

신생아 폐고혈압 지속증의 Sodium Nitroprusside 치료에 대한 반응

계명대학교 의과대학 소아과학교실 · 성균관대학교 의과대학 마산삼성병원 소아과학교실¹
이상락 · 김천수¹ · 권태찬

The Response of Sodium Nitroprusside in the Treatment of
Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn

Sang Lak Lee, M.D., Chun Soo Kim, M.D.¹, Tae Chan Kwon, M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Taegu
Department of Pediatrics, Sungkyunkwan University College of Medicine, Samsung Hospital,
Masan,¹ Korea

Objective : To evaluate the response of sodium nitroprusside(SNP) in the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn(PPHN).

Methods : Among neonates with PPHN who were admitted at the NICU of the Department of Pediatrics of Dongsan Medical Center, Keimyung University between June 1996 and May 1999, 10 cases were treated with SNP. The diagnosis of PPHN was made by echocardiography, and SNP was administered by continuous infusion via peripheral or central vein, and the initial dose was 0.5 μ g/kg/min. The rate of infusion was subsequently titrated, by repeatedly increasing the rate of infusion, until a desired or adverse effect was observed, the maximal rate of SNP infusion did not exceed 5 μ g/kg/min. Serial vital signs, arterial blood gases, platelet counts, and oxygenation index(OI) were measured before and after SNP infusion periodically. Statistical analyses were assessed by ANOVA test using SAS package. Significance was assumed at $p < 0.05$.

Results : All the patients were outborn. And fullterm, c-section delivery neonates were more common. Common associated diseases were pneumonia(including meconium aspiration syndrome, 50%), perinatal asphyxia(30%) and respiratory distress syndrome(30%). And 8 cases(80%) were improved(responsive group), 2 cases were not improved(nonresponsive group). Between both groups, there were not noted significant difference in mean 1- & 5-min Apgar score, arterial pH, PO₂ and PCO₂, maximal infusion rate and duration of SNP. Mean baseline OIs were 55.2 in responsive group and 57.9 in nonresponsive group. After SNP therapy, OI of the former was reduced significantly($p < 0.005$), but OI of the latter didn't change significantly. During SNP therapy, transient hypotension was developed in 3 cases, and pulmonary hemorrhage in three, and one case with necrotizing enterocolitis, thrombocytopenia, or periventricular leukomalacia was noted.

Conclusion : It was concluded that SNP can be used as a non-aggressive and low-cost primary treatment for the patient with PPHN.

Key words : Sodium nitroprusside, Persistent pulmonary hypertension of the newborn.

신생아 폐고혈압 지속증(persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN)은 심한 저산소혈증($\text{FiO}_2 1.0$ 에서 $\text{PaO}_2 < 37\text{~}45\text{ mmHg}$)이 있고, 심한 폐실질 질환은 없으며 심초음파 검사상 우-좌 단락의 존재 및 구조적 정상 심장 등을 특징으로 하는 질환으로 높은 이환율과 20~40%의 높은 사망율을 나타내는 질환으로 알려져 있다.^{1,2} 이의 치료는 과환기인공호흡 치료³와 약물치료가 많이 이용되며 약물치료는 폐고혈압의 감소를 위한 혈관확장제(vasodilators)가 흔히 이용되어 tolazoline,^{4,5} prostaglandins(D_2, I_2),^{6,7} magnesium^{8,9}과 nitroprusside¹⁰ 등이 보고되고 있다. 근래 혈관확장제의 전신적 투여로 인한 저혈압 등의 후유증을 감소시키기 위한 기관내 nitric oxide(NO) 흡입치료가 이용되고 있으나 경제적인 면에서 널리 사용하기에는 제한이 있다.¹¹⁻¹³ 이에 저자들은 PPHN 환자에게 경제적이고 쉽게 투여 가능한 혈관확장제의 일종인 sodium nitroprusside(SNP)의 효과를 알아보기 위하여 국내 처음으로 이 연구를 시행하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1996년 6월부터 1999년 5월까지 계명대학교 동산의료원 신생아 중환자실에 입원하여 출생후 호흡곤란으로 인하여 인공호흡기 치료가 필요하였던 환아들에서 인공호흡기 치료에도 저산소 혈증이 지속되어 시행한

심에코 검사상 신생아 폐고혈압 지속증으로 진단된 환아중 SNP 치료를 시행하였던 환아는 11명이었으며, 이들중 생후 2일에 사망한 다발성 기형이 동반된 Edward 증후군 1례를 제외한 10례를 대상으로 하였다.

2. 방법

PPHN은 심에코검사에서 난원공이나 동맥관으로 통한 우-좌 단락이 있으며 폐동맥 고혈압이 동반된 경우로 하였으며, 진단시부터 이들 환아에게는 SNP를 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 속도로 일정하게 정주하면서 주기적인 혈압, 혈소판수, 동맥혈 가스분석을 측정하였고, 투여 효과가 뚜렷하지 않을 때는 SNP 주입 속도를 점차 증량 시켜 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 까지 증량시켰으며, 투여중 저혈압 등의 후유증이 동반시 혈압 승압제(dopamine, dobutamine)를 투여하였고, 치료 후 인공환기기 일탈이 시작되거나 최대용량으로 투여해도 효과가 없거나 투여 중 후유증이 심할 때는 SNP 투여 속도를 1~2일 감량 후 중단하였다. 동맥혈 가스분석은 제대 동맥 혹은 대퇴 동맥에서 혈액을 채취하여 검사하였고, SNP 투여 효과의 기준은 산소화 지수(oxygenation index, OI)로 하였으며 다음과 같이 계산하였다.

$$\text{OI} = \text{mean airway pressure} \times \text{FiO}_2 \times 100 / \text{PaO}_2$$

저혈압의 기준은 수축기와 이완기의 평균혈압이 40 mmHg 미만인 경우로 하였고, 통계학적 비교는 SAS package를 이용한 ANOVA test로 하였으며 $p < 0.05$ 일 때 의미있는 것으로 하였다.

Table 1. Distributions of PPHN patients given sodium nitroprusside(SNP)

Case No.	G.A.* (week)	B.W.* (kg)	Sex	Birthplace	Delivery	Apgar Score		Associated disorders	Result
						1min	5min		
1	34.1	1.79	F	Outborn	C-sec	5	7	RDS [†]	Survive
2	39	4.34	M	Outborn	C-sec	5	8	MAS [‡]	Survive
3	38.4	5.12	F	Outborn	C-sec	2	6	Asphyxia	Survive
4	40.1	3.89	M	Outborn	Vaginal	6	8	Fetal distress pneumonia	Survive
5	34.1	2.6	M	Outborn	C-sec	5	6	RDS	Survive
6	38.4	2.89	M	Outborn	C-sec	7	9	Pneumonia	Survive
7	36	2.62	F	Outborn	C-sec	7	8	Pneumonia pneumothorax	Survive
8	38.4	3.17	M	Outborn	C-sec	6	7	RDS	Survive
9	41.4	2.88	F	Outborn	Vaginal	5	7	Ear & anal anomaly pulmonary hemorrhage	DAMA [*]
10	35.6	3.20	F	Outborn	Vaginal	1	3	Asphyxia MAS	Expire

PPHN : persistent pulmonary hypertension of the newborn, G.A.* : gestational age, B.W.* : birth weight, RDS[†] : respiratory distress syndrome, MAS[‡] : meconium aspiration syndrome, DAMA^{*} : discharge against medical advice

결 과

1. 환아 분포

환아 분포는 조산아 4명, 만산아 6명 이었고, 출생 체중은 저출생체중아 1명, 과체중아 2명을 제외한 7명은 2.5~4 kg 사이 이었으며, 남녀 빈도는 5:5였고, 모두 원외 출생아 이었으며, 제왕 절개 출생아가 6명으로 더 많았다. 동반 질환은 태변흡입 증후군을 포함한 폐렴이 5명으로 가장 많았고, 태아 곤란증을 포함한 주산기 가사, 호흡곤란 증후군이 각각 3명, 기형, 기흉, 폐출혈이 각각 1명 있었다. 평균 Apgar 점수는 치료 반응군(생존아)과 비반응군(자외퇴원 및 사망아)의 비교에서 1분에 5.4와 3.5분에 7.4와 5로 비반응군에서 비교적 낮았다($p>0.05$, Table 1).

2. 임상양상

입원시 모든 환아에서 저산소증, 산혈증, 빈호흡이 있었고, 심에코 검사상 삼첨판 폐쇄부전과 동맥관 개존은 모든 예에서, 심방중격 결손증이 5례, 승모판 폐쇄부전이 4례에서 있었다(Table 2).

3. 치료시 검사소견 및 임상경과

SNP를 투여 받은 10명 중 8명(80%, 반응군)에서 호전되었고, 비반응군 2명(20%) 중 1명은 투여 18시간에 사망하였으며, 1명은 투여 21일까지 호전 없어 자외퇴원 하였다.

치료 반응군과 비반응군의 SNP 치료전 동맥혈 평균

pH는 7.13, 7.08, 평균 $\text{PaCO}_2(\text{mmHg})$ 는 55.5, 50.8, 평균 $\text{PaO}_2(\text{mmHg})$ 는 25.2, 26.9로 유사하였고, SNP 투여시작은 생후 24시간내에 투여한 9명중 8례서 호전되었으며, 생후 39시간에 투여한 1명은 호전이 없었다. 평균 최고 투여속도($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)는 반응군 2.3, 비반응군 4, 평균 투여기간은 반응군 5.9일, 비반응군 11일로 둘다 비반응군에서 높고 길었으나 통계적 차이는 없었다($p>0.05$, Table 3).

4. 각 반응군에서 산소화 지수(OI)의 변화

SNP 투여직전 평균 OI는 반응군 55.2, 비반응군 57.9로 유사하였고, 반응군에서는 투여 12시간후 28.6, 24시간후 21.2, 36시간후 16.1, 48시간후 14.5, 60시간후 11.2, 72시간후 8.2로 투여 12시간후부터 투여전보다 의미있는 감소를 보였으며($p<0.005$), 비반응군에서는 감소가 별로 없었다($p>0.05$, Table 4).

5. 투여후 합병증

투여후 동반된 합병증은 일시적 저혈압이 $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 이상 고용량 사용한 환아중 3례에서 있었으나 승

Table 2. Clinical and echocardiographic findings of the patients

Finding	No.	(%)
Hypoxemia($\text{PaO}_2 < 35 \text{ mmHg}$)	10	(100)
Acidosis($\text{pH} < 7.25$)	10	(100)
Tachypnea(respiration rate $> 60/\text{min}$)	10	(100)
Tricuspid regurgitation	10	(100)
Patent ductus arteriosus	10	(100)
Atrial septal defect	5	(50)
Mitral regurgitation	4	(40)

Table 3. Initial blood gas findings, rates, durations and response of SNP therapy

Case No.	Initial pH	PaCO_2	PaO_2	SNP Tx			Result
				Onset(hr)	Maximal dose	Duration(day)	
1	7.15	63.4*	28.0*	12	1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	3	Improved
2	7.19	39.0	29.9	6	3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	6	Improved
3	7.20	52.4	29.0	7	1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	3	Improved
4	7.01	59.0	19.4	8	1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	5	Improved
5	6.99	77.0	31.0	17	5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	12	Improved
6	7.21	52.3	24.4	18	2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	7	Improved
7	7.22	41.9	12.9	11	4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	8	Improved
8	7.06	59.4	27.3	17	1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	3	Improved
9	7.07	48.8	31.9	39	3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	21	DAMA
10	7.09	52.8	21.8	9	5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	1	Expired

*unit of the number is mmHg

Table 4. Changes of oxygenation index(OI) before and after SNP therapy

Group	Before tx.	12 hr-	24 hr-	36 hr-	48 hr-	60 hr-	72 hr-
Responsive							
	42.9	22.1	11.8	7.1	6.5	5.2	3.3
	53.5	23.7	21.0	14.4	14.4	6.5	4.9
	44.8	17.0	12.4	7.3	7.2	4.7	3.0
	61.9	21.4	15.4	12.3	10.6	7.3	5.1
	48.4	30.0	26.1	23.5	25.5	21.1	17.2
	53.3	36.0	39.6	24.8	18.0	15.2	9.8
	93.0	52.8	26.3	23.9	19.6	16.7	12.1
	44.0	26.1	17.2	15.8	13.9	12.5	10.4
mean \pm SD	55.2 \pm 16.5	28.6 \pm 11.3	21.2 \pm 9.3	16.1 \pm 7.2	14.5 \pm 6.5	11.2 \pm 6.1	8.2 \pm 5.0
Nonresponsive							
	47.0	40.0	39.5	30.1	31.7	30.9	37.6
	68.8	65.2	expired				

*p<0.005 vs before tx. †p<0.001 vs before tx.

Table 5. Complications after treatment

Finding	No.	(%)
Hypotension(mean BP<40mmHg)	3	(30)
Pulmonary hemorrhage	3	(30)
Necrotizing enterocolitis	1	(10)
Thrombocytopenia(<150,000/mm ³)	1	(10)
Periventricular leukomalacia	1	(10)

암제(dopamine, dobutamine) 투여와 SNP 투여량 감소로 모두 호전되었고, 3례에서 폐출혈(동맥관 개존을 통한 초기 우-좌 단락에서 치료후 좌-우 단락의 발생으로 인한 폐부종에 이차적으로 발생)이 있었으며 이들중 2례는 증상이 경하여 약물(이뇨제, 신선냉동혈장) 투여 후 곧 호전 되었고 1례는 약물치료에 반응이 없어 후에 동맥관 개존의 수술적 결찰로 호전 되었다. 그외 괴사성 장염, 혈소판 감소증(<15만/mm³), 뇌실 주위 백질연화증이 각각 1례에서 있었다(Table 5).

고 잘

1969년 Gersony 등¹⁴에 의해 처음 보고된 신생아 폐고혈압 지속증은 그 발생 원인이 크게 나누어 첫째, 폐혈관 수축(폐혈증, 폐렴, 주산기 흡입 증후군 등), 둘째 폐형성부전(횡경막 탈장, Potter 증후군, 기타 폐 형성

부전 등), 셋째 폐혈관 이상발달(특발성, 만성 자궁내 가사, 태변 흡입성 폐렴, 태아기 동맥관의 조기폐쇄 등)로 알려져 있으며,¹⁵ 이들중 태변 흡입이 약 2/3로 주원인이 되었고, 다음으로 주산기 가사, 횡경막 탈장, 폐렴, 폐혈증 등이 혼한 원인으로 알려져 있다.^{16,17} 저자들의 경우에도 태변흡입증후군을 포함한 폐렴이 50%에서, 다음으로 주산기 가사, 호흡곤란 증후군 등이 원인 질환으로 주로 동반되었으며, 횡경막 탈장의 예가 없었던 것은 이들 환아들은 소아 외과에서 수술과 추적 관찰을 받았기 때문이라 생각되었으며, 국내의 김 등¹⁸은 흡인성 폐렴이 40%, 호흡곤란증후군 20%로 혼한 동반 질환으로 보고하였다.

PPHN의 발생빈도는 약 1,500 출생아당 1명 정도이나, 이는 지역적 차이가 커서 북미지역이 더 혼한 것으로 알려져 있으며,¹⁹ 국내에서의 발생빈도 보고는 아직 없다.

임상 소견은 심한 저산소증, 산혈증, 빈호흡 등이 나타나고 심예고검사상 삼첨판과 이첨판 역류와 동맥관 개존 등이 보고되고 있으며,^{1,15} 저자들의 경우에도 모든 환아에서 저산소증, 산혈증, 빈호흡, 삼첨판 폐쇄부전과 동맥관 개존이 발견되었다.

폐혈관 수축으로 야기되는 PPHN의 발생 기전에는 근래 두가지 물질이 관여한다고 알려져 있으며, 첫째는 NO synthase가 PPHN에서 감소되어 있어서 강력한 혈관 확장물질인 일산화 질소(nitric oxide, NO)의 생산이 저하되어 있다고 보고되고 있고,²⁰⁻²² 둘째는 폐혈관 수축제인 endothelin-1의 혈중 농도가 높으면 폐고혈압증의 정도가 심해 서로 상관관계가 있다고 보고되고 있다.²³

PPHN의 치료에 혈관확장제가 흔히 이용되고 있으며, 초기 tolazoline을 사용했으나 2~8시간의 긴 혈중 반감기와 저혈압, 장출혈, 텁뇨 등의 부작용이 60~87%에서 보고^{5,15,24-26}되어 근래에는 거의 사용되지 않고 있다.

혈관확장제의 일종인 SNP의 신생아에서 사용은 초기에 호흡곤란증후군에서 투여하여 동맥내 산소분압을 증가시킨다는 보고들^{27,28}이 있었으며, PPHN 환자에의 투여는 1985년 Benitz 등¹⁰이 처음 투여하여 소변양의 증가, 동맥내 산소분압 증가와 이산화탄소 분압의 감소를 보였고, 생존율이 호흡곤란 증후군에서 82%, PP-

HN에서 47%였다고 보고하였으며, 저자들의 경우 80%로 비교적 생존율이 높았다.

Fineman 등²⁰에 따르면 SNP는 자체가 NO를 유리하여 강력한 폐혈관 확장을 유발하며 NO 합성 억제제에 의하여 폐혈관 확장작용이 저하되지 않는 잇점이 있다고 하였고, Benitz 등²¹은 심한 호흡곤란 증후군 미숙아에서 투여시 동맥내 산소분압 증가, 이산화탄소 분압의 감소와 산소화 지수(OI)의 감소를 보여 가스교환이 개선된다고 하였으며, 저자들의 경우에도 투여 환아의 80%에서 OI가 의미있게 감소되었다.

투여용량은 정맥투여시 0.25~6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 속도로 지속적 투여가 이용되며,^{10,29} 저자들의 경우는 0.25~5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 유사하게 투여하였다.

SNP의 알려진 부작용은 저혈압, 경한 혈소판 감소증, 혈중 thiocyanate 증가 등이 생길 수 있다고 보고³⁰⁻³²되나, 실제 사용시 SNP의 반감기가 2~4초 이내로 짧기 때문에 부작용이나 독성이 tolazoline 등의 다른 혈관 확장제 보다 적은 것으로 알려져 있으며,³³ SNP 투여 후 혈중 cyanide과 thiocyanate의 농도는 Benitz 등¹⁰은 8~97시간 동안 최고속도 0.5~6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 투여받은 환아중 농도를 측정했던 8명 모두에서 정상범위라고 보고하였고, Cohn 등³⁴도 72시간 이내 최고속도 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 투여했을 때 정상이었다고 하였다. 저자들의 경우 고용량 투여시 일시적 저혈압이 있었으나 승압제(dopamine, dobutamine) 사용과 SNP 용량 감소 후 모두 호전되었고, 특이하게 폐출혈이 30%에서 동반되었는데 이는 추적 심에코 검사상 폐혈관 고혈압 감소로 인해 동맥관 개孑으로 초기 우-좌 단락이 좌-우 단락으로 바뀌어져 폐혈류량 증가 때문으로 생각되었다.

근래 일산화 질소 흡입요법(inhaled NO therapy)을 심한 PPHN 환자에 시행하여 체외 순환(extracorporeal membrane oxygenator : ECMO)의 필요성을 의미있게 줄여서 좋은 치료법으로 인정 받는 보고들^{12,35}이 있으나 경제적인 문제로 국내의 모든 신생아 중환자실에서 사용하기에는 어려울 것으로 생각된다.

최근 SNP의 정맥 투여로 인한 전신적 합병증을 줄이기 위한 기관내 투여가 저혈압의 발생 없이 동맥내 산소포화도를 증가시켜서 효과적이라는 보고들^{36,37}이 있어 기관내 투여의 이용을 고려할 만 할 것이라 생각된다.

이상과 같은 연구결과로 PPHN 환아에서 다른 치료에 반응이 없거나 불가능할 때 SNP 투여를 고려해 볼 수 있겠고, 향후 대조 환아를 포함한 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

참고문헌

- 1) Duara S, Fox WW. Persistent pulmonary hypertension of the neonate. In : Thibeault DW, Gregory GA, editors. Neonatal pulmonary care. 2nd ed. Norwalk : Appleton Century Crofts : 1986. p. 461-81.
- 2) Robertson NRC. Persistent fetal circulation, Chairman's summary. In : Lynch J, Matthew T, editors. Perinatal medicine. Lancaster and Boston : MTP Press : 1985. p.199-200.
- 3) Drummond WH, Gregory GA, Heymann MA, Phibbs R. The independent effects of hyper-ventilation, tolazoline and dopamine on infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1981 : 98 : 603-11.
- 4) Goetzman BW, Sunshine P, Johnson JD, Wennberg RP, Hackel A, Merten DF, et al. Neonatal hypoxia and pulmonary vasospasm : response to tolazoline. *J Pediatr* 1976 : 89 : 617-21.
- 5) Stevenson DK, Kasting DS, Darnall RA, Ariagno RL, Johnson JD, Malachowski N, et al. Refractory hypoxemia associated with neonatal pulmonary disease : the use and limitations of tolazoline. *J Pediatr* 1979 : 95 : 595-9.
- 6) Soifer SJ, Morin FC III, Heymann MA. Prostaglandin D₂ reverses induced pulmonary hypertension in the newborn lamb. *J Pediatr* 1982 : 100 : 458-63.
- 7) Lock JE, Olley PM, Coceani F. Direct pulmonary vascular responses to prostaglandins in the conscious newborn lambs. *Am J Physiol* 1980 : 240 : H631-8.
- 8) Abu-Osba YK, Galal O, Manasra K, Rajjal A. Treatment of severe persistent pulmonary hypertension of the newborn with magnesium sulfate. *Arch Dis Child* 1992 : 67 : 31-5.
- 9) Wu T, Teng R, Yau KT. Persistent pulmonary hypertension of the newborn treated with magnesium sulfate in premature neonates. *Pediatrics* 1995 : 96 : 472-4.
- 10) Benitz WE, Malachowski N, Cohen RS, Stevenson DK, Ariagno RL, Sunshine P. Use of sodium ni-

- troprusside in neonates : efficacy and safety. *J Pediatr* 1985 ; 106 : 102-10.
- 11) Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low dose inhalational nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992 ; 340 : 819-20.
- 12) Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FC III, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, et al. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 605-10.
- 13) Nelmin LD, Hoffman GM. The use of inhaled nitric oxide in a wide variety of clinical problems. *Pediatr Clin North Am* 1998 ; 45 : 531-48.
- 14) Gersony WM, Duc GV, Sinclair JC. "PFC" syndrome. *Circulation* 1969 ; 40(Suppl III) : 87.
- 15) Hansen T, Corbet A. Persistent pulmonary hypertension of the newborn(PPHN). In : Taeusch HW, Ballard RA, editors. *Avery's disease of the newborn*. 7th ed. Philadelphia : WB Saunders ; 1998. p. 615-9.
- 16) Fox WW, Dura S. Persistent pulmonary hypertension of the neonate : diagnosis and clinical management. *J Pediatr* 1983 ; 103 : 505-8.
- 17) Davis JM, Spitzer AR, Cox C, Fox WW. Predicting survival in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol* 1988 ; 5 : 6-9.
- 18) 김웅흡 · 전용훈 · 윤종구. 신생아 지속성 폐동맥 고혈압의 예후에 영향을 미치는 위험인자. *대한신생아학회지* 1994 ; 1 : 111-9.
- 19) Greenough A, Roberton NRC. Persistent pulmonary hypertension. In : Greenough A, Roberton NRC, Milner AD, editors. *Neonatal respiratory disorders*. London : Arnold ; 1996. p.355-74.
- 20) Fineman JR, Wong J, Morin FCIII, Wild LM, Soifer SJ. Chronic nitric oxide inhibition in utero produces persistent pulmonary hypertension in newborn lambs. *J Clin Invest* 1994 ; 93 : 2675-83.
- 21) Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 214-21.
- 22) McQueston JA, Kinsella JP, Ivy DD, McMurtry IF, Abman SH. Chronic pulmonary hypertension in utero impairs endothelium-dependent vasodilation. *Am J Physiol* 1995 ; 268 : H288-94.
- 23) Rosenberg AA, Kennaugh J, Koppenhafer SL, Loomis M, Chatfield BA, Abman SH. Elevated immunoreactive endothelin-1 levels in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1995 ; 123 : 109-14.
- 24) Ward RM. Pharmacology of tolazoline. *Clin Perinatol* 1984 ; 11 : 703-711.
- 25) Ward RM, Daniel CH, Kendig JW, Wood MA. Oliguria and tolazoline pharmacokinetics in the newborn. *Pediatrics* 1986 ; 77 : 307-15.
- 26) Abu-Osba YK. Treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn : update. *Arch Dis Child* 1991 ; 66 : 74-7.
- 27) Abbott TR, Rees GJ, Dickinson D, Reynolds G, Lord D. Sodium nitroprusside in idiopathic respiratory distress syndrome, case report. *Br Med J* 1978 ; 1 : 1113-4.
- 28) Beverly DW, Hughes CA, Davies DP, Harran MJ, Ducker DA. Early use of sodium nitroprusside in respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1979 ; 54 : 403-4.
- 29) Benitz WE, Rhine WD, Van Meurs KP, Stevenson DK. Nitrovasodilator therapy for severe respiratory distress syndrome. *J Perinatol* 1996 ; 16 : 443-8.
- 30) Mehta P, Mehta J, Miale TD. Nitroprusside lowers platelet count. *N Engl J Med* 1978 ; 299 : 1134.
- 31) Saxon A, Kattlove HE. Platelet inhibition by sodium nitroprusside, a smooth muscle inhibitor. *Blood* 1976 ; 47 : 957-61.
- 32) Tinker JH, Michenfelder JD. Sodium nitroprusside : pharmacology, toxicology and therapeutics. *Anesthesiology* 1976 ; 45 : 340-54.
- 33) Hansen T, Corbet A. Persistent pulmonary hypertension of the newborn(PPHN). In : Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, editors. *Schaffter and Avery's diseases of the newborn*. 6th ed. Philadelphia : WB Saunders ; 1991. p.506-14.
- 34) Cohn JN, Burke LP. Nitroprusside. *Ann Intern Med* 1979 ; 91 : 752-7.
- 35) Hoffman GM, Ross RA, Day SE, Rice TB, Nelkin LD. Inhaled nitric oxide reduces the utilization of extracorporeal membrane oxygenation in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Crit Care Med* 1997 ; 25 : 352-9.
- 36) Yurdak M. Endotracheal sodium nitroprusside administration in neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Perinatol* 1998 ; 18 : 423.
- 37) Palhares DB, Figueiredo CS, Moura AJ. Endotracheal inhalatory sodium nitroprusside in severely hypoxic newborns. *J Perinat Med* 1998 ; 26 : 219-24.

= 국문초록 =

목 적 : 목 적 : 신생아 폐고혈압 지속증(PPHN) 환아의 sodium nitroprusside(SNP) 치료에 대한 반응 양상을 알아 보고자 하였다.

연구 방법 : 1996년 6월부터 1999년 5월까지 만 3년간 계명대학교 동산의료원 신생아 중환자실에 입원하였던 출생후 인공환기 치료에도 저산소증이 지속되어 심에코 검사상 PPHN으로 진단되었던 환아들중 SNP 투여를 받았던 11례중 심한 기형(Edward 증후군)으로 생후 2일에 사망한 1례를 제외한 10례를 대상으로 하여 이들의 임상소견, 검사소견, SNP치료에 대한 반응(산소화 지수 : OI로 구함), 치료의 부작용 등을 조사하였다. 통계분석은 SAS package를 이용한 ANOVA test로 하여 $p < 0.05$ 를 의미있는 것으로 하였다.

결 과 :

- 1) 환아 분포는 조산아 4명, 만삭아 6명 이었고, 남녀 비도는 5:5였으며, 모두 원외 출생아 이었으며, 제왕 절개 출생아가 6명으로 더 많았다. 동반 질환은 태변흡입 증후군을 포함한 폐렴이 5명, 태아 곤란증을 포함한 주산기 가사, 호흡곤란 증후군 등이 각각 3명으로 많았고, 1분과 5분 평균 Apgar 점수는 치료비반응군(자의 퇴원 및 사망아)에서 반응군(생존아)보다 비교적 낮았다.
- 2) 입원시 모든 환아에서 저산소증, 산혈증, 번호흡이 있었고, 심에코 검사상 삼침판 폐쇄부전과 동맥관개손은 모든 예에서, 심방증격 결손증이 5례, 승모판 폐쇄부전이 4례에서 있었다.
- 3) SNP를 투여 받은 10명중 8명(80%, 반응군)에서 호전되었고, 비반응군 2명중 1명은 사망하였으며, 1명은 자의퇴원 하였다. 치료반응군과 비반응군의 SNP 치료전 동맥혈 평균 pH, PCO₂, PO₂는 유사하였고, SNP 투여시작은 생후 24시간내에 투여한 9명중 8례서 호전되었으며, 생후 39시간에 투여한 1명은 호전이 없었다. 평균 최고 투여속도와 투여기간은 비반응군에서 높고 길었으나 통계적 차이는 없었다.
- 4) SNP 투여직전 평균 OI는 반응군 55.2, 비반응군 57.9로 유사하였고, 반응군에서는 투여 12시간후 28.6, 24시간후 21.2, 36시간후 16.1, 48시간후 14.5, 60시간후 11.2, 72시간후 8.2로 투여 12시간후부터 투여전보다 의미있는 감소를 보였으며($p < 0.005$), 비반응군에서는 감소가 별로 없었다.
- 5) 투여후 합병증은 일시적 저혈압이 2 μ g/kg/min 이상 고용량 사용한 환아중 3례에서 있었으나 승압제 투여와 SNP투여량 감소로 모두 호전되었고, 3례에서 폐출혈이 있었으며 이들중 2례는 증상이 경하여 약물 투여후 곧 호전 되었고 1례는 약물치료에 반응이 없어 후에 동맥관 개손의 수술적 결찰로 호전되었다. 그외 폐사성 장염, 혈소판 감소증(<15만/mm³), 뇌실주위 백질연화증 등이 각각 1례에서 있었다.

결 론 : 이상의 결과로 신생아 폐고혈압 지속증 환아 치료에서 sodium nitroprusside(SNP)는 일차적 치료로 효과적이라 생각된다.

중심 단어 : 신생아 폐고혈압 지속증, Sodium nitroprusside.