선천성 횡격막 탈장을 제외한 폐형성장애의 자연 경과와 예후 인자

김민수,¹ 최윤정,¹ 이승현,² 김우선,² 서동인,¹ 김민정¹

¹서울대학교 의과대학 소아과학교실, ²서울대학교 의과대학 영상의학교실

Natural courses and prognostic factors of pulmonary underdevelopment except for congenital diaphragmatic hernia

Min Soo Kim,¹ Yun Jung Choi,¹ Seunghyun Lee,² Woo Sun Kim,² Dong In Suh,¹ Min Jung Kim¹

¹Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ²Department of Radiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Pulmonary underdevelopment is one of the pulmonary causes of neonatal mortality, which is categorized into pulmonary agenesis, pulmonary aplasia, and pulmonary hypoplasia. Congenital diaphragmatic hernia is a well-known cause of pulmonary hypoplasia; however, further studies are needed for other etiologies. Patients with pulmonary underdevelopment show varying degrees of clinical severity. Most patients with pulmonary underdevelopment have respiratory distress at birth, while a few have only mild symptoms. Our study investigated the natural course and prognosis of pulmonary underdevelopment by analyzing multiple cases from a single tertiary medical center.

Methods: A retrospective review was conducted on patients diagnosed with pulmonary hypoplasia and agenesis from January 2000 to August 2019. Cases were extracted from the clinical database of Seoul National University Children's Hospital by searching for keywords related to pulmonary underdevelopment.

Results: A total of 28 patients were identified. Four patients had pulmonary agenesis, and all were idiopathic. Twenty-four patients had evidence of pulmonary hypoplasia with diverse causes. The median age at diagnosis was 11.5 days (range, 1–240 days) and the mean gestational age was 35 weeks 2 days $\pm$ 3 weeks 6 days. Twenty patients received ventilator care and 11 had various degrees of pulmonary hypertension. The long-term survival rate was 50%. The median age of death among pulmonary hypoplasia patients were 11 days (range, 1–730 days). All patients without ventilator care survived. The incidence of ventilator care, pneumothorax, and pulmonary hypertension were significantly higher among patients who died.

Conclusion: The prognosis of pulmonary underdevelopment depends on the severity of respiratory distress and pulmonary hypertension in earlier life. Patients with severe distress appear to have severe degree of pulmonary hypoplasia. Patients without ventilator support in the neonatal period survived without significant morbidities. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2020;8:206-212)

Keywords: Pulmonary hypoplasia, Pulmonary agenesis, Pulmonary hypertension

서론

폐형성장애는 폐 조직의 불완전한 발달을 특징으로 하는 질환군으로 폐형성저하증, 폐무형성증 및 폐무발생증으로 나눌 수 있다. 이는 드물지만 신생아 사망의 호흡기적 원인 중 하나이다. 폐형성저하증은 기관지는 정상이나 폐실질이 제대로 발달하지 못한

상태이고 폐무형성증은 흔적 기관지에 의해 불완전하게 발달된 폐실질을 특징으로 하며, 폐무발생증은 기도와 폐실질이 모두 발달하지 않은 것을 말한다.¹ 다만 실제로 폐무형성증과 폐무발생증은 기능적으로 비슷하고 병리학적, 임상적 구별이 거의 뚜렷하지 않아 이 두 용어는 보통 동의어로 간주된다.²

폐형성저하증은 대부분 이차성으로 발생하고 특발성으로 발생

Correspondence to: Min Jung Kim <https://orcid.org/0000-0002-0985-4024>
Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-3625, Fax: +82-2-743-3455, E-mail: mjped0825@gmail.com
Received: February 21, 2020 Revised: May 11, 2020 Accepted: May 12, 2020

© 2020 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

하는 경우는 드물다. 폐형성저하증의 유병률은 신생아 10,000명당 9-11명으로 알려져 있으며 부검에서는 7%-26%에서 발견된다.³ 폐형성저하증은 주로 다른 선천성기형과 연관되어 있으며, 그 중에는 신장 무형성증, 선천성횡격막탈장, 근골격계 기형, 심혈관계 기형, 선천성낭종성선종양기형, 흉곽의 종괴, 양수과소증 등이 있다.⁴⁻⁹ 폐무발생증은 드문 선천성 기형으로 10,000-15,000 출생당 한 명 정도 꼴로 발생한다. 양측성폐무발생증은 생존할 수 없으므로 본문에서 말하는 폐무발생증은 모두 일측성폐무발생증을 뜻한다.¹⁰ 폐무발생증 또한 동반기형을 가지는 경우가 많으며 특히 기관-식도 및 심혈관계, 근골격계, 비뇨생식계, 소화기계, 중추신경계 기형 등을 동반한다.¹¹ 동반된 기형은 주로 폐무발생증이 일어난 쪽과 같은 쪽에서 발생하는 경향을 보이며 오른쪽 폐무발생증은 심혈관계 기형을 더 많이 동반하여서 왼쪽 폐무발생증보다 예후가 좋지 않다.^{12,13}

폐형성장애를 가진 환자들은 특징적으로 무기폐를 보이며 작은 폐 용적으로 인해 높은 환기압력이 필요하게 된다. 따라서 출생 시부터 호흡곤란을 보이며 폐가 성숙할 때까지 적절한 산소공급과 호흡보조가 필요하다.¹⁴ 적절한 처치에도 가스교환 및 산소화에 어려움을 겪는 경우가 많으며 이로 인한 높은 사망률을 보인다고 알려져 있다. 그러나 치명적인 동반 기형이 없는 일측성폐무발생증의 경우 생후 초반에 사망하지 않으면 정상적인 수명을 기대할 수 있다는 보고가 있고,¹⁵ 폐형성저하증의 주된 원인인 선천성횡격막탈장에 대한 연구는 많이 보고되어 있으나¹⁶⁻²⁰ 이를 제외하면 그 경과나 예후에 대해 알려진 바가 적다. 이에 저자들은 폐형성저하증 및 폐무발생증 환자들의 임상 경과와 예후를 분석하고 그 관련 인자들을 알아보고자 한다.

대상 및 방법

서울대학교 어린이병원에서 전자의무기록체계가 도입된 2000년 1월부터 2019년 8월까지 폐형성저하증 또는 폐무발생증으로 진단된 소아청소년과 환자들을 대상으로 후향적 의무기록 고찰을 시행하였다. 대상자 선정은 서울대병원의 Clinical Data Warehouse 연구 검색 시스템인 SUPREME (Seoul National University Hospital Patients Research Environment)을 통해 두 가지 방법으로 시행하였다. 첫째 당해 기간 동안 질병 및 관련 건강 문제의 국제 통계 분류 10차 개정판(International Statistical Classification of Diseases And Related Health Problems, 10th revision)에서 상기 질환과 관련된 진단명 Hypoplasia and dysplasia of lung, Agenesis of lung을 주, 부진단명으로 가진 환자들을 검색하였다. 또한 진단명이 누락된 환자를 보강하기 위해 당해 기간 동안 시행한 영상 검사의 판독문에서 이 질환군과 관련된 6가지 검색어 lung hypoplasia, lung aplasia, lung agenesis, pulmonary hypoplasia, pulmonary aplasia,

pulmonary agenesis를 검색하여 환자를 선정하였다.

이렇게 검색된 환자를 대상으로 소아영상의학과 전문의가 영상검사를 검토하고 소아청소년과 전문의가 의무기록을 검토하여 대상자를 선정하였다. 영상의학적인 기준으로는 폐무발생증의 경우 폐, 기관지, 주폐동맥, 주폐정맥의 완전한 부재로, 폐형성저하증은 폐 용적이 작아 흉부 x-선에서의 횡격막이 7번째 갈비뼈까지 올라오는 모습, 아래쪽으로 처진 갈비뼈, 종모양의 흉곽, 기흉, 폐기종과 흉부 컴퓨터 단층촬영(chest computed tomography, CT)에서의 작은 폐용적 등의 특징을 바탕으로 선별하였다.²¹ 선천성횡격막탈장은 그 수가 특발성 및 다른 원인에 의한 폐형성저하증 환자에 비해 월등히 많아 이 연구에 포함하였을 때 연구집단의 특성이 선천성횡격막탈장 환자들의 특성과 같아질 수 있어 이 연구의 목적에 부합하지 않아 제외되었다. 마지막으로 진단 후 추적 관찰이 되지 않은 환자도 분석에서 제외하였다.

해당 증례의 의무기록, 환자들의 나이, 출생 시 재태 주 수, 인공호흡기 치료 여부, 성별, 진단명, 원인, 예후, 동반기형, 치료 방법, 입원 경과, 검사 결과를 포함한 임상정보를 수집하였다. 통계소프트웨어는 IBM SPSS Statistics ver. 25.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 이를 통해 중앙값과 범위, 빈도 등을 계산하였다. 군간 비교는 카이-제곱 검정과 Fischer의 정확 검정을 시행하였다. 이 연구는 서울대학교병원 의학연구 윤리심의위원회의 승인을 받았으며, 대상자로부터의 동의 획득은 면제되었다(승인 번호: H-1812-150-997).

결 과

서울대학교 어린이병원에서 상기 방법으로 검색된 환자는 총 59명이었으며, 그 중 4명은 폐무발생증이었다. 4명의 폐무발생증 환자 중 3명은 컴퓨터 단층촬영을 통해 확진되었다. 1명은 출생 당시부터 위독한 상태로 CT를 촬영하지 못하였으나, 심초음파에서 왼쪽 폐동맥 및 폐정맥이 관찰되지 않았고 x-선검사상 왼쪽의 음영이 증가되어 있어 폐무발생증으로 진단하였다. 폐형성저하증의 진단명이나 판독 결과를 가진 55명의 환자 중 13명은 폐형성저하증의 영상의학적 기준을 만족하지 못하였다. 상기 환자들은 영상검사상의 폐 용적 감소나, 양수과소증, 선천성신장기형 등의 위험 인자를 확인할 수 없었으며, 영상검사 판독문상 상기 진단명이 의심된다는 소견만 확인되었다. 나머지 42명 중 17명은 선천성횡격막탈장과 동반된 폐형성저하증 환자였으며, 이 연구에서는 이를 제외한 폐형성저하증 환자 25명과 폐무발생증 환자 4명을 포함한 총 29명을 분석 대상으로 하였다. 마지막으로, 폐형성저하증으로 진단되었으나 이후 추적 관찰되지 않은 1명을 제외한 28명으로 분석을 진행하였다 (Fig. 1).

Fig. 1. Flowchart of patients analyzed. PA, pulmonary agenesis; PH, pulmonary hypoplasia; CDH, congenital diaphragmatic hernia.

1. 대상자들의 인구학적/임상적 특성

분석 대상으로 확정된 28명의 일반적 특성은 Table 1과 같다. 환자들 중 남자가 16명으로 57.1%를 차지했으며, 진단 당시 나이의 중간값은 11.5일(범위: 1–240일), 평균 재태 연령은 35주 2일 ± 3주 6일, 평균 출생체중은 2.16 ± 0.73 kg이었다. 양측성폐형성저하증은 11명(39.3%), 일측성폐형성저하증은 13명(46.4%)이었고 폐무발생증은 4명(14.3%)이었다. 폐무발생증 환자 4명 중 3명이 남자였으며 원인은 전부 특발성이었다. 폐무발생증 환자 4명 모두 심장기형을 가지고 있었고, 그 중 한 명은 VACTERL 증후군으로 인한 쇄향, 중증의 척추측만증으로 수술까지 시행하였다. 폐형성저하증의 원인으로 양수과소증이 8명으로(33.3%) 가장 많았고, Scimitar 증후군이 6명(25.0%), 특발성이 3명(12.5%)이었다. 그 외 횡격막전위가 2명(8.3%)이었으며 치사성이형성증으로 인한 작은 흉곽, Poland 증후군, Goldenhar 증후군, 양측성다낭성신기형성증, 그리고 원인불명의 근육병증이 각각 1명(4.2%)씩이었다. 가장 많이 동반된 기형은 심장기형으로 17명(54.2%)에서 동반되었고 소화기계 기형이 6명(21.4%), 기도관련 기형이 5명(20.8%), 근골격계 기형이 4명(14.3%), 신장기형을 가진 환자가 2명(8.3%)이었다. 여러 종류의 기형을 가진 환자가 8명이었다(Table 1).

2. 폐형성저하증 및 폐무발생증 환자들의 임상 경과

폐형성저하증 및 폐무발생증 환자들은 생후 초기에 다양한 호흡보조를 시행 받았다. 28명의 환자 중에서 인공호흡기 치료를 받은 환자는 총 20명이었고(71.4%), 폐무발생증 환자 중에서는 4명 중 2명(50.0%), 폐형성저하증 환자 24명 중에서는 18명에서(75.0%) 인공호흡기를 적용하였다. 이 중 흡입 일산화질소 치료를 받은 환자는 12명(42.9%), 고빈도진동환기를 적용한 환자가 11명(39.3%)이었으며 2명은 체외막산소공급(extracorporeal membrane oxygenation)까지 시행 받았다.

Table 1. Characteristics of patients (n=28)

Variable	Agenesis (n=4)	Hypoplasia (n=24)
Male sex	3 (75.0)	13 (54.2)
Bilateral	0 (0.0)	11 (45.8)
Pneumothorax	1 (25.0)	7 (29.2)
Pulmonary hypertension		
Mild	1 (25.0)	3 (12.5)
Moderate	-	1 (4.2)
Severe	-	6 (25)
Alive	3 (75)	11 (45.8)
Ventilator care	2 (50)	18 (75)
NO	1 (25)	11 (45.8)
HFOV	2 (50)	9 (37.5)
Etiology		
Idiopathic	4 (100)	3 (12.5)
Oligohydramnios		8 (33.3)
Scimitar syndrome		6 (25.0)
Diaphragmatic eventration		2 (8.3)
Thanatotropic dysplasia		1 (4.2)
Bilateral multicystic dysplastic kidney		1 (4.2)
Poland syndrome		1 (4.2)
Goldenhar syndrome		1 (4.2)
Myopathy		1 (4.2)
Associated anomaly*		
Cardiac	4 (100)	13 (54.2)
Gastrointestinal	1 (25.0)	5 (20.8)
Musculoskeletal	1 (25.0)	3 (12.5)
Airway	-	5 (20.8)
Renal	-	2 (8.3)

Values are presented as number (%).

NO, nitric oxide; HFOV, high frequency oscillatory ventilation.

*Patients with multiple anomalies are counted multiple times.

인공호흡기 치료를 받은 군과 그렇지 않은 군 간에는 생존율에 유의미한 차이가 있었다($P=0.003$). 인공호흡기를 사용하지 않은 군에서는 연구 기간 내 사망한 환자가 없었으며 인공호흡기를 사용한 20명 중 14명(70.0%)이 사망하여 전체 사망률은 50.0%였다. 사망한 환자 14명 중 생후 60일 이내에 사망한 환자는 11명으로 78.6%였다. 폐무발생증 환자 중 1명은 폐동맥고혈압이 동반되었고 인공호흡기 치료를 시작한 후 기흉이 발생하였으며, 흡입성 일산화질소와 고빈도진동환기 치료를 받았으나 생후 5일에 사망하였다. 폐무발생증 환자 중 인공호흡기치료를 받은 나머지 환자 한 명은 생후 초반 고빈도진동환기 치료를 받고 호전되었다. 폐형성저하증으로 사망한 환자들의 생존일의 중간값은 11일(범위: 1–730일)이었다(Fig. 2).

3. 사망군과 생존군의 임상적 특성 차이

폐형성저하증과 폐무발생증 환자의 생존 여부에 따른 임상적 특성은 Table 2와 같다. 28명 중 연구 기간 내 생존한 환자는 14명(50%)

Fig. 2. Overall survival rate of patients. Red line shows patients without ventilator care. Blue line shows patients with ventilator care ($P=0.003$).

이었다. 사망군과 생존군을 비교하였을 때 사망한 군에서 양측성 폐형성저하증이 유의미하게 많았다($P<0.01$). 또한 인공환기를 시행한 비율과 기흉의 빈도가 유의미하게 높았다($P<0.01$). 사망한 환자들은 생존한 환자들보다 폐동맥고혈압의 빈도가 더 높았으며($P<0.01$) 중증도도 더 높았다. 양수과소증으로 인한 폐형성저하증 환자 9명은 모두 사망하였고, 그 중 5명이 48시간 이전에 사망하였다.

고 찰

폐형성장애의 원인은 다양했으며 주로 심장 및 소화기계 기형이 동반되었고, 생후 초기 인공호흡기 치료가 필요한 환자가 많았으며 그 사망률은 50%였다. 사망한 환자는 주로 생후 60일 이내 사망하였고, 그 이후에는 사망률이 급격히 감소하였다. 이번 연구는 지난 약 20년간 3차 어린이전문병원에서 폐형성장애로 진단된 소아를 대상으로 그 특성과 경과를 분석한 국내 첫 번째 연구이다.

이 연구에서는 폐형성장애를 폐형성저하증과 폐무발생증으로 구분하여 분석하였는데, 폐무발생증은 태아기의 폐 발생과정의 결함에 의해 발생하고 폐형성저하증은 원발성은 드물며 주로 제한된 태아기 폐 성장과 관련된 질환에 의해 2차적으로 발생한다. 이 연구를 위해 의무기록을 분석하였을 때, 폐형성저하증의 원인 질환으로는 선천성횡격막탈장이 가장 많았다. 이는 이전 보고된 연구들에서 공통적으로 보이는 결과에 부합한다.²² 이전 외국의 한 보고를 보면 선천성횡격막탈장을 가진 태아 40명 중 34명(85%)에서 초음파상으로 폐형성저하증이 의심되었고, 그 중 사망한 태아 및 신생아 27명 중에서 22명을 부검하였을 때 19명(86.4%)에서 실제로 폐형성저하증이 확인되었다.¹⁹ 따라서 선천성횡격막탈장 환자들은 폐형성저하증의 빈도가 높고, 특히 사망한 환자들은 대부분 폐형성저하증을 동반했을 것으로 생각할 수 있다.

이전 연구에서도 선천성횡격막탈장과 연관된 폐형성저하증에

Table 2. Characteristics compared between the 2 groups and statistical significance

Variable	Dead (n=14)	Survived (n=14)	P-value
Male sex	9 (64.3)	7 (50)	0.445
Bilateral	9 (64.3)	2 (14.3)	0.007
Ventilator care	14 (100)	6 (42.9)	0.001
NO	12 (85.7)	0 (0)	0.000
HFOV	10 (71.4)	1 (7.1)	0.000
Pulmonary hypertension	10 (71.4)	1 (7.1)	0.006
Severe	5 (35.7)	1 (7.1)	
Moderate	1 (7.1)	0 (0)	
Mild	4 (28.6)	0 (0)	
Pneumothorax	8 (57.1)	0 (0)	0.002
Etiology (n)			
Oligohydramnios	8	-	
Scimitar syndrome	-	5	
Idiopathic	2	5	
Diaphragm eventration	2	-	
Scimitar syndrome	1	-	
Multicystic dysplastic kidney	1	-	
Thanatophoric dysplasia	-	1	
Myopathy	-	1	
Poland syndrome	-	1	
Goldenhar syndrome	-	1	
Associated anomaly* (n)			
Cardiac anomaly	8	9	
GI anomaly	3	3	
Airway anomaly	1	4	
Musculoskeletal anomaly	1	3	
Renal anomaly	2	-	

Values are presented as number (%) unless otherwise indicated.

NO, nitric oxide; HFOV, high frequency oscillatory ventilation; GI, gastrointestinal.

*Patients with multiple anomalies are counted multiple times.

대한 연구가 다른 이차성 폐형성장애에 대한 연구보다 더 많이 보고되었다. 본 기관에서 확인한 선천성횡격막탈장 환자는 총 210명이었고 이들의 의무기록 및 영상검사들을 검토하였을 때 상당수에서 폐 용적 감소가 관찰되었으나 실제 판독상으로는 횡격막탈장 위주로 판독되어 있어 폐 용적 감소에 대해서는 누락된 경우가 많았고, 진단명에도 폐형성저하증과 관련된 진단명은 들어가지 않는 경우가 많았다. 이를 토대로 실제 선천성횡격막탈장 환자의 많은 수에서 폐형성장애가 동반되었을 것으로 추정되나 이 연구의 검색 기준에서 선별되지 않았음을 알 수 있었다. 이들을 따로 검토하여 대상자를 추가하였을 때는 특발성 및 다른 이차적인 원인에 의한 폐형성장애 환자 수에 비해 그 수가 월등히 많아 선천성횡격막탈장의 특성으로 치우친 결과가 나올 수 있어 이 연구에서는 이들을 분석에서 제외하여 특발성 및 다른 이차성 폐형성장애 환자들의 특성을 밝혀보고자 하였다.

이번 연구에서 폐형성저하증의 원인은 선천성형격막탈장을 제외하고도 양수감소증, 양측성다낭성신이형성증, Scimitar 증후군, 치사성이형성증 등으로 다양하였다. 이전 연구에서도 이차성 폐형성저하증의 원인으로 흉곽의 이상, 양수감소증 및 선무형성증과 같은 태아 폐액 흐름의 이상 그리고 근신경계 이상 등으로 인한 태아 호흡 운동의 이상을 보고하였다.²² 즉 폐형성저하증은 폐 실질 내의 액체 소실과 태아 호흡의 감소와 관련되어 있다. 태아기에 기관 내의 액체는 폐를 팽창된 상태로 유지시켜주며, 양수가 기관 내로 들어오는 것을 막고 다른 점액 및 찌꺼기들을 제거하는 역할을 한다. 임신 중기부터 시작되는 태아의 호흡운동은 기관 내의 액체를 말초로 밀어내는 역할을 한다. 이렇게 말초 기관지들이 늘어나게 되고 이러한 물리적인 늘어남은 성장인자 분비를 촉진하여 상피세포의 분화와 증식 및 폐포면활성제 생산을 증가시킨다.^{14,23} 따라서 폐 실질 내의 액체가 소실되거나 태아 호흡 운동이 저하되면 폐형성저하증이 발생할 수 있으며 실제로 이전 연구에 따르면 양의 태아에서 기관루를 형성하여 기관 내의 액체를 제거하였을 때 폐형성저하증이 유발되었다.²⁴

이번 연구에서 분석한 28명 중 20명(71.4%)이 인공호흡기 치료를 시행 받았는데 이들은 모두 생후 24시간 이내에 기관 내 삽관을 시행 받고 인공호흡기 치료를 시작하였다. 인공호흡기 치료를 받지 않은 환자들은 모두 생존하였으나, 인공호흡기 치료를 시행한 환자들의 사망률은 70%에 달하였다. 생후 60일 이내 사망률은 39.3%로 28명 중 11명이었다. 이는 이전 외국의 보고와 일치하는데, 그 연구에 따르면 폐형성저하증 환자에서 생후 60일 이내 사망률이 47%였고 그 중 75%가 생후 첫날에 사망하였다.²² 또한 이 연구에서 사망한 환자를 대상으로 살펴보면 사망한 환자 중 78.6%는 생후 60일 이내 사망하였고 그 이후에는 사망률이 급감하는 모습을 보였는데, 이는 이전 연구에서도 공통적으로 보고되는 결과에 부합된다. 즉 중증의 폐형성저하증을 가지고 태어나는 환자들은 출생 시부터 적극적 호흡보조가 필요하고 사망률도 높지만 그렇지 않은 환자에서 출생 후 몇 년이 지나 반복적인 호흡기 감염 및 천명으로 발견되기도 하여 폐 발달의 정도에 따라 그 경과가 다양하다는 것을 알 수 있다.³ 또한 일측성폐형성저하증의 경우 상대적으로 반대편의 폐기능이 양호한 경우가 많으나 양측성은 주로 양수과소증, 신이형성증 등과 함께 이환되어 전반적인 폐 발달 이상을 초래하므로 폐형성저하증의 정도가 더 심하고 이로 인해 예후가 더 나쁘다고 알려져 있다. 이 연구에서도 양측성폐형성저하증 11명 중 9명이 사망하였으며 사망군에서 생존군에 비해 양측성의 비율이 유의미하게 높음을 알 수 있었다($P < 0.01$). 폐형성저하증의 정도가 심할수록 더욱 적극적인 치료와 높은 수준의 호흡보조가 필요함을 의미한다.

선천성형격막탈장이 동반된 폐형성저하증 환자에서 발생하는 폐동맥고혈압에 대해서는 이전 많은 연구에서 보고되었으며, 생후

3주 이후까지 폐동맥 혈압이 전신 혈압과 비슷하거나 높으면 사망률이 100%, 중등도의 폐동맥고혈압이면 75%로 보고될 만큼 치명적이다.¹⁶ 이 연구에서 분석한 환자 28명 중 11명(39.3%)이 폐동맥고혈압을 가지고 있었고, 6명(21.4%)은 중등도 이상의 폐동맥고혈압을 보였다. 사망한 환자들에서 폐동맥고혈압 비율이 유의미하게 높았으며($P = 0.006$) 폐동맥고혈압의 중증도 역시 더 심하였다. 선천성형격막탈장을 제외한 폐형성장애 환자를 대상으로 한 이번 연구에서도 폐동맥고혈압이 동반된 환자가 많았으며 동반된 폐동맥고혈압은 특히 사망에 매우 중요한 요소임을 알 수 있었다. 폐혈관의 발달은 폐의 발달과 같이 이루어지므로 폐형성저하증 환자들은 폐혈관의 총 수와 크기가 작다. 이로 인해 폐동맥의 평활근의 수가 늘어나게 되고 혈관이 더 두꺼워지면서 폐혈관 저항을 높이고 폐동맥고혈압을 초래하는 기전으로 설명이 가능하다.¹⁶⁻¹⁸ 또한 흡입성 일산화질소는 강력한 폐혈관 확장제로 폐동맥고혈압의 중요한 치료법 중의 하나이다. 폐형성저하증이 심한 환자에서 더 심한 폐동맥고혈압이 동반되었을 가능성이 높으며, 이러한 환자에서 흡입성 일산화질소를 사용한 환자들 많았을 것으로 추정된다. 실제로 흡입성 일산화질소를 사용한 환자 12명은 모두 사망하였으며 이를 통해 폐동맥고혈압의 중증도가 예후에 중요한 요소임을 알 수 있다.

이 연구에서 폐동맥고혈압을 가진 11명의 환자 중 3명에서 중증도가 호전되었다. 하지만 3명 모두 사망하였고, 폐동맥고혈압이 사망의 직접적 원인은 아니었다. 따라서 이 연구에서는 폐동맥고혈압의 호전 여부와 예후와의 인과관계를 밝힐 수 없었다. 다만 중증의 폐동맥고혈압은 호전된 경우가 없고, 더 높은 사망률을 보임을 알 수 있었다.

출생 초기 증상의 중증도가 폐형성장애 환자의 예후와 연관성이 높으므로 이를 산전에 예측하는 것이 중요하다. 폐형성장애를 예측하는데 3차원(3-dimensional) 초음파나 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)으로 폐용적을 측정하는 방법이 유용하다고 알려져 있다.^{25,26} 비록 정확도와 예측도에서 제한점이 있으나 양수과소증, 선천성형격막탈장 등과 같은 폐형성장애의 위험성이 높은 태아는 영상검사를 이용한 선별검사가 필요하다.²⁷ 한편, 이 연구에서 산전에 태아의 폐형성장애가 진단된 경우는 없었다. 폐형성저하증의 위험 요인인 양수과소증과 양측성다낭성신이형성증이 산전에 진단된 환자는 있었지만 MRI나 초음파로 태아의 폐 용적을 측정할 경우는 확인할 수 없었다. 이는 일반적 산전평가에서 폐에 대한 평가를 일률적으로 시행하지 않고, 산전 3차원(3-dimensional) 초음파로 폐형성장애를 진단하기 어렵기 때문으로 생각한다. 하지만 이전 외국의 연구에서는 태아 초음파와 MRI로 태아의 감소된 폐용적을 확인하여 다른 기형이 동반되지 않은 폐포모세혈관이형성증(alveolar capillary dysplasia) 증례를 보고하였다.²⁸ 이 증례에서는 산전에 태아의 폐형성저하증을 진단하였고 산모에게 태아의 예후와 치료에 대한 상담을 진행하였다. 이를

통해 산전에 폐형성저하증을 진단하는 것이 출생 후 환자의 치료 계획을 준비하는데 도움이 됨을 알 수 있다.

현재 선천성횡격막탈장이나 선천성낭종성선종양기형에서 일부 수술적 치료가 가능한 것 이외에 일반적인 폐형성저하증에 대한 산전 치료는 알려져 있지 않다. 선천성횡격막탈장과 동반된 폐형성저하증에서 태내시경기관폐쇄(fetal endoscopic tracheal occlusion)가 산전에 시행할 수 있는 치료방법으로 알려져 있다. 이는 중증의 폐형성저하증에서 제한적으로 시행하였을 때 생존율에 이득이 있다는 보고들이 발표되고 있어 임상시험이 진행 중이다.²⁹⁻³¹ 따라서 폐형성장애의 예후를 향상시키기 위해 산전진단과 치료에 대한 지속적인 연구가 필요하다.

이 연구에서 폐형성저하증을 진단할 때에는 병리학적 기준 대신 영상의학적 기준을 사용하였다. 다른 폐형성저하증의 증례를 살펴 보았을 때, 폐형성저하증의 진단기준으로 폐-출생체중 비율(lung-to-birth weight ratio), 방사상 폐포 수(radial alveolar count, RAC)를 사용한 예가 대부분이었다.³² 폐-출생체중 비율 $\leq 1.2\%$ (정상치의 67%), $RAC \leq 4.1$ (정상치의 75%)가 폐형성저하증의 진단 기준으로 제시되었다. RAC는 호흡기관지상 상피세포부터 가장 가까운 결체조직까지 선을 그어 만난 폐포의 개수이다. 이 연구에서 부검을 시행한 환자는 한 명이었으며, 상기 환자는 양수과소증으로 인한 폐형성저하증으로 26주에 출생하여 2일만에 사망하였다. 이 환자는 출생체중 1,460 g, 폐 무게 16 g으로 폐-출생체중 비율 1.1% ($< 1.2\%$)로 폐형성저하증에 해당하였다. 이 연구에서는 다른 환자들의 RAC와 폐-출생체중 비율을 확인할 수 없어 영상의학적 기준을 활용하였지만 부검한 증례와 다른 환자들의 영상 소견을 비교하였을 때 부검하지 않은 다른 환자들의 영상 소견 역시 폐형성저하증에 해당함을 확인하였다.

영상의학적 기준을 사용한 다른 연구에서는 폐 관류 스캔(pulmonary perfusion scan)과 흉부 CT를 활용하여 양측의 폐 용적을 비교하였고, 폐형성저하증이 발생한 쪽의 폐가 반대쪽 폐에 비해 용적이 작은 것을 진단 기준으로 활용하였다. 이 연구에서는 임상적으로 흉부 CT를 찍을 수 없었던 환자들은 흉부 x-선 검사와 신생아시기의 호흡곤란, 높은 환기압력 등과 같은 임상적 특징을 통해 진단하였다. 이와 비교하였을 때 이 연구에서는 폐 관류 스캔을 시행한 환자는 없었으나 흉부 CT를 찍은 환자들은 CT에서 폐 용적 감소를 확인하였다. 또한 CT를 촬영할 수 없는 상태의 환자들은 이 연구 역시 흉부 x-선검사와 임상적 특징을 종합하여 폐형성저하증으로 진단하였다.

이 연구의 제한점으로는 폐형성저하증과 폐무발생증 환자들의 결과를 생존 여부로만 판단하여, 환자들의 삶의 질 측면에서는 판단하지 못한 점을 들 수 있다. 이전 연구에서는 폐무발생증 환자에서 비록 신생아기에는 증상이 경하거나 무증상이었음지라도 이후 기관지관지연화증과 관련되어 폐유순도 감소와 과팽창의 폐기능

검사를 보이는 경우가 있어 주기적으로 폐기능검사를 시행해야 하며, 만약 폐기능검사에서 이상 소견이 발견되거나 기도 질환의 임상적 징후가 있다면 기관지내시경으로 확인할 것을 권고하였다.^{3,33} 다만 이 연구에서 생존한 환자들 대부분 폐기능검사를 시행할 수 있는 나이가 되지 않아서 확인할 수 없었다. 성인이 된 폐무발생증 환자 1명에게서 폐기능검사 결과를 확인할 수 있었고, 기능이 다소 감소되어 있었지만 일상생활에 큰 어려움은 없었다. 또한 호흡보조가 필요하였던 생존자 6명 가운데 산소 치료와 기관절개술이 필요하였던 환자는 한 명이었으며, 그 외 나머지 생존자들은 퇴원 후 추가적으로 산소 치료나 호흡보조가 필요하지 않았다.

결론적으로 폐형성장애는 다양한 원인으로 발생하며 생후 초반 사망률이 높으나 이 시기를 넘겨 생존한 환자들의 예후는 양호하였다. 즉 신생아 시기의 폐동맥고혈압과 폐형성장애의 중증도에 따른 호흡부전의 정도가 전체 사망률을 결정하는 중요한 요소이다. 향후 폐형성장애의 예후를 향상시키기 위해 이를 산전에 미리 예측하고 치료하는 방법에 대한 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Biyyam DR, Chapman T, Ferguson MR, Deutsch G, Dighe MK. Congenital lung abnormalities: embryologic features, prenatal diagnosis, and postnatal radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2010;30:1721-38.
2. Landing BH, Dixon LG. Congenital malformations and genetic disorders of the respiratory tract (larynx, trachea, bronchi, and lungs). *Am Rev Respir Dis* 1979;120:151-85.
3. Abrams ME, Ackerman VL, Engle WA. Primary unilateral pulmonary hypoplasia: neonate through early childhood - case report, radiographic diagnosis and review of the literature. *J Perinatol* 2004;24:667-70.
4. Wu CS, Chen CM, Chou HC. Pulmonary hypoplasia induced by oligohydramnios: findings from animal models and a population-based study. *Pediatr Neonatol* 2017;58:3-7.
5. Ji H, Dong SZ. Magnetic resonance imaging for evaluation of foetal multicystic dysplastic kidney. *Eur J Radiol* 2018;108:128-32.
6. Gupta ML, Bagarhatta R, Sinha J. Scimitar syndrome: a rare disease with unusual presentation. *Lung India* 2009;26:26-9.
7. Chaudhary N, Shrestha S, Halwai HK. Goldenhar syndrome with dextrocardia and right pulmonary hypoplasia: an unusual association. *Case Rep Genet* 2017;2017:2625030.
8. Baker KM, Olson DS, Harding CO, Pauli RM. Long-term survival in typical thanatophoric dysplasia type 1. *Am J Med Genet* 1997;70:427-36.
9. Sfakianaki AK, Copel JA. Congenital cystic lesions of the lung: congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration. *Rev Obstet Gynecol* 2012;5:85-93.
10. Vettraino IM, Tawil A, Comstock CH. Bilateral pulmonary agenesis: prenatal sonographic appearance simulates diaphragmatic hernia. *J Ultrasound Med* 2003;22:723-6.
11. Steadland KM, Langham MR Jr, Greene MA, Bagwell CE, Kays DW, Talbert JL. Unilateral pulmonary agenesis, esophageal atresia, and distal tracheoesophageal fistula. *Ann Thorac Surg* 1995;59:511-3.
12. Booth JB, Berry CL. Unilateral pulmonary agenesis. *Arch Dis Child* 1967;42:361-74.
13. Cunningham ML, Mann N. Pulmonary agenesis: a predictor of ipsilateral

- al malformations. *Am J Med Genet* 1997;70:391-8.
14. Cotten CM. Pulmonary hypoplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;22:250-5.
15. Roy PP, Datta S, Sarkar A, Das A, Das S. Unilateral pulmonary agenesis presenting in adulthood. *Respir Med Case Rep* 2012;5:81-3.
16. Dillon PW, Cilley RE, Mauger D, Zachary C, Meier A. The relationship of pulmonary artery pressure and survival in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2004;39:307-12.
17. Mous DS, Kool HM, Wijnen R, Tibboel D, Rottier RJ. Pulmonary vascular development in congenital diaphragmatic hernia. *Eur Respir Rev* 2018;27.
18. Pierro M, Thebaud B. Understanding and treating pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19:357-63.
19. Ruano R, Aubry MC, Dumez Y, Zugaib M, Benachi A. Predicting neonatal deaths and pulmonary hypoplasia in isolated congenital diaphragmatic hernia using the sonographic fetal lung volume-body weight ratio. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1216-9.
20. Labbe A, Coste K, Dechelotte PJ. Congenital diaphragmatic hernia - mechanisms of pulmonary hypoplasia. *Rev Mal Respir* 2011;28:463-74.
21. Laudy JA, Wladimiroff JW. The fetal lung. 2: Pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:482-94.
22. Delgado-Peña YP, Torrent-Vernetta A, Sacoto G, de Mir-Messa I, Rovira-Amigo S, Gartner S, et al. Pulmonary hypoplasia: an analysis of cases over a 20-year period. *Anales de Pediatría (English Edition)* 2016;85:70-6.
23. Koos BJ, Rajae A. Fetal breathing movements and changes at birth. *Adv Exp Med Biol* 2014;814:89-101.
24. Fewell JE, Hislop AA, Kitterman JA, Johnson P. Effect of tracheostomy on lung development in fetal lambs. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983;55:1103-8.
25. Ruano R, Martinovic J, Aubry MC, Dumez Y, Benachi A. Predicting pulmonary hypoplasia using the sonographic fetal lung volume to body weight ratio--how precise and accurate is it? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:958-62.
26. Jani J, Cannie M, Sonigo P, Robert Y, Moreno O, Benachi A, et al. Value of prenatal magnetic resonance imaging in the prediction of postnatal outcome in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:793-9.
27. Triebwasser JE, Treadwell MC. Prenatal prediction of pulmonary hypoplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;22:245-9.
28. Zirpoli S, Munari AM, Rustico M, Bulfamante G, Lista G, Spaccini L, et al. Fetal-MRI prenatal diagnosis of severe bilateral lung hypoplasia: alveolar capillary dysplasia case report. *J Prenat Med* 2016;10:15-9.
29. Deprest J, Brady P, Nicolaides K, Benachi A, Berg C, Vermeesch J, et al. Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the TOTAL trial. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19:338-48.
30. Seravalli V, Jelin EB, Miller JL, Tekes A, Vricella L, Baschat AA. Fetoscopic tracheal occlusion for treatment of non-isolated congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn* 2017;37:1046-9.
31. Van Mieghem T, Cruz-Martinez R, Allegaert K, Dekoninck P, Castanon M, Sandaite I, et al. Outcome of fetuses with congenital diaphragmatic hernia and associated intrafetal fluid effusions managed in the era of fetal surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:50-5.
32. Askenazi SS, Perlman M. Pulmonary hypoplasia: lung weight and radial alveolar count as criteria of diagnosis. *Arch Dis Child* 1979;54:614-8.
33. Nowotny T, Ahrens BC, Bittigau K, Bittenberg S, Hammer H, Kalache KD, et al. Right-sided pulmonary aplasia: longitudinal lung function studies in two cases and comparison to results from term healthy neonates. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:138-44.