

Mefenamic acid를 이용한 미숙아 동맥관 개존증 치험

영남대학교 의과대학 소아과학교실

이재준, 이영환, 신손문

서 론

동맥관은 태아기에 동맥궁과 폐동맥 사이를 연결하는 태아순환을 위하여 존재하며, 정상만삭아에서는 출생 후 호흡의 개시와 더불어 산소분압의 증가에 의해 폐쇄된다. 그러나 출생 후에도 동맥관이 지속적으로 열려 있는 동맥관 개존증은 저체중 미숙아, 선천성 풍진, 다른 심장 질환아, 그리고 고지대에서 태어난 영아에게서 잘 생긴다. 특히 미숙아에서는 동맥관의 평활근이 프로스타글란딘의 확장 효과에 더욱 예민하여 동맥관이 남아 있는 경우가 흔하여 출생 체중 1000gm이하의 미숙아에서는 33%의 발생 빈도가 보고되고 있으며 이로 인한 심부전증 등은 인공 환기 요법을 더욱 어렵게 하는 원인이 된다.^{1,3)}

미숙아 동맥관 개존증의 치료로는 보존적요법, 약물요법, 수술요법 등이 시행되고 있으며, 약물요법으로는 비스테로이드계 항염증성 약물인 indomethacin이 흔히 사용되었다. 그러나 정맥주사용 제제가 국내에서 생산되지 않으며, 경구용 제제로는 미량(0.1-0.3mg/kg)의 정확한 정량투여가 힘들어 이에 따른 치료 효과 감소와 부적절한 투여가 문제로 제시되었다.⁴⁾

저자들은 영남대학교 의과대학 부속병원 신생아 중환자실에 입원한 미숙아 등 동맥관 개존이 확인된 3례에서 mefenamic acid를 투여하여 동맥관 폐쇄를 유도하였기에 이에 보고하는 바이다.

증 례

환아는 1993년 7월부터 1993년 10월까지 본원 소아과에 입원하여 미숙아 동맥관 개존증이 진단된 3명을 대상으로 mefenamic acid를 2mg/kg로 12시간 간격으로 3회 용량까지 투여하였으며, 이학적 소견, 방사선학적 소견 및 심에코도 검사를 통하여 동맥관 폐쇄를 확인하였다.

증례 1

재태기간 33⁺²주, 1300gm으로 출생한 남아로 출생시 Apgar score는 1분, 5분에 각각 2점, 5점이었고, 출생직 후 자발적인 호흡이 없어 기관내 삽관을 시행하고 마스크를 이용하여 인공환기를 실시한 후 심박동수가 100회 이상 되었으며, 흉부 방사선 촬영 결과 폐용적의 감소, 망상과립상의 폐야와 공기기관지 음영을 보여 신생아 특발성 호흡곤란증후군으로 진단하고 인공환기를 시행하였다. 생후 6일째부터 좌측 쇄골하연 부위 및 흉골 좌측연에서 2도의 수축기 심잡음이 확인되어 동맥관 개존증으로 판단하여, mefenamic acid 2mg/kg을 1회 경구 투여 후 심잡음이 없어짐을 확인하였다.

증례 2

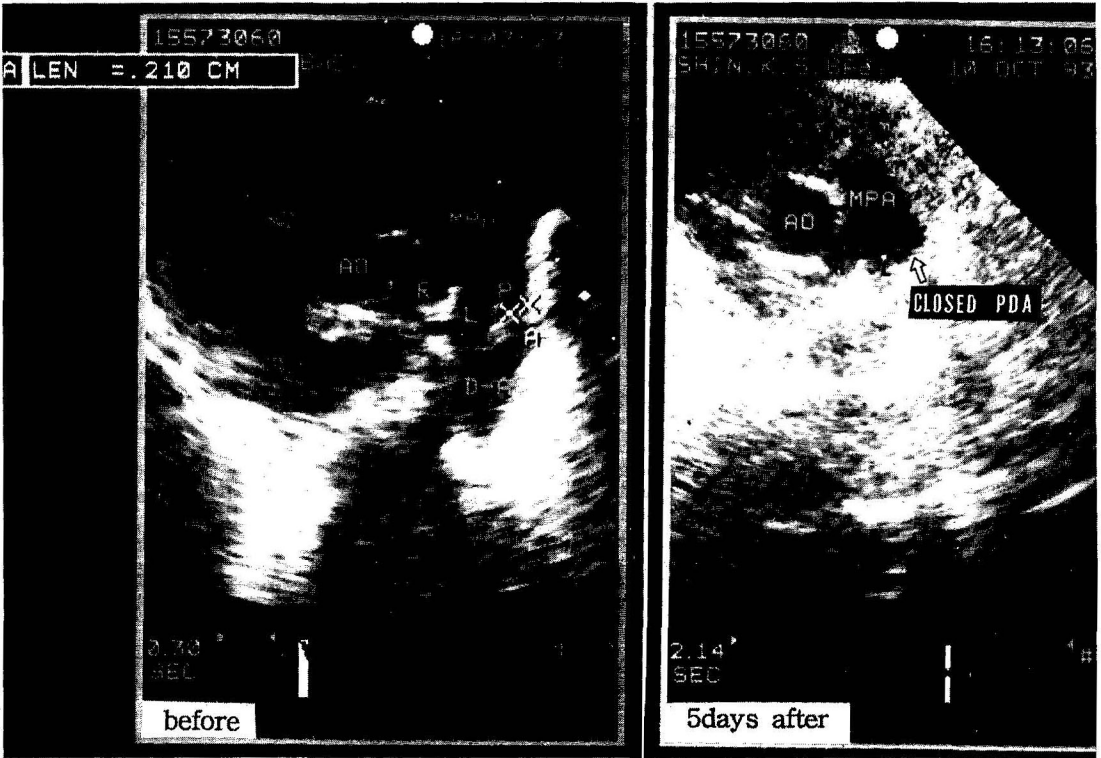


Fig. 1. Comparison of parasternal short axis scans of echocardiograms taken before and five days after administration of mefenamic acid in a premature newborn infant (case 2).

제태기간 35⁺4주, 2245gm으로 출생한 남아로 출생시 Apgar score는 1분, 5분에 각각 9점, 10점이었고, 출생 후 호흡 곤란과 심잡음은 없었으나, 출생2일 후부터 흉골 좌측연에서 수축기 심잡음이 청진되어 심에코도 검사를 실시한 결과 심실 중격 결손증, 심방 중격 결손증과 함께 2mm 직경의 동맥관이 확인되어, mefenamic acid 2mg/kg를 경구 투여하였으며 심잡음이 지속되어 12시간 간격으로 2회 더 투여하고 5일 뒤 시행한 심에코도 검사상에서 동맥관의 폐쇄를 확인하였다 (그림 1).

증례 3

제태기간 35⁺2주, 1660gm으로 출생한 쌍생아중 첫째 남아로 출생시 Apgar score는 1분, 5분에 각각

9점, 10점이었고, 생후 2일째부터 흉골 좌측연을 따라 지속성 심잡음이 청진되고, 대퇴동맥 부위에서 박동성 맥박이 촉진되어 동맥관 개존증을 의심하고, 심에코도 검사를 시행한 결과 심실 중격 결손증, 심방 중격 결손증 및 직경 2mm의 동맥관이 확인되어 mefenamic acid 2mg/kg를 경구로 12시간 간격으로 3회 투여하여 생후 8일째 시행한 심에코도 검사상 동맥관의 폐쇄를 확인하였다.

3명의 환자중 1명은 임상적 증상으로 동맥관 개존증의 진단과 폐쇄를 확인할 수 있었고, 다른 2명에서는 여러가지 선천성 심장 질환이 동반되어 임상 증상과 심에코도 검사로서 진단과 치료 확인을 하였다(표 1).

고 찰

	Case 1	Case 2	Case 3
Sex	M	M	M
Birth weight	1300 gm	2245 gm	1660 gm
Gestational age	33 ⁺² wks	35 ⁺⁴ wks	35 ⁺² wks
Age at diagnosis and treatment	6 days	2 days	2 days
Associated disease	RDS	ASD, VSD single umbilical a. pul. hypertension	VSD ASD TR
Echocardiographic finding	not performed	PDA (2mm in size)	PDA (2mm in size)
Mefenamic acid dosage	2 mg/kgx1	2 mg/kgx3 q 12hrs	2 mg/kgx3 q 12hrs

Table 1. Summary of clinical characteristics of three premature infants with PDA treated with mefenamic acid

동맥관의 생리적인 폐쇄는 출생 후 호흡의 시작과 함께 동맥내 산소 분압의 증가에 의해 유발된다. 동맥관의 폐쇄에는 호르몬 및 신경계 등 여러 인자가 영향을 미치는 것으로 알려져 있으나 산소농도의 증가가 가장 중요한 인자로 알려져 있다. 산소 분압의 증가로 인한 동맥관 평활근의 수축이 직접적으로 동맥관 내막의 두께를 증가시키면서 동맥관의 폐쇄를 유발하게 된다. 동맥내 산소 분압이 동맥관의 평활근에 작용하는 정확한 생화학적 기전은 알려져 있지 않지만 미숙아에서 보다 만삭아에서 산소의 동맥관 폐쇄 효과가 더욱 현저하다. 이는 국소적으로 생성되는 프로스타글란딘에 대한 혈관의 반응도의 발달에 기인한다고 본다. 즉 미숙아 동맥관의 평활근은 프로스타글란딘의 혈관 확장 효과에 더욱 예민하다. 이것이 미숙아에서 동맥관 개존의 빈도를 높이는 원인일 수 있다.⁶⁾

정상 만삭아에서는 출생 후 프로스타글란딘에 대한 동맥관의 반응성이 없으므로 일단 수축하고 나면 다시 열리지게 되는 것을 방지하게 된다. 만삭아에서의 동맥관 개존증은 혈관 구조 이상에 의해서, 미숙아에서는 정상 해부학적 구조를 가지지만 동맥관의 발달상의 특성에 의해 발생된다.^{6,7)} 따라서 미숙아에서는 재태 연령이 어릴수록 폐쇄된

후에 다시 동맥관이 열리게 되는 경우가 많다. 이는 미숙아에서는 동맥관이 프로스타글란딘에 대해 지속적으로 반응하기 때문이며 이를 이용하여 프로스타글란딘의 생성을 억제하는 약제의 투여가 미숙아에서의 동맥관 개존증의 치료로 시도되게 되었다.⁶⁾

미숙아에서의 동맥관 개존증의 빈도는 출생체중이 작을수록 높아 출생 체중 1500-1750그램인 경우 7퍼센트이나 1000그램 미만인 경우 42퍼센트나 된다.⁸⁾

미숙아 외에도 동맥관 개존증의 발생 빈도를 높이는 경우는 유리질막증이 있는 경우나 신생아가사, 저산소증 등이 있는 경우를 들 수 있고 수액 요법시 수액이 많이 투여된 경우나 빈혈이 있는 경우 발생 빈도나 동맥관을 통한 단락의 양이 많아지는 것으로 알려져 있다.

동맥관 개존증의 근본적인 치료는 동맥관의 결찰을 시행하는 것이다. 그러나 수술적 치료를 시행하기에 앞서 보존적인 방법으로 수액의 제한, 이뇨제 투여, 디지탈리스 투여 등을 시도하게 된다. 이뇨제로는 thiazide계 이뇨제를 권하고 있고, 흔히 사용되는 이뇨제인 furosemide는 프로스타글란딘의 유리를 증가시켜 오히려 동맥관의 확장을

유발하게 되므로 피하도록 되어 있다.⁹⁾

위의 보존적 치료외에 미숙아에서는 동맥관 개존이 발생하는 기전이 동맥관의 이상보다는 프로스타글란딘에 대한 반응으로 보기때문에 그 치료로 프로스타글란딘 합성 효소 억제제인 indomethacin 등의 약제가 임상에 시도되게 되었다. Indomethacin은 arachidonic acid로 부터 프로스타글란딘 E₂가 생성되는 과정을 억제하는 약제로서 경구 및 정맥으로 투여가 가능하며 투여용량 및 방법도 여러 가지가 시도되었다. 인도메타신을 투여시 동맥관의 자연 폐쇄에 의한 동맥관 폐쇄율 20-30%에 비해 60-90% 정도의 폐쇄율을 나타내어 매우 성공적으로 알려져 있다. 따라서 미숙아에서의 동맥관 개존증이 혈액학적으로 문제가 될 때에는 수술에 앞서 indomethacin의 투여가 시도되었다.^{6, 10, 11)} 그러나 indomethacin에 의한 부작용으로 일시적인 소변량의 감소, 위장관계 출혈 등이 알려져 있어 패혈증, 괴사성 장염이 의심되거나 출혈성 소인이 있거나 신장 기능에 장애가 있을 때에는 금기로 되어 있다.^{12, 13)}

더구나 국내에는 정맥으로 투여할 수 있는 약제는 생산되지 않고 대부분 경구로 투여하게 되나 경구용 인도메타신은 주사용 증류수에 잘 용해되지 않고 미숙아에게 투여할 양이 체중 kg당 0.2mg으로 매우 소량이므로 환아에게 정확한 용량을 투여하는 것이 어렵다.

최근 같은 계열의 비스테로이드계 항염제로서 mefenamic acid를 indomethacin 대신에 투여하여 미숙아에서의 동맥관 폐쇄에 효과적이었다는 보고가 나오고 있다.¹⁴⁻¹⁶⁾

Mefenamic acid는 arachidonic acid가 프로스타글란딘 E₂로 전환되는 데 필요한 cyclo-oxygenase를 억제하는 작용을 가지며 작용기전은 정확히 밝혀지지는 않았으나, 프로스타글란딘 E₂ 생성 억제와 프로스타글란딘 E₂의 접착부위 단백질 차단으로 더 강력한 효과가 있다. 그러나 부작용은 indomethacin에 비해 위장관 장애나, 용혈성 빈혈, 무과립성 세포증, 일시적인 간-신장이상 등이 더 드물게 나타난다. 또한 mefenamic acid는 현탁액으로 제조되어 시판되므로 미숙아에게 체중 kg당

2mg을 투여할 경우 정확한 양을 투여할 수 있다. 투여 후 2시간내에 최고 혈중농도에 도달하며 3-4시간의 반감기를 갖는다. indomethacin과 비슷한 부작용을 가지나 발생 빈도는 드물다. 실제 미숙아에서 체중 kg당 2mg의 용량으로 12시간 간격으로 3회 투여시 수유 장애 및 구토를 보인 경우가 있을 뿐 다른 부작용은 없었다고 보고되었고 동맥관 폐쇄의 효과도 더욱 좋은 것으로 밝혀졌다.¹⁴⁾

저자들이 경험한 본 증례에서도 동맥관의 폐쇄에 성공적이었으나 indomethacin 대신 mefenamic acid를 사용하는 것이 치료에 더 도움이 되는지를 알기 위해서는 향후 많은 증례에 대한 indomethacin과 mefenamic acid의 투여 효과가 비교 연구되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

미숙아 동맥관 개존증에 대한 약물 치료로서 mefenamic acid는 널리 사용되고 있는 indomethacin과 같이 효과적으로 생각되며, 더 많은 연구를 통해 치료 효과에 대해 indomethacin과의 비교 분석이 이루어 진다면, 부작용이 경미하고 정확한 정량 사용이 가능하기 때문에, indomethacin대신 미숙아 동맥관 개존증 치료제로 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Mellander M, Leheup B, Lindstrom DP, Palme C, Graham TP Jr, Stahlman MT, Cotton RB : Recurrence of symptomatic patent ductus arteriosus in extremely premature infants, treated with indomethacin. J Pediatr 105 : 138-143, 1984
2. Robertson NRC : Textbook of neonatology. 2nd ed, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1992, pp 574-603
3. Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME : Di-

- seases of the newborn. 6th ed, W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1991, pp. 563-570
4. McCarthy J, Juris A, Zies L, Ferrero F, Kainer C, Garcia O, Tamer D, Ferrer P, Celband H : Failure of Indomethacin to close the ductus arteriosus. *Pediatr Res* 11 : 395, 1977
 5. Clyman RI : Ductus arteriosus : current theories of prenatal and postnatal regulation. *Semin Perinatol* 11 : 64-71, 1987
 6. Barst RJ, Gersony WM : The pharmacological treatment of patent ductus arteriosus : a review of the evidence. *Drugs* 38 : 249-266, 1989
 7. Gittenberger de Groot AC : Patent ductus arteriosus : most probably a primary congenital malformation. *Br Heart J* 6 : 610-618, 1977
 8. 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
 9. Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Locke JE : Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 308 : 743-748, 1983
 10. Rudd P, Montanez P, Hallidie-Smith K, Silverman M : Indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in very low birthweight infants : double blind trial. *Arch Dis Child* 58 : 267-270, 1983
 11. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nada AS : Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus : results of a national collaborative study. *J Pediatr* 102 : 895-906, 1983
 12. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH : Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 295 : 530-533, 1976
 13. Insel PA : Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents : drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. in Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P : *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed, Pergamon Press, New York, 1990, pp. 659-663.
 14. Sakhalkar VS, Merchant RH : Therapy of symptomatic patent ductus arteriosus in preterms using mefenamic acid and indomethacin. *Indian Pediatr* 29 : 313-318, 1992
 15. Shimada S, Kotaro O, Fujjwara T, Konishi M, Natamura K : Hemodynamic change in infants with RDS following surfactant therapy. *Pediatr Res* 20 : 371A, 1986
 16. Shimada S, Raju T, Bhat R : Early PDA ligation in surfactant treated animal with hyaline membrane disease dose not improve pulmonary function. *Pediatr Res* 21 : 466A, 1987

- Abstract -

Treatment of PDA in Premature Newborns with Mefenamic Acid

Jae Joon Lee, Young Hwan Lee, Son Moon Shin

*Department of Pediatrics
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

This study was conducted to examine the effect of mefenamic acid for treatment of PDA in premature newborns. Ductus arteriosus is reopened by locally produced prostaglandin E₂ in a premature newborn during hypoxia. Mefenamic acid is one of non-steroidal antiinflammatory drugs acting by inhibition of cyclo-oxygenase in the prostaglandin synthesis pathway. For three premature newborns with PDA, we administered mefenamic acid and evaluated them with echocardiography to study the effect of mefenmic acid for closure of PDA. In all three babies, ductus arteriosus was closed successfully.

We feel that mefenamic acid is safe and effective medication for treatment of PDA in premature newborns, but further study need to be conducted with larger numbers of cases to confirm this effect.

Key Words : Patent ductus arteriosus, Mefenamic acid