

초극소 저체중 출생아의 신생아중환자실 입원 기간 중 금식의 원인 분석과 금식 기간에 따른 임상 결과의 비교

서울대학교 의과대학 소아과학교실

윤나라·박지연·신승한·이주영·김이경·김한석·최중환

Withholding Enteral Feeding and Its Clinical Consequences in Extremely Low Birth Weight Infants during NICU Stay

Nara Yun, M.D., Ji Youn Park, M.D., Seung Han Shin, M.D., Juyoung Lee, M.D.,
Ee-Kyung Kim, M.D., Han-Suk Kim, M.D., and Jung-Hwan Choi M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : To evaluate the causes of *nil per os* (NPO) before reaching full enteral feeding and compare the clinical outcomes of extremely low birth weight infant (ELBWI) by NPO duration.

Methods : We retrospectively reviewed the medical records of 92 ELBWI who were born and admitted to Neonatal intensive care unit (NICU) of Seoul National University Children's Hospital from January 2009 to December 2011. We analyzed the perinatal factors and causes of NPO. To compare neurodevelopmental outcomes and growth, we used K-ASQ (Korean ages & stages questionnaires) and growth Z-score.

Results : There were total 163 fasting episodes before reaching full enteral feeding. Mean NPO time was 6.7 ± 5.6 days and mean frequency of NPO was 1.8 episodes. Most common cause of NPO was the medication for patent ductus arteriosus (PDA) closure (47.5%) and the next was the feeding intolerance (25.3%). Longer NPO group (more than 7 days) showed longer time to full enteral feeding and hospital day. Incidence of necrotizing enterocolitis was significantly higher in the longer NPO group. But there was no difference between two groups in the incidence of sepsis, cholestasis, and osteopenia. Changes in height Z-score from birth to postmenstrual age 35 weeks were significantly higher in the longer NPO group. In longer NPO group, catch-up of weight Z-score at CA 8 months was poor. And number of patients with score under cutoff level in K-ASQ was higher.

Conclusion : NPO duration seems to be related with long term growth and neurodevelopment. Effort to minimize fasting time is needed by keeping enteral feeding during PDA medication and active management for feeding intolerance.

Key Words : NPO, Growth, Extremely low birth weight infants

최근 소량의 영양수유(trophic feeding)의 장점¹이 알려지고 임상적 중요성이 강조되고 있음에도 불구하고, 미숙아의 출생 이후 신생아중환자실에서 치료를 하는 과정에

서 실제로 여러 차례 금식을 시행하게 된다. 수술적 치료 과정에 동반된 금식을 제외 하더라도 약물 투여, 수유 곤란증(feeding intolerance), 패혈증, 불안정한 생체징후 등의 이유로 금식을 하게 되는데, 금식의 가장 큰 목적은 무리한 장관영양의 진행에 따른 괴사성 장염의 위험도를 낮추고자 함에 있으나 이러한 금식이 실제로 괴사성장염의 발생률을 낮추는데 효과가 있는지에 대해서는 아직 논란이 있다.² 장기간의 금식은 위장관 위축을 일으키고, 다시 장

접수 : 2013년 9월 9일, 수정 : 2013년 10월 13일
승인 : 2013년 10월 24일
주관책임자 : 김이경, 110-744, 서울특별시 종로구 대학로 103
서울대학교 어린이병원 소아청소년과
전화 : 02)2072-3628, 전송 : 02)2072-0274
E-mail : kimek@snu.ac.kr

Copyright© By The Korean Society of Perinatology

관영양을 시작하였을 때 식이 진행이 원활하지 않을 수 있으며, 금식 기간 동안 총정맥영양 공급이 불가피함에 따라 정맥영양 공급에 따른 영양불균형, 전해질 불균형, 성장 저하, 중심 정맥관 연관된 패혈증, 혈관외 유출, 혈전증 등의 합병증이 생길 수 있으며 장기적으로는 담즙정체증, 대사성 골질환 등이 발생할 수 있다.³⁻⁵ 종전에 비하여 초극소 저체중 출생아의 관리에서 금식을 시행하는 경우가 많이 줄었다고 생각되나 여전히 그 목적이 불분명하거나 불필요한 경우가 있어 본 연구에서는 신생아중환자실 치료기간 동안 시행된 금식에 대하여 원인, 기간, 횟수 등을 조사하여 실제 어떠한 이유로 치료과정 중 금식이 행해지는지를 살펴보고, 금식기간 차이에 따른 임상결과를 비교하며 금식을 최소화 할 수 있는 방법을 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2009년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 서울대학교 어린이병원에서 출생하여 신생아중환자실에서 입원치료를 받은 출생체중이 1,000 g 미만의 초극소 저체중 출생아 160명을 대상으로 하였다. 서울대학교병원 임상윤리 위원회의 승인 하에 환자의 의무기록을 분석하여 후향적 연구를 시행하였다. 이들 중 완전장관영양(full enteral feeding) 도달 전에 사망한 경우(31례)와 수술로 인해 금식을 한 경우(37례)를 제외하였고 나머지 92례를 연구대상으로 선정하였다.

2. 금식의 원인 및 기간

금식 시간이 12시간을 초과시에 1일로 계산하였고, 장관영양을 시작하는 경우에는 12시간 이상 또는 3회 연속식이진행이 된 것을 유효하게 보았으며 이 조건을 만족하지 못하는 경우는 금식기간에 포함하였다. 의무기록 분석을 통해, 완전장관영양 도달 전까지의 각 금식을 할 때마다 원인, 금식기간을 조사하였다. 동일한 시점에 금식의 원인이 여러 가지인 경우 또는 한 기간 동안 연속적으로 임상 문제로 금식을 한 경우에 금식의 원인에 대해 복수선택을 하였다.

3. 주산기 위험인자 및 질환의 진단 기준

의무 기록 분석을 통해 재태주령, 출생 시의 체중, 키, 머리둘레와 월경 후 주령(postmenstrual age, PMA) 35주의 체중, 키, 머리둘레, 1분과 5분 아프가 점수, 성별, 다태아 여부, 분만방법, 산모의 용모양막염, 신생아 호흡곤란 증후군, 동맥관개존증, 기관지폐이형성증, 패혈증, 괴사성장염, 뇌실내출혈, 태변 막힘 증후군, 담즙정체증, 골감소증 등의 여부와 교정연령 8개월 경의 키, 체중, 머리둘레와 한국형 ASQ 발달 선별 검사(Korean Ages & Stages Questionnaires, K-ASQ)를 조사하였다. 출생 시 체중이 10백분위수 미만인 경우 부당경량아로 정의하였고 신생아 호흡곤란 증상으로 인공계면활성제를 사용한 경우 신생아 호흡곤란 증후군으로 정의하였고, PMA 36주에 산소의존도에 따라 기관지폐이형성증의 중증도를 분류하였다.⁶ 괴사성장염은 Modified Bell's staging criteria⁷에 따라 정의하였고 뇌실내출혈은 Volpe⁸의 기준에 따라 분류하였다. 패혈증은 혈액배양 검사 결과가 양성인 경우, 패혈증 의증(clinical sepsis)은 혈액배양 검사는 음성이나, 1) C반응성 단백질(C-reactive protein, CRP) 1.0 mg/dL 이상, 2) 절대호중구 수 $<1,500/\text{mm}^3$, 3) 미성숙 호중구 수 : 총 호중구 수 0.2 이상 중의 한가지를 만족하면서 항생제를 5일 이상 투여한 경우로 정의하였다. 완전장관영양의 기준은 장관영양이 120 mL/kg/day 이상으로 정의하였으며 수유곤란증은 식이진행 중 구토 또는 역류, 복부 팽만이 있거나, 비위관으로 담즙성 위액이 나오는 경우, 식이진행 직전에 위 잔류량이 이전 식이량의 30% 이상 남아 있는 경우로 정의하였다. 수유곤란증은 없으나 단순복부촬영상 장마비만 있는 경우도 따로 구분하였다. 담즙정체증은 총빌리루빈이 5 mg/dL 미만일 경우, 직접 빌리루빈이 1 mg/dL 보다 높을 때 또는 총빌리루빈이 5 mg/dL 이상인 경우, 총빌리루빈에 대한 직접 빌리루빈의 비가 0.2 이상인 경우⁹로 정의하였다.

4. 출생 초기 칼로리 및 단백질 공급량

생후 7일까지의 정맥 및 장관으로 투여 된 칼로리와 단백질 공급량을 합산하였고, 미숙아 분류의 경우 국내 시판 미숙아 분류의 영양조성을 참고하여 칼로리는 0.7 kcal/mL, 단백질은 2.1 g/dL로 계산하였고 모유의 경우 칼로리

는 0.68 kcal/mL, 단백질은 1.0 g/dL로 계산하였다.¹⁰⁾

5. 성장 및 신경학적 발달 평가

출생 시, 월경후 주령 35주, 교정연령 8개월의 키, 몸무게, 머리둘레를 의무기록 분석을 통하여 조사하였다. 월경후 주령 50주까지는 Fenton preterm infant growth chart와 LMS (Lambda for the skew, Mu for the median and sigma for the generated coefficient of variation) 점수를¹¹⁾ 사용하였고 월경 후 주령 50주 이후는 2007년 소아청소년 표준 성장도표(대한소아과학회)를 참고하여 연령별 표준 편차인 Z-score를 구하였다. 한국형 ASQ 발달선별 검사(Korean Ages & stages Questionnaires, K-ASQ)는 가정에서 보호자가 작성한 뒤 우편으로 회신하였고 2 표준편차 기준인 절선점수보다 낮으면 발달 지연 의심이라고 판정하였다. 또한 재활의학과 외래에서 소아재활의학전문과의 검진을 통해 뇌성마비 진단된 경우도 신경학적 발달 평가에 포함시켰다.

6. 통계학적 분석

수집된 자료에 대한 통계적 분석은 SPSS for windows (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) 사용하였다. 범주형 변수에 대하여 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 빈도를 비교하였다. 연속변수는 평균값과 표준편차로 표시하였고, 독립 표본의 T 검정을 이용하여 비교하였다. P value가 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 금식 원인 및 임상결과 비교

연구 대상 환자 92명의 평균 재태주령은 27.8±2.2주 이었고 27주 미만은 42명(43.5%)이었고, 27주에서 30주 미만은 29명(31.5%), 30주 이상은 21명(22.8%)이었다. 평균 출생 체중은 808.0±148.5 g, 부당경량아는 46명(50%)이었다. 92명 중 2명은 완전장관영양에 도달 이후에 사망하였는데, 한 명은 생후40일에 호흡부전으로, 다른 한 명은 출생 후 38일에 괴사성장염(3단계)로 사망하였다.

전체 92명의 환자 중에서 3명은 출생 12시간 이내에 장관영양을 시작하여 금식 없이 완전장관영양에 도달하였다. 나머지 89명에서 완전장관영양 전까지 총 163번의 금식을 하였다. 1회 금식 기간은 평균 3.8일이었고 완전장관영양 도달 전에 총 금식기간은 평균 6.7±5.6일이었으며 평균 1.8회 금식을 하였다.

각각 금식에 대해 원인을 조사하였고, 동맥관개존증의 치료를 위한 약물(indomethacin, ibuprofen)의 투여로 인한 금식이 77회(47.5%)로 가장 많았으며, 수유곤란증이 41회(25.3%), 태변 막힘 증후군이 23회(14.2%)이었다. 특별한 원인은 없으나 불안정한 활력징후로 금식을 하게 된 경우(illness without apparent cause)는 30회(18.4%)였으며, 이중 26회가 생후 72시간 이내였다. 그 외 괴사성장염이 15회(9.1%), 패혈증이 21회(11.7%)였다(Table 1).

금식 기간을 7일 이하인 그룹과 8일 이상인 그룹으로 나눠 비교 분석하였을 때, 각 그룹간의 출생 재태주령, 출생 몸무게의 평균값은 통계적으로 유의한 차이는 없었다. Apgar 점수, 성별, 다태아, 제왕절개 여부, 융모양막염은 두 군간 차이가 없었고 신생아 호흡곤란 증후군은 금식 8일 이상인 그룹이 더 많았다(Table 2).

금식 7일 이하 그룹의 평균 금식 횟수는 1.4회이었으며, 금식 8일 이상인 그룹에서는 2.3회였다($P<0.05$). 금식 7일 이하인 그룹에서는 완전장관영양까지 평균 17.2일이 걸

Table 1. Causes of NPO before Full Enteral Feeding

Causes of NPO (n=163)	n (%)
Medication for PDA closure	77 (47.5)
feeding intolerance	41 (25.3)
Illness without apparent cause	30 (18.4)
Meconium obstruction	23 (14.2)
NEC (stage 1 & 2)	15 (9.3)
Sepsis	21 (12.9)
Culture proven sepsis	7 (4.3)
Clinical sepsis	14 (8.6)
Ileus on X-ray	13 (8.0)
Other GI problem (bleeding, vomiting)	7 (4.3)
Others*	4 (2.5)

*Exchange transfusion: 3 patients, unknown cause: 1 patient

Abbreviations : PDA, patent ductus arteriosus; NEC, necrotizing enterocolitis; GI, gastrointestinal

렸고 입원기간 중 총정맥영양 투여기간은 19.6일이었고 금식 8일 이상인 그룹에서는 완전장관영양까지 26.9일 걸렸으며, 총정맥영양 투여기간은 평균 26.4일이었으며 두 그룹간에 완전장관영양까지의 도달 시간과 총정맥영양 투여기간은 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 평균 재원기간은 금식 7일 이하 그룹에서 71.8일, 금식 8일 이상인 그룹에서 86.3일 이었고 퇴원 시 금식 7일 이하 그룹에서는 월경 후 주령 38.4주였고, 금식 8일 이상인 그룹에서는 월경 후 주령 39.6주였으며 재원기간과 퇴원 시 교정연령은 두 그룹간에 유의한 차이가 있었다($P<0.05$). 금식 8일 이상 그룹의 94.4%가 동맥관개존증으로 indomethacin 또는 ibuprofen을 투여 받았으며 금식 8일 이상 그룹이 통계적으로 유의하게 많았다($P=0.025$). 입원 전체 기간 중 패혈증, 중등도 이상의 기관지폐이형성증, 담즙정체증, 골감소증, 뇌성마비의 발생 빈도는 두 그룹간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 과사성장염(2단계 이상)은 금식 8일 이상 그룹에서 유의하게 많았다(Table 3).

2. 초기 영양

출생 후 첫 일주일간 정맥영양(parenteral nutrition, PN)과 장관영양(enteral nutrition, EN)으로 공급한 칼로리와 단백질량을 두 그룹간 비교하였다. 총 칼로리, 단백질 모두 금식 7일 이하 그룹이 많았으며 이 중 단백질 투여량은 통

계적으로 의미 있는 차이가 있었다($P=0.041$). PN과 EN을 구분하여 비교 하였을 때 PN으로 공급한 칼로리, 단백질은 두 그룹간 차이가 없었으나 EN으로 공급한 칼로리, 단백질은 통계적으로 유의미한 차이가 있었다(Table 4).

3. 성장 및 발달

출생 시 금식 7일 이하 그룹의 Z-score는 몸무게 $-0.96 (\pm 1.07)$, 키 $-1.43 (\pm 1.42)$, 머리둘레 $-1.10 (\pm 1.23)$ 이었고 금식 8일 이상의 그룹의 Z-score는 몸무게 $-0.90 (\pm 1.07)$, 키 $-1.33 (\pm 1.41)$, 머리둘레 $-1.22 (\pm 1.16)$ 이었으며 두 그룹간 통계적 차이는 없었다. 출생 시로부터 월경 후 주령 35주와 교정연령 8개월의 Z-score 변화 값을 구하였다. 92명의 환자 중 1명은 월경 후 주령 35주 이전에 사망하였고 1명은 35주 이후에 사망하였으며 8명은 추적관찰에서 중도 탈락하여 교정 8개월에는 금식 7일 이하 그룹은 48명, 8일 이상 그룹은 34명, 총 82명이 성장지표를 측정하였다. 월경 후 주령 35주에 Z-score 변화 값을 비교하였을 때, 몸무게, 키, 머리 둘레 모두 출생 시의 Z-score보다 감소하였으며, 금식 8일 이상 그룹에서 신장의 Z-score의 감소 폭이 금식 7일 이내인 군보다 유의하게 컸다($P=0.049$). 교정연령 8개월에 금식 7일 이하 그룹은 출생 시와 비교하였을 때 몸무게, 키, 머리둘레의 Z-score가 모두 증가하였고 금식 8일 이상 그룹에서는 키와 머리둘레의 Z-score

Table 2. Demographics and Clinical Characteristics of Study Population

Demographics	NPO ≤ 7 days (n=56)	NPO ≥ 8 days (n=36)	P value
Gestational age at birth, mean \pm SD wk	28.1 \pm 2.3	27.4 \pm 1.9	0.100
<27 wk, n (%)	23 (41.1)	19 (52.8)	0.271
27 ⁺⁰ -29 ⁺⁶ wk, n (%)	17 (30.4)	12 (33.3)	0.764
≥ 30 wk, n (%)	16 (28.6)	5 (13.9)	0.102
Birth weight, mean \pm SD, g	829.3 \pm 136.2	774.9 \pm 162.4	0.087
SGA, n (%)	28 (50.0)	18 (50.0)	1.000
AS at 1 min, mean \pm SD	3.6 \pm 1.9	3.1 \pm 2.1	0.309
AS at 5 min, mean \pm SD	6.0 \pm 1.5	5.4 \pm 2.1	0.102
Male, n (%)	24 (42.9)	16 (44.4)	0.881
Singleton, n (%)	30 (53.6)	14 (38.9)	0.169
Cesarean section, n (%)	37 (66.1)	23 (63.9)	0.830
Chorioamnionitis, n (%)	26 (46.4)	17 (47.2)	0.941
RDS, n (%)	15 (26.8)	19 (52.8)	0.012*

Abbreviations : AS, Apgar score; RDS, respiratory distress syndrome; SD, standard deviation

*Denotes statistical significance (P value <0.05)

Table 3. Clinical Outcomes according to NPO Duration

	NPO ≤7 days (n=56)	NPO ≥8 days (n=36)	P value
Duration of NPO, mean±SD, day	3.6±2.0	11.6±6.0	<0.01**
Frequency of NPO, mean±SD	1.4±0.8	2.3±1.2	<0.01**
Time to full enteral feeding, mean±SD, day	17.2±5.3	26.9±8.9	<0.01**
TPN duration, mean±SD, day	19.6±11.6	26.4±8.8	0.040*
Hospital stay, mean±SD, day [†]	71.8±24.0	86.3±24.0	<0.01**
PMA at discharge, mean±SD, wk	38.4±2.3	39.6±2.2	0.013*
Medication for PDA closure, n (%)	43 (76.8)	34 (94.4)	0.025*
Culture proven sepsis, n (%)	15 (26.8)	11 (30.6)	0.695
NEC (≥stage 2), n (%)	1 (1.8)	5 (13.9)	0.032*
BPD (≥moderate), n (%)	15 (26.8)	17 (47.2)	0.107
Cholestasis, n (%)	14 (30.4)	14 (40.0)	0.370
Osteopenia, n (%)	23 (41)	21 (58)	0.106
IVH (Gr≥3), n (%)	0 (0)	3 (8.3)	0.057
Cerebral palsy, n (%) [‡]	1 (1.9)	4 (11.4)	0.079

[†]Two cases of expire patients during hospital stay were excluded in this analysis.

[‡]The number of NPO ≤7 day group was 52 patients and the number of NPO ≥8 day group was 31 patients

Table 4. Calorie and Protein Intake during the First Week

	NPO ≤7 days (n=56)	NPO ≥8 days (n=36)	P value
Total Calorie, Kcal/kg/wk	437.81±93.07	403.40±72.22	0.063
PN Calorie	403.11±88.50	396.98±71.98	0.729
EN Calorie	34.71±30.45	6.41±7.50	<0.01*
Total Protein, g/kg/wk	17.74±2.91	16.25±3.94	0.041*
PN protein	16.90±2.96	16.07±3.88	0.252
EN protein	0.84±0.89	0.18±0.30	<0.01*

Abbreviations : PN, parenteral nutrition; EN, enteral nutrition

*Denotes statistical significance (P value <0.05)

만 상승하였다. 두 그룹간 비교 시 몸무게의 Z-score 변화 값은 두 그룹간 통계적으로 유의미한 차이($P=0.04$)가 있었으며, 키의 Z-score 변화는 경계 값($P=0.07$)의 차이가 있었다(Fig. 1).

90명의 생존아 중 77명(85.5%)이 교정연령 8개월에 K-ASQ 설문지에 응답하였다. K-ASQ 절선점수 미만의 환자 빈도수를 비교하였을 때, 대근육운동(gross motor) 항목에서 두 그룹간 차이가 있었다($P=0.015$). 한가지 항목이라도 절선점수 미만인 환자 수를 비교하였을 때, 금식 8일 이상인 그룹이 통계적으로 유의하게 빈도가 많았다($P=0.006$) (Table 5).

고 찰

본 연구에서 금식의 원인 중에서 동맥관개존증 치료 약물 투여와 수유곤란증이 많은 비중을 차지 하고 있었다. 금식 기간이 길수록 완전장관영양 도달 시기, 재원 기간, 총정맥영양 기간이 길었으나 담즙정체증, 골감소증의 발생빈도는 차이가 없었다. 또한 본 저자들은 NPO가 길었던 그룹이 출생시와 비교하여 월령 후 주령 35주의 키 Z-score 감소폭이 컸고, 교정연령 8개월의 몸무게의 따라 잡기가 잘 되지 않았다.

동물 및 사람을 대상으로 한 기존의 여러 연구^{3,12)}에서는 72시간 정도의 짧은 기간 동안의 금식으로도 장 점막세포가 위축하고 점막의 투과성 감소 하여 장관 기능 저하가 발

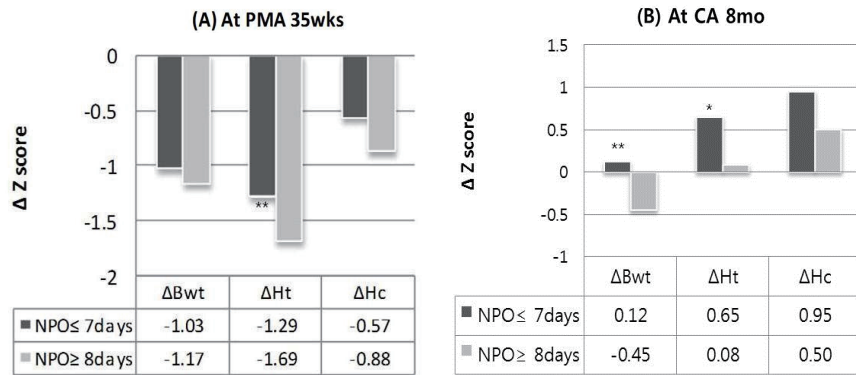


Fig. 1. (A) Growth Z score changes from birth at PMA 35weeks (** $P=0.049$) (B) Growth Z score changes from birth at CA 8 month (* $P=0.07$, ** $P=0.04$)

Abbreviations : Bwt; body weight, Ht; height, Hc; head circumference, PMA; postmenstrual age, CA; corrected age

Table 5. Number of Patients under the Cutoff Score in K-ASQ

	NPO ≤ 7days (n=46)	NPO ≥ 8days (n=31)	P value
Communication	0	0	-
Gross motor	1 (2.2)	6 (19.4)	0.015*
Fine motor	0	2 (6.5)	0.159
Problem solving	0	1 (3.2)	0.405
Personal/Social	1 (2.2)	3 (9.7)	0.297
Any delay ≥ 1	1 (2.2)	7 (23.3)	0.006*

*Denotes statistical significance

생하게 되어 결과적으로 수유곤란증으로 이어지게 된다는 보고가 있다. 이로 인해 입원기간이 길어질 뿐만 아니라 완전장관 영양 도달까지 정맥영양 공급 기간이 길어지게 되고 중심정맥관 감염, 패혈증, 담즙정체증 등도 증가하게 된다고 알려져 있다.^{12,13} 또한 금식기간 동안 정맥영양을 시행하나 권장 영양량을 충분히 공급하는 데는 한계가 있으며, 미숙아의 출생주수와 체중이 작을수록 영양공급에 더욱 제한을 받게 된다. 출생 초기의 영양부전은 출생 후 성장지연을 유발하게 되고 장기적으로 신경학적 발달에 영향을 주므로 미숙아의 영양관리에서 금식을 최소화 하고 얼마나 빨리 완전 장관영양에 도달하는가는 매우 중요한 사항이다. 본 연구에서는 실제로 우리가 어떤 이유로 금식을 하고 있는지 그 빈도와 기간을 확인 해보고 금식을 최소화 할 수 있는 항목을 찾아보고자 하였고 수술과 연관된 것을 제외한 금식의 원인 중 동맥관 개존증에 대한 약물치

료가 가장 많았다. Jhaveri 등¹⁴의 연구에서도 동맥관개존증 약물치료 동안에 약 85%에서 금식을 하고 있으며 본 신생아 중환자실에서도 괴사성장염의 위험성을 고려하여 약물치료 동안 소량의 영양수유나 금식을 하고있다. 동맥관개존증 치료에 사용하는 indomethacin (prostaglandin synthetase inhibitor)는 뇌, 신장, 장간막 등의 혈류량을 감소시키며¹⁵⁻¹⁷ indomethacin과 스테로이드를 함께 투여하는 경우, 괴사성장염 및 장 천공의 발생률이 높다고 알려진 바 있다.¹⁸ 하지만 indomethacin만 투약 하였을 경우 괴사성장염, 미숙아망막증, 기관지폐이형성증 등의 주산기 이환률과의 연관성은 아직 명확하지 않다. Indomethacin과 ibuprofen 투여 기간 중 장관영양이 괴사성장염의 발생률을 높이는지에 대하여 여러 연구가 있었는데, 2013년 Clyman 등¹⁹은 동맥관개존증 약물투여 기간 동안 소량의 영양수유(15 mL/kg/day)를 진행한 그룹과 금식을 한 그룹으로 나누어 전향적 연구를 시행 하였고 소량의 영양수유를 유지하였던 그룹이 완전 장관영양 도달 시간이 짧았으며 괴사성장염, 장 천공, 감염 등의 주산기 이환률은 두 군간 차이가 없었다고 발표하였고 다른 연구에서도 indomethacin의 투여로 인해 수유곤란증이 증가하지는 않았다.^{20,21} 기존 연구를 고려하였을 때, 소량의 영양수유를 지속하는 것이 위장관 점막세포의 위축을 막고 장관 운동을 촉진하고 완전 장관영양에 도달시간이 단축되는 장점이 있으므로, 현재 동맥관개존증 약물 치료 중에도 소량의 장

관영양을 지속하여야 한다.

재태주령 20주경에 위장관의 해부학적 구조는 완성이 되나 위장관 운동기능, 소화효소활성화와 같은 기능적 능력은 만삭에 완성이 된다. 이러한 기능적 미숙함 때문에 미숙아에서 장관영양 진행 시 수유곤란증이 발생하기 쉽다. 현재 사용되는 수유곤란증에 대한 정의는 다양하나 위 잔류량이 많고 복부 팽만, 담즙성 위액, 구토, 무호흡 또는 서맥 등의 임상증상이 동반된 경우를 이른다.²² 수유곤란증은 초기 피사성장염과 구분이 어려워, 환자가 임상 증상을 보이게 되는 경우 피사성장염의 위험성 때문에 우선 금식을 하게 되고 감별진단을 위해 혈액검사, 단순 복부 방사선 촬영과 복부초음파를 시행하지만 피사성장염이 완전히 배제되지 않으면 수유를 다시 시작 하는 것이 쉽지는 않다. 이 때문에 본 연구에서 금식의 원인 중에 수유곤란증이 차지하는 비중이 높은 것으로 생각된다.

기존의 연구에서 수유곤란증 개선을 위한 여러 방안들을 제시하고 있다. 분만 전 스테로이드의 투여는 위장관계 성숙을 촉진하고 장내세균의 이행(bacterial translocation)을 감소 시키며 lactase와 같은 소화 효소의 활성도를 올리는 역할을 한다.²³ 조기에 소량의 장관영양을 시행하는 경우 장관성숙과 장관운동을 촉진 시키고 수유곤란증을 감소시켜 완전 장관영양까지 걸리는 시간과 입원기간을 줄일 수 있다.²⁴ 모유에는 IgG, lysozyme, probiotics 성분이 있어 일반 분유에 비해 피사성장염의 위험도를 1/3 정도 줄이는 효과가 있고, 단백질 가수분해 분유(hydrolyzed protein preterm formula)의 경우 극소저체중 출생아에서 위배출을 촉진하고 완전장관영양 도달 시간을 감축시키는 역할을 하므로 식이 종류를 선택 할 때 이점을 고려하여야 한다.^{22, 23} 필요에 따라서는 domperidone, erythromycin과 같은 위장관운동 촉진제와 생균제의 사용이 수유곤란증의 개선에 도움이 될 수도 있다.^{22, 23, 25} 장관영양 시작 및 식이량 증량을 결정하는데 있어 위잔류량 확인과 단순 복부 방사선 촬영을 많이 이용하고 있으나 초음파, 도플러, 조영제를 이용한 영상검사, 압력측정검사(manometry), 위전도기록법(electrogastrography)과 같은 객관적인 방법을 이용하여 수유곤란증을 평가해보고자 하는 시도도 이루어지고 있다.²⁶

본 연구에서는 금식 기간에 따른 장기 예후 평가 항목으로 두 군의 성장과 발달에 차이가 있는지를 비교하였다. 금식기간이 긴 그룹에서 월령 후 주령 35주의 Z-score 감소 폭이 더 컸고 교정연령 8개월의 체중은 성장시의 Z-score를 회복하지 못하였고 키의 경우 금식기간이 짧은 그룹에서 Z-score 증가 폭이 더 컸다. 또한 교정 연령 8개월의 K-ASQ 검사에서 절선점수 미만의 결과를 보인 경우가 금식 8일 이상인 그룹에서 통계적으로 유의하게 많았다. 임신 제3삼분기와 출생 초기에 뇌 발달이 빠른 속도로 이루어지는데, 성장호르몬과 영양은 뇌 발달의 중요한 조절인자로 작용하므로 이 시기 영양부족은 뇌신경 발달의 저하를 가져 온다고 알려져 있다.^{10, 27} 생후 첫 1주일 동안에 투여된 칼로리와 단백질을 금식 그룹간에 비교 하였을 때, 금식기간이 긴 그룹에서 단백질 총 투여 량이 적었고, 장관영양만 비교하였을 때는 금식기간 긴 그룹에서 칼로리와 단백질 투여 량이 통계적으로 유의하게 적었다. Stephens 등¹⁰은 초극소 저체중 출생아에서 생후 초기 1주일에 공급된 칼로리, 단백질과 18개월 베일리 발달 평가점수와 연관성이 있으며 10 kcal/kg/day당 mental developmental index (MDI) 8.2점, 단백질 1 g/kg/day당 MDI 8.2점 상승시킨다고 보고한 바 있다. 또한 생후 일주일간 기계환기를 필요로 했던 더 위중한 초극소 저체중 출생아들이 그렇지 않은 군에 비해 이후의 성장이 늦고, 피사성장염, 기관지폐이형성 증후군 등의 발생이 많았으며, 교정 18-22개월의 신경 발달의 결과가 더 불량하였는데, 생후3주까지의 초기 영양의 차이가 이러한 결과를 매개한다는 분석²⁸이 있어 초기 영양의 중요성이 더욱 강조되고 있다. 본 연구에서 금식그룹에 따라 재태주령과 출생 체중에서는 유의한 차이가 없었으나 금식기간이 긴 그룹에서 신생아 호흡곤란 증후군과 피사성장염이 유의하게 많았다. 이러한 유병률의 차이와 금식으로 인한 초기 영양의 손해가 복합적으로 성장 및 발달에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

본 연구는 단일기관에서 상대적으로 적은 수를 대상으로 후향적으로 진행되었다는 점에서 제한점을 가지고 있다. 또한 수술과 연관된 금식을 한 경우는 연구 대상에서 제외하여 초극소 저체중 출생아 중 상대적으로 중증도가 높은 환자들이 일부 배제 되었다. 이전 연구에서는 금식기

간이 길수록, 총정맥영양과 연관된 담즙정체증, 골감소증이 높다고 알려졌으나 본 연구에서는 이러한 차이가 확인되지 않았는데 아마도 수술을 시행한 중증의 환자들이 제외되면서 이러한 결과를 얻게 되었을 가능성이 있다. 본 연구를 통해 국내 초극소 저체중 출생아 진료에서 금식이 장기적인 성장 및 발달과 연관성이 있을 가능성을 제시하고, 금식의 이유를 고찰하여 이를 줄여 나가는 것을 강조하고자 한다.

즉, 정맥영양만으로는 충분한 영양공급에 제한점이 있으므로 가능하면 빨리 장관영양을 시작하고 동맥관개존증 치료 약물 투여기간 동안도 적극적으로 소량의 장관영양을 유지하고, 수유관란증을 조절함으로써 금식기간을 최소화하려는 노력이 필요하다.

References

- Kliegman R, Nelson WE. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia PA: Elsevier/Saunders; 2011. lxxvii, 2610 p. 560-2.
- Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane database Syst Rev* 2013;5:CD001970.
- Hernandez G, Velasco N, Wainstein C, Castillo L, Buggedo G, Maiz A, et al. Gut mucosal atrophy after a short enteral fasting period in critically ill patients. *J Crit Care* 1999;14:73-7.
- Zingg W, Tomaske M, Martin M. Risk of parenteral nutrition in neonates--an overview. *Nutrients* 2012;4:1490-503.
- Ben XM. Nutritional management of newborn infants: practical guidelines. *World J Gastroenterol* 2008;14:6133-9.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33:179-201.
- Volpe JJ. Intraventricular Hemorrhage in the Premature-Infant - Current Concepts .1. *Ann Neurol* 1989;25:3-11.
- Venigalla S, Gourley GR. Neonatal cholestasis. *Semin Perinatol* 2004;28:348-55.
- Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:1337-43.
- Fenton TR, Sauve RS. Using the LMS method to calculate z-scores for the Fenton preterm infant growth chart. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:1380-5.
- Kansagra K, Stoll B, Rognerud C, Niinikoski H, Ou CN, Harvey R, et al. Total parenteral nutrition adversely affects gut barrier function in neonatal piglets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:G1162-70.
- Hadfield RJ, Sinclair DG, Houldsworth PE, Evans TW. Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1545-8.
- Jhaveri N, Soll RF, Clyman RI. Feeding practices and patent ductus arteriosus ligation preferences-are they related? *Am J Perinatol* 2010;27:667-74.
- Van Bel F, Van Zoeren D, Schipper J, Guit GL, Baan J. Effect of indomethacin on superior mesenteric artery blood flow velocity in preterm infants. *J Pediatr* 1990;116:965-70.
- Christmann V, Liem KD, Semmekrot BA, van de Bor M. Changes in cerebral, renal and mesenteric blood flow velocity during continuous and bolus infusion of indomethacin. *Acta Paediatrica* 2002;91:440-6.
- Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol* 2012;36:123-9.
- Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 2004;114:1649-57.
- Clyman R, Wickremasinghe A, Jhaveri N, Hassinger DC, Attridge JT, Sanocka U, et al. Enteral Feeding during Indomethacin and Ibuprofen Treatment of a Patent Ductus Arteriosus. *J Pediatr* 2013;163:406-11.
- Bellander M, Ley D, Polberger S, Hellstrom-Westas L. Tolerance to early human milk feeding is not compromised by indomethacin in preterm infants with persistent ductus arteriosus. *Acta Paediatrica* 2003;92:1074-8.
- Patole SK, Kumaran V, Travadi JN, Brooks JM, Doherty DA. Does patent ductus arteriosus affect feed tolerance in preterm neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:F53-5.
- Fanaro S. Strategies to improve feeding tolerance in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25 Suppl 4:54-6.
- Patole S. Strategies for prevention of feed intolerance in preterm neonates: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18:67-76.
- Tyson JE, Kennedy KA. Minimal enteral nutrition for promoting feeding tolerance and preventing morbidity in parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;

- CD000504.
- 25) Ng E, Shah VS. Erythromycin for the prevention and treatment of feeding intolerance in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2008;CD001815.
- 26) Oh S, Kim E-K, Neu J. Technologies for the Evaluation of Enteral Feeding Readiness in Premature Infants. Gastroenterology and Nutrition: Neonatology Questions and Controversies Series. 2012;339.
- 27) Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. Am J Clin Nutr 2007;85:614S-20S.
- 28) Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA, Poindexter BB, Higgins RD, Stoll BJ, et al. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. Pediatr Res 2011;69:522-9.

= 국 문 초 록 =

목적 : 초극소저체중 출생아의 진료에서 금식은 치료 목적으로 사용되고 있으나 금식 자체가 장기적인 예후에 영향을 미칠 수 있는 반면, 그 목적이 불분명하거나 불필요한 경우가 있어 신생아중환자실 입원 기간 중 금식 원인을 분석하고 금식기간에 따른 임상 결과를 비교하고자 하였다.

방법 : 2009년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 서울대학교병원 신생아중환자실에 입원한 초극소 저체중 출생아 92명의 기록지를 후향적으로 분석하였다. 완전 장관영양 도달 전의 금식 기간과 원인을 조사하였으며 수술과 연관된 금식은 제외하였다. 완전장관 영양 도달시기, 총정맥영양 기간, 입원기간, 패혈증, 괴사성장염, 담즙정체증, 골감소증 등을 금식기간에 따라 비교하였고, 초기 영양 평가를 위해 생후 1주일간 투여한 칼로리 양과 단백질 양을 합산하였다. 출생시, PMA 35주와 교정연령 8개월의 몸무게, 키, 머리둘레의 표준편차인 Z-score 를 조사하였고 교정연령 8개월의 한국형 ASQ 발달선별검사(Korean Ages & stages Questionnaires, K-ASQ)를 조사하였다.

결과 : 92명의 환자에서 완전장관영양 도달 전 총 163회 금식을 하였고 총 금식기간은 평균 6.7 (± 5.6)일이었고 평균 1.8회의 금식을 하였다. 금식의 원인으로 동맥관개존증의 치료 약물 투여가 47.5% (77회)로 가장 많았고 수유곤란증이 25.3% (41회)이었다. 금식 기간을 7일 이하인 그룹과 금식 8일 이상인 그룹으로 나눠 비교하였을 때, 금식 기간이 길수록 완전장관영양 도달시기, 재원일이 길었다. 패혈증, 기관지폐이형성증, 담즙정체증, 골 감소증의 발생 빈도는 두 그룹간 차이는 없었으며 괴사성장염은 금식 8일 이상 그룹에서 많았다. 금식 기간이 길수록 출생 시와 비교하여 PMA 35주에 키의 Z score가 더 많이 감소 하였으며($P=0.049$) 교정연령 8개월에 몸무게 Z score 회복이 잘 되지 않았고($P=0.040$) 키 Z score 증가 폭이 더 적었다($P=0.07$). K-ASQ 검사에서 금식 8일 이상 그룹에서 발달저하가 의심 빈도가 많았다.

결론 : 금식이 장기적인 성장 및 발달에 영향을 줄 가능성이 있으며, 동맥관 개존증 치료약물 투여 기간동안에도 소량의 장관 영양을 유지하고 수유곤란증을 조절 함으로써 금식기간을 최소화하려는 노력이 필요하다.

중심 단어 : 금식, 장관영양, 성장, 초극소 저체중 출생아