

## 호흡곤란 증후군 미숙아에서 혈중 L-arginine 농도와 Oxygenation Index 및 폐동맥압과의 관계

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

정경아 · 이순주 · 성인경 · 전정식

### Plasma L-Arginine Concentration, Oxygenation Index and Pulmonary Artery Pressure in Premature Infants with Respiratory Distress Syndrome

Kyong Ah Jeong, M.D., Soon Ju Lee, M.D.  
In Kyung Sung, M.D. and Chung Sik Chun, M.D.

*Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

**Purpose :** This study was performed to observe the relationship of plasma L-arginine level and the severity of disease and pulmonary artery pressure in respiratory distress syndrome of premature infants.

**Methods :** Peripheral blood samples were obtained at 1st, 3rd and 7th day from 21 premature infants with respiratory distress syndrome to analyze the L-arginine concentration. Oxygenation index (OI), an indicator of the severity of the disease, was calculated at the same time of the blood sampling. And pulmonary artery pressure was measured by Doppler echocardiography at each period. Plasma L-arginine level, OI and right ventricular systolic time interval(RVSTI) were analyzed.

**Results :** Plasma L-arginine concentration of the 1st day was lower than 3rd and 7th day. OI and RVSTI were significantly correlated with each other( $r=0.772, P<0.01$ ). Plasma L-arginine level was correlated with oxygenation index( $r=-0.346, P<0.01$ ) and RVSTI( $r=-0.416, P<0.01$ ).

**Conclusion :** Plasma L-arginine level was lowest in the 1st day during the study period. Plasma L-arginine concentration correlated significantly with the severity of respiratory distress syndrome and pulmonary artery pressure in premature infants. (*J Korean Pediatr Soc 2003;46:1207-1211*)

**Key Words :** RDS, L-arginine, Oxygenation index, Pulmonary artery pressure

### 서 론

신생아 호흡곤란 증후군(respiratory distress syndrome, RDS)은 신생아 사망의 주요 원인이 되며 주로 미숙아에서 발생하고 출생 직후부터 진행되는 호흡부전으로 인하여 인공 환기요법과 집중치료를 필요로 하는 중증 질환이다. 이 질환이 심하면 폐동맥 고혈압이 동반되어 더욱 치명적인 임상경과를 나타내게 된다<sup>1)</sup>. Nitric oxide(NO)는 내피세포, 혈관의 평활근 세포, 혈소판 등 인체 내의 여러 세포에서 생산되는 화학물질로서<sup>2)</sup> 폐혈관

을 확장시킴으로써 폐혈관 저항을 감소시켜서<sup>3)</sup> 폐에서의 환기-순환 부조화 상태의 개선을 유도하고 혈액의 산소 포화도를 증가시키는 작용을 한다.

한편 NO 합성에 필요한 전구물질인 L-arginine의 결핍은 폐동맥 고혈압과 연관성이 있다는 사실이 보고된 바 있다<sup>4-6)</sup>. 그러나 호흡곤란 증후군이 있는 미숙아에서 폐동맥압의 변화와 연관된 NO 대사상태를 알 수 있는 직접적인 방법은 없으며, L-arginine의 혈중 농도의 변화나 소변으로 배설되는 nitrite와 nitrate를 측정함으로써 간접적으로 추정할 수 있다. 이에 저자는 호흡곤란 증후군을 가진 미숙아에서 폐동맥압 및 혈중 L-arginine 농도가 질병의 중등도에 따라 어떤 연관성이 있는지 알아보고자 하였다.

본 논문은 2003년도 가톨릭의과대학교 연구논문 보조비의 지원에 의해 진행되었음.

접수 : 2003년 8월 18일, 승인 : 2003년 10월 8일

책임저자 : 이순주, 가톨릭의대 성모병원 소아과

Tel : 02)3779-1207 Fax : 02)783-2589

E-mail : sunjulee@catholic.ac.kr

**대상 및 방법**

**1. 대상**

2002년 3월부터 2003년 2월까지 가톨릭의대 성모병원에서 출생한 제태기간 37주 미만인 미숙아 중 호흡곤란 증후군으로 진단되어 인공 환기요법과 폐표면 활성제를 투여 받은 환자 21명 (남아 14명, 여아 7명)을 대상으로 하였다. 제태기간은 산모의 LMP, 산전 초음파 및 Ballard scoring system으로 산정 하였으며 선천성 기형이나 간 기능이상 증거(ALT 증가가 정상 상한치의 3배 이상, 직접 고빌리루빈혈증 등)가 있거나, 선천성 대사이상 질환, 교환수혈의 병력이 있는 경우는 대상에서 제외하였다.

**2. 방법**

대상아의 출생체중, 제태기간, 1분과 5분 Apgar 점수 및 제대혈 가스분석 결과를 조사하고 동맥관개존, 뇌실 내 출혈, 폐혈증, 기관지 폐 이형성 등의 합병증 여부와 산소투여, 인공 환기요법 및 입원 기간을 조사하였다.

대상아들이 임상적 소견과 흉부 X-선 소견 등으로 호흡곤란 증후군으로 진단된 후 제 1병일, 제 3병일, 제 7병일에 각각 말초 혈액을 채취하였는데 대상아들이 수혈을 받은 경우에는 수혈이 끝나고 최소 12시간 이상 경과한 후에 혈액을 채취하였다. 혈액은 즉시 혈청 분리하여 L-arginine의 농도와 아미노산 농도를 정량 분석할 때까지 냉동 보관하였다. 혈중 L-arginine과 아미노산 농도는 고속 액체 크로마토그래피를 이용하여 측정하였다.

각 채혈 시기에 맞추어 도플러 심초음파(Hewlett Packard Sonos 5500, Andover, USA)를 이용하여 right ventricular systolic time interval(RVSTI)을 구하여 이를 폐동맥압의 지표로 삼았다.

아래의 공식에 의하여 oxygenation index(OI)를 산출한 후 호흡곤란 증후군의 중증도 판정 기준으로 삼았는데 OI가 클수록 질병이 심한 것을 나타낸다.

$$OI = FiO_2 \times \text{mean airway pressure}(\text{cm H}_2\text{O}) / PaO_2(\text{torr})$$

**3. 통계분석**

모든 측정치들은 평균±표준편차로 나타내었고 통계적 검정은 Mann-Whitney U Test와 Spearman Rank Correlation Test를 이용하여 분석하였으며, 모든 검정에서 통계적 유의 수준은 P<0.05로 하였다.

**결 과**

**1. 임상적 특성**

총 21명의 호흡곤란 증후군 미숙아들이 본 연구에 포함되었

고 이 중 합병증으로 인하여 사망한 예는 없었다. 대상아들의 임상적 특성은 Table 1에서와 같았다.

**2. OI, RVSTI 및 혈중 L-arginine 농도**

호흡곤란 증후군의 질병 일수 경과에 따른 각 측정치의 변화는 Table 2에서와 같았다. OI는 제 1병일에 가장 크고 이후 제 3병일에 급격히 감소되었다가(P<0.05), 다시 제 7병일에는 제 3병일에 비하여 더 감소하는 경향을 보였으며 이 기간의 변화는 통계적으로 유의하였다(P<0.05). RVSTI는 제 1병일에 가장 크고 이후 제 3병일에 감소되었다가 다시 제 7병일에는 더욱 감소되었다(P<0.05). 혈중 L-arginine 농도는 제 1병일에 가장 낮았고 제 3병일에는 제 1병일에 비하여 유의하게 증가되었고, 다시

**Table 1.** Clinical Characteristics of 21 Premature Infants with RDS

Characteristics	Data
Birth weight (kg)	1.73±0.55
Gestational age (weeks)	30±2
Apgar score, 1 min.	5±1
5 min.	6±1
Cord blood pH (mmol/L)	7.25±0.08
Cord blood BE (mol/L)	-6.4±3.6
PDA (%)	16(76)
IVH, grade II-IV (%)	8(38)
Sepsis (%)	4(19)
BPD (%)	5(24)
Days of oxygen administration	17±16
Days of assisted ventilation	8±9
Days of hospital stay	43±16

Data given as mean±SD

Abbreviations : BE, base excess; PDA, patent ductus arteriosus; IVH, intraventricular hemorrhage; BPD, bronchopulmonary dysplasia

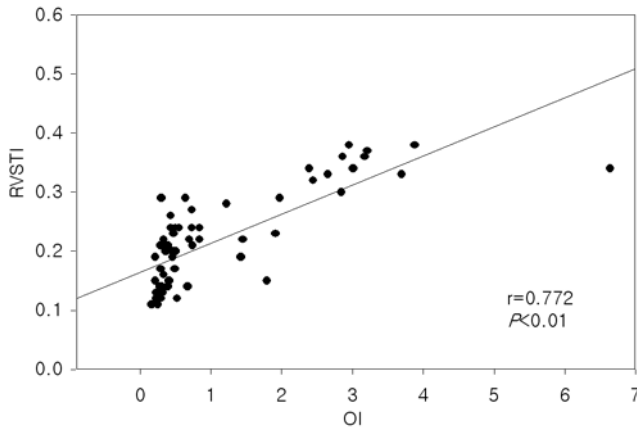
**Table 2.** Oxygenation Indices, RVSTI and Plasma L-arginine Levels in 21 Premature Infants with RDS

	Day 1	Day 3	Day 7
Oxygenation index	2.21±1.58	0.68±0.51*	0.37±0.29 <sup>†, ‡</sup>
RVSTI	0.29±0.09	0.21±0.02*	0.15±0.01 <sup>†, ‡</sup>
Plasma L-arginine level (μmol/L)	87±36	113±42*	149±47 <sup>†, ‡</sup>
Plasma total a.a. level (mmol/L)	17.1±4.4	13.5±3.8*	14.7±5.2
Intake, Sodium (mEq/kg/day)	2.1±0.2	2.4±0.2*	2.8±0.2 <sup>†, ‡</sup>
Intake, nonprotein energy (Kcal/kg/day)	31.4±4.7	38.0±5.8*	48.6±7.7 <sup>†, ‡</sup>

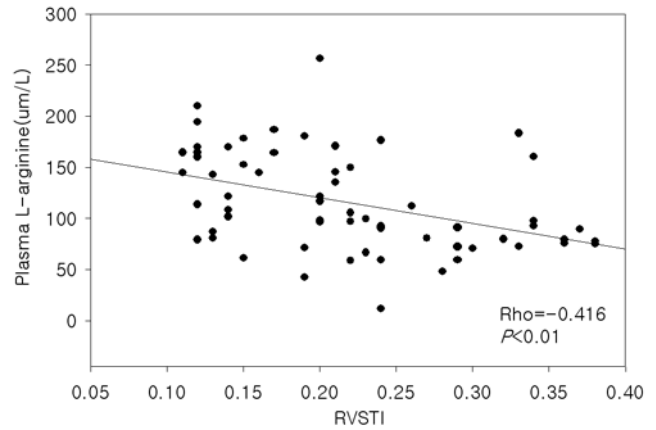
Values are given as the mean±SD

Abbreviations : RVSTI, right ventricular systolic time interval; a.a., amino acid

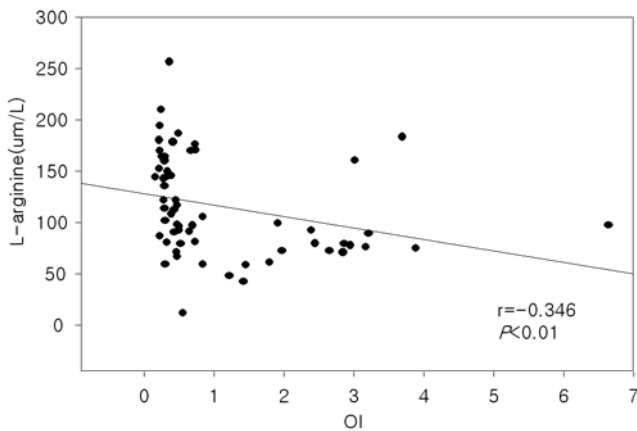
\*P<0.05, day 3 vs. day 1, †P<0.05, day 7 vs. day 1, ‡P<0.05, day 7 vs. day 3



**Fig. 1.** Correlation between oxygenation index and right ventricular systolic time interval(RVSTI) in premature infants with respiratory distress syndrome.



**Fig. 3.** Correlation between RVSTI and plasma L-arginine level in premature infants with respiratory distress syndrome.



**Fig. 2.** Correlation between oxygenation index and plasma L-arginine level in premature infants with respiratory distress syndrome.

제 7병일에는 더욱 높아졌다( $P<0.05$ ). 반면 혈중 총 아미노산 농도는 제 1병일에 비하여 제 3병일에 감소되었다가( $P<0.05$ ) 이후 제 7병일에 다시 증가되었으나 이 기간의 변화는 통계적 의의가 없었다. Sodium과 비단백성 칼로리의 섭취량은 생후 일수가 경과함에 따라 유의하게 증가되었다( $P<0.05$ ).

RVSTI는 OI와 유의한 상관관계를 보여 OI가 커짐에 따라 RVSTI도 증가되었다( $r=0.772, P<0.01$ )(Fig. 1).

### 3. OI 및 RVSTI와 혈중 L-arginine 농도의 상관관계

OI 및 RVSTI와 혈중 L-arginine 농도의 관계는 Fig. 2, 3에서와 같았다. OI가 클수록 혈중 L-arginine 농도는 낮았고( $r=-0.346, P<0.01$ )(Fig. 2), RVSTI가 클수록 혈중 L-arginine 농도는 낮았다( $r=-0.416, P<0.01$ )(Fig. 3).

## 고 찰

미숙아의 RDS는 출생 직후부터 진행되는 호흡부전으로 인하여 인공 환기요법과 집중치료를 필요로 하는 중증 질환으로 미숙아 사망 및 이환의 중요한 원인이 되고 있다. 특히 심한 호흡곤란 증후군에 폐동맥 고혈압이 동반되면 더욱 치명적인 임상 경과를 보인다<sup>1)</sup>. 따라서 폐동맥 고혈압에 대한 적절한 치료는 미숙아 호흡곤란 증후군의 예후를 결정지을 수 있기 때문에 임상에서 폐동맥압을 낮추어 폐의 환기-순환 상태를 호전시키려는 시도가 계속되어 왔다.

한편 선택적으로 폐동맥을 확장시킴으로써 폐동맥압을 낮추는 NO는 체내 여러 조직에서 합성되는데 이때 전구물질로 L-arginine이 필요하다<sup>3)</sup>.

체내 L-arginine의 결핍은 폐동맥 고혈압과 연관이 있는데<sup>4-6)</sup>, NO의 합성에 필요한 L-arginine이 많이 소모됨으로써 나타나는 현상으로 설명되기도 한다. 실제로 신생아에서 지속적인 폐동맥 고혈압이 있으면 혈중 L-arginine 농도가 감소되며, 심한 호흡곤란 증후군이 있는 신생아에서 혈중 L-arginine의 농도가 감소된다는 보고도 있었으나<sup>7)</sup> 미숙아에서 호흡곤란 증후군의 심한 정도와 폐동맥압 및 혈중 L-arginine 농도의 변화가 서로 어떤 연관이 있는지에 대한 연구는 아직 없었다.

중증 호흡곤란 증후군 미숙아에서 폐동맥 고혈압이 동반된 경우 외부에서 특수 장비를 이용한 NO 흡입요법을 시행함으로써 폐동맥압을 낮추고, 폐의 환기-순환 상태를 호전시킬 수 있다<sup>8,9)</sup>. 그러나 임상에서 실제 NO 흡입요법을 적용하기는 어려움이 많기 때문에 아직 널리 이용되고 있지는 못한 실정이다. 최근 L-arginine을 정맥내로 주입하여 폐동맥압을 낮추려는 시도가 있으나 연구자에 따라 그 효과가 다르게 보고되고 있으며<sup>10-13)</sup>, 더구나 신생아에서 L-arginine과 인체 내 NO 대사에 대하여 완전히 알려지지 않았기 때문에 임상 적용은 불가능한 실정이다. 이에 저자들은 폐동맥 고혈압을 동반할 수 있는 미숙아 호흡곤

란 증후군에서 질병의 중증도 및 폐동맥압과 혈중 L-arginine 농도의 변화간에 어떤 상관성이 있는지 알아보면 임상에서 폐동맥 고혈압의 치료에 L-arginine을 이용하는데 도움이 될 것으로 생각되어 본 연구를 시행하였다.

저자들의 연구에서 OI는 제 1병일에 가장 크고, 이후 급격히 감소하여 제 7병일까지 계속 감소되었으며 같은 시기에 심초음파로 측정된 RVSTI도 제 1병일에 가장 크고, 이후 제 7병일까지 계속 감소되었다. 제 1병일의 혈중 L-arginine 농도는 가장 낮았고 이후 증가하여 제 3병일에 제 1병일 보다 높았던 저자들의 연구 결과는 Rivera 등<sup>14)</sup>의 소견과 일치하였다. 이번 연구에 포함되지는 않았으나 호흡곤란 증후군이 없던 정상 미숙아의 생후 1일의 혈중 L-arginine 농도 150  $\mu\text{mol/L}$ <sup>15)</sup>와 비교했을 때 호흡곤란 증후군이 있던 저자들의 연구 대상 미숙아의 혈중 L-arginine 농도는 낮았다. 이는 Zamora 등<sup>7)</sup>이 호흡곤란 증후군이 있는 미숙아의 혈중 L-arginine 농도는 호흡곤란 증후군이 없는 미숙아보다 낮다고 한 것과 같은 소견이었다. 혈중 L-arginine과 같은 시기에 측정된 혈중 총 아미노산 농도는 제 1병일 보다 제 3병일에 낮았고 이후 제 7병일에 약간 다시 증가하였으나 통계적 유의성은 없었다.

호흡곤란 증후군의 심한 정도와 폐동맥 고혈압의 관계를 알아보기 위하여 OI와 도플러 심초음파로 측정된 RVSTI를 분석한 저자들의 연구에서 OI가 클수록 RVSTI가 통계적으로 유의하게 증가하는 것으로 나타났으며 이는 Zamora 등<sup>7)</sup>의 소견과 일치하는 것이었다. 호흡곤란 증후군이 심할수록 OI가 커지는데 저자들의 연구에서 OI가 클수록 혈중 L-arginine 농도가 통계적으로 유의하게 낮아지는 것으로 나타났다.

또한 저자들의 연구에서 RVSTI와 혈중 L-arginine 농도는 유의한 상관관계를 보였는데 RVSTI가 증가하면 혈중 L-arginine 농도는 감소하였다. 즉, 폐동맥압이 높을수록 혈중 L-arginine의 농도는 감소되었다.

미숙아에서 호흡곤란 증후군에 폐동맥 고혈압이 동반되면 더욱 중증의 임상경과를 밟게 되므로 최근 폐동맥압을 낮추기 위하여 전신 부작용 없이 선택적으로 폐혈관을 이완시킬 수 있는 효과가 입증된 NO를 신생아의 기도를 통하여 외부에서 흡입시킴으로써 폐동맥 고혈압증을 개선시키는 치료법이 이용되고 있다<sup>9, 16-19)</sup>. 그러나 NO gas의 흡입치료를 위해서는 별도의 장치와 관리 및 인원이 필요하여 널리 쓰이기에 어려움이 있다.

몇몇 연구에서 NO 흡입요법 대신 간단히 정맥 내로 투여가 가능한 L-arginine을 이용하여 폐동맥 고혈압을 치료하려는 시도가 있어 왔다<sup>10-13)</sup>. 그러나 호흡곤란 증후군 미숙아에서 폐동맥압의 변화와 혈중 L-arginine 농도가 어떤 연관성이 있는지에 대한 연구가 없어 아직 미숙아 호흡곤란 증후군의 치료에 L-arginine을 응용할 수 있는 단계는 아니다. 향후 미숙아 호흡곤란 증후군에 병발되는 폐동맥 고혈압의 발생 및 임상 경과에 관련된 L-arginine의 역할이 확실하게 밝혀진다면 임상에서 신생아 폐동맥 고혈압의 치료에 이를 응용할 수 있게 될 것으로 기대된다.

저자들의 관찰에서 호흡곤란 증후군이 있는 미숙아는 질병의 급성기에 혈중 L-arginine 농도가 낮고, 호흡곤란 증후군이 심하고, 폐동맥압이 높을수록 혈중 L-arginine 농도가 낮게 나타난 결과로 보아 호흡곤란 증후군이 있는 미숙아에서의 혈중 L-arginine 농도 변화에 주목할 필요가 있으며 향후 이 질환의 임상경과와 관련된 L-arginine 대사에 관한 연구가 더 필요할 것으로 사료되는 바이다.

**요 약**

**목 적 :** RDS가 있는 미숙아에서 질병의 심한 정도와 폐동맥압 및 혈중 L-arginine 농도와는 어떤 연관이 있는지 알아보고자 하였다.

**방 법 :** RDS로 인공 환기요법을 시행 받은 재태기간 37주 미만 미숙아 21명을 대상으로 하여 제 1병일, 제 3병일, 제 7병일에 혈액을 채취하여 혈중 L-arginine 농도를 측정하였다. 혈액 채취와 동일한 시기에 호흡곤란 증후군의 중증도를 나타내는 지수로서 OI를 산출하였고, 도플러 심초음파를 이용하여 RVSTI를 측정하여 폐동맥압의 지표로 삼았다. OI와 혈중 L-arginine 농도 및 RVSTI 간의 상관관계를 알아보았다.

**결 과 :**

- 1) OI가 클수록 RDS 미숙아의 혈중 L-arginine 농도는 낮았다( $r=-0.346, P<0.01$ ).
- 2) OI가 클수록 RVSTI도 증가되었다( $r=0.772, P<0.01$ ).
- 3) RVSTI가 커지면 RDS 증후군 미숙아의 혈중 L-arginine 농도는 낮았다( $r=-0.416, P<0.01$ ).

**결 론 :** RDS가 있는 미숙아에서 질병이 심할수록 혈중 L-arginine 농도는 낮고, 폐동맥압은 높았으며, 폐동맥압이 높을수록 혈중 L-arginine 농도는 낮은 관계를 보였다.

**참 고 문 헌**

- 1) Walther FJ, Benders MJ, Leighton JO. Persistent pulmonary hypertension in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1992;90:899-904.
- 2) Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-42.
- 3) Stamler JS, Loh E, Roddy MA, Currie KE, Creager MA. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation* 1994;89:2035-40.
- 4) Castillo L, DeRojas-Walker T, Yu YM, Sanchez M, Chapman TE, Shannon D, et al. Whole body arginine metabolism and nitric oxide synthesis in newborns with persistent pulmonary hypertension. *Pediatr Res* 1995;38:17-24.
- 5) Vosatka RJ, Kashyap S, Trifiletti RR. Arginine deficiency accompanies persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Biol Neonate* 1994;66:65-70.
- 6) Wakabayashi Y, Yamada E, Yoshida T, Takahashi H. De-

- iciency of endogenous arginine synthesis provokes hypertension by exhausting substrate arginine for nitric oxide synthesis. *Biochem Biophys Res Comm* 1994;205:1391-8.
- 7) Zamora SA, Amin HJ, McMillan DD, Fick GH, Butzner JD, Parsons HG, et al. Plasma L-arginine concentration, oxygenation index, and systemic blood pressure in premature infants. *Crit Care Med* 1998;26:1271-6.
  - 8) Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, Gerstmann DR, Labella JJ, Sardesai S, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;354:1061-5.
  - 9) Skimming JW, Bender KA, Hutchison AA, Drummond WH. Nitric oxide inhalation in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1997;130:225-30.
  - 10) Baudouin SV, Bath P, Martin HF, Dubois R, Evans TW. L-Arginine infusion has no effect on systemic haemodynamics in normal volunteers, or systemic and pulmonary haemodynamics in patients with elevated pulmonary vascular resistance. *Br J Clin Pharmacol* 1993;36:45-9.
  - 11) Fike CD, Kaplowitz MR, Rehorst-Paea LA, Nelin LD. L-Arginine increases nitric oxide production in isolated lungs of chronically hypoxic newborn pigs. *J Appl Physiol* 2000; 88:1797-803.
  - 12) Mehta S, Stewart DJ, Langleben D, Levy RD. Short-term pulmonary vasodilation with L-arginine in pulmonary hypertension. *Circulation* 1995;92:1539-45.
  - 13) Mitani Y, Maruyama K, Sakurai M. Prolonged administration of L-arginine ameliorates chronic pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in rats. *Circulation* 1997;96:689-97.
  - 14) Rivera A, Bell EF, Stegink LD, Ziegler EE. Plasma amino acid profiles during the first three days of life in infants with respiratory distress syndrome: Effect of parenteral amino acid supplementation. *J Pediatr* 1989;115:465-8.
  - 15) Goudoever JB, Colen T, Wattimena JLD, Huijmans JGM, Carnielli VP, Sauer PJJ. Immediate commencement of amino acid supplementation in preterm infants: Effect on serum amino acid concentrations and protein kinetics on the first day of life. *J Pediatr* 1995;127:458-65.
  - 16) Barefield ES, Karle BA, Philips JB, Carlo WA. Inhaled nitric oxide in term infants with hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 1996;129:279-86.
  - 17) Hoffman GM, Ross GA, Day SE, Rice TB, Nelin 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.
  - 18) Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Golfgvdberg 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.
  - 19) Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991;338:1173-4.