



Effects of Recombinant Human Erythropoietin Administration in Premature Infants with Severe Intraventricular Hemorrhage: A Single-Center Experience

Ha Na Lee, MD¹, Jeong Min Lee, MD², Soo Hyun Kim, MD, PhD¹, Sung Hyeon Park, MD¹, Jiyeon Jeong, MD¹, Euseok Jung, MD, PhD¹, and Byong Sop Lee, MD, PhD¹

¹Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine Seoul, Korea

²Department of Pediatrics, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul, Korea

ABSTRACT

Purpose: We investigated the effects of early postnatal administration of erythropoietin (EPO) on neurodevelopmental outcomes and morbidities in preterm infants with severe grades of intraventricular hemorrhage (IVH).

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of preterm infants of gestational age 23⁺⁰ weeks to 31⁺⁶ weeks, who were diagnosed with severe grades of IVH and received EPO over at least 2 weeks. We compared clinical characteristics, major complications, and neurodevelopmental impairment between the two groups. The primary outcome was severe neurodevelopmental impairment at 18 to 26 months of corrected age. Severe neurodevelopmental impairment was defined as a mental developmental index or psychomotor developmental index of <70 on the Bayley Scales of Infant Development II or diagnosis of cerebral palsy.

Results: The study included 33 preterm infants (mean gestational age 25.2±1.6 weeks and mean birth weight 775.1±224.5 g). EPO was administered at a dose of 400 or 1,000 IU/kg thrice weekly and was maintained over a mean period of 58.6±25.9 days beginning from 10.7±6.9 days after birth. We observed no difference in perinatal characteristics between the EPO (n=14) and the control group (n=19). Similarly, severe neurodevelopmental impairment rates did not differ between the EPO (85.7%) and control groups (78.9%). The incidence of neonatal morbidities including bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, and retinopathy of prematurity was also similar between the EPO and control groups.

Conclusion: Early administration of EPO did not reduce the risk of severe neurodevelopmental impairment in preterm infants with severe IVH.

Key Words: Erythropoietin; Intraventricular hemorrhage; Preterm infants

Received: 11 April 2023

Revised: 26 April 2023

Accepted: 8 May 2023

Correspondence to: Byong Sop Lee, MD, PhD

Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3929

Fax: +82-2-3010-6978

E-mail: mdleebs@amc.seoul.kr

Copyright(c) 2023 By Korean Society of Neonatology

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

뇌실내출혈(intraventricular hemorrhage, IVH)은 미숙아의 사망 및 신경 발달 지연과 연관된 가장 중요한 신경학적 합병증이다. 미숙아 사망을 감소에도 불구하고 IVH의 유병률은 큰 변화가 없다¹⁾. 따라서 현재 연구의 관심은 IVH의 예방보다는 IVH로 인한 추가 뇌 손상 최소화에 집중되고 있다. 특히 만삭 신생아 허혈성 뇌 손상에 효과적 효과를 보인 xenon, melatonin, magnesium 등 발달 뇌에서 어느 정도 안전성이 확보된 많은 신경 보호 약물들이 미숙아 IVH 치료에도 효과가 있는지에 대한 임상 연구의 관심이 크다²⁻⁴⁾.

적혈구 생성 사이토키닌인 erythropoietin (EPO), 특히 재조합 EPO는 조기 및 후기 미숙아의 빈혈에 대하여 과거부터 사용 경험이 있는 비교적 안전한 약물이다. 최근 신생아 저산소 허혈성 뇌병증 등 발달 뇌에 대한 동물 실험과 임상 연구에서 고용량의 EPO가 신경 보호 효과가 있는 것으로 알려져 있어 미숙아 뇌 보호를 위한 잠재적 치료제로 기대를 모으고 있다⁵⁾. EPO의 가장 잘 알려진 뇌 보호기전은 세포자멸사(apoptosis) 억제이며 이외에도 항염증, 항산화, 혈관 신생 등의 기전이 뇌 보호 효과에 관여한다⁶⁾. EPO가 신경 세포의 사멸을 막아 뇌 손상 후 수반되는 신경 발달 지연을 감소시킨다는 기대 하에 미숙아 연구가 진행되어 왔고 일부에서 EPO 투여가 미숙아의 장기 신경 발달을 향상시켰다는 보고들이 있다⁷⁻⁹⁾.

그러나 대부분 EPO 관련 연구들은 예방적(prophylactic) 치료를 중심으로 이루어져 왔으며 아직 IVH, 특히 중증 IVH에서 손상 후(post-injury) 치료가 예후를 향상시킬 수 있는지에 대한 연구는 드물다. 본 연구는 발달 지연 고위험군인 중증 IVH가 확인된 미숙아 군을 대상으로 EPO의 생후 초기 반복 투여가 사망과 신경 발달에 주는 영향을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

2013년 1월부터 2020년 12월까지 서울아산병원 신생아중환자실에 입원한 원내 출생 환자로 임신나이 23주 0일부터 임신나이 31주 6일까지의 미숙아 중 중증 IVH의 Papille 분류 3단계 이상으로 진단되고 생존하여 교정 연령 18개월에서 26개월 사이 발달 평가 기록이 있는 환아를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 주요 선천 기형, 염색체 혹은 유전 질환, 태아 수종 환자와 불완전한 EPO 치료를 받은 환자들은 분석에서 제외하였다.

EPO 치료군은 원내 프로토콜에 따라 EPO를 출생 3주 이내에 투여받고 적어도 2주 이상 유지한 환자로 정의하였다. 대조군은 EPO가 투여되지 않은 환자로 정의하였다.

주산기 임상적 특징으로 임신나이, 출생 체중, 성별, 분만 방법, 태아, Apgar 점수, 부당 경량아, 산모 나이, 산전 스테로이드 투여, 조기양막파수와 용모양막염 유무를 조사하였다. 미숙아 합병증 및 치료 관련 항목으로는 신생아호흡곤란증후군으로 폐계면활성제 투약, 폐동맥고혈압 치료 및 기흉, 월경 후 연령 36주의 중등도 이상 기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia, BPD), 출생 후 스테로이드 투여, 침습적 인공 환기 기간, modified Bell's Stage 2 이상의 괴사성 장염과 외과적 수술, 특발성 장 천공, 약물 또는 수술적 치료가 필요한 동맥관 개존증, 패혈증, 2기 이상의 미숙아 망막병증(retinopathy of prematurity, ROP), 레이저 빛 응고술 치료, 입원 기간 등을 조사하였다.

EPO 치료는 담당 의료진의 결정에 따라 부모의 동의를 얻은 후 시작되었으며 다음과 같은 원내 프로토콜에 의해 진행되었다. EPO 투약 대상은 임신나이 23주 0일부터 31주 6일까지의 미숙아 중 IVH grade 3 이상의 진단을 받은 환자였고, 출생 3주 이내로 시작하였다. 연구 기간 중 회당 EPO 용량은 1,000 IU/kg 혹은 400 IU/kg였으며 주 3회 간격으로 생후 초반에는 정맥주사로 투약하였고 이후 중심정맥관 혹은 말초정맥관이 없으면 피하주사로 월경 후 연령 35주 혹은 퇴원 시까지 투약을 유지하는 것을 원칙으로 하였다. 연구 기간 중 원내 프로토콜의 변경에 따른 EPO 회당 용량의 변화가 있었다. 2013년부터 2016년까지는 Wu 등¹⁰⁾의 연구를 참조하여 EPO 1,000 IU/kg의 용량을 주 3회씩 2주간 투약하였다. 2017년부터 2020년 기간에는 Ohls 등¹¹⁾의 연구를 참조하여 회당 용량을 EPO 400 IU/kg로 투약하였다. EPO 투약을 출생 3주 이내에 시작하지 않거나 투약 기간을 2주 이상 지속하지 않은 경우에는 불완전한 투약으로 정의하였다. EPO 관련 지표로는 EPO 치료 시작 및 종료 시점, 투약 기간, EPO 축적 용량(IU/kg)을 조사하였다.

일차 결과지표로는 교정연령 18-26개월 경의 신경 발달 장애(neurodevelopmental impairment, NDI) 유무를 확인하였다. NDI는 Bayley Scales of Infant Development version 2 (BSID II)에서 mental developmental index (MDI) score 70점 미만 또는 psychomotor developmental index (PDI) score 70점 미만, 또는 gross motor function classification system (GMFCS) 2점 이상인 경우로 정의하였다. 이차 결과지표로는 뇌실 배액관(ventricular device), 뇌실복강단락술(ventriculoperitoneal shunt), 항경련제 투약, 생후 1주 이후 적혈구 수혈과 축적 용량을 조사하였다.

통계 분석은 SPSS for Windows version 27.0 (IBM Co.)를 사용하여 분석하였다. 두 군 간 연속 변수의 그룹 간의 비교는 비모수 검정인 Mann-Whitney test를 이용하여 평균값±표준편차로, 비연속 변수의 그룹 간의 비교에서 기대빈도가 5 미만인 셀이 20%가 넘는 경우에는 피셔의 정확 검정(Fisher's exact test)를 통해 통계적 유의성을 검증하였다. 두 군 간에 유의한 차이($P < 0.1$)를 보였던 변

수들은 로지스틱 회귀분석을 이용하여 보정하였다. 모든 검정에서 *P* 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있다고 판단하였다.

결과

연구 기간 중 중증 IVH 진단 환자는 총 53명이었다. 이 중 입원 중 사망한 경우가 8명, 장기 발달평가 기록이 없는 환자가 11명으로 19

명의 환자가 연구대상자에서 제외되었다. EPO 투약을 받은 15명 중 불완전한 투약이 이루어진 1명을 제외한 14명을 EPO군으로 분류하고, EPO를 전혀 투약하지 않은 대조군 19명에 대한 분석을 진행하였다(Figure 1).

연구 대상 환자의 평균 임신나이는 25.2 ± 1.6 주, 출생 체중은 775.1 ± 224.5 g이었다. 두 군 간 산전 스테로이드 투여, 용모양막염 등 산전 치료와 1분, 5분 아파가 점수, 신생아호흡곤란증후군 등 초기 중증도 지표의 차이는 없었다(Table 1). 폐혈증 빈도는 EPO군에서(21.4%) 대조군(52.6%)에 비해 더 낮은 경향을 보였으나 통계

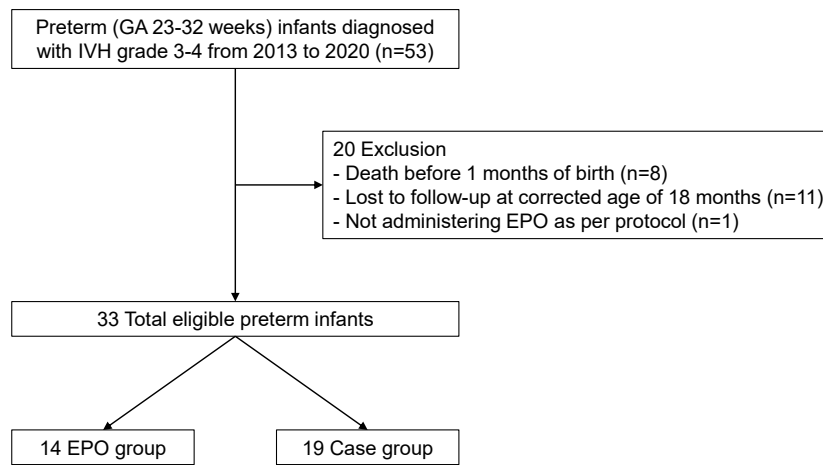


Figure 1. Enrollment of the study group. Abbreviations: GA, gestational age; IVH, intraventricular hemorrhage; EPO, erythropoietin.

Table 1. Perinatal Characteristics between EPO Group and the Control Group

Characteristic	EPO group (n=14)	Control group (n=19)	<i>P</i> -value
Maternal age (yr)	33.6±2.6	33.1±3.2	0.679
Antenatal steroid use	14 (100)	18 (94.7)	1.000
Cesarean delivery	8 (57.1)	8 (42.1)	0.393
Multiple fetuses	5 (35.7)	8 (42.1)	0.710
PPROM	8 (57.1)	6 (31.6)	0.142
Chorioamnionitis	11 (78.6)	9/18 (50)	0.098
Male sex	6 (42.9)	13 (68.4)	0.142
Gestational age (wk)	25.2±1.8	25.2±1.6	0.900
Birth weight (g)	747.86±267.3	795.2±192.4	0.339
Apgar score at 1 minute	3 (2-4)	3 (2-4)	0.815
Apgar score at 5 minutes	6 (5-7)	6 (5-7)	0.733
Small gestational age	1 (7.1)	1 (5.3)	1.000
Surfactant use	13 (92.9)	19 (100)	0.424
PHT medication use	4 (28.6)	6 (31.6)	1.000
Pneumothorax	3 (21.4)	3 (15.8)	1.000
IVH grade 3	5 (35.7)	7 (36.8)	0.947
IVH grade 4	9 (64.3)	12 (63.2)	0.947

Values are expressed as mean±standard deviation, number (%), or median (interquartile range).

Abbreviations: EPO, erythropoietin; PPRM, preterm premature rupture of membrane; PHT, pulmonary hypertension, IVH; intraventricular hemorrhage.

적으로 의미는 없었으며 다른 미숙아 합병증 유병률도 차이가 없었다(Table 2).

EPO 투약은 평균 생후 10.7±6.9일에 시작하여 생후 68.3±22.1일(월경 후 연령 34.9±9.3주)에 종료하였으며, EPO 투여 기간의 평균값은 58.6±25.9일이었고, cumulative dose 평균값은 15,300±10,958.4 IU/kg로 확인되었다.

EPO군과 대조군의 일차 결과 변수인 NDI의 빈도는 각각 두 군(85.7% vs. 78.9%)의 차이가 없었다. 사망 환자는 EPO군에서 2례가 있었으며 모두 교정 18개월 이후에 사망하였고 대조군에서 후기 사망은 없었다(Table 3).

EPO의 회당 용량 별로 분석하였을 때 400 IU/kg 투여군(저용량군, n=9)과 1,000 IU/kg 투여군(고용량군, n=5) 간에 NDI 비율은 각각 77.8%, 100%로 차이는 없었으며($P=0.505$), 사망률에서도 차이

를 보이지 않았다. Stage 2 이상의 ROP 비율은 각각 44.4%, 100%로 차이가 있었으나 통계적으로 유의하지 않은 반면, 레이저 빛 응고술 치료의 경우 각각 33.3%, 100%로 비록 n 수는 적으나 고용량군에서 더 치료를 많이 한 것으로 확인되었다($P=0.031$) (Table 4).

EPO 치료 효과의 이차 결과 변수인 뇌실 배액관 삽입술과 뇌실복강단락술의 빈도, 항경련제 투약 빈도도 두 군 간 차이가 없었으며, 생후 1주일 이후의 적혈구 수혈의 축적 용량도 차이가 없었다.

분석에 포함된 전체 중증 뇌실 내 출혈 생존 환자군에서 NDI와 연관된 변수를 확인하였다. EPO는 NDI와 연관이 없는 것으로 확인되었으며, 단변량 분석상은 2단계 이상의 ROP와 중등도 이상의 BPD가, 다변량 분석에서는 중등도 이상의 BPD가 NDI의 증가와 연관이 있는 유일한 변수였다(Table 5).

Table 2. Major Neonatal Morbidities between EPO Group and the Control Group

Variable	EPO group (n=14)	Control group (n=19)	P-value
BPD ≥ moderate	9 (64.3)	12 (63.2)	0.947
Dexamethasone exposure	5 (35.7)	8 (42.1)	0.710
Mechanical ventilator duration	42 (24.5–58)	41.5 (23.8–58)	0.679
NEC ≥ Stage 2	4 (28.6)	6 (31.6)	1.000
NEC operation	3 (21.4)	5 (26.3)	1.000
SIP	0	1 (5.3)	1.000
PN duration	59 (45.5–96.5)	57.5 (44.8–91.8)	0.843
Pharmacologic therapy for PDA	6 (42.9)	9 (47.4)	0.797
PDA ligation	6 (42.9)	7 (36.8)	0.727
Sepsis	3 (21.4)	10 (52.6)	0.070
ROP ≥ Stage 2	9 (64.3)	14 (73.7)	0.707
LIO treatment	8 (57.1)	11 (57.9)	0.966
Length of hospital stay	113 (98–153)	113 (96.8–151.5)	0.577
PVL	9 (64.3)	9 (47.4)	0.335

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

Abbreviations: EPO, erythropoietin; BPD, bronchopulmonary dysplasia; NEC, necrotizing enterocolitis; SIP, spontaneous intestinal perforation; PN, parenteral nutrition; PDA, patent ductus arteriosus; ROP, retinopathy of prematurity; LIO, laser indirect ophthalmoscope; PVL, periventricular leukomalacia.

Table 3. Primary and Secondary Outcomes between EPO Group and Control Group

Variable	EPO group (n=14)	Control group (n=19)	P-value
NDI	12 (85.7)	15 (78.9)	1.000
Mortality	2 (14.3)	0	0.172
Death or NDI	12 (85.7)	15 (78.9)	1.000
Ventricle device	10 (71.4)	13 (68.4)	1.000
VP shunt	8 (57.1)	11 (57.9)	0.966
AED	6 (42.9)	6 (31.6)	0.506
RBC t/f after first week	13 (92.9)	19 (100)	0.424
RBC t/f cumulative dose after first week (mL/kg)	86.4±48.6	93.7±60.5	0.872

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

Abbreviations: EPO, erythropoietin; NDI, neurodevelopmental impairment; VP, ventriculoperitoneal; AED, antiepileptic drug; RBC, red blood cell; t/f, transfusion.

Table 4. Outcomes between EPO Low Dose Group and High Dose Group

Variable	Low dose group (n=9)	High dose group (n=5)	P-value
NDI	7 (77.8)	5 (100)	0.505
Mortality	0 (14.3)	2 (40)	0.110
ROP ≥ Stage 2	4 (44.4)	5 (100)	0.086
LIO treatment	3 (33.3)	5 (100)	0.031
BPD ≥ moderate	4 (44.4)	5 (100)	0.086
RBC t/f after first week	8 (88.9)	5 (100)	1.000
RBC t/f cumulative dose after first week (mL/kg)	90.6±55.1	84.1±53.2	0.699
EPO duration	64 (42.5-73)	73 (62.5-79.8)	0.797
EPO cumulative dose (IU/kg)	15,300±10,958.4	23,616.7±12,203.4	0.029

Values are expressed as number (%), mean±standard deviation, or median (interquartile range).

Abbreviations: EPO, erythropoietin; NDI, neurodevelopmental impairment; ROP, retinopathy of prematurity; LIO, laser indirect ophthalmoscope; BPD, bronchopulmonary dysplasia; RBC, red blood cell; t/f, transfusion.

Table 5. Logistic Regression Analysis

Variable	NDI					
	Univariate logistic			Multivariate logistic		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Gestational age (wk)	0.950	0.879-1.027	0.197	0.968	0.804-1.167	0.736
Birth weight (g)	0.997	0.994-1.001	0.199	1.001	0.991-1.011	0.822
IVH grade 4	2.000	0.334-11.969	0.448	5.103	0.353-73.671	0.232
ROP ≥ Stage 2	7.000	1.021-47.969	0.048	1.189	0.123-11.479	0.881
EPO administration	1.600	0.249-10.272	0.620	1.189	0.123-11.479	0.881
BPD ≥ moderate	14.286	1.414-144.373	0.024	24.092	1.234-470.274	0.036

Abbreviations: NDI, neurodevelopmental impairment; OR, odd ratio; CI, confidence interval; IVH, intraventricular hemorrhage; ROP, retinopathy of prematurity; EPO, erythropoietin; BPD, bronchopulmonary dysplasia.

고찰

본 연구에서 중증 IVH가 확인된 미숙아에게 생후 초기부터 기존 대규모 임상연구에 적용된 프로토콜과 유사하게 약 2개월간 EPO를 투약하였을 때 교정 2세 전후의 NDI 위험을 낮추는 효과를 확인할 수 없었다. EPO의 작용 기전과 연관되어 악화될 가능성이 있는 ROP 경우 EPO의 회당 용량별로 분석하였을 때 Stage 2 이상의 ROP의 발생은 저용량군과 고용량군에서 차이를 보이지 않았으나 레이저 빛 응고술 치료의 경우는 비록 n 수는 적으나 고용량군에서 더 많이 시행한 것으로 확인되었고, 그 밖의 미숙아 합병증에서 EPO군과 대조군 간의 발생의 차이는 발견되지 않았다.

본 연구 결과는 지금까지 발표된 미숙아에서 EPO 투약의 뇌 보호 효과에 대한 일부 긍정적 보고들과 일치하지 않는다. 기존 연구들의 미숙아 선정 기준은 모두 임신나이 30주에서 32주 미만으로 우리 연구와 다르지 않았다^{7,11-13}. 다만 우리 연구 대상의 평균 임신나이는 약 25주로, 다른 대규모 연구에 포함된 환자군의 임신나이 범위인 27주에서 30주에 비해 낮았다. 이는 우리 연구는 중증 IVH 발

생이 확인된 환자만을 대상으로 하였고 어린 임신나이가 이에 가장 중요한 위험요인이기 때문으로 생각된다. 반면, 앞서 언급한 연구들은 IVH 또는 기타 뇌 손상 여부와 무관한 미숙아에서 생후 초기부터 예방적으로 EPO를 투여하였다. 이들 연구에서 중증 IVH 환자 비율은 모두 10% 미만이었다. 현재까지 미숙아 IVH 환자만을 대상으로 치료적으로 EPO를 사용하여 뇌 보호 효과를 확인한 전향적 연구는 Song 등⁹의 보고가 유일하다. 이들은 출생 72시간 이내 IVH가 진단된 임신나이 32주 미만의 환자를 대상으로 약 2주간 격일로 1회 용량 500 IU/kg의 EPO를 투약한 결과 EPO군과 위약군 간의 교정 18개월의 사망과 NDI 빈도는 유의한 차이를 보이지 않았다고 하였다. 그러나 EPO군에서 MDI score 70점 미만의 중증 인지 지연이 위약군보다 유의하게 낮다고 하여 EPO가 IVH가 있는 미숙아에서 대하여 부분적으로 신경 보호 효과를 보일 가능성을 시사하였다. 다만 Song 등⁹의 연구는 평균 임신나이가 29주 4일로 우리 연구보다 높았으며, 중증 IVH 환자군이 차지하는 비율은 EPO군과 대조군 모두 10% 미만으로 포함된 환자의 대다수는 경증 IVH 환자였다는 중요한 차이가 있다. 본 연구와 기존 연구들의 결과를 종합해 볼 때 중증

IVH가 있는 미숙아에서 손상 후 EPO 치료의 뇌 보호 효과가 분명하게 확인된 연구는 없다고 할 수 있다.

본 연구에서 EPO의 회당 용량은 400 IU/kg 또는 1,000 IU/kg였으며 용량에 따른 발달 지연의 차이는 없었다. EPO, 특히 저용량 범위(200-400 IU/kg) EPO는 미숙아의 빈혈을 치료하고 수혈의 필요성을 줄이기 위해 과거로부터 사용되어 왔다. EPO를 투약하게 되면 적혈구 생성이 증가함에 따라 철 이용을 증가시키므로 다수의 EPO 연구에서 EPO를 투약하면서 철분제를 같이 투약하는 프로토콜을 유지하였는데, Ohls 등¹⁴⁾은 EPO군에서 매주 평균 5 mg/kg의 비경구 철분을, 위약군에서는 매주 평균 1 mg/kg의 비경구 철분을 투약해 그룹마다 철분제의 용량을 달리 투약한 반면, 본 연구를 비롯하여 다른 연구들에서는 그룹에 상관 없이 모든 아기들에게 비경구 혹은 경구 철분제를 각 병원들의 프로토콜대로 동일한 용량으로 투약한바 있다¹⁴⁻¹⁶⁾.

본 연구에 적용된 400 IU/kg 주 3회 용량과 용법은 기존 Ohls 등¹⁴⁾의 연구 프로토콜을 참조하였다. 이는 예방적 EPO 투여와 함께 철분을 보충하도록 디자인된 이 연구 결과 역시 교정 연령 18에서 22개월의 장기 발달 지수의 차이는 없었다. 반면 Bierer 등¹⁵⁾은 Ohls 등¹⁴⁾의 연구와 동량, 동법의 EPO 치료를 적용한 소규모 약동학 연구를 진행하였는데 출생 체중 400-1,000 g이면서 임신나이 32주 이하 미숙아를 대상으로 예방적 목적의 EPO (400 IU/kg, 주 3회, 생후 4일부터 시작하여 퇴원 혹은 post-menstrual age 35주까지 투약)를 무작위로 투약하여 EPO군과 위약군을 비교하였다. 비록 연구에 포함된 환자가 총 16명에 불과했지만, EPO 투여군이 대조군에 비해 혈중 EPO 농도가 약 80배 이상으로 높았으며 특히, 장기 신경 발달 추적 검사상 혈중 EPO 농도가 500 mU/L 이상과 그 미만인 군을 비교했을 때 전자가 베일리 검사상 MDI의 점수가 유의하게 높다고 보고하였다. EPO와 뇌 보호 효과의 용량-반응 관계는 신생 환아의 저산소성 허혈성 뇌 손상 모델에서도 확인된바 있다¹⁷⁾. 따라서 400 IU/kg 보다 많은 고용량 EPO 투여의 잠재적 뇌 보호 효과에 대한 기대가 증가하였고 이에 대한 대규모 연구들이 연속적으로 발표되었다. 그러나 고용량 EPO를 투약한 유사 연구들도 미숙아의 장기적 뇌 보호 효과를 확인하는 데 실패하였다. Juul 등¹⁶⁾은 EPO 1,000 IU/kg를 생후 24시간 이내에 시작하여 48시간마다 총 6회, 이후 PMA 32주까지 400 IU/kg를 주 3회 투약하였다. Natalucci 등¹²⁾은 EPO 3,000 IU/kg를 생후 3시간, 출생 12-18시간, 36-42시간 이내 총 3회 투약하였다. 본 연구의 일부 환자에서 1,000 IU/kg 용량의 EPO를 앞서 설명한 연구들보다 오히려 장기간 투여하였음에도 불구하고 NDI를 감소시키지는 못했으며 저용량으로 분류되는 400 IU/kg가 투여된 환자라 비교하여도 발달 개선의 증거를 찾을 수는 없었다. 그러나 다른 연구들과 마찬가지로 EPO 투약에 따른 사망 혹은 고혈압, 혈전증, 적혈구증가증 등과 같은 심각한 부작용도

발견되지 않았다. Gumy-Pause 등¹⁸⁾의 보고에 따르면 미숙아에게 EPO 용량을 5,000 IU/kg까지 증량하였을 경우 1,250 IU/kg의 표준 용량과 비교하여 미숙아 합병증의 차이가 없다고 하였다. 비록 단기적 결과이기는 하나 아직 EPO군이 대조군에 비하여 심각한 부작용을 나타냈다는 보고는 찾아보기 힘들다. 따라서 EPO는 미숙아에서도 여전히 비교적 넓은 안전성 범위를 가지고 있는 것으로 생각되며 고용량 EPO를 사용한 미숙아 뇌 손상 보호 효과에 대한 연구는 지속되어야 할 것으로 생각된다.

본 연구에서 일차 결과 지표인 베일리 발달 평가와 뇌성마비 진단 시 평균 교정 연령은 20.8±6.3개월이었으며 이는 앞서 여러 연구의 평가 범위인 교정 연령 18-22개월과 유사하였다^{11,13,14)}. 미숙아에서 중증 IVH에 대한 약물 또는 중재 효과는 영유아의 발달 평가가 아닌 학동기 이후의 발달 평가로 이루어지는 것이 바람직하다. 중증 IVH에서 가장 중요한 합병증인 출혈 후 수두증(post-hemorrhagic hydrocephalus)에 대한 DRIFT (drainage, irrigation and fibrinolytic therapy) 연구에서 단기적 이점이 없었음에도 불구하고 2세 그리고 10세까지 인지기능 향상이라는 결과를 확인한 것이 대표적인 예이다^{19,20)}. 그러나 아쉽게도 학동기 이후의 EPO 효과를 확인한 것은 Neubauer 등²¹⁾의 연구가 유일하다. Neubauer 등²¹⁾은 출생 체중 1,000 g 미만을 대상으로 연구를 진행하였고 EPO를 투약한 군의 평균 출생 체중은 804 g, 임신주수는 27.1주로, 14일 이내 투약한 경우를 early, 14일 이후에 투약한 경우를 late로 나누어 비교하였다. 비록 후향적 관찰연구지만 EPO 평균 축적 용량 8,574 IU/kg, 평균 투약 기간 68일이 적용된 EPO 투약군이 대조군에 비해 10-13세의 발달 평가 및 Hamburg-Wechsler Intelligence Test for Children-III, intelligence quotient 점수가 더 좋은 것으로 나타났다. 본 연구를 비롯한 기존 연구들의 장기 추적 연구가 더 필요하다고 하겠다.

본 연구에서 EPO군이 대조군에 비해 2단계 이상의 ROP가 증가하지 않았으며 이는 이전 체계적 분석 연구와는 상반된 결과였다²²⁾. 망막병증 마우스 모델에서 외인성 EPO의 투여는 오히려 혈관 탈락 및 그에 따른 저산소증 유발 신혈관생성을 예방하는 것으로 나타났으나, 성인의 증식성 당뇨병성 망막병증 연구에서는 EPO가 혈관내 피성장인자와는 무관한 강력한 허혈 유발 혈관신생인자임을 확인하는 상반된 결과를 보여 망막에서의 EPO의 작용기전에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다^{23,24)}. 비록 다변량 분석에서는 통계적으로 유의하지 않았으나 2단계 이상의 ROP는 단변량 분석상 중증 IVH 환자 전체에서 NDI의 위험요인으로 파악되었다. 이는 Schmidt 등²⁵⁾의 연구와 일치하는 것으로 뇌 손상 중증도를 보정하더라도 중증 ROP는 5세경에 운동, 인지 및 청력손실 등 NDI와 관련이 있었으며, 최근 한국 신생아 네트워크 연구에서도 운동, 인지, 언어지연이 ROP 진단군에서 더 흔한 것으로 확인되었다²⁶⁾.

중증 IVH 환자군으로 구성된 본 연구에서도 BPD는 NDI의 위험 요인이 다시 한번 확인되었다. BPD 중증도 증가는 IVH 중증도는 물론 패혈증, 동맥관 개존증, ROP 등 미숙아 합병증 이환율의 증가와 연관되어 있으며 향후 발달 지연, 특히 전반적인 인지 장애의 위험도 증가로 이어진다는 보고가 증가하고 있다²⁷⁾. BPD가 여러 미숙아 관련 합병증과 무관하게 신경 발달 지연의 위험요인이 되는 기전은 확실하게 알려져 있지는 않으나 지속적인 산소 노출과 염증 반응이라는 기전과 연관성이 있을 것으로 보인다²⁸⁾. 이는 EPO의 주요 작용과 공유되는 부분으로 생각되며 향후 EPO의 미숙아 치료에서의 다양한 응용 효과에 대하여 기대하게 하는 부분이다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 무엇보다 특정한 프로토콜에 의한 전향적 연구가 아닌 단일 기관에서 시행한 후향적 연구라는 점이다. 대상 환자 수가 적어 결과 해석의 한계가 있다. EPO 용량의 경우 연구 기간 내에 1,000, 400 IU/kg 두 가지로 구성되었고 따라서 이로 인한 누적 투약 용량의 차이가 있었으며 투약 시작 시점도 3주 이내 범위에서 차이를 보였다. 또한 담당 의사의 EPO 선호 및 다른 치료 방침의 차이에서 오는 선택 비뮌림이 결과에 영향을 줄 가능성이 있다. 그러나 기존의 미숙아 EPO 연구와 달리 중증 IVH 환자를 대상으로 한 유일한 비교 연구라는 점에서 의미가 있다. 향후 2단계 IVH 환자 또는 발달 지연 고위험군을 포함하여 연구 대상을 확대하거나 비교적 안전성이 확보된 EPO 고용량 범위에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

ARTICLE INFORMATION

Ethical statement

This study was approved by the Institutional Review Board of Asan Medical Center (IRB S2022-1357-0002). Written informed consent by the patients was waived due to a retrospective nature of our study.

Conflicts of interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Author contributions

Conception or design: H.N.L., B.S.L.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: H.N.L., B.S.L.

Drafting the work or revising: H.N.L., J.M.L., S.H.K., S.H.P., J.J., E.J., B.S.L.

Final approval of the manuscript: All authors read and approved the final manuscript.

ORCID

Ha Na Lee <https://orcid.org/0000-0002-0217-1773>

Jeong Min Lee <https://orcid.org/0000-0002-8788-929X>

Soo Hyun Kim <https://orcid.org/0000-0001-5920-7354>

Sung Hyeon Park <https://orcid.org/0000-0002-1991-9207>

Jiyeon Jeong <https://orcid.org/0000-0002-3363-1162>

Euiseok Jung <https://orcid.org/0000-0003-0693-5627>

Byong Sop Lee <https://orcid.org/0000-0002-1347-4200>

Funding

None

Acknowledgments

None

REFERENCES

- Jain NJ, Kruse LK, Demissie K, Khandelwal M. Impact of mode of delivery on neonatal complications: trends between 1997 and 2005. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:491-500.
- Singhi S, Johnston M. Recent advances in perinatal neuroprotection. *F1000Res* 2019;8(F1000 Faculty Rev):2031.
- McNally MA, Soul JS. Pharmacologic prevention and treatment of neonatal brain injury. *Clin Perinatol* 2019;46:311-25.
- Victor S, Rocha-Ferreira E, Rahim A, Hagberg H, Edwards D. New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Eur J Pediatr* 2022;181:875-87.
- Noguchi CT, Asavaritikrai P, Teng R, Jia Y. Role of erythropoietin in the brain. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64:159-71.
- Kumral A, Tuzun F, Oner MG, Genc S, Duman N, Ozkan H. Erythropoietin in neonatal brain protection: the past, the present and the future. *Brain Dev* 2011;33:632-43.
- Brown MS, Eichorst D, Lala-Black B, Gonzalez R. Higher cumulative doses of erythropoietin and developmental outcomes in preterm infants. *Pediatrics* 2009;124:e681-7.
- Fischer HS, Reibel NJ, Buhner C, Dame C. Prophylactic early erythropoietin for neuroprotection in preterm infants: a meta-analysis. *Pediatrics* 2017;139:e20164317.
- Song J, Wang Y, Xu F, Sun H, Zhang X, Xia L, et al. Erythropoietin improves poor outcomes in preterm infants with intraventricular hemorrhage. *CNS Drugs* 2021;35:681-90.
- Wu YW, Bauer LA, Ballard RA, Ferriero DM, Glidden DV, Mayock DE, et al. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics. *Pediatrics* 2012;130:683-91.
- Ohls RK, Kamath-Rayne BD, Christensen RD, Wiedmeier SE,

- Rosenberg A, Fuller J, et al. Cognitive outcomes of preterm infants randomized to darbepoetin, erythropoietin, or placebo. *Pediatrics* 2014;133:1023-30.
12. Natalucci G, Latal B, Koller B, Ruegger C, Sick B, Held L, et al. Effect of early prophylactic high-dose recombinant human erythropoietin in very preterm infants on neurodevelopmental outcome at 2 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2079-85.
 13. Song J, Sun H, Xu F, Kang W, Gao L, Guo J, et al. Recombinant human erythropoietin improves neurological outcomes in very preterm infants. *Ann Neurol* 2016;80:24-34.
 14. Ohls RK, Ehrenkranz RA, Das A, Dusick AM, Yolton K, Romano E, et al. Neurodevelopmental outcome and growth at 18 to 22 months' corrected age in extremely low birth weight infants treated with early erythropoietin and iron. *Pediatrics* 2004;114:1287-91.
 15. Bierer R, Peceny MC, Hartenberger CH, Ohls RK. Erythropoietin concentrations and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Pediatrics* 2006;118:e635-40.
 16. Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, Mayock DE, Courtney SE, Robinson T, et al. A randomized trial of erythropoietin for neuroprotection in preterm infants. *N Engl J Med* 2020;382:233-43.
 17. Kellert BA, McPherson RJ, Juul SE. A comparison of high-dose recombinant erythropoietin treatment regimens in brain-injured neonatal rats. *Pediatr Res* 2007;61:451-5.
 18. Gumy-Pause F, Ozsahin H, Mermillod B, Cingria L, Berner M, Wacker P. Stepping up versus standard doses of erythropoietin in preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22:667-78.
 19. Whitelaw A, Evans D, Carter M, Thoresen M, Wroblewska J, Mandera M, et al. Randomized clinical trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm infants: brain-washing versus tapping fluid. *Pediatrics* 2007;119:e1071-8.
 20. Luyt K, Jary SL, Lea CL, Young GJ, Odd DE, Miller HE, et al. Drainage, irrigation and fibrinolytic therapy (DRIFT) for post-haemorrhagic ventricular dilatation: 10-year follow-up of a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020;105:466-73.
 21. Neubauer AP, Voss W, Wachtendorf M, Jungmann T. Erythropoietin improves neurodevelopmental outcome of extremely preterm infants. *Ann Neurol* 2010;67:657-66.
 22. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD004865.
 23. Chen J, Connor KM, Aderman CM, Smith LE. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J Clin Invest* 2008;118:526-33.
 24. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, Kurimoto M, Kiryu J, Kita M, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005;353:782-92.
 25. Schmidt B, Davis PG, Asztalos EV, Solimano A, Roberts RS. Association between severe retinopathy of prematurity and nonvisual disabilities at age 5 years. *JAMA* 2014;311:523-5.
 26. Ahn JH, Lee KM, Kim MJ, Park HK, Kim YJ, Ahn SJ, et al. Neurodevelopmental outcomes in very low birthweight infants with retinopathy of prematurity in a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2022;12:5053.
 27. Jensen EA, Edwards EM, Greenberg LT, Soll RF, Ehret DE, Horbar JD. Severity of bronchopulmonary dysplasia among very preterm infants in the United States. *Pediatrics* 2021;148:e2020030007.
 28. Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:227-32.