

일산화질소 흡입요법에 반응하지 않는 중증 신생아 지속성 폐동맥 고혈압증 환자에서 분무식 iloprost (Ventavis®)의 치료효과

연세대학교 의과대학 소아과학교실

한윤기 · 이순민 · 은호선 · 김정은 · 남궁란 · 박민수 · 박국인 · 이철

The Therapeutic Effect of Inhaled Iloprost in Newborn Infants with Severe Persistent Pulmonary Hypertension Refractory to Inhaled Nitric Oxide

Yoon Ki Han, M.D., Soon Min Lee, M.D., Ho Seon Eun, M.D., Jeong Eun Kim, M.D.,
Ran Namgung, M.D., Min Soo Park, M.D., Kook In Park, M.D., and Chul Lee M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Severance Children's Hospital, Seoul, Korea

Inhaled iloprost, a stable carbacycline derivative of prostacyclin, has been used recently for the treatment of adults with pulmonary hypertension but only few reports are available about its use in neonatal critical care. We report therapeutic trial of inhaled iloprost in newborn infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) who did not respond to inhaled nitric oxide (iNO). Inhaled iloprost (Ventavis®, Bayer Shering Pharma, Germany) was effective in neonates with severe PPHN who showed inadequate response to iNO. We suggest that inhaled iloprost could be considered as an additional therapeutic option in PPHN refractory to iNO.

Key Words : Iloprost, Persistent pulmonary hypertension of the newborn, Nitric oxide

신생아의 지속성 폐동맥 고혈압증(persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN)은 출생 후 폐혈관 저항이 감소되지 않고 높은 상태로 지속되어 저산소증과 다장기부전을 초래할 수 있는 위중한 질환이다.¹ 이는 만삭아에서 1,000명당 1.9명의 발생율을 보이며, 적절한 치료에도 불구하고 11%에서 사망 할 수 있다고 보고된다.²

일반적으로 계면활성제, 혈압상승제, 혈관확장제 치료와 함께 고빈도 환기요법(high frequency oscillatory ventilation, HFOV), 흡입 일산화질소 가스(inhaled nitric Oxide, iNO)요법이 산소화를 개선시키고 효과적인 치료 방침으로 제시되며, iNO 치료에 반응하지 않는 경우 체외막형 산소섭

취(extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO)의 적용이 도입되고 있으나 제한점이 많다.³

최근에는 새로운 폐혈관 확장제가 폐동맥고혈압의 약물 치료제로서 임상적으로 사용되며, 대표적으로 prostacyclin 유사체, endothelin 수용체 길항제, phosphodiesterase-5 억제제 등이 있으며 이중 prostacyclin의 유사체가 가장 강력하고 용량 비례하여 효과가 증대되는 혈관 확장제로서 제시되고 있다.⁴ 흡입용 iloprost는 prostacyclin의 안정적 유사체로서 폐혈관에 대한 선택성이 높아 전신적인 부작용 없이 산소화를 증가시킨다고 보고되고 있다.⁵

저자들은 PPHN으로 진단된 신생아에서 고빈도 환기요법과 iNO요법 등의 치료에 반응이 없어 iloprost (Ventavis®, Bayer Shering Pharma, Germany) 흡입치료를 병행한 결과 임상적 호전을 보였던 2례를 보고하고자 한다.

접수 : 2011년 1월 31일, 수정 : 2011년 3월 9일,

승인 : 2011년 3월 31일

주관책임자 : 남궁란, 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134번지 연세대학교 의과대학 소아청소년과학교실

전화 : 02)2228-2050, 전송 : 02)393-9118

E-mail : ranng@yuhs.ac

본 문

증례 1

환아: 강OO아기, 생후 1일, 여아

주소 및 현병력 : 재태주령 38주 3일, 출생체중 3,100 g, 질식 분만으로 개인 산부인과에서 출생하여, 아파가 점수는 1분에 7점, 5분에 8점이었으며 출생 당시 심한 태변 착색이 관찰되었다. 생후 8시간째 호흡곤란과 청색증을 주소로 타대학병원으로 전원 되어 인공호흡기 치료를 시행하였으나 청색증이 지속되고 산소포화도가 80% 이상으로 유지되지 않았으며, 선천성 심장 질환이 의심되어 본원으로 전원되었다. 임신 기간 중 산모의 특이 병력 없었으며 가족력상 특이 소견 없었다.

진찰소견 : 전원 당시 측정된 활력 징후는 체온 36.2°C, 맥박 152 회/분, 호흡수 80 회/분, 혈압은 55/22 (36) mmHg (<50%), 산소포화도는 75%이었다. 전신의 청색증이 관찰되었으며 심박동은 규칙적이었으나 수축기 심잡음이 들렸다.

검사소견 : 내원 당시 흡입 산소 농도 100%에서 시행한 혈액 가스 검사는 pH 7.6, PaCO₂ 28 mmHg, PaO₂ 32 mmHg, BE 7, HCO₃⁻ 28 mmol/L 였으며 상지 산소포화도는 75%, 하지 산소포화도는 55%로 20%의 차이가 있었다. 흉부 방사선 검사상 특이 소견은 없었고 심장초음파 검사상 동맥관 개존을 통해 우좌단락이 관찰되고, D-shape의 좌심실과 우심실 압력의 증가(Right ventricular pressure; RVP=5/5 of Left ventricular pressure, LVP) 소견이 보이고, 삼첨관 역류압은 60 mmHg 이었다(Fig. 1).

치료 및 경과: 내원 후 인공호흡기 치료를 간헐적 강제 호흡(IMV FiO₂ 0.95, PIP 21 cmH₂O, PEEP 6 cmH₂O, RR 65 b/min)으로 시작하였고 혈압상승제 투여를 시작하였으며 황산마그네슘을 투여하였다. 동시에 iNO를 20 ppm 에서 시작하여 40 ppm까지 증가시켰으나 iNO 투여 시작 후 4시간까지도 저산소증(PaO₂ 34 mmHg, SaO₂ 60%, Oxygenation Index 20 이상)이 지속되고 동맥관 전후의 산소포화도 차이가 15% 이상으로 지속되어 분무식 ilprost (Ventavis[®]) 흡입 치료를 병용하였다. Ventavis[®] 투여 방법은 Servo-I 인공호흡기의 순환로의 흡기 회로에 연결된 초음파 분무기를 이용하여, Ventavis[®] 10 µg에 2 cc의 생리 식염수를 혼합하여 20분간 분무 하였으며, 매 투여시마다 새롭게 혼합하여 흡입시켰다(Fig. 2). 초기 반응으로 Ventavis[®] 흡입 후 수분 이내 급격하게 동맥관 전 산소포화도(preductal saturation)는 70-80%에서 95%로, 동맥관 후 산소포화도(postductal saturation)는 50-65%에서 90% 이상으로 상승하고, 동맥관 전후 산소포화도 차이도 5% 이내로 감소하였으며, 흡입 치료중 생후 2일째 시행한



Fig. 2. Device : Servo-i ventilator by connecting a built-in ultrasound nebulization chamber to the inspiratory branch of the respiratory circuit.

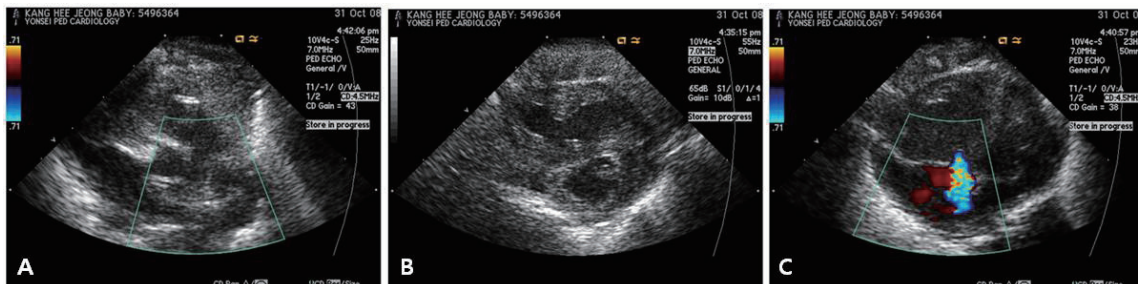


Fig. 1. Echocardiography in Case 1 : Right to Left shunt through ductus arteriosus and foramen ovale, Tricuspid regurgitation (G2/4, dP=60 mmHg), Right atrial enlargement and right ventricular enlargement, Right ventricle pressure=5/5 of left ventricular pressure.

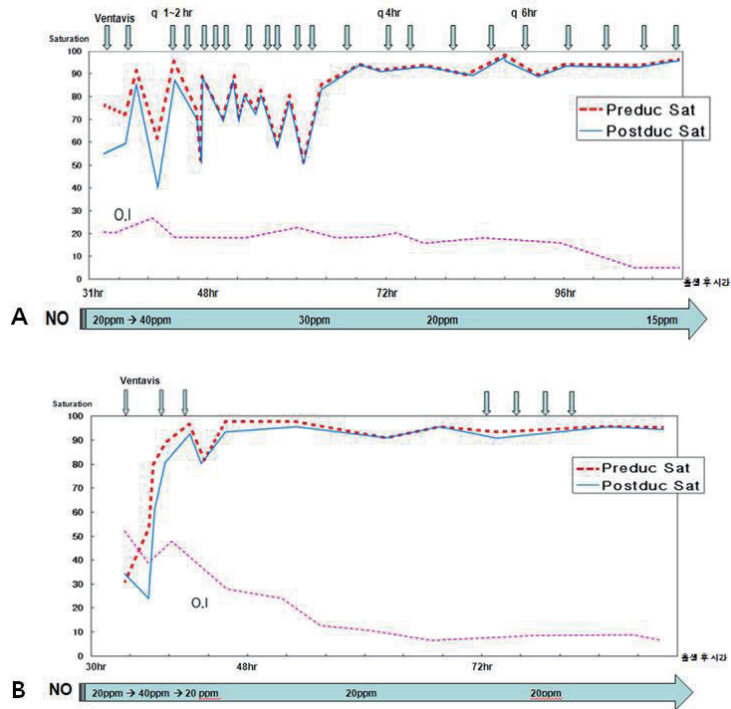


Fig. 3. Graphs showing a change in preductal saturation, postductal saturation and oxygenation index (OI) following iNO and ventavis® treatment. (A) Case 1 (B) Case 2.

실시간 심장초음파에서 단락의 방향이 양방향으로 변화된 것이 관찰되었다(Fig. 3). 치료 초기에는 산소포화도의 변동이 50-90%로 관찰되어 1-2시간 간격으로 Ventavis®를 투여 하였지만 생후 2일째, Ventavis® 투여 15시간 후부터는 상하지 산소포화도의 차이가 없어지고 산소포화도가 안정적으로 90% 이상 유지되어 Ventavis® 투여 간격을 4시간으로 늘렸고, 생후 3일째, Ventavis® 투여 32시간 후부터는 흡입산소농도가 1.0에서 0.7로 감소되고, Ventavis® 투여는 4시간에서 6시간 간격으로 연장되었으며 이후 점차 감량하여 생후 12일째 중단하였다. iNO는 Ventavis® 유지 용량에서 반응이 좋아서 입원 3일째인 생후 4일째부터 점차 감량하여 생후 6일째 중단하였다(Fig. 3). Ventavis® 흡입 후 30분 내에 일시적인 전신 혈압 저하(평균동맥압 30-35 mmHg) 외에 다른 부작용은 없었다. 생후 4일째 심장초음파 소견에서 동맥관은 닫혔고 심방중격결손을 통한 단락은 좌우단락으로 변해 있었고 생후 7일째에는 우심실압이 좌심실압의 2-3/5로 PPHN이 호전 되는 양상을 보였다.

환아는 생후 1일째 발작 양상의 움직임 보여 정맥으로 phenobarbital 투여를 시작하였고 2주간 투여 하였다. 생후 2일째 시행한 두부 초음파 검사상 특이 소견 발견 되지 않았고, 뇌파는 기계호흡 상태에서 오류가 심해 기계호흡 이탈 후인 생후 13일째 시행 하였다. 뇌파 소견상 다발성의 국소적 이상파가 관찰 되었으나 임상적으로 발작 보이지 않아 phenobarbital은 경구제로 바뀌 되었 후 생후 3개월에 시행한 뇌파는 정상이어서 투약 중단하였다. 환아는 입원 27일째에 퇴원하였으며 현재 2년 3개월로 호흡기계 및 신경계에 이상 없는 상태로 외래 추적 관찰 중이다.

증례 2

환아: 정OO 아기, 생후 1일, 여아

주소 및 현병력 : 재태주령 42주, 출생체중 3,000 g, 태아 곤란증으로 타 대학병원에서 제왕절개술로 분만되었으며 아프가 점수는 1분에 5점, 5분에 7점이었다. 태변 착색 소견 보여 태변 흡인 증후군 의심하에 폐표면 활성제 1회 투여

후 인공호흡기 치료 시작하였으나 점차 호흡 곤란이 심해지고 산소 포화도 유지 되지 않아 PPHN 의심하에 생후 22시간에 분원으로 전원되었다. 산모의 과거력이나 환자의 특이 가족력은 없었다.

진찰소견 : 전원 당시 측정된 활력 징후는 체온 36.4°C, 맥박 137 회/분, 호흡수 80 회/분, 혈압은 66/29 (42) mmHg 이었다. 전신의 청색증이 관찰 되었으며 호흡음은 규칙적이긴 하였으나 감소되어 있었고 지속적 심잡음이 들렸다.

검사소견 : 내원 당시 흡입 산소 농도 100%에서 시행한 혈액 가스 검사는 pH 7.15, PaCO₂ 42 mmHg, PaO₂ 16 mmHg, BE -14, HCO₃⁻ 15 mmol/L 였으며 상지 산소포화도는 60%, 하지 산소포화도는 37%로 23%의 차이가 있었다. 흉부 방사선 검사상 기종격동 소견이보였다. 입원당시 심장초음파 소견에서 동맥관 개존 및 난원공을 통해 우좌 단락이 관찰되고 우심방압이 좌심방압의 5/5였다. 임상 증상 및 심장 초음파 소견으로 태변 흡인 증후군 및 PPHN 진단하였다.

치료 및 경과 : 입원 후 혈압상승제 투여하며 혈압을 유지 시켰고 황산마그네슘을 투여했으며 Calliope 인공 호흡기 (Metran Co, Japan)로 고빈도 환기요법(FiO₂ 1.0, MAP 25 mmHg, Freq 13Hz, Amp 25%)으로 인공호흡기 치료를 시작하였다. iNO는 20 ppm으로 시작한 후 1시간 까지 효과 보이지 않아 40 ppm 까지 증가 시키고 동시에 Ventavis[®]를 투여하였다. Ventavis[®] 투여 방법은 Calliope 인공호흡기의 순환로의 흡기 회로에 연결된 초음파 분무기를 이용하여, Ventavis[®] 10 µg 에 2 cc의 생리식염수를 혼합하여 20분 간 분무 하였으며, 매 투여시마다 새롭게 혼합하여 흡입시켰다. Ventavis[®] 투여 2분 후 산소포화도와 산소화지표가 급격한 호전을 보이고 Ventavis[®] 3회 투여 후 산소포화도 및 산소화지표가 안정 되어(산소포화도가 60%에서 90%로 증가함, Oxygenation Index 50에서 20으로 증가함) 생후 2일 쯤 투여를 중단했으나 이후 자주 산소포화도의 변동이 동반되고 생후 3일쯤 시행한 심장초음파 검사상 동맥관은 닫혔고 난원공의 단락은 양방향으로 변화했으나 우심실 압력이 좌심실 압력보다 높고(RVP >5/5 of LVP), 심박출율이 50%로 감소되어 Ventavis[®] 흡입 치료를 3시간 간격으로 다시 추가 하였다. 그 결과 생후 5일 쯤, Ventavis[®]

흡입 재치료 2일 후에 시행한 심초음파 검사상 우심실 압력 (3/5 of LVP)이 감소 되었고 심박출율이 65%로 호전 소견을 보이며, 산소 포화도의 안정화를 보여, iNO는 점차 감량하여 생후 8일 쯤 중단하고, Ventavis[®]는 생후 10일에 중단하였다(Fig. 3). 기계 호흡은 생후 12일쯤 이탈하였다.

환아 생후 2일에 발작 양상의 움직임 보여 정맥으로 phenobarbital 투여 시작하였고 2주간 투여 하였다. 생후 3일에 시행한 두부 초음파 검사상 특이 소견 발견 되지 않았고, 생후 5일에 시행한 뇌파 소견상 좌우 중심부와 측두부에 간헐적 음성 예파가 관찰 되었으며 전반적으로 경한 뇌병증 소견 보였으나 임상적으로 발작 보이지 않아 phenobarbital은 경구제로 바꿔 점차 감량하여 생후 3개월까지 투여하였다.

고 찰

PPHN은 태아-신생아 전이 과정에서 폐혈관 저항이 감소되지 않고 지속적으로 상승되어 폐동맥고혈압이 발생하고 난원공과 동맥관을 통한 다량의 우-좌 단락으로 폐관류가 줄어들고 특징적인 저산소증을 보이는 질환이다.⁶ 이는 심한 호흡 부전, 심근 기능 저하를 초래할 수 있으며, 적절한 치료에도 불구하고 사망에 이를 수 있는 위중한 질환이다.^{1,2}

PPHN의 병태생리로서 혈관 탄력성의 조절이상인 생기는 기전은 아직 완벽히 이해되고 있지 않으나 혈관 내벽의 기능장애와 생체내의 혈관이완 물질(prostacyclin, nitric oxide)과 혈관 수축 물질(endothelin-1, thromboxane A2)의 불균형이 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다.^{4,6} 최근에는 이와 더불어 혈관 내피의 기능 이상, 폐혈관벽의 증식과 재형성, 국소적 혈전증이 폐혈관 저항의 지속적 증가의 원인으로 제시되고 있다.^{1,7}

PPHN의 치료는 인공 폐표면 활성제, Tolazolin과 같은 혈관 확장제, 강심제와 알칼리 주입이 사용되며 최근에는 고빈도 진동 환기 요법, iNO, ECMO가 도입되어 사용되고 있다.^{8,9} 이중 ECMO의 사용은 심한 저산소증 환자의 생존율을 향상시키는데 기여하였으나 매우 침습적인 방법이며 생존한 경우라도 전체적 장애율이 약 20%에 육박하고, 장

비와 인력이 추가적으로 필요하므로 국내에서는 몇몇 기관에서만 시행되고 있는 실정이고 체중이 2.5 kg 이상인 아기에서만 시행가능하다.⁹ iNO는 폐혈관 평활근 세포내의 guanylyl cyclase를 자극시켜 cGMP를 생산하게 하여 선택적으로 폐혈관을 확장시키며 산소화를 개선시켜 폐동맥 고혈압을 낮추는데 가장 효과적인 치료 성적을 보이고 있으며 미숙아에서도 생존률의 향상이 보고되고 있다.⁸ 대략 70%의 환자에서 ECMO 적용의 필요성을 줄여주며 생존률을 개선시키는 가장 효과적인 방법으로 여겨지나, 29주 미만의 미숙아에서는 iNO에 반응하는 환자의 비율이 현저히 감소되며, 심각한 호흡부전을 일으킨 영아의 40%는 iNO에 충분히 반응하지 않는다고 보고된 바 있다.⁸ 최근에 몇 가지 혈관 확장제들이 iNO에 반응이 없거나 iNO를 적용할 수 없는 상태에서 추가치료제로 시도되고 있고 이러한 보충적, 중재적 약물 치료법이 PPHN 환자에서 예후를 호전시킬 수 있다고 보고된다.^{1,8,10} 이는 prostacyclin 유사체 (정맥주사용: epoprostenol, 피하주사용: treprostinil, 흡입용: iloprost), Endothelin-1 수용체 길항제(경구용: bosentan, ambrisentan)와 phosphodiesterase 억제제(경구용: sildenafil)로서 최근에 성인에서 폐동맥 고혈압증의 치료제로서 확실한 효과가 입증되고 있으며, 현재 같은 치료적 전략이 소아에서도 적용되고 있다.^{4,11} PPHN으로 진단된 만삭아에서 고빈도 환기요법과 3일간의 bosentan (Tracleer[®], Actelion Pharma, Switzerland) 투여로 호전된 예가 있으며, Blalock shunt 수술을 받은 후 폐동맥 고혈압이 발생한 만삭아에서 sildenafil (Viagra[®], Pfizer Pharma, USA)을 투여하여 호전된 예도 있다.^{12,13}

이중에 prostacyclin은 폐혈관 확장의 중요한 매개체로서, 출생 후 태아의 자발 호흡에 증대한 역할을 하며 prostacyclin의 부분적인 결핍이 심한 PPHN에서 혈관 재형성의 진행에 주요 원인으로 여겨진다.^{1,7} 따라서 prostacyclin 유사체가 가장 강력하고 용량 비례하여 효과가 증대되는 혈관 확장제로서 prostacyclin과 효능은 비슷하면서 안정성은 증가 되어 반감기와 작용시간이 더 길다.^{1,6} 그렇지만 정맥 주사나 피하 주사시 효과적으로 혈관 저항을 줄여주는 것은 하나 선택적으로 폐혈관 저항을 줄이지 못하고 전신적인 저혈압이 부작용으로 생길 수 있고 지속적 정맥 주입시 혈

관을 통한 반복적인 세균 감염, 혈전증, 부위통증도 생길 수 있으며 이 약에 대한 저항성의 증가는 점진적으로 용량 증가를 필요로 하여 통상적으로 적용하기에는 제한점이 있다.^{6,10,11,14,15} 최근에는 iloprost 흡입 요법이 전신적인 부작용 없이 폐혈관에 대한 선택성을 높이기 위해 폐동맥 고혈압증의 치료제로 사용되며 폐포와 혈관 평활근 사이에는 혈관 외피 외에는 방어막이 없고 최대 10 μm 의 거리는 흡입체가 혈관에 쉽게 도달할 수 있게 해주며, 폐내 환기가 잘 되는 구역에만 우선적으로 분포되기 때문에 폐내의 단락을 증가시키지 않고 환기-관류 불균형이 개선되며 전신적 저혈압 없이 선택적으로 폐혈관 저항을 줄이며 심박출량을 증가시키고 정맥과 동맥혈의 산소화를 증가시킨다.^{1,5,6,10} 흡입용 iloprost는 독일의 Schering AG에서 Ventavis[®]라는 상품명으로 판매되며 유럽에서는 2003년부터 사용되어왔고 2004년에 성인에서 NYHA class 3-4인 증상이 있는 폐동맥 고혈압증에서 FDA 승인 받았으며 2005년에는 다른 약제의 경구 투여에도 불구하고 증상이 남아있는 환자에서 추가 요법으로 적응증이 넓어졌다.^{7,10,16} 성인을 대상으로 시행한 3개월간의 iloprost 치료 연구에서 6분 보행거리가 적어도 10% 향상되었고 NYHA functional class도 향상(17% vs 5%; $P < 0.007$)되었으며 악화된 환자나 사망한 환자는 없었다.⁷ 용량은 성인에서 저용량으로 시작해서 (2.5-5 μg) 두 번째 용량부터는 5 μg 을 하루에 최소 6번 최대 9번 (45 μg) 까지 사용한다.⁷ 하지만 신생아나 소아에서는 안정성과 유효성을 검증하는 임상적 연구가 필요한 약제이고, 현재까지는 FDA 승인되지 않았으며, 적절한 소아 용량에 대한 자료는 없다.^{7,11}

신생아에게 사용하여 효과적이었던 예가 보고되었는데 PPHN으로 진단된 다운 증후군 환자에서 고빈도 환기요법과 iNO 치료에도 저산소성 호흡곤란이 지속되어 생후 30시간째 aerosolized iloprost의 연속 주입 (20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)과 기도내 투여 (2 $\mu\text{g}/\text{dose}$)를 병용 치료하여 산소화 개선 및 폐동맥 압력 감소된 예가 있었고, 선천성 횡격막 탈장, aneurysm of vein of Galen과 관련되어 PPHN으로 진단된 2명의 만삭아에서 iNO 치료에 반응하지 않아 iloprost 1 μg 을 4시간 간격으로 흡입 치료를 시작하여 산소화의 개선과 평균 폐동맥압의 감소 효과를 보았던 예가 있었다.^{5,10}

또한 선천성 심질환을 가진 12명의 소아에서 수술후 폐동맥고혈압 위기의 치료로 흡입용 iloprost를 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 시작하여 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 까지 단계적으로 증량, 10분 동안, 30분 간격으로 최대 5회 투여하여 평균 폐동맥압의 감소와 동맥혈 산소포화도의 상승이라는 효과를 본 보고도 있었다.¹⁷ 국내에서는 태변 흡인 증후군과 관련된 PPHN으로 진단된 만삭아에게 생후 4일 쯤 iloprost 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 를 90분 간격으로 흡입 치료 하여 산소화 개선 및 폐동맥압의 감소 효과를 본 보고가 있었다. 이 병원에서는 iNO를 적용할 수 없었고 iloprost 만으로 PPHN의 호전을 보인 증례였다.¹⁸ 본 저자는 보존적 치료와 고빈도 환기요법 및 iNO 치료에도 반응이 없던 PPHN 신생아에서 iloprost를 사용하여 효과적으로 호전되었던 두 예를 보고하였다. 첫번째 증례에서는 iloprost를 1회당 10 μg 씩, 1일 3-8회 (range, min-max), 치료기간 4일 동안 총 22회 흡입 투여 하였고, 두번째 증례에서는 1회당 10 μg 씩, 1일 3-4회 (range, min-max), 치료기간 3일 동안 총 7회 흡입 투여 하였다. 이전에 보고된 증례들 보다는 1회 투여 용량 및 총 투여 용량이 많았지만 투약과 관련된 전신적인 부작용이 없었다. 현재 본원 신생아과와 소아 심장과에서 특발성의 PPHN 신생아 또는 선천성 심질환을 가진 환아에서 같은 1회 용량으로 iloprost의 투여를 시행하고 있다.

iNO가 비용적으로 고가이고 현재 의료 보험에 적용이 안되며, 1, 2차 병원에서 iNO를 구비할 수 없는 한계점이 있어, 국내 보고된 증례에서처럼 3차 신생아 집중치료 센터로 PPHN 환아를 이송하기 전에 투여해 볼 수 있는 치료제로 iloprost를 고려해 볼 수 있다. 또한 본 증례보고에서 iloprost의 투여후 iNO에 반응이 없던 환아에서 즉각적인 산소화의 개선으로 임상적 효과가 있었으므로, iloprost는 중증 PPHN 신생아 환아에서 추가적인 치료제로 유용하다고 사료된다.

References

- 1) Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani HA, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996;124:820-4.
- 2) Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide : practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000;105:14-20.
- 3) Kelly LK, Porta NFM, Goodman DM, Carroll CL, Steinhorn RH. Inhaled prostacyclin for term infants with persistent pulmonary hypertension refractory to inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 2002;141:830-2.
- 4) Tissot C, Beghetti M. Review of inhaled iloprost for the control of pulmonary artery hypertension in children. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:325-31.
- 5) Ehlen M, Wiebe B. Iloprost in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Cardiol Young* 2003;13:361-3.
- 6) De Jaegere APMC, van den Anker JN. Endotracheal instillation of prostacyclin in preterm infants with persistent pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998;12:932-4.
- 7) Baker SE, Hockman RH. Inhaled Iloprost in Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Pharmacother* 2005;39:1265-74.
- 8) Eifinger F, Sreeram N, Mehler K, Huenseler C, Kribs A, Roth B. Aerosolized iloprost in the treatment of pulmonary hypertension in extremely preterm infants: a pilot study. *Klin Pädiatr* 2008;220:66-9.
- 9) Park HK, Lim JW, Jun NL, Kim EAR, Kim KS, Pi SY. Comparison of treatment outcomes in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Korean Soc Neonatol* 2003;10:29-38.
- 10) Luca DD, Zecca E, Piastra M, Romagnoli C. Iloprost as 'rescue' therapy for pulmonary hypertension of the neonate. *Pediatr Anesth* 2007;17:394-5.
- 11) Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB, JR, Beghetti M, Barst RJ et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:161-9.
- 12) Nakwan N, Choksuchat D, Saksawad R, Thammachote P. Successful treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with bosentan. *Acta Paediatr* 2009;98:1683-5.
- 13) Bentlin MR, Saito A, De Luca AKC, Bossolan G, Bonatto RC, Martins AS et al. Sildenafil for pulmonary hypertension treatment after cardiac surgery. *J Pediatr* 2005;81:175-8.
- 14) Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
- 15) Olschewski H, Rohde B, Behr J, Ewert R, Gessler T, Ghofrani HA et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled iloprost, aerosolized by three different devices, in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2003;124:1294-304.

- 16) Hwang SK, O YC, Kim NS, Park HK, Yum MK. Use of inhaled iloprost in an infant with bronchopulmonary dysplasia and pulmonary artery hypertension. Korean Circ J 2009;39: 343-5.
- 17) Limsuwan A, Wanitkul S, Khosithset A, Attanavanich S, Samankatiwat P. Aerosolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease. Int J Cardiol 2008;129:333-8.
- 18) Jang YY, Park HJ. A case of persistent pulmonary hypertension of the newborn: Treatment with inhaled iloprost. Korean J Pediatr 2009;52:1175-80.

= 국 문 초 록 =

Prostacyclin의 안정적 유사체인 iloprost 흡입치료는 최근 성인에서 폐동맥고혈압증의 치료로 널리 사용되며 신생아에서도 다양한 원인의 폐동맥 고혈압증의 치료제로 효과가 보고되고 있다. 이에 저자들은 iNO 치료에 반응이 없는 PPHN으로 진단된 신생아에서 치료적 시도로 iloprost 흡입치료를 시행한 증례를 보고하는 바이다. 이 두 증례에서 흡입성 iloprost는 폐동맥 고혈압이 있는 신생아에서 산소 포화도를 상승시키고 산소화 지수를 호전시켰으며, 심장 초음파상 폐동맥 고혈압증이 회복되어 치료에 효과적이었고, 이에 저자들은 iNO에 불응성인 PPHN 환자에서 또는 iNO를 투여할 수 없는 상황에서 투여해 볼 수 있는 약제로 흡입성 iloprost의 사용을 제안하는 바이다.

중심 단어 : 일로프로스트, 신생아의 지속성 폐동맥 고혈압증, 일산화질소