주산기 가사가 있는 신생아에서 theophylline의 신기능 개선 효과에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석

이주원[#] · 이소연[#] · 안숙희*

원광대학교 약학대학

(2019년 5월 26일 접수 · 2019년 6월 17일 수정 · 2019년 6월 17일 승인)

The Effect of Theophylline on Improvement of Renal Function in Asphyxiated Neonates: A Systematic Review and Meta-analysis

Joo Won Lee[#], So Yeon Lee[#], and Sook Hee An*

College of Pharmacy, Wonkwang University, Jeollabuk-do 54538, Republic of Korea

(Received May 26, 2019 · Revised June 17, 2019 · Accepted June 17, 2019)

ABSTRACT

The purpose of this systematic review and meta-analysis was to assess the preventive effect of theophylline on acute kidney injury and the ameliorative effect of theophylline on renal function in asphyxiated neonates. A literature search of the PubMed/Medline, Embase, and Cochrane Library databases for information published up to February 2019 was conducted. All studies that reported the incidence rate of acute kidney injury, serum creatinine level, and glomerular filtration rate after the randomized administration of theophylline or placebo were included. In total, eight studies involving 498 neonates were eligible. The incidence rate of acute kidney injury was significantly lower in the theophylline group than in the placebo group (risk ratio [RR]: 0.42, 95% confidence interval [CI]: 0.32–0.55, $p < 0.001$). The changes in serum creatinine level in the theophylline group were significantly higher than those in the placebo group from the first day of life to 3 and 5 days of age (weighted mean difference [WMD]: -0.51, 95% CI: -0.62 to -0.40, $p < 0.001$, and WMD: -0.26, 95% CI: -0.34 to -0.18, $p < 0.001$, respectively). The changes in glomerular filtration rate in the theophylline group were significantly higher than those in the placebo group from the first day of life to 3 days of age and the last day of follow-up (WMD: 12.30, 95% CI: 9.39–15.21, $p < 0.001$, and WMD: 9.35, 95% CI: 6.43–12.27, $p < 0.001$, respectively). These results suggested that theophylline has a beneficial effect on the prevention of acute kidney injury in neonates with perinatal asphyxia.

KEY WORDS: Theophylline, asphyxia, neonate, acute kidney injury, renal function

주산기 가사(perinatal asphyxia)는 출생 과정에서 신생아에게 산소가 결핍되는 상태를 의미하며, 뇌를 비롯한 장기에 큰 손상을 일으킬 수 있다.¹⁾ 주산기 가사의 발생률은 1000명의 출생 당 2-20명으로 알려져 있으며, 개발도상국에서 더 많다.^{2,3)} 주산기 가사는 혈류의 흐름을 변화시켜 다발성 장기 부전(multi-organ failure)을 야기할 수 있다.³⁾ 신장은 주산기 가사의 영향을 받는 장기 중 하나이며, 주산기 가사가 있는 신생아들에서 급성 신손상(acute kidney injury)의 발생 비율은 50%

에 이른다.⁴⁻⁶⁾ 주산기 가사로 인한 급성 신손상은 신생아 사망의 위험 요소이므로,⁷⁾ 주산기 가사가 있는 신생아에서 급성 신손상을 예방하기 위한 노력이 필요하다.

체내의 산소 결핍 시에 아데노신이 증가하여 아데노신 수용체를 자극하게 되며, 신장 혈관 저항성을 증가시키고 신장 혈류 흐름을 감소시킴으로써 급성 신손상을 유발한다.^{8,9)} 또한 아데노신 증가는 사구체 여과율을 감소시키는 것으로 알려져 있다.^{8,10)} 아데노신 수용체의 길항제로 작용하는 theophylline

[#]The authors equally contributed to this work.

*Correspondence to: Sook Hee An, College of Pharmacy, Wonkwang University, 460, Iksan-daero, Iksan-si, Jeollabuk-do 54538, Republic of Korea

Tel: +82-63-850-6821, Fax: +82-63-850-7309

E-mail: shan7@wku.ac.kr

을 신생아에게 생후 첫날에 투여하는 것이 주산기 가사로 인한 급성 신손상을 예방할 수 있다는 연구들이 보고되었다.¹¹⁻¹⁵⁾ 4개의 무작위 대조 임상 연구(randomized controlled trial)들의 결과를 종합한 메타분석 연구에서, theophylline의 투여는 급성 신손상 발생의 감소와, 생후 첫 주의 혈청 크레아티닌 감소 및 사구체 여과율 증가와 관련이 있음을 보고하였다.¹¹⁾ 그러나 신생아의 생후 초기 혈청 크레아티닌 농도는 모성의 혈청 크레아티닌 농도의 영향을 받을 수 있으며,¹⁶⁾ 성장과 발달에 따라 신장 기능이 개선될 수 있다. 이에 본 연구에서는 주산기 가사가 있는 신생아에서 출생 후 theophylline 투여가 급성 신손상 예방과 신장 기능 개선에 미치는 효과를 알아보기 위하여 신생아 개개인의 성장에 따른 신장 기능 개선의 영향을 보정하고, 최신의 연구 결과를 포함하여 체계적 문헌고찰과 메타분석을 실시하였다.

연구 방법

본 연구는 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)¹⁷⁾ 지침에 따라 수행하였다.

질문 설정

연구 주제 가설을 명확히 하기 위하여 PICOS를 다음과 같이 설정하였다.

P (patients): 주산기 가사가 있는 신생아

I (intervention): theophylline

C (comparison): 위약

O (outcomes): 급성 신손상, 혈청 크레아티닌 농도, 사구체 여과율

S (study design): 무작위 대조 임상 연구

문헌 검색

본 연구 주제와 부합하는 문헌을 검색하기 위해 2019년 2월까지 PubMed/Medline, Embase, Cochrane Library 데이터베이스를 이용하여 검색하였다. 또한 본 연구에 포함된 주제와 선행 고찰 문헌의 참고문헌 목록을 추가적으로 검토하여 수동 검색을 수행하였다. 두 명의 저자가 문헌 검색 결과에 대하여 중복 문헌 제거 후 제목과 초록을 검토하여 1차 검토를 수행하였다. 그 후, 세 명의 저자가 전문을 검토하여 본 연구 주제와 부합하는지에 대한 판단을 내렸다. 문헌 검색 시 사용한 핵심 단어는 “neonate”, “newborn”, “infant”, “theophylline”, “aminophylline”, “methylxanthine”, “acute kidney injury”, “acute renal failure”, “renal function” 등이었다.

문헌 포함/배제 기준

무작위 대조 임상 연구로서 주산기 가사가 있는 신생아에게

출생 후 theophylline 또는 위약을 투여하고 급성 신손상 발생을 비교하거나, 신장 기능 지표를 명확하게 보고한 문헌을 분석에 포함하였다. 실험 문헌, 다른 약물에 관한 문헌, 급성 신손상 발생 또는 신장 기능 지표에 대해 보고하지 않은 문헌, 무작위 대조 임상 연구가 아닌 문헌, 본 연구 주제와 부합하지 않은 문헌 등을 배제하였다.

자료 추출

두 명의 저자가 독립적으로 다음과 같은 항목에 대하여 본 연구에 포함된 각 문헌에서 자료 추출을 수행하였다.

- (1) 연구의 특징: 연구의 목적, 연구 수행 기간, 연구 설계 방법, 주산기 가사의 정의, 급성 신손상의 정의, 환자 수, 추적 관찰 기간, 약물 투여 시간, theophylline과 위약 투여 용량 등
- (2) 연구 대상의 특징: 남녀 비율, 재태 연령, 출생 체중, 출생 방법, 초기 동맥혈 가스분석 결과, 평균 혈압 등
- (3) 신장 기능 결과: 급성 신손상 발생 비율, 혈청 크레아티닌 농도, 사구체 여과율, 사망률, 수분 섭취량과 배설량, 노 나트륨, β_2 microglobulin 배설 등
- (4) 부작용, 사망률 등

비뚤림 위험 평가

본 연구에 포함된 각 문헌에서의 비뚤림 위험을 평가하기 위해, 코크란 연합에서 추천하고 있는 Risk of Bias (RoB) 도구를 이용하였다.¹⁸⁾ RoB는 (1) 무작위 배정 순서 생성, (2) 배정 순서 은폐, (3) 참여자, 연구자, 결과 평가자의 눈가림, (4) 불완전한 결과자료, (5) 선택적 결과 보고, (6) 그 외 비뚤림 등으로 구성되어 있으며, 7개의 질문에 대하여 비뚤림 위험을 “낮음”, “불확실”, “높음”으로 평가하였다. 모든 질문에 대한 비뚤림 위험이 “낮음”으로 평가될 때에는 전반적인 문헌에 대한 비뚤림 위험이 “낮음”으로, 적어도 하나 이상 질문에 대한 평가가 “불확실”일 경우에는 문헌에 대한 전반적인 비뚤림 위험이 “불확실”로, 적어도 하나 이상 질문에 대한 비뚤림 위험이 “높음”으로 평가될 때에는 문헌에 대한 전반적인 비뚤림 위험이 “높음”으로 판단하였다.¹⁸⁾ 각 질문에 대한 비뚤림 위험 평가는 문헌에 보고된 내용을 바탕으로 평가하였다.

자료변환과 메타분석

본 연구에 포함된 문헌에서 추출한 자료를 이용하여 혈청 크레아티닌 농도와 사구체 여과율에 대한 변화량을 계산하였다. 변화율의 계산은 다음의 식을 이용하였다.¹⁹⁾

$$\text{평균 변화량} = \text{마지막 값의 평균} - \text{초기 값의 평균}$$

표준 편차(SD)의 변화량

$$= \sqrt{SD_{\text{초기 값}}^2 + SD_{\text{마지막 값}}^2 - (2 \times \text{Corr} \times SD_{\text{초기 값}} \times SD_{\text{마지막 값}})}$$

Corr은 상관관계 계수로서 중재 전-후 차이 값의 표준 편차가 원보에서 주어지지않아 구할 수 있지만, 값을 구할 수 없는 경우에는 중재의 영향이 최소한으로 가정되는 0.5의 값을 대입하여 계산하였다.¹⁹⁾

메타분석은 RevMan 5.3 프로그램(Review manager version 5.3, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014)을 이용하였다. 급성 신손상과 사망 등의 이분형 변수는 위험 비율(risk ratio, RR)과 95% 신뢰구간(95% confidence interval, 95% CI)을 계산하였다. 혈청 크레아티닌 농도와 사구체 여과율 등의 연속형 변수는 변화량의 가중 평균 차이(weighted mean difference, WMD)와 95% CI 값을 계산하였다.

이질성 평가

본 연구에 포함된 문헌간 이질성 평가는 I^2 값과 함께 문헌간의 연구 설계 방법, 환자군의 인구통계학적 특징을 비교하여 수행하였다. 문헌간 인구통계학적 특징과 연구 설계 방법이 비슷하여 이질성이 낮다고 판단한 경우에는 고정효과 모형(fixed effect model)을, 문헌간 인구통계학적 특징과 연구 설계 방법이 서로 상이하여 이질성이 높다고 판단한 경우에는 무선효과 모형(random effect model)을 각각 적용하여 메타 분석을 수행하였다.

결 과

문헌 선택 결과

초기 문헌 검색 결과, 데이터베이스에서 총 981건의 문헌이 검색되었다. 중복 문헌 165건을 제외한 뒤, 본 연구의 포함/배제 기준에 따라 806건의 문헌을 제외하였다. 전문 검토 과정에서 환자군 중복 1건, 편집 서신 1건으로 총 2건의 문헌을 제외하였다. 최종적으로 8개의 문헌이 본 연구에 포함되었다(Fig. 1).^{12-15), 20-23)}

포함된 문헌과 연구 대상자 특성

본 연구에 포함된 문헌 특성을 Table 1에 나타내었다. 무작위 배정 임상 연구 8개의 문헌은 498명의 주산기 가사가 있는 신생아를 포함하고 있으며, theophylline 그룹과 위약 그룹은 각각 250명, 248명이었다. 본 연구에 포함된 문헌 중에, Saeidi R *et al.*²³⁾의 연구를 제외한 모든 연구에서는 신생아 출생 후 1시간 이내에 약물을 주입하였다. 또한 Merrikhi AR *et al.*,¹⁴⁾ Saeidi R *et al.*²³⁾의 연구에서는 aminophylline (80% theophylline) 5 mg/kg를 투여하였다. 모든 연구에서 theophylline 또는 aminophylline 5-8 mg/kg를 투여하였다. 약물 투여 후 추적 관찰 기간은 Bhat MA *et al.*¹²⁾ 연구에서 1년, Merrikhi AR *et al.*¹⁴⁾ 연구에서 7일이었으며, 그 외 나머지 연구들에서는 5일

Fig. 1. Literature selection process for systematic review and meta-analysis.

간 추적 관찰 하였다.

본 연구에 포함된 문헌에서의 연구 대상자 특성을 Table 2에 나타내었다. 모든 문헌에서 theophylline 그룹과 위약 그룹간 재태연령, 출생 체중, 출생 방법, 초기 동맥혈 가스분석 결과, 평균 혈압은 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다.

비뚤림 위험 평가 결과

비뚤림 위험 평가 결과를 Fig. 2에 나타내었다. Jenik AG *et al.*²¹⁾의 연구는 비뚤림 위험이 낮은 것으로 평가되었던 반면, Bhat MA *et al.*,¹²⁾ Merrikhi AR *et al.*,¹⁴⁾ Saeidi R *et al.*²³⁾의 연구에서는 비뚤림 위험이 “높음”으로 평가된 항목이 하나씩 포함되어 있었기 때문에 전반적인 문헌에서의 비뚤림 위험이 높은 것으로 평가되었다. 그 외 나머지 4개의 연구에서는 비뚤림 위험이 불확실한 것으로 평가되었다.

Theophylline의 급성 신손상 예방 효과

Theophylline 그룹과 위약 그룹에서의 급성 신손상 발생률, 혈청 크레아티닌과 사구체 여과율 변화에 대한 정보를 Table 3에 나타내었다. 총 170명의 신생아가 급성 신손상으로 발전했으며, 이 중 51 (20.4%)명의 환자가 theophylline 그룹이었고, 119 (48.0%)명의 환자가 위약 그룹이었다. 급성 신손상 발생 위험 비율은 theophylline 투여 그룹에서 위약 투여 그룹에

Table 1. Characteristics of 8 studies included in the systematic review

Ref.	Study	Study period	Period of follow-up	Country	Number of patients		Dosing		Time of administration	Note
					Theophylline	Placebo	Theophylline	Placebo		
20	Bakr AF (2005)	1 year	5 days	Egypt	20	20	5 mg/kg	2 mL D10W	≤ 1 hour after birth	
12	Bhat MA <i>et al.</i> (2006)	2001.01 – 2003.12	1 year	India	40	30	8 mg/kg	0.3 mL/kg D5W	1 hour after birth	
13	Eslami Z <i>et al.</i> (2009)	2007.01 – 2008.04	5 days	Iran	17	19	5 mg/kg	2 mL D10W	≤ 1 hour after birth	
21	Jenik AG <i>et al.</i> (2000)	74 months	5 days	Argentina	24	27	8 mg/kg	1.6 mL/kg D5W	≤ 1 hour after birth	
22	Khurshid G <i>et al.</i> (2017)	2016.01.08 – 2016.07.07	5 days	Pakistan	41	39	5 mg/kg	2 mg/kg D10W	≤ 1 hour after birth	
14	Merrikhi AR <i>et al.</i> (2012)	During 2009	7 days	Iran	11	11	5 mg/kg*	5 mL/kg D5W	≤ 1 hour after birth	Aminophylline, preterm neonate
15	Raina A <i>et al.</i> (2016)	2011.11.01 – 2012.10.31	5 days	India	78	81	5 mg/kg	0.25 mL/kg NS	≤ 1 hour after birth	
23	Saeidi R <i>et al.</i> (2013)	-	5 days	Iran	19	21	5 mg/kg*	5 mL/kg D5W	≤ 3 hours after birth	Aminophylline, conference abstract, late administration

*Aminophylline dosing

RCT, randomized controlled trial; NICU, neonate intensive care unit; D10W, dextrose 10% in water; D5W, dextrose 5% in water; NS, normal saline

Table 2. Demographic and clinical characteristics of 8 studies included in the systematic review

Ref.	Study	Gestational age (weeks)		Birth weight (g)		Type of delivery, N		Initial arterial blood gases values				Mean blood pressure (mmHg)	
		Theophylline	Placebo	Theophylline	Placebo	Theophylline (NVD/CS)	Placebo (NVD/CS)	pH		Base deficit (mEq/L)		Theophylline	Placebo
								Theophylline	Placebo	Theophylline	Placebo		
20	Bakr AF (2005)	39.2 ± 1.4	39.6 ± 1.3	3320 ± 190	3250 ± 245	6/14	8/12	7.02 ± 0.10	7.03 ± 0.12	17.35 ± 2.39	18.27 ± 4.10	47 ± 7	45 ± 6
12	Bhat MA <i>et al.</i> (2006)	38.2 ± 0.79	38.1 ± 0.88	2770 ± 400	2780 ± 230	28/12	22/8	7.0 ± 0.09	7.0 ± 0.04	Base excess -18.0 ± 1.8	Base excess -17.0 ± 2.01	45 ± 3.2	45 ± 2.6
13	Eslami Z <i>et al.</i> (2009)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	Jenik AG <i>et al.</i> (2000)	39.3 ± 1.6	39.4 ± 1.4	3256 ± 309	3387 ± 376	10/14	14/13	7.04 ± 0.13	7.02 ± 0.17	Base excess -18.32 ± 2.45	Base excess -19.15 ± 4.07	51 ± 8	49 ± 6
22	Khurshid G <i>et al.</i> (2017)	38.18 ± 1.15	38.45 ± 1.41	3000 ± 500	3000 ± 500	-	-	-	-	-	-	-	-
14	Merrikhi AR <i>et al.</i> (2012)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	Raina A <i>et al.</i> (2016)	38.56 ± 1.16	38.54 ± 1.20	2900 ± 400	2920 ± 390	48/30	45/36	-	-	-	-	49 ± 7	48 ± 6
23	Saeidi R <i>et al.</i> (2013)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

NVD = normal vaginal delivery; CS = cesarean section

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bakr AF (2005)	?	?	+	?	+	+	+
Bhat MA et al. (2006)	?	?	+	?	-	+	+
Eslami Z et al. (2009)	+	?	+	+	+	+	+
Jenik AG et al. (2000)	+	+	+	+	+	+	+
Khurshid G et al. (2017)	+	?	?	?	+	+	+
Merrikhi AR et al. (2012)	?	?	?	?	-	+	+
Raina A et al. (2016)	+	?	?	?	+	+	+
Saeidi R et al. (2013)	?	?	?	?	+	+	-

Fig. 2. Quality assessment of included studies according to Risk of Bias.

비해 유의하게 낮은 값을 보였다(RR 0.42, 95% CI 0.32 to 0.55, $p < 0.001$, Fig. 3).

Theophylline의 신장 기능 지표 개선 효과

본 연구에 포함된 문헌 중 6개의 문헌이 theophylline 그룹과 위약 그룹에서 신생아 성장에 따른 혈청 크레아티닌 수치를 보고하였다. 신생아 출생 첫 날과 비교한 혈청 크레아티닌 농도 변화는, 출생 후 연령 3일째에 theophylline 그룹에서 위약 그룹에 비해 혈청 크레아티닌 농도가 유의한 감소를 보였다(WMD -0.51 , 95% CI -0.62 to -0.40 , $p < 0.001$, Fig. 4(a)). 출생 첫 날과 출생 후 연령 5일째의 두 그룹간 혈청 크레아티닌 농도 변화에 대한 메타분석 수행 시에 출생 첫 날 두 그룹간 혈청 크레아티닌 농도에 유의한 차이가 있었던 Khurshid G *et al.*²²⁾의 연구는 제외하고 분석하였다. Theophylline 그룹이 위약 그룹에 비해 출생 후 5일째의 혈청 크레아티닌 농도가 출생 첫 날에 비하여 유의하게 더 큰 감소를 보였다(WMD -0.26 , 95% CI -0.34 to -0.18 , $p < 0.001$, Fig. 4(b)). Theophylline과 위약 투여 후 1년간 추적 관찰을 수행한 Bhat MA *et al.*¹²⁾의 연

구에서 1년 후의 혈청 크레아티닌 농도는 두 그룹 간 유의한 차이가 없다고 보고하였다(0.6 ± 0.2 versus 0.7 ± 0.2 mg/dL).

본 연구에 포함된 문헌 중, 총 5개의 문헌이 theophylline 그룹과 위약 그룹에서 신생아 성장에 따른 사구체 여과율을 보고하였다. 신생아 출생 첫 날과 비교한 사구체 여과율 변화는, 모든 문헌에서 출생 후 연령 3일 째에 신생아 사구체 여과율이 theophylline 그룹에서 위약 그룹보다 출생 첫 날과 비교하여 유의한 증가가 있었다(WMD 12.30, 95% CI 9.39 to 15.21, $p < 0.001$ Fig. 5(a)) 마찬가지로, 출생 첫 날과 비교한 추적 관찰 기간 마지막 날의 사구체 여과율 변화는 theophylline 그룹에서 위약 그룹에 비해 유의하게 증가했다(WMD 9.35, 95% CI 6.43 to 12.27, $p < 0.001$, Fig. 5(b)). 사구체 여과율을 보고한 모든 문헌에서 theophylline 그룹은 출생 첫 날부터 추적 관찰 기간 마지막 날까지 사구체 여과율의 꾸준한 증가를 보였다.

Theophylline 투여에 따른 부작용 발생 비교

Theophylline 투여에 따른 부작용 발생률을 보고한 문헌은 총 5개였다.^{12,13,15,20,21)} Theophylline 그룹과 위약 그룹간 사망률의 차이에 대하여 5개의 모든 문헌에서 보고하였는데, 사망률에 대한 두 그룹간 차이는 유의하지 않았다(RR 0.92, 95% CI 0.54 to 1.55, $p = 0.75$, Fig. 6). 다른 부작용으로는 발작을 포함한 중추신경계 부작용, 호흡계 및 순환계 부작용,^{12,13,20,21)} 위장관계 부작용^{12,21)}을 보고하였는데, 두 그룹간 부작용 발생의 차이는 각 문헌 모두에서 유의한 차이가 없다고 보고하였다.

고찰 및 결론

본 연구에서는 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통하여 주산기 가사가 있는 신생아에게 theophylline의 투여가 급성 신손상을 예방하고 신장 기능 개선에 도움을 주는 효과가 있음을 확인하였다. 특히 theophylline 투여 전후의 신장 기능 평가 지표에 대한 변화량을 계산하여 위약 투여 그룹과 비교함으로써 출생 후 신장 성숙의 개인차에 따른 영향을 보정하였고, 최근에 발표된 연구들을 추가하여 분석하였다는 점에서 의의가 있다. 이전의 메타분석 연구에서도 theophylline 투여 그룹이 위약 그룹에 비해 급성 신손상 발생률이 낮고, 혈청크레아티닌 농도와 사구체여과율이 감소함을 보여주었으나, 성장과 발달에 따른 효과를 고려한 분석은 이루어지지 않았다.¹¹⁾

Theophylline은 아데노신 수용체 길항제로 노 배설 증가, 혈청 크레아티닌 농도 감소 및 사구체여과율 증가를 보여 심장 수술, 조영제 투여, 항암치료 등의 급성 신손상이 일어날 수 있는 상황에서 이를 예방하기 위한 목적으로 소아와 성인에게 투여한 연구들이 있다.²⁴⁻²⁷⁾ 조영제 유도 급성 신손상의 예방적 치료에 대한 16개의 연구의 메타분석에서 theophylline은 급성 신손상의 위험을 유의하게 낮추는 것으로 보고하였다.²⁴⁾

Table 3. Comparison of incidence of acute kidney injury, serum creatinine, and glomerular filtration rate between theophylline and placebo group.

Ref.	Study	Incidence of acute kidney injury, n (%)		Serum creatinine (mg/dL)						Glomerular filtration rate (mL/min/1.72m ²)					
				Day 1		Day 3		Day 5		Day 1		Day 3		Day 5	
		Theophylline	Placebo	Theophylline	Placebo	Theophylline	Placebo	Theophylline	Placebo	Theophylline	Placebo	Theophylline	Placebo	Theophylline	Placebo
20	Bakr AF (2005)	5 (25)*	12 (60)*	1.23 ± 0.19	1.20 ± 0.19	1.24 ± 0.39*	1.57 ± 0.61*	1.29 ± 0.27*	1.47 ± 0.41*	21.10 ± 9.3	22.11 ± 8.7	26.02 ± 10.8*	12.39 ± 4.6*	29.31 ± 9.9*	19.10 ± 8.7*
12	Bhat MA <i>et al.</i> (2006)	10 (25)*	18 (60)*	1.18 ± 0.69	1.50 ± 0.68	0.95 ± 0.50*	1.59 ± 0.92*	0.82 ± 0.47*	1.57 ± 0.90*	-	-	-	-	-	-
13	Eslami Z <i>et al.</i> (2009)	2 (11.8)*	8 (42.1)*	0.92 ± 0.22	0.86 ± 0.20	0.63 ± 0.22*	1.06 ± 0.47*	0.56 ± 0.14*	0.73 ± 0.14*	25.4 ± 7.3	28.2 ± 12.8	42.4 ± 19.1*	27.5 ± 10.7*	42.3 ± 12.5	37.5 ± 6.5
21	Jenik AG <i>et al.</i> (2000)	4 (17)*	15 (55)*	1.0 ± 0.3	1.05 ± 0.4	1.02 ± 0.69*	1.94 ± 1.1*	0.71 ± 0.2*	1.36 ± 0.9*	23.17 ± 10.3	22.07 ± 9	25.94 ± 11.2*	11.36 ± 5.1*	32.41 ± 7.4*	18.0 ± 9.8*
22	Khurshid G <i>et al.</i> (2017)	14	19	0.92 ± 0.22*	1.99 ± 0.21*	-	-	0.70 ± 0.20*	1.20 ± 0.27*	-	-	-	-	-	-
14	Merrikhi AR <i>et al.</i> (2012)	At 7 th day 2 (18.2)	At 7 th day 5 (45.5)	-	-	-	-	-	-	24.4 ± 8.8	19.3 ± 10.9	-	-	At 7 th day 37.7 ± 9.6*	At 7 th day 27.2 ± 14.5*
15	Raina A <i>et al.</i> (2016)	12 (15)*	39 (48)*	1.22 ± 0.68	1.28 ± 0.51	0.83 ± 0.35*	1.47 ± 0.61*	0.82 ± 0.52	1.09 ± 0.63	28.21 ± 22.27	21.37 ± 13.55	32.16 ± 16.34*	17.73 ± 7.92*	41.47 ± 27.24	32.7 ± 26.67
23	Saeidi R <i>et al.</i> (2013)	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*p < 0.05

Fig. 3. The risk ratio of acute kidney injury with administration of theophylline compared to placebo.

(a) Changes of serum creatinine from the first day to 3rd day of life

(b) Changes of serum creatinine from the first day to 5th day of life

Fig. 4. The weighted mean differences of the changes of serum creatinine levels.

항암요법으로 cisplatin을 투여 받은 환자에 대한 연구에서도 theophylline을 투여 받은 그룹이 신독성 위험이 낮은 것으로 보고하였다.²⁵⁾ 심폐우회술을 시행한 소아 대상의 무작위 대조 임상 연구에서는 aminophylline이 급성 신손상 예방 효과가 없는 것으로 보고하였다.²⁶⁾ 신장은 주산기 가사로 인해 전신 혈류의 흐름이 변하면서 주요하게 영향 받는 기관 중 하나이다.²⁸⁾ 출생 후 신생아의 급성 신손상 위험인자는 패혈증, 주산기 가사, 저산소성 허혈 상태, acyclovir, aminoglycosides와 같은 신독성 약물의 사용이 있다.^{6,29)} 주산기 가사로 인한 저산소 허혈 상황에서는 전신 혈관 저항이 일어나면서 신장으로 가는 혈류량이 줄어들어 사구체 여과율이 감소된다.³⁰⁾ Theophylline은 저산소성 허혈 상황에서 아데노신 수용체를 차단함으로써 신장 보호 효과를 나타내어 주산기 가사가 있는 신생아에서 급성 신손상의 예방과 신장 기능 개선에 효과를 보이는 것으로 추정된다.

신생아 신기능은 출생 시 미숙한 상태이며, 성장하면서 성인의 수준에 도달하게 된다. 신생아의 사구체 여과율은 생후 첫날 10-40 mL/min/1.73 m²이며, 생후 2주 후에 66 mL/min/1.73 m²로 증가한다.^{6,31)} 정상 신기능을 가진 신생아의 혈청 크레아티닌 농도는 출생 첫날 약 1.0 mg/dL 이하이며, 시간이 지남에 따라 감소한다.³²⁾ Kidney Diseases: Improving Global Outcomes (KIDGO) 지침에 따르면, 신생아 급성 신손상은 48 시간 이내에 혈청 크레아티닌 농도가 적어도 0.3 mg/dL 상승하거나, 추정되는 위험 요소 발생 후 7일 이내에 혈청 크레아티닌 농도가 기저값에 비해 1.5배 상승하거나, 노 배설이 6시간 동안 0.5 mL/kg/h 이하인 경우로 정의된다.³³⁾ Theophylline 그룹에서 출생 첫날에 비해 출생 후 연령 5일째에 혈청 크레아티닌 농도가 상승한 Bakr AF²⁰⁾의 연구를 제외한 나머지 연구들에서는 모두 출생 첫날에 비해 출생 후 5일째의 혈청 크레아티닌 농도가 감소하였다.^{12,13,15,21,22)} 한편 Khurshid G *et al.*²²⁾

(a) Changes of glomerular filtration rate from the first day to 3rd day of life

(b) Changes of glomerular filtration rate from the first day to the last day of follow-up

Fig. 5. The weighted mean differences of the changes of glomerular filtration rate.

Fig. 6. The risk ratio of the incidence rate of deaths.

의 연구에서는 출생 첫 날과 출생 후 연령 5일에서 위약 그룹의 혈청 크레아티닌 농도가 theophylline 그룹에 비해 유의하게 높았다. 두 그룹 모두 혈청 크레아티닌 농도가 출생 후 5일째에 출생 첫날과 비교하여 낮아짐을 확인할 수 있었지만 변화량이 위약 그룹에서 theophylline 그룹에 비해 유의하게 더 컸으므로 메타분석에 포함 시 결과 해석에 오류를 범할 가능성이 있어 제외하고 분석하였다. 출생 첫 날 혈청 크레아티닌 농도의 평균이 1.0 mg/dL 이상이었던 연구들에서, Bakr AF²⁰⁾의 연구를 제외한 나머지 연구들에 포함된 신생아들은 추적 관찰 마지막날의 혈청 크레아티닌 농도가 정상 범위에 도달함을 확인하였다.^{12,15,21)} 또한 사구체 여과율을 보고한 모든 문헌에서 theophylline 그룹이 추적 관찰 마지막 날의 사구체 여과율이 출생 첫날에 비해 증가했음을 나타내었다.^{13-15,20,21)} 신생아 급성 신손상 발생률도 theophylline 그룹에서 위약 그룹에 비해 유의하게 낮은 결과를 보여 주었다.

Theophylline은 신생아 무호흡의 예방과 치료에 사용되는 약물로서, 초기 부하용량으로 5-8 mg/kg를 투여한다. Theophylline

의 부작용 발생을 피하기 위해 권고되는 혈중 약물 농도는 6-12 mg/mL이며, 대표적인 부작용으로 빈맥, 위식도역류 등이 있다.³⁴⁾ 본 연구에 포함된 문헌에서 5개의 연구가 theophylline의 부작용에 대하여 보고하였다.^{12,13,15,20,21)} Theophylline 그룹과 위약 그룹 사이에 사망, 호흡기 질환, 중추 신경계 질환, 순환계 질환, 위장관 질환, 패혈증 등의 발생에 유의한 차이가 없었으므로 안전하게 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구는 주산기 가사가 있는 신생아에서 theophylline이 신기능 개선에 효과가 있는지 알아보기 위하여 theophylline의 투여 전후의 신기능 지표에 대한 변화량의 메타분석을 수행하였다는 점에서 의의가 있다. 다만 theophylline 투여 후 장기 신기능을 추적 관찰하고 보고한 문헌이 1개였으므로, 장기 효과에 대한 메타분석을 수행하지 못했다는 한계점이 있다.

본 연구에서 수행한 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통하여 주산기 가사가 있는 신생아에게 출생 직후 theophylline의 단기 투여는 급성 신손상을 예방하고, 신장 기능 개선에 도움을 줄 수 있다는 결론을 얻었다. 향후 주산기 가사가 있는 환자에

계 theophylline의 예방 치료가 장기적 예후에 미치는 영향에 대한 연구가 필요하겠다.

저자 기여(Author contributions)

연구 설계; SHA, JWL, SYL, 문헌검색; JWL, SYL, 문헌검토 및 질 평가; SHA, JWL, SYL, 자료추출; JWL, SYL, 자료분석; SHA, JWL, SYL, 논문 작성; SHA, JWL, SYL

감사의 말씀

이 논문은 2018학년도 원광대학교의 교비지원에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Fattuoni C, Palmas F, Noto A, *et al.* Perinatal asphyxia: a review from a metabolomics perspective. *Molecules* 2015;20(4):7000-16.
- McGuire W. Perinatal asphyxia. *BMJ Clin Evid* 2007;2007:0320.
- Gillam-Krakauer M and Gowen Jr CW. Birth Asphyxia. [Updated 2018 Dec 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430782/> AND
- Jayashree G, Dutta AK, Sarna MS, *et al.* Acute renal failure in asphyxiated newborns. *Indian Pediatr* 1991;28(1):19-23.
- Durkan AM and Alexander RT. Acute kidney injury post neonatal asphyxia. *J Pediatr* 2011;158(2 Suppl):e29-33.
- Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, *et al.* Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics* 2015;136(2):e463-73.
- Nada A, Bonachea EM, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the fetus and neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;22(2):90-7.
- Hall JE, Granger JP, Hester RL. Interactions between adenosine and angiotensin II in controlling glomerular filtration. *Am J Physiol* 1985;248(3 Pt 2):F340-6.
- Bauerle JD, Grenz A, Kim JH, *et al.* Adenosine generation and signaling during acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(1):14-20.
- Vallon V, Mühlbauer B, Osswald H. Adenosine and kidney function. *Physiol Rev* 2006;86(3):901-40.
- Al-Wassia H, Alshaikh B, Sauve R. Prophylactic theophylline for the prevention of severe renal dysfunction in term and post-term neonates with perinatal asphyxia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Perinatol* 2013;33(4):271-7.
- Bhat MA, Shah ZA, Makhdooni MS, *et al.* Theophylline for renal function in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006;149(2):180-4.
- Eslami Z, Shajari A, Kheirandish M, *et al.* Theophylline for prevention of kidney dysfunction in neonates with severe asphyxia. *Iran J Kidney Dis* 2009;3(4):222-6.
- Merrikhi AR, Ghaemi S, Gheissari A, *et al.* Effects of aminophylline in preventing renal failure in premature neonates with asphyxia in Isfahan-Iran. *J Pak Med Assoc* 2012;62(3 Suppl 2): S48-51.
- Raina A, Pandita A, Harish R, *et al.* Treating perinatal asphyxia with theophylline at birth helps to reduce the severity of renal dysfunction in term neonates. *Acta Paediatr* 2016;105(10):e448-51.
- Go H, Momoi N, Kashiwabara N, *et al.* Neonatal and maternal serum creatinine levels during the early postnatal period in preterm and term infants. *PLoS One* 2018;13(5):e0196721.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097.
- Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343.
- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.0 [updated September 2018]. Available from <http://www.handbook.cochrane.org>. Accessed 8th, April, 2019.
- Bakr AF. Prophylactic theophylline to prevent renal dysfunction in newborns exposed to perinatal asphyxia--a study in a developing country. *Pediatr Nephrol* 2005;20(9):1249-52.
- Jenik AG, Ceriani Cernadas JM, Gorenstein A, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of prophylactic theophylline on renal function in term neonates with perinatal asphyxia. *Pediatrics* 2000;105(4):E45.
- Khurshid G, Khurshid S, Mehmood H, *et al.* Efficacy of theophylline for prevention of kidney dysfunction in neonates with severe birth asphyxia. *Pak J Med Health Sci* 2017;11(4):1346-8.
- Saeidi R, Maamouri G, Yaghoobi M, *et al.* The effect of aminophylline on indices of kidney function in asphyxiated neonates. In: 24th Annual Meeting of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care, Rotterdam, The Netherlands, June 12-15, 2013.
- Dai B, Liu Y, Fu L, *et al.* Effect of theophylline on prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2012;60(3):360-70.
- Karademir LD, Dogruel F, Kocyigit I, *et al.* The efficacy of theophylline in preventing cisplatin-related nephrotoxicity in patients with cancer. *Ren Fail* 2016;38(5):806-14.
- Axelrod DM, Sutherland SM, Anglemeyer A, *et al.* A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of Aminophylline to Prevent Acute Kidney Injury in Children Following Congenital Heart Surgery With Cardiopulmonary Bypass. *Pediatr Crit Care Med* 2016;17(2):135-43.
- Osswald H and Schnermann J. Methylxanthines and the kidney. *Handb Exp Pharmacol* 2011;(200):391-412.
- Bhatti A and Kumar P. Systemic effects of perinatal asphyxia. *Indian J Pediatr* 2014;81(3):231-3.
- Jetton JG and Askenazi DJ. Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol* 2014;41(3):487-502.
- Haase VH. Mechanisms of hypoxia responses in renal tissue. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(4):537-41.
- Sulemanji M and Vakili K. Neonatal renal physiology. *Semin Pediatr Surg* 2013;22(4):195-8.
- Kastl JT. Renal function in the fetus and neonate-the creatinine enigma. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;22(2):83-9.
- Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, *et al.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2(1):1-138.
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM, *PEDIATRIC & NEONATAL DOSAGE HANDBOOK*, 22nd ed. United States: Wolters Kluwer, 2015;2044-8.