 의료급여에 대한 자료를 포함하였으며 서면청구와 포괄수가제 청구는 포함되지 않았다.

주상병과 부상병 전체 중에서 태변의 신생아 흡입에 대한 상병코드(ICD-10, P24.0)를 가지는 환자들을 대상으로 하였으며 본 연구에서 대상으로 하는 태변흡인증후군은 출생 직후 발생하는 문제이므로 연령은 생후 28일 미만으로 한정하였다. 주민등록번호를 이용하여 또는 아직 주민등록번호가 없는 경우 생일, 성별, 이름을 조합하여 생성된 개인식별 대체키를 제공받아 환자를 구분하였다.

3.2.2 분석방법

통계 프로그램은 SAS 9.2를 사용하였으며 아래 항목들에 대해 분석하였다.

3.2.2.1 태변흡인증후군 환자 가운데 인공환기요법을 받은 환자

주상병과 부상병 전체에서 태변의 신생아 흡인을 상병코드로 가지는 생후 28일 미만의 환자 중에서 진료상세내역에 인공호흡기 치료(시술코드, M5850[인공호흡-3시간까지], M5857[인공호흡-3시간을 초과하여 8시간까지], M5858[인공호흡-8시간 초과 1일당])를 받은 환자에 대하여 전체연도(2007년-2009년)와 연도별에 대한 환자 수, 성별분포를 산출 후, 건강보험관리공단의 의료보장 적용인구 자료를 이용하여 전체 인구 중 분율을 구하였다. 건강보험관리공단의 의료보장 적용인구 중 신생아는 465813명(남 239952, 여 225861), 2008년은 440706명(남 227207, 여 213499), 2009년은 424446명(남 218857, 여 205589)이었다. 카이 제곱 검정을 통해 연도별 분포의 차이에 대한 통계적 유의성을 확인하였다.

3.2.2.2 폐표면활성제 사용의 비용추계

현재 뚜렷한 폐표면활성제 투여의 적응증은 확립되어 있지 않으나 대부분의 연구들에서 초기 산소화지수가 평균 15-35인 태변흡인증후군 환자를 대상으로 하여 폐표면활성제를 투여하였다. 건강보험심사평가원의 청구자료에서는 산소화지수와 같은 호흡기 관련 지표 값을 확인할 수 없고, 일반적으로 태변흡인증후군이 중증일수록 더 오랜 기간 인공환기요법이 필요할 것이므로 본 연구에서는 인공환기요법 기간을 중증도를 나타내는 대리지표로 보았다. 전체 태변흡인증후군 환자에서 M5858(인공호흡; 8시간 초과 1일당)이 청구된 기간의 분포를 살펴보았을 때 기간의 중앙값은 3일이었다. 인공호흡 치료가 필요했던 환자 가운데 중증도가 상위 50%이상인 환자들만 폐표면활성제 치료의 대상이 될 것으로 가정하여, 청구기호 M5858이 3번 이상 청구된 환자에 대해 SAS 9.2를 사용하여 연도별 분포 및 연평균 환자 수를 산출하였다.

국내에 허가된 폐표면활성제 1 vial 당 상한금액은 54만원 ~ 89만원이므로 폐표면활성제의 가격을 75만원으로 가정하였다[표 1]. 이를 이용하여 필요한 폐표면활성제의 예상 비용을 (1 인당 필요한 폐표면활성제 양) * (폐표면활성제 가격) 으로 산출한 후, 예상 연간 폐표면활성제 비용을 아래와 같이 산출하였다.

예상 연간 폐표면활성제 비용(원/1년)

= 폐표면활성제의 비용 * 인공호흡치료가 3일 이상 청구된 환자수

3.2.2.3 폐표면활성제의 예상 효과

현재 태변흡인증후군에서 폐표면활성제에 대한 요양급여가 인정되고 있지 않아 건강보험심사평가원의 청구자료를 통해 폐표면활성제 사용 여부에 따른 결과를 확인할 수 없었다. 따라서, 체계적 문헌고찰을 통해 확인된 폐표면활성제 사용군과 비사용군을 비교한 연구들을 대상으로 메타분석을 시행하여 폐표면활성제 사용여부에 따른 ECMO 필요 환자 수 및 사망률의 위험차(risk difference)를 추정하였다. ECMO 가용 여부가 사망률에 영향을 미칠 수 있으므로 위험차 값을 산출할 때에는 ECMO 시술이 가능하지 않았던 연구들의 결과를 이용하였다. 폐표면활성제 기관내 주입요법과 세정요법 각각에 대한 NNT (number needed to treat)는 $1 / (1 - \text{위험차})$ 로 산출하였다. 이를 이용하여 한 명의 ECMO 필요 또는 사망을 줄이기 위해 필요한 폐표면활성제의 비용을 (1인당 필요한 폐표면활성제의 비용)*NNT 로 추산하였다.

한편, 폐표면활성제 기관내 주입요법과 세정요법에 대한 무작위배정연구를 모두 통합하여

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

메타분석을 통해 사망률 및 ECMO 필요 환자 수에 대한 위험차를 구하였다. 이 위험차 산출에 포함된 연구들의 대상환자들의 중증도와 건강보험심사평가원자료의 태변흡인증후군의 진단이 있고 3일 이상 인공환기요법으로 청구된 환자들의 중증도가 유사할 것으로 가정하여, 폐표면활성제를 사용할 경우 감소할 사망 또는 ECMO가 필요한 중증호흡부전 환자의 수(=전체환자/NNT)를 추정하였다.

4. 연구결과

4.1 체계적 문헌고찰

4.1.1 문헌선정

전자문헌검색을 통해 검색된 문헌은 국외에서 MEDLINE 199건, EMBASE 238건, Cochrane Central Register of Controlled Trial (CENTRAL) 10건이었고, 국내데이터베이스에서 KMBase 10건, KoreaMed 9건, RISS 4건으로 총 470건의 문헌 중에 문헌관리 프로그램 및 수작업을 통하여 중복문헌 111개를 제외한 후 남은 문헌은 359건이었다. 선정 및 배제기준에 따라 일차로 제목 및 초록을 통해 342건이 제외되었고 나머지 17개는 원문검토가 필요하였다.

일본문헌 검색 결과, 원문 검토가 필요한 관련된 문헌은 모두 2건이었다. Pediatric academic society의 meeting abstract 검색 결과 44개의 초록이 검색되었고, 이 가운데 관련된 초록은 2건이었다. Pediatric research journal에서는 최근 10년간 meeting abstract로 415개가 있었는데, 제목에서 396개 문헌을 제외시켰고 나머지 19개 문헌의 내용을 확인한 결과 태변흡인증후군 환자를 대상으로 한 초록이 3건 있었으나 두건은 폐표면활성제 투여에 관한 연구가 아니었다. 나머지 한 개의 문헌은 폐표면활성제 기관내 주입요법에 관한 것으로 pediatric academic society에서 찾은 초록에서와 같은 연구자가, 동일하게 비슷한 시기에 multicenter randomized study로 보고하였는데, 대상 환자수나 결과값이 구체적인 수치로 제시되어 있지 않아 정확한 판단은 어려우나 위와 동일한 연구였을 것으로 추정된다. 한편, 검색된 문헌들의 참고 문헌 가운데 가능성 있는 문헌 2건이 검토가 필요한 문헌으로 추가되었다.

위와 같은 과정을 통해 선별된 23건의 문헌 가운데 한 문헌은 conference proceeding에 실린 문헌으로 원문을 확인할 수 없어 저자에게 연락을 취해보고자 하였으나 저자 사망으로 인해 자료를 구할 수 없었다. 나머지 문헌들에 대해 원문을 검토한 결과 무작위배정연구가 아닌 연구(Commentary 또는 systematic review protocol, 환자군 연구), ECMO 중인 환자를 대상으로 한 연구, 생리식염수 세정요법 후 폐표면활성제 기관내 주입요법을 시행한 연구, 폐표면활성제 기관내 세정요법 후 기관내 주입요법 시행을 중재기술로 한 연구, 폐표면활성제 기관내 세정요법에서 세정액의 부피를 다르게 하여 비교한 연구 등 모두 9건의 연구를 제외하였다[부록 4]. 최종적으로 선정된 14건의 연구 가운데, 폐표면활성제 기관내 주입요법에 대한 연구가 4개, 폐표면활성제 기관내 세정요법에 관한 연구가 10개였다[부록 5]. 위의 문헌 선정 과정을 아래 그림으로 정리하였

4.1.2 선정된 문헌의 개요

폐표면활성제 기관내 주입요법에 대한 연구 4건과 폐표면활성제 기관내 세정요법에 관한 연구 10건, 모두 14건의 선정된 문헌의 개요에 대해 표로 정리하였다[표 3].

기관내 주입요법에 관한 연구는 4건 모두 무작위배정연구였으며 한 건은 초록으로만 발표되었으나 기존의 Cochrane 체계적인 문헌고찰(EI Shahed AI, 2007)에 저자로부터 받은 자료가 보고되어 있어 이를 분석에 이용하였다. 또 한 건은 태변흡인증후군 환자를 포함한 신생아 호흡부전의 자료가 모두 통합되어 발표되어 있었는데, 그 가운데 태변흡인증후군 환자에 대한 자료는 마찬가지로 기존의 체계적 문헌고찰(EI Shahed AI, 2007)에 저자로부터 얻은 자료가 보고되어 있어 이를 이용하였다. 세정요법에 관한 연구 중 무작위배정연구가 2건, 과거대조군과 비교한 연구가 5건, 나머지 3건은 비슷한 시기의 환자들을 대조군으로 한 비무작위배정연구였다. 세정요법에 관한 무작위배정연구 2건 가운데 하나는 문헌 검색 당시에는 초록만 검색되었으나 이후에 출판이 되어 본 연구에서는 출판된 문헌을 분석에 포함시켰다(Dargaville, 2011).

모든 연구에서 호흡곤란을 동반한 태변흡인증후군 환자를 대상으로 하였으며 Wiswell 2002을 제외하고 모든 연구들에서 대상환자의 평균 산소화 지표(oxygen index, OI)가 15 이상이었다. 폐표면활성제 기관내 주입요법 또는 세정요법을 대부분의 환자에 있어 생후 12시간 이내에 시행한 연구는 Findlay 1996, Maturana 2005, Chang 2003, Kawano 1999, Lam 1999, Salvia-Roiges 2004, Kowalska 2002 등이었다.

폐표면활성제의 기관내 주입요법으로는 체중 1 kg 당 150~400 mg의 폐표면활성제를 투여하였고, 세정요법에서는 일반적으로 폐표면활성제를 5 mg/ml로 희석하여 체중 1 kg당 50~150 mg 사용하였다. 선정된 문헌의 대조군은 한 연구(Schlösser 2001)에서만 일부 환자에서 식염수 세정을 시행하였고 나머지는 폐표면활성제 기관내 주입요법 또는 세정요법을 제외한 일반적인 치료를 동일하게 시행하였다. 한편, Wiswell 2002, Dargaville 2011, Dargaville 2007, Kawano 1999 등의 연구에서는 폐표면활성제 기관내 세정요법군과 대조군의 일부환자에서 폐표면활성제 기관내 주입요법을 시행하였다.

무작위대조연구들에서는 필요에 따라 대상환자들에게 고빈도호흡기(High frequency ventilation) 또는 iNO(inhaled NO)를 사용하였다. 비무작위연구들 중 같은 시기의 대조군을 사용한 연구들에서도 고빈도호흡기와 iNO가 모두 사용 가능하였다. 과거대조군을

사용한 연구 중 한 연구(Salvia-Roiges 2004)에서는 iNO만 사용 가능하였고 나머지는 한 연구(Kawano 1999)에서는 대조군에서는 iNO사용이 불가능하였고 고빈도호흡기도 기능이 더 떨어진 것으로 기술하였다. 세 연구(Lee 2008, Lam 1999, Kowalska 2002)에서는 두 치료의 가용여부에 대한 기술이 없었다.

표 3. 선정 문헌의 개요- 폐표면활성제 기관내 주입요법

Study	Study design	Baseline OI (i / c)	Timing of surfactant Tx after birth	Surfactant dose	ECMO availability	Use of HFV	Use of iNO
Findlay et al. 1996	RCT	23.7/21.2	< 6 hrs	150 mg/kg repeated at 6 hr interval (max. 4, if needed)	Yes	Yes	Not reported
Chinese collab. 2005	RCT	19.1/19.9	< 36 hrs	200 -200 -100 -100 mg/kg at 6-12 hr interval (if needed)	No	Not reported	Not reported
Lotze et al. 1998	RCT	25/25	< 120 hrs	100 mg/kg repeated at 6 hr interval (x4)	Yes	Yes	Not reported
Maturana et al. 2005	RCT	16.7/17.4	< 12 hrs	150 mg/kg repeated at 6 hr interval(x3)	Not reported	Not reported	Not reported

i = intervention group; c = control group; HFV = high frequency ventilation; iNO = inhaled nitric oxide; RCT = randomized-controlled study.

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

표 4. 선정 문헌의 개요- 폐표면활성제 기관내 세정요법

Study	Study design	Study population (treatment year, number of subjects)	Baseline OI (i / c)	Mean Timing of lavage (hr after birth)	Total lavage volume	Aliquot volume	Lavage fluid concentration	ECMO	Use of HFV (i , c)	Use of iNO (i , c)
Wiswell et al. 2002	RCT	(i) n=15 (c) n=7	Average 12	14~15	48 mL/kg	8 mL/kg	Lucinactant 2.5~10 mg/mL	Available	Yes	Yes
Dargaville et al. 2011	RCT	(i) n=31 (c) n=35	Average 25	14	30 mL/kg	15 mL/kg	Beractant 5 mg/mL	Available in some centers	Yes	Yes
Dargaville et al. 2007	NRS	(i) 1999-2002, n=8 (c) 1997-2003, n=34 Concurrent control	40 / 34	29.5	9~30 mL/kg	3~15 mL/kg	Beractant 5 mg/mL	Available	Yes (100%)	Yes (88%/71%)
Chang et al. 2003	NRS	(i) 2000-2002, n=12 (c) 2000-2002, n=10 Concurrent control	32.5 / 31.4	4~5	6~7 mL/kg or 12-14 mL/kg	2 mL	Beractant 10 mg/mL or 5 mg/mL	Not reported	Yes (100%)	Yes (42% / 90%)
Schlösser et al. 2002a	NRS	(i) 1987-1998, n=11 (c) 1987-1998, n=7 Concurrent control	22 / 15.8	Not reported	20 mL	5 mL	Beractant 5mg/mL	Available	Yes (18%,14%)	Yes (55%,71%)
Kawano et al. 1999	NRS	(i) 1992-1997, n=17 (c) 1987-1992, n=17 Historical control	Not reported	6.3	약 7~10 mL/kg	약 2~3 mL/kg	6 mg/mL	Available in some patients	Yes	(i) Yes (since 1993) (c) No

Study	Study design	Study population (treatment year, number of subjects)	Baseline OI (i / c)	Mean Timing of lavage (hr after birth)	Total lavage volume	Aliquot volume	Lavage fluid concentration	ECMO	Use of HFV (i , c)	Use of iNO (i , c)
Lee et al. 2008	NRS	(i) 2006-2007 , n=7 (c) 2005-2006, n=8 Historical control	16.9 / 15.3	10.35	20 mL/kg	2.5 mL/kg	Beractant 5.3mg/mL	Not reported	Not reported	Not reported
Lam et al. 1999	NRS	(i) 1996-1997, n=6 (c) 1994-1995, n=6 Historical control	18.4 / 20.9	3	15 mL/kg	2 mL	Beractant 5 mg/mL	Unavailable	Not reported	Not reported
Salvia-Roiges et al. 2004	NRS	(i) 1997-2000, n=7 (c) 1996-1997, n=6 Historical control	31.0 / 27.2	(i) 5 (2-6) (ii) 6 (5~8)	15 mL/kg	3.75 mL/kg	Beractant 5 mg/mL	Not reported	No	Yes
Kowalska et al. 2002	NRS	(i) 1998-2000, n=11 (c) 1995-1997, n=11 Historical control	19.5/ 22.4	< 6	15 mL/kg	Not reported	Beractant 5 mg/mL	Not reported	Not reported	Not reported

i = intervention group; c = control group; OI = oxygen index; HFV = high frequency ventilation; iNO = inhaled nitric oxide; RCT = randomized-controlled study; NRS = non-randomized study.

4.1.3 문헌의 질 평가

포함된 문헌의 질 평가는 무작위연구와 비무작위연구를 구분하여 항목 별 판단 기준에 근거하여 이루어졌다. 각각의 평가 항목에 대해 연구자는 Yes, No, Unclear 중 하나로 판단하고 Yes라고 판단된 항목의 수를 더하여 문헌의 질 평가 점수를 도출하였다.

4.1.3.1 무작위배정연구

질평가 결과는 아래 표에 정리하였다[표 4]. Maturana의 연구는 초록으로만 보고되었는데 Cochrane 체계적 문헌고찰(EI Shahed AI, 2007)에서 저자로부터 데이터를 받아 인용한 내용과 환자 수 및 결과값에서 조금씩 차이를 보여 연구가 체계적인 계획에 따라 수행되지 않았을 가능성이 있어 다른 비돌림의 가능성이 있다고 보았다.

표 5. 무작위연구 문헌의 질 평가 결과

	기관내 주입요법				세정요법	
	Findlay 1996	Chinese 2005	Lotze 1998	Maturana 2005	Wiswell 2002	Dargaville 2010
Adequate sequence generation?	U	Y	Y	U	U	Y
Allocation concealment?	U	Y	Y	Y	U	Y
Blinding (Objective outcomes)?	Y	N	Y	Y	N	N
Incomplete outcome data addressed?	Y	Y	Y	U	Y	Y
Free of selective reporting?	U	U	U	U	U	Y
Free of other bias?	Y	Y	Y	U	N	Y
Score	3/6	4/6	5/6	2/6	1/6	5/6

Y=Yes, N=No, U=Unclear(Don't Know)

4.1.3.2 비무작위배정연구

비무작위배정연구의 질평가 결과를 아래 표에 정리하였다[표 5]. 모든 연구가 태변흡인 증후군에서 폐표면활성제의 효과를 확인하기 위한 연구로 연구 목적이 분명하였다. 대부분의 연구들이 그 기간에 선정기준에 해당하는 환자를 모두 포함시켰다고 명시하였으며 두 연구에서는 모두 포함시켰다고 별도로 명시가 되어 있지는 않지만, 연구기간 동안 선정기준

에 해당하는 모든 환자를 포함시킨 것으로 판단하였다. 두 군의 자료를 모두 전향적으로 수집한 연구는 없었다. 모든 연구들에서 결과변수들은 연구목적에 적절하였다고 평가되나, 폐표면활성제 투여군인지 대조군인지 아는 상태에서 연구 결과가 평가되었으므로 비뚤림의 가능성이 있다고 보았다. 결과(outcome)들이 모두 환자가 퇴원하는 시점에서 평가가 가능하였기에 추적관찰기간은 충분하고 추적관찰이 불가능한 환자는 없었다고 보았다[그림 2]. 연구에 필요한 환자 수를 전향적으로 산출한 연구는 없었다. 모든 연구들에서 대조군에 대해서는 시술군에서 사용된 폐표면활성제세정요법 또는 기관내 주입요법을 제외한 모든 가능한 표준치료를 동일하게 시행하였다고 하였다. 그러나 신생아의 중환자실 관리 및 치료가 계속해서 발전되어 왔음을 고려하면 과거 대조군을 사용한 다섯 건의 연구에서 대조군의 표준치료와 현재 세정요법군의 표준치료 사이에 내용과 질에 있어 차이가 없을 수 없다고 생각되며, 이는 비뚤림을 가져올 요인으로 작용할 수 있을 것으로 생각된다. 한편, 폐표면세정요법을 시행한 환자들과 같은 시기의 환자들(concurrent control)을 대조군으로 한 세 건의 연구에서 대조군 선정은 한 건은 선정 방법이 기술되어 있지 않았고 나머지는 환자 부모의 동의 여부 또는 주임의사의 결정에 의해 이루어졌다. 이 세 연구들에서도 선택비뚤림의 가능성이 높다고 생각된다. 군간의 기저 상태가 유사한가에 대해서는 Schlösser 2002 연구와 Dargavile 2007 연구에서는 폐표면활성제 기관내 세정요법군에서 초기 산소화 지수가 더 높아 기저의 상태가 더 나빴던 것으로 생각된다. 결과값을 그대로 제시한 연구들도 있고 두 간의 평균 비교 또는 빈도 분석을 시행한 연구들이 있는데, 모두 적절하게 제시한 것으로 평가되었다.

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

표 6. 비무작위연구 문헌의 질 평가 결과

	Dargaville 2007	Chang 2003	Schlsseer 2001	Kawano 1999	Lee 2008	Lam 1999	Salvia- Roiges 2004	Kowalska 2002
A clearly stated aim	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Inclusion of consecutive patients	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Prospective collection of data	N	N	N	N	N	Y	N	N
Endpoints appropriate to the aim of the study	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Unbiased assessment of the study endpoint	N	N	N	N	N	N	N	N
Follow-up period appropriate to the aim of the study	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Loss to follow up less than 5%	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Prospective calculation of the study size	N	N	N	N	N	N	N	N
An adequate control group	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Contemporary groups	Y	Y	Y	N	N	N	N	N
Baseline equivalence of groups	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y
Adequate statistical analyses	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Score	8/12	9/12	8/12	8/12	8/12	9/12	8/12	8/12

Y=Yes, N=No, U=Unclear(Don't Know)

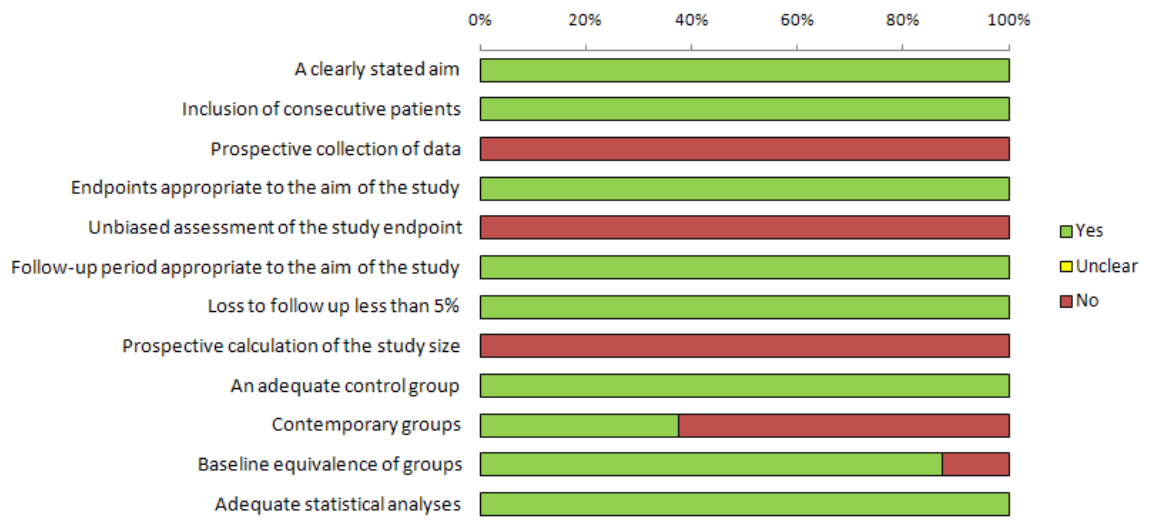


그림 2. 질평가 결과 요약

4.1.4 분석결과

4.1.4.1 Death or Treatment with ECMO

각 연구에서 ECMO가 필요했거나 사망한 환자 수를 결과변수로 하여 분석하였다. 사망 또는 ECMO 치료를 받은 환자수를 파악하기 위해서는 ECMO 치료를 받은 후 사망한 환자 수에 대한 자료가 필요하다. Lotze의 연구를 제외한 나머지 연구들에서는 이에 대해 파악이 가능하였으나 Lotze 1998 연구는 ECMO 이후 사망한 환자의 수를 확인할 수가 없어 저자에게 우편으로 문의를 하였으나 회신이 없어 분석에서 제외되었다.

폐표면활성제 기관내 주입요법의 경우, 앞서 언급한 바와 같이 대상 연구가 모두 무작위 배정연구였는데, ECMO가 필요했거나 사망한 환자 수에 대한 메타분석 결과 RR 0.47(95%CI 0.19, 1.16)로 폐표면활성제 기관내 주입요법의 효과는 유의하지 않았다 [그림 3].

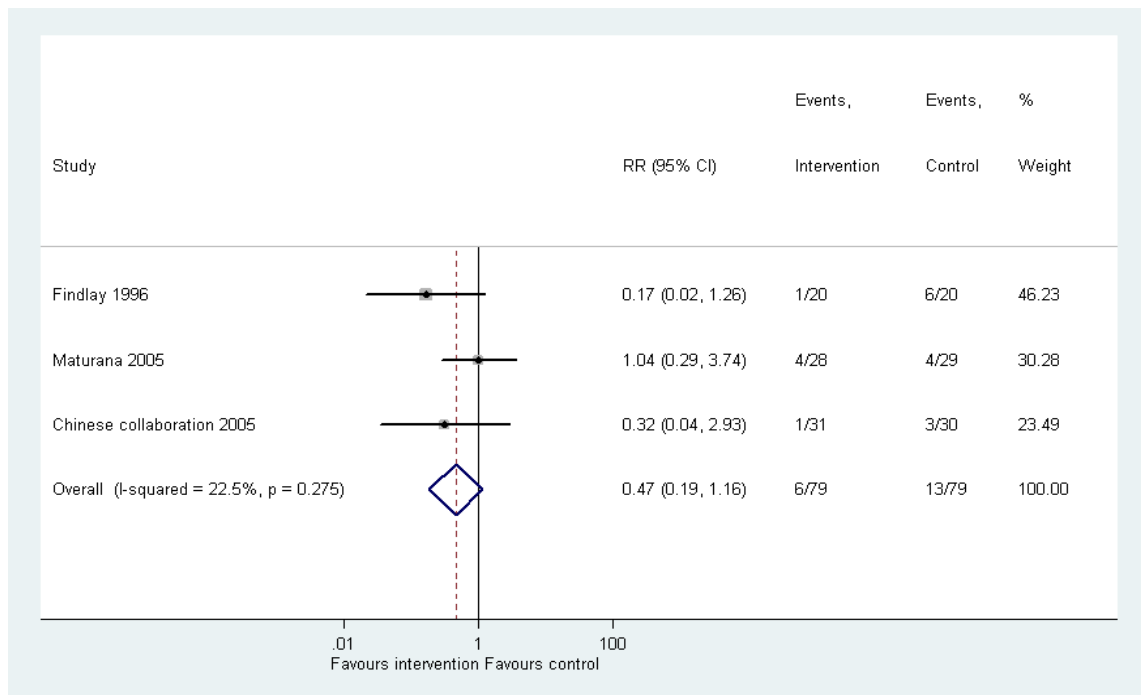


그림 3. Death or need for ECMO - surfactant bolus therapy

폐표면활성제 기관내 세정요법의 경우, Schlössser 등의 연구를 제외하고 모든 연구에서 세정요법의 효과가 좋은 방향으로 나타났다. 무작위배정연구의 메타분석결과 RR은 0.34(95%CI 0.11, 0.99)이었고, 비무작위배정연구의 경우 통합하여 분석하였을 때

RR 0.35(95%CI 0.13, 0.94)로, 폐표면활성제 기관내 세정요법이 사망 또는 ECMO 사용을 유의하게 줄이는 것으로 나타났다. 문헌간의 이질성이 통계적으로 유의한 것을 확인할 수는 없었다[그림 4].

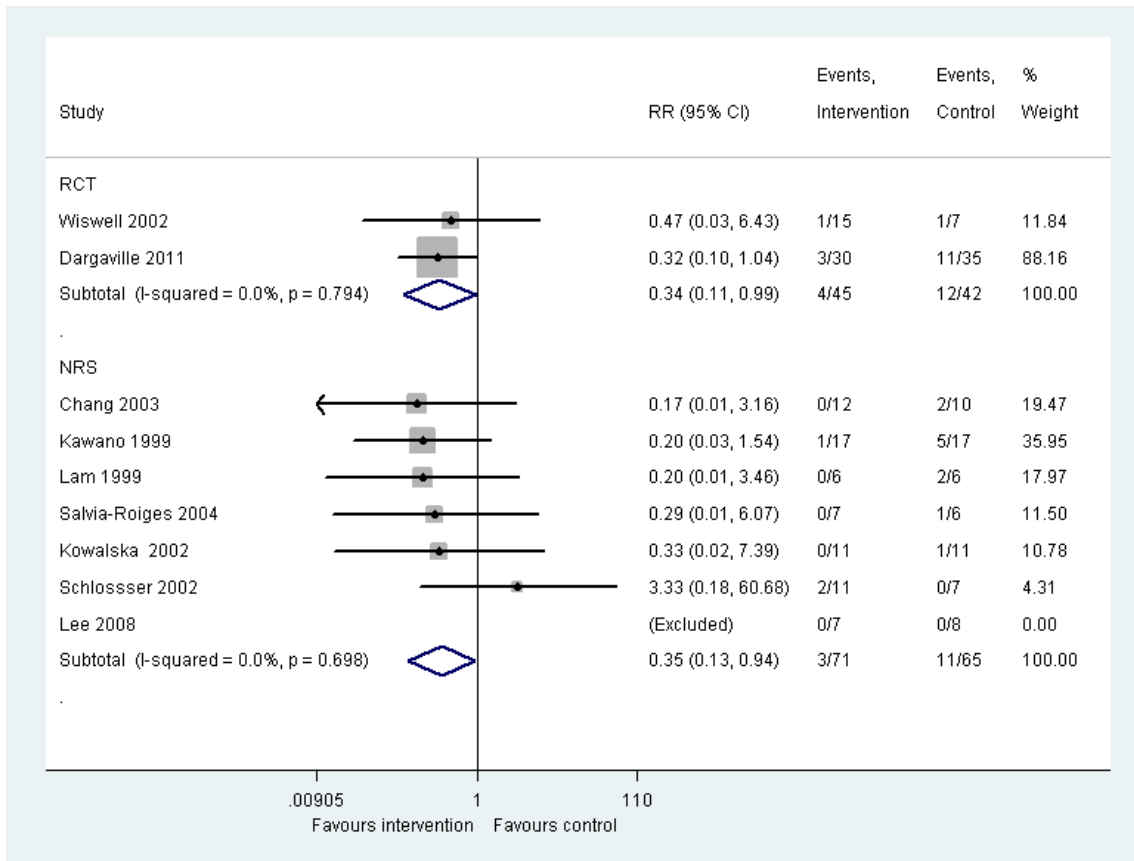


그림 4. Death or need for ECMO - surfactant lavage therapy

위의 두 폐표면활성제 사용방법을 모두 통합하여 분석하였을 때 무작위배정연구의 경우 RR 0.40(95%CI 0.20, 0.81)로, 폐표면활성제의 사용이 사망 또는 ECMO 필요 환자를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다[그림 5].

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

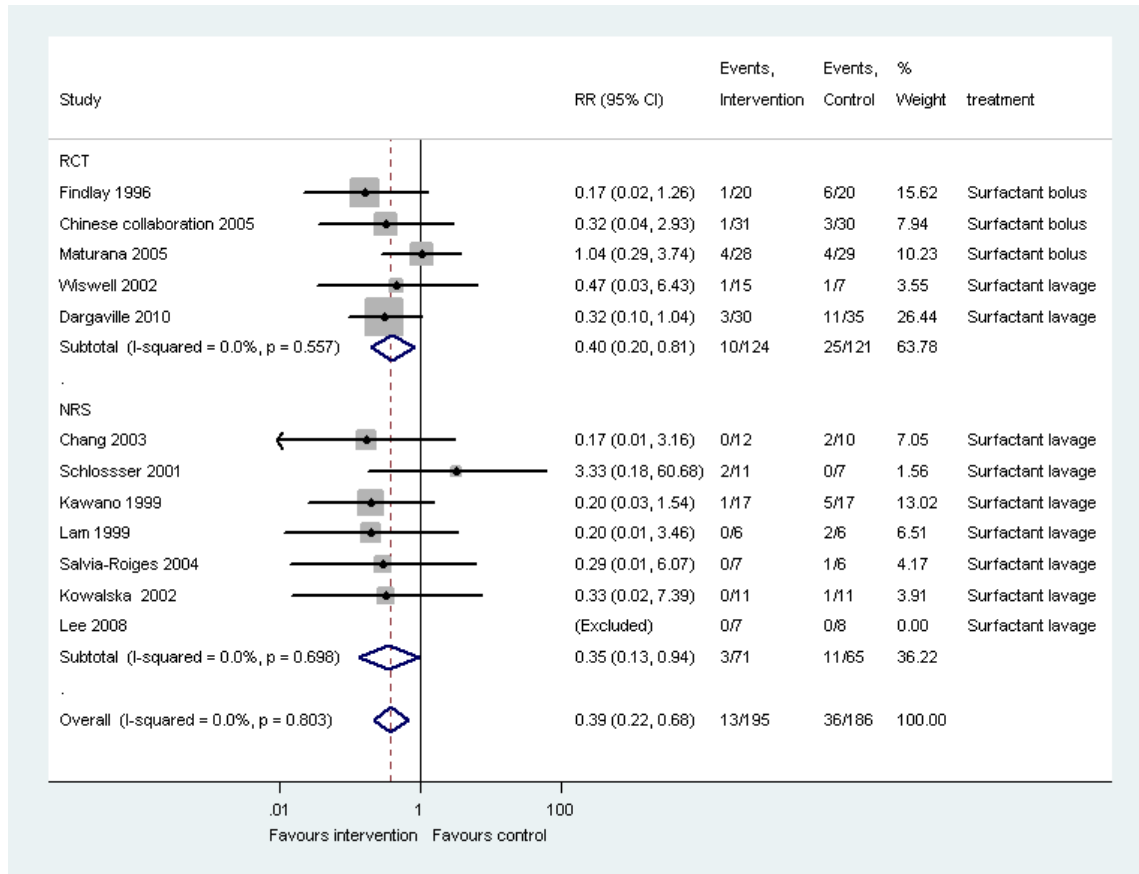


그림 5. Death or need for ECMO (overall)

4.1.4.2 Mortality

폐표면활성제 기관내 주입요법의 경우 Lotze 등의 연구에서는 대조군의 사망률이 더 낮은 경향을 보이고 Chinese collaboration group의 연구에서는 치료군의 사망률이 더 낮은 경향을 보였다[그림 6]. 폐표면활성제의 효과에 있어서 기관내 주입요법의 시작 시점의 중요성을 고려할 때, Lotze 등의 연구는 폐표면활성제 투여시작 시점이 생후 120시간 이내로 다른 연구들에 비해 투여시작 시점이 매우 늦은 편으로 이러한 점이 연구결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다고 생각된다.

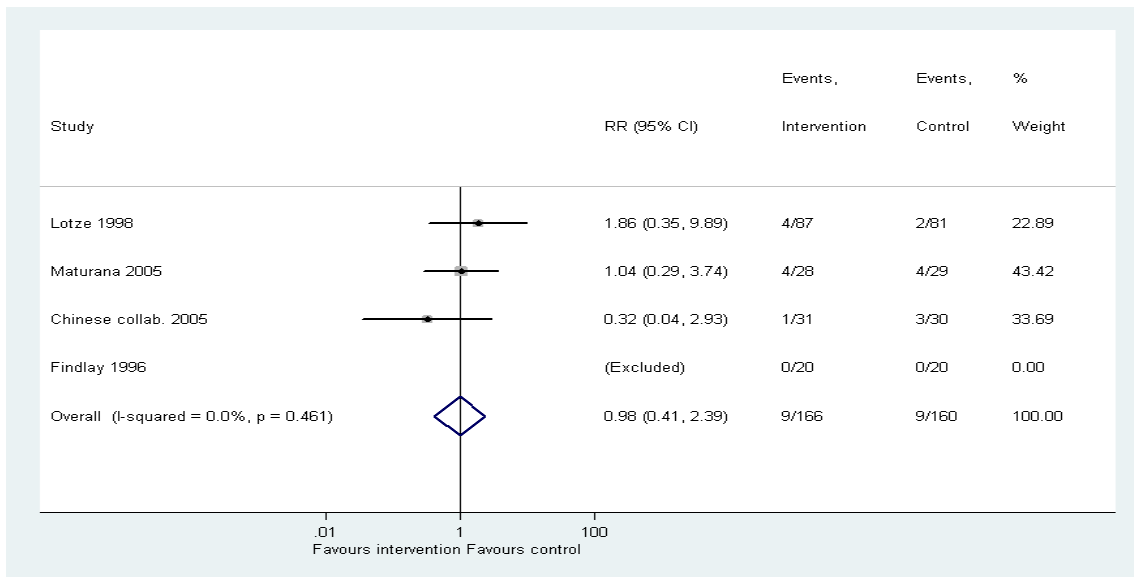


그림 6. Mortality - surfactant bolus therapy

폐표면활성제 기관내 세정요법에서 무작위배정연구에 대해 메타분석 결과 RR 0.44 (95%CI 0.13, 1.50)이었고, 비무작위배정연구도 비슷한 결과를 보였다[그림 7].

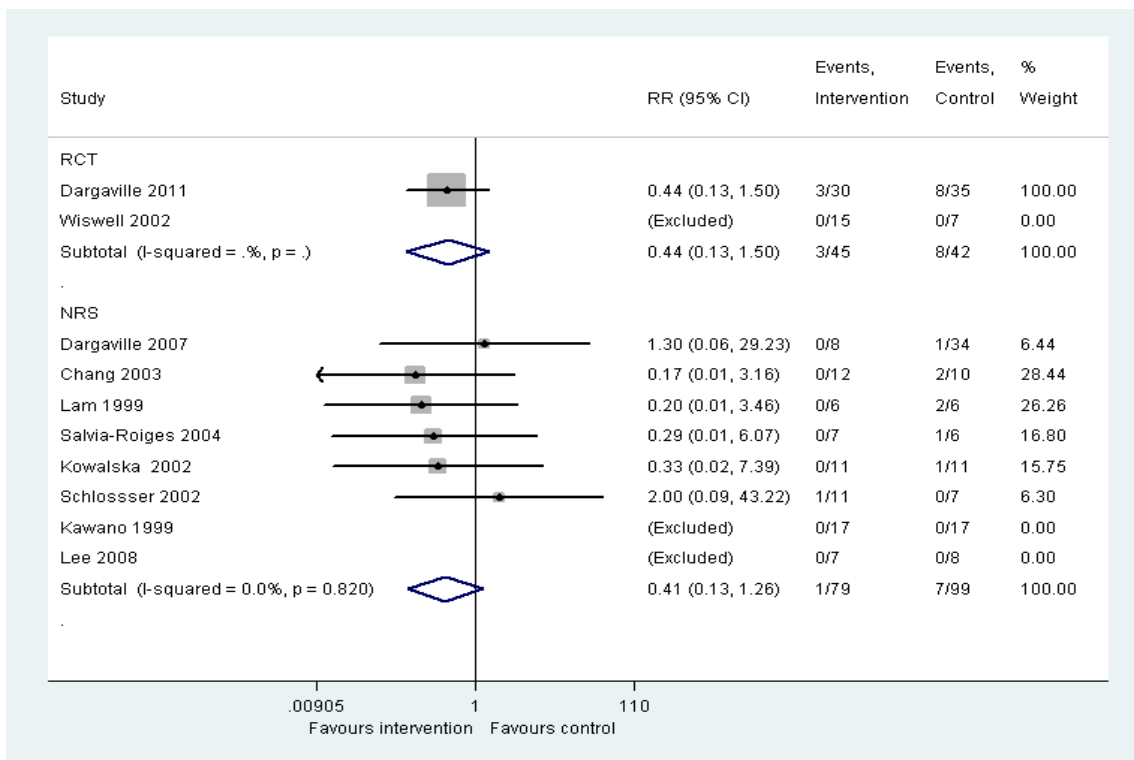


그림 7. Mortality - surfactant lavage therapy

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

위의 두 폐표면활성제 사용방법을 모두 통합하여 분석하였을 때에도 무작위배정연구의 경우 RR 0.74(95%CI 0.36, 1.51)로 유의하지 않은 결과를 보였다[그림 8].

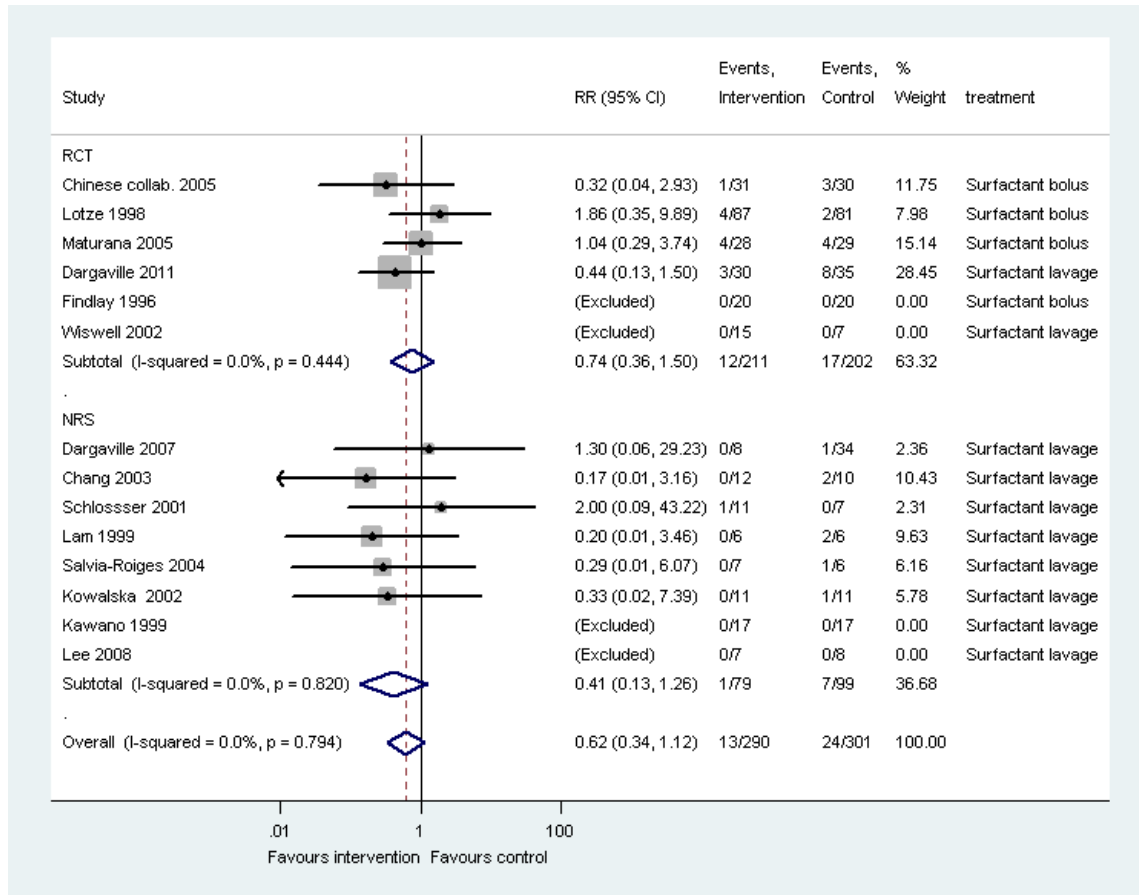


그림 8. Mortality (overall)

ECMO 사용 여부가 사망에 영향을 미칠 것이므로 ECMO 가용성에 따라 연구를 나누어 분석하였다. Dargaville 2011의 연구의 경우 일부 기관에서는 ECMO를 할 수 있었고 일부 기관에서는 불가능하여, 이를 나누어 분석하였다. 세정요법에 관한 비무작위배정연구들 중 일부 연구들은 ECMO 가용여부에 대한 언급이 없었으나 정상상 ECMO 사용이 불가하였던 것으로 판단하였다. 무작위배정연구들 가운데 ECMO가 가능하였던 연구들(RR 1.59[95%CI 0.47, 5.41])에 비해 ECMO가 가능하지 않았던 연구들(RR 0.48 [95%CI 0.19, 1.21])에서 폐표면활성제의 사용이 사망을 더 많이 낮추는 경향이 관찰되었다[그림 9, 10].

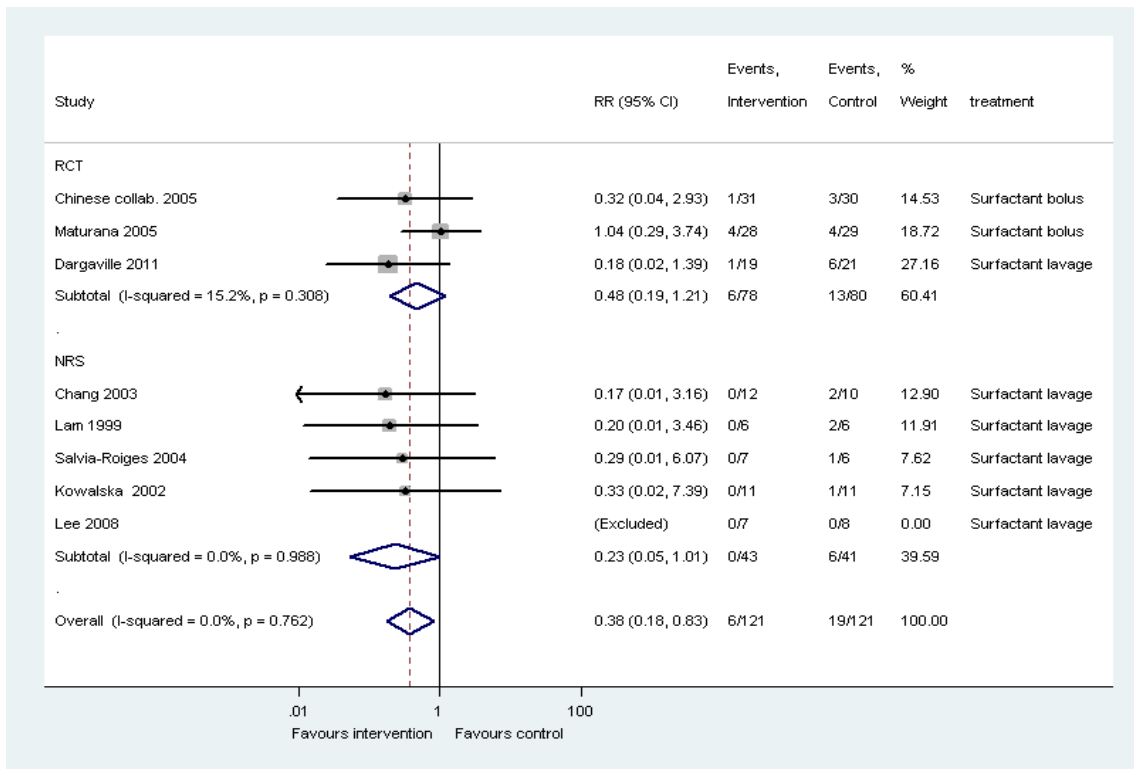


그림 9. Mortality (overall) - ECMO unavailable

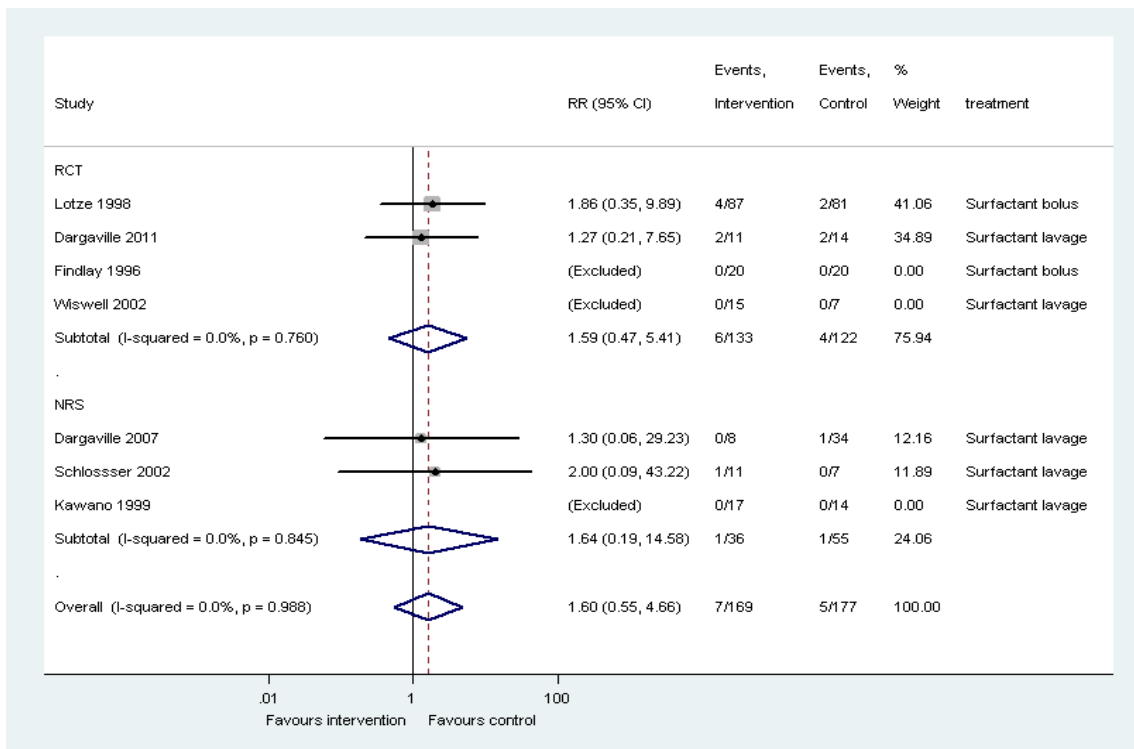


그림 10. Mortality (overall) - ECMO available

4.1.4.3 Need for ECMO

폐표면활성제 기관내 주입요법의 경우 두 연구에서 ECMO가 필요했던 환자 수를 보고 하였는데, 메타분석 결과 RR은 0.64(95%CI 0.46, 0.91)로 폐표면활성제 기관내 주입요법의 효과가 유의하게 나타났다[그림 11].

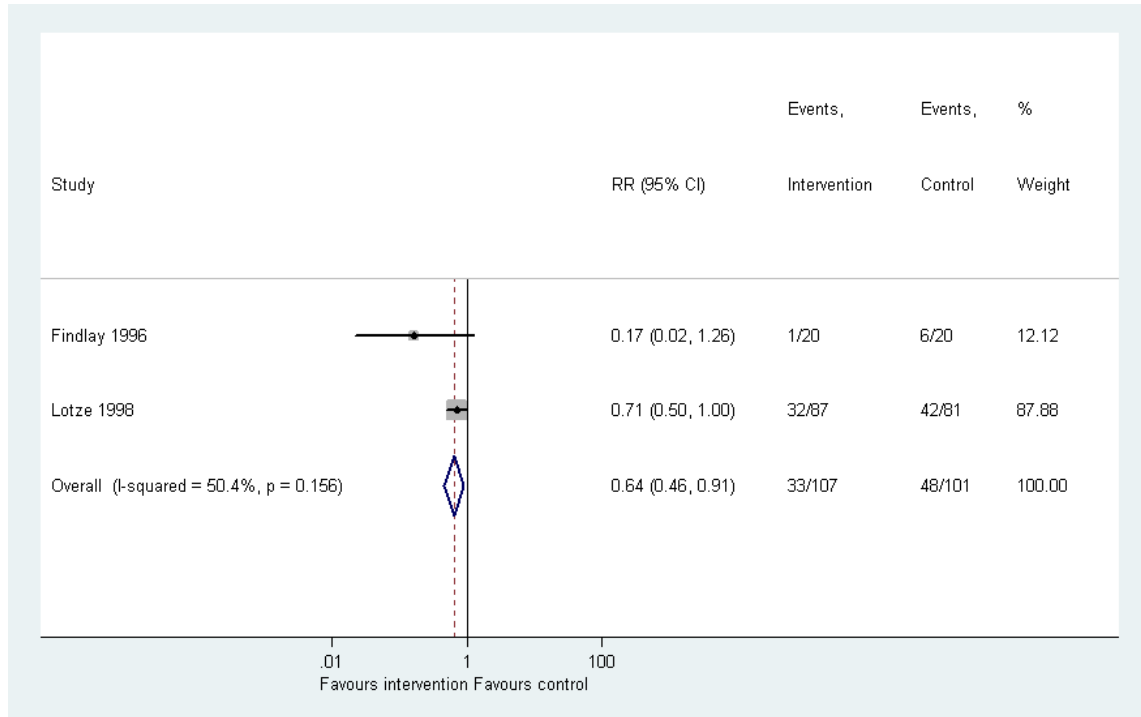


그림 11. Need for ECMO - surfactant bolus therapy

폐표면활성제 기관내 세정요법의 경우 ECMO가 필요했던 환자수가 결과변수로 제시된 연구는 4건이었고, 무작위배정연구와 비무작위배정연구 각각의 메타분석결과 폐표면활성제 기관내 세정요법의 효과가 유의하게 나타나지는 않았으나 ECMO 필요를 감소시키는 방향성을 보였다[그림 12].

위의 두 폐표면활성제 사용방법을 모두 통합하여 분석하였을 때 무작위배정연구의 경우 RR 0.61(95%CI 0.44, 0.86)로, 폐표면활성제의 사용이 ECMO 필요 환자를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다[그림 13].

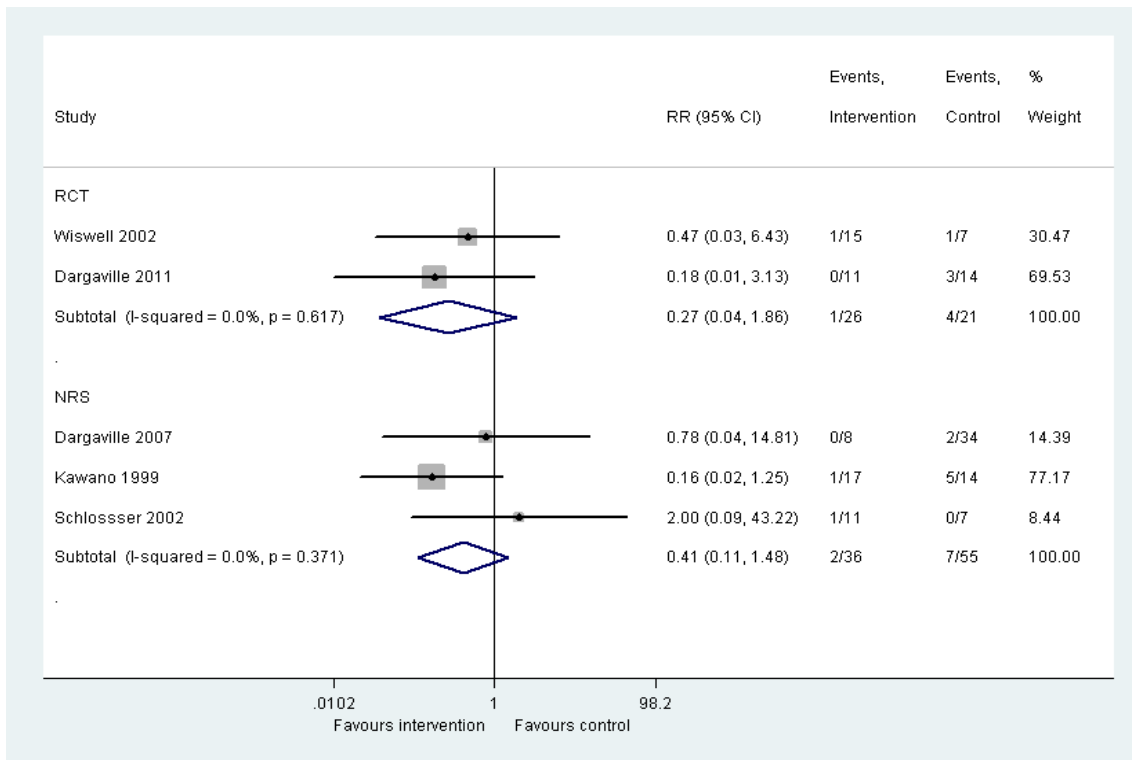


그림 12. Need for ECMO - surfactant lavage therapy

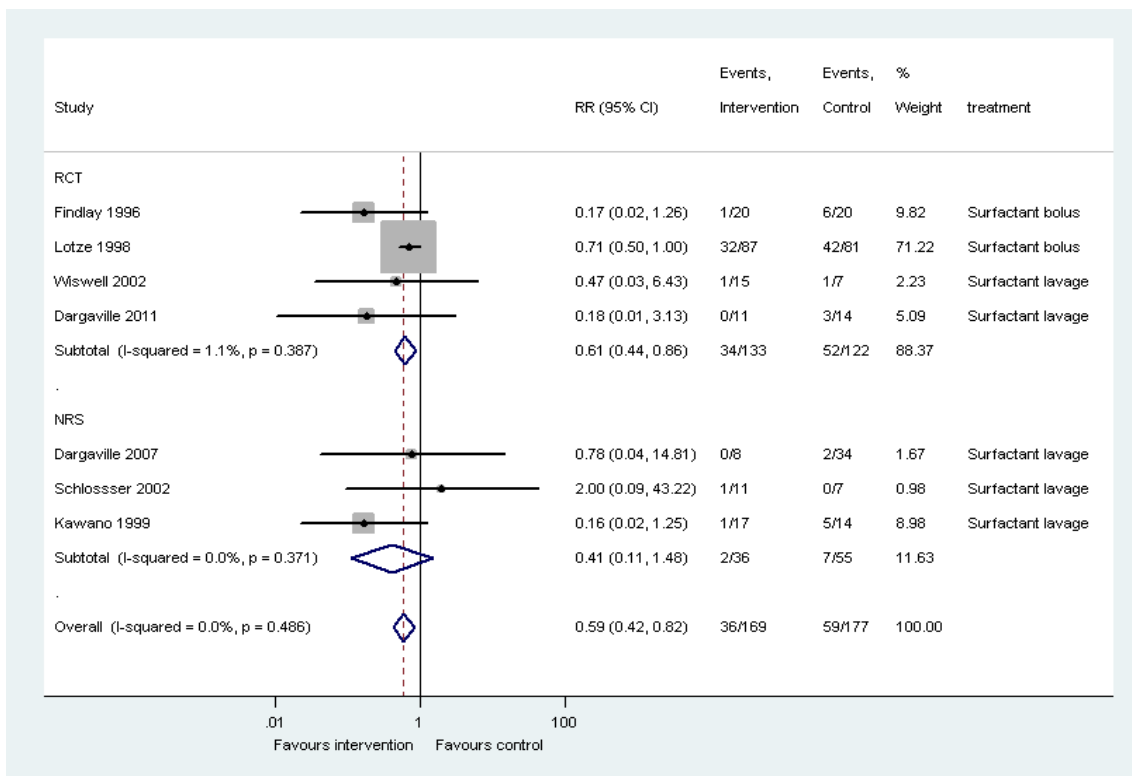


그림 13. Need for ECMO (overall)

4.1.4.4 Air leaks

폐표면활성제 기관내 주입요법의 경우, air leak가 발생한 환자 수를 보고한 연구는 두 건이었으며 RR 0.42(95 CI% 0.13, 1.39)로 유의한 차이를 보이지 않았다[그림 14].

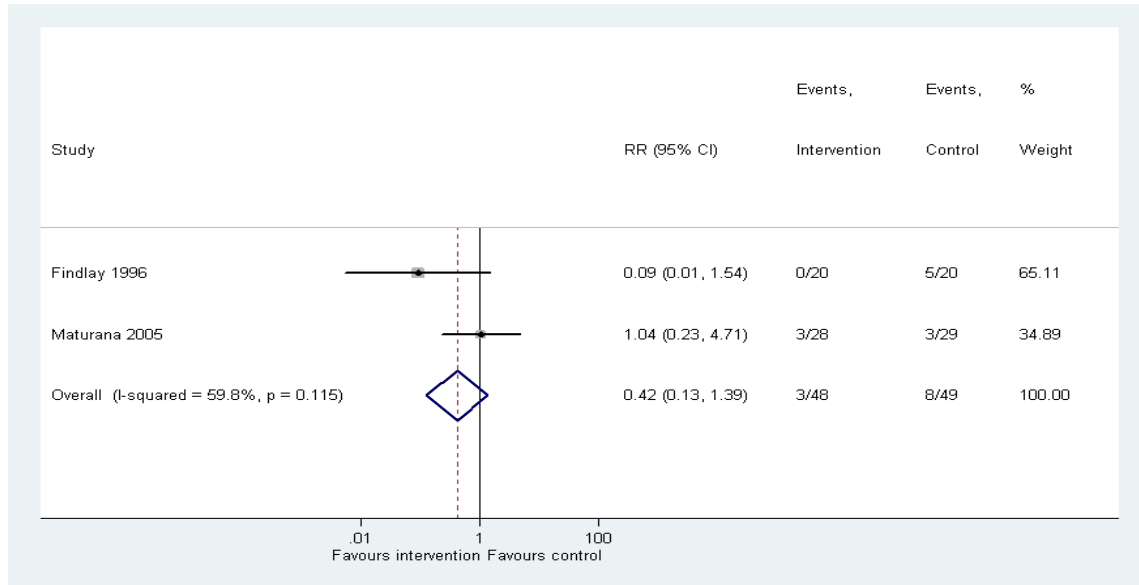


그림 14. Air leaks - surfactant bolus therapy

폐표면활성제 기관내 세정요법의 경우 Air leak가 발생한 환자 수를 보고한 연구는 6 건으로, 모두 비무작위배정연구였다. 모든 연구에서 폐표면활성제 기관내 세정요법군에서 air leak의 발생이 낮은 경향을 보였다. 메타분석을 시행하였을 때 RR은 0.52 (95%CI 0.28, 0.96)로 폐표면활성제 기관내 세정요법이 air leak를 유의하게 줄이는 것으로 나타났다. 문헌간의 이질성이 통계적으로 유의한 것을 확인할 수는 없었다[그림 15].

두 가지 방법을 통합하여 무작위배정연구와 비무작위배정연구로 나누어 분석한다면, 기관내 주입요법은 모두 무작위배정연구로 이루어져있고 세정요법은 모두 비무작위배정연구로 이루어져 있으므로 별도의 통합분석이 필요하지 않았다.

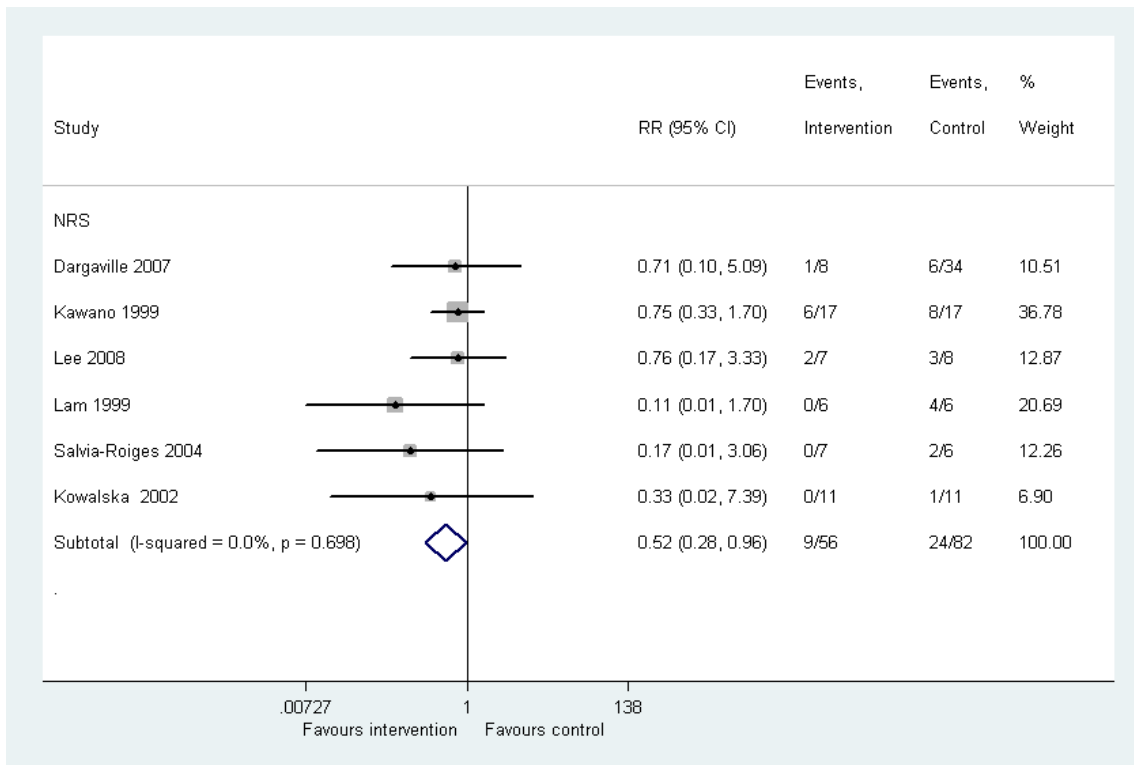


그림 15. Air leaks - surfactant lavage therapy

4.1.4.5 Pneumothorax

폐표면활성제 기관내 주입요법의 경우, 기흉이 발생한 환자 수를 보고한 연구는 두 건이었으며 RR 1.31(95 CI% 0.56, 3.06)로 차이를 보이지 않았다[그림 16].

폐표면활성제 기관내 세정요법의 경우, 기흉이 발생한 환자 수를 보고한 연구는 모두 7 건이었다. 무작위배정연구들에서는 무작위배정 후 기흉이 발생한 환자수를 보고하였으며 비 무작위배정연구에서는 연구기간 동안 기흉이 발생한 환자수를 보고하였다. 무작위배정연구들의 RR은 0.39(95%CI 0.08, 1.95)였고, 비무작위배정연구의 통합 분석 결과 RR은 0.45(95%CI 0.23, 0.89)였다. 문헌간의 이질성이 통계적으로 유의한 것을 확인할 수는 없었다[그림 17].

두 가지 방법을 통합하여 분석하였을 때에도 유의한 효과의 차이는 관찰되지 않았다[그림 18].

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

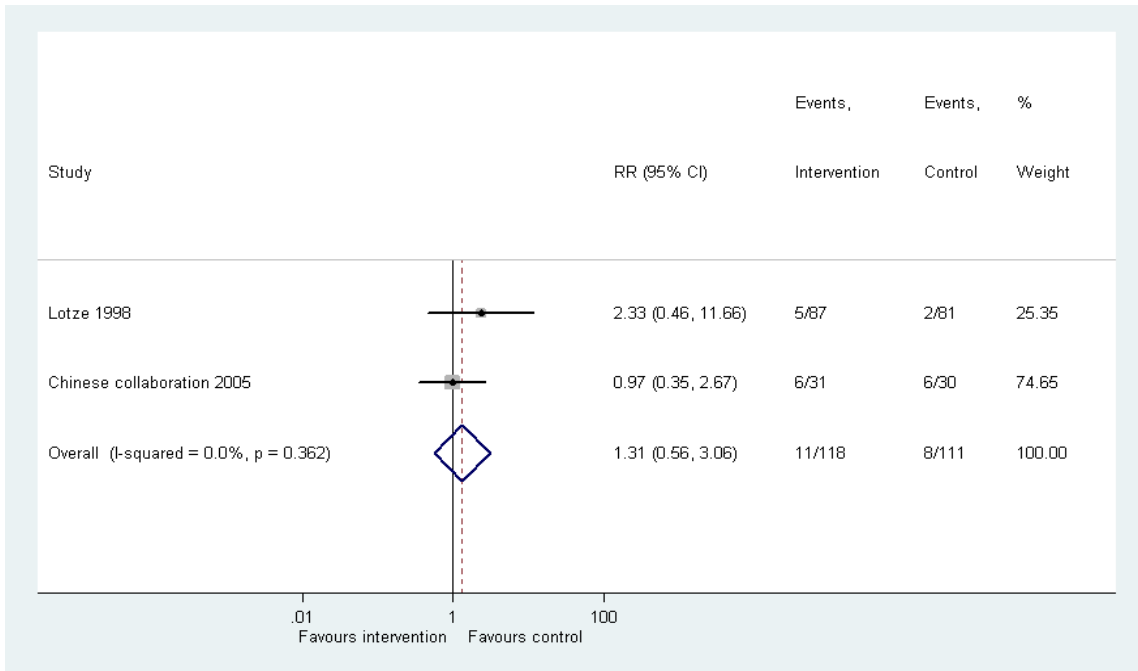


그림 16. Pneumothorax - surfactant bolus therapy

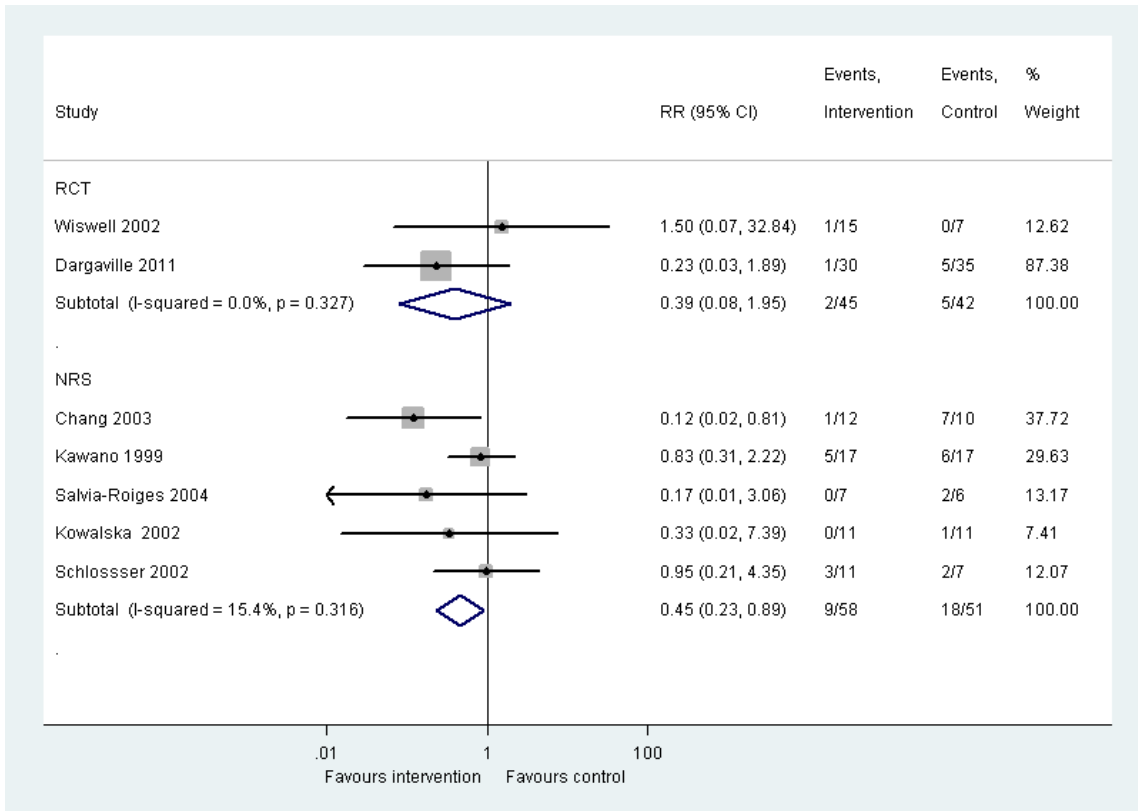


그림 17. Pneumothorax - surfactant lavage therapy

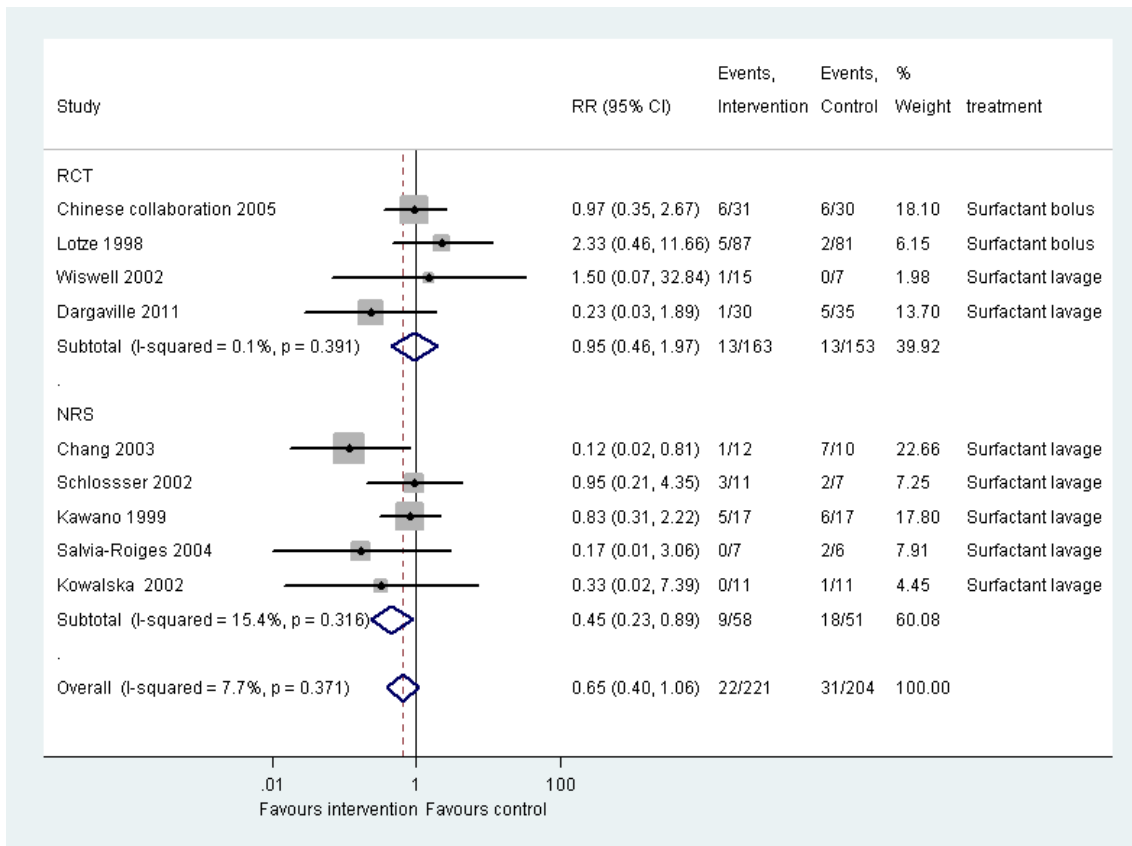


그림 18. Pneumothorax (overall)

4.1.4.6 Duration of mechanical ventilation

폐표면활성제 기관내 주입요법 연구 중 기계 환기요법 기간을 보고한 연구는 모두 세 건이었는데, 통합분석 결과 WMD 0.61일(95%CI -0.41, 1.63)로 문헌간의 이질성이 통계적으로 유의하게 나타났다(Test for heterogeneity P=0.027)[그림 19].

폐표면활성제 기관내 세정요법에서 기계 환기요법 기간을 보고한 연구는 모두 9건으로 대부분 폐표면활성제 기관내 세정요법 군에서 기계 환기요법이 필요한 기간이 짧았는데, 비무작위배정연구의 통합분석 결과 WMD는 -0.16일(95%CI -1.90, 1.58)로 나타났다 [그림 20]. 비무작위배정연구들의 메타분석 결과는 폐표면활성제 기관내 세정요법이 기계 환기요법 기간을 유의하게 감소시키는 것으로 나타났는데, Lee 등의 연구에서 기계 환기요법 기간의 표준편차가 매우 작아 통합추정치 산출에 있어서 높은 가중치를 보여, 이를 제외하고 분석하였을 때에는 WMD -0.57일(95%CI -2.59, 1.44)로 유의한 차이를 보이지 않았다[그림 21]. 문헌간의 이질성이 통계적으로 유의한 것을 확인할 수는 없었다.

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

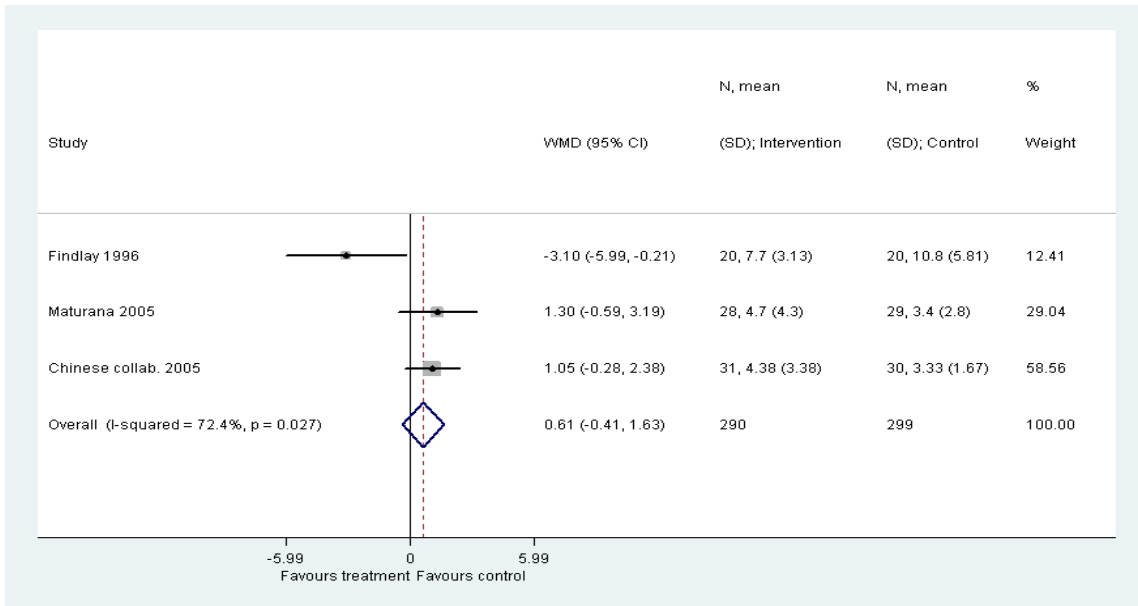


그림 19. Duration of mechanical ventilation – surfactant bolus therapy

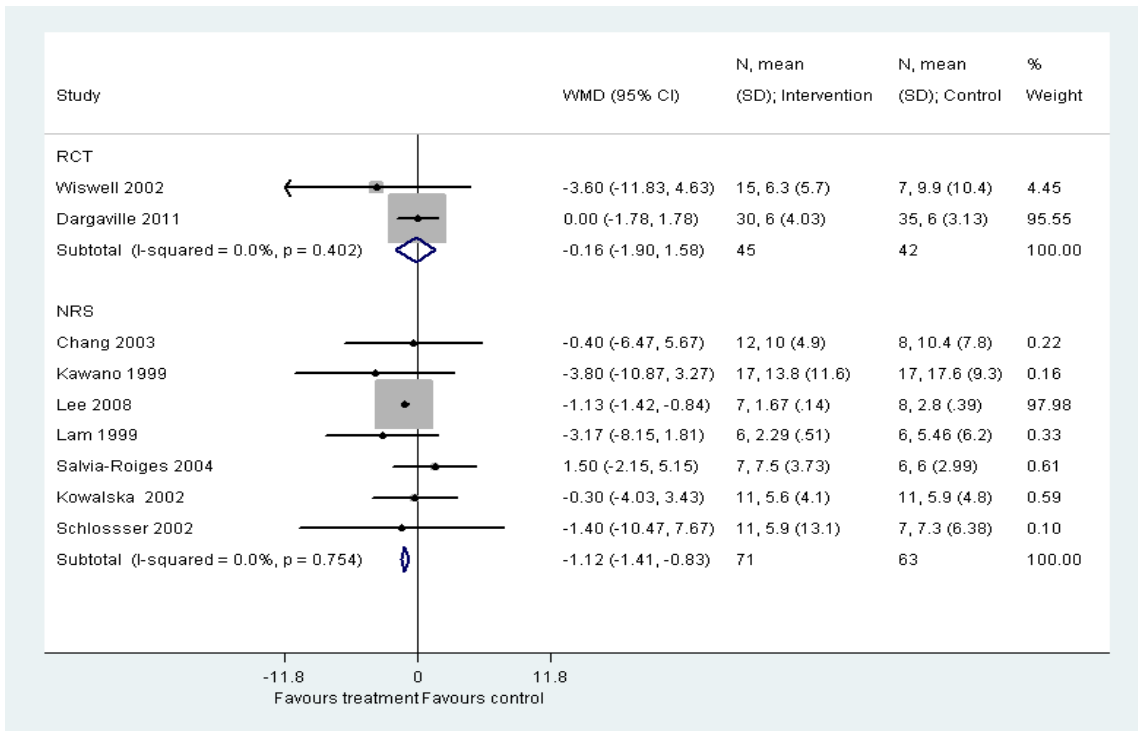


그림 20. Duration of mechanical ventilation – surfactant lavage therapy

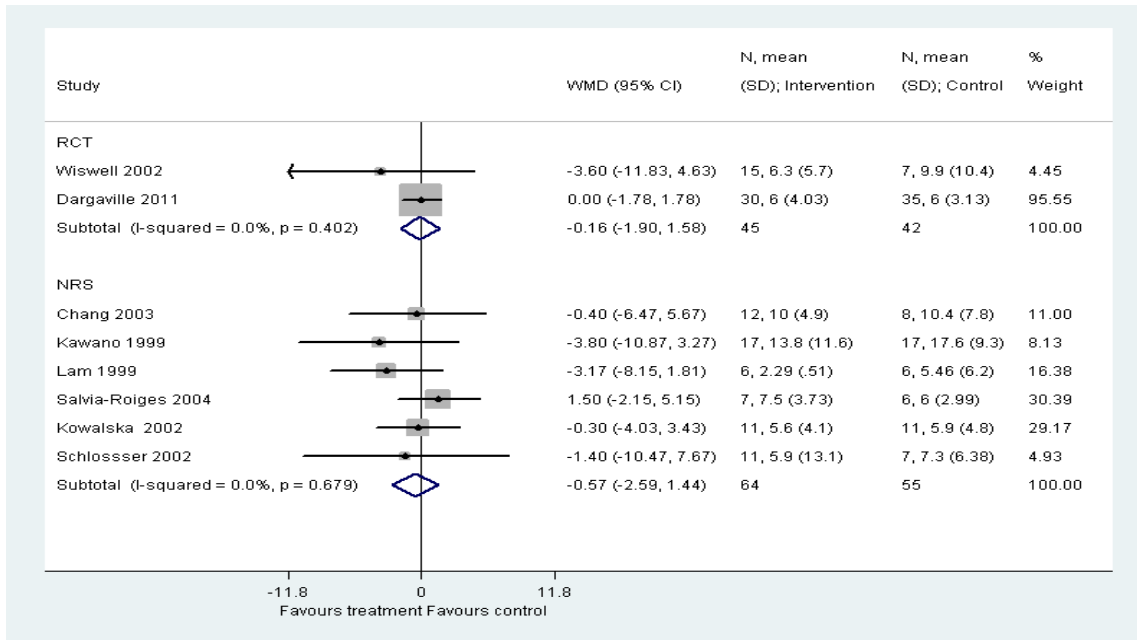


그림 21. Duration of mechanical ventilation (Lee 등의 연구 제외) - surfactant lavage therapy

위의 두 폐표면활성제 사용방법을 모두 통합하여 분석하였을 때에도 무작위배정연구의 경우 유의한 효과가 관찰되지 않았다[그림 22].

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

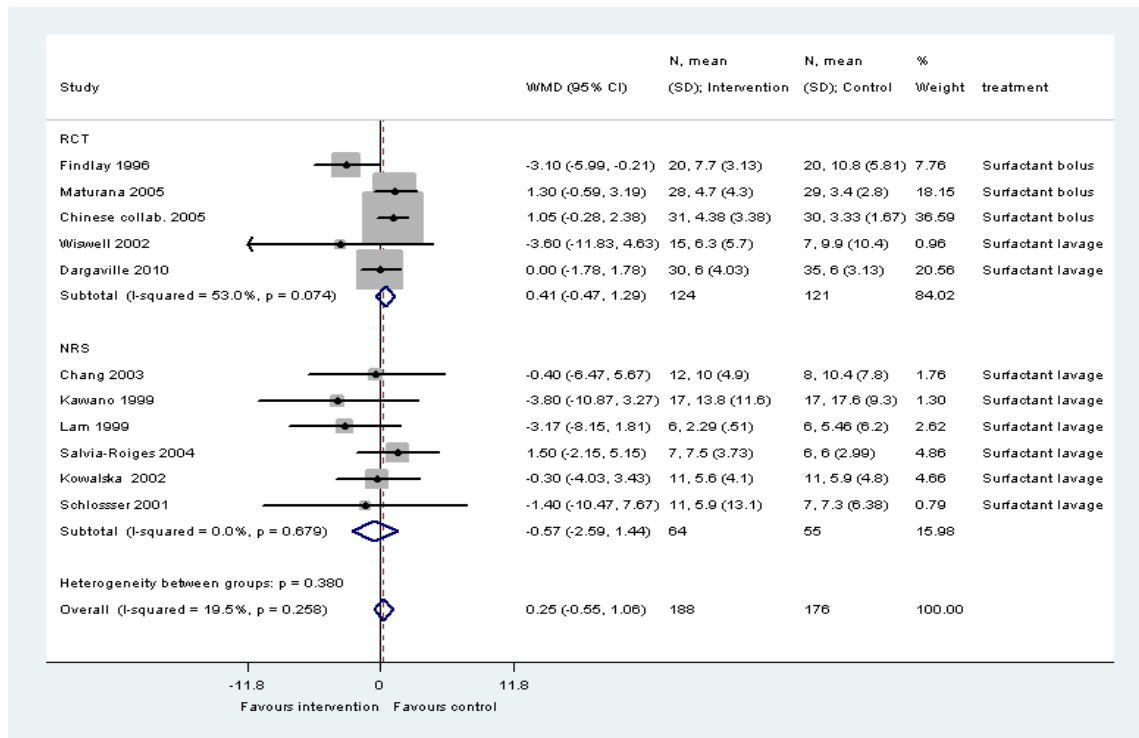


그림 22. Duration of mechanical ventilation (overall- Lee 등의 연구 제외)

4.1.4.7 Duration of supplemental oxygen

폐표면활성제 기관내 주입요법 연구 중 보조적 산소투여가 필요한 기간을 보고한 연구는 두 건인데, 두 연구가 서로 매우 상반된 결과를 보였다(Test for heterogeneity $P=0.004$)[그림 23].

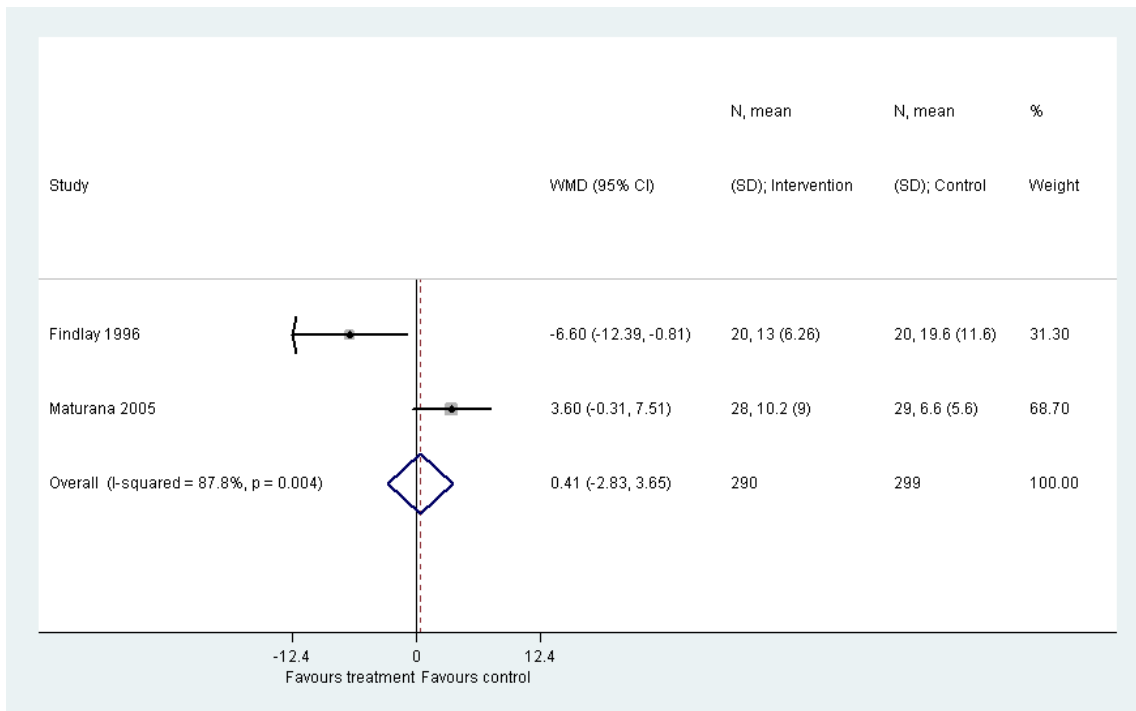


그림 23. Duration of supplemental oxygen - surfactant bolus therapy

폐표면활성제 기관내 세정요법에서 보조적 산소투여가 필요한 기간을 보고한 연구는 모두 7건으로 무작위배정연구의 메타분석 결과는 유의한 차이가 없었으나 비무작위배정연구의 메타분석 결과 WMD -1.18일(95%CI -1.66, -0.71)로 폐표면활성제 기관내 세정요법이 보조적 산소투여 기간을 유의하게 감소시켰다 [그림 24]. 기계 환기요법 기간에 서와 마찬가지로 Lee 등의 연구에서 결과값의 표준편차가 작아 통합추정치 산출에 있어서 높은 가중치를 보였다. 이를 제외하고 분석하였을 때에도 WMD -4.55일(95%CI -8.10, -1.00)로 세정요법군에서 보조적 산소투여기간이 유의하게 짧았다[그림 25].

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

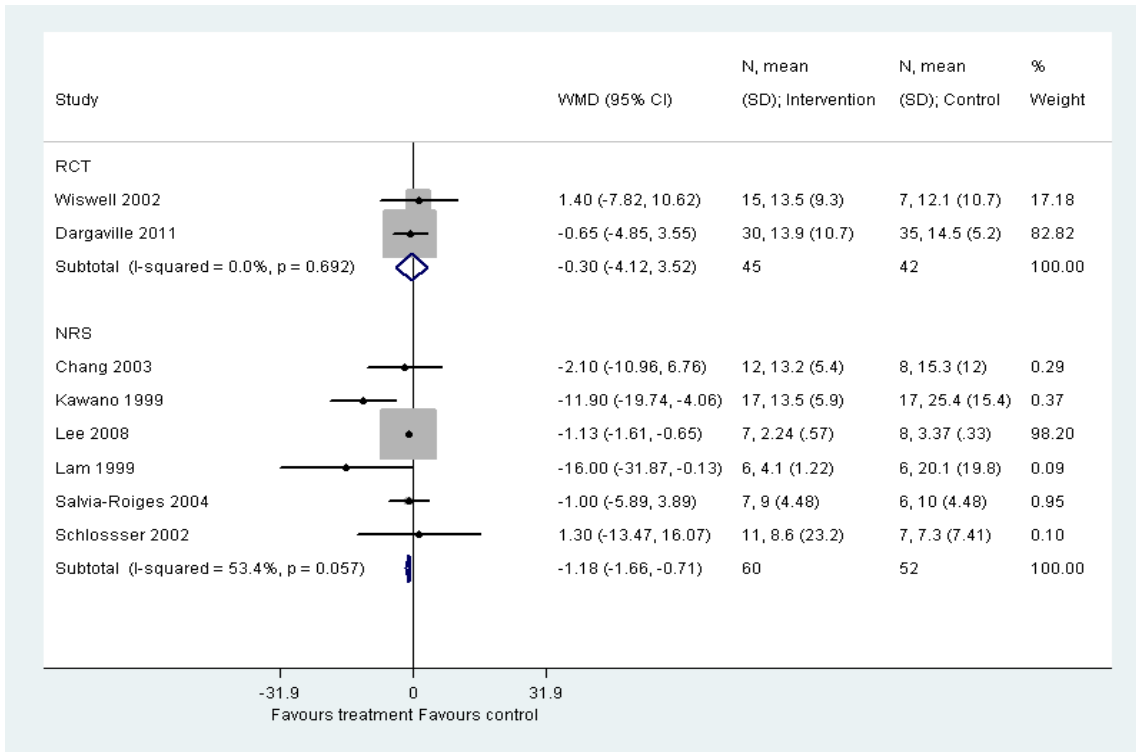


그림 24. Duration of supplemental oxygen - surfactant lavage therapy

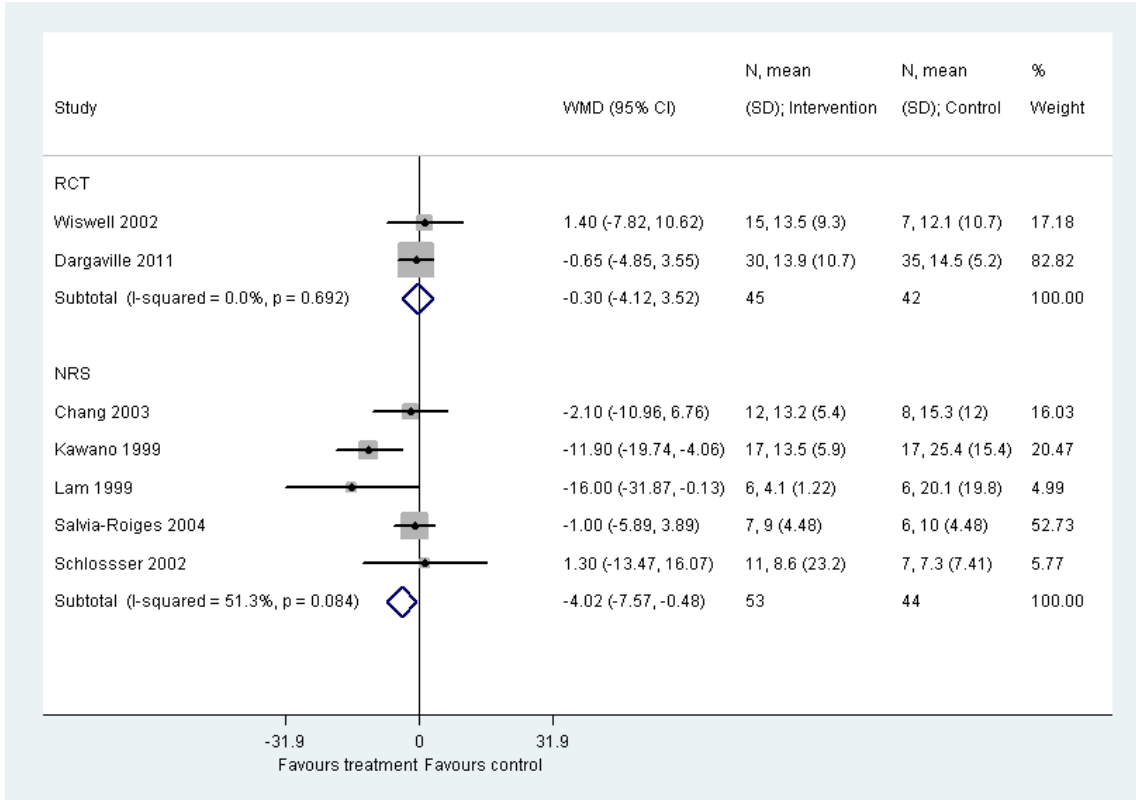


그림 25. Duration of supplemental oxygen - surfactant lavage therapy (Lee 등의 연구 제외)

위의 두 폐표면활성제 사용방법을 모두 통합하여 분석하였을 때에도 무작위배정연구의 경우 유의한 효과가 관찰되지 않았다[그림 26].

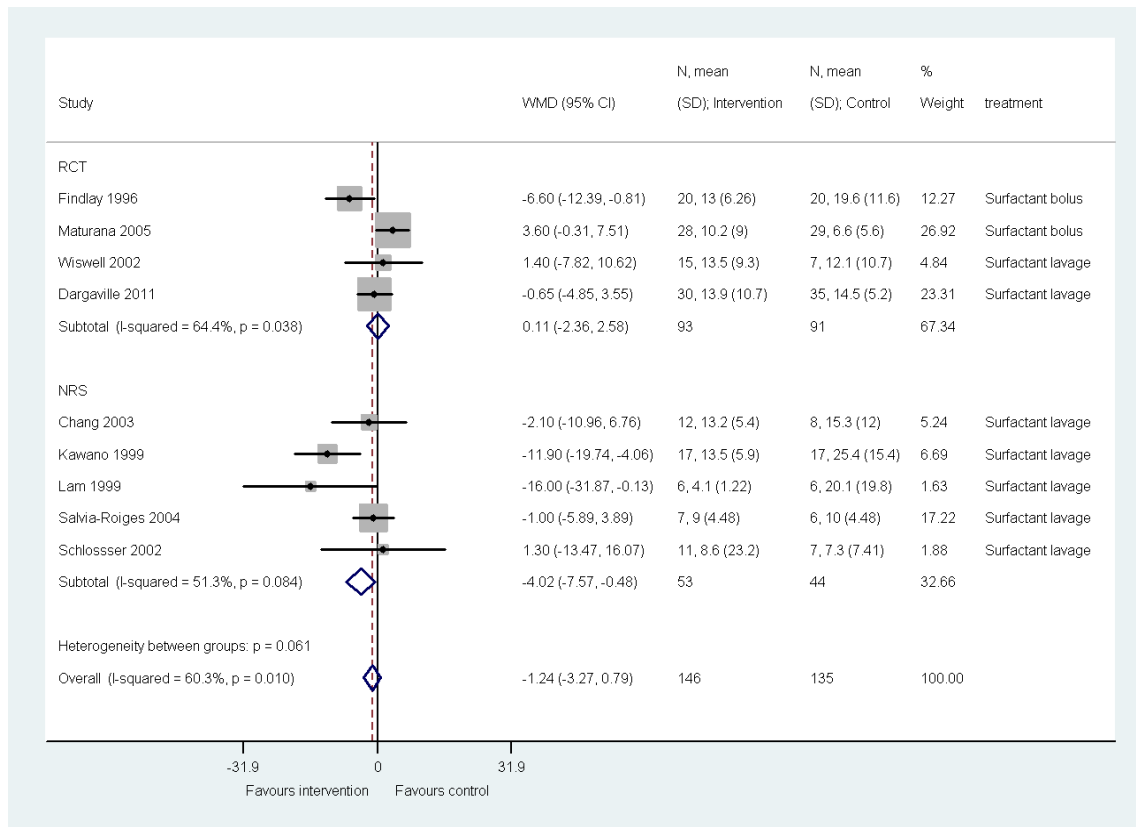


그림 26. Duration of supplemental oxygen (overall-Lee 등의 연구 제외)

4.1.4.8 Duration of hospital stay

폐표면활성제 기관내 주입요법에서 입원기간을 비교한 연구는 Findlay 등의 연구 하나였는데, 폐표면활성제 기관내 주입요법에서 입원기간이 유의하게 짧았다(WMD -8.40일 [95%CI -13.64, -3.16]).

폐표면활성제 기관내 세정요법에서 무작위배정연구들의 메타분석 결과 WMD -1.67일 (95%CI -5.68, 2.34)로 유의한 차이는 보이지 않았으며 비무작위배정연구에서는 입원기간이 감소한 소견이 관찰되었다[그림 27].

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

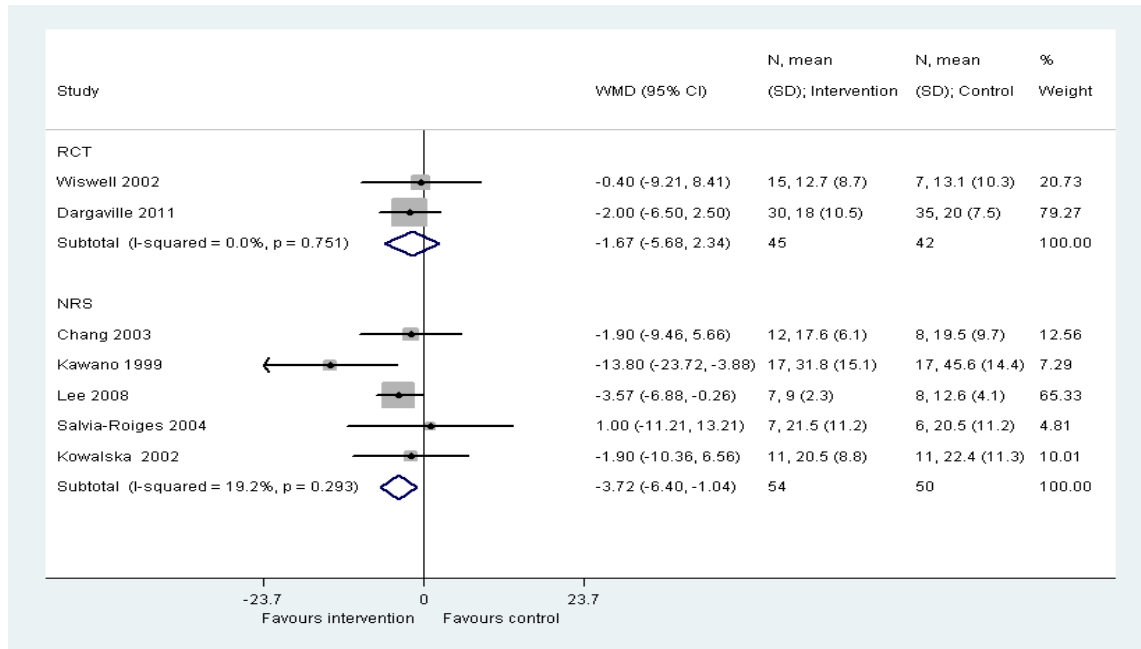


그림 27. Duration of hospital stay - surfactant lavage therapy

두 폐표면활성제 사용방법을 모두 통합하여 분석하였을 때에 무작위배정연구에서 WMD -4.15일(95%CI -7.34, -0.97)로 유의한 차이가 관찰되었다[그림 28].

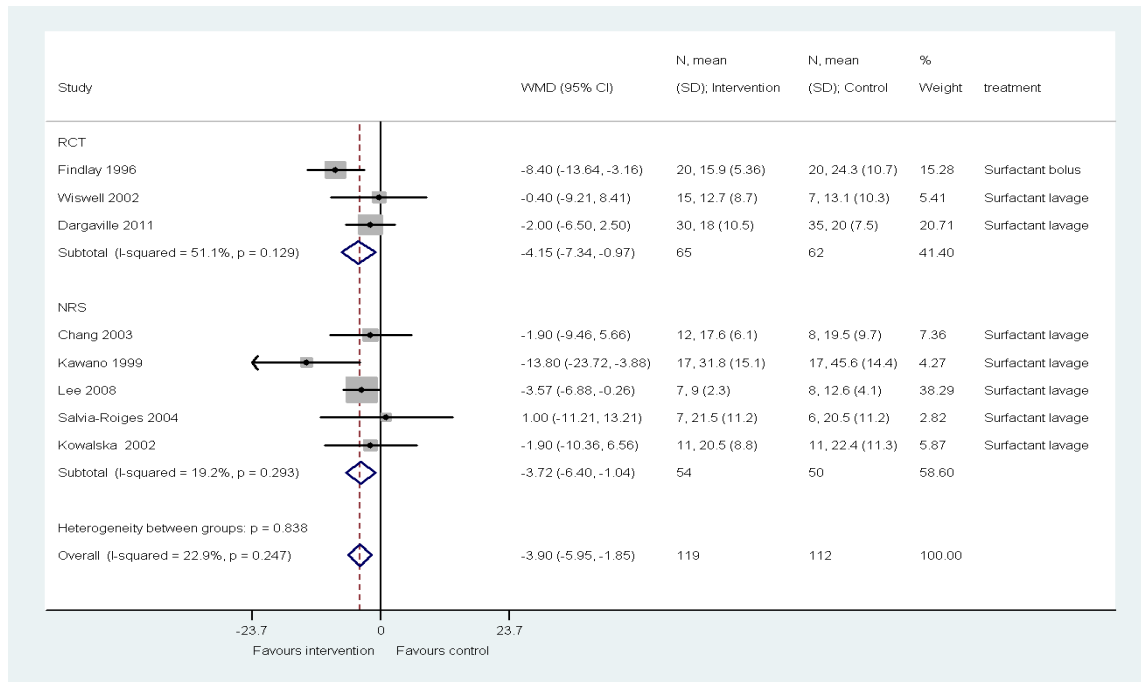


그림 28. Duration of hospital stay (overall)

4.1.4.9 태변흡인증후군의 중증도가 미치는 영향

산소화 지표(oxygen index, OI)은 호흡부전의 지표중 하나로, 태변흡인증후군으로 인한 호흡부전이 심할수록 폐표면활성제 투여 전 OI가 높다. 연구에 따라 대상환자들의 초기 OI 값이 조금씩 달라 메타회귀분석을 통해 초기 OI가 결과에 미치는 영향을 탐색하였다. 초기 OI는 폐표면활성제 투여군의 평균 초기 OI와 대조군의 평균 초기 OI의 평균으로 구하였다. 폐표면활성제 기관내 주입요법의 경우 각 결과항목별 해당연구가 모두 3개 이하였으므로 메타회귀분석이 의미가 없다고 판단하여 폐표면활성제 기관내 세정요법에 대한 결과들만 아래에 정리하였다.

1) Death or need for ECMO

폐표면활성제 기관내 세정요법에서 초기 OI가 높았던 경우 폐표면활성제의 효과가 두드러지는 경향이 관찰되었으나 통계적으로 유의하지는 않았다(slope=-0.06, p value=0.526)[그림 29].

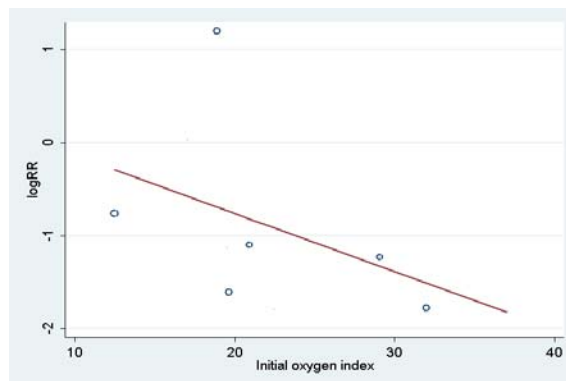


그림 29. Meta-regression plot(Death or need for ECMO)

2) Mortality

폐표면활성제 기관내 세정요법에서는 초기 OI에 따른 효과의 차이는 관찰되지 않았다(slope=0.00, p value=0.987)[그림 30].

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

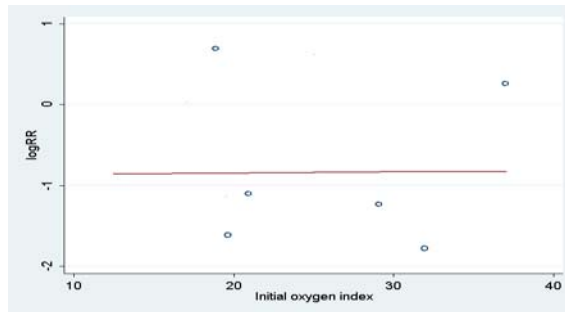


그림 30. Meta-regression plot
(Mortality)

3) Need for ECMO

폐표면활성제 기관내 세정요법에서 초기 OI에 따른 효과의 차이는 관찰되지 않았다 (slope=0.01, p value=0.923)[그림 31].

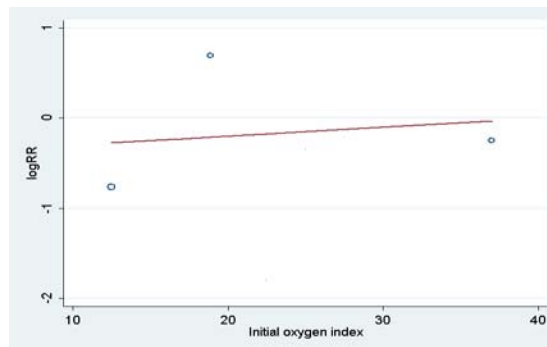


그림 31. Meta-regression plot (Need for
ECMO)

4) Air leak

초기 OI에 따른 폐표면활성제 기관내 세정요법에 의한 효과의 차이는 거의 관찰되지 않았다 (slope=0.00, p value=0.99)[그림 32].

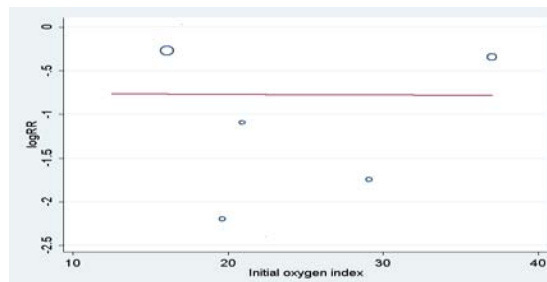


그림 32. Meta-regression plot (Air leaks)

5) Pneumothorax

폐표면활성제 기관내 세정요법에서 초기 O₂가 높을수록 폐표면활성제의 효과의 차이가 두드러지는 경향이 관찰되었으나 통계적으로 유의하지는 않았다(slope=0.14, p value=0.154)[그림 33].

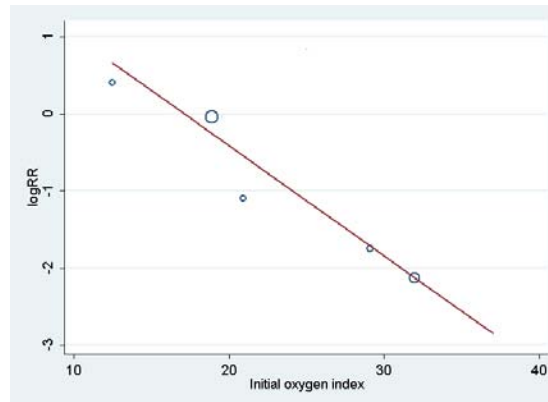


그림 33. Meta-regression plot
(Pneumothorax)

6) Duration of mechanical ventilation

Lee 2008 연구의 가중치가 높아 이를 제외하고 분석하였다. 폐표면활성제 기관내 세정요법에서는 초기 O₂가 낮을수록 효과의 차이가 높은 경향이 보이지만 차이는 미미하였다 (slope=0.16, p value=0.433)[그림 34].

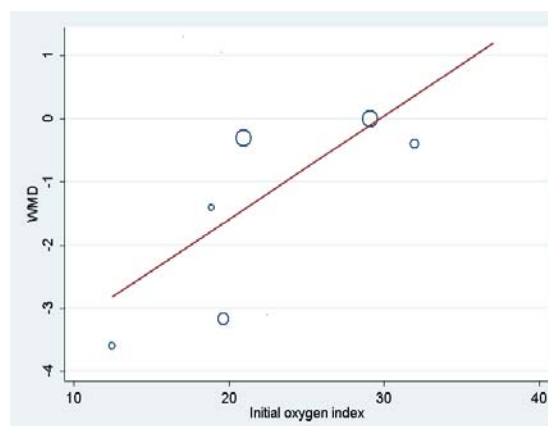


그림 34. Meta-regression plot
(Duration of mechanical ventilation)

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

7) Duration of supplemental oxygen

Lee 2008 연구를 제외하고 분석하였을 때 초기 OI에 따른 폐표면활성제 기관내 세정 요법에 의한 효과의 차이는 거의 관찰되지 않았다(slope=-0.09, p value=0.788)[그림 35].

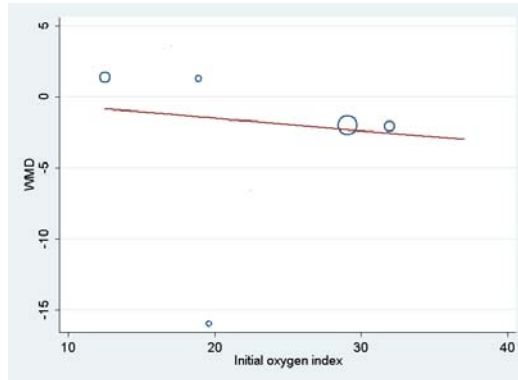


그림 35. Meta-regression plot
(Duration of supplemental oxygen)

8) Duration of hospital stay

Lee 2008 연구를 제외하고 분석하였을 때 초기 OI에 따른 폐표면활성제 기관내 세정 요법에 의한 효과의 차이는 거의 관찰되지 않았다(slope=0.06, p value=0.930)[그림 36].

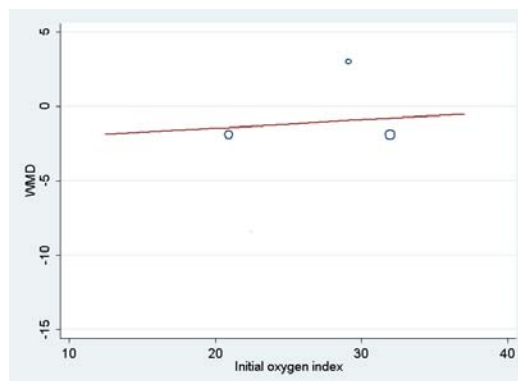


그림 36. Meta-regression plot
(Duration of hospital stay)

4.1.4.10 폐표면활성제 투여 시기가 미치는 영향

폐표면활성제 투여 시점에 따라 효과가 차이가 있는지 살펴보기 위해서는 특정 시점별로 결과값이 있어야 하는데, 그와 같은 방식으로 결과를 보고한 연구는 없었다. 연구에 따라 대상 선정 기준이 생후 6시간 이내, 12시간 이내, 24시간 이내, 120시간 이내 등으로 다양했으며 그렇게 선정된 대상 환자의 전체적인 결과를 보고하였다. 본 연구에서는 생후 12시간 이내 환자를 선정기준으로 한 연구와 그렇지 않은 연구(12시간 이내에 폐표면활성제가 투여된 환자와 그 이후 환자가 모두 포함되어 있는 연구)를 나누어서 분석하였다.

폐표면활성제 기관내 주입요법에서 두 연구는 생후 12시간 이내인 환자를 대상으로 하였고 나머지 두 연구는 생후 36시간 이내, 120시간 이내의 환자들을 대상으로 하였다. 연구 수가 적어서 결과항목별로 숲그림을 그려보았을 때 두 군간에 차이를 보이는 항목은 없었다[그림 37~40]. Air leak, 기흉, 보조적 산소요법 기간, 입원 기간 등의 결과변수들에 대해서는 결과값이 없거나 하나의 군 밖에 없어 비교가 불가능하였다.

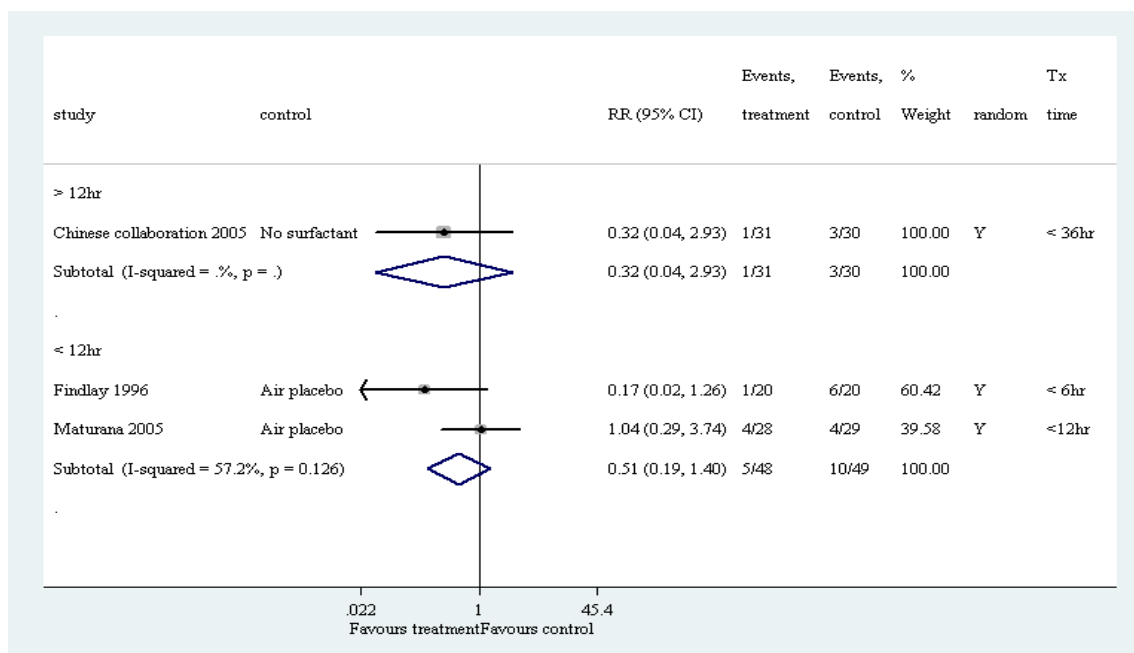


그림 37. Death or need for ECMO (surfactant bolus therapy 시기에 따라)

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

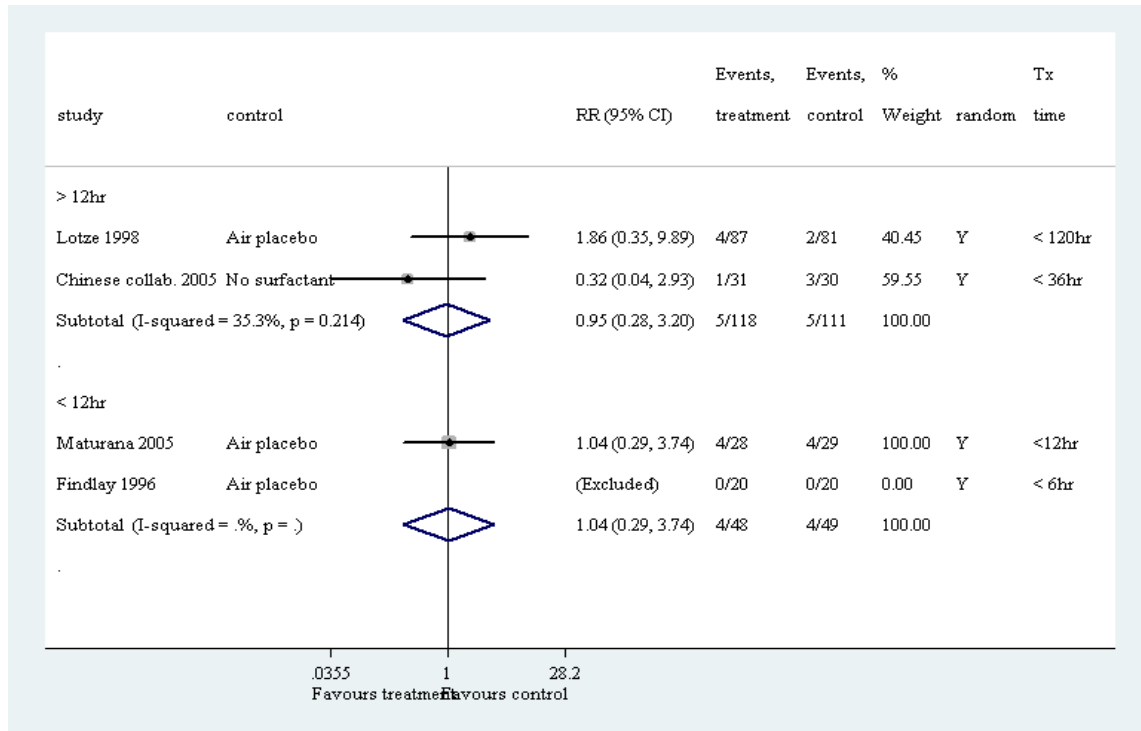


그림 38. Mortality (surfactant bolus therapy 시기에 따라)

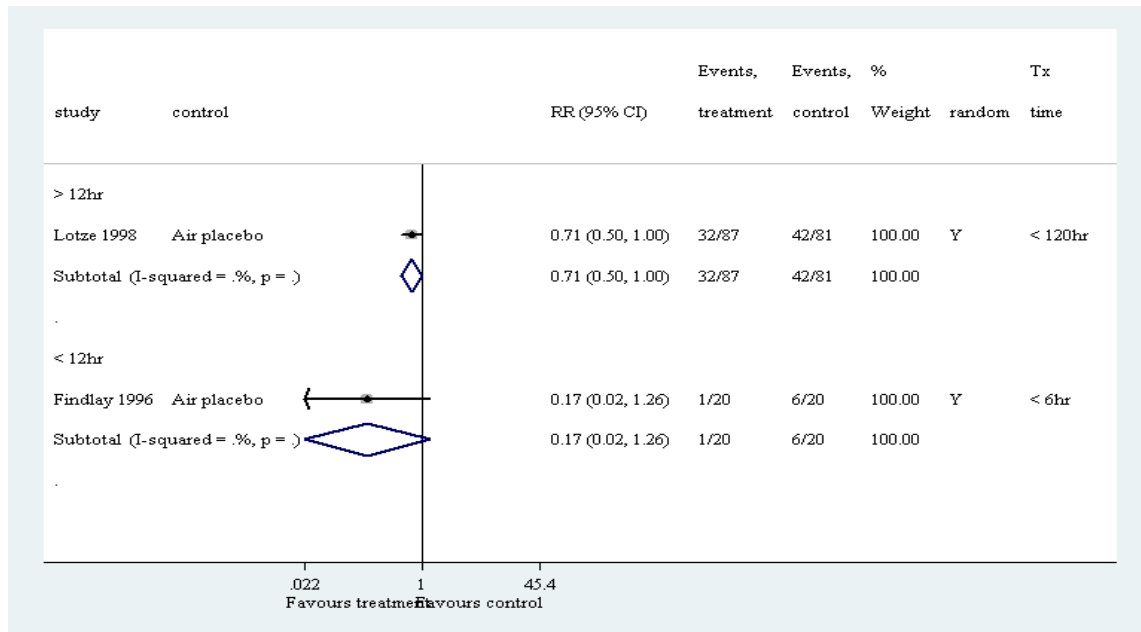


그림 39. Need for ECMO (surfactant bolus therapy 시기에 따라)

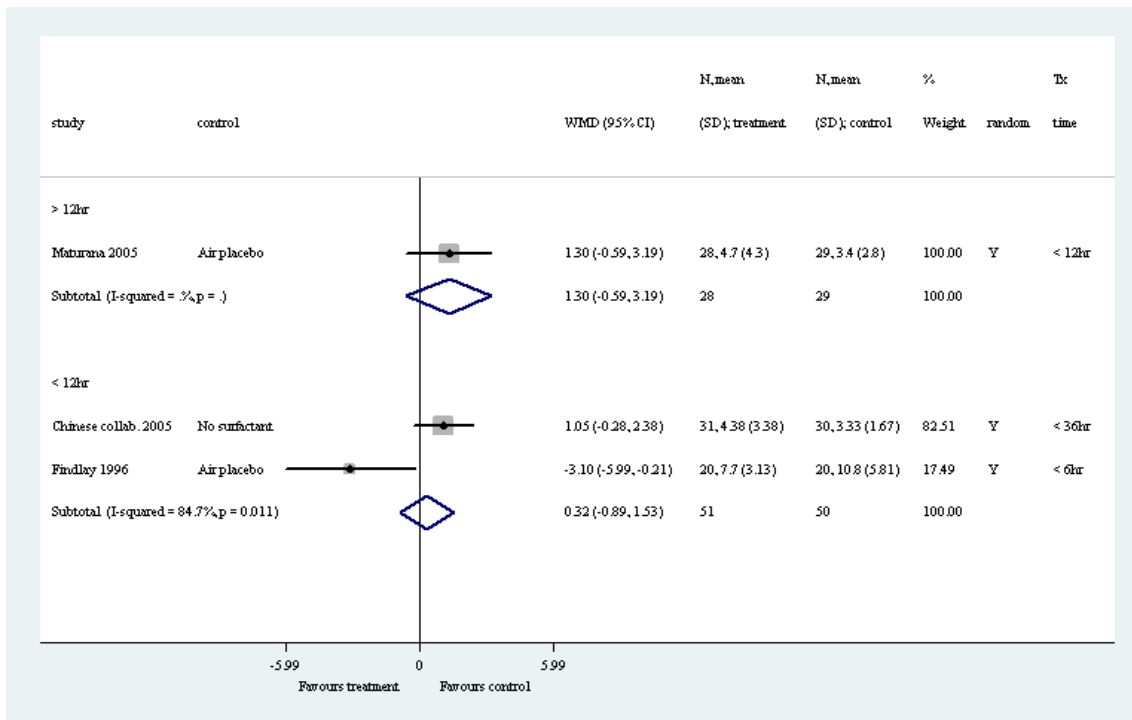


그림 40. Duration of mechanical ventilation (surfactant bolus therapy 시기에 따라)

폐표면활성제 기관내 세정요법에 대해서는 한 연구(Schlösser 2002)를 제외하고 세정요법을 시행한 시기가 보고되어 있는데, 폐표면활성제 기관내 세정요법을 생후 12시간 이내에 시행한 연구는 Chang 2003, Kawano 1999, Lam 1999, Salvia-Roiges 2004, Kowalska 2002 등이었다. 나머지 연구들에서는 폐표면활성제를 생후 24시간~120시간 이내에 투여하여 폐표면활성제 투여 시점의 범위가 더 넓었다. 위의 기준으로 사망률을 포함한 모든 변수에 대해 군을 나누어 분석해보았을 때 아래 그림들과 같은 결과를 보였다.

사망률의 경우 숲그림을 살펴보면 주로 생후 12시간 이내에 폐표면활성제 기관내 세정요법을 시행한 연구들이 그렇지 않은 연구에 비해 큰 차이는 없으나 약간 더 효과가 좋은 듯한 경향을 보이고 있으며 사망 또는 ECMO 받은 환자, ECMO 필요 환자, Air leak 발생 등에 살펴보았을 때에도 유사한 경향성이 나타났으나 폐동맥고혈압 및 기흉의 발생과 관련해서는 그런 경향성은 관찰되지 않았다. 기계 환기요법 기간, 보조적 산소 투여 기간, 입원 기간 등의 항목에 대해서도 두 군 간에 차이가 없어보였다[그림 41~48].

생후 12시간 이내 환자를 선정기준으로 하지 않은 연구(12시간 이내에 폐표면활성제가 투여된 환자와 그 이후 환자가 모두 포함되어 있는 연구)에도 생후 12시간 이내에 폐표면활성제를 투여받은 환자가 상당수 포함되어 있다. 이와 같은 연유로 폐표면활성제 투여 시

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

기에 따른 효과차이를 비교하기에는 한계가 있지만, 사망률을 포함한 일부 결과 항목들에 있어서 전반적으로 생후 12시간 이내에 폐표면활성제 기관내 세정요법이 시행된 경우가 더 나은 경향이 미미하게 관찰되었다.

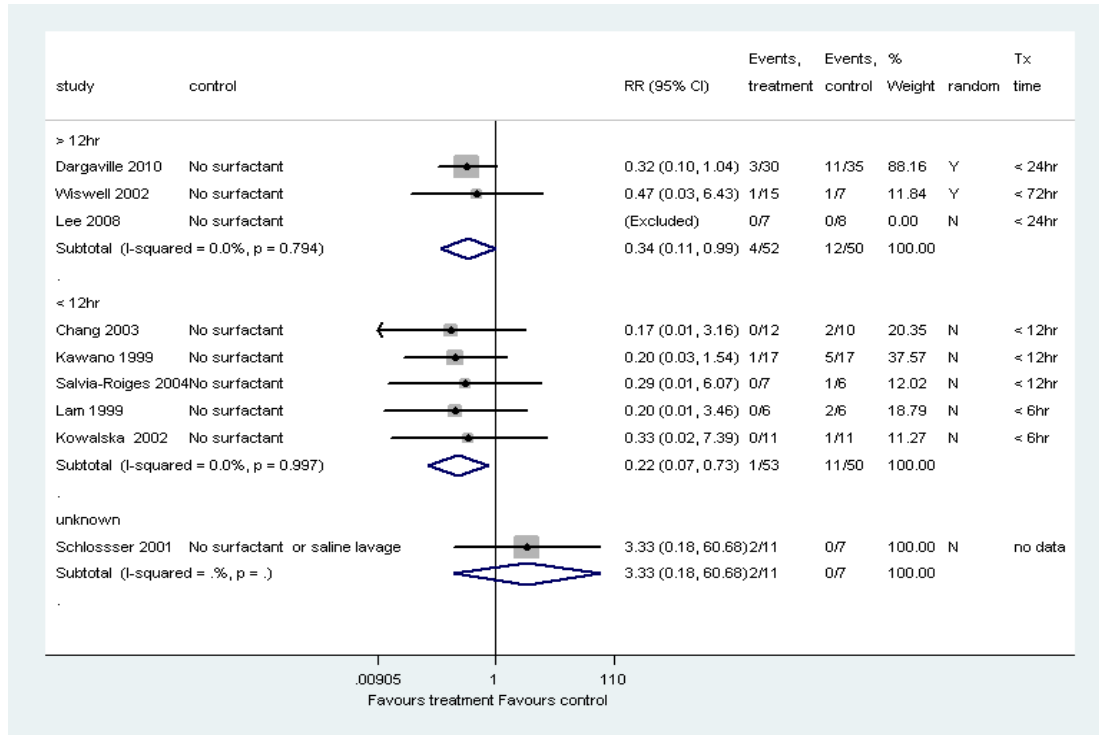


그림 41. Death or need for ECMO (surfactant lavage therapy 시기에 따라)

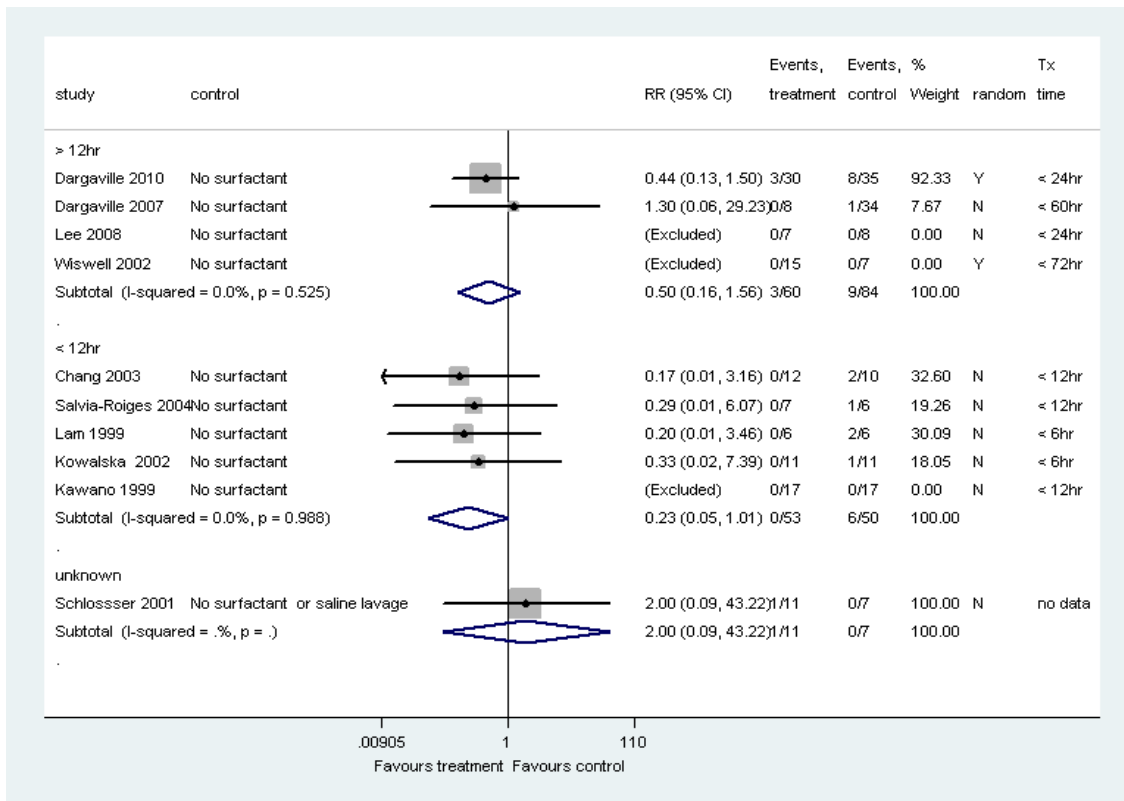


그림 42. Mortality (surfactant lavage therapy 시기에 따라)

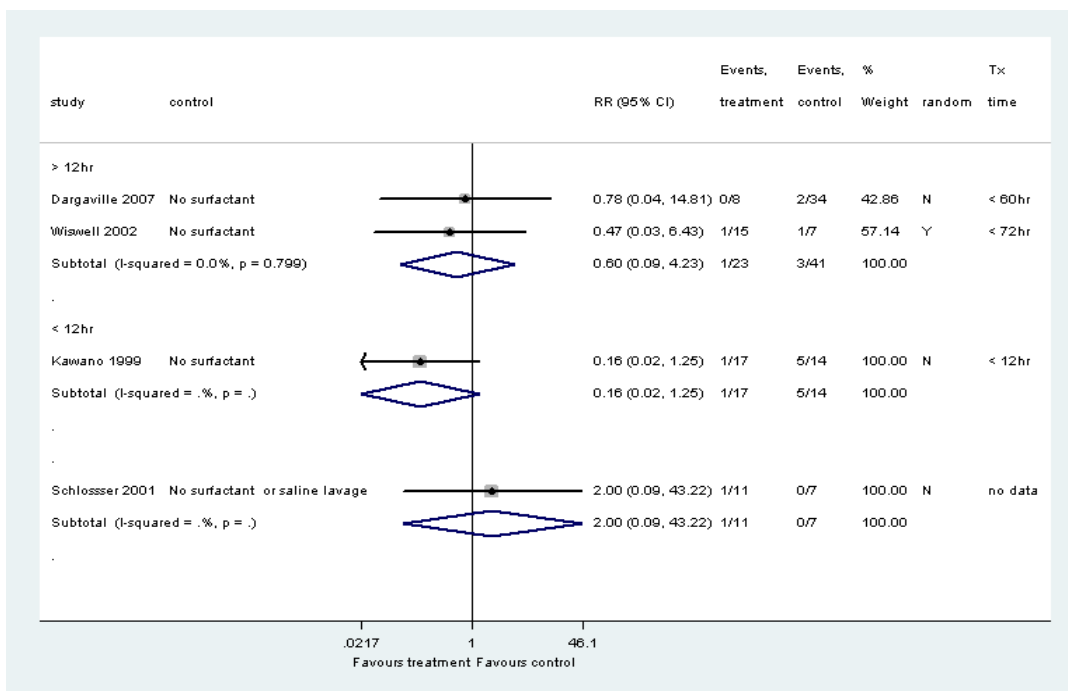


그림 43. Need for ECMO (surfactant lavage therapy 시기에 따라)

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

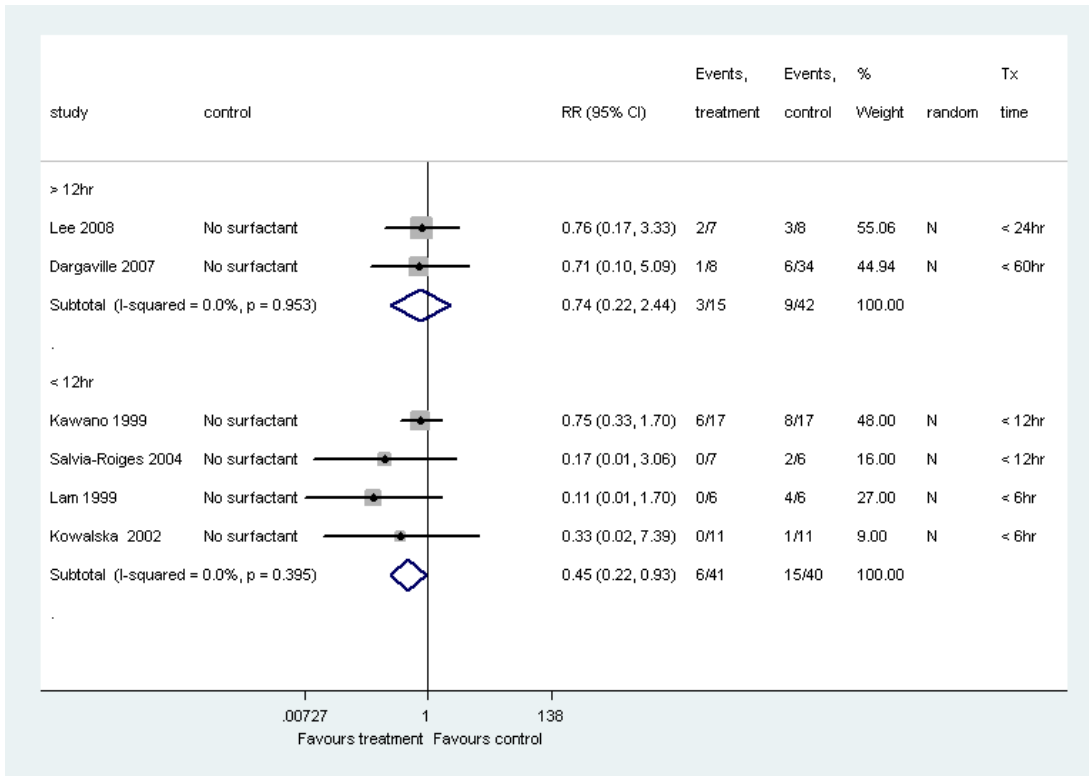


그림 44. Air leak (surfactant lavage therapy 시기에 따라)

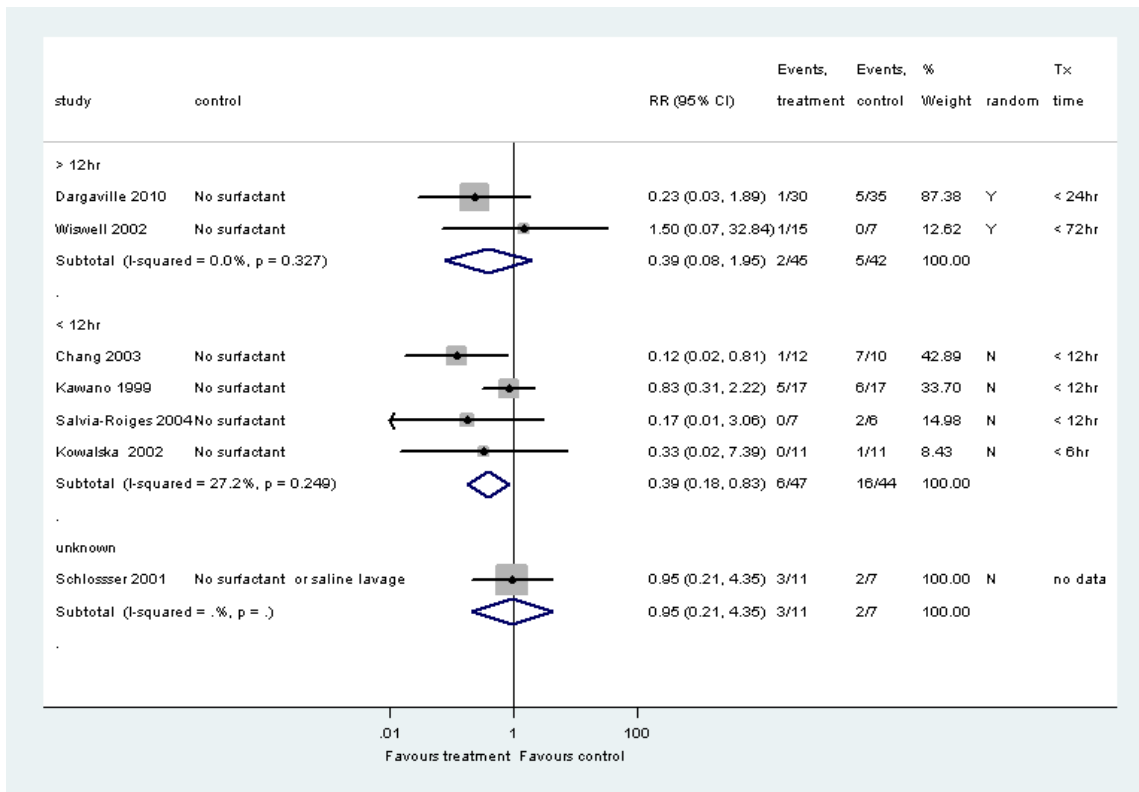


그림 45. Pneumothorax (surfactant lavage therapy 시기에 따라)

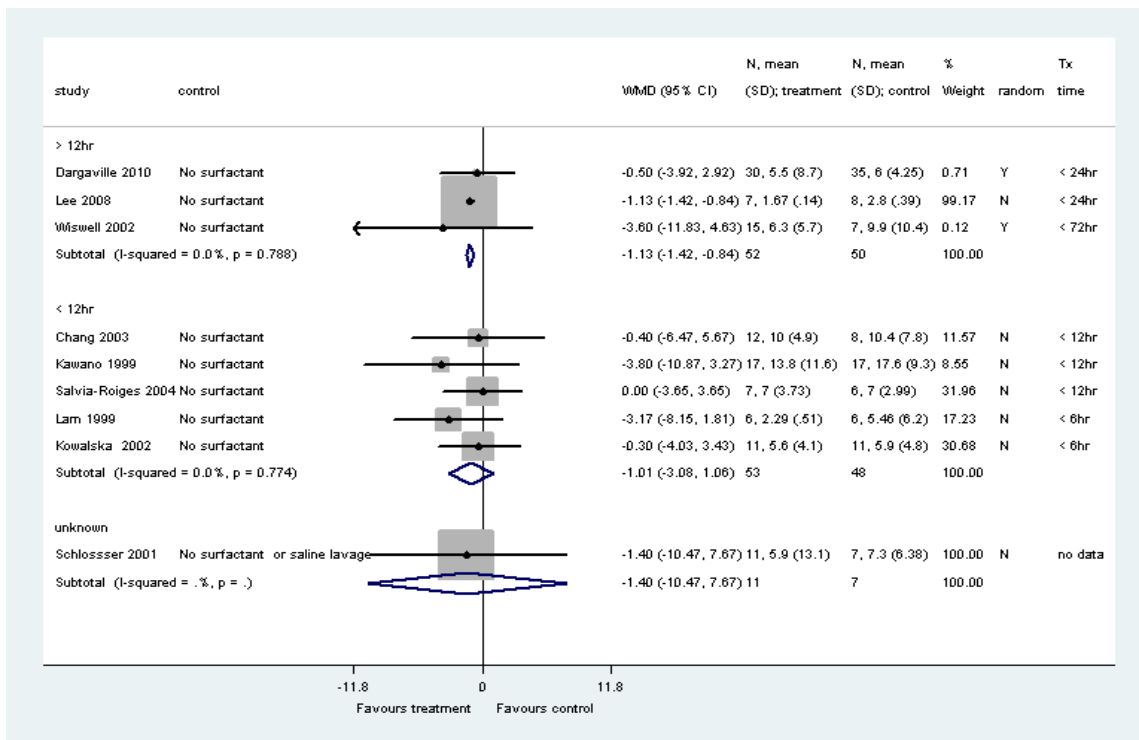


그림 46. Duration of mechanical ventilation (surfactant lavage therapy 시기에 따라)

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

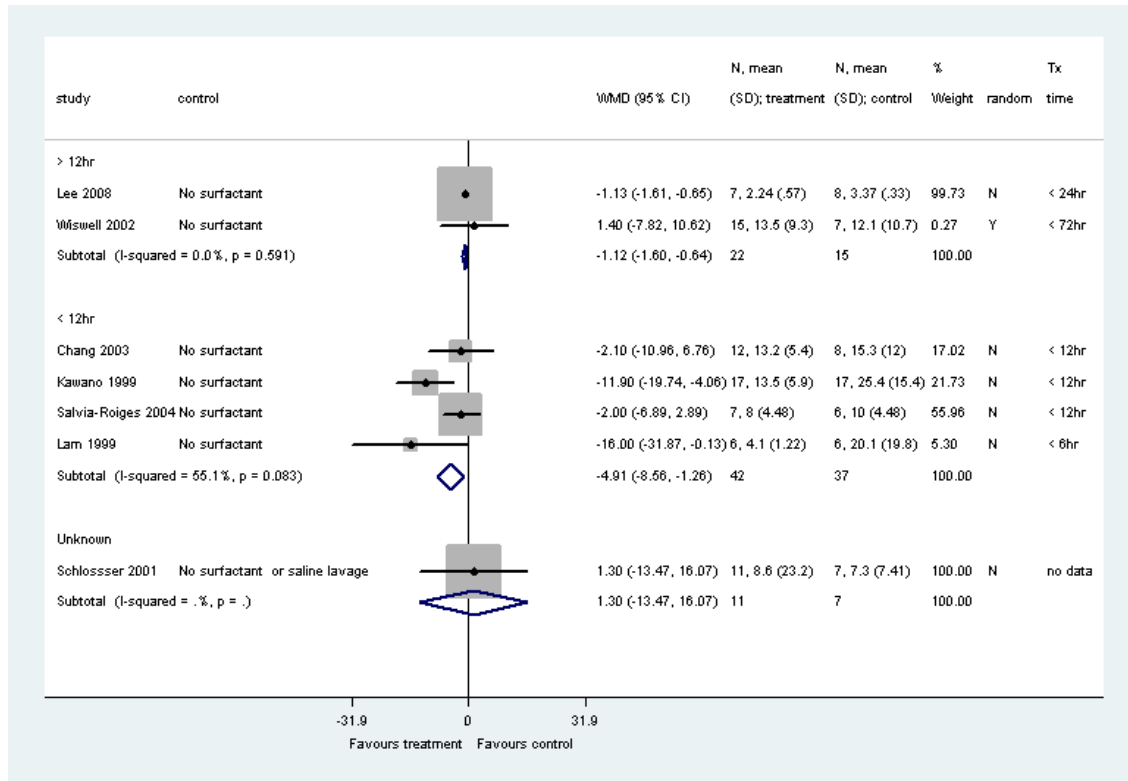


그림 47. Duration of supplemental oxygen (surfactant lavage therapy 시기에 따라)

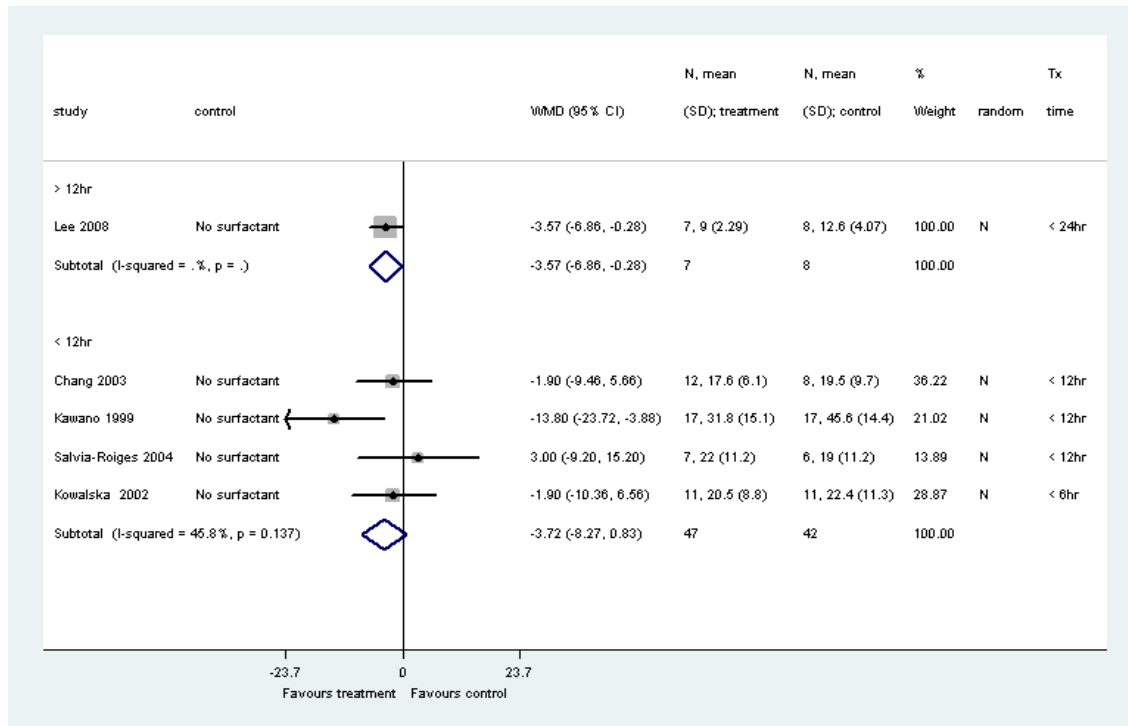


그림 48. Duration of hospital stay (surfactant lavage therapy 시기에 따라)

4.1.4.11 출판비돌림의 평가

결과변수 가운데 포함된 자료수가 7건 이상인 결과변수들에 대해 출판비돌림 여부를 조사하였다. 폐표면활성제 기관내 세정요법 연구들 가운데 사망률, 사망 또는 ECMO 치료, 기흉, 기계 환기요법 기간, 보조적 산소투여 기간 등의 결과변수들이 분석에 포함되었다.

폐표면활성제 기관내 주입요법군 관련 연구는 모두 4건으로, 결과변수별로 보았을 때 각각의 분석에 포함될 자료가 3건을 넘지 못하여 분포양상을 파악하기가 어려웠다.

1) 사망 또는 ECMO를 받은 환자 수에 대한 출판비돌림 검정

폐표면활성제 기관내 세정요법 관련 연구들 가운데 사망 또는 ECMO를 받은 환자 수 자료 8건에 대해 에거의 검정법을 통해 살펴보았을 때에는 유의한 출판비돌림의 개입이 나타나지는 않았으며($P = 0.686$), 깔때기그림(funnel plot)을 그렸을 때에도 뚜렷한 비대칭성은 관찰되지 않았다[그림 49].

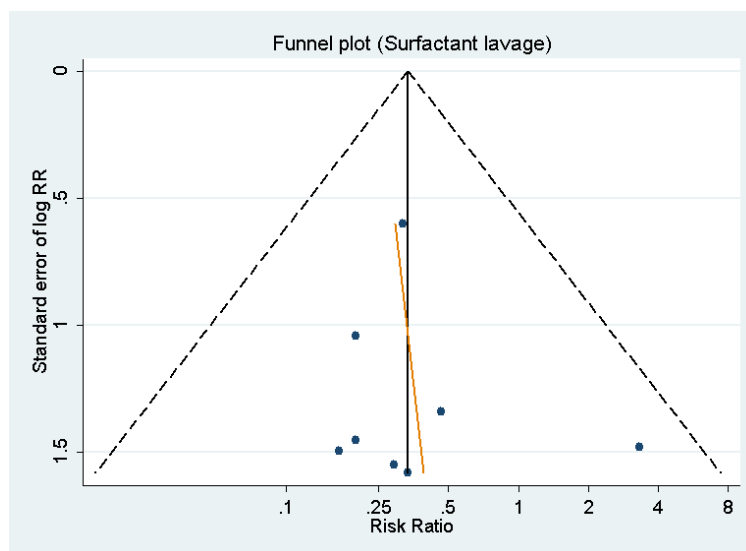


그림 49. 깔때기그림 (Death or treatment with ECMO)

2) 사망률에 대한 출판비돌림 검정

폐표면활성제 기관내 세정요법 관련 연구들 가운데 사망률 자료 7건에 대해 에거의 검정법을 수행한 결과 유의한 출판비돌림의 개입은 나타나지 않았다($P = 0.919$). 깔때기그림에서도 별다른 비대칭성은 관찰되지 않았다[그림 50].

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

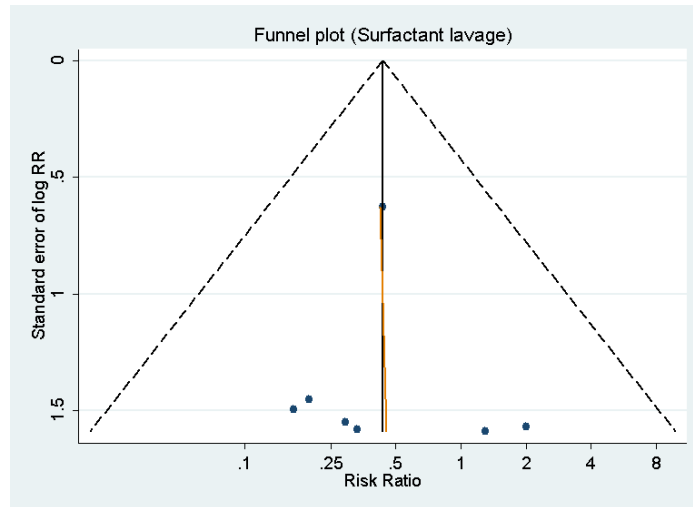


그림 50. 깔때기그림 (Mortality)

3) 기흉 발생 환자수에 대한 출판비돌림 검정

폐표면활성제 기관내 세정요법 관련 연구들 가운데 기흉 발생 환자 수 자료 7건에 대해 에거의 검정법을 통해 살펴보았을 때에는 유의한 출판비돌림의 개입이 나타나지는 않았으며 ($P = 0.843$), 깔때기그림을 그렸을 때에도 비대칭성은 관찰되지 않았다[그림 51].

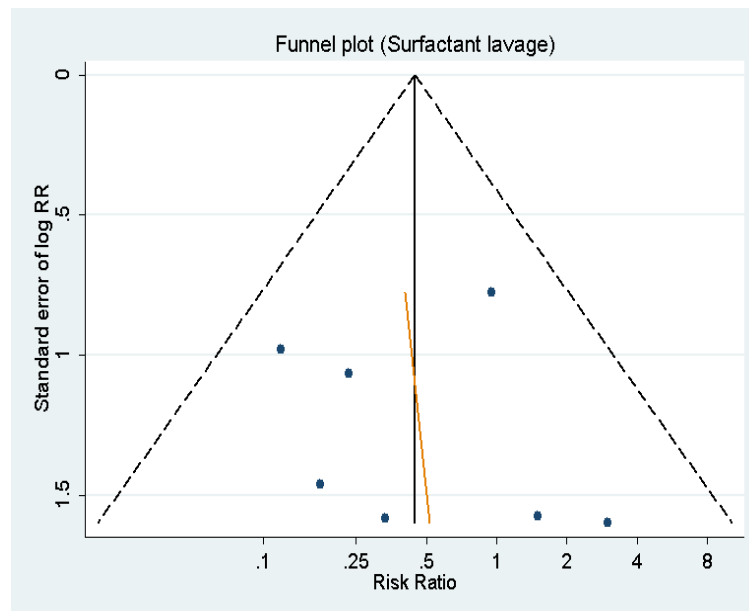


그림 51. 깔때기그림 (Pneumothorax)

4) 기계 환기요법 기간에 대한 출판비돌림 검정

폐표면활성제 기관내 세정요법 관련 연구들 가운데 기계 환기요법 기간 자료 9건에 대해 에거의 검정법을 통해 살펴보았을 때에는 유의한 출판비돌림의 개입이 나타나지는 않았으며 ($P = 0.706$), 깔때기그림에서도 뚜렷한 비대칭성은 관찰되지 않았다[그림 52].

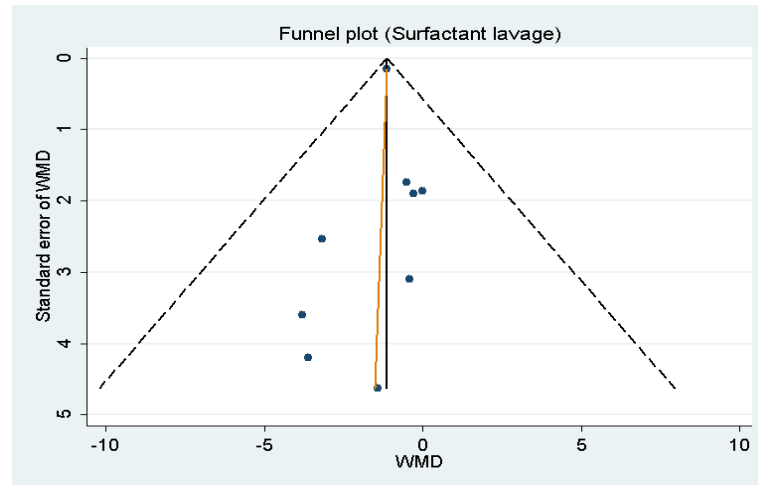


그림 52. 깔때기그림 (Duration of mechanical ventilation)

5) 보조적 산소 투여 기간에 대한 출판비돌림 검정

폐표면활성제 기관내 세정요법 관련 연구들 가운데 보조적 산소 투여 기간 자료 7건에 대해 에거의 검정법을 통해 살펴보았을 때에는 유의한 출판비돌림의 개입이 나타나지는 않았으며 ($P = 0.238$), 깔때기그림을 그렸을 때에도 뚜렷한 비대칭성은 관찰되지 않았다 [그림 53].

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

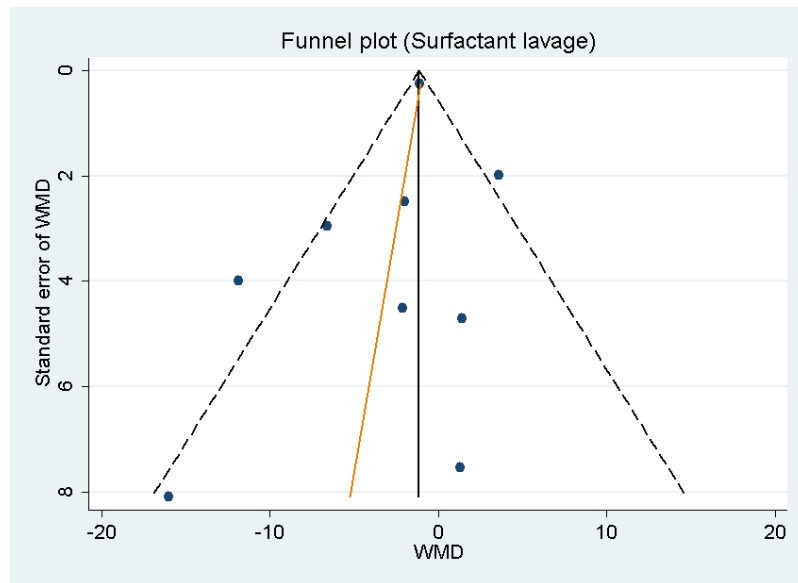


그림 53. 깔때기그림 (Duration of supplemental oxygen)

4.2 국내현황 연구

4.2.1 태변흡인증후군 환자 중 인공호흡기치료를 받은 환자

건강보험심사평가원 자료 분석 결과, 주상병과 부상병 전체 중에서 태변의 신생아 흡입을 상병코드로 가지고 진료상세내역에 호흡기 치료(시술코드 M5850, M5857, M5858)를 받은 생후 28일 미만의 환자에 대한 연도별 환자 수와 성별 분포는 [표 7]과 같았다.

건강보험관리공단의 자료에 따르면 2007년의 의료보장 적용인구에서 신생아는 465813명(남 239952, 여 225861), 2008년은 440706명(남 227207, 여 213499), 2009년은 424446명(남 218857, 여 205589)이었다. 아래 표에 따르면 태변흡인의 상병이 있고 인공호흡기 치료가 청구된 환자가 매년 평균 406명의 환자였는데, 이는 매년 출생하는 신생아 천 명당 0.92명에 해당한다. 연도별 분포는 유의한 차이를 보이지 않았고($p=0.06$), 성별분포를 살펴보았을 때 여아보다 남아에서 다소 더 높은 분율을 보이는 경향이 관찰되었다.

표 7. 태변흡인의 상병이 있고 인공호흡기치료가 청구된 환자의 분포

연도	성별	환자 수(명)	비중%	카이제곱 검정 P값	전체 인구 중 해당 분율
2007	남성	207	55.80%	0.026	0.86
	여성	164	44.20%		0.72
	전체	371	100.00%		0.80
2008	남성	264	60.83%	<0.001	1.16
	여성	170	39.17%		0.80
	전체	434	100.00%		0.98
2009	남성	223	54.00%	0.104	1.02
	여성	190	46.00%		0.92
	전체	413	100.00%		0.97
전체연도 (2007-2009)	남성	694	56.98%	<0.001	1.01
	여성	524	43.02%		0.81
	전체	1,218	100.00%		0.92

*호흡기 치료의 정의는 진료상세내역에 시술코드 M5850, M5857, M5858이 있는 경우

4.2.2 태변흡인증후군 환자 중 인공호흡기 치료로 3일 이상 청구된 환자

위의 환자들 가운데 M5858(인공호흡-8시간 초과 1일당)코드가 3번 이상(3일 이상) 청구되어 인공호흡기치료를 받은 환자 각각의 연도별 분포는 [표 8]과 같았다. 국내에서 태변흡인의 상병코드가 있는 환자들 가운데 매년 평균 222명이 3일 이상 인공호흡기치료로 청구되는 것으로 나타났으며, 연도별로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.306$).

표 8. 태변흡인의 상병이 있고 인공호흡기치료로 3일 이상 청구된 환자의 분포

연도	성별	환자 수(명)	전체 인구 중 해당 분율
2007	남성	124	0.51
	여성	87	0.39
	전체	211	0.45
2008	남성	148	0.65
	여성	93	0.44
	전체	241	0.54
2009	남성	109	0.50
	여성	105	0.51
	전체	214	0.50
전체연도 (2007-2009)	남성	381	0.55
	여성	285	0.51
	전체	666	0.54

*호흡기 치료의 정의는 진료상세내역에 시술코드 M5858이 세 번 이상 있는 경우

4.2.3 폐표면활성제 사용의 비용추산

폐표면활성제 기관내 주입요법의 경우 기존 연구들에서는 체중 1kg당 100~200mg의 폐표면활성제를 필요에 따라 또는 횟수를 정하여 반복적으로 투여하였는데, 주로 체중 1kg당 150mg~300mg의 폐표면활성제를 사용하였고, 드물게 더 많은 용량을 사용한 경우도 있었다. 신생아 평균 체중을 3.22kg (2009년 통계청 자료)로 하면, 현재 국내 시판 중인 폐표면활성제는 1 vial당 120mg이므로 신생아 한 명당 필요한 폐표면활성제는 4~8 vial이다. 이에 환자 한 명에게 필요한 폐표면활성제의 양을 6 vial로 가정하였다.

폐표면활성제 기관내 세정요법의 경우 기존 연구들에서 일반적으로 체중 1kg당 50~150mg의 폐표면활성제를 사용하였는데, 위와 같은 방식으로 계산하면 신생아 한 명

당 필요한 폐표면활성제는 1.5~4 vial이다. 이에 환자 한 명에게 필요한 폐표면활성제의 양을 3 vial로 가정하였다.

이를 이용하여 폐표면활성제 기관내 주입요법에 있어 1인당 필요한 폐표면활성제의 비용은 450만원(=1 인당 필요한 폐표면활성제 양(vial) * 폐표면활성제 가격(원/vial) = 6 vial * 75만원/vial)으로 예상하였다. 폐표면활성제 기관내 세정요법의 경우 1인당 필요한 폐표면활성제의 비용은 225만원(=1 인당 필요한 폐표면활성제 양(vial) * 폐표면활성제 가격(원/vial)=3 vial * 75만원/vial)으로 산출되었다.

3일 이상 인공호흡기 치료로 청구된 환자가 모두 폐표면활성제가 필요할 것으로 가정하면 매년 평균 222명이므로 이 환자들 전체에서 폐표면활성제 기관내 주입요법을 시행할 경우 폐표면활성제 비용으로 매년 약 9억 9천만 원(= 450만원/명 * 222명/년)이 필요할 것으로 예상되었다. 폐표면활성제 기관내 세정요법의 경우, 동일한 방법으로 계산하였을 때 폐표면활성제 비용으로 매년 약 5억 원(= 1인당 필요한 폐표면활성제의 비용 * 폐표면활성제가 필요할 것으로 예상되는 환자수 = 225만원/명 * 222명/년)의 비용이 필요할 것으로 예상되었다.

4.2.4 폐표면활성제의 예상 효과

폐표면활성제 기관내 주입요법에 대한 네 건의 무작위배정연구 중 두 건은 ECMO를 사용할 수 있었고 두 연구에서 ECMO를 사용할 수 없었다. ECMO 필요에 대해 산출한 위험차 값은 -0.17(95% CI -0.30, -0.04)이었고 이를 이용하여 산출한 NNT는 5.9명이었다. ECMO가 불가능했던 연구에서 사망률에 대한 위험차 값은 -0.07이었고, 이를 이용하여 구한 사망률에 대한 NNT는 14.3명이었다. 폐표면활성제 기관내 주입요법에서 1인당 예상되는 평균 폐표면활성제의 비용은 450만원이었으므로, 폐표면활성제의 비용으로 2700만원(= 1인당 필요한 폐표면활성제의 비용 * NNT = 450만원/명 * 5.9명)을 사용할 경우 1 명의 ECMO를 줄일 수 있을 것으로, 6400만원(= 1인당 필요한 폐표면활성제의 비용 * NNT = 450만원/명 * 14.3명) 을 사용할 경우 1명의 사망을 줄일 수 있을 것으로 추산되었다.

폐표면활성제 기관내 세정요법에서 무작위배정연구를 대상으로 하여 ECMO 필요에 대해 산출한 위험차 값은 -0.15(95% CI -0.35, 0.04)이었다. NNT는 6.7명이므로, 폐표면활성제의 비용으로 1500만원을 사용할 경우 1 명의 ECMO를 줄일 수 있을 것으로 산출되었다. 폐표면활성제 기관내 세정요법 연구들 중 Lam 등의 연구에서는 ECMO를 사용할

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

수 없었음을 명시하였지만, 일부 연구들에서는 ECMO 가용여부에 대한 언급이 분명하지 않았다. 그러나 정황상 미루어 ECMO가 가능하지 않았던 연구로 생각되었으며 이를 모두 포함하여 구한 사망률에 대한 위험차 값은 -0.15 이었다. 그러므로 사망률에 대한 NNT는 6.7명으로 계산된다. 폐표면활성제 기관내 세정요법에서 1인당 예상되는 평균 폐표면활성제의 비용은 225만원이었으므로, 폐표면활성제의 비용으로 1500만원을 사용할 경우 1명의 사망을 줄일 수 있을 것으로 산출되었다.

한편, 폐표면활성제 기관내 주입요법과 세정요법에 대한 무작위배정연구를 모두 통합하여 구한 사망률에 대한 위험차는 -0.08 이었다. 그러므로 사망률에 대한 NNT는 13명이다. 2008년의 경우 태변흡인증후군의 진단이 있고 3일 이상 인공환기요법으로 청구된 환자의 수가 241명이었는데[표8], 이 환자들과 위의 위험차 산출에 사용된 연구들의 대상 환자의 중증도가 유사할 것으로 가정할 경우, 이 환자들에게 폐표면활성제를 사용하면, $241/13 \approx 19$ 로 약 19명의 사망을 줄일 수 있을 것으로 추산되었다. ECMO가 필요한 중증호흡부전으로의 진행에 대해서도 폐표면활성제 기관내 주입요법과 세정요법에 대한 무작위배정연구를 모두 통합하여 분석하면, 위험차 값은 -0.17 로, NNT는 6명으로 계산된다. 마찬가지로 2008년의 경우에 적용하면, 태변흡인증후군의 진단이 있고 3일 이상 인공환기요법으로 청구된 환자 241명에서 폐표면활성제를 사용하였을 때 40명 ($=241/6$)에서 ECMO가 필요한 심각한 호흡부전으로의 진행을 막는 효과가 있을 것으로 추산되었다.

보건복지부 영아사망자료(2008년)에 의하면 신생아 사망(생후 28일미만 사망)은 1000명당 2명이었는데, 이 가운데 임신주수 37주 이상으로 태어난 신생아가 약 29%였다. 2008년 출생 신생아가 465,892명이었으므로 임신주수 37주 이상의 신생아 사망은 266명($=465,892 * (2/1000) * 0.29$)으로 추정되었다. 위에서 폐표면활성제의 사용으로 19명의 사망을 줄일 수 있을 것으로 추정하였는데, 이는 임신주수 37주수 이상으로 태어난 신생아 사망 중 약 7%를 구하게 되는 기대효과를 의미한다.

5. 고찰

5.1 연구결과 요약

태변흡인증후군 환자에서 폐표면활성제의 효과에 대해 체계적 문헌 고찰을 시행하였다. 문헌 검색 및 선정 과정을 통해 모두 14건의 문헌이 최종 분석에 포함되었으며 이 중 4건이 폐표면활성제 기관내 주입요법에 관한 문헌이었으며 10건이 폐표면활성제 기관내 세정요법에 관한 문헌이었다.

폐표면활성제 기관내 주입요법에 관한 문헌들은 모두 무작위배정연구로, 폐표면활성제 기관내 주입요법과 이를 제외한 표준치료를 비교하였다. 메타분석을 시행하였을 때 폐표면활성제 기관내 주입요법군이 ECMO 필요 환자 수가 유의하게 적게 나타났지만, 사망률, ECMO가 필요했거나 사망한 환자 수, Air leak 발생 환자수, 기흉 발생 환자수에서 기관내 주입요법군과 대조군 간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 기계 환기요법 기간과 보조적 산소투여 기간에 대해서는 문헌간의 이질성이 유의하게 나타났다. 입원기간에 대해 보고한 연구는 한 건이었는데, 기관내 주입요법군에 있어서 입원기간이 유의하게 짧았다.

폐표면활성제 기관내 세정요법의 경우 폐표면활성제 기관내 세정요법과 이를 제외한 표준치료를 비교한 연구가 10건이었고 그 가운데 2건이 무작위배정연구였다. 무작위배정연구들의 메타 분석 결과, 폐표면활성제 기관내 세정요법이 사망 또는 체외막산소화요법(ECMO)의 필요를 유의하게 감소시켰다. 비무작위배정연구들을 분석하였을 때에도 세정요법이 사망 또는 ECMO 필요, 폐동맥고혈압, air leak, 기흉의 발생을 유의하게 감소시키는 것으로 나타나 무작위배정연구의 결과를 뒷받침하였다.

폐표면활성제 기관내 주입요법과 세정요법에 대한 무작위배정연구를 모두 통합하여 분석하였을 때 사망 또는 ECMO가 필요한 환자 수 및 ECMO 필요 환자를 유의하게 감소시키는 효과가 관찰되었으며, 입원기간도 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다.

폐표면활성제과 대조군 사이에 대상 환자의 기저상태 산소화 지표에 따른 유의한 치료 효과의 차이는 관찰되지 않았다. 폐표면활성제 기관내 세정요법에 관한 연구 중 대부분의 환자에서 생후 12시간에 투여한 연구들과 그 이후에도 투여한 환자들이 포함되어 있는 연구들을 비교하였을 때 생후 12시간 이내에 대부분 투여한 경우가 사망 또는 ECMO 받은 환자, ECMO 필요 환자, Air leak 발생 등에 있어서 약간 효과가 더 좋은 듯한 경향성을 보였다.

건강보험심사평가원의 자료를 활용한 현황 연구에서 신생아 태변흡인의 상병코드가 있는 환자 중 인공호흡기치료를 받은 환자는 한 해에 평균 406명 이었고, 이는 출생 1000명 당 0.92명에 해당한다. 이 중 약 절반의 환자에서 3일 이상 인공호흡기 치료로 청구되었

으며 이 정도의 중증도를 가진 환자들에게 폐표면활성제 투여가 필요할 것으로 가정하여 연간 폐표면활성제의 비용을 산출하였다. 폐표면활성제 기관내 주입요법의 경우 예상 연간 폐표면활성제 비용은 약 10억 원이었으며 폐표면활성제 기관내 세정요법의 경우 예상 연간 폐표면활성제 비용은 약 5억 원이었다.

체계적문헌고찰을 통해 산출한 위험차값을 이용하여 분석한 결과, 폐표면활성제 기관내 주입요법의 경우 6400만원을 사용하면 한 명의 사망을 줄일 수 있고 2700만원을 사용하면 한 명의 ECMO를 줄일 수 있을 것으로 추정되었다. 폐표면활성제 기관내 세정요법의 경우 1500만원을 사용하면 한 명의 ECMO 또는 한 명의 사망을 줄일 수 있을 것으로 추정되었다. 폐표면활성제 기관내 주입요법과 세정요법을 통합하여 산출한 위험차값을 이용하여 분석한 결과, 2008년에 태변흡인증후군의 진단이 있고 3일 이상 인공환기요법의 사용이 청구된 환자 241명에서 폐표면활성제를 사용할 경우 40명에서 ECMO가 필요한 심각한 호흡부전으로의 진행을 막거나 19명의 사망을 줄이는 결과를 얻을 수 있는 것으로 추정되었다. 이는 보건복지부 영아사망자료(2008년)에 의한 임신주수 37주 이상으로 출생한 신생아 사망 중 약 7%를 구하게 되는 기대 효과를 의미한다.

5.2 연구의 의의

본 연구는 태변흡인증후군에 있어서 폐표면활성제 사용에 있어 근거중심 의사결정을 돕기 위한 연구로, 체계적인 문헌 고찰을 통해 폐표면활성제 기관내 주입요법 및 세정요법의 효과에 대해 연구하였다. 기존 연구들의 통합분석 결과, 폐표면활성제 사용이 태변흡인증후군 환자의 예후를 개선하는 측면이 있음을 관찰할 수 있었다. 향후 임상에서 폐표면활성제 사용 및 관련 연구 수행에 있어 본 연구 결과가 기본 자료로 사용될 수 있을 것이다.

국내 태변흡인증후군 발생 및 인공환기요법이 필요한 대략적인 환자의 규모를 확인하였으며 폐표면활성제 사용시 예상되는 필요한 예산의 규모 및 이로 인한 기대효과를 추정해 보았다. 이 또한 향후 관련 정책 수립에 있어 근거 자료로 사용될 수 있을 것이다.

5.3 연구의 한계

태변흡인증후군 환자를 대상으로 한 폐표면활성제 기관내 주입요법 또는 세정요법에 대해 수행된 무작위배정연구의 수가 적고 연구들의 규모도 작고, 연구 간의 이질성도 커서 폐표면활성제 투여의 효과를 더 분명히 확인하기 위해서는 추가적인 무작위배정연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 무작위배정연구 뿐만 아니라 무작위배정연구가 아닌 연구들도 포함하여 분석하였다. 비무작위배정연구의 경우 비뚤림이 개입될 가능성이 더 높으므로 비무작위배정연구들의 메타분석결과의 해석에 있어서 주의를 요한다.

한편, 같은 투여 방법 내에서도 연구마다 대상 환자들의 중증도, 폐표면활성제의 투여 방법, 폐표면활성제의 투여 시기, 병용 치료 등이 상이하였으나 연구의 수가 적고 연구 간의 이질성이 커서 각각의 요인이 결과에 미치는 영향을 분석할 수 없었다.

건강보험 청구자료를 통해 태변흡인증후군의 국내 현황을 조사하였는데, 사망에 대한 정확한 정보는 포함하고 있지 않아 중증 태변흡인증후군의 심각도 및 위험도를 평가할 수는 없었다. 또한 건강보험 청구자료에서 태변흡인증후군은 태아가 출생하자마자 발생하는 질환이기에 주민등록번호가 부여되지 않은 환자들이 존재한다. 이 환자들에 대해서는 생년월일, 성별, 이름을 이용하여 생성된 개인식별 대체키를 제공받았다. 이 경우 만일 출생일, 성별과 이름이 모두 같으면 동일한 환자로 취급될 가능성이 존재하지만, 이러한 가능성을 극히 드물 것으로 예상하여 연구결과에 큰 영향을 미치지 않을 것으로 판단하였다.

본 연구는 건강보험의 청구자료로 제출된 내역으로 구성된 데이터를 사용하므로 진단명의 타당도에 있어 제한점을 안고 있다. 그러나 태변흡인증후군의 경우 출생 직후 발생하는 질환이므로 대상 환자를 생후 28일 미만의 신생아로 제한시키고, 태변흡인증후군 상병과 함께 인공호흡기치료 청구코드를 가진 환자를 산출함으로써 정확도를 높일 수 있을 것으로 기대하였다. 물론 태변흡인증후군 이외의 다른 이유로 인공호흡기치료가 필요했던 환자들도 포함되었을 가능성이 있으나, 청구 자료상에서는 어떤 이유로 인공호흡기치료가 필요했는지 구별하기 쉽지 않아 태변흡인증후군으로 인해 인공호흡기치료가 필요한 환자만을 별도로 선별할 수는 없었다.

5.4 후속연구 제안

폐표면활성제 기관내 세정요법이 태변흡인증후군에 있어 대체로 긍정적인 효과를 보이고 있으나 무작위배정연구가 부족하여 추가적인 무작위배정연구를 통해 근거를 명확히 할 필요가 있다.

연구마다 대상환자의 중증도 및 폐표면활성제의 투여 방법(기관내 주입요법의 경우 용량, 투여 반복 횟수, 세정요법의 경우 세정액의 분주량 또는 총량, 세정횟수 등)이 상이하였는데, 실제 임상에서 어떤 환자에게 어떻게 투여할지에 대해 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

폐표면활성제 기관내 세정요법의 경우 폐표면활성제 환자의 상태에 따라 질환의 진행을 가속시킬 가능성을 배제할 수 없다는 의견도 있고, 폐표면활성제 기관내 주입요법은 폐표면활성제가 골고루 분포되지 않아 효과가 떨어진다는 견해도 있으며 폐표면활성제 기관내 세정요법 후 폐표면활성제를 주입하는 방법의 효과에 대한 기대도 존재한다. 폐표면활성제 기관내 주입요법, 폐표면활성제 기관내 세정요법 및 폐표면활성제 기관내 세정요법 후 폐표면활성제 주입을 하는 방법들의 비교 임상 연구도 필요하다.

6. 결론 및 정책제언

본 연구에서는 태변흡인증후군 환자에서 폐표면활성제의 효과에 대해 체계적 문헌 고찰을 시행하였고, 건강보험청구자료를 통해 태변흡인증후군 환자의 규모와 폐표면활성제 사용할 경우의 예상 비용을 추계하였다.

태변흡인증후군에서 폐표면활성제의 사용은 심각한 호흡부전으로의 진행을 감소시키고 사망 또는 ECMO의 필요를 줄일 수 있을 것으로 기대된다. 폐표면활성제의 투여 방법에는 크게 폐표면활성제 기관내 주입요법과 폐표면활성제 기관내 세정요법이 있다. 무작위배정연구들에 대한 메타분석결과 폐표면활성제 기관내 주입요법의 경우 ECMO가 필요한 환자 수를 유의하게 감소시켰고 폐표면활성제 기관내 세정요법의 경우 사망하거나 ECMO를 필요로 하는 환자 수를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다. 두 가지 투여방법을 통합하여 분석하였을 때에도 사망하거나 ECMO를 필요로 하는 환자 수와 ECMO를 필요로 하는 환자 수가 유의하게 감소하는 효과를 보였다. 비무작위배정연구들의 경우 비뚤림이 개입될 가능성이 높아 해석에 주의를 요하나, 거의 일관성있게 폐표면활성제 기관내 세정요법의 효과가 대체로 긍정적으로 나타나 무작위배정연구의 결과를 뒷받침하는 것으로 판단되었다.

같은 투여 방법 내에서도 연구에 따라 폐표면활성제의 투여 방법, 투여 시기, 대상 환자들의 중증도 등은 상이하였으나 공통적으로 양수가 태변 착색되어 있고 임신주수 35~36주 이상으로 태어난 신생아 가운데 다른 이유로 설명되지 않는 호흡곤란으로 인해 인공환기요법을 필요로 하고 흉부 방사선상 태변흡인증후군에 합당한 소견을 보이는 환자들을 대상으로 하였다. 투여 방법에 따른 효과의 차이를 확인하기 위해 폐표면활성제 기관내 세정요법 후 기관내 주입까지 포함하여 세 가지 방법의 효과에 대한 추가적인 비교 임상 연구가 필요하다.

2007년~2009년 건강보험심사평가 청구자료를 분석한 결과 태변흡인증후군의 진단이 있고 인공환기요법을 받은 환자는 출생 1000명당 0.92명으로 추정되었다. 이 가운데 55%가 3일 이상 인공환기요법으로 청구되었는데, 이 정도의 중증도를 가진 환자들에 폐표면활성제의 투여가 필요할 것으로 가정하였을 때 예상 연간 폐표면활성제 비용은 폐표면활성제 기관내 주입요법의 경우 폐표면활성제 비용으로 일 년에 약 10억 원, 세정요법의 경우 약 5억 원이 필요할 것으로 추정되었다. 체계적 문헌고찰에 포함된 무작위배정연구들의 메타분석 결과 ECMO 필요에 대한 NNT(number needed to treat)는 6명이었으며, 사망률에 대한 NNT는 13명이었다. 이를 2008년에 태변흡인증후군의 진단이 있고 3일 이상 인공환기요법의 사용이 청구된 환자 241명에게 적용하여 분석하면, 이 환자들에게 폐표면활성제를 사용할 경우 ECMO가 필요한 심각한 호흡부전으로의 진행을 40명 감소시키는 효과 또는 19명의 사망을 감소시켜 임신주수 37주 이상으로 출생한 신생아 사망을 약 7% 감소시키는 효과가 있을 것으로 추정하였다.

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

현재 태변흡인증후군에서 폐표면활성제의 사용은 급여로 인정되지 않아 임상에서의 사용에 제한이 있다. 폐표면활성제 사용으로 인한 예상 비용 및 그에 따른 효과를 살펴보았을 때, 태변흡인증후군에서 폐표면활성제 투여가 가능할 수 있도록 제도적 변화가 필요하다. 본 연구의 결과가 향후 관련 정책 수립에 근거 자료로 사용될 수 있을 것으로 기대한다.

7. 참고문헌

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

- Ballard RA, Hansen TN, Corbet A. Respiratory failure in the term infant. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. Avery' s diseases of the newborn. 8th ed. Philadelphia:Elsevier Inc; 2005:705-22.
- Chang H-Y, Hsu C-H, Kao H-A, Hung H-Y, Chang J-H, Peng C-C, et al. Treatment of severe meconium aspiration syndrome with dilute surfactant lavage. Journal of the Formosan Medical Association. 2003;102(5):326-30.
- Chinese Collaborative Study Group for Neonatal Respiratory D. Treatment of severe meconium aspiration syndrome with porcine surfactant: a multicentre, randomized, controlled trial. Acta Paediatrica. 2005;94(7):896-902.
- Choi CW, Kim BI, Lee HJ, Joung KE, Shim GH, Lim IS et al. Clinical characteristics of severe meconium aspiration syndrome. Korean J Pediatr 2008;51(7):713-721.
- Dargaville PA, Copnell B. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. Pediatrics 2006;117:1712-21.
- Dargaville PA, Mills JF, Copnell B, Loughnan PM, McDougall PN, Morley CJ. Therapeutic lung lavage in meconium aspiration syndrome: a preliminary report. Journal of Paediatrics & Child Health. 2007;43(7-8):539-45.
- Dargaville PA, Copnell B, Mills JF, Carlin JB, Morley CJ, The lessMAS trial study group. Randomised Controlled Trial of Lung Lavage with Dilute Surfactant for Meconium Aspiration Syndrome. 2010 pediatric academic societies' annual meeting abstract.

- Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics*. 1996;97(1):48-52.
- Halliday HL. Recent clinical trials of surfactant treatment for neonates. *Biol Neonate*. 2006;89(4):323-9. Epub 2006 Jun 1.
- Kawano T. Effect of surfactant lavage to the babies with meconium aspiration syndrome. *Acta Neonatologica Japonica*. 1999 ;35(1):32-40.
- Kowalska K, Szymankiewicz M, Gadzinowski J. [An effectiveness of surfactant lung lavage (SLL) in meconium aspiration syndrome (MAS)]. *Przegląd Lekarski*. 2002;59 Suppl 1:21-4.
- Lam BC, Yeung CY. Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome: a pilot study. *Pediatrics*. 1999;103(5 Pt 1):1014-8.
- Lee SM, Kim HM, Jeon JH, Park KI, Namgung R, Lee C. Effect of surfactant lavage in severe meconium aspiration syndrome. *Korean J Pediatr*. 2008;51(4):367-371.
- Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH, et al.. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *Journal of Pediatrics*. 1998;132(1):40-7.
- Maturana A, Torres-Pereyra J, Salinas R, Moya FR, Astudillo P, The Chile surf group. A Randomized Trial of Natural Surfactant for Moderate to Severe Meconium Aspiration Syndrome. *Pediatric academic societies' annual meeting abstract*. 2005.
- Mazor M, Furman B, Wiznitzer A, Shoham-Vardi I, Cohen J, Ghezzi F.

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

Maternal and perinatal outcome of patients with preterm labor and meconium-stained amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 1995;86:830-3.

Salvia-Roiges MD, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Rodriguez-Miguel JM. Efficacy of three treatment schedules in severe meconium aspiration syndrome. *Acta Paediatrica*. 2004;93(1):60-5.

Schlösser RL, Veldman A, Fischer D, Allendorf A, von Loewenich V. [Lavage with exogenous surfactant in neonatal meconium aspiration syndrome]. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2002;206(1):15-8.

Wiswell TE, Knight GR, Finan NN, Donn SM, Desai H, Walsh WF, et al. A multicenter, randomized, controlled trial comparing Surfaxin (Lucinactant) lavage with standard care for treatment of meconium aspiration syndrome. *Pediatrics*. 2002;109(6):1081-7.

8. 부록

부록 1. 무작위배정연구 질평가도구

Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, ver. 5.0.2 (Table 8.5.c)

Sequence generation	
Yes	<p>The investigators describe a random component in the sequence generation process. such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Referring to a random number table; • Using a computer random number generator; • Coin tossing; • Shuffling cards or envelopes; • Throwing dice; • Drawing of lots; • Minimization*. <p>*Minimization may be implemented without a random element, and this is considered to be equivalent to being random.</p>
No	<p>The investigators describe a non-random component in the sequence generation process. Usually, the description would involve some systematic, non-random approach, for example:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sequence generated by odd or even date of birth; • Sequence generated by some rule based on date (or day) of admission; • Sequence generated by some rule based on hospital or clinic record number. <p>Other non-random approaches happen much less frequently than the systematic approaches mentioned above and tend to be obvious. They usually involve judgement or some method of non-random categorization of participants, for example:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allocation by judgement of the clinician; • Allocation by preference of the participant; • Allocation based on the results of a laboratory test or a series of tests; • Allocation by availability of the intervention.
Unclear	<p>Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of "Yes" or "No".</p>

Allocation concealment	
Yes	<p>Participants and investigators enrolling participants could not foresee assignment because one of the following, or an equivalent method, was used to conceal allocation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Central allocation (including telephone, web-based and pharmacy-controlled randomization); • Sequentially numbered drug containers of identical appearance; • Sequentially numbered, opaque, sealed envelopes.
No	<p>Participants or investigators enrolling participants could possibly foresee assignments and thus introduce selection bias, such as allocation based on:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Using an open random allocation schedule (e.g. a list of random numbers); • Assignment envelopes were used without appropriate safeguards (e.g. if envelopes were unsealed or nonopaque or not sequentially numbered); • Alternation or rotation; • Date of birth; • Case record number; • Any other explicitly unconcealed procedure.
Unclear	<p>Insufficient information to permit judgement of "Yes" or "No". This is usually the case if the method of concealment is not described or not described in sufficient detail to allow a definite judgement -- for example if the use of assignment envelopes is described, but it remains unclear whether envelopes were sequentially numbered, opaque and sealed.</p>
Blinding of participants, personnel and outcome assessors	
Yes	<p>Any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No blinding, but the review authors judge that the outcome and the outcome measurement are not likely to be influenced by lack of blinding; • Blinding of participants and key study personnel ensured, and unlikely that the blinding could have been broken; • Either participants or some key study personnel were not blinded, but outcome assessment was blinded and the non-blinding of others unlikely to introduce bias.
No	<p>Any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No blinding or incomplete blinding, and the outcome or outcome

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

	<p>measurement is likely to be influenced by lack of blinding;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blinding of key study participants and personnel attempted, but likely that the blinding could have been broken; • Either participants or some key study personnel were not blinded, and the non-blinding of others likely to introduce bias.
Unclear	<p>Any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insufficient information to permit judgement of 'Yes' or 'No'; • The study did not address this outcome.
Incomplete outcome data	
Yes	<p>Any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No missing outcome data; • Reasons for missing outcome data unlikely to be related to true outcome (for survival data, censoring unlikely to be introducing bias); • Missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data across groups; • For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk not enough to have a clinically relevant impact on the intervention effect estimate; • For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes not enough to have a clinically relevant impact on observed effect size; • Missing data have been imputed using appropriate methods.
No	<p>Any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reason for missing outcome data likely to be related to true outcome, with either imbalance in numbers or reasons for missing data across intervention groups; • For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk enough to induce clinically relevant bias in intervention effect estimate; • For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes enough to induce clinically relevant bias in observed effect size; • 'As-treated' analysis done with substantial departure of the intervention received from that assigned at randomization; • Potentially inappropriate application of simple imputation.

Unclear	<p>Any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insufficient reporting of attrition/exclusions to permit judgement of 'Yes' or 'No' (e.g. number randomized not stated, no reasons for missing data provided); • The study did not address this outcome.
Selective outcome reporting	
Yes	<p>Any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The study protocol is available and all of the study's pre-specified (primary and secondary) outcomes that are of interest in the review have been reported in the pre-specified way; • The study protocol is not available but it is clear that the published reports include all expected outcomes, including those that were pre-specified (convincing text of this nature may be uncommon).
No	<p>Any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Not all of the study's pre-specified primary outcomes have been reported; • One or more primary outcomes is reported using measurements, analysis methods or subsets of the data (e.g. subscales) that were not pre-specified; • One or more reported primary outcomes were not pre-specified (unless clear justification for their reporting is provided, such as an unexpected adverse effect); • One or more outcomes of interest in the review are reported incompletely so that they cannot be entered in a meta-analysis; • The study report fails to include results for a key outcome that would be expected to have been reported for such a study.
Unclear	Insufficient information to permit judgement of 'Yes' or 'No'. It is likely that the majority of studies will fall into this category
Other potential threats to validity	
Yes	The study appears to be free of other sources of bias.
No	<p>There is at least one important risk of bias. For example, the study:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Had a potential source of bias related to the specific study design used; or • Stopped early due to some data-dependent process (including a formal-stopping rule); or • Had extreme baseline imbalance; or

폐표면활성제의 태변흡인증후군 치료 효과

	<ul style="list-style-type: none"> • Has been claimed to have been fraudulent; or • Had some other problem.
Unclear	<p>There may be a risk of bias, but there is either:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insufficient information to assess whether an important risk of bias exists; or • Insufficient rationale or evidence that an identified problem will introduce bias.

부록 2. MINORS (Methodological items for non-randomized studies)

1. A clearly stated aim
: the question addressed should be precise and relevant in the light of available literature
2. Inclusion of consecutive patients
: all patients potentially fit for inclusion (satisfying the criteria for inclusion) have been included in the study during the study period (no exclusion or details about the reasons for exclusion)
3. Prospective collection of data
: data were collected according to a protocol established before the beginning of the study
4. Endpoints appropriate to the aim of the study
: unambiguous explanation of the criteria used to evaluate the main outcome which should be in accordance with the question addressed by the study. Also, the endpoints should be assessed on an intention-to-treat basis.
5. Unbiased assessment of the study endpoint
: blind evaluation of objective endpoints and double-blind evaluation of subjective endpoints. Otherwise the reasons for not blinding should be stated
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study
: the follow-up should be sufficiently long to allow the assessment of the main endpoint and possible adverse events
7. Loss to follow up less than 5%
: all patients should be included in the follow up. Otherwise, the proportion lost to follow up should not exceed the proportion experiencing the major endpoint
8. Prospective calculation of the study size
: information of the size of detectable difference of interest with a

calculation of 95% confidence interval, according to the expected incidence of the outcome event, and information about the level for statistical significance and estimates of power when comparing the outcomes

Additional criteria in the case of comparative study

9. An adequate control group

: having a gold standard diagnostic test or therapeutic intervention recognized as the optimal intervention according to the available published data

10. Contemporary groups

: control and studied group should be managed during the same time period (no historical comparison)

11. Baseline equivalence of groups

: the groups should be similar regarding the criteria other than the studied endpoints. Absence of confounding factors that could bias the interpretation of the results

12. Adequate statistical analyses

: whether the statistics were in accordance with the type of study with calculation of confidence intervals or relative risk

† The items are scored 0 (not reported), 1 (reported but inadequate) or 2 (reported and adequate). The global ideal score being 16 for non-comparative studies

부록 3. 자료 추출 양식

Study ID				language :
1. Study Design				
	Randomization :			
	Allocation method :			
	Blinding Tx/ Outcome assess			Country
2. Subjects				
Inclusion				
Exclusion				
Number		Comparability : Yes		
	Tx 1	Tx 2	Tx 1 (Intervention)	Tx 2 (Comparator)
Recruit			M/F	
Exclusion			GA	
Withdraw			Birth wt	
Analysis			C/S	
Missing			initial OI	
3. Interventions				
1) Tx 1 (Intervention)				
Intervention				
Method				
2) Tx 2 (Comparator)				
Control				
Method				
병용치료				
	INO :	HFV :		
4. Outcomes				
	Tx 1 (Intervention)		Tx 2 (Comparator)	
1. Mortality				
2. ECMO				
3. Death or Tx with ECMO				
4. Air leaks				
5. Pneumothorax				
6. Duration of mecha. Ven.				
7. Duration of oxygen				
8. stay on hospital				
9. PPHN				
5. Remark				

부록 4. 문헌의 배제사유

번호	문헌	배제사유
1	Turner, B. Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome: a pilot study. <i>Journal of Child & Family Nursing</i> 2, 431-432 (1999).	commentary
2	Dargaville Peter, A., Mills John, F. & Soll, R. Therapeutic lung lavage for meconium aspiration syndrome in newborn infants. in <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2002).	cochrane SR protocol
3	Ogawa Y, Ohara Y, Itakura Y, et al. Bronchial lavage with surfactant solution for the treatment of meconium aspiration syndrome. <i>J Jpn Med Soc Biol Interface</i> 1996;26(Suppl):179-187	case series
4	Lotze, A., et al. Improved pulmonary outcome after exogenous surfactant therapy for respiratory failure in term infants requiring extracorporeal membrane oxygenation. <i>Journal of Pediatrics</i> 122, 261-268 (1993).	대상 환자 부적합
5	茨聡. 胎便吸引症候群のNOとサーファクタントによる治療. <i>小児科</i> 38, 1075-1086 (1997)	중재시술 부적합
6	Szymankiewicz, M., Gadzinowski, J. & Kowalska, K. Pulmonary function after surfactant lung lavage followed by surfactant administration in infants with severe meconium aspiration syndrome. <i>Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine</i> 16, 125-130 (2004).	중재시술 부적합
7	Gadzinowski, J., Kowalska, K. & Vidyasagar, D. Treatment of MAS with PPHN using combined therapy: SLL, bolus surfactant and iNO. <i>Journal of Perinatology</i> 28 Suppl 3, S56-66 (2008).	중재시술 부적합
8	Hung, H.-Y., et al. Small versus large volume dilute surfactant lavage for meconium aspiration syndrome. <i>Acta Paediatrica Taiwanica</i> 47, 181-186 (2006).	비교시술 부적합
9	Ogawa Y. Bronchial lavage with surfactant solution for the treatment of meconium aspiration syndrome. <i>Proceedings Hot topics in neonatology, '97 conference proceedings, Ross products: 1997; 259-64</i>	원문확보 불가

부록 5. 선정된 문헌

1. 폐표면활성제 기관내 주입요법

Chinese Collaborative Study Group for Neonatal Respiratory D. Treatment of severe meconium aspiration syndrome with porcine surfactant: a multicentre, randomized, controlled trial. *Acta Paediatrica*. 2005 Jul;94(7):896-902.

Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics*. 1996 Jan;97(1):48-52.

Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH, et al.. Multicenter study of surfactant (beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *Journal of Pediatrics*. 1998;132(1):40-7.

Maturana A, Torres-Pereyra J, Salinas R, Moya FR, Astudillo P, The Chile surf group. A Randomized Trial of Natural Surfactant for Moderate to Severe Meconium Aspiration Syndrome. *Pediatric academic societies' annual meeting abstract*. 2005.

2. 폐표면활성제 기관내 세정요법

Wiswell TE, Knight GR, Finer NN, Donn SM, Desai H, Walsh WF, et al. A multicenter, randomized, controlled trial comparing

Surfaxin (Lucinactant) lavage with standard care for treatment of meconium aspiration syndrome. *Pediatrics*. 2002 Jun; 109(6): 1081-7.

Dargaville PA, Copnell B, Mills JF, Haron I, Lee JK, Tingay DG, Rohana J, Mildenhall LF, Jeng MJ, Narayanan A, Battin MR, Kuschel CA, Sadowsky JL, Patel H, Kilburn CJ, Carlin JB, Morley CJ: Randomized controlled trial of lung lavage with dilute surfactant for meconium aspiration syndrome. *J Pediatr* 2011; 158: 383-389.

(Dargaville PA, Copnell B, Mills JF, Carlin JB, Morley CJ, The lessMAS trial study group. Randomised Controlled Trial of Lung Lavage with Dilute Surfactant for Meconium Aspiration Syndrome. Pediatric academic societies' annual meeting abstract. 2010.)

Dargaville PA, Mills JF, Copnell B, Loughnan PM, McDougall PN, Morley CJ. Therapeutic lung lavage in meconium aspiration syndrome: a preliminary report. *Journal of Paediatrics & Child Health*. 2007 Jul-Aug; 43(7-8): 539-45.

Chang H-Y, Hsu C-H, Kao H-A, Hung H-Y, Chang J-H, Peng C-C, et al. Treatment of severe meconium aspiration syndrome with dilute surfactant lavage. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2003 May; 102(5): 326-30.

Schlösser RL, Veldman A, Fischer D, Allendorf A, von Loewenich V. [Lavage with exogenous surfactant in neonatal meconium aspiration syndrome]. *Zeitschrift für Geburtshilfe*

und Neonatologie. 2002 Jan-Feb;206(1):15-8.

Lee SM, Kim HM, Jeon JH PM, Park KI, Namgung R, Lee C. Effect of surfactant lavage in severe meconium aspiration syndrome. . Korean J Pediatr.2008 Apr;51(4):367-371. Korean. doi: 10.3345/kjp.2008.51.4.367.

Kawano T. Effect of surfactant lavage to the babies with meconium aspiration syndrome. Acta Neonatologica Japonica. 1999 ;35(1):32-40.

Lam BC, Yeung CY. Surfactant lavage for meconium aspiration syndrome: a pilot study. Pediatrics. 1999 May;103(5 Pt 1):1014-8.

Salvia-Roiges MD, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Rodriguez-Miguel JM. Efficacy of three treatment schedules in severe meconium aspiration syndrome. Acta Paediatrica. 2004 Jan;93(1):60-5.

Kowalska K, Szymankiewicz M, Gadzinowski J. [An effectiveness of surfactant lung lavage (SLL) in meconium aspiration syndrome (MAS)]. Przegląd Lekarski. 2002;59 Suppl 1:21-4.

발행일 2011. 9. 5
발행인 허대석
발행처 한국보건의료연구원

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

