



# Tolerability and Effect of Early High-Dose Amino Acid Administration in Extremely Low Birth Weight Infants

Jin Wha Choi, Jisook Kim\*, So Yoon Ahn\*, Yun Sil Chang\*, Won Soon Park\*, and Se In Sung\*

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

Department of Pediatrics\*, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

## ABSTRACT

**Purpose:** The aim of this study is to examine the tolerability and effect of early high-dose amino acid administration in extremely low birth weight infants (ELBWIs).

**Methods:** This retrospective cohort study included ELBWI (birth weight <1,000 g, n=142). Biochemical, nutritional, and neurodevelopmental data were compared between infants who received conventional low amino acid (LAA; 1.5 g/kg/day) and those who received high amino acid (HAA; 3 g/kg/day) within the first 48 hours after birth. Neurodevelopmental data included weight, height, and head circumference at discharge, 12 to 14 and 18 to 24 months of corrected age and the Korean Bayley Scale of Infant Development II (K-BSID-II) score at 18 to 24 months of corrected age.

**Results:** The HAA group demonstrated higher peak plasma albumin ( $3.0 \pm 0.4$  vs.  $3.2 \pm 0.5$ ,  $P < 0.05$ ) and lower serum creatinine ( $1.7 \pm 0.9$  vs.  $1.4 \pm 0.8$ ,  $P < 0.05$ ) during the first 14 days than the LAA group. Full enteral feeding was achieved significantly earlier in infants in the HAA group than in infants in the LAA group ( $46.2 \pm 23.0$  days vs.  $34.3 \pm 21$  days,  $P < 0.01$ ). There was no difference between the two groups in the z score changes in all growth indicators from birth to discharge and at 12 to 14 and 18 to 24 months of corrected age, as well as in the K-BSID-II score at 18 to 24 months of corrected age.

**Conclusion:** Aggressive administration of amino acids during the first 2 days of life in ELBWI was well tolerated and correlated with earlier full enteral feeding, but did not improve growth and neurodevelopment.

**Key Words:** High dose amino acid, Parenteral nutrition, Growth, Extremely low birth weight infant

Received: 16 May 2018

Revised: 24 August 2018

Accepted: 16 September 2018

Correspondence to: Se In Sung

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3523

Fax: +82-2-3410-0043

E-mail: sein.sung@samsung.com

## 서론

초극소 저체중 출생아(extremely low birth weight infant, ELBWI)들은 자궁 내 빠른 신체 성장을 이루는 시기에 출생하게 된다<sup>1)</sup>. ELBWI의 출생 초기에 적절한 영양 공급이 이루어져야 자궁 내 태아의 성장에 필요한 영양 요구도를 충족시킬 수 있다<sup>2)</sup>. 다량 영양소 중 아미노산은 성장을 위한 주요 구성 성분이며, 이 시기에 태반을 통해 태아에게 공급되는 아미노산 양은 3.6–4.8 g/kg/day로 미숙아들에게 추천되는 요구량은 재태 주수 26–30주, 출생 체중 800–1,500 g인 경우

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

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 the original work is properly cited.

3.8–4.2 g/kg/day, 재태 주수 30–36주, 출생 체중 1,500–2,700 g인 경우 3.4–3.6 g/kg/day이다<sup>2,3)</sup>. ELBWI가 아미노산 공급을 받지 못하게 되면 내인성 단백질을 0.5–1 g/kg/day만큼 잃게 되고<sup>1)</sup>, 불충분한 단백질의 공급은 이환율을 높일 뿐만 아니라 성장 지연의 원인으로 작용한다<sup>4,8)</sup>. 음의 질소 균형을 막기 위한 정맥 내 아미노산의 공급량은 최소 1.0–1.5 g/kg/day로 성장과 단백 축적에 상응하는 수준에는 미치지 못한다<sup>9)</sup>. 초극소 미숙아의 자궁 외 성장 지연 방지 및 뇌 신경 발달을 돕기 위해 출생 초기의 적절한 영양 공급에 대한 연구들이 진행되어 왔다. 이전 연구들에서 고용량 아미노산의 공급은 혈장 내 아미노산 수치와 질소 축적에 좋은 결과를 보이며 안전하고 내성이 좋다고 보고되었으나 출생 후 성장률과 장기적인 신경발달 예측에 대해서는 아직 논쟁의 여지가 있다<sup>10–16)</sup>.

이에 본 연구는 자궁 외 성장 지연에 취약한 ELBWI의 저용량 아미노산 투여군과의 비교를 통해 고용량 아미노산 투여의 안전성과 유효성에 대해 평가하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2012년 10월부터 2014년 12월까지 삼성서울병원 신생아중환자실에 입원한 출생체중 1,000 g 미만의 ELBWI 142명을 대상으로 하였다.

### 2. 영양 공급 프로토콜

2013년 10월 15일을 기준으로 출생 후 48시간 이내에 1.5 g/kg/day로 아미노산을 투여받은 저용량 아미노산 환자군(55명)과 3 g/kg/day로 투여받은 고용량 아미노산 환자군(87명)을 대상으로 전자의무기록을 후향적으로 검토하였다. 정맥영양 내 아미노산 투여는 불내성이 없는 경우 하루에 0.5 g/kg씩 증량하여 3.5 g/kg/day까지 도달을 목표로 하였으며 두 군 모두 프라이멘(Primen) 10%주(Baxter, Seoul, Korea) 제품으로 공급하였다. 정맥 영양 내 포도당 및 지방 공급은 두 군 모두 동일하게 적용하였고 포도당 공급은 생후 첫날 7.5 g/kg/day로 시작하여 하루에 0.5–1.5 g/kg/day씩 증량하여 16–18 g/kg/day까지 도달을 목표로 하였으며, 지방은 생후 첫날 1 g/kg/day로 시작하여 하루에 0.5 g/kg/day씩 늘려 3 g/kg/day 도달을 목표로 하였다.

장관영양은 생후 첫날부터 최소 장관영양(20 mL/kg/day)을 시작하였고, 모유수유를 원칙으로 하였으나 모유수유가 힘든 경우에는 미숙아 분류로 진행하였다. 수유 불내성이 없다고 간주되면 하루에 20 mL/kg씩 수유량을 증량하였고 모유수유가 100 mL/kg/day 이상 도달하면 모유 강화제를 첨가하였다.

### 3. 주요 결과 측정

두 군의 인구학적 및 산전 스테로이드 사용 여부, 조직학적 용모 양막염 여부, 1분과 5분 아프가 점수 등을 포함한 주산기 인자 등에 대해 조사하였다. 신생아 사망률 및 성장에 영향을 미칠 수 있는 질환(3단계 이상의 뇌실내출혈, 레이저 수술이 필요했던 미숙아 망막증, 심초음파상 진단되었던 동맥관개존증, 수술이 필요했던 괴사성 장염, 패혈증, 중등증 이상의 기관지폐이형성증)의 이환율 등을 조사하였다. 뇌실내출혈의 진단은 뇌 초음파검사로 하였으며, 중증도 구분은 Papile의 4단계 분류 기준을 따랐다. 패혈증은 혈액 배양 검사가 양성이면서 감염의 전신적 증상이 있는 경우로 정의하였다. 괴사성 장염의 정의는 Bell의 분류상 2기 이상인 경우로 하였으며, 기관지폐형성이상의 정도는 미국의 National Institute of Child and Human Development (NICHD)에서 정의한 대로 분류하였다<sup>17)</sup>.

고용량 아미노산의 공급 효과는 출생 후 7일과 14일까지의 혈장 내 알부민, 단백질, 글로불린 농도와 출생 시점으로부터 퇴원 시, 교정나이 12–14개월, 18–24개월까지의 체중, 키, 두위의 Z 점수값의 차이, 교정나이 18–24개월의 베일리 영유아 발달 검사(Korean Bayley Scale of Infant Development II), 총 장관영양까지 걸리는 기간으로 평가하였다. Z 점수값의 산출은 출생과 퇴원시점에서는 Fenton 성장곡선 과 LMS (Lamda for the skew, Mu for the median, and Sigma for the generalized coefficient of variation)값에 근거하여 산출하였고 교정나이 12–14개월, 18–24개월에는 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 2006년에 발표한 성장 도표 및 LMS 값을 토대로 산출하였다<sup>18)</sup>. 총 장관영양까지 걸리는 기간은 장관 식이가 하루에 100 mL/kg 이상 도달되는 날짜로 정의하였다.

부작용 및 안전성 평가를 위해 혈액화학검사(blood urea nitrogen [BUN], Cr, Calcium, Phosphorus, Potassium, Bicarbonate)를 조사하였다.

### 4. 통계학적 분석

이번 연구에서는 IBM SPSS Statistics version 20 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하여, 범주형 변수에 대해서는 chi-square test를, 연속변수에 대해서는 t-test를 사용하였다.

## 결과

2012년 10월부터 2013년 10월 14일까지 정맥 영양 내 저용량 아미노산을 투여받은 ELBWI는 55명이었고, 2013년 10월 15일부터 2014년 12월까지 정맥 영양 내 고용량 아미노산을 투여받은 ELBWI는 87명이었다.

두 그룹을 비교하였을 때 재태 주수, 출생 체중, 성별, 부당경량아

여부, 제왕절개, 산전 스테로이드 투여, 조직학적 용모양막염, 1분 아프가 점수에서 유의한 차이는 없었다(Table 1). 다만 5분 아프가 점수가 저용량 아미노산 그룹은  $6.6 \pm 1.4$ , 고용량 아미노산 그룹은  $7.1 \pm 1.3$ 으로 유의한 차이가 있었다( $P=0.024$ ).

사망률, 레이저 수술이 필요한 미숙아 망막증, 동맥관개존증, 수술이 필요하였던 괴사성 장염, 패혈증, 중등증 이상의 기관지폐이형성증은 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았으나, 3단계 이상의 뇌실내출혈의 발생 빈도는 고용량 아미노산 투여군에서 유의한 차이를 보이며 적었다(Table 2). 총 장관영양까지 걸리는 기간은 저용량 아미노산군은  $46.2 \pm 23.0$ 일, 고용량 아미노산군은  $34.3 \pm 21.4$ 일로 유의한 차이를 보였다( $P=0.004$ ).

정맥영양으로 들어가는 아미노산, 포도당, 지방의 양을 생후 첫 14일까지 두 그룹에 따라 비교하였을 때 고용량 아미노산을 투여

받은 군에서 아미노산과 포도당의 공급은 생후 첫 14일까지(Figure 1A, B), 지방의 공급은 생후 첫 5일까지와 10, 11일에서 유의한 차이를 보였다(Figure 1C). 단백질의 생체 이용에 영향을 미치는 비단백열량(non-protein calorie, NPC)과 질소(N)의 비율인 NPC/N 비율은 생후 첫 6일까지는 고용량 아미노산을 투여받은 군에서 유의한 차이를 보이며 낮았지만, 그 이후에는 두 군 간의 차이가 없었다(Figure 1D). 생후 14일 동안 BUN 수치는 두 군 간에 통계적 차이가 없었고, 가장 높았던 혈중 크레아티닌 수치는 생후 14일까지 비교하였을 때 고용량 아미노산을 투여받은 군에서  $1.4 \pm 0.8$  mg/dL, 저용량 아미노산을 투여받은 군에서  $1.7 \pm 0.9$  mg/dL로 유의한 차이를 보였다(Table 3). 생후 첫 14일까지 최대 혈중 알부민, 칼슘, 인, 칼륨, 중탄산염 수치를 일주일 단위로 구분하여 두 그룹을 비교하였을 때 고용량 아미노산 투여군에서 혈중 알부민 수치가 생후 7일은  $3.0 \pm 0.4$  g/dL, 생후 14일은  $3.2 \pm 0.5$  g/dL, 칼슘 수치는 생후 7일에  $10.6 \pm 1.1$  mg/dL, 혈중 칼륨 수치는  $5.7 \pm 1.1$  mmol/L로 저용량 아미노산 투여 그룹에 비해 유의한 차이를 보이며 높았다(Table 4).

출생시점으로부터 퇴원 시, 교정나이 12-14개월, 교정나이 18-24개월의 각 신체계측치의 Z 점수값의 차이는 고용량 아미노산을 투여받은 군에서 적었으나 유의한 차이는 없었다(Figure 2). 교정나이 18-24개월의 베일리 검사 점수에서도 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 5).

## 고찰

신생아 집중치료 분야의 급격한 성장으로 생존율이 현저하게 향상되면서 미숙아들의 최적의 성장에의 도달, 건강한 신체 조성, 정상적으로 기능하는 세포, 조직, 기관의 생성을 위한 영양 공급이 주된 이슈로 대두되고 있다<sup>19)</sup>. 극소 저체중 출생아에게 출생 초기의 적절한 영양 공급이 이루어지지 않으면 따라잡기 성장이 힘든 경우가 많고, 장기적인 성장과 뇌 신경 발달에 영향을 주는 것으로 알려져 있으며<sup>20-22)</sup>, 출생 체중과 출생 재대 주수가 낮을수록 이상적인 자궁 내 성장을 따라가기는 상당히 어렵다<sup>23-26)</sup>. 자궁 외 성장지연은 극소 저체중 출생아들에게 중요한 문제이며<sup>27)</sup>, 이들의 성장 지연은 영양 요구량에 영향을 미치는 질환, 내분비계 이상, 중추 신경계 손상, 흡혈과 연하 조정의 어려움, 영양 대사에 영향을 미치는 약물의 적용 등의 복합적인 상호작용에 기인한다<sup>28)</sup>. 특히 생후 초기의 부적절한 영양공급은 자궁 외 성장지연의 주된 원인으로 알려져 있다<sup>24)</sup>. 두뇌 발달에 취약한 기간 동안의 영양 불량은 행동, 학습과 기억의 결핍 뿐만 아니라 뇌세포의 수적인 감소와 관련이 있다<sup>29)</sup>. 자궁 외 성장지연과 관련된 인지 및 신경발달의 예후를 위해 출생 후 급성기에 누적되는 열량 및 단백질 결핍을 최소한으로 줄이고자 하는 것이 조기 적극적인 영양공급의 목적이다<sup>30)</sup>. 체중 증가는 신체 조성, 세포와 기관의

**Table 1.** Demographic and Clinical Characteristics of the Study Population

| Baseline characteristic   | LAA (n=55) | HAA (n=87) | P-value |
|---------------------------|------------|------------|---------|
| Gestational age (wk)      | 25.1±1.9   | 25.8±2.1   | 0.080   |
| Birth weight (g)          | 705±146    | 734±169    | 0.312   |
| Male sex                  | 31 (56)    | 45 (52)    | 0.589   |
| Small for gestational age | 11 (20)    | 26 (30)    | 0.191   |
| Cesarean section          | 44 (80)    | 71 (82)    | 0.812   |
| Antenatal steroid         | 45 (82)    | 75 (86)    | 0.481   |
| Chorioamnionitis          | 31 (56)    | 41 (47)    | 0.283   |
| Apgar score (1 min)       | 4.2±1.3    | 4.6±1.4    | 0.092   |
| Apgar score (5 min)       | 6.6±1.4    | 7.1±1.3    | 0.024   |

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

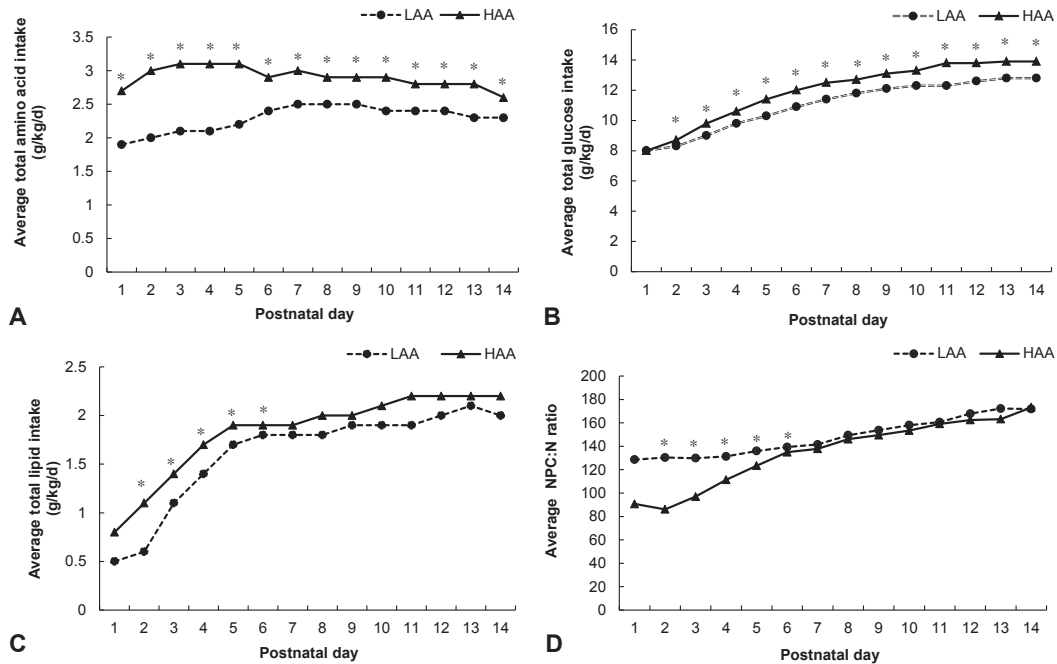
Abbreviations: LAA, low amino acid group; HAA, high amino acid group.

**Table 2.** Neonatal Morbidities and Mortality between the LAA and the HAA Groups

| Neonatal morbidities                          | LAA (n=55) | HAA (n=87) | P-value |
|---|------------|------------|---------|
| Mortality                                     | 10 (18)    | 7 (8)      | 0.070   |
| IVH ≥Grade 3                                  | 10 (18)    | 5 (6)      | 0.019   |
| ROP requiring laser therapy                   | 12 (22)    | 12 (15)    | 0.309   |
| PDA   | 54 (98)    | 83 (97)    | 0.560   |
| NEC requiring operation                       | 4 (7)      | 3 (3)      | 0.610   |
| Sepsis  | 17 (31)    | 17 (19)    | 0.122   |
| BPD moderate                                  | 26 (47)    | 31 (36)    | 0.309   |
| Days to reach full feeding, 100 mL/kg/day (d) | 46.2±23.0  | 34.3±21.4  | 0.004   |

Values are expressed as number (%).

Abbreviations: LAA, low amino acid group; HAA, high amino acid group; IVH, intraventricular hemorrhage; ROP, retinopathy of prematurity; PDA, patent ductus arteriosus; NEC, necrotizing enterocolitis; BPD, bronchopulmonary dysplasia.



**Figure 1.** Amino acid, glucose, lipid intake, and nonprotein kilocalorie to nitrogen (NPC:N) ratios of the low amino acid (LAA) and high amino acid (HAA) groups. (A) Total average amino acid intake, (B) total average glucose intake, (C) total average lipid intake, and (D) average NPC:N ratio. \* $P < 0.05$ .

**Table 3.** Serum Urea and Creatinine Concentrations during the First 14 Days after Birth

|     | BUN (mg/dL) |                    |                     | Cr (mg/dL) |                    |                      |
|-----|-------------|--------------------|---------------------|------------|--------------------|----------------------|
|     | Day 3*      | Day 7 <sup>†</sup> | Day 14 <sup>‡</sup> | Day 3*     | Day 7 <sup>†</sup> | Day 14 <sup>‡</sup>  |
| LAA | 17.7±7.9    | 26.4±15.0          | 34.2±19.6           | 0.9±0.4    | 1.2±0.5            | 1.7±0.9 <sup>§</sup> |
| HAA | 22.4±10.5   | 30.1±13.5          | 36.2±22.8           | 1.0±0.4    | 1.1±0.6            | 1.4±0.8 <sup>§</sup> |

Values are expressed as mean±standard deviation.

\*Lab data on day 3 are based on day 2–4; <sup>†</sup>Lab data on day 7 are peak value during the first 7 days after birth; <sup>‡</sup>Lab data on day 14 are peak value during the first 14 days after birth; <sup>§</sup>Significantly different from the LAA group ( $t$ -test,  $P < 0.05$ ).

Abbreviations: BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; LAA, low amino acid group; HAA, high amino acid group.

발달에 대한 부분이 결여되어 있지만 신생아 영양 상태를 측정할 수 있는 표준 척도로 사용되고 있다.

미숙아의 정맥 영양 내 고용량 아미노산 조기 투여는 안전하며 효과적으로 질소평형상태를 이루어 단백 합성을 촉진하고 단백 분해를 저해하는 것으로 알려져 있다<sup>12,31,32</sup>. ELBWT는 이화작용을 최소화하기 위해 하루에 적어도 60 kcal/kg/day의 에너지가 필요하며 성장률을 유지하기 위해서는 80–90 kcal/kg/day가 필요하다<sup>33,34</sup>. 조기 고용량 아미노산의 투여로 인해 혈중 BUN이 증가할 수도 있겠지만 Ridout 등<sup>35</sup>에 의하면 BUN과 아미노산 공급 사이에 연관성이 없음을 밝혔으며, Jadhav 등<sup>36</sup>과 Trivedi와 Sinn<sup>37</sup>은 대사 산증과 아미노산 공급과의 관련성이 없음을 보고하였다. 코크레인 리뷰에 의하면

**Table 4.** Serum Protein, Albumin, Globulin, Ca, P, Potassium, Bicarbonate Concentrations during First 14 Days after Birth

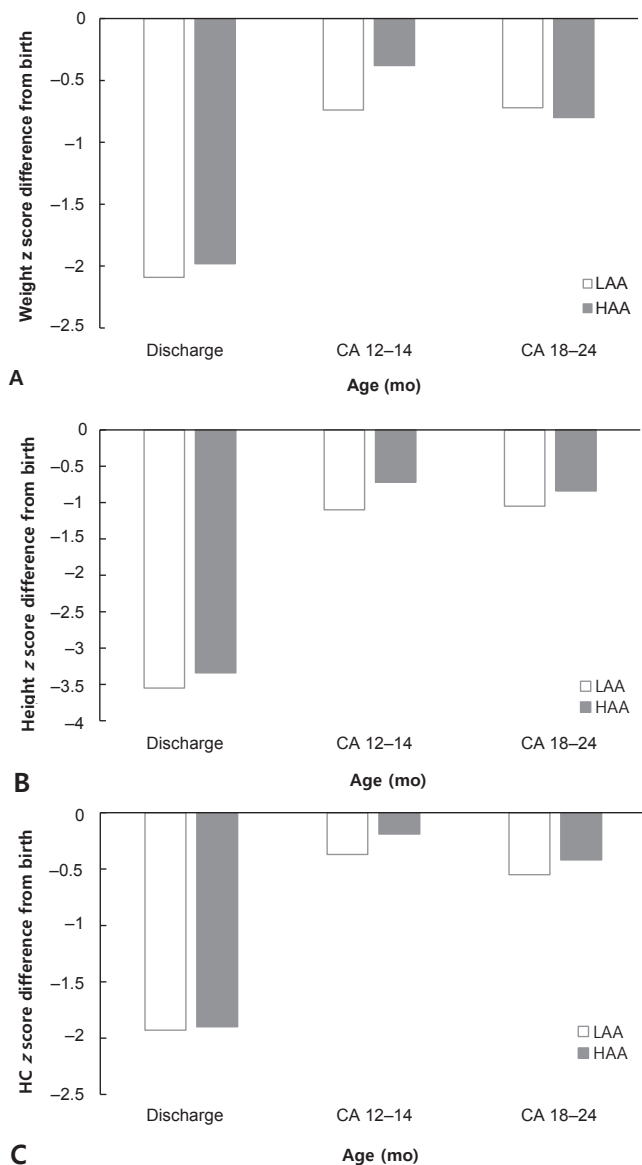
|                      | LAA       |                     | HAA       |                     |
|----------------------|-----------|---------------------|-----------|---------------------|
|                      | Day 7*    | Day 14 <sup>†</sup> | Day 7*    | Day 14 <sup>†</sup> |
| Protein (g/dL)       | 4.3±0.7   | 4.8±0.7             | 4.4±0.5   | 4.8±0.5             |
| Albumin (g/dL)       | 2.8±0.4*  | 3.0±0.4*            | 3.0±0.4*  | 3.2±0.5*            |
| Globulin (g/dL)      | 1.5±0.6*  | 1.9±0.8             | 1.4±0.4*  | 1.6±0.5             |
| Calcium (mg/dL)      | 10.1±1.0* | 11.1±1.1            | 10.6±1.1* | 11.5±1.6            |
| Phosphorus (mg/dL)   | 4.4±1.3   | 4.7±1.3             | 4.7±1.6   | 5.2±1.5             |
| Potassium (mmol/L)   | 5.4±1.0*  | 5.9±0.9             | 5.7±1.1*  | 6.2±0.9             |
| Bicarbonate (mmol/L) | 16.4±2.3  | 15.8±2.5            | 16.3±3.0  | 15.7±2.9            |

\*Lab data on day 7 are peak value during the first 7 days of life; <sup>†</sup>Lab data on day 14 are peak value during the first 14 days of life; \*Significantly different from LAA group ( $t$ -test,  $P < 0.05$ ).

Abbreviations: LAA, low amino acid group; HAA, high amino acid group.

조기 고용량 아미노산 투여는 사망률, 성장, 신경발달에 대한 혜택의 증거는 없다고 보고하였으나 다른 연구들에 의하면 조기 적극적인 영양공급 정책은 안전하고 양성 단백질 균형을 이루어내며 유효성이 있다는 보고가 있다<sup>35,38</sup>. SCAMP (standardized, concentrated with added macronutrients parenteral) 영양요법을 이용한 최근 연구에 의하면 생후 28일과 교정주수 36주의 뇌 무게가 고용량 아미노산 투여군에서 각각 6%, 4%의 차이를 보여 더 나은 머리 성장을 보였음을 보고하였다<sup>39</sup>. 극소 저체중 출생아들에 대한 조기의 적절한





**Figure 2.** Z score changes of growth parameters in the low amino acid (LAA) and high amino acid (HAA) groups from birth to discharge and at 12 to 14 and 18 to 24 months of corrected age (CA). (A) Weight, (B) height, and (C) head circumference (HC).

**Table 5.** Korean Bayley Scale of Infant Development II Scores of the LAA and the HAA Groups

| Variable           | LAA       | HAA       | P-value |
|--------------------|-----------|-----------|---------|
| Corrected age (mo) | 21.4±3.2  | 22.1±3.0  | 0.374   |
| MDI score          | 76.9±21.6 | 71.5±20.7 | 0.343   |
| PDI score          | 75.9±25.9 | 75.3±20.6 | 0.920   |

Values are expressed as mean±standard deviation.

Abbreviations: LAA, low amino acid group; HAA, high amino acid group; MDI, mental developmental index; PDI, psychomotor developmental index.

단백과 에너지 공급이 자궁 외 성장지연을 막는다는 것에 대해서는 일반적 합의는 이루어져 있으면서도<sup>40)</sup> 아직 연구결과들의 보고는 일관되지 않은 것이 현실이다.

본 연구에서는 고용량 아미노산의 투여로 합병증이나 부작용의 증가 없이 출생 체중 회복과 완전 장관영양이 이루어졌다. 패혈증, 동맥관개존증, 괴사성 장염, 미숙아 망막증과 기관지폐이형성증의 발생 빈도가 저용량 및 고용량 아미노산 투여군에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 다만 고용량 아미노산 투여군에서 5 분 아프가 점수와 3단계 이상의 뇌실내출혈이 유의한 차이를 보이며 좋은 결과를 보였지만 이는 치료 전략이 변경된 시점을 기준으로 비교하는 시기별 비교 연구이므로 이에 따른 초극소 미숙아에 대한 처치와 보살핌의 향상이 반영된 것으로 생각된다. 정맥영양으로 들어가는 아미노산, 포도당, 지방의 공급량 비교 결과, 고용량 아미노산 군에서 아미노산 외에도 포도당과 지방의 공급량이 저용량 아미노산 군에 비해 유의하게 높았다. 고용량 아미노산 군에서 포도당 공급이 높았던 이유는 고용량 아미노산 공급으로 내인성 인슐린의 분비가 증가되면서 불내당성이 감소하여 포도당의 공급을 적극적으로 할 수 있었던 것으로 생각된다. 출생 후 14일간 두 군 간의 혈당 수치가 유의한 차이가 없었기 때문에(저용량 및 고용량 아미노산 군에서의 생후 14일째 혈당 수치 51 mg/dL, 80 mg/dL,  $P=0.73$ ) 인위적 포도당 공급 증가에 의한 것은 아닌 것으로 추정된다. 반면 지방의 공급량이 더 많았던 것은 고용량 아미노산 공급 정책으로 바뀐 시점에 적극적으로 지방을 공급하고자 하였던 인위적인 요소가 작용한 것으로 생각된다. 고용량 아미노산을 투여받은 군에서 완전 장관영양에 더 빨리 도달할 수 있었으며( $P<0.05$ ), 퇴원 시, 교정나이 12-14개월, 18-24개월에 출생 시점으로부터의 각 신체계측의 Z 점수값 차이가 고용량 아미노산 투여군에서 작았지만 유의한 차이가 없었다. 베일리 검사 결과도 차이는 없었다. 고용량 아미노산을 투여받은 군에서 조기에 완전 장관영양에 도달할 수 있었던 것은 고용량 아미노산투여가 콜레시스토키닌을 비롯한 여러 소화효소 및 담즙 분비, 담낭 수축, 위장관 운동을 촉진시켜서 이러한 결과가 나타난 것으로 생각된다<sup>41-45)</sup>. 더 성숙한 미숙아 일수록 장관영양에 빨리 도달하기 때문에 재태 주수가 높은 경우와 자궁 외 성장 지연의 위험도가 높은 부당 경량아인 경우 조기 적극적인 아미노산 투여 효과는 상쇄된다<sup>46,47)</sup>. 이전 연구들의 대상 환아들의 평균 재태 주수는 대략 30주, 평균 출생 체중은 1,000 g 이상이었고, 성장 결과 분석은 교정나이 1년까지를 분석하였다. 본 연구의 평균 재태 주수는 25주, 평균 출생 체중은 700 g으로 이전 연구들의 대상보다 작은 재태 주수와 출생 체중, 더 장기적인 결과를 분석하였다.

한 연구에 의하면, 정맥 내 아미노산을 트로파민 주사 제품을 통해 3 g/kg/day로 공급한 후 재태 정맥을 통해 측정된 아미노산 농도를 임신 제 2, 3분기 태아와 비교하였을 때 미숙아의 경우 대사가 안되어 축적될 수 있는 아미노산들(글리신, 페닐알라닌, 메티오닌)

은 임신 제 2, 3분기 태아와 비슷한 결과를 보였고 단백 합성에 중요한 몇몇 아미노산들은 낮은 농도를 나타내었다<sup>13,19,48)</sup>. 현재 국내 신생아 중환자실에서 사용가능 한 단백아미노산 주사제제는 트로파민(Trophamine) 6%주(JW, Seoul, Korea)와 프라이멘 10%주 제품이 있다. 트로파민 6%주 제품은 본래 모유수유하는 건강한 만삭아의 혈장 내 아미노산 농도에 맞게 조제되었고, 프라이멘 10%주 제품은 태아와 신생아의 체대혈 농도를 기반으로 만들어졌다. 용액의 불용성 또는 불안정성으로 인해 이런 혼합제제들은 준필수아미노산(티로신, 글루타민, 시스테인)들을 적게 함유하고 있다<sup>9)</sup>. 체대 주수가 낮을수록 소변으로 빠져나가는 단백질이 증가하기 때문에 아미노산을 공급해주어도 음식의 단백질 균형 및 총체적인 단백질 결핍이 발생한다고 알려져 있다<sup>49)</sup>. 본 연구에서 ELBWI에게 출생 초기 고용량 아미노산의 공급이 실제 성장 및 발달의 예측과 관련이 없는 것으로 나타난 이유를 다음과 같이 추정해보았다. 첫째, 단일기관 연구로써 적은 표본수로 진행되었다는 점, 둘째, 후향적 연구의 한계로 인해 군 간의 다른 교란변수를 통제하지 못했을 가능성, 셋째, 본 연구의 대상군의 체대 주수가 낮아서 소변으로의 단백질 소실이 많았을 것이라는 점, 넷째, 출생 초기의 아미노산 공급으로 인한 뇌 등 장기 또는 조직 등의 추가 성장이 있었으나 교정나이 24개월에 측정하는 신체 측정치 및 신체 발달 검사의 유의한 차이로 나타나기에는 수치가 작아서 감지되지 않았을 가능성, 다섯째, 아미노산 공급의 효과에 비해 열량 소모를 일으키는 여러 요인의 작용이 훨씬 컸을 가능성 등을 그 이유로 들 수 있다.

본 연구는 후향적 연구로 출생 초기 임상적인 이유로 인한 수액량 제한과 이환되는 질병으로 인해 실제로 공급된 아미노산량도 달라하고자 하는 아미노산 공급량에 미치지 못했고 지질 공급량의 두 군 간의 엄격한 조절에 제한점이 있었다. 또한 치료 전략이 변경된 시점을 기준으로 한 시기별 비교 연구이므로 시기별 조극소 미숙아에 대한 처치 및 보살핌의 향상이 사망률, 이환율 등을 비롯한 결과에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 단백질 아미노산 주사제제의 구성 성분 및 품질 향상이 이루어지게 되면 보다 나은 아미노산 평형에도 달하여 성장 촉진에 대한 좀 더 유의한 효과를 미칠 것이라 생각하며 성장 및 발달에 영향을 미칠 수 있는 퇴원 후 요인(질환력, 입원력, 영양 공급)들에 대한 자료도 추가되어 진다면 더 의미 있는 장기 추적 연구가 될 것이다.

결론적으로 ELBWI의 초기 고용량 아미노산 공급은 안전성 측면에서 BUN, creatinine, 대사산증과 관련이 없으며, 유효성 측면에서 성장 및 신경 발달에 유의한 차이를 보이지 않았지만 향후 단백질 아미노산 주사제제의 질적인 향상, 성장과 발달에 영향을 미칠 수 있는 퇴원 후 요인들에 대한 추적 관찰 자료 및 장기적인 결과를 비교하는 잘 계획된 전향적 연구가 필요하다고 생각된다.

## REFERENCES

1. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976;40:329-41.
2. Yang S, Lee BS, Park HW, Choi YS, Chung SH, Kim JH, et al. Effect of high vs standard early parenteral amino acid supplementation on the growth outcomes in very low birth weight infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:327-34.
3. Ziegler EE. Protein requirements of very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45 Suppl 3:S170-4.
4. Brownlee KG, Kelly EJ, Ng PC, Kendall-Smith SC, Dear PR. Early or late parenteral nutrition for the sick preterm infant? *Arch Dis Child* 1993;69:281-3.
5. Ho MY, Yen Yu, Hsieh MC, Chen HY, Chien SC, Hus-Lee SM. Early versus late nutrition support in premature neonates with respiratory distress syndrome. *Nutrition* 2003;19:257-60.
6. Saini J, MacMahon P, Morgan JB, Kovar IZ. Early parenteral feeding of amino acids. *Arch Dis Child* 1989;64:1362-6.
7. Shulman DI, Kanarek K. Gastrin, motilin, insulin, and insulin-like growth factor-I concentrations in very-low-birth-weight infants receiving enteral or parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993;17:130-3.
8. Van Goudoever JB, Colen T, Wattimena JL, Huijman JG, Carnielli VP, Sauer PJ. Immediate commencement of amino acid supplementation in preterm infants: effect on serum amino acid concentrations and protein kinetics on the first day of life. *J Pediatr* 1995;127:458-65.
9. Hay WW Jr, Lucas A, Heird WC, Ziegler E, Levin E, Grave GD, et al. Workshop summary: nutrition of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 1999;104:1360-8.
10. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Koch MA, Wright LL, Oh W, et al. Effect of parenteral glutamine supplementation on plasma amino acid concentrations in extremely low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr* 2003;77:737-43.
11. Valentine CJ, Fernandez S, Rogers LK, Gulati P, Hayes J, Lore P, et al. Early amino-acid administration improves preterm infant weight. *J Perinatol* 2009;29:428-32.
12. Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop RW. Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2004;24:482-6.
13. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WW Jr. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res* 2003;53:24-32.
14. Blanco CL, Gong AK, Green BK, Falck A, Schoolfield J, Liechty EA. Early changes in plasma amino acid concentrations during aggressive nutritional therapy in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2011;158:543-8.

15. Bulbul A, Okan F, Bulbul L, Nuhoglu A. Effect of low versus high early parenteral nutrition on plasma amino acid profiles in very low birth-weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:770-6.
16. Clark RH, Chace DH, Spitzer AR; Pediatric Amino Acid Study Group. Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007;120:1286-96.
17. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
18. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;13:59.
19. Hay WW, Thureen P. Protein for preterm infants: how much is needed? How much is enough? How much is too much? *Pediatr Neonatol* 2010;51:198-207.
20. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wraage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253-61.
21. Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, et al. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics* 2009;123:e101-9.
22. Cooke RW. Are there critical periods for brain growth in children born preterm? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F17-20.
23. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001;107:E1.
24. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001;107:270-3.
25. Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F428-30.
26. Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age < or =32 weeks. *Pediatr Int* 2008;50:70-5.
27. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 1):986-90.
28. De Curtis M, Rigo J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 2004;93:1563-8.
29. Grantham-McGregor S. A review of studies of the effect of severe malnutrition on mental development. *J Nutr* 1995;125(8 Suppl):223S-8S.
30. Thureen PJ. Early aggressive nutrition in very preterm infants. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2007;59:193-204.
31. te Braake FW, van den Akker CqH, Wattimena DJ, Huijman JG, van Goudoever JB. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr* 2005;147:457-61.
32. Denne SC. Regulation of proteolysis and optimal protein accretion in extremely premature newborns. *Am J Clin Nutr* 2007;85:621S-4S.
33. Anderson TL, Muttart CR, Bieber MA, Nicholson JE, Heird WC. A controlled trial of glucose versus glucose and amino acids in premature infants. *J Pediatr* 1979;94:947-51.
34. Zlotkin SH, Bryan MH, Anderson GH. Intravenous nitrogen and energy intakes required to duplicate in utero nitrogen accretion in prematurely born human infants. *J Pediatr* 1981;99:115-20.
35. Ridout E, Melara D, Rottinghaus S, Thureen PJ. Blood urea nitrogen concentration as a marker of amino-acid intolerance in neonates with birthweight less than 1250 g. *J Perinatol* 2005;25:130-3.
36. Jadhav P, Parimi PS, Kalhan SC. Parenteral amino acid and metabolic acidosis in premature infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:278-83.
37. Trivedi A, Sinn JK. Early versus late administration of amino acids in preterm infants receiving parenteral nutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(7):CD008771.
38. Burgess L, Morgan C, Mayes K, Tan M. Plasma arginine levels and blood glucose control in very preterm infants receiving 2 different parenteral nutrition regimens. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38:243-53.
39. Morgan C, McGowan P, Herwitker S, Hart AE, Turner MA. Postnatal head growth in preterm infants: a randomized controlled parenteral nutrition study. *Pediatrics* 2014;133:e120-8.
40. Neu J, Hauser N, Douglas-Escobar M. Postnatal nutrition and adult health programming. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:78-86.
41. Masclee AA, Gielkens HA, Lam WF, de Boer SY, Lamers CB. Effects of parenteral nutrients on gastrointestinal motility and secretion. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;218:50-5.
42. Nealon WH, Upp JR Jr, Alexander RW, Gomez G, Townsend CM Jr, Thompson JC. Intravenous amino acids stimulate human gallbladder emptying and hormone release. *Am J Physiol* 1990;259(2 Pt 1):G173-8.
43. Zoli G, Ballinger A, Healy J, O'Donnell LJ, Clark M, Farthing MJ. Promotion of gallbladder emptying by intravenous amino acids. *Lancet* 1993;341:1240-1.
44. Niederau C, Sonnenberg A, Erckenbrecht J. Effects of intravenous infusion of amino acids, fat, or glucose on unstimulated

- pancreatic secretion in healthy humans. *Dig Dis Sci* 1985;30:445-55.
45. Snape WJ Jr, Yoo S. Effect of amino acids on isolated colonic smooth muscle from the rabbit. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;235:690-5.
46. Roggero P, Gianni ML, Liotto N, Taroni F, Mornioli D, Mosca F. Small for gestational age preterm infants: nutritional strategies and quality of growth after discharge. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24 Suppl 1:144-6.
47. Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics* 2003;112(1 Pt 1):e30-8.
48. Cetin I, Corbetta C, Sereni LP, Marconi AM, Bozzetti P, Pardi G, et al. Umbilical amino acid concentrations in normal and growth-retarded fetuses sampled in utero by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:253-61.
49. Denne SC. Protein and energy requirements in preterm infants. *Semin Neonatol* 2001;6:377-82.