Survival and Cause of Death among Extremely Preterm Infants Near the Limit of Viability

Jae Hyun Park, MD, PhD

Department of Pediatrics, Keimyung University Dongsan Medical Center, Daegu, Korea

Although active perinatal management including delivery room resuscitation has been known to be the primary determinant of mortality for extremely preterm (EPT) infants near the limit of viability, wide institutional variations are evident in the Korean Neonatal Network data regarding the mortality of infants born at 23–24 weeks' gestation. Most EPT infants near the limit of viability died within a few days of life. According to recent studies, improved mortality rate attributable to fewer deaths due to pulmonary and infectious causes in the infants with 23–24 weeks' gestation was associated with antenatal steroid use and active delivery room resuscitation. Quality improvements that involve identifying and applying the best clinical care strategies, which include gentle meticulous respiratory care and infection control strategies, might be primarily responsible for the nationwide improvement in the outcomes of periviable EPT infants. There is also a need for the development of effective treatments to overcome deaths related to bronchopulmonary dysplasia and severe intraventricular hemorrhage.

Key Words: Survival, Cause of death, Infant, extremely premature, Intensive care, Neonatal

서론

주산기 및 신생아 치료의 발전에 따라 초미숙아(microprimie)의 생존율 향상에 대한 국가별 다기관 코호트 연구들이 보고되고 있다.^{1–5} 초미숙아의 생존 한계(limit of viability)를 출생 체중 400 g 또는 임신 나이 23주로 정의할 때,⁶ 생존 한계 근처의 회색지대(gray-zone)로 일컬어지는 임신 나이 22–24주 초미숙아가 출생할 경우 적극적인 소생술을 포함한 신생아 집중 치료의 결정은 여전히 어려운 문제이다.⁷ 최근, 생존 한계 근처의 초미숙아에 대한 적극적인 소생술과 신생아 집중치료실(neonatal intensive care unit, NICU)에서의 향상된 치료 방침은 회색지대보다 성숙된 초미숙아군의 생존율 향상과 주요 질환의 이환율 감소를 보이는 것으로 알려졌다.^{8–11} 그럼에도 불구하고 임신 나이 24주 이하 초미숙아에 대한 적극적인 치료 방침은 국가나 기관마다 다양하다.^{8,12} 국내의 경우, 극소 저출생 체중아 데이터베이스인 한국신생아네트워크(Korean Neonatal Network, KNN)에 등록된 대부분의 3차 의료기관에서는 임신 나이 23–24주 출생 아기들의 소생술을 시행하고 있다.¹³ 2013년에서 2014년 6월 까지 KNN의 데이터베이스에 등록된 임신 나이 23–24주의 생존율은 각각 41.1%, 59.6%로 2002–2009년에 조사된 결과에 비하여 유의하게 향상되었다.¹⁴ 하지만, 일본의 임신 나이 23주와 24주의 생존율인 73.8%와 84.2%에 비해서는 여전히 낮은 것을 알 수 있다.¹⁴ 특히, KNN 데이터베이스 등록에서는 사산아 또는 NICU 입원 전 사망한 아기가 제외되므로,¹⁵ 다른 국가의 데이터베이스 연구 결과와 비교하여 초미숙아 생존율이 다소 높게 측정되었을 가능성도 배제할 수 없다. 비록 KNN 데이터베이스에 등록된 기관별 초미숙아의 수에 따른 차이가 있지만 2014–2016년 사이 KNN 데이터베이스에 등록된 574명의 임신 나이 23–24주 초미숙아들의 기관별 생존율(Fig. 1)에 따른 그룹별 비교 연구에서 초미숙아의 사망 원인과 주요 질환의 이환율도 차이를 보였다.^{11,13} 이에 저자는 지금까지 발표된 연구들을 바탕으로 생존 한계 근처의 초미숙아의 생존율 및 사망 원인의 변화를 정리하고, 생존 한계 극복을 위한 새로운 치료 방침을 제시하고자 한다.

Received: 13 August 2019
Revised: 15 November 2019
Accepted: 17 June 2020

Correspondence to

Jae Hyun Park, MD, PhD
Department of Pediatrics, Keimyung University Dongsan Medical Center, 1035 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea

Tel: +82-52-258-7823
Fax: +82-53-258-4875
E-mail: jhpark.neo@gmail.com

Copyright© 2020 by The Korean Society of Perinatology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

Fig. 1. The wide variability of the mortality rate among infants born at 23-24 weeks gestation from the Korean Neonatal Network.¹¹

본론

1. 주산기 처치와 생존율의 변화

1) 소생술의 방침과 생존율의 변화

미국의 신생아 데이터베이스인 National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (NRN)의 보고에 따르면,¹ 2000-2003년과 2008-2011년 사이 임신 나이 23주에 출생한 초미숙아의 생존율이 24.7%에서 56.9%로 개선되었다. 흥미로운 것은 최근 자료에서도 아직 분만장 내 기도 삽관과 같은 적극적인 치료 없이 완화 치료 (palliative care)로 인한 사망이 전체의 52.5%에 해당한다는 것이다.¹ 2000년에서 2011년 사이 NRN에 등록된 11개 기관에서 분만장 내 소생술을 시행하지 않는 비율이 임신 나이 22주는 76-79%, 임신 나이 23주는 27-31%, 임신 나이 24주에서는 4-6%로 나타났다.¹⁶ 주목할 점은 NRN 데이터베이스에 등록된 1993-2012년 기간별 비교에서 2009-2012년 출생한 임신 나이 23-24주의 생존율의 향상은 분만장 내 소생술 시행 없이 완화 치료로 인한 사망이 감소한 덕분이었다.² 영국에서 1995년과 2006년을 비교한 전향적 코호트 연구에서도 분만장에서 기도 삽관 및 예방적 폐표면활성제의 투여와 같은 적극적인 소생술로 인한 분만장 내 사망의 감소가 임신 나이 22-25주에 출생

한 아기들의 생존율의 향상에 영향을 준 것으로 보고되었다.⁴ 캐나다에서 1996-1997년에 시행된 전향적 다기관 연구에서 임신 나이 25주 이하 초미숙아의 사망 중 42%가 분만장 내 사망이었는데,⁵ 특히 소생술 결정과 치료가 가능한 병원에서 분만 진행의 여부가 초미숙아의 생존율 차이에 주요한 원인이었다. 특히, 일본과 캐나다의 비교 연구에서 생존 한계 초미숙아에 대한 적극적인 치료 시행 여부가 두 국가간 초미숙아의 생존율 차이에 대한 원인으로 보고되었다.¹⁷ 이는 2004년 발표된 스웨덴의 코호트 연구에서 임신 나이 26주 이내 분만이 예견되는 산모의 중앙 집중식 관리를 통한 능동적인 전략을 시행한 그룹이 선택적인 치료 전략을 시행한 그룹보다 초기 사망률을 포함한 전체 생존율이 높았다는 보고와 같은 맥락으로 보인다.¹⁸ 분만장에서의 적극적 소생술에 따른 5분 아프가 점수의 향상은 초극소미숙아의 생존율 향상과 유의한 연관성을 보였다.¹⁹ 또한, 분만장에서의 소생술이 숙련된 신생아 전문의에 의하여 수행되는지 여부가 특히 중요한 것으로 보인다.²⁰

2) 산전 스테로이드의 투여와 생존율의 변화

미국 산부인과학회에서는 분만이 임박한 임신 나이 24-34주의 산모들에게 산전 스테로이드의 투여를 권고하였다.²¹ 또한, 임신 나이 22-25주에 출생한 초미숙아에 대한 산전스테로이드 사용이 생존율 및 예후 향상에 도움이 된다는 보고들이 있

다.^{2,8,22,23} 특히, 1993-2012년 NRN 데이터베이스 연구에 따르면, 산전 스테로이드의 투여가 임신 나이 23-24주의 생존율을 향상시켰다.² 또한, 임신 나이 22-24주 초미숙아의 분만에 대한 산전 스테로이드의 사용이 28-100%로 기관마다 다양한 차이를 보였는데, 이들에 대한 산전 스테로이드 사용이 높은 기관에서 임신 나이 25-27주에 출생하는 아기들의 생존율을 포함한 예후가 좋다고 보고하였다.⁸ 생존 한계 근처의 초미숙아들에 대한 분만장 내 소생술의 선택적인 편향이 적은 일본 데이터베이스 연구에서도 임신 나이 22-24주 생존율 향상은 산전 스테로이드 사용의 증가와 연관된 것으로 보고되었다.^{3,23} 2014-2016년사이 KNN 데이터베이스에 등록된 임신 나이 23-24주 초미숙아 생존율에 대한 기관별 비교에서도 다양한 생존율의 차이는 산전 스테로이드의 사용과 연관된 것으로 나타났다.¹³ 따라서, 생존 한계 근처의 초미숙아라 할지라도 적극적인 산전 스테로이드를 투여가 생존율 향상에 기여할 것으로 생각된다.

2. 시기별 사망 원인과 극복 방안

2000-2011년 NRN에 등록된 적극적인 소생술과 치료를 받은 임신 나이 23-24주 초미숙아에서 가장 흔한 사망 원인은 출생 28일 이내 발생한 호흡부전이었고, 특히 출생 72시간 이내 발생한 사망이 가장 많았다.¹ KNN 데이터베이스에 등록된 임신 나이 23-24주 초미숙아의 사망도 출생 7일 이내 가장 많이 발생하였으며, 호흡곤란 증후군, 폐 출혈 및 공기누출 증후군을 포함하는 호흡부전에 의한 사망이 대부분이었다.¹³ 미국의 Agency for Healthcare Research and Quality의 데이터에 따르면, 출생 체중 500 g 미만과 500-1,000 g에서의 전체 사망률은 각각 92.1%와 49.2%였는데, 사망의 78.1%와 39.7%는 생후 첫날에 발생하였고, 사망의 95.4%와 74.3%는 출생 7일 이내 발생하였다.²⁴ 결국 생존 한계 근처의 초미숙아들에서 출생 7일 이내 사망을 줄이는 것이 전체 생존의 가능성을 증가시킬 것으로 보인다. 이러한 결과는 국내 단일기관에서 출생한 임신 나이 23-24주 초미숙아 연구에서도 비슷하게 보이는데, 출생 7일 이내 폐혈증과 공기누출 증후군에 의한 사망이 줄어든 것이 전체 생존율 향상에 기여하였으며,¹⁹ 특히 5분 아프가 점수가 출생 후 7일 이내 사망과 연관된 것으로 보고되었다.²⁵ 또한, 임신 나이, 출생 체중, 성별, NICU 입실 시 체온과 출생 첫 1시간 이내 base excess로 계산된 Clinical Risk Index for Babies-II Score가 극소 저체중아에서 사망을 예측하는 인자로 밝혀진 연구^{25,26}의 결과가 생존 한계 근처의 초미숙아에서도 초기의 사망을 예측하는 인자로 여전히 유용한지 추가적인 연구가 필요할 것이다.

한편, 출생 7-28일에 발생하는 사망의 주요한 원인은 감염과 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis)이다.^{1,13,19} 미국의 NRN

데이터베이스를 분석한 초극소미숙아의 사망 원인에 대한 연구에 따르면, 감염에 의한 사망은 유의하게 감소하였지만 괴사성 장염에 의한 사망은 오히려 증가하였다.¹ 초미숙아의 사망 원인을 1995년과 2006년에 비교한 영국의 연구에서도 역시 감염에 의한 사망은 감소하였지만 괴사성 장염에 의한 사망은 유의하게 증가하였다.⁴ 국내 연구에서도 손 위생과 중심 정맥관 관리를 통하여 감염에 의한 사망의 감소가 초미숙아의 생존율을 개선시킨 반면,^{19,27,28} 괴사성 장염으로 인한 사망은 변화가 없었다.¹⁹ 특히, KNN 데이터베이스에 등록된 기관별 초미숙아 생존율 차이에 기여한 원인 중 하나로 괴사성 장염으로 인한 사망으로 나타났다.¹³ 발생률에 비하여 높은 사망률을 보이는 괴사성 장염에 대한 좀 더 효과적인 예방 또는 치료법의 발전이 필요한 것으로 보인다.²⁹ 캐나다와 일본의 데이터를 비교한 연구에서¹⁷ 괴사성 장염의 발생률이 일본에서 유의하게 낮았는데, 괴사성 장염의 발생률이 전체 생존율 및 주요한 질환 발생률의 차이에 유의한 영향을 준 것으로 보고되었다. Neu와 Walker²⁹는 괴사성 장염의 발생을 줄이는 방안으로 장관 영양의 중단을 지양하고, 장기간의 경험적 항생제 사용을 줄이며, 모유 수유를 통한 예방적 접근을 제시하였다. 저온 살균된 기증 모유를 이용한 배타적인 모유 수유가 괴사성 장염의 발생을 감소시켰는데,³⁰ 초미숙아에게 모유 수유를 통한 장관 영양을 독려할 필요가 있을 것이다. 아울러, 괴사성 장염이나 감염에 의한 직접적인 사망이 아니더라도 출생 7일 이후에 사망한 초극소 저체중아에서 혈청 알부민이 유의하게 낮았는데,²⁵ 초미숙아에서도 사망을 예측하는 인자로 사용될 수 있을지 추가적인 연구가 필요할 것이다.

출생 28일 이후에 일어나는 사망의 주요한 원인은 기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia)이다.^{1,13,19} 생존 한계 근처의 초미숙아 생존율이 향상될수록 기관지폐이형성증 발생률이 증가하는 것은 예상되는 결과이다.^{5,8,31} 그렇지만 초미숙아에서도 분만장에서의 적절한 소생술, 즉각적인 폐표면활성제의 사용, 침습적인 인공 환기보다 비침습적 환기의 적극적 사용, 보다 적은 부가적인 산소의 공급으로 기관지폐이형성증의 중증도가 감소하였으며,^{2,32-34} 이러한 개선된 치료로 초극소미숙아의 기관지폐이형성증에 의한 사망이 유의하게 감소한 것으로 나타났다.¹ 특히, KNN 데이터베이스 연구에서 생존율이 좋은 기관들에서 심각한 뇌실내 출혈(intraventricular hemorrhage)과 기관지폐이형성증의 발생률이 오히려 더 낮았다.¹¹ 생존 한계 근처의 초미숙아에 대한 적극적 치료를 통하여 초미숙아는 물론 보다 성숙한 미숙아들의 예후도 향상될 뿐만 아니라, 의료 비용의 절감도 가져오는 것으로 보고된다.³⁵⁻³⁹ 그렇지만 심한 기관지폐이형성증뿐만 아니라 연관된 폐동맥 고혈압이 발생한 아기에서 장기간의 성장과 뇌신경발달의 예후가 불량하였는데,^{2,4,16,40,41} 생

존 한계 근처의 초미숙아들의 생존율이 향상됨에 따라 이러한 난치성 질환들의 치료과 예방을 위한 새로운 치료법의 개발이 필요할 것이다.

3. 장기적 예후 향상을 위한 새로운 치료법

생존 한계 근처의 초미숙아들의 생존율이 증가하면 오히려 생존아들에서 장기적인 뇌신경발달 지연(neurodevelopmental delay)의 빈도가 증가하여 사회경제적 문제를 가져올 수 있다는 염려가 있다. 임신 나이가 어릴수록 뇌신경발달 지연의 정도가 심하였고,⁴² 기관지폐이형성증이나 심한 뇌실내 출혈의 발생이 장기적인 예후에 큰 영향을 미치는 것으로 나타났다.⁴³ 특히, 임신 나이 24-25주에 비하여 임신 나이 22-23주의 초미숙아에서 뇌신경발달 지연의 정도가 더 심하였다.^{44,45} 한편, 산전 스테로이드의 사용이 임신 나이 22-25주의 초미숙아에서도 심한 뇌실내 출혈 또는 뇌실주위 백질연화증(periventricular leukomalacia)의 발생을 줄이면서 장기적인 뇌신경발달 지연을 줄였다고 한다.²² 또한, 산전에 마그네슘이 투여된 미숙아에서 뇌성마비 또는 뇌신경발달 지연의 발생이 감소하였고,⁴⁶ 분만장에서 제대 용출법보다 제대의 지연 결찰이 심한 뇌실내 출혈 발생률을 줄였다고 한다.⁴⁷ 이러한 새로운 치료법의 도입으로 임신 나이 22-24주의 초미숙아에서 뇌신경발달 지연을 동반하지 않은 생존이 증가되고, 교정 연령 18-22개월에 뇌신경발달 지연의 발생이 감소되는 추세이나 심한 뇌실내 출혈의 발생률은 29-30%, 뇌실주위 백질연화증의 발생률은 6-7%로 이전 연구와 차이가 없다.¹⁶

최근 국내 단일기관에서 극소 저체중아를 대상으로 기관지폐이형성증의 예방을 위한 제대혈에서 추출된 중간엽 줄기세포의 기도 내 투여와 심한 뇌실내 출혈을 보인 미숙아에서 출혈 후 뇌수종의 예방을 위한 뇌실내 투여에 대한 연구가 발표되었다.^{48,49} 현재 무작위 배정의 비교 임상연구가 시행 중이다. 또한, 기관지폐이형성증에 대한 출생 후 스테로이드 사용에 의한 장기적인 뇌신경발달 지연에 대한 개선책으로 흡입용 스테로이드의 사용 및 호흡곤란 증후군에 대한 폐표면활성제와 흡입용 스테로이드의 기관 내 병합 투여가 기관지폐이형성증 발생률을 감소시켰다.⁵⁰⁻⁵² 흡입용 스테로이드 사용에 대한 장기적인 뇌신경발달 추적 결과와 폐표면활성제와 흡입용 스테로이드의 병합 요법에 대한 다기관 무작위 비교 연구의 결과가 기대되는 바이다.

생존 한계 근처의 초미숙아들에 대한 기관마다 발생하는 생존율의 차이를 극복하기 위하여 산전 상담 및 스테로이드 사용에서부터 효과적인 소생술 및 높은 수준의 신생아 집중 치료에 이르기까지 기관마다 추적관찰과 개선을 위한 질 향상 활동이 필요하다.²⁸ Vermont Oxford Network 내 다각적 활동은 미국 내

등록된 NICU의 75% 이상에서 기관지폐이형성증을 제외한 사망, 패혈증, 괴사성 장염, 심한 뇌실내 출혈 및 심한 미숙아 망막증에 대한 2014년 발생률이 2005년의 25사분위보다 낮은 성과를 거두었다.¹⁰ 물론, 기관마다 생존율의 차이가 병원의 규모나 연간 환자수 등에 따른 차이에 의한 가능성도 있으므로,^{53,54} 지역에 따른 집중화된 치료가 생존 한계 근처에서 출생한 초미숙아의 생존율을 개선시키는 더 효과적인 방법일 수 있을 것이다.⁵⁵ 마지막으로 생존 한계 근처의 초미숙아의 생존 후 장기 추적관찰에 대한 데이터와 체계적인 교육 프로그램을 개발하여, 개별적인 상담을 통하여 퇴원 후에도 잘 적응할 수 있도록 지지 기반을 마련하는 것 또한 중요할 것이다.

결론

임신 나이 24주 이하의 초미숙아에서 적극적인 치료의 여부는 국가나 기관마다 다양하지만 분만장 내 소생술과 산전 스테로이드의 투여와 같은 적극적인 치료가 생존 한계 근처의 초미숙아의 생존율을 향상시켰다. 특히, 출생 초기에 발생하는 호흡기 및 감염에 의한 사망의 감소가 초미숙아의 생존율 향상에 큰 기여를 한 것으로 나타났다. 그렇지만 임신 나이 23-24주 초미숙아들의 생존율이 기관마다 큰 차이를 보이고 있는데, 이는 각 기관마다 분만장 내 소생술을 포함한 호흡기 치료와 감염 관리 전략을 포함한 최선의 임상적인 치료 전략을 적용하는 질 향상 프로그램을 통하여 생존 한계 근처의 초미숙아의 생존율의 향상을 통한 기관별 차이를 줄일 수 있을 것이다. 또한, 기관지폐이형성증 및 심한 뇌실내 출혈과 같은 난치성 질환에 대한 효과적인 치료법의 개발을 통하여 초미숙아의 생존율이나 장기적인 예후가 더욱 향상될 것으로 기대된다.

감사의 글

초미숙아의 사망과 관련된 연구들을 진행하고 논문을 쓰는 데 많은 지도를 해주신 삼성서울병원 박원순 교수님과 장윤실 교수님께 감사를 드립니다.

References

- 1) Patel RM, Kandefer S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med* 2015;372:331-40.

- 2) Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA* 2015;314:1039-51.
- 3) Kusuda S, Fujimura M, Uchiyama A, Totsu S, Matsunami K, Neonatal Research Network. Trends in morbidity and mortality among very-low-birth-weight infants from 2003 to 2008 in Japan. *Pediatr Res* 2012;72:531-8.
- 4) Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ* 2012;345:e7976.
- 5) Shah PS, Sankaran K, Aziz K, Allen AC, Seshia M, Ohlsson A, et al. Outcomes of preterm infants <29 weeks gestation over 10-year period in Canada: a cause for concern? *J Perinatol* 2012;32:132-8.
- 6) Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, et al. Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Pediatrics* 2010;126:e1400-13.
- 7) Cummings J, Committee on Fetus and Newborn. Antenatal counseling regarding resuscitation and intensive care before 25 weeks of gestation. *Pediatrics* 2015;136:588-95.
- 8) Smith PB, Ambalavanan N, Li L, Cotten CM, Laughon M, Walsh MC, et al. Approach to infants born at 22 to 24 weeks' gestation: relationship to outcomes of more-mature infants. *Pediatrics* 2012;129:e1508-16.
- 9) Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandezorena X, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr* 2015;169:230-8.
- 10) Horbar JD, Edwards EM, Greenberg LT, Morrow KA, Soll RF, Buus-Frank ME, et al. Variation in performance of neonatal intensive care units in the United States. *JAMA Pediatr* 2017;171:e164396.
- 11) Kim JK, Chang YS, Sung S, Park WS. Mortality rate-dependent variations in the survival without major morbidities rate of extremely preterm infants. *Sci Rep* 2019;9:7371.
- 12) Rysavy MA, Li L, Bell EF, Das A, Hintz SR, Stoll BJ, et al. Between-hospital variation in treatment and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2015;372:1801-11.
- 13) Park JH, Chang YS, Sung S, Park WS, Korean Neonatal Network. Mortality rate-dependent variations in the timing and causes of death in extremely preterm infants born at 23-24 weeks' gestation. *Pediatr Crit Care Med* 2019;20:630-7.
- 14) Shim JW, Jin HS, Bae CW. Changes in survival rate for very-low-birth-weight infants in Korea: comparison with other countries. *J Korean Med Sci* 2015;30(Suppl 1):S25-34.
- 15) Chang YS, Park HY, Park WS. The Korean neonatal network: an overview. *J Korean Med Sci* 2015;30(Suppl 1):S3-11.
- 16) Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, Patel RM, Smith PB, et al. Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable infants. *N Engl J Med* 2017;376:617-28.
- 17) Isayama T, Lee SK, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Ye XY, et al. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. *Pediatrics* 2012;130:e957-65.
- 18) Håkansson S, Farooqi A, Holmgren PA, Serenius F, Höglberg U. Proactive management promotes outcome in extremely preterm infants: a population-based comparison of two perinatal management strategies. *Pediatrics* 2004;114:58-64.
- 19) Park JH, Chang YS, Sung S, Ahn SY, Park WS. Trends in overall mortality, and timing and cause of death among extremely preterm infants near the limit of viability. *PLoS One* 2017;12:e0170220.
- 20) Annibale DJ, Bissinger RL. The golden hour. *Adv Neonatal Care* 2010;10:221-3.
- 21) Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *J Perinat Med* 2008;36:191-6.
- 22) Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA* 2011;306:2348-58.
- 23) Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Neonatal Research Network Japan. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. *J Pediatr* 2011;159:110-4.e1.
- 24) Mohamed MA, Nada A, Aly H. Day-by-day postnatal survival in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2010;126:e360-6.
- 25) Park JH, Chang YS, Ahn SY, Sung SI, Park WS. Predicting mortality in extremely low birth weight infants: comparison between gestational age, birth weight, Apgar score, CRIB II score, initial and lowest serum albumin levels. *PLoS One* 2018;13:e0192232.
- 26) Gagliardi L, Cavazza A, Brunelli A, Battaglioli M, Merazzi D, Tandoi F, et al. Assessing mortality risk in very low birthweight infants: a comparison of CRIB, CRIB-II, and SNAPPE-II. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F419-22.
- 27) Chang YS. Effective strategies for the prevention of nosocomial sepsis in extremely premature infants. *Hanyang Med Rev* 2009;29:354-61.
- 28) Kim ES. Quality improvement in neonatal intensive care units. *Neonatal Med* 2018;25:53-7.
- 29) Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011;364:255-64.
- 30) Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr* 2010;156:562-7.e1.
- 31) Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Improved survival accounts for most, but not all, of the increase in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1992;90:663-8.
- 32) Foglia EE, Jensen EA, Kirpalani H. Delivery room interventions to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *J Perinatol* 2017;37:1171-9.
- 33) Payne NR, LaCorte M, Karna P, Chen S, Finkelstein M, Goldsmith JP, et al. Reduction of bronchopulmonary dysplasia after participation in the breathsavers group of the Vermont Oxford network neonatal intensive care quality improvement collaborative. *Pediatrics* 2006;118 Suppl 2: S73-7.

- 34) Kim JK, Chang YS, Sung S, Ahn SY, Yoo HS, Park WS. Trends in survival and incidence of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants at 23-26 weeks gestation. *J Korean Med Sci* 2016;31:423-9.
- 35) Wilson-Costello D. Is there evidence that long-term outcomes have improved with intensive care? *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:344-54.
- 36) Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics* 2007;119:37-45.
- 37) Jeon GW, Kim MJ, Kim SS, Shim JW, Chang YS, Park WS, et al. Improved survival rate with decreased neurodevelopmental disability in extreme immaturity. *Korean J Pediatr* 2007;50:1067-71.
- 38) Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet* 2007;369:43-50.
- 39) Economic outcome for intensive care of infants of birthweight 500-999 g born in Victoria in the post surfactant era. The Victorian infant collaborative study group. *J Paediatr Child Health* 1997;33:202-8.
- 40) Stensvold HJ, Klingenberg C, Stoen R, Moster D, Braekke K, Guthe HJ, et al. Neonatal morbidity and 1-year survival of extremely preterm infants. *Pediatrics* 2017;139:e20161821.
- 41) Choi EK, Shin SH, Kim EK, Kim HS. Developmental outcomes of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension at 18-24 months of corrected age. *BMC Pediatr* 2019;19:26.
- 42) Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure study group. *N Engl J Med* 2000;343:378-84.
- 43) Hoekstra RE, Ferrara TB, Couser RJ, Payne NR, Connett JE. Survival and long-term neurodevelopmental outcome of extremely premature infants born at 23-26 weeks' gestational age at a tertiary center. *Pediatrics* 2004;113(1 Pt 1):e1-6.
- 44) Hintz SR, Kendrick DE, Wilson-Costello DE, Das A, Bell EF, Vohr BR, et al. Early-childhood neurodevelopmental outcomes are not improving for infants born at <25 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2011;127:62-70.
- 45) Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M, Neonatal Research Network. Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks' gestation. *Pediatrics* 2013;132:62-71.
- 46) Crowther CA, Hillier JE, Doyle LW, Haslam RR, Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2669-76.
- 47) Katheria A, Reister F, Essers J, Mendler M, Hummler H, Subramaniam A, et al. Association of umbilical cord milking vs delayed umbilical cord clamping with death or severe intraventricular hemorrhage among preterm infants. *JAMA* 2019;322:1877-86.
- 48) Chang YS, Ahn SY, Yoo HS, Sung SI, Choi SJ, Oh WI, et al. Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial. *J Pediatr* 2014;164:966-72.e6.
- 49) Ahn SY, Chang YS, Sung SI, Park WS. Mesenchymal stem cells for severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: phase I dose-escalation clinical trial. *Stem Cells Transl Med* 2018;7:847-56.
- 50) Jobe AH. Postnatal corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 2009;36:177-88.
- 51) Shinwell ES, Portnov I, Meerpohl JJ, Karen T, Bassler D. Inhaled corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016;138:e20162511.
- 52) Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, et al. Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:86-95.
- 53) Gale C, Santhakumaran S, Nagarajan S, Statnikov Y, Modi N, Neonatal Data Analysis Unit and the Medicines for Neonates Investigator Group. Impact of managed clinical networks on NHS specialist neonatal services in England: population based study. *BMJ* 2012;344:e2105.
- 54) Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB, Danielsen B, Schmitt SK, Phibbs RH. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2007;356:2165-75.
- 55) Kaneko M, Yamashita R, Kai K, Yamada N, Sameshima H, Ikenoue T. Perinatal morbidity and mortality for extremely low-birthweight infants: a population-based study of regionalized maternal and neonatal transport. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41:1056-66.