Original Article

신생아의 저산소성 허혈성 뇌병증과 혈중 비타민 D 농도의 연관성: 체계적 문헌고찰 및 메타분석

장세원, 이소연, 안숙희[†]
원광대학교 약학대학

Association of Serum Vitamin D Levels with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Neonates : A Systematic Review and Meta-Analysis

Se Won Jang, So Yeon Lee and Sook Hee An[†]

*College of Pharmacy, Wonkwang University, 460,
Iksan-daero, Iksan-si, Jeollabuk-do, 54538, Republic of Korea*

Background : Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) may lead to permanent brain injury or even death and vitamin D plays a role in neuroprotection from hypoxia. This study aimed to evaluate the association between neonatal and maternal serum vitamin D levels and neonatal HIE.

Methods : The studies reporting serum 25-hydroxyvitamin D levels in neonates with HIE and published within March, 2021 were included through a systematic literature search in PubMed/Medline, Embase, Cochrane Library, and Google Scholar databases.

Results : Six studies on 344 neonates were included in this study. The serum 25-hydroxyvitamin D levels in neonates with HIE were significantly lower than those in neonates without HIE (weighted mean difference -17.16 ng/mL, 95% confidence interval (CI) -26.47 to -7.84, $p < 0.001$). Neonates with severe HIE had significantly lower serum 25-hydroxyvitamin D levels than neonates with mild to moderate HIE (ratio of means 0.79, 95% CI 0.65 to 0.98, $p = 0.03$). Among the 214 neonates with HIE, 150 neonates were vitamin D deficient; however, among the

투고일자 2021.10.11; 심사완료일자 2021.11.3; 게재확정일자 2021.11.10

[†]교신저자 안숙희 Tel:063-850-6821 E-mail:shan7@wku.ac.kr

90 neonates without HIE, only 27 neonates were vitamin D deficient. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D level in neonates with HIE was 36% reduced than that in neonates without HIE (ratio of means 0.64, 95% CI 0.53 to 0.78, $p < 0.001$).

Conclusion : These results showed that neonatal serum vitamin D levels were significantly associated with neonatal HIE occurrence and severity. Serum vitamin D levels should be carefully monitored in neonates with HIE and they might require vitamin D supplementation. Further long-term follow-up studies are needed to confirm the association between neonatal serum vitamin D levels and neurodevelopmental outcomes in neonates with HIE.

[Key words] Neonates, Hypoxic-ischemic encephalopathy, Vitamin D, Meta-analysis

신생아의 저산소성 허혈성 뇌병증(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)은 주산기 가사(perinatal asphyxia)에 의해 주로 발생하며 신생아 사망과 심각한 신경학적 이환의 주요 원인이다.¹⁾ 최근 남아메리카에서 보고된 2019년 신생아 HIE 발병률은 5.1%였으며, HIE가 있는 신생아의 사망률은 42%라고 보고하였다.²⁾ 우리나라에서 보고된 신생아 HIE 발병률은 2012년 6월 출생한 전체 저출생체중아에서 1.4%를 보이며, 신생아 HIE로 인한 사망률은 전체 저출생체중아 사망률의 3.1%를 차지한다.³⁾ 허혈 상태 발생 후 6시간 이내에 산화적 대사 반응, 염증 반응, 활성화된 세포 자멸 반응이 진행되며, 48시간까지의 지속된 허혈 상태에서 흥분성 신경 전달 물질의 방출, 자유 라디칼의 방출로 뇌 손상이 진행된다.⁴⁾ 따라서 HIE가 있는 신생아에게 빠르고 안전하게 신경 세포를 보호할 수 있는 방안이 필요하다.

비타민 D는 체내 칼슘 항상성과 면역 반응에 관여하며 중추 신경계에서 신경 활성화와 신경스테로이드 활성 작용을 한다고 알려졌다.⁵⁾ 특히 염증 반응 지표로 사용되는 인터루킨-6와 C-반응 단백질이 혈중 비타민 D 농도와 역 상관관계에 있음이 보고되었다.⁶⁾ 최근 급성 외상성 뇌손상이 있는 성인 환자를 대상으로 진행된 무작위 배정 임상연구에서, 120,000 IU의 비타민 D를 경구로 일주일간 매일 투여한 환자군의 신경학적 평가 결과 점수가 대조군에 비해 유의하게 더 높았으며, 중환자실 입원 기간과 기계적 환기 치료

일수가 유의하게 더 낮았다고 보고하였다.⁷⁾ 또한 최근 메타분석에서 혈중 비타민 D 농도가 낮은 환자에서 허혈성 뇌졸중의 상대 위험도(relative risk)가 1.6으로 유의하게 높음을 보고하였다.⁸⁾

이처럼 비타민 D가 산화적 스트레스로부터의 신경 보호 및 신경 세포 기능 회복과 연관됨이 보고되었지만, 신생아의 HIE에 대한 영향은 명확히 규명되지 않았다. 따라서 본 연구에서는 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 통하여 HIE가 있는 신생아의 혈중 비타민 D 농도를 조사하고, 신생아의 HIE와 혈중 비타민 D 농도의 연관성을 알아보고자 하였다.

연구방법

본 연구는 preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) 2020 지침에 따라 독립된 세 명의 연구자가 수행하였다.⁹⁾ 연구 수행 과정에서 연구자간 의견이 일치하지 않을 때는 토의를 통해 결정하였다.

1. 핵심 질문 설정

본 연구 주제를 명확히 하기 위하여 다음과 같은 핵심 질문을 설정하였다.

P (patients) : 신생아

I (indications) : HIE

C (comparison) : 정상 대조군

O (outcomes) : 혈중 비타민 D 농도, 비타민 D 결핍 여부, 산모의 혈중 비타민 D 농도

2. 문헌 검색

본 연구 주제에 부합하는 문헌을 검색하기 위하여 2021년 3월까지 PubMed/Medline, Embase, Cochrane Library, Google Scholar 데이터베이스를 사용하여 포괄적인 검색을 수행하였다. 검색 시 사용한 핵심 단어는 “neonate”, “hypoxic-ischemic encephalopathy”, “HIE”, “asphyxia”, “vitamin D” 등이었다. 검색식의 작성에서 각 핵심 단어의 통제 어휘인 의학주제표목(Medical Subject Headings, MeSH) 용어, emtree 용어, 자연어(text word)를 사용하였고, 이들을 “and”와 “or”의 불리언 연산자로 조합하였다(Supplemental Table 1). 또한 본 연구에 포함된 문헌의 참고문헌 목록을 참조하여 추가적인 수동 검색을 수행하였다.

3. 문헌 선택

- 포함 기준: 재태연령에 관계없이 HIE를 진단 받은 모든 신생아에서 혈중 비타민 D 농도를 보고한 모든 연구 설계의 원보
- 배제 기준:
 - 1) 신생아 HIE 대상이 아닌 연구 : 동물실험, 시험관 내 실험, 연구 대상이 HIE가 있는 신생아가 아닌 연구
 - 2) 비타민 D 농도에 관한 연구가 아닌 연구 : HIE가 있는 신생아의 혈중 비타민 D 농도를 보고하지 않은 연구, 비타민 D 수용체 유전자에 관한 연구
 - 3) 기타: 본 연구 주제에서 벗어난 연구, 원보가 아닌 연구(고찰, 편집 서신, 증례 보고 등)

4. 자료 추출

다음과 같이 사전에 정의한 자료 추출 항목 구조에 맞추어 자료 추출을 진행하였다.

- 연구 기본 특성 : 저자 이름, 국가, 연구 목적, 연

구 설계 방법, 연구 대상자의 포함기준 및 제외기준, 연구 대상자 수, 남/여 비율

- 연구 대상자 특성 : 재태연령, 출생 체중, 분만 방법, 아프가 점수(apgar score), HIE 중증도 분류, 혈액 가스 검사, 혈액 염증 지표 농도
- 비타민 D (25-hydroxyvitamin D) 농도 특성 : 신생아의 혈중 비타민 D 농도, 산모의 혈중 비타민 D 농도, 신생아의 비타민 D 결핍(25-hydroxyvitamin D < 20 ng/mL) 비율, HIE 중증도에 따른 신생아의 혈중 비타민 D 농도

5. 문헌의 질 평가

본 연구에 포함된 문헌의 비뚤림 위험에 대한 질 평가를 위해 무작위 배정 임상연구는 risk of bias (RoB)¹⁰⁾를 적용하였고, 비무작위 배정 임상연구는 risk of bias assessment tool for non-randomized study (RoBANS)¹¹⁾를 적용하였다. RoB를 적용한 평가에서는 (1) 무작위 배정순서 생성(random sequence generation), (2) 배정순서 은폐(allocation concealment), (3) 연구참여자와 연구자에 대한 눈가림(blinding of participants and personnel), (4) 결과평가에 대한 눈가림(blinding of outcome assessment), (5) 불충분한 결과자료(incomplete outcome data), (6) 선택적 보고(selective reporting), (7) 그 외 비뚤림(other bias) 등의 항목에 대하여 평가하였다.¹⁰⁾ RoBANS를 적용한 평가에서는 (1) 대상군 선정(selection of participants), (2) 교란변수(confounding variables), (3) 중재(노출) 측정(measurement of intervention (exposure)), (4) 결과 평가에 대한 눈가림(blinding for outcome assessment), (5) 불완전한 자료(incomplete outcome data), (6) 선택적 결과 보고(selective outcome reporting) 등의 항목에 대하여 평가하였다.¹¹⁾ 각각의 평가항목에 대하여 문헌에서 보고된 내용을 바탕으로 비뚤림 위험을 “낮음”, “불확실”, “높음”으로 평가하였다.

6. 자료의 통합 및 메타분석

포함된 각 문헌에서 신생아 혈중 비타민 D 농도에 대하여 HIE가 있는 신생아군과 HIE가 없는 정상 대조군을 비교하기 위해 가중 평균 차이(weighted mean difference, WMD)와 95% 신뢰구간(95% confidence interval, 95% CI)을 산출하였다. HIE가 있는 신생아군에서 두 그룹으로 나누어 혈중 비타민 D 농도를 보고한 경우에는 두 그룹을 합산한 혈중 비타민 D 농도를 구하였다. 두 그룹의 평균과 표준편차(standard deviation, SD)를 합산하기 위해 사용한 계산식은 다음과 같다.

$$mean_{12} = \frac{mean_1 + mean_2}{2}$$

$$SD_{12} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \times SD_1^2 + (n_2 - 1) \times SD_2^2 + \frac{n_1 \times n_2}{n_1 + n_2} \times (mean_1 - mean_2)^2}{n_1 + n_2 - 1}}$$

신생아의 HIE 중증도에 따른 혈중 비타민 D 농도 차이를 비교하기 위해 평균 비율(ratio of means, RoM)을 산출하였으며, RoM과 RoM의 표준오차(standard error, SE)의 계산은 다음의 식을 이용하였다.^{(12), (13)}

$$\ln(RoM) = \ln\left(\frac{mean_{exp}}{mean_{control}}\right)$$

$$SE[\ln(RoM)] = \sqrt{\frac{1}{n_{exp}} \left(\frac{SD_{exp}}{mean_{exp}}\right)^2 + \frac{1}{n_{control}} \left(\frac{SD_{control}}{mean_{control}}\right)^2}$$

$$\text{또는 } SE[\ln(RoM)] = \frac{\ln(RoM)}{Z\text{-value}}$$

메타분석에 포함된 각 문헌의 연구 방법, 연구 대상자 특징, I^2 을 고려하여 문헌 간 이질성이 크다고 판단되는 경우에는 변량효과모형(random effect model)을 적용하였고, 이질성이 작다고 판단되는 경우에는 고정효과모형(fixed effect model)을 적용하였다. 메타분석은 RevMan 5.4 프로그램(Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020)을 이용하여 수행하였다.

결과

1. 문헌 검색 결과

주요 데이터베이스인 PubMed/Medline, Embase, Cochrane Library에서 검색하였을 때 총 771편의 문헌이 검색되었으며, 추가적으로 Google Scholar를 통하여 2편의 문헌을 더 수집하였다. 중복 문헌 제거 후 제목과 초록을 바탕으로 포함 기준에 충족 되지 않은 719편의 문헌을 제외하였고, 이 후 전문을 검토하여 최종적으로 6편의 문헌이 본 연구에 포함되었다(Fig. 1).^{(14)~(19)}

2. 연구 설계 및 연구 대상자 특징

본 연구에 포함된 6편의 문헌 중 2편의 문헌은 무작위 배정 임상연구, 4편의 문헌은 비무작위 배정 임상 연구였으며, HIE가 있는 신생아 234명과 정상 대조군 110명이 포함되었다(Table 1).^{(14)~(19)} 미국, 캐나다, 이집트, 터키 등에서 연구가 수행되었으며, HIE가 있는 신생아에게 저체온요법을 적용한 연구는 3편이 있었다.^{(15)~(17)} Hagag 등의 연구에서는 HIE가 있는 신생아를 두 그룹으로 나누어 한 그룹에만 1,000 IU의 비타민 D를 경구로 2주간 투여하였다.⁽¹⁴⁾ Lowe 등의 연구에서는 HIE가 있는 신생아를 두 그룹으로 나누어 한 그룹에만 저체온요법을 적용하였으며, 전체 환자 중 9명이 총정맥영양요법으로 비타민 D를 투여 받았다.⁽¹⁵⁾ 재태연령이 35주 이상인 신생아를 대상으로 연구가 진행되었으며, HIE가 있는 신생아의 평균재태연령은 36.8주 이상이었고, 정상 대조군은 37.6주 이상이었다. 두 군간 자연분만과 제왕절개분만의 비율에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

3. 문헌의 질 평가 결과

본 연구에 포함된 문헌의 비뚤림 위험에 대하여 RoB와 RoBANS를 적용하여 평가한 결과를 Table 2에 제시하였다. RoB로 평가된 Hagag 등의 연구는 배정 순서 생성, 배정 순서 은폐에 대한 정보가 기술되지 않아 비뚤림 위험이 “불확실”로 평가되었으며, 그 외 나머지 항목에 대하여는 비뚤림 위험이 “낮음”으로 평가되어, 전반적인 비뚤림 위험이 “불확실”로 평가되었다.⁽¹⁴⁾ Lowe 등의 연구는 모든 평가 항목에서 비뚤림 위험이 “낮음”으로 평가되어 전반적인 비뚤림 위험이 “낮음”으로 평가되었다.⁽¹⁵⁾ RoBANS로

Fig. 1 Process of study selection for association between vitamin D level and neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

평가된 4편의 문헌에 대하여 모든 평가 항목에서 비폴립 위험이 “낮음”으로 평가되어 전반적인 비폴립 위험이 “낮음”으로 평가되었다.¹⁶⁾⁻¹⁹⁾

4. 신생아 HIE와 혈중 비타민 D 농도의 관계

본 연구에 포함된 문헌 중 4편에서 HIE가 있는 141명의 신생아와 110명의 정상 대조군의 혈중 비타민 D 농도를 보고하였으며, 각 문헌에서 HIE가 있는 신생아는 정상 대조군에 비해 유의하게 혈중 비타민 D 농도가 낮았다(Table 3).^{14),17)-19)} 4개의 연구결과를 통합한 메타분석에서도 HIE가 있는 신생아는 정상 대조군에 비하여 혈중 비타민 D 농도가 유의하게 낮음을 확인하였다(WMD -17.16 ng/mL, 95% CI

-26.47 to -7.84, $p < 0.0001$, Fig. 2).

HIE가 있는 신생아와 정상 대조군에서 비타민 D 결핍이 있는 환자 수를 비교하기 위하여 비타민 D 결핍의 기준 농도를 20 ng/mL로 설정하였다.²⁰⁾ 총 5편의 문헌에서 비타민 D 결핍 빈도를 보고하였고, HIE가 있는 신생아 총 210명 중 비타민 D 결핍이 있는 신생아는 150명(71.4%)이었으며, 정상 대조군 총 90명 중 비타민 D 결핍이 있는 신생아는 27명(30.0%)이었다(Table 3).^{14)-17),19)} Saad 등의 연구에서 HIE가 있는 신생아의 평균 혈중 비타민 D 농도가 7.11 ng/mL로 비타민 D 결핍 기준 농도인 20 ng/mL보다 낮았던 반면, 정상 대조군에서는 혈중 비타민 D 농도가 평균 56.15 ng/mL로 비타민 D 결핍 기준 농도의 2배 이상에 해당하는 값을 보였다.¹⁸⁾

Table 1 Characteristics of included studies and patients

Study	Country	Study design	Comments	N (M/F)		Weight, g		Gestational age, weeks		Type of delivery, n (NVD [†] /CS [*])	
				HIE*	controls	HIE	controls	HIE	controls	HIE	controls
Hagag et al. (2019)	Egypt	Prospective clinical trial	HIE with vitamin D HIE without vitamin D	30 (18/12)	30 (16/14)	2657.47 ±41.86 2648.37 ±39.87	2677.67 ±45.15	37.93 ±1.41 37.98 ±1.52	38.60 ±1.24	16/14 16/14	
Lowe et al. (2017)	USA Canada	Multicenter randomized trial	Hypothermia Normothermia	28 (16/12)	22 (11/11)	-	-	-	-	-	-
McGinn et al. (2015)	USA	Retrospective cohort study	Moderate HIE Severe HIE	35 (25/10) 8 (4/4)	-	median (min-max) 3440 (1700-4200) 3344 (2890-5090)	-	median (min-max) 39.6 (34-50.7) 40.1 (35.4-41.3)	-	-	-
Mutlu et al. (2015)	Turkey	Prospective study	-	31 (17/14)	30 (13/17)	3191 ±464	3380 ±402	38.7 ±1.2	38.8 ±1.01	18/13	13/17
Saad et al. (2021)	Egypt	Case-control study	-	20 (9/11)	20 (13/7)	3220 ±320	3180 ±0.23	36.75 ±2.24	37.6 ±0.94	-	-
Saleh et al. (2020)	Egypt	Case-control study	-	30 (17/13)	30 (12/18)	3200 ±560	3100 ±530	38.9±1.7	39.1±1.6	15/15	13/17

*HIE: hypoxic-ischemic encephalopathy. †NVD: normal vaginal delivery. ‡CS: cesarean section

Table 2 Quality assessment of included studies

RoB*	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Hagag et al. (2019)	unclear	unclear	low	low	low	low	low
Lowe et al. (2015)	low	low	low	unclear	low	low	low

RoBANS†	Selection of participants	Confounding variables	Measurement of intervention (exposure)	Blinding for outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting
McGinn et al. (2020)	low	low	low	low	low	low
Mutlu et al. (2015)	low	low	low	low	low	low
Saad et al. (2021)	low	low	low	low	low	low
Saleh et al. (2020)	low	low	low	low	low	low

*RoB: Risk of Bias, †RoBANS: Risk of Bias Assessment tool for Non-randomized Study

Fig. 2 Forest plot for weighted mean difference of neonatal serum vitamin D level between neonates with HIE and without HIE

Table 3 Serum vitamin D levels in neonates and maternal with or without hypoxic-ischemic encephalopathy

Study	HIE group characteristics	Neonatal serum vitamin D level, ng/mL		Number of neonatal vitamin D deficiency, n (%)		Neonatal serum vitamin D level by HIE [†] grade, ng/mL				Maternal Vitamin D level, ng/mL	
		HIE	Controls	HIE	Controls	Mild	Moderate	Severe	HIE	controls	
Hagag et al. (2019)	HIE with vitamin D	16.95	24.36	60	0 (0)	-	17.05	-	-	-	-
	HIE without vitamin D	±2.60 17.15 ±2.88	±3.35*	(100)			±2.72	-	-	-	-
Lowe et al. (2017)	Hypothermia	16.8									
	Normothermia	[9.4–20.8] 17.5 [7.5–21.3]	-	33 (71.7)	-	-	-	-	-	-	-
McGinn et al. (2015)	Moderate HIE	median 35.0	-	11 (25.6)	-	-	median 35.0	median 28.0	-	-	-
	Severe HIE	28.0									
Muthu et al. (2015)	-	6.7 ±3.4	11.9 ±5.6*	31 (100)	27 (63)	-	-	-	9.8 ±6.8	16.4 ±8.7*	
Saad et al. (2021)	-	7.11 ±4.06	56.15 ±14.4*	-	-	10.6 ±3.64*	5.92 ±3.35	5.97 ±3.99	-	-	-
Saleh et al. (2020)	-	15.2 ±7.5	25.5 ±3.2*	15 (50)	0 (0)	-	-	-	18.7 ±7.2	28.01*	

*p < 0.05, Data presented as mean ± standard deviation or median [interquartile range]. [†]HIE: hypoxic-ischemic encephalopathy

Fig. 3 Ratio of means of serum vitamin D level between mild to moderate neonatal HIE and severe neonatal HIE

Fig. 4 Ratio of means of maternal serum vitamin D level between neonates with HIE and without HIE

신생아의 HIE 증증도에 따른 혈중 비타민 D 농도의 비교 분석에 총 3편의 문헌이 포함되었으며(Table 3),^{14),16),18)} 모두 Sarnat 등의 기준에 따라 HIE 증증도를 분류하였다.²¹⁾ Hagag 등의 연구에는 증증도의 HIE가 있는 신생아들이 포함되었고¹⁴⁾ McGinn 등의 연구에는 증증도와 중증의 HIE가 있는 신생아들이 포함되었으며,¹⁶⁾ Saad 등의 연구에는 경증, 중증도, 중증의 신생아들이 포함되었다.¹⁸⁾ 3개의 연구결과를 통합한 메타분석에서 중증의 HIE가 있는 신생아들은 경증-중증도의 HIE가 있는 신생아들에 비해 혈중 비타민 D 농도가 21% 유의하게 낮았다(RoM 0.79, 95% CI 0.65-0.98, $p=0.03$, Fig. 3).

5. 산모의 혈중 비타민 D 농도와 신생아 HIE의 관계

HIE가 있는 신생아와 정상 대조군에 대하여 산모의 혈중 비타민 D 농도를 보고한 문헌은 2편이었으며, 2개의 연구 모두에서 HIE가 있는 신생아군에서 산모의 혈중 비타민 D 농도는 정상 대조군 산모의 혈중 비타민 D 농도보다 유의하게 낮았다(Table 3).^{17),19)}

메타분석 결과 HIE가 있는 신생아를 출산한 산모의 평균 혈중 비타민 D 농도가 HIE가 없는 신생아를 출산한 산모의 평균 혈중 비타민 D 농도에 비해 36% 유의하게 낮았다(RoM 0.64, 95% CI 0.53-0.78, $p < 0.001$, Fig. 4).

고찰 및 결론

본 연구에서는 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 통하여 신생아 HIE와 혈중 비타민 D 농도의 관련성을 알아보았다. HIE가 있는 신생아와 산모의 혈중 비타민 D 농도는 정상 대조군 신생아와 산모에 비해 유의하게 감소되어 있었으며, 중증의 HIE가 있는 신생아의 혈중 비타민 D 농도는 경증-중증도 HIE가 있는 신생아에 비해 유의하게 낮은 것을 확인할 수 있었다. 또한 HIE가 있는 신생아에서 혈중 비타민 D 농도가 20 ng/mL 미만으로 결핍에 해당하는 빈도가 정상 대조군에 비해 더 빈번함을 알 수 있었다.

비타민 D는 교감 신경 및 특정 감각 뉴런의 발달과 유지에 필요하며 저산소성 뇌손상 시 신경세포를 보호할 수 있는 신경성장인자(nerve growth fac-

tor)와 교세포신경성장인자(glial cell-derived neurotrophic factor) 유전자의 발현을 활성화시키는 것으로 알려졌다.²²⁾⁻²⁴⁾ 이러한 비타민 D의 작용이 HIE가 있는 신생아에서 혈중 비타민 D 농도가 낮아져 있는 연구 결과를 설명할 수 있다. 뇌졸중 진단을 받은 성인 환자 668명을 대상으로 5년간 추적 관찰 연구를 진행하였을 때, 혈중 비타민 D 농도가 15.36 ng/mL 이하인 환자들은 혈중 비타민 D 농도가 28.56 ng/mL 이상인 환자들에 비해 추적 관찰 5년 후의 심각한 장애나 사망 위험이 더 높았다(odds ratio 3.66, 95% CI 1.42-9.45, $p=0.007$).²⁵⁾ 또한 뇌졸중 환자는 대조군에 비해 혈중 비타민 D 농도가 유의하게 낮았으며, 비타민 D 결핍 빈도수도 유의하게 더 많은 것으로 보고되었고, 뇌졸중 발생 3개월 후의 기능 장애 평가에서 혈중 비타민 D 농도가 낮은 환자들에서 예후가 더 좋지 않음이 보고되었다.²⁶⁾ 본 연구에서 중증의 HIE가 있는 신생아의 혈중 비타민 D 농도가 경중-중등도의 HIE가 있는 신생아에 비해 감소되어 있었으므로, 신생아의 혈중 비타민 D 농도가 HIE의 중증도의 위험 요인이 될 수 있음을 추정할 수 있다.

산모와 신생아의 혈중 비타민 D 농도는 양의 상관관계에 있음이 알려져 있으며,²⁷⁾ 본 연구에 포함된 문헌에서도 산모와 신생아의 혈중 비타민 D 농도의 상관성을 보고하였다.¹⁹⁾ 출산 전 산모의 혈중 비타민 D 농도가 생후 40일된 신생아의 신경 발달에 유의한 영향을 미치며,²⁸⁾ 산모의 임신 기간 중의 혈중 비타민 D 농도는 생후 1~5년의 신경학적 발달에 유의한 영향을 미치는 것으로 보고되었다.²⁹⁾ 임신 기간 중 산모의 비타민 D는 태아의 신경 발달 시 세포 분화, 신경 영양 인자 발현, 사이토카인 분비 조절, 신경전달물질 합성 등을 통해 정상적인 뇌 발달에 영향을 미친다.³⁰⁾ 임신 18주에 비타민 D 결핍 상태였던 산모에게 태어난 아이들이 비타민 D 결핍이 아닌 산모로부터 태어난 아이들에 비해 출생 후 5년과 10년 후에 더 심각한 언어 장애 범주로 분류될 가능성이 2배 가량 높았다.³¹⁾ 하지만 임신기간 24주부터 출산 후 1주까지의 기간 동안 623명의 산모를 대상으로 2,800 IU/day 또는 400 IU/day의 비타민 D를 무작위 배정 공급 후 태어난 아이들을 6년간 추적 관찰 한 결과, 두 그룹간 언어 점수, 인지 발달 점수, 일반 신경

발달, 감정 및 행동 발달에서 유의한 차이를 보이지 않았다.³²⁾ 위의 무작위 배정 연구에서 출산 후 1주일에 혈중 산모의 비타민 D 농도는 두 그룹 모두 20 ng/mL 이상이었다.³²⁾ 본 연구에서 HIE가 있는 신생아군에서 정상 대조군에 비해 산모의 혈중 비타민 D 농도가 유의하게 낮은 것으로 분석되었으며, 특히 Saleh 등이 보고한 연구에서는 HIE가 있는 신생아군에서 산모의 평균 혈중 비타민 D 농도가 18.7 ng/mL로 비타민 D 결핍 상태였던 반면, 정상 신생아군 산모의 평균 혈중 비타민 D 농도는 28.01 ng/mL였다. 따라서 임신 기간 중의 산모는 비타민 D가 결핍되지 않도록 최소 400 IU/day의 비타민 D 공급이 필요할 것으로 사료된다.

HIE가 있는 신생아를 위한 비타민 D 투여 용량 지침은 아직 명확히 확립되어 있지 않지만, 미국소아과 학회(American Academy of Pediatrics)에서는 건강한 신생아에게 출생 직후부터 200~400 IU/day의 비타민 D 투여를 권고하고 있으며, 유럽소아 소화기영양학회(European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition)에서도 건강한 신생아에게 400 IU/day의 비타민 D 투여를 권고하고 있으며, 1,000 IU/day의 용량까지 안전하게 투여 할 수 있다고 제시하고 있다.^{33),34)} 본 연구에 포함된 문헌 중 Hagag 등의 연구에서 HIE가 있는 신생아에게 콜레칼시페롤 형태의 비타민 D를 1,000 IU/day로 2주간 경구 투여하였을 때, 비타민 D 농도는 투여 전 16.95 ± 2.60 ng/mL에서 투여 후 24 ± 3 ng/mL로 증가하였다.¹⁴⁾ 비타민 D를 투여 받지 않은 HIE 환자에 비하여 2주 후 혈중 비타민 D와 인터루킨-17 등의 농도가 정상 대조군의 값과 비슷해짐을 보였다.¹⁴⁾ 향후 HIE가 있는 신생아에 대한 적절한 비타민 D 용량 확립을 위한 추가 연구가 필요하겠다.

메타분석에 포함된 각 연구에 대하여 HIE 치료를 위한 저체온요법이나 투여 약물의 영향을 보정하지 못했다는 한계가 존재하나, 이를 대신하여 연구 간 이질성을 고려한 변량효과모형을 적용하였다. 또한 산모와 신생아의 혈중 비타민 D 농도에 영향을 줄 수 있는 인자들의 차이를 모두 반영하여 분석하지 못한 점이 본 메타분석 연구의 한계점이 될 수 있다.

본 연구는 최초로 체계적 문헌고찰 및 메타분석을

통해 HIE가 있는 신생아와 정상 대조군에서 신생아와 산모의 혈중 비타민 D 농도를 비교하였으며, HIE 중증도에 따라 신생아의 혈중 비타민 D 농도를 비교 분석했다는 점에서 의의가 있다. HIE가 있는 신생아는 정상 대조군에 비해 혈중 비타민 D 농도가 유의하게 낮았으며, HIE의 중증도가 혈중 비타민 D 농도와 관련이 있었다. 또한 HIE가 있는 신생아의 산모는 정상 대조군의 산모에 비해 유의하게 혈중 비타민 D 수치가 낮았다. 그러므로 산모에게 영양 공급 시 비타민 D 결핍 상태가 되지 않도록 적절한 비타민 D의 보충이 이루어져야 하며, HIE가 있는 신생아에게 혈중 비타민 D 농도의 모니터링과 비타민 D 보충이 이루어져야 하겠다. 향후 HIE가 있는 신생아에서 비타민 D의 투여 효과 및 장기적인 신경학적 예후에 미치는 영향을 규명하기 위한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

감사의 말씀

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구이며(No. N RF-2019R1F1A1058891), 이에 감사드립니다.

이해상충

저자는 본 논문과 관련하여 이해상충관계가 없음을 선언합니다.

참고문헌

- 1) Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
- 2) Domínguez-Dieppa F, Cardetti M, Rodriguez S et al. Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Units Reporting to the Ibero-American Society of Neonatology Network: Prevalence and Mortality. *ME DICC Rev*. 2021;23(1):30-4.
- 3) Choi JS BC, Chang YS, Lee NH et al. Pol-

icy Issues on Neonatal Intensive Care for Low Birth Weight Infants. 1st ed. Seoul: Korea Institute for Health and Social Affairs; 2012.

- 4) Yıldız EP, Ekici B, Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(5):449-59.
- 5) Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(1):F8-28.
- 6) McCarty MF. Secondary hyperparathyroidism promotes the acute phase response - a rationale for supplemental vitamin D in prevention of vascular events in the elderly. *Med Hypotheses*. 2005;64(5):1022-6.
- 7) Sharma S, Kumar A, Choudhary A et al. Neuroprotective Role of Oral Vitamin D Supplementation on Consciousness and Inflammatory Biomarkers in Determining Severity Outcome in Acute Traumatic Brain Injury Patients: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Clin Drug Investig*. 2020;40(4):327-34.
- 8) Zhou R, Wang M, Huang H et al. Lower Vitamin D Status Is Associated with an Increased Risk of Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(3):277.
- 9) Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021;134:178-89.
- 10) Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
- 11) Kim SY, Park JE, Lee YJ et al. Testing

- a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(4):408-14.
- 12) Friedrich JO, Adhikari NK, Beyene J. Ratio of means for analyzing continuous outcomes in meta-analysis performed as well as mean difference methods. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(5):556-64.
 - 13) Friedrich JO, Adhikari NK, Beyene J. The ratio of means method as an alternative to mean differences for analyzing continuous outcome variables in meta-analysis: a simulation study. *BMC Med Res Methodol*. 2008;8:32.
 - 14) Hagag AA, El Frargy MS, Abd El-Latif AE. Vitamin D as an Adjuvant Therapy in Neonatal Hypoxia: Is it Beneficial? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(3):341-8.
 - 15) Lowe DW, Hollis BW, Wagner CL et al. Vitamin D insufficiency in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*. 2017;82(1):55-62.
 - 16) McGinn EA, Powers A, Galas M et al. Neonatal Vitamin D Status Is Associated with the Severity of Brain Injury in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Pilot Study. *Neuropediatrics*. 2020;51(4):251-8.
 - 17) Mutlu M, Sariaydin M, Aslan Y et al. Status of vitamin D, antioxidant enzymes, and antioxidant substances in neonates with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(14):2259-63.
 - 18) Saad A, Thabet A, Soliman M et al. Study of Lactate, Vitamin D and Nucleated Red Blood Cells for Early Prediction of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Cross-Sectional Case-Control Study. 2021.
 - 19) Saleh SM, Sabry NM, Nasef ZA. The status of vitamin D in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Ann Neo J*. 2020;2(1):14-9.
 - 20) Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
 - 21) Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976;33(10):696-705.
 - 22) Wion D, MacGrogan D, Neveu I et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent inducer of nerve growth factor synthesis. *J Neurosci Res*. 1991;28(1):110-4.
 - 23) Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A et al. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience*. 2003;118(3):641-53.
 - 24) Stessman LE, Peeples ES. Vitamin D and Its Role in Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Neonatology*. 2018;113(4):305-12.
 - 25) Zeng YY, Yuan CX, Wu MX et al. Low vitamin D levels and the long-term functional outcome of stroke up to 5 years. *Brain Behav*. 2021:e2244.
 - 26) Alfieri DF, Lehmann MF, Oliveira SR et al. Vitamin D deficiency is associated with acute ischemic stroke, C-reactive protein, and short-term outcome. *Metab Brain Dis*. 2017;32(2):493-502.
 - 27) Esmeraldo CUP, Martins MEP, Maia ER et al. Vitamin D in Term Newborns: Relation with Maternal Concentrations and Birth Weight. *Ann Nutr Metab*.

2019;75(1):39-46.

- 28) Voltas N, Canals J, Hernández-Martínez C et al. Effect of Vitamin D Status during Pregnancy on Infant Neurodevelopment: The ECLIPSES Study. *Nutrients*. 2020;12(10).
- 29) Janbek J, Specht IO, Heitmann BL. Associations between vitamin D status in pregnancy and offspring neurodevelopment: a systematic literature review. *Nutrition Reviews*. 2019;77(5):330-49.
- 30) Eyles D, Burne T, McGrath J. Vitamin D in fetal brain development. *Semin Cell Dev Biol*. 2011;22(6):629-36.
- 31) Whitehouse AJ, Holt BJ, Serralha M et al. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics*. 2012;129(3):485-93.
- 32) Sass L, Vinding RK, Stokholm J et al. High-Dose Vitamin D Supplementation in Pregnancy and Neurodevelopment in Childhood: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2026018.
- 33) Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142-52.
- 34) Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(6):692-701.

Supplemental Table 1 Search strategy

1	((("Vitamin D"[Mesh]) OR ("Cholecalciferol"[Mesh])) OR (Calcio[Text Word])) OR ("Vitamin D 3"[Text Word])) OR ("Vitamin D3"[Text Word])) OR (Cholecalciferols[Text Word])) OR ("Hydroxycholecalciferols"[Mesh])) OR ("Hydroxyvitamins D"[Text Word])) OR (Hydroxycholecalciferol[Text Word])) OR ("Calcifediol"[Mesh])) OR ("25-Hydroxyvitamin D 3"[Text Word])) OR ("25 Hydroxyvitamin D 3"[Text Word])) OR ("25-Hydroxycholecalciferol Monohydrate"[Text Word])) OR ("25 Hydroxycholecalciferol Monohydrate"[Text Word])) OR ("Monohydrate, 25-Hydroxycholecalciferol"[Text Word])) OR ("25-Hydroxyvitamin D3"[Text Word])) OR ("25 Hydroxyvitamin D3"[Text Word])) OR (Calcidiol[Text Word])) OR (25-Hydroxycholecalciferol[Text Word])) OR ("25 Hydroxycholecalciferol"[Text Word])) OR (Calderol[Text Word])) OR ("Dihydroxycholecalciferols"[Mesh])) OR ("Dihydroxyvitamins D"[Text Word])) OR (Dihydroxycholecalciferols[Text Word])) OR ("24,25-Dihydroxyvitamin D 3"[Mesh])) OR ("24,25 Dihydroxyvitamin D 3"[Text Word])) OR ("24,25-Dihydroxyvitamin D3"[Text Word])) OR (24,25-Dihydroxycholecalciferol[Text Word])) OR ("24,25 Dihydroxycholecalciferol"[Text Word])) OR ("24,25 Dihydroxyvitamin D3"[Text Word])) OR ("Dihydroxyvitamin D3, 24,25"[Text Word])) OR ("Calcitriol"[Mesh])) OR ("1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3"[Text Word])) OR ("1 alpha,25 Dihydroxyvitamin D3"[Text Word])) OR ("1,25-Dihydroxyvitamin D3"[Text Word])) OR ("1,25 Dihydroxyvitamin D3"[Text Word])) OR ("1,25-Dihydroxycholecalciferol"[Text Word])) OR ("1,25 Dihydroxycholecalciferol"[Text Word])) OR (Osteotriol[Text Word])) OR (Renatriol[Text Word])) OR (Rocaltrol[Text Word])) OR ("Ergocalciferols"[Mesh])) OR (Calciferols[Text Word])) OR ("Vitamin D 2"[Text Word])) OR ("Vitamin D2"[Text Word])) OR (Ergocalciferol[Text Word])) OR (Ergocalciferols[Text Word])) OR ("25-Hydroxyvitamin D 2"[Mesh])) OR ("25 Hydroxyvitamin D 2"[Text Word])) OR ("25-Hydroxyergocalciferol"[Text Word])) OR ("25 Hydroxyergocalciferol"[Text Word])) OR ("25-Hydroxyvitamin D2"[Text Word])) OR ("25 Hydroxyvitamin D2"[Text Word])) OR (Ercalcidiol[Text Word])) OR (Ercalcidiols[Text Word])) OR (25-Hydroxycalciferol[Text Word])) OR ("25 Hydroxycalciferol"[Text Word])) OR ("Dihydrotachysterol"[Mesh])) OR ("Vitamin D"[Text Word]))
2	("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh] OR "Hypoxia, Brain"[Mesh] OR "Asphyxia"[Mesh] OR "Asphyxia Neonatorum"[Mesh]) OR ("Brain Hypoxia-Ischemias"[Text Word] OR "Hypoxia Ischemia, Brain"[Text Word] OR "Hypoxia-Ischemias, Brain"[Text Word] OR "Brain Ischemia-Hypoxia"[Text Word] OR "Brain Ischemia Hypoxia"[Text Word] OR "Brain Ischemia-Hypoxias"[Text Word] OR "Ischemia-Hypoxias, Brain"[Text Word] OR "Ischemia-Hypoxia, Brain"[Text Word] OR "Ischemia Hypoxia, Brain"[Text Word] OR "Brain Hypoxia-Ischemia"[Text Word] OR "Brain Hypoxia Ischemia"[Text Word] OR "Hypoxic-Ischemic Encephalopathy"[Text Word] OR "Encephalopathies, Hypoxic-Ischemic"[Text Word] OR "Hypoxic Ischemic Encephalopathy"[Text Word] OR "Hypoxic-Ischemic Encephalopathies"[Text Word] OR "Encephalopathy, Hypoxic-Ischemic"[Text Word] OR "Encephalopathy, Hypoxic Ischemic"[Text Word] OR "Ischemic-Hypoxic Encephalopathy"[Text Word] OR "Encephalopathies, Ischemic-Hypoxic"[Text Word] OR "Encephalopathy, Ischemic-Hypoxic"[Text Word] OR "Ischemic Hypoxic Encephalopathy"[Text Word] OR "Ischemic-Hypoxic"

2	<p>ic Encephalopathies"[Text Word] OR "Anoxic-Ischemic Encephalopathy"[Text Word] OR "Anoxic Ischemic Encephalopathy"[Text Word] OR "Anoxic-Ischemic Encephalopathies"[Text Word] OR "Encephalopathies, Anoxic-Ischemic"[Text Word] OR "Encephalopathy, Anoxic-Ischemic"[Text Word] OR "Encephalopathy, Anoxic Ischemic"[Text Word] OR "Cerebral Hypoxia-Ischemia"[Text Word] OR "Cerebral Hypoxia Ischemia"[Text Word] OR "Cerebral Hypoxia-Ischemias"[Text Word] OR "Hypoxia-Ischemias, Cerebral"[Text Word] OR "Hypoxia-Ischemia, Cerebral"[Text Word] OR "Hypoxia Ischemia, Cerebral"[Text Word] OR "Ischemia-Hypoxia, Cerebral"[Text Word] OR "Ischemia Hypoxia, Cerebral"[Text Word] OR "Cerebral Ischemia-Hypoxia"[Text Word] OR "Cerebral Ischemia Hypoxia"[Text Word] OR "Cerebral Ischemia-Hypoxias"[Text Word] OR "Ischemia-Hypoxias, Cerebral"[Text Word] OR "Anoxia-Ischemia, Brain"[Text Word] OR "Anoxia Ischemia, Brain"[Text Word] OR "Anoxia-Ischemias, Brain"[Text Word] OR "Brain Anoxia-Ischemias"[Text Word] OR "Brain Ischemia-Anoxia"[Text Word] OR "Brain Ischemia Anoxia"[Text Word] OR "Brain Ischemia-Anoxias"[Text Word] OR "Ischemia-Anoxias, Brain"[Text Word] OR "Ischemia-Anoxia, Brain"[Text Word] OR "Ischemia Anoxia, Brain"[Text Word] OR "Brain Anoxia-Ischemia"[Text Word] OR "Brain Anoxia Ischemia"[Text Word] OR "Anoxia-Ischemia, Cerebral"[Text Word] OR "Anoxia Ischemia, Cerebral"[Text Word] OR "Anoxia-Ischemias, Cerebral"[Text Word] OR "Cerebral Anoxia-Ischemias"[Text Word] OR "Cerebral Ischemia-Anoxia"[Text Word] OR "Cerebral Ischemia Anoxia"[Text Word] OR "Cerebral Ischemia-Anoxias Ischemia-Anoxias, Cerebral"[Text Word] OR "Ischemia-Anoxia, Cerebral"[Text Word] OR "Ischemia Anoxia, Cerebral"[Text Word] OR "Cerebral Anoxia-Ischemia"[Text Word] OR "Cerebral Anoxia Ischemia"[Text Word] OR HIE[Text Word] OR "Cerebral Hypoxia"[Text Word] OR "Hypoxia, Cerebral"[Text Word] OR "Brain Hypoxia"[Text Word] OR "Anoxic Brain Damage"[Text Word] OR "Brain Damage, Anoxic"[Text Word] OR "Damage, Anoxic Brain"[Text Word] OR "Anoxic Encephalopathy"[Text Word] OR "Anoxic Encephalopathies"[Text Word] OR "Encephalopathies, Anoxic"[Text Word] OR "Encephalopathy, Anoxic"[Text Word] OR "Hypoxic Brain Damage"[Text Word] OR "Brain Damage, Hypoxic"[Text Word] OR "Damage, Hypoxic Brain"[Text Word] OR "Encephalopathy, Hypoxic"[Text Word] OR "Encephalopathies, Hypoxic"[Text Word] OR "Hypoxic Encephalopathies"[Text Word] OR "Hypoxic Encephalopathy"[Text Word] OR "Anoxia, Brain"[Text Word] OR "Anoxia, Cerebral"[Text Word] OR "Brain Anoxia"[Text Word] OR "Cerebral Anoxia"[Text Word] OR Asphyxia[Text Word] OR Asphyxias[Text Word] OR "Asphyxia Neonatorum"[Text Word] OR "Birth Asphyxia"[Text Word])</p>
3	1 AND 2