

Prognosis and Side Effects of Inhaled Nitric Oxide Treatment in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn

So Yoon Ahn, M.D.

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Inhaled nitric oxide (iNO) is a potent and selective pulmonary vasodilator agent that improves arterial oxygenation and subsequent clinical outcomes for newborn infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). Along with beneficial pharmacological properties, iNO also shows toxicological effects. Although the side effects of iNO have not been fully understood, these need to be thoroughly considered and monitored for the safe and effective clinical use of iNO. This article presents a review of the side effects of iNO and short-term and long-term clinical prognosis in newborn infants ≥ 34 weeks' gestation with PPHN.

Key Words: Nitric oxide, Infant newborn, Persistent fetal circulation syndrome

Received: 18 January 2015

Revised: 6 May 2015

Accepted: 9 May 2015

Correspondence to:

So Yoon Ahn, M.D.

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-1373

Fax: +82-2-3410-0043

E-mail: yoon.ahn.neo@gmail.com

서론

신생아의 지속성 폐동맥 고혈압(persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN)은 폐동맥의 높은 저항성과 혈류의 우좌 단락 그리고, 동맥혈의 저산소증의 임상적 특징을 갖는 호흡 부전 증후군이다¹⁾. 상기 질병의 치료를 위한 고농도 산소, 높은 강도의 인공호흡기 치료, 및 혈관 확장제들의 기존의 고식적인 치료는 PPHN의 사망률이나 체외막 산소화요법(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)의 사용률을 줄이지 못하였을 뿐 아니라, 폐에 고강도의 압력 손상 및 용적 손상을 비롯하여 산소 독성으로 인한 폐 염증 반응 증가 등의 부작용까지 야기하게 된다^{2,3)}. ECMO 치료도 역시, 전신적 항응고제 사용으로 인한 뇌출혈 및 범발성 혈액응고이상(disseminated intravascular coagulation, DIC)의 위험성, 감염 등의 심각한 위험성과 합병증을 갖고 있으며⁴⁾, 그마저도 현재 국내에서는 극소수의 병원만이 ECMO 치료를 시행할 수 있는 실정이다. 이에, 강력한 선택적 폐혈관 확장제인 흡입 일산화 질소(inhaled nitric oxide, iNO) 치료는 저농도에서도 PPHN에서 산소화를 향상시키고, 우좌 단락을 감소시키는 치료적 효과가 뛰어나 현실적으로 가장 선호도가 높은 치료제로 알려져 있다⁵⁾. 최근 국내에 채태 주령 34주 이상의 신생아에서 PPHN 치료를 위한 iNO의 사용이 허가를 받아 도입되기 시작한바, 상기 조건에서의 iNO의 적응증, 실제적인 임상사용법에 이어 iNO의 임상적 예후에 대하여 현재까지의 연구된 결과들을 살펴보고자 한다.

일산화 질소는 매우 반응성이 높은 가스체제로써 산소와 반응하여 대표적인 대기 오염

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

물질로 잘 알려진 질소 산화물을 유발하는 부작용을 낳는다고 보고된다⁶⁾. 이에 만삭아 및 후기 미숙아의 PPHN에 iNO 치료로 발생 가능한 부작용들과 예후에 대하여 현재까지 연구된 결과들을 근거하여 조사하고, 이를 통하여 적절한 iNO 치료를 도모하고자 한다.

iNO 치료의 단기적 예후

PPHN에 iNO 치료는 짧은 시간내에 동맥혈의 산소화를 개선시키며, 산소화 지수(oxygenation index)를 의미있게 개선시키는 뛰어난 치료적 효과를 보인다^{7,8)}. 대부분의 PPHN 환자들은 iNO 첫 치료시점부터 하루 이내에 산소화 지수가 절반 이상 감소하는 치료적 결과를 보이지만, 약 30-40%에 해당하는 환자들은 지속적인 개선 효과를 보이지 못하여 결국 ECMO 치료까지 필요로 하게 되거나 사망하는 결과를 보인다^{9,10)}. 이와 같이 PPHN에 iNO 치료의 반응도는 환자마다 다른 경향을 보이며 이러한 현상에는 복합적인 요인이 작용하지만, 가장 궁극적 요소는 PPHN을 일으키는 근본 원인에 따라 다른 것으로 유추된다. Clark 등⁹⁾은 248명의 신생아들을 대상으로 PPHN에 iNO 치료 연구를 시행하였고, PPHN을 유발하는 근본 원인에 따라서 iNO 치료가 ECMO 치료 필요도를 낮추는 비교위험도가 달라지는 결과를 제시하였다. 상기 연구 결과에 따르면, 태반흡입증후군, 폐렴, 신생아 호흡곤란 증후군, 원인 미상의 폐동맥 고혈압증 환자군에서는 iNO 치료가 ECMO 치료 필요도를 낮추는 효과를 보였지만, 선천성 횡격막 탈장(congenital diaphragmatic hernia, CDH) 환자군에서는 ECMO 치료 필요도를 낮추지 못하였다⁹⁾. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS)에서 선천성 횡격막 탈장 환자 중 호흡부전이 있는 신생아 환자군을 대상으로 시행한 연구 결과에서도 Clark 등⁹⁾의 연구 결과와 마찬가지로, iNO 치료가 최종적으로 ECMO 치료 빈도 혹은 사망을 감소시키지 못하였다. 그러나, 초급성기에 산소화가 호전되므로, 비록 최종 단계인 ECMO 치료를 받게 되더라도, 그때까지 환자의 상태를 좀더 안정적으로 유지시키는 효과는 일부 환자에서 유용할 수 있다¹¹⁾.

만삭 및 후기 미숙아의 PPHN 환자를 대상으로 시행한 여러 연구들의 메타분석 결과에 따르면, iNO 치료는 지속되는 저산소 호흡 부전의 가장 최종 단계 치료인 ECMO의 필요도를 낮추었다¹²⁾. 그러나, 가장 궁극적인 PPHN 신생아들의 사망률을 호전시키지는 못하였다¹²⁾. 상기 코크란 체계적 문헌 고찰의 대상 연구들^{7,9,10,12-25)}을 시행한 기관들이 대부분 북미 지역에 위치하고 있어, PPHN으로 인한 사망에 이르기 전 ECMO 치료를 시도할 수 있는 기회가 높은 의료 환경에 있음에 따라서 iNO 치료로 ECMO 치료의 빈도는 낮출 수 있었지만, 궁극적인 사망률은 낮출 수 없었음

을 의미한다고 보여진다. 한편, 현재 국내에서는 ECMO 치료가 소수의 큰 대형병원 외에는 시행이 불가능하여 이 치료에 대한 접근도가 낮으므로, 북미에서 시행한 연구들의 메타분석 결과를 국내에 적용하기에는, 의료적 환경의 차이가 크다 하겠다.

iNO 치료의 장기적 예후

만삭 및 후기 미숙아로 출생한 신생아의 폐동맥 고혈압 증에 iNO 치료를 시행한 경우, 단기적인 부작용 뿐 아니라 장기적인 성장 및 신경 발달에 영향을 끼칠 수 있는 가능한 부작용 및 예후에 대하여 살펴보기 위해 시행한 여러 무작위 대조군 임상 시험의 1-3세 시점 추적관찰 연구 결과, 신체 성장 발육, 신경학적 발달, 청력, 병원 재입원을 등에 있어 치료군과 비 치료군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다²⁶⁻²⁸⁾. 1997년에 시행한 NINOS 연구 환자들을 18-24개월 시점까지 추적 관찰한 결과에서는, 위 연구들과 유사하게 iNO 치료로 인하여 따른 신경발달, 청력, 병원 재입원의 차이는 보이지 않았다²¹⁾. 경련의 빈도는 iNO 치료군에서 비치료군에 비하여 더 낮은 결과를 보였다²¹⁾. PPHN 치료를 받은 18명의 만삭아 및 후기 미숙아들을 3세까지 추적관찰 연구에서는 iNO 치료환자들을 조기 반응, 후기 반응, 반응 불량군으로 나누었을 때, 조기 반응군에서 반응 불량군에 비하여 3세 시점의 정상 신경발달을 보이는 생존아의 비율이 유의하게 높은 경향을 보였다²⁹⁾. 만삭아 보다 더욱 뇌 손상에 취약한 그룹인 평균 재태 주수 27주인 미숙아들에서도 iNO 치료는 신경발달을 악화시키는 결과를 보이지는 않았으며, 오히려 호전시키는 결과를 보였다³⁰⁾. 이로써, 현재까지의 임상 연구 결과로는 재태 주령 34주 이상의 신생아에서 iNO 치료로 인한 장기적인 성장 및 신경 발달에 대한 부작용에 대한 영향은 나타나지 않은 것으로 보여진다.

Dobyns 등²⁾은 신생아 시기에 iNO 치료를 받은 재태주수 36주 이후 출생한 신생아들을 대상으로 신생아 집중 치료실 퇴원 이후 4-12개월 동안 추적관찰 하여 폐기능 검사를 시행함으로써, iNO 치료로 인한 폐 기능 변화를 살펴보았다. 상기 연구에서는 iNO 치료를 받은 PPHN 환자군과 치료를 받지 않은 PPHN 환자군 사이에 폐 기능의 차이가 없었고, 과거 폐동맥 고혈압증이 있었던 환자군과 건강한 정상 대조군 사이에서도 폐 기능의 차이가 없었다.

iNO 치료의 부작용

1. 이산화 질소(nitrogen dioxide, NO₂) 생성

일산화 질소(NO)와 산소(O₂)가 혼합되면, 이산화 질소(NO₂)

Table 1. Pulmonary Toxicity of the Inhaled Nitrogen Dioxide

	NO ₂ level	Subject (human/animal)	Toxicity
Frampton, et al. ³⁴⁾ (1991)	1.5 ppm	human	increased airway reactivity
Muller, et al. ³³⁾ (1994)	<5 ppm	rat	altered surfactant production/metabolism
Evans, et al. ³⁵⁾ (1972)		rat	epithelial hyperplasia of the terminal bronchioles diffuse inflammation
Stavert and Lehnert ³²⁾ (1990)	25-50 ppm	rat	increased alveolar permeability pulmonary edema interstitial fibrosis

Abbreviation: NO₂, nitrogen dioxide.

라는 대표적인 대기 오염 물질인 독성 물질이 생성된다⁶⁾. 임상에서 적용 시, 산화질소와 산소의 혼합은 인공호흡기회로(circuit) 내부나 심지어 환자의 기도나 폐 내부, 산화질소와 산소가 만나는 어느 곳에서도 발생할 수 있다^{6,31)}. 이산화 질소의 생체 반응에 대한 기존의 여러 동물 실험 연구 및 임상 연구에 따르면, 이산화 질소의 폐내 흡입은 기도 과민성과 염증 반응을 높이고, 계면활성제의 생성과 대사를 방해하며, 폐포의 투과도를 증가시킴으로써 폐 부종을 유도하고, 간질성 섬유화까지도 초래하는 심각한 부작용을 초래하는 것으로 알려져 있다(Table 1)³²⁻³⁵⁾. 이러한 문제점으로, 1998년 미국의 Center for Disease Control (CDC)에서는 작업 안전 건강을 위하여, 인체에 노출되는 최고 농도가 5 ppm를 초과하지 않도록 권고하였다^{36,37)}. 그러나, 5 ppm 미만인 경우 모두 안전성을 보장 받는 것으로 간주하기는 어렵다. 과거 성인을 대상으로 한 임상연구에서 2.3 ppm NO₂를 5시간 노출 시 기도 과민성을 높이고, 후기에 폐포의 투과성에 영향을 미치는 임상 연구 결과도 있기 때문이다³⁸⁾.

Wessel 등²⁵⁾의 만삭 및 후기 미숙아 신생아들을 대상으로 iNO를 80 ppm까지 사용한 무작위 대조군 임상 연구에서는, 26명 중 19명의 환자에서 이산화 질소는 1 ppm 이하로 측정되었고, 1명의 환자에서는 이상하게도 9 ppm이 체크되었으나 곧바로 뒤이어 시행한 화학발광법으로 정량시에는 이산화질소가 체크되지 않아 위양성으로 간주되었으며, 이외의 남은 환자들에서는 이산화 질소 수치가 5 ppm을 초과하는 환자는 없었다. Clark 등⁹⁾의 iNO를 20 ppm까지 사용한 무작위 대조군 임상 연구에서도, 이산화 질소 농도가 5 ppm 이상 측정된 환자는 없었다. Nitric oxide는 공기 중에서 불안정하여 산소와 쉽게 결합해서 이산화 질소를 형성하며, 이때 결합상수는 nitric oxide와 산소의 농도에 비례한다³⁷⁾. 이론적으로는 20 ppm NO를 사용할 때 5 ppm의 이산화 질소를 형성하는 시간이 공기 중에서는 1시간이 걸리지만 100% 산소에서는 12분 밖에 걸리지 않는다³⁷⁾. 따라서 이산화 질소의 지속적인 측정은 NO 사용에 필수 사항이다. 현재까지 명확한 이산화 질소의 한계 허용치에 대한 확립된 근거는 없으나, American Association for Respiratory Care (AARC) 임상 지침

협의회의에서는 이산화 질소의 허용 한계 알람을 2 ppm으로 설정하는 것이 합리적일 것이라고 제시하고 있다⁵⁾.

2. 메트헤모글로빈혈증

일산화질소가 헤모글로빈의 헴(heme)에 결합하게 되면 메트헤모글로빈(metHb)이 형성된다^{39,40)}. 일산화질소의 헤모글로빈 결합 능력은 매우 뛰어나서, 일산화탄소(CO)의 헤모글로빈 결합능의 약 1,500배에 해당된다⁴¹⁾. 메트헤모글로빈은 산소 운반이 불가능하여, 전체적인 체내 산소 운반을 감소시키고, 심각한 경우 조직의 저산소증을 초래한다. 그러나, 일반적으로 메트헤모글로빈이 15-20%까지 오르기 전까지는 청색증이 저명하지 않고, 약 30%이내의 수치라면 피로감이나 호흡곤란 등의 저산소증의 임상 증상이 의미있게 나타나지 않는다고 보고되고 있다³⁷⁾.

iNO 치료 중 메트헤모글로빈의 생성 과정과 치료를 중단하고 소실되는 과정은 일차 역동학을 따르므로, iNO 치료를 중단하면 메트헤모글로빈 환원효소가 메트헤모글로빈을 원래 상태의 헤모글로빈으로 빠르게 전환 시킬 수 있다. 그러나, 신생아는 메트헤모글로빈 환원효소의 활성도가 성인의 약 절반 가까이 감소된 상태이며³⁹⁾, 더욱이 패혈증이 있는 경우는 iNO 치료를 받지 않음에도 불구하고 메트헤모글로빈 수치가 증가할 수도 있다⁴²⁾. 따라서, 신생아 집중치료실 환자들에서 iNO 치료를 중단한 이후, 메트헤모글로빈의 감소 속도가 정상 성인들처럼 빠른 속도를 기대하기에 부분적으로 어려운 요소가 있음을 고려하는 것이 필요하겠다.

실제 임상에서 만삭아 및 후기 신생아들을 대상으로 시행한 여러 무작위 대조군 연구에서 iNO 치료를 80 ppm까지 시행하였으나, 메트헤모글로빈은 5-7%를 초과하지 않았으며, 메트헤모글로빈 증가는 iNO 치료 농도 감소 및 중단 만으로도 잘 조절 되는 것으로 보고 하였다^{13,14,17,23)}. 따라서 치료 도중 메트헤모글로빈을 정기적으로 측정 하여 감시하면서 iNO 치료 농도를 조절함으로써 메트헤모글로빈의 과다를 방지 할 수 있으므로, iNO 치료 이후 먼저 처음으로 메트헤모글로빈을 측정할 것인지와 초기의 검사 간격의 설정에 문제가 된다. AARC 임상 지침 협의회의에서는

iNO 치료 이후 8시간과 24시간 경과 시점에 메트헤모글로빈을 측정하고 이후 매일 추적 관찰하는 것이 필요하며, 메트헤모글로빈이 5% 이상인 경우에는 일산화질소 농도를 줄이거나 중단하는 것으로 권장하고 있다⁵⁾.

3. 출혈

Kermarrec 등⁴³⁾의 실험 연구와 Beghetti 등⁴⁴⁾의 임상 실험에서 iNO 사용이 출혈 시간(bleeding time)을 늘리고, 혈소판의 집합(aggregation), 부착(adhesion)과 응집(agglutination)을 감소시키는 결과들을 보여주었다. 또한, 신생아를 대상으로 iNO 치료를 시행한 임상연구에서는 iNO 치료를 40 ppm으로 30분 사용 후 중단하고 24시간 경과한 시점에 출혈 시간을 측정하면 iNO를 사용 중에 체크한 출혈 시간에 비하여 약 절반에 가깝게 출혈 시간이 감소하는 경향을 보였다⁴⁵⁾. 이는 iNO 치료 도중 출혈 시간이 iNO 치료 중단 후 24시간 출혈 시간에 비하여 약 2배가 높은 것으로서, iNO 치료로 인하여 출혈 시간이 증가할 수 있는 연계성을 시사하고 있다. 그러나, iNO 치료와 관련하여 출혈 시간 자체는 증가되어 보이나, 임상적으로 의미있는 출혈 소견은 관찰되지 않았다⁴⁵⁾. Meurs 등⁴⁶⁾에 의한 연구에서는 호흡곤란증후군이 있는 11명의 미숙아들에게(평균 재태 연령 29.8주) iNO를 사용하였을 때, 7명의 환자들에게서 뇌내 출혈이 유발되었다. 그러나 이들의 연구에서는 정확하게 비교 가능한 적절한 대조군이 없는 단점이 있었다.

한편, 만삭 및 후기 미숙아 신생아를 대상으로 하는 여러 무작위 대조군 임상연구 결과에서는 iNO 치료로 인하여 뇌실내 출혈의 위험도가 증가하지 않는 경향을 보여주었다^{7,9,19,42,47-49)}. 종합하면, iNO의 사용이 출혈 시간 증가 및 혈소판 기능 저하에 밀접하게 관련성이 있음을 입증하는 병태생리학적 연구 결과에도 불구하고, AARC 임상 지침 협의회에서는 실제로 위의 다양한 무작위 대조군 임상 연구에서는 iNO 치료와 관련된 임상적으로 의미 있는 출혈성 합병증이 증가하지 않았다고 보고하고 있다⁵⁾. 아직까지는 혈소판, 혈색소, 응고시간 등의 출혈성 위험에 대한 정기적 검사 시행에 대한 임상적 지침은 없다. 그러나, 출혈성 경향이 있는 환자군에서 iNO 치료 시, 출혈의 위험성에 대한 의료진 인지와 세심한 주의는 필요하겠다.

4. 일산화 질소(nitric oxide)에 의한 부작용

외부 NO 공급이 지속적으로 많으면, 자유 유리 산소인 NO의 농도가 높아지게 되고 환경에 따라 peroxynitrite (ONOO⁻), nitrate (NO₂⁻), dinitrogen trioxide (N₂O₃)의 독성 화합물의 형태가 될 수 있다⁵⁰⁾. NO가 과산화 음이온과 반응하여 생성되는 peroxynitrite (ONOO⁻)는⁵¹⁾ 지질 과산화를 유도하고⁵²⁾ 미토콘드리아 호흡을 억제할 수 있다⁵³⁾. 또한, 수용액에서 NO는 NO₂⁻와

N₂O₃로 전환되고⁵⁰⁾, 다시 N₂O₃는 S-nitrosothiols를 형성 가능하다. S-nitrosothiols는 세포 내의 대사 조절에 작용하면서 세포의 표면 수용체의 기능과⁵⁴⁾, 이온채널의 활성화⁵⁵⁾ 및 전사 인자 활성화⁵⁶⁾를 방해한다. 또한, 글루타치온의 대사를 억제하여, 산소화 관련 손상을 증가시킬 수도 있다⁵³⁾. 생체 동물모델에서 100 ppm 정도의 높은 농도로 iNO를 사용한 경우, 폐의 혈관 조직에 손상을 주고, tumor necrosis factor- α 혹은 interleukin-1과 같은 염증성 사이토카인을 증가시켜서 기도의 미세혈관 투과성을 높여 누출을 일으켰다⁵⁷⁾. 또한, 계면활성 단백을 불활성화 시키고 계면활성제의 생성을 감소시키는 부작용도 초래하였다^{58,59)}. 그러나, 위와 같은 동물실험 근거들에도 불구하고, 실제 임상 연구에서는 신생아들에게 20 ppm 이하로 iNO를 사용시, NO 사용과 관련된 호흡기 문제들이 증가시키지 않는 결과를 보였다⁶⁰⁾. 이에 대하여 Liaudet 등⁵³⁾은 iNO의 궁극적인 폐에 대한 작용은 사용하는 iNO의 농도와 사용으로 생성되는 반응성 산물의 여부에 따라서 다르다고 언급하였다. 낮은 농도로 iNO를 사용하는 경우에는 과산화 음이온 같은 반응성이 높은 산소중간 물질들을 제거하거나, 직접적으로 과수산기를 제거하거나, 혹은 시토크롬 산화 효소를 가역적으로 저해함으로써 미토콘드리아의 산화적 인산화와 산소 소모를 직접적으로 조절하여 항산화 효과를 유도한다고 알려져있다⁶¹⁾. 또한, 세포내의 환원형 글루타치온 수치를 증가시켜서 항산화 효과를 유도한다고도 보고되고 있다⁶²⁾. Kinsella 등⁴⁷⁾과 Guidot 등⁶³⁾ 또한 생체 동물의 폐에서, 저농도의 iNO 치료가 염증을 감소시키고, 호흡구의 숫자와 이동을 감소시키며, 모세혈관의 누출을 완화시켜 폐 손상을 호전시키는 효과를 입증하였다. 이외에도, Hallman 등⁶⁰⁾의 신생아를 대상으로한 임상 연구에서는 iNO를 20 ppm 미만으로 사용한 신생아군과 iNO 미사용 신생아군의 계면활성제의 활성도를 측정하였을 때, 두 군간에 차이가 없었음을 보고하였다. 이로써, 사용하는 iNO 치료 농도에 따라서 부작용과 유리한 작용이 달라지게 되므로, 임상에서 iNO 치료시 환자가 사용에 따른 반응이 없다면 계속하여 농도를 올리거나 지속적으로 사용하는 일은 지양되어야 하고, 환자 상태 호전에 따라서 불필요한 지연이 되지 않도록 적절하게 중단하는 것도 필요하다.

결론

만삭 및 후기 미숙아의 PPHN에서 iNO 치료는 동맥혈의 산소화를 호전시켜, ECMO 치료의 요구도를 줄이는 효과적인 치료법이다. 그러나 iNO 치료 효과는 저산소성 호흡 부전을 일으키는 원인 질병에 따라 달라지므로, PPHN 신생아에게 iNO 치료 전략을 수립시에는 PPHN의 유발 원인에 대해서도 고려가 필요하다.

현재까지 시행된 체계적 문헌 고찰의 결과에 따르면, PPHN 신생아에게 iNO치료는 ECMO의 요구도를 유의하게 감소시키는 뛰어난 긍정적 치료 효과를 보여주었으나, 단지 사망률 만은 낮추지 못하였다. 그러나 위 결과는 국내의 실제적 의료 환경과 달리, ECMO를 시행 가능한 의료 자원이 풍부한 북미의 연구에 주로 기초한 것으로써, 한국형 결과를 도출하기 위해서는 향후 국내의 활발한 임상 연구가 필요하겠다.

iNO 치료법은 뛰어난 치료적 효능과 동시에 호흡기 독성을 유발하는 유해 물질인 이산화 질소 생성, 메트헤모글로빈 증가, 출혈시간 연장 등의 여러 부작용을 유발할 가능성을 갖고 있어 사용시 지속적인 감시와 섬세한 주의가 필요하다. 위와 같은 부작용들에도 불구하고, 신생아 시기의 iNO 치료는 약 1-2세까지 추적 관찰한 신경발달의 정도에 영향을 주지 않은 것으로 보고되고 있다. 이외에도, 본 고찰은 만삭아 및 후기 미숙아의 PPHN에 국한한 바, 향후 미숙아 혹은 CDH 등에 대한 폭넓은 환자군과 질병을 대상으로 시행한 iNO 치료의 예후 및 부작용에 대하여 추가적인 검토 또한 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Fox WW, Duara S. Persistent pulmonary hypertension in the neonate: diagnosis and management. *J Pediatr* 1983;103:505-14.
- 2) Dobyns EL, Griebel J, Kinsella JP, Abman SH, Accurso FJ. Infant lung function after inhaled nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:24-30.
- 3) Wung JT, James LS, Kilchevsky E, James E. Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. *Pediatrics* 1985;76:488-94.
- 4) Sell LL, Cullen ML, Whittlesey GC, Yedlin ST, Philippart AI, Bedard MP, et al. Hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation: prevention and treatment. *J Pediatr Surg* 1986;21:1087-91.
- 5) DiBlasi RM, Myers TR, Hess DR. Evidence-based clinical practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure. *Respir Care* 2010;55:1717-45.
- 6) Nishimura M, Hess D, Kacmarek RM, Ritz R, Hurford WE. Nitrogen dioxide production during mechanical ventilation with nitric oxide in adults. Effects of ventilator internal volume, air versus nitrogen dilution, minute ventilation, and inspired oxygen fraction. *Anesthesiology* 1995;82:1246-54.
- 7) Roberts JD, Jr., Fineman JR, Morin FC, 3rd, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:605-10.
- 8) Ko SY, Chang YS, Park WS. Clinical response to inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Korean Med Sci* 1998;13:500-6.
- 9) Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:469-74.
- 10) Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, Dudell G, Damask M, Straube R, et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group. *Pediatrics* 1998;101:325-34.
- 11) Reiss I, Schaible T, van den Hout L, Capolupo I, Allegaert K, van Heijst A, et al. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH EURO Consortium consensus. *Neonatology* 2010;98:354-64.
- 12) Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000399. doi:10.1002/14651858.CD000399.pub2.
- 13) Barefield ES, Karle VA, Phillips JB, 3rd, Carlo WA. Inhaled nitric oxide in term infants with hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 1996;129:279-86.
- 14) Christou H, Van Marter LJ, Wessel DL, Allred EN, Kane JW, Thompson JE, et al. Inhaled nitric oxide reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Crit Care Med* 2000;28:3722-7.
- 15) Cornfield DN, Maynard RC, deRegnier RA, Guiang SF, 3rd, Barbato JE, Milla CE. Randomized, controlled trial of low-dose inhaled nitric oxide in the treatment of term and near-term infants with respiratory failure and pulmonary hypertension. *Pediatrics* 1999;104:1089-94.
- 16) Day RW, Lynch JM, White KS, Ward RM. Acute response to inhaled nitric oxide in newborns with respiratory failure and pulmonary hypertension. *Pediatrics* 1996;98:698-705.
- 17) Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997;131:55-62.
- 18) Konduri GG, Solimano A, Sokol GM, Singer J, Ehrenkranz RA, Singhal N, et al. A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics* 2004;113:559-64.
- 19) Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group. Early com-

- pared with delayed inhaled nitric oxide in moderately hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:1066-71.
- 20) Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med* 1997;336:597-604.
 - 21) Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in term and near-term infants: neurodevelopmental follow-up of the neonatal inhaled nitric oxide study group (NINOS). *J Pediatr* 2000;136:611-7.
 - 22) Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1997;99:838-45.
 - 23) Sadiq HF, Mantych G, Benawra RS, Devaskar UP, Hocker JR. Inhaled nitric oxide in the treatment of moderate persistent pulmonary hypertension of the newborn: a randomized controlled, multicenter trial. *J Perinatol* 2003;23:98-103.
 - 24) Ellington M, Jr., O'Reilly D, Allred EN, McCormick MC, Wessel DL, Kourembanas S. Child health status, neurodevelopmental outcome, and parental satisfaction in a randomized, controlled trial of nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001;107:1351-6.
 - 25) Wessel DL, Adatia I, Van Marter LJ, Thompson JE, Kane JW, Stark AR, et al. Improved oxygenation in a randomized trial of inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1997;100:E7.
 - 26) Clark RH, Huckaby JL, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Perez JA, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension: 1-year follow-up. *J Perinatol* 2003;23:300-3.
 - 27) Konduri GG, Vohr B, Robertson C, Sokol GM, Solimano A, Singer J, et al. Early inhaled nitric oxide therapy for term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure: neurodevelopmental follow-up. *J Pediatr* 2007;150:235-40, 240.e1.
 - 28) Lipkin PH, Davidson D, Spivak L, Straube R, Rhines J, Chang CT. Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. *J Pediatr* 2002;140:306-10.
 - 29) Ichiba H, Matsunami S, Itoh F, Ueda T, Ohsasa Y, Yamano T. Three-year follow up of term and near-term infants treated with inhaled nitric oxide. *Pediatr Int* 2003;45:290-3.
 - 30) Mestan KK, Marks JD, Hecox K, Huo D, Schreiber MD. Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *N Engl J Med* 2005;353:23-32.
 - 31) Sokol GM, Van Meurs KP, Wright LL, Rivera O, Thorn WJ, 3rd, Chu PM, et al. Nitrogen dioxide formation during inhaled nitric oxide therapy. *Clin Chem* 1999;45:382-7.
 - 32) Stavert DM, Lehnert BE. Nitric oxide and nitrogen dioxide as inducers of acute pulmonary injury when inhaled at relatively high concentrations for brief periods. *Inhal Toxicol* 1990;2:53-67.
 - 33) Muller B, Schafer H, Barth P, von Wichert P. Lung surfactant components in bronchoalveolar lavage after inhalation of NO₂ as markers of altered surfactant metabolism. *Lung* 1994;172:61-72.
 - 34) Frampton MW, Morrow PE, Cox C, Gibb FR, Speers DM, Utell MJ. Effects of nitrogen dioxide exposure on pulmonary function and airway reactivity in normal humans. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:522-7.
 - 35) Evans MJ, Stephens RJ, Cabral LJ, Freeman G. Cell renewal in the lungs of rats exposed to low levels of NO₂. *Arch Environ Health* 1972;24:180-8.
 - 36) Foubert L, Fleming B, Latimer R, Jonas M, Oduro A, Borland C, et al. Safety guidelines for use of nitric oxide. *Lancet* 1992;339:1615-6.
 - 37) Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD. The toxicology of inhaled nitric oxide. *Toxicol Sci* 2001;59:5-16.
 - 38) Rasmussen TR, Kjaergaard SK, Tarp U, Pedersen OF. Delayed effects of NO₂ exposure on alveolar permeability and glutathione peroxidase in healthy humans. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:654-9.
 - 39) Hjelt K, Lund JT, Scherling B, Bendixen S, Lundstrom K, Stovring S, et al. Methaemoglobinaemia among neonates in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr* 1995;84:365-70.
 - 40) Sharma VS, Isaacson RA, John ME, Waterman MR, Chevi-on M. Reaction of nitric oxide with heme proteins: studies on metmyoglobin, opossum methemoglobin, and microperoxidase. *Biochemistry* 1983;22:3897-902.
 - 41) Gibson WH, Roughton FJ. The kinetics and equilibria of the reactions of nitric oxide with sheep haemoglobin. *J Physiol* 1957;136:507-24.
 - 42) Krafte-Jacobs B, Brill R, Szabo C, Denenberg A, Moore L, Salzman AL. Circulating methemoglobin and nitrite/nitrate concentrations as indicators of nitric oxide overproduction in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:1588-93.
 - 43) Kerमारrec N, Zunic P, Beloucif S, Benessiano J, Drouet L, Payen D. Impact of inhaled nitric oxide on platelet aggregation and fibrinolysis in rats with endotoxic lung injury. Role of cyclic guanosine 5'-monophosphate. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:833-9.
 - 44) Beghetti M, Sparling C, Cox PN, Stephens D, Adatia I. Inhaled NO inhibits platelet aggregation and elevates plasma but not intraplatelet cGMP in healthy human volunteers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H637-42.
 - 45) George TN, Johnson KJ, Bates JN, Segar JL. The effect of inhaled nitric oxide therapy on bleeding time and platelet aggregation

- in neonates. *J Pediatr* 1998;132:731-4.
- 46) Van Meurs KP, Rhine WD, Asselin JM, Durand DJ. Response of premature infants with severe respiratory failure to inhaled nitric oxide. Preemie NO Collaborative Group. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:319-23.
 - 47) Kinsella JP, Parker TA, Galan H, Sheridan BC, Halbower AC, Abman SH. Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary edema and lung neutrophil accumulation in severe experimental hyaline membrane disease. *Pediatr Res* 1997;41:457-63.
 - 48) Finer NN, Sun JW, Rich W, Knodel E, Barrington KJ. Randomized, prospective study of low-dose versus high-dose inhaled nitric oxide in the neonate with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics* 2001;108:949-55.
 - 49) Gonzalez A, Fabres J, D'Aprumont I, Urcelay G, Avaca M, Gandolfi C, et al. Randomized controlled trial of early compared with delayed use of inhaled nitric oxide in newborns with a moderate respiratory failure and pulmonary hypertension. *J Perinatol* 2010;30:420-4.
 - 50) Wink DA, Mitchell JB. Chemical biology of nitric oxide: insights into regulatory, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 1998;25:434-56.
 - 51) Koppenol WH, Moreno JJ, Pryor WA, Ischiropoulos H, Beckman JS. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chem Res Toxicol* 1992;5:834-42.
 - 52) Grisham MB, Jourdain D, Wink DA. Nitric oxide. I. Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites: implications in inflammation. *Am J Physiol* 1999;276:G315-21.
 - 53) Liaudet L, Soriano FG, Szabo C. Biology of nitric oxide signaling. *Crit Care Med* 2000;28:N37-52.
 - 54) Broillet MC. S-nitrosylation of proteins. *Cell Mol Life Sci* 1999;55:1036-42.
 - 55) Xu L, Eu JP, Meissner G, Stamler JS. Activation of the cardiac calcium release channel (ryanodine receptor) by poly-S-nitrosylation. *Science* 1998;279:234-7.
 - 56) Peng HB, Libby P, Liao JK. Induction and stabilization of I kappa B alpha by nitric oxide mediates inhibition of NF-kappa B. *J Biol Chem* 1995;270:14214-9.
 - 57) Weinberger B, Fakhrzadeh L, Heck DE, Laskin JD, Gardner CR, Laskin DL. Inhaled nitric oxide primes lung macrophages to produce reactive oxygen and nitrogen intermediates. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:931-8.
 - 58) Haddad IY, Pataki G, Hu P, Galliani C, Beckman JS, Matalon S. Quantitation of nitrotyrosine levels in lung sections of patients and animals with acute lung injury. *J Clin Invest* 1994;94:2407-13.
 - 59) Hallman M, Bry K, Lappalainen U. A mechanism of nitric oxide-induced surfactant dysfunction. *J Appl Physiol* (1985) 1996;80:2035-43.
 - 60) Hallman M, Bry K, Turbow R, Waffarn F, Lappalainen U. Pulmonary toxicity associated with nitric oxide in term infants with severe respiratory failure. *J Pediatr* 1998;132:827-9.
 - 61) Brown GC. Nitric oxide and mitochondrial respiration. *Biochim Biophys Acta* 1999;1411:351-69.
 - 62) Moellering D, McAndrew J, Patel RP, Cornwell T, Lincoln T, Cao X, et al. Nitric oxide-dependent induction of glutathione synthesis through increased expression of gamma-glutamyl-cysteine synthetase. *Arch Biochem Biophys* 1998;358:74-82.
 - 63) Guidot DM, Hybertson BM, Kitlowski RP, Repine JE. Inhaled NO prevents IL-1-induced neutrophil accumulation and associated acute edema in isolated rat lungs. *Am J Physiol* 1996;271:L225-9.