



Restriction of Central Line Insertion and Prophylactic Antibiotics Usage in Moderate and Late Preterm Infants from a Quality Improvement Perspective

Sae Yun Kim, MD^{1,*},
Geun Moo Lee, MD^{1,*},
Eun Sun Kim, MD, PhD^{1,2}

¹ Department of Pediatrics, Kangwon National University Hospital, Chuncheon; ² Department of Pediatrics, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea

*These authors contributed equally to this work.

Received: 23 September 2018

Revised: 24 October 2018

Accepted: 25 October 2018

Correspondence to

Eun Sun Kim, MD, PhD
Department of Pediatrics, Kangwon National University School of Medicine, 1 Kangwondaehak-gil, Chuncheon 24341, Korea

Tel: +82-33-258-9020

Fax: +82-33-258-2418

E-mail: naivesun@kangwon.ac.kr

Copyright© 2019 by The Korean Society of Perinatology

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 that the original work is properly cited.

Objective: The care provided to moderate and late preterm (MLPT) infants is an area of significant practice variation and most of the quality improvement initiations are for very low birth weight infants. The objective of this study was to analyze hospital outcome changes in MLPT infants with central line insertion and prophylactic antibiotics usage restriction as a quality improvement method.

Methods: This was a retrospective cohort study for MLPT infants who were admitted at Kangwon National University Hospital neonatal intensive care unit during 2013-2016. The groups were divided into period I (from 2013 to 2014) and period II (from 2015 to 2016) based on the changes in clinical practices. Since period II, feeding protocol was changed to rapid full-feeding and central line insertion practice was restricted to cases with feeding intolerance over 3 days of life. Prophylactic antibiotics were restricted to ampicillin with gentamycin except for special cases and indications were restricted depending on maternal factors plus clinical symptoms after birth.

Results: Gestational age was lower and respiratory distress syndrome was frequent at period II. Central line insertion was reduced from period I to II (83% [147/177] vs. 36% [75/207]). Antibiotics exposures were less at period II (584 vs. 206 days per 1,000 patient-days). Clinical sepsis and central line associated bloodstream infection was significantly decreased at period II.

Conclusion: Quality improvement for reducing central line insertion and prophylactic antibiotics usage in MLPT infants may be effective to reduce the incidence of infection related complications, especially sepsis.

Key Words: Preterm infants, Anti-bacterial agents, Central venous catheters, Quality improvement

서론

미숙아는 만삭아에 비하여 면역적으로 불리하여 감염에 취약하다. 또한 미숙아로 출생하는 이유 자체가 자궁 내 염증에 의한 진통에 의하여 촉발되는 경우가 많기 때문에, 신생아 중환자실에 입원하는 미숙아들의 패혈증을 예방하기 위하여 적극적으로 광범위 항생제 투여를 하는 경우가 많다. 그러나 명확한 위험인자와 적응증 없이 광범위 항생제를 예방적으로 투여하는 것은 장관 수유 진행이 지연되고, 괴사성 장염이나 후기 패혈증의 발생을 증가시키며, 항생제 내성균이 출현할 위험성이 커진다는 측면이 있기 때문에 적절한 항생제 사용이 중요하다.^{1,2}

미숙아는 위장관의 미성숙, 운동성 저하, 소화 효소와 호르몬 불균형 등으로 인하여 출생 직후 장관영양으로 모든 영양 필요량을 공급하는 경우가 불가능하며 정맥영양을 병행해야 하는 경우가 많다.³ 이후에도 장관영양의 진행이 불충분하거나 의학적 상태로 인하여 주사약제 투여가 지속적으로 필요할 때 중심정맥관이 반드시 필요한 경우가 많다. 이렇듯 미숙아에서 중심정맥관의 사용은 불가피하지만 중심정맥관 관련 혈류 감염(central line-associated bloodstream infection, CLABSI)이 생길 수 있고,⁴ 그 외에도 폐색, 위치 이상, 혈

관의유출(extravasation), 혈전, 정맥관의 이동, 흉막삼출, 심낭삼출, 심낭압전 등의 합병증이 발생할 수 있기 때문에 주의를 요한다.^{5,6}

예방적 항생제 치료의 방침과 중심정맥관 관리는 주로 극소저체중 출생아(very low birth weight infant, VLBWI)를 대상으로 국내외에서 질 향상의 측면에서 연구되어 왔다.⁷ 하지만 재태 주령 32주부터 33주까지 출생하는 중기 미숙아(moderate preterm infant)와 34주에서 36주 사이에 출생하는 후기 미숙아(late preterm infant)는 이와 같은 연구에 포함되지 않았다. 2008년 미국 자료에서 발표된 바에 따르면 전체 출생아의 약 10%가 재태 주령 37주 미만에 출생하는 미숙아이며⁸ 미국과 캐나다, 26개의 유럽 국가들의 2004년도 출생 자료를 메타분석한 연구에서 중기와 후기 미숙아가 전체 출생아의 4.4%에서 10.0%에 해당하는 비율을 차지한다고 발표하고 있다.⁹ 이와 같이 실제로 출생하는 미숙아 중에 출생 재태 주령이 32주 이상인 중기 혹은 후기 미숙아(moderate and late preterm infant, MLPT)의 비율이 많고, 신생아 중환자실에 입원하는 인원수에 있어서 대부분을 차지하고 있음에도 이들에서 사용되고 있는 예방적 항생제의 사용 비율과 패혈증의 빈도, 중심정맥관의 거치율과 이로 인한 합병증의 비율에 대해서는 연구된 바가 없다.¹⁰ 본 연구에서는 신생아 중환자실에 입원하는 MLPT를 대상으로 중심정맥관 거치 적응증을 축소시키고 식이 진행을 적극적으로 시행하며, 예방적 항생제의 치료 기간 및 적응증을 단계적으로 축소시키는 질 향상 관리를 지속하였을 때 입원 기간 내 합병증 및 패혈증의 빈도에 어떤 변화가 있는지 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

2013년 1월부터 2017년 2월까지 강원대학교 어린이병원에서 출생하고 신생아 중환자실에 입원한 재태 주령 32주 이상 37주 미만인 MLPT를 대상으로 후향적인 의무기록 조사를 하였다. 대상아 중 염색체 이상, 복잡 심장 기형, 소화기계 기형이 있는 환자는 제외하였고, 퇴원 후 재입원한 경우도 제외하였다. 항생제 사용의 현황 및 패혈증의 빈도를 조사하였고 제대정맥관(umbilical venous catheter, UVC), 제대동맥관(umbilical arterial catheter, UAC), 말초삽입형 중심정맥관(peripherally inserted central catheter, PICC) 등의 중심정맥관 사용 현황과 CLABSI 여부 및 혈관외유출 빈도를 조사하였다.

본 기관에서는 2015년 3월 이후 분기별로 원내 감염관리실로부터 CLABSI 발생률과 중심정맥관 관리에 대하여 피드백을

받고 손씻기 교육과 중심정맥관 bundle 관리에 대한 의료진 교육을 매월 시행하고 모니터하였으며, 중심정맥관 삽입 빈도를 낮추기 위하여 금기증에 해당하지 않으면 적극적으로 장관영양식이 진행을 하였다. 출생 직후 사용하는 예방적 항생제는 ampicillin과 gentamycin을 사용하였고, 조기 양막 파열이 18시간 이상 지속되었으면서 산전에 산모에게 3일 이상 광범위 항생제가 투여되었거나 질 내 세균이 동정된 경우에 ampicillin과 cefotaxime 혹은 동정된 균에 맞는 항생제를 투여하였다. 신생아의 혈액배양검사 결과와 임상 경과에 따라 예방적 항생제 투여 기간을 최소화하고자 하였다. 또한 생후 1주째부터 퇴원 전까지 1주마다 액와와 코점막에서 주기적인 감시 배양검사를 통하여 신생아 중환자실 내 상재균을 모니터하였다. 2016년 3월부터는 미숙아에서 예방적 항생제의 적응증을 조기 양막 파열이 18시간 이상 지속된 이후에 출생하거나 산모에게 임상적 용모양막염을 의심할만한 증상이 있는 경우, 태변 흡인으로 인한 호흡기 증상이 있는 경우, 처져있는 상태로 조기 패혈증을 배제할 수 없는 경우로 제한하였다. 또한 출입 의료진 감염 관리 교육, 의료진 cohort 시행, 보호자 감염 관리 교육, 전체 의료진과 보호자 1회용 가운 사용 등의 질 향상 관리 활동을 추가로 진행하였다.

질 향상 활동이 있기 전 기간인 2013년 1월부터 2014년 12월까지를 I기, 질 향상 활동이 시작된 이후인 2015년 3월부터 2017년 2월까지를 II기로 분류하여 각 기간의 중심정맥관 사용과 합병증의 빈도 및 예방적 항생제의 사용의 변화와 패혈증의 빈도를 비교하였다. 주산기적 요소로 재태 주령, 출생 체중, 분만 형태, 성별, 아프가 점수, 조기 양막 파열, 모체의 임상적 용모양막염, 신생아 호흡곤란 증후군, 입원 기간 중 인공호흡기 사용, 식이 진행 과정, 입원 기간과 중심정맥관 삽입 여부 등을 조사하였다. 호흡곤란 증후군은 호흡곤란 증상과 함께 전형적인 방사선 소견을 보이면서 폐 계면활성제 투여 후 증상이 호전된 경우로 정의하였다. 주요 조사 항목인 패혈증은 미국 질병관리본부의 정의에 기반하였으며¹¹ 구체적으로는 전신 증상(호흡곤란, 청색증, 기면, 체온의 불안정 등)이 나타나고 혈액검사상 백혈구 감소나 증가($5,000/\text{mm}^3$ 이하 또는 $24,000/\text{mm}^3$ 이상), C-reactive protein 양성, 혈소판 감소($100,000/\text{mm}^3$ 미만) 중 한 가지 이상의 검사 이상이 동반되면서 혈액배양검사상 양성인 경우로 정의하였고, 조기 패혈증(early-onset sepsis)은 생후 72시간 이내에 시행한 혈액배양검사상 양성으로 진단이 된 경우로 정의하였다. 임상적 패혈증(clinical sepsis)은 혈액배양검사가 음성이었지만 임상 증상이 동반되어 총 5일 이상 항생제를 지속하여 쓴 경우로 정의하였다. CLABSI는 미국 National Healthcare Safety Network의 정의에 따라 임상증상이 동반되면서 중심정맥관 삽입 후 48

시간이 지났거나 제거 후 48시간 이내에 혈액배양검사에서 피부 오염균으로 양성 소견이 나오는 경우로 정의하였다.¹² 혈관외유출이 있는 경우는 성형외과에 의뢰하여 봉와직염 혹은 피부 괴사 여부를 확인하여 분류하였다.¹³

통계는 SPSS version 21.0 (IBM corp., Armonk, NY, USA)을 사용하여 처리하여 각 기간의 요인들을 분석하였다. 연속성 변수의 비교는 Student's *t*-test 혹은 ANOVA test와 Bonferroni의 사후 검정을 이용하였고, 범주형 변수의 비교는 Pearson's Chi-square test를 이용하였다. 유의 수준은 *P*<0.05으로 하였으며, 관찰값은 평균±표준편차로 제시하였다.

결과

2013년 1월부터 2014년 12월까지 I기 동안 177명, 2015년 3월부터 2017년 2월까지 II기 동안 207명의 MLPT가 입원하였다. I기와 비교 시 II기는 재태 주령이 평균 34.7주(±1.2)로 유의하게 주수가 어렸지만(*P*<0.001) 출생 체중은 각 기간 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 1). 신생아 호흡곤란 증후군 여부는 I기에 비하여 II기에서 48명(23%)으로 유의하게 많았고

Table 1. Demographics and Respiratory Outcomes according to Each Period

	Period I (n=177)	Period II (n=207)	P-value
GA (weeks)	35.3±1.2	34.7±1.2	<0.001
Bwt (g)	2,382±449	2,343±440	NS
C-sec	119 (67)	162 (78)	0.016
Male	94 (53)	121 (59)	NS
1 minute AS	7 (6,7)	7 (6,7)	NS
5 minute AS	9 (8,9)	9 (8,9)	NS
SGA	24 (14)	17(8)	NS
PPROM >18 hour	13 (7)	24 (12)	NS
Maternal CCAM	1 (1)	2 (1)	NS
RDS	22 (12)	48 (23)	0.008
Ventilator	115 (65)	95 (46)	0.001
Total duration (day)	2.6±3.7	2.1±3.3	0.010
Invasive (day)	0.5±1.6	0.8±1.9	0.019
Non-invasive (day)	2.2±2.8	1.3±2.2	0.001

Values are presented as mean±standard deviation or number (%) except Apgar scores. Apgar scores were describes as median (interquartile ranges). Abbreviations: GA, gestational age; Bwt, birth weight; C-sec, Cesarean section; NS, not significant; AS, Apgar score; SGA, small for gestational age; PPROM, preterm premature rupture of membrane; CCAM, clinical chorioamnionitis; RDS, respiratory distress syndrome.

(*P*=0.008), 그 외 신생아의 일과성 빈호흡, 흡인 증후군, 폐외 공기 누출 등의 이유로 각 기에서 호흡기를 사용하였고 인공호흡기 치료는 II기에서 유의하게 적었다(Table 1).

장관영양의 시작은 I기에 비하여 II기에서 유의하게 빨랐고 (3.2±3.0일 vs. 0.7±0.8일, *P*<0.001), 100 mL/kg 이상의 장관영양이 진행된 시기도 I기에 비하여 II기에서 유의하게 빨랐다 (11.0±8.1일 vs. 3.9±2.3일, *P*<0.001) (Table 2). 장관영양 진행은 빨라졌지만 Bell 등의 분류상 II기 이상의 신생아 괴사성 장염은 모든 시기에 없었다.

I기에서는 출생일 UAC 혹은 UVC 확보 후 정맥영양을 하다가 5-7일 뒤에 PICC로 다시 중심정맥관을 삽입하여 정맥영양을 유지하는 경우가 많았다. I기에 CLABSI가 7예(4%)에서 발생하였음이 확인되었으며 이후 원내 감염관리실의 적극적 감시와 신생아 중환자실 내부의 질 향상 활동으로 II기에는 CLABSI가 발생하지 않았다. 중심정맥관 삽입률을 줄이기 위하여 금기가 없는 경우 출생 후 가능한 빠른 시점에 장관영양을 시작하고 경과에 따라 중심정맥관을 확보하였기 때문에 II기에는 PICC 위주의 중심정맥관이 거치되었으며 중심정맥관 삽입 빈도와 삽입 기간은 I기와 비교하여 II기에 유의하게 감소하였다(Table 2). II기에는 I기에 혈관외유출이 있었던 사례들에 대하여 성형외과와 협진하여 원인을 분석하여 이후에 vancomycin 항생제 사용과 말초혈관 정맥영양을 지양하였다.¹³ 그 결과 I기와 비교하여 II기에는 vancomycin 사용 빈도가 줄고(51명 [29%] vs. 6명 [3%], *P*<0.001), 말초정맥영양의 빈도와 기간이 줄었다(Table 2).

예방적 항생제의 사용 빈도는 I기에 비하여 II기에 유의하게 줄었으나, 특히 II기 후반(2016년 3월부터 2017년 2월까지)에 유의하게 사용 빈도가 감소하였다(Table 3). 예방적 항생제의

Table 2. Periodic Changes of Target Areas in Quality Improvement (Central Lines and Nutrition)

	Period I (n=177)	Period II (n=207)	P-value
Central line	147 (83)	75 (36)	<0.001
UAC or UVC	128 (72)	2 (1)	
PICC	81 (55)	73 (35)	
Surgical insertion	6 (3)	0 (0)	
Central line duration (day)	11.7±10.2	0.5±0.7	<0.001
Feeding start day (day)	3.2±3.0	0.7±0.8	<0.001
Full feeding (>100 mL/kg) day (day)	11.0±8.1	3.9±2.3	<0.001
PN	156 (88)	106 (51)	<0.001
PN duration (d)	9.3±9.5	4.0±2.4	<0.001

Values are presented as mean±standard deviation or number (%). Abbreviations: UAC, umbilical arterial catheter; UVC, umbilical venous catheter; PICC, peripherally inserted central catheter; PN, parenteral nutrition.

Table 3. Periodic Changes of Target Areas in Quality Improvement (Antibiotics)

	Period I (n=177)	Period II (n=207)		P-value
		II-1)* (n=101)	II-2)† (n=106)	
Prophylactic antibiotics use	163 (92)	114 (55)		<0.001 ^{‡f}
		89 (88)	25 (24)	
Duration (day)	4.2±2.0	2.1±2.1		<0.001 ^{‡f}
		3.4±1.7	0.9±1.8	
Total antibiotics use	163 (92)	135 (65)		<0.001 ^{‡f}
		96 (95)	39 (37)	
Duration (day)	9.0±8.0	3.3±3.5		<0.001 ^{‡f}
		4.4±2.3	2.3±4.1	

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

P-values were compared between period I vs. period II.

*Denotes data from March 2015 to February 2016.

†Denotes data from March 2016 to February 2017.

‡P<0.05 period I vs. period II-2) by Bonferroni.

§P<0.05 period II-1) vs. period II-2) by Bonferroni.

||P<0.05 period I vs. period II-1) by Bonferroni.

사용 기간도 I기에 비하여 II기에 유의하게 줄었고 II기 후반으로 갈수록 기간이 단축되었다(Table 3). 입원 기간 중 총 항생제 사용 빈도와 기간도 II기에서 유의하게 줄어(Table 3), 입원 환자 1,000일당 항생제 사용일은 I기에 584일(1,590일/2,720 입원일), II기의 첫 1년에 266일(440일/1,651입원일), II기의 후반 1년에 147일(246일/1,672일)로 후반으로 갈수록 미숙아들이 항생제에 노출되는 일수가 줄었다.

조기 패혈증은 I기에는 없었고, II기에 *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 감염 1명이 있었다. 후기 패혈증은 I기에 7명 (*S. aureus* 3명, *Staphylococcus epidermidis* 4명)이 있었고, II기에 없었다. I기에 발견된 후기 패혈증은 모두 CLABSI 진단기준을 만족하였고, 중심정맥관 거치 1,000일당 발생한 중심도관 혈행 감염률은 3.35일(총 2,088거치일)이었다. 혈액배양검사에서 음성 소견을 보였지만 임상적 패혈증으로 치료한 환자는 I기에 비하여 II기에 유의하게 줄었다(74명[42%] vs. 28명[14%], P<0.001). 혈관외유출은 I기에 5명이 있었고 이 중 3명은 피부 괴사로 진단되어 치료받았다. II기에 혈관외유출이 3명 있었고 모두 봉와직염으로 치료 후 호전되었다(Table 4). 한편, 기간 사이에 입원 기간에 있어서 유의한 차이는 없었다(Table 4).

고찰

본 연구에서는 MLPT를 대상으로 질 향상 관리의 일환으로, 중심정맥관 삽입 빈도를 낮추고 유지 기간을 짧게 줄이기 위하

Table 4. Secondary Outcomes related to Quality Improvement Changes

	Period I (n=177)	Period II (n=207)	P-value
EOS	0 (0)	1 (0)	NS
LOS	7 (4)	0 (0)	0.004
Clinical sepsis	74 (42)	28 (14)	<0.001
CLABSI	7 (4)	0 (0)	0.004
Line problem	5 (3)	3 (1)	NS
Cellulitis	2 (1)	3 (2)	
Necrosis	3 (2)	0 (0)	
Admission days (range)	15.4±11.6 (3-63)	16.0±8.0 (4-45)	NS

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

Abbreviations: EOS, early onset sepsis; LOS, late onset sepsis; CLABSI, central line-associated bloodstream infection; NS, not significant.

여 장관영양을 적극적으로 시행하며, 예방적 항생제의 기간 및 적응증을 단계적으로 축소시켰을 때 CLABSI 발생과 임상적 패혈증을 유의하게 감소시켰고, 혈관외유출로 인한 합병증의 빈도를 줄일 수 있음을 확인할 수 있었다. I기와 비교하여 II기의 환자들의 평균 재태 주령이 낮고, 신생아 호흡곤란 증후군의 비율이 높은 점에서 중증도가 더 높았음을 추측해볼 수 있다. 그럼에도 불구하고 입원 기간에 있어서 I기와 II기에서 유의한 차이를 보이지 않았던 것은 상대적인 입원 기간 감소로 평가할 수 있으므로 질 향상 관리의 효과로 평가될 수 있겠다.

본 기관처럼 지역 거점 신생아 중환자실은 입원하는 미숙아 가운데 MLPT의 비율이 높은 편이다. 국내에서는 출생 재태 주령 32주 이상부터 36주 이하까지의 MLPT가 매년 약 25,000명씩 출생하고, 이는 총 출생아의 6% 정도를 차지하며(2013년 5.7%, 2017년 6.8%) 미숙아 출생의 88-89%를 차지한다.¹⁴ 출생 재태 주령이 32주 미만이거나 출생 체중이 1,500 g 미만인 VLBWI와 비교하였을 때 MLPT는 상대적으로 합병증이 없는 입원 경과를 겪지만 장기와 면역 체계의 미숙함으로 감염 등의 위험성이 만삭아에 비하여 높으며 3배의 사망률을 보인다고 알려져 있다.¹⁵ 그럼에도 불구하고 MLPT에서의 감염률이나 예방적 항생제 사용에 대한 정보는 부족한 상황이다. Picone 등¹⁶은 5년간 771명의 MLPT의 감염률을 조사하였는데 16.6%에서 감염으로 항생제 치료를 하였으며, 이 중 90%는 생후 72시간 이내 치료가 필요하였고 22%에서만 혈액배양검사에서 균 양성이 나왔다고 보고하였다. 본 연구에서는 I기에서는 임상적 패혈증이 42%로 높은 감염률을 보였으나 질 향상 관리를 시작한 후 II기에는 14%로 감소하여 Picone 등¹⁶의 이전 연구와 비슷한 비율로 호전되었다.

만삭아에서도 획득 면역(adaptive immunity)은 미성숙한 채로 출생하여 소아기까지 발달을 지속한다.¹⁷ 따라서 신생아에게는 선천 면역(innate immunity)에 주로 의존하게 되지만 이것 역

시 완성되지 않은 채로 태어나게 된다.¹⁸ 미숙아에서 면역 체계의 미숙함은 만삭아보다 심하며 수용성 단백질과 펩타이드 등의 부족으로 감염의 공격에서 선천 면역 체계가 작동하는데 더욱 어려움이 있고 세포 반응도 더디다.¹⁹ MLPT도 마찬가지로 감염에 취약한 고위험 신생아이며 대다수의 신생아 중환자실에서 출생 이후 예방적 항생제를 고려한다. 본 기관에서 I기에는 대부분의 MLPT에게 출생 후 다제 내성 균에 대비하기 위하여 항생제를 투여하는 경향이 있었고 항생제 사용 기간이나 종류는 임상 의의 판단 및 상황에 따라 다양하게 적용되었다. II기 초반에는 분만 전까지 산모에게 투여되는 항생제 종류와 기간을 고려하여 다제 내성 균 감염이 의심되지 않는 경우에는 출생 후 예방적 항생제를 ampicillin과 gentamycin으로 제한하고 출생 시 시행하는 신생아의 혈액배양검사서 음성인 확인되고 임상증상이 뚜렷하지 않은 경우에 가능하면 빠른 시기에 항생제를 중단하였다. II기 후반에는 예방적 항생제의 적응증을 엄격히 적용하여 항생제 사용을 줄이고자 하였으나 출생 직후 임상적 패혈증을 배제하지 못하는 경우에는 항생제를 사용하였다. 34주 혹은 35주 이상의 신생아를 대상으로 한 Escobar 등²⁰의 연구에서는 산과적 위험요소에 추가적으로 출생 이후 6시간, 12시간, 24시간의 변화하는 활력 징후와 호흡기 등의 변화에 따라 위험 그룹을 나누어 항생제 치료를 하는 것이 항생제 사용률을 줄이고 조기 패혈증을 막는 효과적인 방법이라고 제시하였다.^{20,21} 조기 패혈증은 모체로부터 수직 감염으로 인하여 발생하는 것으로 생각되며 서구에서 밝혀진 주 원인균인 group B *Streptococcus* (GBS)를 대상으로 항생제 감수성 자료에 근거하여 적절한 예방적 항생제 치료를 시작한 이후부터는 획기적으로 발생률이 감소하였다.²² 하지만 국내에서 신생아의 조기 패혈증을 유발하는 주 원인균은 GBS보다 coagulase-negative *Staphylococcus*인 것으로 보고되었으며²³ 이는 일률적인 ampicillin의 사용이 효과적이지 않을 수 있다는 것을 시사한다. MLPT에서 예방적 항생제의 종류 및 적응증이 확립되지 않은 상태이므로 Escobar 등²⁰의 연구는 본 연구의 항생제 사용의 방향성과 유사하며 향후 치료받지 않아 문제가 되는 패혈증이 있는지 모니터링하며 MLPT에서도 항생제 사용을 계층화하여 선택적 사용을 고려할 필요가 있다.

VLBWI에서 단백질과 지방을 포함한 정맥영양을 통하여 출생 직후 식이 진행이 잘 되지 않는 동안 필요한 영양분을 공급해야 하는 것은 잘 알려진 사실이다.³ 그러나 상대적으로 중증도가 낮은 MLPT에서 영양 공급을 어떻게 해야 할지 합의되어 있는 부분은 아직 없는 상태이며 이들의 장관영양 방법과 영양 상태, 성장 결과는 매우 다양하다.^{24,25} 본 기관에서는 II기부터 MLPT에서 생후 6시간 이내 식이를 시작하여 출생 2일째는 40-50 mL/kg로 진행 후 매일 30-40 mL/kg씩 늘려 생후 5일 이내 100-120

mL/kg 이상의 식이가 진행되도록 프로토콜을 변경하였다. 잔류량이 남고 소화를 못 시키는 초기 증상과 관련하여 식이 불내성을 우려하며 프로토콜대로 식이 진행이 되지 않는 사례도 있었지만 II기 후반으로 넘어가면서 미숙아에서 장관영양 공급의 중요성에 대한 전반적인 의료진의 인식이 확립되면서 장관영양 시작과 완성 시기가 당겨졌다. II기 첫 해에는 생후 3일 이내 식이 진행이 되지 않는 경우에만 PICC 삽입을 통한 정맥영양을 시행하였고 PICC 삽입 전에는 10% dextrose 수액을 투여하였었다 (II기 첫 1년 parenteral nutrition [PN] 14명 [14%]). II기 후반에는 출생 첫날 장관영양으로 부족한 단백질과 지질영양 보충을 위하여 부분 정맥영양을 말초혈관으로 병행하여 정맥영양의 빈도가 많아졌다 (II기 후반 1년 PN 92 [87%]). II기 내내 장관영양을 빨리 하고자 하였으나 정맥영양의 부분에서 II기의 첫 해와 둘째 해에 차이가 있었기에 본 연구에서는 조사하지 못하였지만 두 그룹간 영양 상태 및 성장 결과도 다를 것으로 생각된다. MLPT에서의 정맥영양 보조에 따른 성장 및 예후에 대해서는 향후 연구가 더 필요할 것이다.

신생아 가사나 폐동맥 고혈압 등이 의심되어 적극적인 활력 징후 감시가 필요한 환자에서는 UAC나 UVC를 확보하는 경우가 있으나, MLPT에서는 해당되는 경우가 매우 적어서 II기에 2예에서만 UVC를 삽입하였다. 생후 3일이 지나도 장관영양이 잘 되지 않는 경우에 PICC를 삽입한 후 정맥영양을 시도하였다. 중심정맥관 확보를 줄이기 위한 노력은 감염관리실과의 CLABSI율에 대한 피드백과 함께 시작되었는데 II기에 CLABSI 발생이 없었고 II기 내내 중심정맥관 삽입 빈도 및 기간을 지속적으로 낮게 유지하고자 노력하였다. I기에 중심정맥관 거치 1,000일당 발생한 중심도관 혈행 감염률은 3.35일로 다른 연구에서 미숙아에서 발생한 중심도관 혈행 감염률에 비하여 높은 편은 아니나^{4,26} II기에 CLABSI 발생이 없었다는 것은 질 향상 활동의 성공적인 결과이다.

질 향상 활동 초반에 혈관외유출에 따른 피부 괴사 문제로 성형외과와 협진을 하였으며 고농도 영양수액과 vancomycin의 혈관외유출이 주된 원인으로 지적이 되었다. PICC를 사용하였던 경우에 카테터의 불량으로 중간에 고농도 영양제가 누출되어 문제가 되기도 하였고 vancomycin이 누출되어 문제가 되었다. 입원 중 합병증을 줄이기 위하여 PICC 확보를 하는 경우에는 간호팀의 정맥관 안정성 확인 횟수를 늘렸고 vesicant로 작용할 가능성이 있는 약물의 투여는 가능하면 줄이고자 하였다. 통계적으로 유의한 혈관외유출의 감소를 보이지는 않았지만, I기에 비하여 II기에 피부 괴사 문제가 감소한 것은 성공적인 질 향상 활동의 결과이다.

본 연구는 후향적 연구로서 패혈증의 정의에 한계가 있었다.

I기에는 혈액배양검사를 1쌍만 해왔었고 II기에는 혈액배양검사를 2쌍씩 하여 각 기별로 패혈증 진단을 위한 검사 방법에 차이가 있었다. 임상증상과 함께 혈액배양검사상 양성인 경우가 패혈증을 진단하는 'gold standard'이지만, 작은 양의 혈액검사로 는 균 배양이 안 되는 경우가 있기 때문에 본 연구에서는 임상적 패혈증을 정의하여 두 기간을 분석하였다. 본 연구는 단일기관에서 후향적으로 조사한 연구로 MLPT의 전반적인 조기 패혈증과 후기 패혈증의 빈도를 대표할 수 없다는 단점이 있다. 향후 다기관을 통하여 MLPT에서의 패혈증에 대한 빈도가 조사되어야 할 것이다. 또한 본 연구의 목적이 질 향상 수행 활동에 따른 성과를 보고자 함이었으나, 기간에 따른 목표치를 세우지 않았었고 과정 및 균형 측정 등 수행 중 모니터링하는 부분에 대한 결과가 빠져있다. 이에 대한 모니터링이 부분적으로 이루어 지기는 하였으나 정량화하기에는 자료가 부족하였다. 향후 발전적인 질 향상 활동을 위하여 목표치의 설정과 그에 따른 과정 및 균형 측정에 대한 자료의 확보가 필요할 것이다.²⁶⁻²⁸

Acknowledgements

This study was supported by 2018 Research Grant from Kangwon National University.

References

- 1) Bag N, Kim MJ. Effect of initial empirical antibiotics duration on neonatal outcomes in very low birth weight infants. *Korean J Perinatol* 2012;23:69-75.
- 2) Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 2011;159:720-5.
- 3) Chang YS. Nutritional support in premature infants. *Hanyang Med Rev* 2011;31:246-53.
- 4) Shalabi M, Adel M, Yoon E, Aziz K, Lee S, Shah PS, et al. Risk of infection using peripherally inserted central and umbilical catheters in preterm neonates. *Pediatrics* 2015;136:1073-9.
- 5) Yang SR, Shin HB, Lee NM, Yi DY, Kim H, Yun SW, et al. Central venous catheter-related cardiac tamponade in premature infants: a report of two cases and a literature review. *Korean J Perinatol* 2015;26:250-4.
- 6) Arnts IJ, Bullens LM, Groenewoud JM, Liem KD. Comparison of complication rates between umbilical and peripherally inserted central venous catheters in newborns. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2014;43:205-15.
- 7) Shin SH, Kim HW, Jung YH, Shin SH, Kim EK, Kim HS. Restricted usage of prophylactic antibiotics in extremely low birth weight infants for early-onset sepsis as quality improvement program. *Neonatal Med* 2016;23:198-202.
- 8) Lisonkova S, Sabr Y, Butler B. International comparisons of preterm birth: higher rates of late preterm birth are associated with lower rates of stillbirth and neonatal death. *BJOG* 2012;119:1630-9.
- 9) Ananth CV, Friedman AM, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of moderate preterm, late preterm and early term delivery. *Clin Perinatol* 2013;40:601-10.
- 10) Trembath AN, Iams JD, Walsh M. Quality initiatives related to moderately preterm, late preterm, and early term births. *Clin Perinatol* 2013;40:777-89.
- 11) Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
- 12) Blanchard AC, Fortin E, Rocher I, Moore DL, Frenette C, Tremblay C, et al. Central line-associated bloodstream infection in neonatal intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34:1167-73.
- 13) Sung KY, Lee SY. Nonoperative management of extravasation injuries associated with neonatal parenteral nutrition using multiple punctures and a hydrocolloid dressing. *Wounds* 2016;28:145-51.
- 14) Korean Statistical Information Service. Birth statistics [online] 2018 [cited 2018 Aug 21]. Available from: URL: http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=101&tblId=DT_1B81A15&conn_path=I2.
- 15) Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics* 2013;132:741-51.
- 16) Picone S, Auferi R, Paolillo P. Infection in late preterm infants. *Early Hum Dev* 2014;90:571-4.
- 17) Hannet I, Erkeller-Yuksel F, Lydyard P, Deneys V, DeBruyère M. Developmental and maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations. *Immunol Today* 1992;13:215-18.
- 18) Marodi L. Innate cellular immune responses in newborns. *Clin Immunol* 2006;118:137-44.
- 19) Melville JM, Moss TJ. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci* 2013;7:79.
- 20) Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns \geq 34 weeks' gestation. *Pediatrics* 2014;133:30-6.
- 21) Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, et al. A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. *JAMA Pediatr* 2017;171:365-71.
- 22) Bauserman MS, Laughon MM, Hornik CP, Smith PB, Benjamin DK Jr, Clark RH, et al. Group B Streptococcus and Escherichia coli infections in the intensive care nursery in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:208-12.
- 23) Lee SM, Chang M, Kim KS. Blood culture proven early onset sepsis and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants in Korea. *J Korean Med Sci* 2015;30:S67-74.
- 24) Blackwell MT, Eichenwald EC, McAlmon K, Petit K, Linton PT, McCormick MC, et al. Interneonatal intensive care unit variation in growth rates and feeding practices in healthy moderately premature infants. *J Perinatol* 2005;25:478-85.
- 25) Alexander T, Bloomfield FH. Nutritional management of moderate-late

- preterm infants: survey of current practice. *J Paediatr Child Health* 2019;55:338-42.
- 26) Vachharajani AJ, Vachharajani NA, Morris H, Niesen A, Elward A, Linck DA, et al. Reducing peripherally inserted central catheters in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2017;37:409-13.
- 27) Bhat R, Custodio H, McCurley C, Whitehurst R, Gulati R, Jha OP, et al. Reducing antibiotic utilization rate in preterm infants: a quality improvement initiative. *J Perinatol* 2018;38:421-9.
- 28) Kim ES. Quality improvement in neonatal intensive care units. *Neonatal Med* 2018;25:53-7.