

## 미숙아 빈혈에서 Recombinant Human Erythropoietin 의 투여용량에 따른 효과

계명대학교 의과대학 소아과학교실 및 의과학연구소

김대훈 . 김천수 . 박근수 . 김명성 . 이상락

- Abstract -

### The Dosage Related Effect of Recombinant Human Erythropoietin in Anemia of Prematurity

Dae Hoon Kim, M.D., Chun Soo Kim, M.D., Geun Soo Park, M.D.,  
Myung Sung Kim, M.D., and Sang Lak Lee, M.D.

*Department of Pediatrics, Keimyung University  
School of Medicine and Institute for Medical Science, Taegu, Korea*

Anemia of prematurity is a major problem in caring of preterm babies, and up to recent days transfusion is a routine therapy for this disease. Transfusion causes various complications such as blood-borne viral infections, graft-versus-host reaction, hyperkalemia. Recently, the use of recombinant human erythropoietin(rHuEPO) is an alternative therapy for anemia of prematurity, but optimal dosage of rHuEPO is not uncertain. So, we conducted this study to determine the optimal dosage of rHuEPO in reducing postnatal transfusion and to assess the safety of rHuEPO in prematurity.

Four groups of healthy premature infants of less than 34 weeks' gestation with birth weight less than 1.6kg were treated without rHuEPO(control group, n=6) or with rHuEPO: Epo-600 group(n=10) received 600 U/kg/week; Epo-900 group(n=10), 900 U/kg/week; Epo-1,200 group(n=10), 1,200 U/kg/week, who were admitted to the Neonatal intensive care unit, Dong-San Medical Center, Keimyung University during the period of 2 years from Jan. 1994 to Dec. 1995. All rHuEPO-treated infants were given iron supplements, and all infants received folic acid and vitamin E supplements.

The following results were obtained.

- 1) The mean birth weight, gestational age, age of therapy onset, initial hemoglobin and reticulocyte count showed similar distribution in all groups.
- 2) The reticulocyte count was significantly higher in Epo-1,200 group at 1 week, and all rHuEPO groups at 4 weeks after therapy than that of control group ( $P<0.05$ ).
- 3) The mean serum iron level was lower in EPO-treated group than that of control group after therapy, but statistically not significant. The mean serum ferritin level was significantly lower in Epo-1,200 group than that of control group( $P<0.05$ ).
- 4) The blood erythropoietin level was similar in all groups during therapy.
- 5) Phlebotomy volume was similar in all groups, but high-dose group(Epo-900, Epo-1,200) received significantly less transfusions than control and Epo-600 group( $P<0.05$ ).

\*이 논문은 1996년도 계명대학교 동산의료원 특수과제 연구비로 이루어 졌음.

6) Any side effects related rHuEPO therapy were not observed in all treated group.

In conclusion, higher dosage(more than 900 U/kg/week) of rHuEPO therapy is safe and effective in reducing the need for blood transfusion.

**Key Words:** Recombinant human erythropoietin(rHuEPO), anemia of prematurity.

## 서 론

미숙아의 치료에 있어서 흔히 당면하는 문제중의 하나는 잦은 채혈과 낮은 조혈인자의 혈중 농도로 인한 미숙아 빈혈의 발생이다(Dallman, 1981). 이 빈혈의 치료를 위해 근래까지 수혈이 필수적이었으며, 이러한 수혈로 인한 감염(B형 간염, AIDS, 기타 바이러스 감염), 용혈, 고칼륨혈증, 이식편대숙주 반응, 기타 수혈 반응 등의 후유증이 발생될 가능성이 미숙아의 생존율의 증가와 함께 증가되고 있다(Sandler & Grumet, 1982; Obladen et al, 1988; Brown et al, 1990).

최근 수혈을 감소시키기 위한 제조합 human erythropoietin(rHuEPO)의 사용이 보고되고 있으나 아직 적절한 투여 용량은 확립되어 있지 않다. 이에 대조군과 rHuEPO 투여용량에 따른 여러군의 수혈 감소효과를 비교하여 적절한 투여 용량을 알아보며 투여에 따른 합병증을 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

## 연구 대상 및 방법

1994년 1월부터 1995년 12월까지 만 2년간 계명대학교 동산의료원에서 출생하여 신생아집중치료

실에 입원하였던 재태기간 34주 미만, 출생체중 1,600 gm 이하의 미숙아중 출혈성 질환, 심한 선천성 기형, 패혈증 등이 없고, 호흡기 치료를 받지 않는 수유가 가능한 임상적으로 안정된 환아 36명을 대상으로 하여 rHuEPO 투여 않은 6명을 대조군으로, rHuEPO 600 U/kg/week + elemental iron 4 mg/kg/day 투여군 10명을 Epo-600군, rHuEPO 900 U/kg/week + elemental iron 6mg/kg/day 투여군 10명을 Epo-900군, rHuEPO 1,200 U/kg/week + elemental iron 6 mg/kg/day 투여군 10명을 Epo-1,200군으로 나누어 시행하였고, 모든 군에서 4주간의 치료기간에 vitamin E 2 IU/kg/day 정맥주사와 folic acid 50 µg/day를 경구투여 하였으며 치료가 끝난 후 4주간 elemental iron 2 mg/kg/day를 경구투여하였다. RHuEPO 투여는 격일로 1주일에 3번 나누어 4주간 피하주사하였고 elemental iron은 경구투여 하였으며, 이들에서 치료시작, 4주 치료후, 치료 끝난 4주후(치료 8주후) 각각의 혈색소, 혈청철 및 ferritin, erythropoietin, 채혈 및 수혈량, 투여중 합병증 등을 비교분석하였다. 망상적혈구와 혈소판수는 치료시작시와 치료 1, 2, 4주 및 8주에 측정하였다.

치료중 수혈은 혈색소가 10.0 gm% 미만이면서 무호흡이 동반되거나 충분한 영양섭취를 하여도 체중증가가 없는 경우에 하였다.

Table 1. Clinical characteristics of control and rHuEPO-treated groups

	Control (n=6)	Epo-600 (n=10)	Epo-900 (n=10)	Epo-1,200 (n=10)
Gestational age(wks)	30.9±1.8	30.8±1.5	31.0±1.9	30.9±2.3
Birth weight(Kg)	1.38±0.20	1.42±0.08	1.40±0.01	1.38±0.17
Age of therapy onset(days)	12.7±4.5	12.2±5.6	12.7±6.4	15.1±7.8

Table 2. Sequential changes of hemoglobin level after therapy in control and rHuEPO-treated groups.

	At onset of therapy	At 4 weeks	At 8 weeks
Control	13.5±0.9 gm%	11.4±1.1 gm%	12.6±0.8 gm%
Epo-600	14.4±2.4 gm%	11.3±0.8 gm%	11.8±0.9 gm%
Epo-900	14.7±2.8 gm%	12.4±1.8 gm%	12.4±1.9 gm%
Epo-1,200	14.6±1.6 gm%	12.0±2.0 gm%	10.6±1.7 gm%

Table 3. Sequential changes of platelet count(X10,000/mm<sup>3</sup>) after therapy in control and rHuEPO-treated groups

	At onset	At 1 week	At 2 weeks	At 4 weeks	At 8 weeks
Control	22.4±5.5	27.7±8.9	19.3±3.4	25.4±13.9	25.8±3.4
Epo-600	20.1±4.8	23.0±11.2	21.8±6.9	23.6±9.9	29.7±6.4
Epo-900	21.2±11.2	21.6±6.5	21.3±8.7	22.2±6.3	28.6±6.4
Epo-1,200	19.9±6.7	18.0±6.6	16.1±6.0	26.3±7.5	33.1±8.2

Table 4. Sequential changes of reticulocyte count after therapy in control and rHuEPO-treated groups

	At onset	At 1 week	At 2 weeks	At 4 weeks	At 8 weeks
Control	0.8±0.4%	1.3±0.8%	1.3±0.5%	1.0±0.7%	1.5±1.2%
Epo-600	0.8±0.5%	1.5±1.3%	1.8±0.9%	3.0±1.5%*	1.7±1.4%
Epo-900	0.6±0.7%	2.6±1.0%	2.9±2.1%*	3.3±1.3%*	1.9±0.9%
Epo-1,200	0.8±0.6%	4.4±1.4%**	2.9±1.1%*	2.7±1.3%*	1.6±1.5%

\* P&lt;0.05 vs control

\*\* P&lt;0.05 vs control &amp; Epo-600

모든 통계치는 평균±표준편차로 나타내었으며, 통계처리는 1-way ANOVA test로 하였다.

## 결 과

### 1. 임상 양상

평균 재태기간, 출생체중 및 치료시작시기는 각각 대조군 30.9주, 1380 gm, 12.7일, Epo-600군 30.8주, 1420 gm, 12.2일, Epo-900군 31주, 1400 gm, 12.7일, Epo-1,200군 30.9주, 1380 gm, 15.1일로 유사하였다 (Table 1).

### 2. 치료중 혈색소치의 변화

평균 혈색소치는 치료시작시, 치료 4주 및 8주에 대조군이 13.5 gm%, 11.4 gm%, 12.6 gm%, Epo-600군 14.4 gm%, 11.3 gm%, 11.8 gm%, Epo-900군 14.7 gm%, 12.4 gm%, 12.4 gm%, Epo-1,200군 14.6 gm%, 12.0 gm%, 10.6 gm% 이어서 네군간에 치료중 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

### 3. 혈소판수의 변화

네군간 치료 경과중 혈소판수의 유의한 차이는 없었다 (Table 3).

### 4. 망상적혈구수의 변화

평균망상적혈구수는 치료시작시 투여군과 대조군이 모두 유사하였으나 대조군, Epo-600군, Epo-900군 및 Epo-1,200군에서 각각 치료시작 1주후 13%, 15%, 26%, 44%로 Epo-1,200군에서 대조군

과 Epo-600군 보다 유의하게 높았으며(p<0.05), 4주후에는 1.0%, 3.0%, 3.3%, 2.7%로 Epo 투여군들에서 대조군보다 유의하게 높았고(P<0.05), 8주후에는 15%, 17%, 1.9%, 1.6%로 투여군과 대조군간에 유사한 수치를 보였다 (Table 4).

### 5. 혈청 철, ferritin 및 erythropoietin치의 변화

치료 시작시, 치료 4주후 및 8주후에 평균 혈청 철은 대조군이 89.4 μg/dl, 86.8 μg/dl, 118.6 μg/dl, Epo-600군이 60.9 μg/dl, 49.8 μg/dl, 73.8 μg/dl, Epo-900군이 84.0 μg/dl, 52.8 μg/dl, 83.8 μg/dl, Epo-1,200군이 77.4 μg/dl, 52.7 μg/dl, 51.1 μg/dl 이어서 Epo-1,200군에서 치료 8주후 대조군보다 유의하게 감소되었고(P<0.05), 평균 혈청 ferritin은 대조군 624.6 μg/dl, 545.0 μg /dl, 480.6 μg/dl, Epo-600군은 489.4 μg/dl, 338.8 μg/dl, 388.9 μg/dl이고, Epo-900군은 464.8 μg/dl, 449.6 μg/dl, 327.4 μg/dl이며, Epo-1,200군은 348.7 μg/dl, 185.8 μg/dl, 164.4 μg/dl 이어서 치료 8주후 Epo-1,200 군에서 치료시작시에 비하여 유의하게 감소하였으며(P<0.05), 평균 혈청 erythropoietin치는 대조군은 11.7 mU/ml, 28.6 mU/ml, 13.2 mU/ml 이고, Epo-600군은 10.5 mU/ml, 24.6 mU/ml, 15.8 mU/ml 이며, Epo-900군은 16.2 mU/ml, 31.5 mU/ml, 16.2 mU/ml 이고, Epo-1,200군은 13.2 mU/ml, 14.0 mU/ml, 14.4 mU/ml 이어서 경과중 투여군과 대조군간의 유의한 차이는 없었다 (Table 5).

### 6. 치료전 교정수혈량

Table 5. Sequential changes of serum iron, ferritin and erythropoietin levels after therapy in control and rHuEPO-treated groups

	At onset of therapy	At 4 weeks	At 8 weeks
<b>Serum iron level</b>			
Control	89.4±40.0 µg/dl	86.8±41.2 µg/dl	118.6±54.8 µg/dl
Epo-600	60.9±44.6 µg/dl	49.8±36.8 µg/dl	73.8±42.8 µg/dl
Epo-900	84.0±54.2 µg/dl	52.8±26.1 µg/dl	83.8±53.1 µg/dl
Epo-1,200	77.4±49.1 µg/dl	52.7±21.4 µg/dl	51.1±25.1 µg/dl*
<b>Serum ferritin level</b>			
Control	624.6±218.9 µg/l	545.0±257.8 µg/l	480.6±220.2 µg/l
Epo-600	489.4±234.9 µg/l	338.8±230.7 µg/l	388.9±285.1 µg/l
Epo-900	464.8±264.3 µg/l	449.6±291.9 µg/l	327.4±166.2 µg/l
Epo-1,200	348.7±163.3 µg/l	185.8±140.7 µg/l**	164.4±134.1 µg/l**
<b>Serum erythropoietin level</b>			
Control	11.7±8.8 mU/ml	28.6±40.5 mU/ml	13.2±13.5mU/ml
Epo-600	10.5±7.0 mU/ml	24.6±23.8 mU/ml	15.8±10.8mU/ml
Epo-900	16.2±15.2mU/ml	31.5±26.5 mU/ml	16.2±8.2 mU/ml
Epo-1,200	13.2±12.8mU/ml	14.0±10.0 mU/ml	14.4±9.3 mU/ml

\* P&lt;0.05 vs control

\*\* P&lt;0.05 vs onset of therapy

Table 6. Corrected transfusion volume before therapy in control and rHuEPO-treated groups

	Corrected transfusion volume
Control	-7.0±1.9 ml
Epo-600	-6.8±6.0 ml
Epo-900	-3.7±6.9 ml
Epo-1,200	-5.1±4.8 ml

\* Corrected transfusion volume:  
transfusion volume - phlebotomy volume

치료전 교정수혈량(수혈량-채혈량)은 투여군과 대조군이 유사하였다 (Table 6).

### 7. 치료중 채혈량 및 수혈량

경과중 채혈량은 투여군과 대조군간에 유사하였으나 평균수혈량은 치료 첫 4주간 대조군 30.6 ml/kg, Epo-600군 17.6 ml/kg, Epo-900군 12.7 ml/kg, Epo-1,200군 8.4 ml/kg 이어서 Epo-900 및 Epo-1,200군에서 대조군보다 유의하게 낮았으며 ( $p<0.05$ ), 치료끝난후 4주간은 대조군 12.0 ml/kg, Epo-600군 9.4 ml/kg, Epo-900군 2.0 ml/kg, Epo-1,200군 3.5 ml/kg 이어서 Epo-900 및 Epo-1,200군에서 대조군과 Epo-600군보다 유의하게 낮았다 ( $p<0.05$ ) (Table 7).

### 8. 치료중 합병증

모든 rHuEPO 투여군에서 치료중에 특별한 합병증은 발견되지 않았다.

### 고 찰

미숙아에서 빈혈은 두가지 형태로 일어나는데 첫째는 생후 첫 수주에 미숙아의 생명을 위협하는 문제들을 조사하기 위한 채혈로 생기고 둘째는 신생아 후반에 생기는 미숙아 빈혈이다(Shannon, 1990). 미숙아 빈혈은 점차적인 혈색소 감소, 비교적 낮은 망상적 혈구수와 골수의 erythroid hypoplasia를 특징으로 하며(Stockman, 1977; Dallman, 1981) 심한 경우 빈맥, 빈호흡, 무호흡, 수유장애 등의 증상이 동반되어 수혈을 요하는 경우가 흔하다(Wardrop et al, 1978). 그 치료에 있어서 수혈시 Stockman et al(1977)은 hemoglobin A의 대량 투여로 조직내 산소 운반능력을 증가시켜 빈혈의 교정을 위한 조혈 자극이 감소되어 빈혈을 악화시키는 단점을 보고하였다.

만삭아에서와는 달리 미숙아에서는 빈혈에 대한 erythropoietin(EPO)의 농도가 부적절하게 낮은 것이 보고되었고(Brown et al, 1983; Brown et al, 1984; Stockman et al, 1984), 그 이유는 미숙아에서는 EPO가 주로 저산소증에 대한 oxygen sensor가 덜 민감한 간에서 주로 생성되기 때문으로 알려져 있다(Ruth et al, 1990; Halperin, 1991). 그러나 이들

Table 7. Phlebotomy and packed RBC transfusion volume after therapy in control and rHuEPO-treated groups

	Phlebotomy volume(ml/kg)		Packed RBC transfusion volume(ml/kg)	
	1st 4 weeks	2nd 4 weeks	1st 4 weeks	2nd 4 weeks
Control	22.4±5.9	5.1±2.4	30.6±10.8	12.0±7.8
Epo-600	21.3±4.0	4.8±1.4	17.6±7.1	9.4±8.2
Epo-900	22.5±4.2	4.0±1.2	12.7±7.5*	2.0±4.2**
Epo-1,200	20.7±4.3	4.5±0.8	8.4±6.1*	3.5±5.8**

\* P&lt;0.05 vs control

\*\* P&lt;0.05 vs control &amp; Epo-600

미숙아의 골수나 혈액에서 추출한 erythroid progenitor들이 EPO에 대해서 정상적인 조혈기능을 가지는 것이 실험적 연구에서 증명되어 미숙아 빈혈에서 rHuEPO의 수혈 대처치료 가능성이 처음 보고되었다(Shannon et al, 1987; Rhondeau et al, 1988).

EPO는 분자량 34,000 dalton인 당단백의 일종으로 166개의 아미노산으로 구성되어져 있으며 Miyake et al(1977)에 의해 소변에서 처음 분리되었으며, Jackobs et al(1985)에 의해 구조가 밝혀져 재조합이 가능하게 되었다. EPO는 erythroid progenitor 세포들의 성장과 분화를 위한 성장인자로 작용하며(Halperin et al, 1990) 그 생산은 신장에서 주로 되며 산소분압에 의해 조절되어지고(Erslev, 1991), 주로 erythroid colony-forming unit(CFU-E)와 일부 erythroid burst-forming unit(BFU-E) 및 pronormoblast에 작용하여 혈색소 생산작용이 생기는 것으로 알려져 있으며(Miyake et al, 1977), 혈중 정상치는 10~20 mU/ml이며 빈혈 발생시 100배까지 증가되는 것으로 보고되고 있다(Erslev, 1991). EPO는 임신 19주에 태아 혈중에 존재하나 생산증가는 주로 임신말기 수주동안에 일어나는 것으로 보고되고 있다(Thomas et al, 1983; Halperin, 1991).

빈혈환자에 있어서의 rHuEPO 치료는 Eschbach et al(1987)이 만성신부전에서 처음 임상적으로 이용되었으며, 미숙아에서 rHuEPO의 투여는 임상적 빈혈의 예방을 위해 가능한 조기에 시작하여 수혈 받을 기회를 줄이는데 주목적이 있다(Attias, 1995). 미숙아에서의 rHuEPO 투여는 Halperin et al(1990)이 처음 75~300 U/kg/week로 소량 사용하여 망상적혈구의 증가를 보고하여 미숙아 빈혈의 교정에 효과적일 것으로 보고하였다. 이후 보고들에 따르면 rHuEPO 투여 용량과 수혈감소효과가 관계가 깊어서 300 U/kg/week 이하의 소량 투여

한 보고들(Mentzer et al, 1991; Obladen et al, 1991; Shannon et al, 1991)에서는 대조군보다 수혈은 적게 필요하였지만 유의한 차이는 없었고, 500~1,200 U/kg/week의 대량 투여 한 보고들(Ohls & Christensen, 1991; Carnielli et al, 1992; Maier et al, 1994; Meyer et al, 1994; Shannon et al, 1995)에서는 치료군에서 의미있는 수혈 감소효과가 있어서 대량투여가 더 효과적이라 생각되며, 저자들의 연구에서도 900 U/kg/week 이상 투여군에서 투여중 평균 수혈량 8.4~12.7 ml/kg로 대조군 30.6 ml/kg 보다 의미있게 줄어서 유사한 결과를 얻었다. 고용량의 rHuEPO 투여중에는 혈청 철과 ferritin의 큰 감소가 생기는데 이는 생성되는 적혈구에 철이 이용되고 축적됨으로서 일어나는 현상으로 알려져 있으며(Halperin, 1991; Attias et al, 1993; Emmerson et al, 1993) 저자들의 경우도 1,200 U/kg/week 투여군에서 치료후 혈청 철과 ferritin의 현저한 감소가 있었다. 이러한 철분의 감소를 방지하기 위하여 예방적 철분투여가 필요하며 적절한 용량은 아직 확립되어 있지 않으나 고용량 rHuEPO 치료시 6~8 mg/kg 정도를 투여하고 있으며, 용혈이나 감염 등의 철분 투여에 의한 부작용은 없는 것으로 보고되었다(Halperin et al, 1990; Shannon et al, 1992; Attias et al, 1993).

RHuEPO 투여방법은 대부분 피하주사를 하며, 극히 일부에서 정맥주사가 이용되기도 하였고(Beck et al, 1991), 일반적으로 주당 3~5회 나누어 4~6주간 시행하고 있다.

RHuEPO 투여효과는 남아, 체중 1.2 kg 이상이며 치료전 혜마토크리트가 48% 이상일 때 더 높다고 보고되고 있고(Maier et al, 1994), Brown & Shapiro(1996)는 극소미숙아에서 단백질 섭취를 3.1~3.5 gm/kg/day로 충분히 줄 때 망상적혈구 증가가 의미있게 높아서 rHuEPO에 의한 적혈구 생성이 증가된다고 하였다.

RHuEPO 치료에 따른 부작용은 일반적으로 없는 것으로 알려져 있으며(Halperin et al, 1990; Shannon et al, 1991; Carnielli et al, 1992), 일부에서 감염이 동반되지 않은 일시적인 호중구감소증(<1,000/mm<sup>3</sup>)을 보고하였는데 이는 망상적혈구 증가와 반비례해서 생겨서 erythroid stem cell이 myeloid cell line을 잠식해서 생기는 현상으로 알려졌다(Beck et al, 1991; Halperin, 1991; Shannon et al, 1991). 그외 rHuEPO 작용으로 인한 철결핍이나 증가된 megakaryocyte 활동으로 인한 혈소판 증가가 보고되나 대부분 일시적인 현상으로 알려져 있고(Attias, 1995), 저자들의 연구에서는 호중구감소증이나 혈소판 증가의 경우는 없었다. 수혈받았을 경우와는 달리 rHuEPO 투여시에는 체내의 EPO 생산억제의 부작용은 생기지 않는 것으로 보고되고 있으며(Halperin, 1991; Carnielli et al, 1992) 저자들의 경우도 유사한 결과를 얻었다.

적절한 rHuEPO 투여용량을 결정하기 위한 용량에 따른 비교논문은 국내에는 없고, 외국에도 극히 드물어 Messer et al(1993)은 체중(kg)당 1주당 300 U, 600 U, 900 U 세군으로 나누어 비교하여 망상적혈구 증가와 혈청 철 및 ferritin 감소정도가 투여용량과 비례한다고 하였으나( $P<0.01$ ) 수혈감소효과는 유사한 것으로 보고하였다. 저자들의 연구에서는 고용량 투여군(Epo-1,200)에서 혈청 철은 치료 8주후, ferritin은 치료중 의미있게 감소되어 Epo-1,200군에서는 더 많은 철분 투여가 필요할 것으로 생각되었으며, 수혈 감소효과는 900 U/kg/week 이상 고용량 투여군에서 대조군보다 유의하게 나타났다( $P<0.05$ ).

RHuEPO 치료후 장기간 효과에 대한 연구는 Soubasi et al(1995)이 치료 8주후까지 투여군(61례)에서 대조군(36례)보다 의미있는 수혈감소효과와 망상적혈구 증가가 있었으며( $P<0.01$ ), 생후 3,6,12 개월에도 양군사이에 망상적혈구, ferritin, Hb F와 성장 등이 유사하여 정상 erythropoiesis가 생긴다고 보고하였다. 저자들의 연구에서도 900 U/kg/week 이상 고용량 투여군에서 치료 끝난 후 4주까지 대조군보다 유의한 수혈감소효과가 지속되었다.

미숙아에서 rHuEPO의 적절한 투여 적용에 대해서는 아직 확립되어 있지 않으나 Attias(1995)는 입신기간 32주 미만의 건강한 미숙아에서 적어도 900 U/kg/week 이상의 고용량을 대량의 철분보충(6 mg/kg/day)과 비타민 E 투여와 함께 생후 2주

이내 시작하는 것을 권장하고 있다.

## 요 약

1994년 1월부터 1995년 12월까지 만 2년간 계명대학교 동산의료원에서 출생하여 신생아집중치료실에 입원하였던 재태기간 34주 미만, 출생체중 1,600 gm 이하의 건강한 미숙아 36명을 대상으로 하여 rHuEPO 투여유무와 용량에 따라 투여않은 대조군(6례), 600 U/kg/week 투여한 Epo-600군(10례), 900 U/kg/week 투여한 Epo-900군(10례), 1,200 U/kg/week 투여받은 Epo-1,200군(10례)으로 나누어 4주간 치료를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 투여군과 대조군간 평균 출생체중, 입신기간, 치료시작시기, 혈색소 및 혈소판수는 유사하였다.

2) 망상적혈구수는 치료시작시는 투여군과 대조군간 유사하였으나, 치료 1주일후 Epo-1,200군에서, 치료 4주후에는 치료군 모두에서 대조군보다 의미있게 증가되었다.

3) 평균 혈청 철은 치료중 치료군에서 감소되나 통계적 의미는 없었고, 고용량 투여군(Epo-1,200)에서 치료 8주후 의미있게 감소하였으며, 혈청 ferritin은 Epo-1,200군에서 치료 4주 및 8주후 의미있게 감소하였다.

4) 치료중 혈중 erythropoietin 농도는 투여군과 대조군간 유사하였다.

5) 치료 기간중 채혈량은 투여군과 대조군간 유사하였으나, 평균 수혈량은 고용량 투여군(Epo-900, Epo-1,200)에서 대조군에 비해 의미있게 적었다.

6) 치료중 rHuEPO 투여에 따른 특별한 부작용은 없었다.

결론적으로 900 U/kg/week 이상의 고용량의 rHuEPO 투여가 별 부작용없이 조기에 망상적혈구수를 증가시키며 수혈감소효과가 클 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- Attias D: Pathophysiology and treatment of the anemia of prematurity. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 13-18.
- Attias D, Bader D, Blondheim O, et al: Increased erythropoiesis and decreased iron storage during

- erythropoietin(rHuEPO) therapy in anemia of prematurity[Abstract]. *Proc ASPHO* 1993; 2: 23.
- Beck D, Masserey E, Meyer M, Calame A: Weekly intravenous administration of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 767-777.
- Brown MS, Berman ER, Luckey D: Prediction of the need for transfusion during anemia of prematurity. *J Pediatr* 1990; 116: 773-778.
- Brown MS, Garcia JF, Phibbs RH, Dallman PR: Decreased response of plasma immunoreactive erythropoietin to 'available oxygen' in anemia of prematurity. *J Pediatr* 1984; 105: 793-798.
- Brown MS, Phibbs RH, Garcia JF, Dallman PR: Postnatal changes in erythropoietin levels in untransfused premature infants. *J Pediatr* 1983; 103: 612-617.
- Brown MS, Shapiro H: Effect of protein intake on erythropoiesis during erythropoietin treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr* 1996; 128: 512-517.
- Carnielli V, Montini G, DaRiol R, Dall'Amico R, Cantarutti F: Effect of high doses of human recombinant erythropoietin on the need of blood transfusions in preterm infants. *J Pediatr* 1992; 121: 98-102.
- Dallman PR: Anemia of prematurity. *Ann Rev Med* 1981; 32: 143-160.
- Emmerson AJB, Coles HJ, Stern CMM, Pearson TC: Double blind recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993; 68: 291-296.
- Erslev AJ: Erythropoietin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1339-1344.
- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW: Correction of the anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1987; 316: 73-78.
- Halperin DS: Use of recombinant erythropoietin in the treatment of anemia of prematurity. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13: 351-363.
- Halperin DS, Wacker P, Lancourt G, Babel JF, Aapro M, Wyss M: Effects of recombinant human erythropoietin in infants with anemia of prematurity: A pilot study. *J Pediatr* 1990; 116: 776-786.
- Jackobs K, Shoemaker C, Rudersdorf, et al: Isolation and characterization of genomic cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985; 333: 806-810.
- Maier RF, Obladen M, Scigalla P, et al: The effect of epoetin beta(recombinant huaman erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 1173-1178.
- Mentzer WC, Shannon KM, Abels RI, et al: A randomization, placebo-controlled clinical trial of recombinant huaman erythropoietin in the anemia of prematurity. *Contrib Nephrol* 1991; 88: 306-312.
- Messer J, Haddad J, Donato L, Astruc D, Matis J: Early treatment of premature infants with recombinant human erythropoietin. *Pediatrics* 1993; 92: 519-523.
- Meyer MP, Meyer JH, Commerford A, et al: Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity: Results of a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 1994; 93: 918-923.
- Miyake T, Kung CKH, Golwasser E: Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977; 252: 5558-5564.
- Obladen M, Maier R, Segere H, et al: Efficacy and safety of recombinant human erythropoietin to prevent the anemia of prematurity. *Contrib Nephrol* 1991; 88: 314-326.
- Obladen M, Sachsenweger M, Stahnke M: Blood sampling in very low birth weight infants receiving different levels of intensive care. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 399-404.
- Ohls RK, Christensen RD: Recombinant erythropoietin compared with erythrocyte transfusion in the treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr* 1991; 119: 781-788.
- Rhoneau SM, Christensen RD, Ross MP, Rothstein G, Simmons MA: Responsiveness to recombinant human erythropoietin of marrow erythroid progenitors from infants with the "anemia of prematurity". *J Pediatr* 1988; 112:

- 935-940.
- Ruth V, Widness JA, Clemons G, Raivio KO: Postnatal changes in serum immunoreactive erythropoietin in relation to hypoxia before and after birth. *J Pediatr* 1990; 116: 950-954.
- Sandler SG, Grumet FC: Posttransfusion cytomegalovirus infections. *Pediatrics* 1982; 69: 650-652.
- Shannon KM: Anemia of prematurity; progress and prospects. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 14-20.
- Shannon KM, Keith JFIII, Mentzer WC, et al: Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95: 1-8.
- Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, et al: Recombinant human erythropoietin in the anemia of prematurity: Results of a placebo-controlled pilot study. *J Pediatr* 1991; 118: 949-955.
- Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, et al: Enhancement of erythropoiesis by recombinant human erythropoietin in low birth weight infants: A pilot study. *J Pediatr* 1992; 120: 586-592.
- Shannon KM, Naylor GS, Torkildson JC, et al: Circulating erythroid progenitors in the anemia of prematurity. *N Engl J Med* 1987; 317: 728-733.
- Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamanti E, Tsantali C, Sarafidis K, Tsakiris D: Follow-up of very low birth weight infants after erythropoietin treatment to prevent anemia of prematurity. *J Pediatr* 1995; 127: 291-297.
- Stockman JAIII: Anemia of prematurity. *Clin Perinatol* 1977; 4: 239-257.
- Stockman JAIII, Garcia JF, Oski FA: The Anemia of prematurity, factors governing the erythropoietin response. *N Engl J Med* 1977; 296: 647-650.
- Stockman JAIII, Graeber JE, Clark DA, McClellan K, Garcia JF, Kavey REW: Anemia of prematurity; determinants of erythropoietin response. *J Pediatr* 1984; 105: 786-792.
- Thomas RM, Canning CE, Cotes PM, et al: Erythropoietin and cord blood haemoglobin in the regulation of human fetal erythropoiesis. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 795-800.
- Wardrop CAJ, Holland BM, Veale AKE, Jones JG, Gray OP: Nonphysiological anemia of prematurity. *Arch Dis Child* 1978; 53: 855-860.