

미숙아 유증상 동맥관 개존의 폐쇄에 있어서 Mefenamic acid(Pontal)의 효과*

계명대학교 의과대학 소아과학교실, 의과학연구소

곽은수 · 이상락 · 박근수 · 김명성 · 김준식 · 권태찬

〈한글 요약〉

목 적 : 동맥관 개존(Patent ductus arteriosus, PDA)은 유리질막증(HMD), 주산기 가사, 산혈증이 동반되는 경우 빈도가 증가되고 미숙아에서는 근래 신생아 집중치료의 발달로 생존율이 증가하면서 발생빈도가 증가되고 있으며 특히 유증상 동맥관 개존증(Symptomatic PDA, s-PDA)은 미숙아에서 높은 이환율 및 사망율의 요인이 된다. 저자들은 s-PDA가 동반된 미숙아에서 mefenamic acid(Pontal)의 폐쇄효과를 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

방 법 : 1992년 1월부터 1994년 6월까지 계명대학교 동산병원 소아과 신생아 집중치료실에 입원하였던 미숙아중 심잡음이 청진되며 빈맥과 흉부사진상 심비대가 있는 경우 Color Doppler를 시행하여 PDA를 확진 하였다. 이중 Yeh 등의 cardiovascular distress score가 3점 이상일때 s-PDA로 진단된 22명을 대상으로하여 PDA 폐쇄를 위해 prostaglandin 합성억제제인 Pontal 투여군(Pontal군) 11례와 보존적 내과치료군(대조군) 11례사이에 PDA 폐쇄율 및 시기, 임상경과 등을 조사하여 그 결과를 비교 분석 하였다. 동맥관 폐쇄는 심잡음이 소실될 때 Color doppler 검사로 확인하였다.

결 과 : 재태기간, 출생체중, 기타 임상적 소견이 양군간에 유사하였고, 동반 질환은 양군 모두 유리질막증이 45.5%로 가장 많았다. 치료후 동맥관은 Pontal 군은 90.9%에서 2~4일(평균 2.4일) 투여후 폐쇄되었으나, 대조군은 36.4%에서 7~30일(평균 15.3일) 투여후 폐쇄되어 폐쇄율과 폐쇄 시간 모두 Pontal 군에서 대조군보다 높고 빨랐다($p < 0.05$). 동맥관이 폐쇄되었다가 재발된 경우는 Pontal 군에서 1례(10%) 있었으나 1 cycle 더 투여후 폐쇄되었다. 추적 관찰에서 Pontal 투여후 핍뇨는 18.2%에서 일시적으로 있었으며 그외 합병증은 양군간에 유사하였다.

결 론 : 미숙아 s-PDA 환아의 치료에 mefenamic acid 투여가 별다른 중증 합병증없이 많은 폐쇄를 유도함으로 위험부담이 되는 수술의 필요성을 감소시킬 것으로 여겨진다.

서 론

동맥관 개존(PDA)은 만삭아에서는 약 50%가 생후 24시간 이내에 폐쇄되나, 미숙아에서는 근래 신생아 집중치료의 발달로 생존율이 증가되면서 발생빈도

가 증가되며 폐쇄시기도 늦다^{1,2)}. PDA는 특히 유리질막증(hyaline membrane disease, HMD), 주산기 가사, 산혈증이 동반되는 경우 빈도가 증가된다²⁾. 유증상 동맥관 개존(Symptomatic PDA, s-PDA)은 미숙아에서 인공호흡기의 의존성을 높이며 기관지폐 이형성증, 괴사성 장염, 뇌실주위출혈의 빈도를 증가시켜 높은 이환율 및 사망율의 요인이 된다³⁻⁵⁾.

동맥관 개존의 치료는 보존적 내과치료(수분제한, digoxin, diuretics 투여 등)와 prostaglandin 합성억

*이 논문은 1994년도 계명대학교 동산의료원 특수과제 연구비로 이루어 졌음.

Table 1. Yeh's Cardiovascular Distress Score for Premature Infants with PDA*

| Score | 0 | 1 | 2 |
|----------------------|--------|-------------------|--------------------------------------|
| Heart, rate/min | <160 | 160-180 | >180 |
| Heart murmur | None | Grade I-II | Grade III-IV |
| Peripheral pulse | Normal | Bounding brachial | Bounding brachial and dorsalis pedis |
| Precordial pulsation | None | Palpable | Visible |
| C-T ratio# | <0.60 | 0.60-0.65 | >0.65 |

*PDA : patent ductus arteriosus

#C-T ratio : cardiothoracic ratio

**A score of 3 or greater was associated with significant PDA

Table 2. Clinical characteristics of Significant PDA Patients

| | Pontal group (n=11) | Control group (n=11) | P value |
|-----------------------------|------------------------|-------------------------|---------|
| Male: female | 7 : 4 | 9 : 2 | |
| Gestational period, M±SD* | 35.3±1.6wk. | 34.5±1.7 wk. | >0.5 |
| Birth weight, M±SD | 2,180±420gm | 2,090±430gm | >0.5 |
| Apgar score, 1 min | 6.8±1.4 | 7.2±0.9 | >0.5 |
| 5 min | 7.8±0.6 | 8.3±0.5 | >0.5 |
| C-T ratio, M±SD | 0.65±0.03 | 0.63±0.02 | >0.5 |
| Heart rate(/min), M±SD | 161±8 | 161±5 | >0.5 |
| LA/Ao ratio, M±SD | 1.45±0.17 | 1.42±0.19 | >0.5 |
| Yeh's score, M±SD | 4.5±0.9 | 4.3±1.0 | >0.5 |
| Age at diagnosis(day), M±SD | 3.5±0.9 | 3.3±1.0 | >0.5 |
| Age at therapy(day), M±SD | 4.9±2.3 | 4.9±1.4 | >0.1 |

*Mean±standard deviation

제제인 indomethacin 혹은 mefenamic acid 투여, 수술요법 등이 알려져 있다. 이에 저자들은 s-PDA 환아에서 국내에서 쉽게 구할 수 있고 투여가 용이한 mefenamic acid를 투여한 군(Pontal 군)을 보존적 내과치료를 한 군(대조군)과 비교하여 Pontal의 폐쇄 효과를 알아보고자 국내 처음으로 이 연구를 시행하여 문현고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1992년 1월부터 1994년 6월까지 계명대학교 동산 의료원 소아과 신생아 집중치료실에 입원하여 s-PDA로 진단된 미숙아 22례를 대상으로 하였다. s-PDA의 진단은 미숙아에서 심장음이 청진되며 빈맥과 홍부 사진상 심비대가 있는경우 Color Doppler(Acuson

128 XP/10)검사를 시행하여 PDA를 확인하고 좌심房/대동맥 직경비(LA/Ao)를 구하여 1.2이상이며 Yeh등⁶⁾의 cardiovascular dysfunction score(Yeh's score) (Table 1)에서 3점이상인 경우로 하였다. S-PDA로 진단된 22명을 대상으로하여 PDA 폐쇄를 위해 prostaglandin inhibitor인 Mefenamic acid를 투여한 군(Pontal군) 11례와, 수분제한(요구량의 20%감소 투여)한 후 digoxin 혹은 이뇨제(chlorothiazide 20mg/kg/day) 투여의 보존적 내과치료를 시행한 군(대조군) 11례 사이에 PDA 폐쇄율 및 시기, 임상경과, Pontal 군에서 투여전 후의 요량 등을 조사하여 그 결과를 비교 분석하였다. Mefenamic acid 투여는 2mg/kg/dose를 12시간 간격으로 구강 혹은 경비위관으로 3회투여를 1 cycle로 하였으며, 한 cycle투여로 효과가 없거나 폐쇄되었다가 reopen

Table 3. Associated Obstetric Factors

| | Pontal group (n=11) | Control group (n=11) |
|------------------|------------------------|-------------------------|
| Cesarean section | 6(54.5)** | 5(45.5) |
| Toxemia | 2(18.2) | 2(18.2) |
| IIOC* | | 1(9.1) |

*IIOC : incompetent internal os of cervix

**Number in parentheses means the percentage

Table 4. Associated Diseases

| | Pontal group (n=11) | Control group (n=11) |
|--------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Hyaline membrane disease | 5(45.5) | 5(45.5) |
| Congenital pneumonia | 2(18.2) | 3(27.3) |
| Perinatal asphyxia | 2(18.2) | 1(9.1) |
| Transient tachypnea of newborn | | 1(9.1) |

된 경우는 한 cycle 더 투여하였고, 동맥관 폐쇄는 심 잡음이 소실되며 임상적으로 호전이 있는 경우 Color doppler 검사로 확인하였다. 통계적 유의성 검정은 Student t-test를 이용하였다.

결 과

1. 임상양상(Table 2)

Pontal군과 대조군에서 남녀비 7:4와 9:2, 평균 체태기간 35.3 ± 1.6 주와 34.5 ± 1.7 주, 평균 출생 체중 $2,180 \pm 420$ gm과 $2,090 \pm 430$ gm, 평균 Apgar score는 1분에 6.8 ± 1.4 와 7.2 ± 0.9 , 5분에 7.8 ± 0.6 과 8.3 ± 0.5 여서 양군간에 유사였고, s-PDA 진단시 평균 심흉곽비 0.65 ± 0.03 과 0.63 ± 0.02 , 분당 평균 심박수 161 ± 8 과 161 ± 5 , 평균 LA/Ao비 1.45 ± 0.17 과 1.42 ± 0.19 , 평균 Yeh score는 4.5 ± 0.9 와 4.3 ± 1.0 , 평균 진단시기 생후 3.5 ± 0.9 일과 3.3 ± 1.0 일, 평균 치료시작시기 생후 4.9 ± 2.3 일과 4.2 ± 1.4 일로 양군간에 유의한 차이는 없었다.

2. 동반 산과적 인자(Table 3)

Pontal군과 대조군에서 동반 산과적 인자는 제왕절

Table 5. Closure Rate, Time of Response of PDA after Therapy

| | Pontal group (n=11) | Control group (n=11) | P value |
|------------------------------|------------------------|--------------------------|---------|
| Number of closure (%) | 10(90.9) | 4(36.4) | <0.05 |
| Time of response, day(range) | 2.4 ± 0.4 (2-4) | 15.3 ± 9.1 (7-30) | <0.05 |
| Number of reopen (%) | 1*(10) | 0 | >0.1 |

*This case was closed after further 1 cycle therapy with Pontal

개 6례(54.5%) 5례(45.5%), 임신 중독증 각각 2례(18.2%), 자궁경관 무력증이 Pontal 군에서 1례(9.1%) 있었다.

3. 동반 질환(Table 4)

양군에서 동반질환은 유리질막증이 각각 5례(45.5%)로 가장 많았고, 선천성 폐렴 Pontal군 2례(18.2%) 대조군 3례(27.3%), 주산기기사 Pontal군 2례(18.2%) 대조군 1례(9.1%), 일과성 빈호흡증이 대조군에서 1례(9.1%) 있었다.

4. 동맥관 폐쇄율 및 투여기간(Table 5)

Pontal군은 11례중 10례(90.9%)에서 2-4일(평균 2.4 ± 0.4 일) 투여후 폐쇄되었으나, 대조군 11례중 4례(36.4%)에서 7-30일(평균 15.3 ± 9.1 일) 투여후 폐쇄되어 폐쇄율과 폐쇄시간 모두 Pontal군에서 대조군보다 높고 빨랐다($P < 0.05$). 동맥관이 폐쇄되었다가 다시 열린 경우는 Pontal 반응군 10례중 1례(10%)에서 있었으나 Pontal 1 cycle 투여후 다시 폐쇄되었으며 대조군에서는 없었다.

5. 추적 관찰(Table 6)

Pontal군과 대조군에서 피사성 장염 2례(18.2%) 3례(27.3%), 범발성 혈관내 응고증(Disseminated intravascular coagulation, DIC) 각각 1례(9.1%) 동반되었으며, Grade III 이상의 뇌실내 출혈은 양군 모두 없었고, Pontal 투여후 팁뇨(1ml/kg/hr이하)는 2례(18.2%)에서 일시적으로 있었다. 사망한례는 대

Table 6. Follow-up Outcomes after Therapy

| | Pontal group (n=11) | Control group (n=11) | P value |
|---------------------------|------------------------|-------------------------|---------|
| Necrotizing enterocolitis | 2(18.2) | 3(27.3) | >0.5 |
| DIC* | 1(9.1) | 1(9.1) | >0.5 |
| IVH** grade I, II | 3(27.3) | 2(18.2) | >0.5 |
| III, IV | 0 | 0 | |
| Oligouria(<1ml/kg/day) | | | |
| 1st day after therapy | 2(18.2) | | |
| 2nd day after therapy | 0 | | |
| Death | 0 | 1(9.1) | >0.1 |

*DIC : disseminated intravascular coagulation

**IVH : intraventricular hemorrhage

조군에서만 1례 있었다.

고 찰

동맥관은 태생기애 좌측폐궁 혹은 6번째 아가미궁(branchial arch)의 말단부에서 생겨서 구조적으로 탄성(elastic) 조직의 폐동맥과 대동맥 보다는 근성(muscular) 조직에 더 가까운 성질을 가지며, 중간 근총(media muscle)에는 다량의 점액 다당류(muco-polysaccharide)를 함유하여 비교적 성긴 구조를 가져서 생후 호흡의 시작으로 동맥관벽의 수축과 함께 중간총의 평활근세포가 내총(intima)으로 이동하면서 동맥관폐쇄가 일어난다²⁾.

PDA에 영향을 주는 인자는 재태기간에 따라 달라 미숙아에서는 prostaglandin(PG)E₂의 이완효과가 주작용을 하며, 만삭아에 가까울수록 산소가 중요 작용을 하는 것으로 알려져 있다²⁾.

도플리 심초음파도에 의한 PDA의 폐쇄는 만삭아에서는 생후 24시간에 약 50%, 48시간에 90%, 96시간에 대부분 막히지만 미숙아에서는 수일~수주까지 열려 있으며 생후 12시간 이후에는 미숙아에서 만삭아보다 단락(shunt)양이 더 많은 것으로 보고되어 있다⁷⁾.

미숙아에서의 PDA의 발생빈도는 보고자에 따라 차이가 있어서 전체 미숙아의 7-25%, 체중 1.5kg 이하의 35%에서 보고되며⁸⁾, 이는 특히 유리질막증, 주산기기사 및 조기에 과도한 수분투여 환아에서 발생빈도가 높았고^{3,9-13)} 저자들의 경우도 22례중 10례(45.5

%)에서 유리질막증이 동반되었다. 호흡곤란, 빈맥증 등의 증상이 동반되는 유증상 PDA(S-PDA)의 빈도는 출생체중에 반비례하여 1kg이하의 42%, 1-1.5kg의 21%, 1.5-1.75kg의 7%에서 보고되었다¹⁴⁾.

S-PDA의 진단은 임상적 증상(호흡곤란, 빈맥증, 청색증이 동반된 호흡부전)과 이학적 소견(도약성 맥박, 수축기 심장음 등)이 있는 경우 이차원적 심에코도(2-D echocardiography)로 가능하며^{3,7,15,16)}, PDA가 동반될 때 좌심방비대가 오는 것을 이용하여 Silverman 등¹⁷⁾은 M-mode scan으로 좌심방직경(LA)/대동맥근직경(aortic root diameter, Ao)비를 구하여 s-PDA가 있는 경우 1:1-1:1.5 사이가 되는 것을 보고하였다. Cotton 등¹²⁾은 조기에 s-PDA를 조기예측하기 위하여 출생체중, 유리질막증의 정도, 자궁내성장 지연 유무, 주산기 곤란증 유무, 양압호흡치료 유무 등의 5가지 항목으로 점수를 매겨서 약 80%의 예측도를 보고하였다. 저자들의 경우 임상적 소견은 Yeh 등⁶⁾의 cardiovascular distress score를 이용하여 3점 이상인 경우 Color doppler 검사를 시행하여 하행 대동맥에서 폐동맥으로의 이상 혈류를 확인하고 LA/Ao비가 1.2이상인 경우로 하였다.

S-PDA의 폐쇄를 위한 치료는 보존적 내과치료, prostaglandin 합성억제제 투여, 외과적 결찰로 나누어진다²⁾.

보존적 내과치료는 수분투여의 제한, 호기말 양압호흡, digoxin 혹은 이뇨제 투여등이 이용되며^{2,12,13,18-21)}, 먼저 수분공급은 심부전의 정도에 따라 100-150ml/kg/day 정도로 제한하면서 이뇨제를 투여하는데 이뇨

제는 과거 lasix(1mg/kg)를 많이 사용하였으나 Green 등²²⁾이 미숙아 유리질막증 환자에서 lasix가 신장에서 PG 합성을 촉진시켜 동맥관 개존의 빈도를 증가시킨다는 보고 후 PG E 합성을 자극않는 chlorothiazide 투여(20mg/kg)가 많이 이용된다^{3,22)}. Digoxin 투여의 효과는 유익하다는 보고²⁰⁾가 있으나 미숙아에 투여시 혈중농도가 다양하고 축적이 잘되어 독성을 유발할 수 있다는 보고^{23,24)}도 있으므로 투여시 주의를 요한다. 본 연구에서는 수분 제한후 이뇨제(chlorothiazide) 혹은 digoxin 투여한 11례중 4례(36.4%)에서 폐쇄되어서 Gersony 등²⁵⁾에서의 270례 중 94례(35%)와 유사한 폐쇄효과를 얻었다.

s-PDA 폐쇄를 위한 prostaglandin 합성억제제의 이용은 Sharpe 등²⁶⁾이 동물실험에 처음 시도하였고 1976년 aspirin과 indomethacin을 미숙아에 처음 사용하여 65~80%의 폐쇄효과를 얻은 보고들^{27,28)}후, 많이 이용되고 있다. Indomethacin에 의한 폐쇄율은 0.1mg/kg/일씩 6일간 혹은 0.2mg/kg를 8~12시간 간격으로 3회 정맥 혹은 구강 투여하는 일반적인 방법을 사용했을때 58~90%로 보고되었다^{25,29,30)}. 국내의 김등³¹⁾의 보고에서도 66.7%에서 폐쇄되어 유사한 결과를 보고하였다. 이러한 폐쇄율에 영향을 미치는 요소는 출생시 체중보다는 indomethacin 투여시기와 밀접한 관계가 있어 조기투여가 좋은 효과를 가진다고 보고^{31,32)}되었다. Indomethacin 투여후 폐쇄된 PDA는 다시 열리는 문제점이 있어 그 재발율은 26~71% 정도 보고되며^{25,28,30,33,34)}, 재발빈도는 치료시기와 반비례하여 생후 3일이내 조기에 치료하는 것이 생후 7일 이후에 투여하는 것보다 낮은 재발율을 보인다고 보고되었다^{30,32,35,36)}. 근래에는 생후 24시간이내에 예방적 indomethacin 투여로 s-PDA 빈도를 감소시키는 연구들³⁷⁻⁴⁰⁾이 활발히 이루어지고 있다. 또한 indomethacin 반응후 오는 PDA 재발을 줄이기위해 Hammerman 등⁴¹⁾은 일반적 투여후 유지치료로 하루 0.2mg/kg씩 5일간 더 시행한 군(연장치료군)을 일반투여군(12시간 간격으로 0.2mg/kg 씩 3회투여)과 비교하여 재발율 10%와 47%, 수술적 폐쇄율 5%와 37 %로 연장치료군에서 대조군보다 의미있게 낮다고 보고하였으며, Rennie 등⁴²⁾은 장기 저용량 투여군(0.1mg/kg/일, 6일간 투여)을 일반투여군과 비교하여 폐쇄율 90%와 77%, 재발율 21%와 40%로 장기

저용량 투여군에서 의미있게 좋은 결과를 보고하였다.

Indomethacin의 부작용은 일시적 펩뇨, 수분저류, 위장출혈이나 천공, 출혈성 경향 등이 보고^{20,43-46)}되어 혈중 creatinine 농도가 1.2mg% 이상이거나 소변량이 1ml/kg/day 이하로 신기능이 좋지 않거나, 폐나 위장관의 출혈소견, 혈소판 수치가 낮은 경우(50,000/mm³), grade III 이상의 뇌실내 출혈, 고사성 장염 및 폐혈증이 있을때는 금기가 된다^{2,25)}. 국내에서는 정맥용 indomethacin 제제를 구하기가 어렵고, 경구제제는 1캡슐이 25mg이어서 미숙아에 0.2mg/kg으로 정확한 용량을 투여하기가 어려운 난점이 있다.

국내에서 구하기 쉽고 투여가 용이한 prostaglandin 합성억제제인 mefenamic acid(Pontal)의 동맥관 폐쇄 이용에 대한 첫 연구는 鳥田 등⁴⁷⁾이 10명의 미숙아 환아에 사용하여 9명(90%)에서 폐쇄되었고, 일시적 요량감소와 혈청 creatinine 상승 이외의 특별한 합병증은 없었다고 보고하였다. 이후 여러 보고들⁴⁸⁻⁵¹⁾에서 Pontal 투여후 미숙아 s-PDA의 폐쇄율은 80~93.3%로 높았으며 저자들의 경우도 90.9%로 유사하였고, 투여후 폐쇄는 龜山 등⁵⁰⁾은 대부분 48시간 이내에 일어난다고 하였는데 저자들의 경우도 폐쇄된 10례중 8례(80%)에서 투여 48시간내 폐쇄되어 비슷한 결과를 얻었다.

鳥田 등⁴⁸⁾은 Pontal 투여전후 효과의 비교에서 Yeh's score가 4.9±0.5에서 1.2±1.4로, LA/Ao 비는 1.40±0.28에서 1.06±0.18로 투여후 의미있게 감소되었고($p<0.001$), 또 다른 보고⁴⁷⁾에서 인공호흡기 처치를 받는 경우 흡입 산소농도(FiO₂)와 평균공기압(MAP)이 투여후 유의하게 감소되었다고 하였다($p<0.01$). 투여방법은 2mg/kg/dose를 12시간 간격으로 3회의 1cycle 투여가 일반적으로 추천되고 있다^{52,53)}.

Pontal 투여후 재발율은 5.9~33.3%로 보고^{47,54)}되며 이는 출생체중과 관계가 깊어 1kg 미만에서는 75%로 높았으나 1kg 이상 일때는 거의 재발이 없었다⁴⁷⁾. 저자들의 경우 Pontal 치료군에서 체중이 모든례에서 1kg 이상이어서인지 재발율은 9.1%로 비교적 낮았다. 근래 미숙아 유리질막증 환아에서 Pontal을 예방적 투여를 하여 PDA 발생빈도를 38.7%에서 14.3%로 유의하게 감소시키는 ($p<0.05$) 보고도 있어 조기투여를 추천하는 보고도 있었다⁵⁵⁾.

Pontal 투여의 부작용은 鳥田 등⁴⁸⁾은 일시적 요량

감소(1ml/kg/day 이하, 30%)와 혈청 creatinine 상승(20%)을, 井上 등⁴⁹⁾은 투여한 14례중 소화관 출혈과 괴사성 장염(의증) 각각 1례(7.1%) 이외의 중증 부작용은 거의 없었다고 하였으며, 일반적으로 indomethacin 투여에 보다 부작용이 적은 것으로 보고되어 있다⁵⁶⁾. 저자들의 경우 일시적 협뇨 18.2%, 괴사성장염 18.2%, DIC 9.1% 이외의 중증 합병증은 없었으며 이중 괴사성 장염은 각각 투여후 8일, 15일에, DIC는 투여후 17일에 생겨 Pontal 투여의 직접적인 영향으로 보기는 어려울 것 같았다.

Pontal 투여의 금기는 신부전(혈청 creatinine mg/dl 이상), 심한 혈소판 감소(50,000/mm³ 이하), 출혈경향, 교환수혈을 고려해야 할 심한 황달 및 괴사성 장염 존재시 등이다^{47,48)}.

Pontal 투여군과 다른 치료군과의 비교 연구는 Sakhalkar 등⁵¹⁾이 유증상 동맥관 개존 환아를 Pontal 투여군과 indomethacin 투여군으로 나누어 비교하여 폐쇄율 93.3%, 70%로 Ponatal 투여군에서 높고, 부작용도 적었다고 하였으며, 저자들의 경우에는 보존적 내과치료군과 비교하여 폐쇄율 90.9%와 36.4%로 Pontal 투여군에서 의미있게 높았고($p < 0.05$) 부작용은 양군간에 유사하였다.

마지막 치료단계인 수술적 동맥관 결찰은 근래 마취와 수술수기의 발달, 신생아 중환자실에서 금속 클립을 이용한 흉막외 결찰 등의 이용으로 별다른 후유증 없이 거의 100%의 안정성과 폐쇄율이 보고되고 있다^{57,58)}.

미숙아에서 s-PDA로 진단시 치료지침은 小口⁵⁶⁾는 3단계로 처음 전신상태 관리와 보존적 내과치료(수분제한, 이뇨제투여)를 하여 24시간내 호전이 없으면 다음 단계로 금기사항이 없는 경우 PG 합성억제제인 indomethacin이나 mefenamic acid를 3회 투여하면서 순환부전이나 신기능 불량을 조사하여 동반시 lasix와 dopamine 투여를 병행하고, 앞의 두단계 치료에 반응이 없으면 마지막 단계로 수술적 결찰을 제시하였다.

참 고 문 헌

- 1) Danilowicz, D Rudolph AM, Hoffman JIE: Delayed closure of the ductus arteriosus in pr-

- emature infants. *Pediatrics* 37:74-78, 1966
2) Clyman RI: Patent ductus arteriosus in the premature infant: In Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME(Eds): *Schaffer & Avery's Diseases of the Newborn*, 6th ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 1991, p563-570
3) Wilkinson JL, Cooke RWI: Cardiovascular disorders: In Roberton NRC(Eds): *Textbook of neonatology*, 2nd ed, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1992, p574-576
4) Perlman JM, Hill A, Volpe JJ: The effect of patent ductus arteriosus on flow velocity in the anterior cerebral arteries: ductus steal in the premature newborn infant. *J Pediatr* 99:767-771, 1981
5) Martin CG, Snider AR, Katz SM, Peabody JL, Brady JP: Abnormal cerebral blood flow patterns in preterm infants with a large patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 101:587-593, 1982
6) Yeh TF, Carr I: Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus: In Yeh TF(Eds): *Neonatal therapeutics*, 2nd ed, Boston, Mosby Year Book Co, 1991, p123-138
7) Dryton MR, Skidmore R: Ductus arteriosus blood flow during first 48 hours of life. *Arch Dis Child* 62:1030-1034, 1987
8) Levin DL, Stranger P, Kitterman JA, Heymann MA: Congenital heart disease in low birth weight infants. *Circulation* 52:500-503, 1975
9) Kitterman JA, Edmunds LH, Gregory GA, Heymann MA, Tooley WH, Rudolph AM: Patent ductus arteriosus in premature infants: incidence, relation to pulmonary disease and management. *N Engl J Med* 287:473-477, 1972
10) Thibeault DW, Emmanouilides GC, Nelson RJ, Lachman RS, Rosengart RM, Oh W: Patent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome in preterm infants. *J Pediatr* 86:120-126, 1975
11) Jacob J, Gluck L, DiSessa T, Edwards D, Kulovich M, Kurlinski J, Merrit TA, Friedman WF: The contribution of PDA in the neonate with severe RDS. *J Pediatr* 96:79-87, 1980
12) Cotton RB, Lindstrom DP, Stahlman MT: Early prediction of symptomatic patent ductus arteriosus from perinatal risk factors: a discriminant analysis model. *Acta Paediatr Scand* 70:723-727, 1981
13) Bell EF, Warburton D, Stonestreet B, Oh W: Effect of fluid administration on the development of

- patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl J Med* 302:598-604, 1980
- 14) Ellison RC, Peckham GJ, Lang P, Talner NS, Lerer TJ, Lin L, Dooley KJ, Nadas AS: Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 71:364-372, 1983
- 15) Stevenson JG, Kawabori I, Guntheroth WG: Pulsed doppler echocardiographic diagnosis of patent ductus arteriosus: sensitivity, limitations and technical features. *Cathet Cardiovasc Diagn* 6:255-263, 1980
- 16) Flanagan MF, Feyler DC: Cardiac disease: In Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG(Eds): *Neonatology*, 4th ed, Philadelphia, JB Lippincott Co, 1994, p537-539
- 17) Silverman NH, Lewis AB, Heymann MA, Rudolph AM: Echocardiographic assessment of ductus arteriosus shunt in premature infants. *Circulation* 50:821-825, 1974
- 18) Nadas AS: Patent ductus revisited. *N Engl J Med* 295:563-565, 1976
- 19) Cotton RB, Stahlman MT, Kovar I, Catterton WZ: Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 92:467-473, 1978
- 20) Lundell BPW, Boreus LD: Digoxin therapy and left ventricular performance in premature infants with patent ductus arteriosus. *Acta Pediatr Scand* 72:339-343, 1983
- 21) Cotton RB, Lindstrom DP, Kanarek KS, Sundell H, Stahlman MT: Effect of positive end-expiratory pressure on right ventricular output in lambs with hyaline membrane disease. *Acta Paediatr Scand* 70:723-727, 1981
- 22) Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE: Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 308:743-748, 1983
- 23) Baylen B, Meyer RA, Karfhagen J, Benzig GIII, Bubb ME, Kaplan S: Left ventricular performance in the critically ill premature infant with patent ductus arteriosus and pulmonary disease. *Circulation* 55:182-188, 1977
- 24) Berman WII, Dubynsky O, Whitman V, Friedman Z, Maisels MJ: Digoxin therapy in low-birth-weight infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 93:652-655, 1978
- 25) Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS: Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr* 102:895-906, 1983
- 26) Sharpe GL, Thalme B, Larsson KS: Studies on closure of the patent ductus arteriosus. IX. Ductal closure in utero by a prostaglandin synthesis inhibitor. *Prostaglandins* 8:363-368, 1974
- 27) Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE: Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in premature infants. *N Engl J Med* 295:526-529, 1976
- 28) Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH: Closure of the patent ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 295:530-533, 1976
- 29) Yanagi RM, Wilson A, Newfeld EA, Aziz KU, Hunt CE: Indomethacin treatment for symptomatic patent ductus arteriosus: a double-blind control study. *Pediatrics* 67:647-652, 1980
- 30) Ramsay JM, Murphy DJ, Vick GWIII, Courtney JT, Garcia-Prats JA, Huhta JC: Response of the patent ductus arteriosus to indomethacin treatment. *Am J Dis Child* 141:294-297, 1987
- 31) 김덕하, 최중환, 윤종구: 미숙아 동맥관 개존증에 대한 인도메타신 치료에 관한 연구. *소아과* 34:1381-1390, 1991
- 32) Ivey HH, Kattwinkel J, Park TS, Krovetz LJ: Failure of indomethacin to close persistent ductus arteriosus in infants weighing under 1,000 grams. *Br Heart J* 41:304-307, 1979
- 33) Mellander M, Leheup B, Lindstrom DP, Palme C, Graham TPII, Stahlman MT, Cotton RB: Recurrence of symptomatic patent ductus arteriosus in extremely premature infants, treated with indomethacin. *J Pediatr* 105:138-143, 1984
- 34) Clyman RI, Campbell D, Heymann MA, Mauray F: Persistent responsiveness of the neonatal ductus arteriosus in immature lambs: a possible cause for reopening of patent ductus arteriosus after indomethacin induced closure. *Circulation* 71:141-145, 1985
- 35) Kappa P, Lanning P, Koivisto M: Early closure of patent ductus arteriosus with indomethacin in preterm infants with idiopathic respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand* 72:179-184, 1983
- 36) Rudd P, Montanez P, Hallidie-Smith K, Silver-

- man M: *Indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in very low birth weight infants: double-blind trial.* Arch Dis Child 58:267-270, 1983
- 37) Mahony L, Caldwell RL, Girod DA, Hurwitz RA, Jansen RD, Lemons JA, Schreiner RL: *Indomethacin therapy on the first day of life in infants with very low birth weight.* J Pediatr 106: 801-805, 1985
- 38) Mahony L, Carnero V, Brett C, Heymann MA, Clyman RI: *Prophylactic indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants.* N Engl J Med 306:506-510, 1982
- 39) Krueger E, Mellander M, Bratton D, Cotton R: *Prevention of symptomatic patent ductus arteriosus with a single dose of indomethacin.* J Pediatr 111:749-754, 1987
- 40) Rennie JM, Doyle J, Cooke RW I: *Early administration of indomethacin to preterm infants.* Arch Dis Child 61:233-238, 1986
- 41) Hammerman C, Aramburo MJ: *Prolonged indomethacin therapy for the prevention of recurrences of patent ductus arteriosus.* J Pediatr 117:771-776, 1990
- 42) Rennie JM, cooke RW I: *Prolonged low dose indomethacin for persistent ductus arteriosus of prematurity.* Arch Dis Child 66:55-58, 1990
- 43) Cifuentes RF, Olley PM, Balfe JW: *Indomethacin and renal function in premature infants with persistent patent ductus arteriosus.* J Pediatr 95: 583-587, 1979
- 44) Betkerur MV, Yeh TF, Miller K, Glasser RJ, Pildes RS: *Indomethacin and its effects on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus.* Pediatrics 68:99-102, 1981
- 45) Corazza MS, Davis RF, Merritt TA, Bejar R, Cvetnic W: *Prolonged bleeding time in preterm infants receiving indomethacin for patent ductus arteriosus.* J Pediatr 105:292-296, 1984
- 46) Alpan G, Eyal F, Vinograd I, Udassin R, Amir G, Mogle P, Glick B: *Localized intestinal perforations after enteral administration of indomethacin in premature infants.* J Pediatr 106:277-281,
- 1985
- 47) 鳴田泉司, 小西峯生, 中村光次, 藤原哲郎: サーファクタント 補充呼吸窮迫症候群 の メフェナム酸 による早期薬物學的動脈管閉鎖療法. 小兒科臨床 37: 1473-1480, 1984
- 48) 鳴田泉司, 小西峯生, 小山耕太郎, 中村光次, 藤原哲郎: メフェナム酸 による 未熟兒動脈管開存症の 薬物學的動脈管閉鎖療法. 醫學のあゆみ 130:283-286, 1984
- 49) 井上孝夫, 大塚春美, 丹羽淳子, 野口博史, 岸本圭司: 呼吸窮迫症候群における 動脈管開存症 への メフェナム酸投與 による消化管合併症. 小兒科臨床 40:1971-1978, 1987
- 50) 龜山順治, 大崎秀, 馬場青: 人工肺サーファクタント 補充療法での 動脈管開存症. 周產期醫學 19: 937-942, 1989
- 51) Sakhalkar VS, Merchant RH: *Therapy of symptomatic patent ductus arteriosus in preterms using mefenamic acid and indomethacin.* Indian Pediatr 29:313-318, 1992
- 52) 門間和夫: 動脈管開存 の薬物治療. 小兒科診療 51: 733-739, 1989
- 53) 小西奉生: 未熟兒の 動脈管開存症: In 卫嘉之, 三河春樹, 重田政信: 今日の 小兒治療指針, 醫學書院, 東京, 1989, p214-215
- 54) 平石聰 八代公夫: メフェナム酸 に對する未熟兒動脈管 の反應性 について. 厚生省心身長障害研究 p199-203, 1989
- 55) 竹内豊 外 45名: RDS のサーファクタント 補充療法 についての 多施設 共同研究. 周產期醫學 16:1541-1548, 1986
- 56) 小口弘毅: 未熟兒 PDA の診斷 と治療. 小兒科診療 50:1018-1026, 1988
- 57) Wagner HR, Ellison RC, Zierler S, Lang P, Purohit DM, Behrendt D, Waldhausen JA: *Surgical closure of patent ductus arteriosus in 268 preterm infants.* J Thorac Cardiovasc Surg 87:870-875, 1984
- 58) Coster DD, Gorton ME, Crooters RK, Thieman KC, Schneider RF, Soltanzadeh H: *Surgical closure of the patent ductus arteriosus in neonatal intensive care unit.* Ann Thorac Surg 48:386-389, 1989

= Abstract =

The Effect of Mefenamic Acid(Pontal) for the Closure of Symptomatic Patent Ductus Arteriosus in Prematurity

**Eun Soo Kwak, M.D., Sang Lak Lee, M.D., Geun Soo Park, M.D., Myung Sung Kim, M.D.
Joon Sik Kim, M.D. and Tae Chan Kwon, M.D.**

Department of Pediatrics, Keimyung University, School of Medicine and Institute for Medical Science, Taegu, Korea

Purpose: This study was performed to evaluate the effect of mefenamic acid for the closure of symptomatic patent ductus arteriosus (PDA) in premature infants.

Methods : Twenty-two premature infants of symptomatic PDA who were admitted to NICU of Pediatric department, Dong San Medical Center during the period from January 1992 to June 1994 were involved in this study. The diagnosis of symptomatic PDA was made by clinical(Yeh's criteria) and echocardiographic findings. Among 22 cases, 11 cases were treated with mefenamic acid (Pontal group) and 11 cases with conservative medical therapy (control group). The rate and time of PDA closure, reopen rate, and the follow-up findings of both groups were compared.

Results:

- 1) Age of diagnosis and therapy, gestational weeks, birth weight, Apgar score and clinical findings have similar distribution in both groups.
- 2) The closure rate was significantly higher(90.9% vs 36.4%, p<0.05) and the average response(closure) time was significantly faster(2.4 days vs 15.3 days, p<0.05) in the Pontal therapy group than that of the control therapy group.
- 3) One(10%) of the 10 cases responsive to Pontal therapy was reopened and the case was closed after further Pontal therapy.
- 4) Pre-existed diseases were hyaline membrane disease(45.5%), congenital pneumonia(18.2%) and perinatal asphyxia(18.2%) in Pontal group, and hyaline membrane disease(45.5%), congenital pneumonia(27.3%), perinatal asphyxia(9.1%) and transient tachypnea of newborn (9.1%) in control group.
- 5) In Pontal group, transient oliguria was occurred in 2 cases(18.2%). But other complications were similar distribution in both groups.

Conclusion: Mefenamic acid is an effective drug on the closure of symptomatic PDA in premature infants without any significant side effects.

Key Words:

Mefenamic acid(Pontal), Symptomatic patent ductus arteriosus (s-PDA), Prematurity