



Clinical Status of Inhaled Nitric Oxide Treatment in Infants with Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Korea: Post-Marketing Surveillance Results

Jaewook Ha, MD¹, Eun Hee Lee, MD¹, Hyun-Kyung Park, MD, PhD², and Byung Min Choi, MD, PhD¹

¹Department of Pediatrics, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Pediatrics, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Purpose: Inhaled nitric oxide (iNO) is a potent selective pulmonary vasodilator and an important treatment for newborn infants with hypoxic respiratory failure due to persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). The Ministry of Food and Drug Safety of Korea first approved iNO in 2009 for use as a new drug to treat hypoxic respiratory failure with PPHN. A post-marketing surveillance study (PMSS) was conducted to assess the effectiveness and safety of the iNO treatment. We evaluated the clinical status of the iNO treatment currently available in Korea by using the PMSS data.

Methods: We retrospectively reviewed the PMSS data from 22 hospitals in Korea from October 2014 to September 2018. Altogether, 97 infants were enrolled and divided into early response (ER), delayed response (DR), no response (NR), and death groups according to their response to the iNO treatment.

Results: The ER group included 52 infants (53.6%); DR group, 33 (34.0%); NR group, seven (7.2%); and death group, five (5.2%). The iNO treatment was initiated within 14 days after birth at a concentration of 20 ppm. The median treatment duration was 91.5 hours (69.0 to 134.3) in all the infants. Of the infants, 43 (44.3%) received the treatment for >96 hours. Fifty-one infants (52.6%) needed >20 ppm of iNO, and 10 (10.5%) needed a maximum of 80 ppm of iNO. None of the infants had hypermethemoglobinemia or an alarm report of NO₂.

Conclusion: Korean neonatologists reported that a large proportion of the infants with PPHN showed improvement in oxygenation after treatment with the approved iNO. These infants received relatively longer durations and higher concentrations of the iNO treatment than the current recommendations, without any side and adverse effect.

Key Words: Persistent pulmonary hypertension of the newborn; Nitric oxide; Korea

Received: 14 September 2019

Revised: 22 November 2019

Accepted: 12 December 2019

Correspondence to: Byung Min Choi, MD, PhD

Department of Pediatrics, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea

Tel: +82-31-412-6557

Fax: +82-31-405-8591

E-mail: cbmin@korea.ac.kr

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/4.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

흡입 일산화질소(inhaled nitric oxide, iNO)는 전신의 혈관 긴장도(vascular tone)를 감소시키지 않으면서 폐동맥 혈관을 확장시키는 강력한 선택적 혈관확장제이다^{1,2)}. 1992년 신생아에게 적용되어 효과가 있다는 보고^{2,3)}가 있는 후, 저산소증을 동반한 신생아 지속성 폐동맥고혈압(persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN)의 치료로 iNO 요법이 상용되고 있으며, 이에 따라 신생아에서의 iNO 치료 지침도 제시되었다^{4,6)}.

1999년 미국 Food and Drug Administration에서는 만삭아와 후기 미숙아에서, 임상적 소견이나 심장초음파로 확인된 폐동맥고혈압을 동반한 저산소 호흡부전이 있는 경우, 즉 PPHN으로 진단된 경우에 iNO 치료를 승인하였다.

국내에서는 2009년 식품의약품안전처에서 '폐동맥고혈압을 동반한 저산소 호흡부전이 있는 임신나이 34주 이상의 신생아'로 한정하여 치료용 의약품인 iNO와 전용 전달 장치를 승인하였다. 이후 신의료기술평가와 보건복지부의 고시에 의거하여 2015년 1월부터 국내에 도입되어 사용되고 있다. 하지만 아직까지 국내에서는 식품의약품안전처의 승인을 받은 iNO 치료에 대한 유효성 및 안전성에 관한 보고는 없는 실정이다.

본 연구는 iNO 치료를 받은 신생아를 대상으로 유효성 및 안전성을 알아보고자 국내에서 식품의약품안전처 규정에 따라 시행되고 있는 시판 후 사용 성적 조사보고서를 분석하여, 국내에서 실제로 적용되었던 iNO 치료의 진료 행태를 파악하고 국내 허가 사항 및 적용 방법과 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

2014년 10월부터 2018년 9월까지 INOmax (Synex, Seoul, Korea) 흡입용 의약품이 공급된 국내 22개 기관 중에서 다음의 선정 및 제외 기준에 따라 조사표가 회수된 101명을 대상으로 하였다.

사용 성적 조사의 선정 기준은 국내에서 INOmax 흡입용 의약품으로 치료를 받은 환자 중 임신나이 34주 이상의 폐동맥고혈압을 동반하는 저산소 호흡부전 증상을 보여 인공호흡기에 의해 호흡 유지를 하는 경우로, 사용 성적 조사 계약 및 개인정보 활용에 대한 환자의 법정 대리인으로부터 동의서에 서명을 득한 경우를 조사 대상으로 하였다. 제외 기준은 혈액이 오른외지름길 의존성으로 알려졌거나 좌심실 기능장애를 가진 경우로 하였다. 또한 본 연구에서는 선천성 횡격막탈장을 동반한 4명의 환아를 제외하여 총 97명이 연구 대상이 되었다.

사용 성적 조사는 조사 대상자의 인구학적 특성, 본제 투여 전 특성, 본제 투여 상황, 병용 약물 및 치료, 안전성 평가, 유효성 평가 등

을 조사하였다. 본 연구는 사용성적조사표를 취합하여 작성한 것으로, 이 조사표에는 의학적 진단 및 기준에 대해서 명확하고 객관적인 정의가 기술되어 있지 않은 상태에서 조사가 이루어졌다. 이러한 질환에 대한 정의는 조사 기관에서 조사자가 일반적으로 통용되고 있는 정의를 사용하였을 것으로 생각된다.

iNO 치료에 대한 유효성 평가는 치료에 대한 반응 시기를 결정하거나 연구한 보고는 없으나, 본 연구에서는 조기의 반응을 평가하기 위해서 iNO 투여 전과 투여 후 12시간 그리고 후기의 반응을 평가하기 위해서 4일 이내의 산소포화도(SpO₂ 또는 SaO₂) 측정값을 비교하여 산소화 개선 정도를 의료진의 자의적인 판단으로 평가하도록 되어 있다. 즉 산소화 개선 정도를 객관적으로 판단할 수 있는 지표 및 기준이 없이 조사가 이루어졌다.

연구 대상자를 iNO 치료에 대한 반응 평가에 따라 다음과 같은 4개의 군으로 나누어서 비교 분석하였다. (1) 조기반응군: 병원 치료 지침과 진료 상 연구자가 판단하기에 약물치료 후 12시간 이내에 산소화가 개선됨. (2) 지연반응군: 병원 치료 지침과 진료 상 연구자가 판단하기에 약물치료 후 12시간 이후에 산소화가 개선됨. (3) 무반응군: 증상의 정도가 본래의 상태(약물치료 전)과 동일함(4일 이내에 산소포화도의 개선이 없는 경우). (4) 사망군: 반응 평가 여부와 상관없이 사망한 환자군으로 분류하였다.

iNO 치료는 주성분인 일산화질소(NO)가 설정한 투여 용량에 따라 주입되며, 투여 중에 조사 대상자에게 유해한 이산화질소(NO₂)가 과도하게 발생하는지를 확인하기 위해 NO₂ 경보 모니터링 결과를 분석하였다. 또한 iNO 치료 시작 전과 시작 후 8시간과 24시간 그리고 이후로는 매일 그리고 종료 직후에 메트헤모글로빈 농도를 측정하였다.

이상 사례의 발현 여부 및 발생 빈도를 주의하여 관찰, 조사할 목적으로 iNO 치료와 인과관계가 확립되지 않거나 발생 빈도 수가 극히 적은 이상 사례, 예상하지 못한 이상 사례를 비롯하여, 조사 기간 동안 발현된 모든 종류의 이상 사례에 대하여 조사하였다. 이상 사례는 WHO 의약품 부작용 용어집(보건복지부 발행, WHO-ART 092, 2009)으로 분류하였다.

통계학적인 분석은 SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA)를 이용하였다. 범주형 변수들은 백분율 값으로 나타내고 카이제곱검정 및 Fisher 정확검정으로 분석하였다. 연속형 변수들에 대해서는 정규 분포를 하는 항목은 평균값±표준편차로, 정규 분포를 하지 않는 항목은 중앙값(25분위수-75분위수)으로 나타내었고, 분산분석(ANOVA test)으로 분석을 하였다. 유의수준이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미가 있다고 판정하였다.

결과

1. 대상 환아들의 임상적 특징

본 연구에 포함된 환아는 총 97명이었으며, 평균 임신나이는 38.1±1.9주, 평균 출생체중은 3.2±0.5 kg이었으며, 남아는 61명(62.9%) 이었다. 조기반응군은 52명(53.6%), 지연반응군은 33명(34.0%), 무반응군은 7명(7.2%) 그리고 사망군은 5명(5.2%)으로, iNO 치료 후 산소화의 개선을 보인 전체 반응군은 85명(87.6%) 이었다. 각 군 간에서 평균 임신나이, 평균 출생체중, 남아의 비율은 차이가 없었다. 동반 질환으로 신생아 호흡곤란 증후군이 56명(55.4%)으로 가장 많았다. 태변흡인 증후군은 18명(17.7%)이었고 기흉은 8명(7.9%) 이었다(Table 1).

2. 폐동맥고혈압의 진단 방법

폐동맥고혈압을 진단하는 방법으로는 심장초음파 결과만을 이용

한 경우는 64명(66.0%)으로 가장 많았으며, 심장초음파 결과와 임상소견을 같이 이용한 경우는 27명(27.8%)으로 총 91명(93.8%)이 심장초음파 결과를 이용하였다. 심장초음파 결과 없이 임상소견으로 진단한 경우는 6명(6.2%) 이었다. PPHN을 진단하는 방법은 각 군 간에 차이가 없었다(Table 2).

3. iNO 치료 시작일

iNO 치료 시작일은 중앙값 1일(사분 범위, 1-2)이었으며, 조기반응군과 지연반응군은 중앙값 1일(사분 범위, 1-2), 무반응군과 사망군은 중앙값 1일(사분 범위, 1-2)이었고, 각 군 간에 차이가 없었다. 출생 후 일로 정리를 하면, 출생 당일에 치료를 시작한 경우는 18명(18.6%)이었고, 생후 1일째에 52명(53.6%), 생후 2일째 13명(13.4%), 생후 3-7일째 12명(12.4%), 생후 8-14일째는 2명(2.1%)으로 모두 생후 14일 이내에 치료가 시작되었다(Table 3).

Table 1. Clinical and Demographic Characteristics of the Infants

Characteristic	Group by response				Total (n=97)
	ER (n=52)	DR (n=33)	NR (n=7)	Death (n=5)	
Male sex	32 (61.5)	24 (72.7)	4 (57.1)	1 (20.0)	61 (62.9)
Gestational age (wk)	38.0±2.1	38.0±1.6	37.8±2.1	40.2±0.8	38.1±1.9
Birth weight (kg)	3.1±0.6	3.2±0.4	3.1±0.5	3.8±0.6	3.2±0.5
Concomitant disease*					
Respiratory distress syndrome	27 (50.0)	20 (62.5)	6 (66.7)	3 (50.0)	56 (55.4)
Meconium aspiration syndrome	14 (25.9)	2 (6.3)	1 (11.1)	1 (16.7)	18 (17.7)
Pneumothorax	3 (5.6)	4 (12.5)	1 (11.1)	0	8 (7.9)
Pneumonia	1 (1.9)	3 (9.4)	0	0	4 (4.0)
Pulmonary hemorrhage	3 (5.6)	0	0	2 (33.3)	5 (5.0)
Amniotic aspiration	2 (3.7)	3 (9.4)	0	0	5 (5.0)
Lung disease	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.0)
Pulmonary hypoplasia	2 (3.7)	0	0	0	2 (2.0)
Fetal hemorrhage	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.0)
Lung anomaly	0	0	1 (11.1)	0	1 (1.0)

Values are expressed as number (%) or mean±standard deviation.

*Concomitant diseases are duplicated.

Abbreviations: ER, early response; DR, delayed response; NR, no response.

Table 2. Methods of Diagnosis of Pulmonary Hypertension

Variable	Group by response				Total (n=97)
	ER (n=52)	DR (n=33)	NR (n=7)	Death (n=5)	
Echocardiography	32 (61.5)	26 (78.8)	2 (28.6)	4 (80.0)	64 (66.0)
Clinical findings	3 (5.8)	2 (6.1)	1 (14.3)	0	6 (6.2)
Echocardiography with clinical findings	17 (32.7)	5 (15.1)	4 (57.1)	1 (20.0)	27 (27.8)

Values are expressed as number (%). Clinical findings are oxygen saturation gap between pre- and post-ductal saturation by pulse oximetry (SpO₂) and it is admitted for the diagnosis of pulmonary hypertension of newborn, if it is more than 5% to 10%.

Abbreviations: ER, early response; DR, delayed response; NR, no response.

Table 3. Initiation Time and Total Duration of the Inhaled Nitric Oxide Treatment

Variable	Group by response				Total (n=97)
	ER (n=52)	DR (n=33)	NR (n=7)	Death (n=5)	
Age at the initiation of treatment (day after birth)					
Day 0	12 (23.1)	3 (9.1)	3 (42.9)	0	18 (18.5)
Day 1	25 (48.1)	20 (60.6)	4 (57.1)	3 (60.0)	52 (53.6)
Day 2	5 (9.6)	7 (21.2)	0	1 (20.0)	13 (13.4)
Day 3-7	9 (17.3)	3 (9.1)	0	0	12 (12.4)
Day 8-14	1 (1.9)	0	0	1 (20.0)	2 (2.1)
Total duration of treatment					
≤96 hr	83.9 (65.5-102.0)	109.5 (81.0-158.9)	184.8 (22.8-273.5)	89.5 (33.2-91.5)	91.5 (69.0-134.3)
96-144 hr	35 (67.3)	12 (36.3)	3 (42.9)	4 (80.0)	54 (55.7)
6-14 d	11 (21.2)	9 (27.3)	0	0	20 (20.6)
14-28 d	5 (9.6)	10 (30.3)	3 (42.9)	0	18 (18.6)
≥28 d	0	2 (6.1)	1 (14.3)	1 (20.0)	4 (4.1)
≥28 d	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.0)

Values are expressed as number (%) or median (interquartile range).

Abbreviations: ER, early response; DR, delayed response; NR, no response.

Table 4. Maximum Doses of Inhaled Nitric Oxide in All the Groups

Variable	Group by response				Total (n=97)
	ER (n=52)	DR (n=33)	NR (n=7)	Death (n=5)	
20 ppm	37 (71.2)	8 (24.2)	0	1 (20.0)	46 (47.4)
21-39 ppm	7 (13.5)	6 (18.2)	0	0	13 (13.4)
40-59 ppm	5 (9.6)	9 (27.3)	4 (57.1)	1 (20.0)	19 (19.6)
60-79 ppm	2 (3.8)	4 (12.1)	2 (28.6)	1 (20.0)	9 (9.3)
80 ppm	1 (1.9)	6 (18.2)	1 (14.3)	2 (40.0)	10 (10.3)

Values are expressed as number (%).

Abbreviations: ER, early response; DR, delayed response; NR, no response; ppm, parts per million.

4. iNO 치료 기간

iNO 치료 기간은 중앙값 91.5시간(사분 범위, 69.0-134.3)이었으며, 조기반응군은 중앙값 83.9시간(사분 범위, 65.5-102.0), 지연반응군은 중앙값 109.5시간(사분 범위, 81.0-158.9), 무반응군은 중앙값 184.8시간(사분 범위, 22.8-273.5), 그리고 사망군은 중앙값 89.5시간(사분 범위, 33.2-91.5)이었다. iNO 치료 기간이 96시간 이하인 경우가 54명(55.7%)이었으며, 96-144시간은 20명(20.6%), 6-14일은 18명(18.6%), 14-28일은 4명(4.1%) 그리고 28일 이상 1명(1.0%)으로, 96시간 이상 치료받은 경우는 43명(44.3%)이었다. 조기반응군과 지연반응군을 포함한 전체 반응군 85명 중 38명(44.7%)이 96시간 이상의 iNO 치료를 받았다(Table 3).

5. iNO 치료 농도

본 연구 대상 모두에서 iNO 치료는 20 ppm으로 시작을 하였고 iNO 치료에 대한 반응 정도에 따라 iNO 치료 농도는 증감되었다. iNO 치료 농도를 20 ppm 초과하여 사용한 경우는 51명(52.6%)이었으며, 조기반응군 중 15명(28.8%), 지연반응군 중 25명(75.8%), 무

반응군 중 7명(100%) 그리고 사망군 중 4명(80.0%)이었으며, 조기반응군에서 의미 있게 적었다($P<0.001$). 또한 최대허용농도인 80 ppm까지 사용한 경우는 10명(10.3%)이었다. 조기반응군과 지연반응군을 포함한 전체 반응군 85명 중 iNO 치료 농도를 20 ppm을 초과하여 사용한 경우는 40명(47.1%)이었으며 최고 80 ppm까지 사용한 경우도 7명(8.2%)이었다(Table 4).

6. 병용 투여된 심혈관 약제

iNO 치료와 함께 심혈관 약제를 사용한 경우로, 도파민(정맥용)을 사용한 경우는 25명(25.7%), 도부타민(정맥용)은 17명(17.5%), 밀리논(정맥용)은 36명(37.1%), 실데나필(경구용)은 35명(36.1%), 일로프로스트(흡입용)는 12명(12.4%) 그리고 보센탄(경구용)은 8명(8.2%)이었다(Table 5).

7. iNO 치료 후 산소포화도의 변화

조기반응군과 지연반응군에서 iNO 치료를 시작하기 전과 후의 산소포화도 변화는 Figure 1에 제시되었다. 조기반응군에서는 동맥

Table 5. Concomitant Drugs Used for the Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn

Variable	Group by response				Total (n=97)
	ER (n=52)	DR (n=33)	NR (n=7)	Death (n=5)	
Dopamine (IV)	8 (15.4)	11 (33.3)	3 (42.9)	3 (60.0)	25 (25.7)
Dobutamine (IV)	4 (7.7)	7 (21.2)	3 (42.9)	3 (60.0)	17 (17.5)
Milrinone (IV)	16 (30.8)	14 (42.4)	3 (42.9)	3 (60.0)	36 (37.1)
Sildenafil (PO)	12 (23.1)	14 (42.4)	4 (57.1)	5 (100.0)	35 (36.1)
Iloprost (inhalation)	4 (7.7)	5 (15.2)	2 (28.6)	1 (20.0)	12 (12.4)
Bosentan (PO)	3 (5.8)	1 (3.0)	3 (42.9)	1 (20.0)	8 (8.2)

Values are expressed as number (%).

Abbreviations: ER, early response; DR, delayed response; NR, no response; IV, intravenous; PO, per oral.

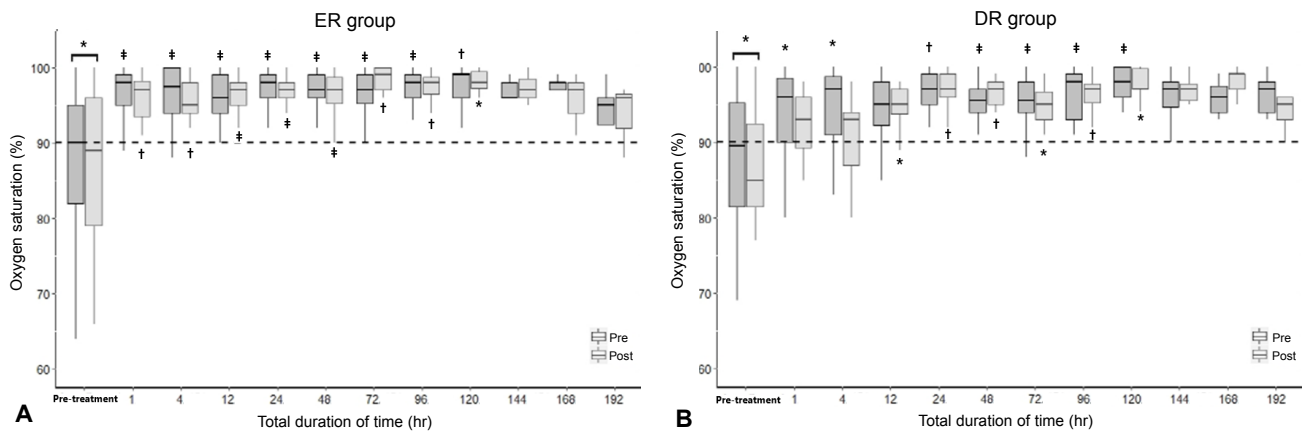


Figure 1. Changes in oxygen saturation after treatment with inhaled nitric oxide in the (A) early response group and (B) delayed response group. * $P < 0.05$; † $P < 0.01$; ‡ $P < 0.001$. Abbreviations: ER, early response; DR, delayed response; pre, pre-ductal saturation; post, post-ductal saturation.

관 전 산소포화도와 동맥관 후 산소포화도 모두 iNO 치료 시작 후 1시간째부터 치료 시작 전에 비해 의미 있게 증가하였다. 또한 iNO 치료를 시작하기 전에 있었던 동맥관 전후의 산소포화도 차이(분리성 청색증)는 치료 시작 후 1시간째부터 없었다(Figure 1A). 지연반응군에서는 동맥관 전 산소포화도는 치료 시작 후 1시간째부터 치료 시작 전에 비해 의미 있게 증가하였으나, 동맥관 후 산소포화도는 치료 시작 후 12시간째부터 치료 시작 전에 비해 의미 있게 증가하였다. iNO 치료를 시작하기 전에 있었던 동맥관 전후의 산소포화도 차이(분리성 청색증)는 치료 시작 후 1시간째부터 없었다(Figure 1B).

8. NO₂ 경보 모니터링 현황

대상 환아 중 유해한 NO₂가 과도하게 발생하여 울리는 NO₂ 경보가 있었던 경우는 없었다.

9. 메트헤모글로빈 농도 현황

iNO 치료 시작 전의 평균 메트헤모글로빈 농도는 1.2%±0.4%이었다. 대상 환아에서 iNO 치료 시작 후 가장 높은 농도를 보였을 때

의 평균 메트헤모글로빈 농도는 1.2%±0.7% 그리고 iNO 치료 종료 직후 농도는 0.8%±0.4%로 의미 있는 차이는 없었다. 메트헤모글로빈 농도가 3% 이상인 경우는 2명(3.2%) 있었으나 5% 이상인 경우는 없었다.

10. 안전성 평가 보고

조사 기간 동안 안전성 평가가 이루어진 89명에서 발현된 이상 사례는 44명(49.4%)에게서 모두 77건으로 나타났으며, 사례로는 경련, 저칼슘혈증, 패혈증, 폐출혈, 대사성알칼리혈증, 감상선기능 저하증, 폐렴, C-반응단백 상승, 메트헤모글로빈혈증, 저혈압, 말초순환장애, 고열, 위장관출혈, 성대부종, 위궤양, 알부민 감소 등으로 다양하게 보고되었다.

이중 중대한 이상 사례 여부는 31명(34.8%)에서 49건으로 조사되었다. 중대한 이상 사례 여부는 사망 사례 5건, 생명 위협 1건, 입원 또는 입원 기간의 연장 8건, 그리고 기타 의학적으로 중요한 상황 34건으로 보고되었다. 하지만 이들 사례에 대한 iNO와의 인과 관계에 대한 보고에서 '확실함' 혹은 '가능함'으로 보고된 경우는 없었으며 모두 '가능성 적음'으로 보고되었다.

고찰

본 연구에서는 사용 성적 조사 과정에서 iNO 치료에 대한 반응 정도를 iNO 치료 전과 치료 후 12시간 혹은 4일 이내의 산소포화도 (SpO₂ 또는 SaO₂) 측정값을 비교하여 산소화 개선 정도를 의료진이 자의적인 판단으로 평가하도록 되어 있었다. 이러한 의료진들의 자의적인 판단으로 분류한 결과, 전체 반응군이 87.6% (조기반응군 53.6%, 지연반응군 34.0%)로 iNO 치료에 대한 반응군의 비율이 매우 높았고 따라서 무반응군의 비율도 매우 낮았다. iNO 치료에 대한 반응 정도를 객관적인 지표 및 기준으로 조사되었던, 지금까지 보고된 연구 결과 보다 상당히 높은 치료 반응 비율이다.

대표적으로 인용되고 있는, PPHN 환자 대상의 대규모 무작위 임상연구들^{7,8)}에서는 iNO 치료에 대해서 60% 정도의 환아에서 반응한다는 보고하고 있다. 최근 코크란 체계적 문헌고찰⁹⁾에서도 약 50%에서 iNO 치료 후에 산소화가 개선되었다고 보고하고 있다. 본 연구에서 기존의 보고에 비해 iNO 치료에 대한 반응률이 높은 이유는 취합된 사용 성적 조사에서 의료진이 자의적으로 iNO 치료 후 산소화 개선 정도를 판단하였기 때문이라고 판단되고, 또한 사용 성적 조사 과정에서 임상적으로 경과가 좋았던 PPHN 환아들이 모집되었을 가능성이 있었다. 따라서 향후 국내에서의 iNO 치료에 대한 반응 정도를 정확히 알기 위해서는 각 기관에서 iNO 치료를 하였던 모든 환아를 대상으로 객관적인 지표와 판정 기준을 이용하여 시행하는 대규모 관찰연구가 필요하겠다. 대표적인 무작위 대조연구에서는 iNO 치료에 대한 반응 정도를 판단하는 객관적인 기준으로 동맥혈산소 분압(pressure of oxygen in arterial blood, PaO₂)이나 산소화 지표(oxygenation index)를 널리 사용하고 있으며, 이를 이용한 치료 반응 판정에 대한 자료를 본 저자들은 종설로 보고한 바가 있다¹⁰⁾.

iNO의 적절한 치료 기간은 아직까지 명확히 정립되어 있지 않다. 한 임상시험 연구⁸⁾에서는 iNO 치료 시작 후 96시간이 지나거나 생후 7일째가 지나면 iNO 치료를 중단하였고, I-NO/PPHN Study Group 연구¹¹⁾와 NINOS Group 연구⁷⁾에서는 14일 이상 치료를 유지하지는 않았다. 캐나다 소아과학회 지침⁶⁾에서는 평균적으로 48-96시간 정도 치료를 유지하고 7일 이상은 하지 않을 것을 권고하고 있다. INOmax 국내 허가 사항(2009년 9월 2일)에 의하면 '치료는 96시간까지 또는 근본적인 산소 섭취 포화도 저하가 해결되고 치료 중단 준비가 된 시점(FiO₂<0.60)까지 지속한다. 이 약의 치료 기간은 다양하지만, 일반적으로 4일 이내이다. 4일째에도 이 약을 중단할 수 없는 경우에는 신중하게 다른 질병에 대한 진단을 해 봐야 한다.'라고 명시되어 있다. 최근 일본에서 조사된 연구¹²⁾에 의하면, 임신나이 34주 이상인 675명의 신생아에게 iNO 치료 기간은 평균 142.9±295.2시간으로 보고하였으며, 본 연구에서도 평균 122.9±111.7시간(중앙값, 91시간)으로 나타났다.

본 조사에서 조기반응군에서는 67.3%의 환아들이 96시간 이내

로 사용되었지만, 나머지 32.7%의 환아에서는 96시간 이상의 치료가 필요하였다. 특히 지연반응군에서는 63.6%의 많은 환아들에서 96시간 이상의 치료가 필요하였다. 일반적으로 iNO 치료 기간은 4일 이내로 사용하도록 권장되고 있지만, 실제로 임상에서는 iNO 치료 기간을 날짜로 제한을 할 수는 없고 환아의 임상적인 중증 지표와 치료 반응 정도를 고려하여 판단할 수 있겠다. 특히 국내에서는 아직도 많은 기관에서 체외막산소화(extra corporeal membrane oxygenation) 치료의 적용이 쉽지 않다는 의료환경이 고려되어야 하겠다. 하지만 장기간의 치료가 필요하였던 경우에 선천적으로 폐의 저형성증 또는 이형성증을 가지고 있는 경우가 있으므로, iNO 치료 기간이 1주일 이상으로 지연될 경우에는 조직학적인 폐형성이상이나 다른 심장 문제와 같은 다른 원인을 고려해보아야 하겠다^{6,13)}.

iNO 치료 농도에 있어서, 본 연구 대상 모두에서 iNO 치료는 20 ppm으로 시작을 하였고 iNO 치료에 대한 반응 정도에 따라 iNO 농도는 증감되었다. iNO 치료 시작 농도 및 치료 반응 정도에 따른 농도 조절에 대해서도 본 저자들은 종설로 보고한 바가 있다¹⁰⁾. 요약해 보면, 적절한 인공환기요법과 적절한 혈액학적 관리에도 불구하고 iNO 치료에 반응을 보이지 않아 산소화의 호전이 없다면, 다른 치료 방법을 고려하기 이전에 iNO 투여 농도를 증량하는 것이 추천되고 있다. 기존에 보고된 무작위 대조연구에서는 iNO 치료 시작 농도인 20 ppm에 반응을 보이지 않을 때 이전 농도의 2배로 증량하는 방법과 10-20 ppm씩 증량을 시키는 다양한 방법들이 사용되어 왔다¹⁰⁾.

iNO 치료로 허용하는 최대 농도도 아직 명확히 규정된 바 없다. iNO 20 ppm보다 80 ppm에서 산소화 향상에 더 효과가 있다는 I-NO/PPHN Study Group 연구¹¹⁾와 iNO 20 ppm의 치료 농도에 반응이 없는 경우에 80 ppm에서도 반응이 없었다고 NINOS Group 연구⁷⁾가 서로 대립된 결과를 보고하였다. 또한, 높은 농도에 대한 이상 반응에 대해서도 iNO 20 ppm 이상으로 치료하였을 때에 메트헤모글로빈(methemoglobin) 생성이 의미 있게 많았다는 연구¹¹⁾와 그렇지 않다는 연구¹⁴⁾가 서로 대립된 결과를 보고하였다. 본 연구에서는 iNO 치료 농도를 20 ppm 초과하여 사용한 경우는 51명(52.6%)이었으며, 최대허용농도인 80 ppm까지 사용한 경우는 10명(10.3%)이었다. 특히 iNO 치료에 대한 반응 정도에 따라 사용된 농도가 높았는데, 지연반응군의 25명(75.8%) 그리고 무반응군과 사망군의 대부분에서 20 ppm을 초과하는 농도가 필요하였다. 하지만 고농도의 iNO 사용으로 인해 NO₂ 경보가 발생하거나 메트헤모글로빈혈증이 보고되지는 않았다. 따라서 국내 의료 현실에서는 환아의 치료 반응 정도에 따라서 iNO를 증가 시켜 볼 수 있겠으나 최대허용농도인 80 ppm 이상의 농도 사용에 대해서는 안전성에 대한 근거가 없으므로 이를 넘겨서는 안 되겠다. 물론 높은 농도로 장시간 iNO를 사용하게 될 때는 이에 대한 부작용으로 NO₂ 생성, 메트헤모글로빈혈증 증가, 출혈시간 연장 등이 나타날 수 있으므로 지속적인 감시와 세심한 주

의가 필요하겠다¹⁵⁾.

결론적으로, 본 연구는 국내에서 임신나이 34 이상의 PPHN 신생아를 대상으로 iNO 치료의 유효성 및 안전성을 알아보려고 하였다. 비록 iNO 치료에 대한 반응 정도를 객관적인 지표 및 기준으로 조사하지는 못했지만, 상당히 많은 환자에서 iNO 치료 후 빠른 산소화의 개선을 보이며 생존할 수 있었다. 또한, iNO 치료에 반응을 보인 전체 반응 군에서, 국내 허가 사항 및 일반적인 적용 지침에 비하여, iNO 사용 기간이 비교적 길었거나 다소 높은 iNO 농도를 사용한 환아들이 절반가량을 차지하고 있었으나, 이들 모두는 생존하였으며 부작용도 발견되지 않았다.

따라서 국내 현재의 의료 환경 그리고 향후 의료 환경의 변화를 고려한 iNO 치료의 임상적 적용 방안에 대한 지침 개발과 이에 대한 추적 조사가 지속되어야 하겠다. 이를 위해서는, 우선 국내에서 iNO 치료에 대한 객관적인 유효성을 확인할 필요가 있으므로, 객관적인 반응 지표와 판정 기준을 이용한 국내 다기관 관찰연구가 선행되어야 하겠다.

ARTICLE INFORMATION

Ethical statement

This study was based on the data of post market surveillance case reports collected from 22 hospitals with the approval from the Ministry of Food and Drug Safety. The case report form was approved by Institutional Review Board of every each hospitals and Informed consent was obtained from patient's parents.

Conflicts of interest

Among the authors, Byung Min Choi, MD, PhD is on advisory doctor to Synex Consulting Ltd. from 19 June 2016 to 19 June 2019 and other authors have no conflict of interest relevant to this article.

Author contributions

Conception or design: J.H., B.M.C.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: J.H., E.H.L., B.M.C.

Drafting the work or revising: E.H.L., H.K.P., B.M.C.

Final approval of the manuscript: E.H.L., H.K.P., B.M.C.

ORCID

Jaewook Ha <https://orcid.org/0000-0001-9063-0820>

Byung Min Choi <https://orcid.org/0000-0003-0931-2353>

Acknowledgments

In this study, we used data collected from the post-marketing surveillance of INOmax inhalation drugs from Synex Consulting Ltd. We greatly appreciate pediatricians at 22 hospitals in Korea for their sincere participation in the post-marketing surveillance and we also thanks Professor Ji Min Sung of Yonsei University for his support in statistical analysis.

REFERENCES

1. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338:1173-4.
2. Roberts JD, Polaner DM, Lang P, Zapol WM. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:818-9.
3. Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, Abman SH. Low-dose inhalation nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 1992;340:819-20.
4. Kinsella JP. Inhaled nitric oxide in the term newborn. *Early Hum Dev* 2008;84:709-16.
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. Peliowski A; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Inhaled nitric oxide use in newborns. *Paediatr Child Health* 2012;17:95-100.
7. 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.
8. 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.
9. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD000399.
10. Lee EH, Choi BM. Clinical application of inhaled nitric oxide therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Neonatal Med* 2015;22:61-70.
11. 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(3 Pt 1):325-34.

12. Rhine WD, Suzuki S, Potenziato JL, Escalante S, Togari H. An analysis of time to improvement in oxygenation in Japanese preterm and late preterm or term neonates with hypoxic respiratory failure and pulmonary hypertension. *Clin Ther* 2019;41:910-9.
13. Goldman AP, Tasker RC, Haworth SG, Sigston PE, Macrae DJ. Four patterns of response to inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1996;98(4 Pt 1):706-13.
14. Guthrie SO, Walsh WF, Auten K, Clark RH. Initial dosing of inhaled nitric oxide in infants with hypoxic respiratory failure. *J Perinatol* 2004;24:290-4.
15. Ahn SY. Prognosis and side effects of inhaled nitric oxide treatment in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Neonatal Med* 2015;22:71-7.