대 한 주 산 회 지 제24권 제1호, 2013
Korean J Perinatol Vol.24, No.1, Mar., 2013

생후 첫 주 초극소저체중출생아의 적극적인 아미노산 공급과 혈액 요소 질소 값의 상관관계

한양대학교 의과대학 소아청소년과학교실
이현주·박종모·김창렬·설인준·박현경

Blood Urea Nitrogen Concentration and Aggressive Parenteral Amino Acid Administration in Extremely Low Birth Weight Infants during the First Week

Hyun Ju Lee, M.D., Jong-mo Park, M.D., Chang-Ryul Kim, M.D., In Joon Seol, M.D., and Hyun-Kyung Park, M.D.
Department of Pediatrics, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Purpose : Early administration of parenteral amino acids has been shown to limit catabolism and improve growth in extremely low birth weight infants (ELBWI). This study aimed to evaluate the relationship between an earlier aggressive administration of amino acids and blood urea nitrogen (BUN).
Methods : We retrospectively analyzed the medical records of all ELBWI who were born and admitted to Hanyang University Hospital from March 2007 to December 2009. The high initial dose group received ≥3.0 g/kg/d amino acids, while the lower initial dose group did not received a minimum of ≥3.0 g/kg/d parenteral AA at ≤3 days of age.
Results : There were no differences in gestational age, birth weight and sex between the groups. Mean fluid intake and total calories during the first 48 hours of life were similar between two groups. There is no correlation between amino acid intake and BUN level in ELBWI during study period. However, gestational age showed a significant negative correlation with BUN level in ELBWI on day 3 and 7.
Conclusion : An earlier, more aggressive administration of amino acids was safe and well-tolerated. There is no correlation between amino acid intake and BUN level in ELBWI infants within 7 days of life.

Key Words : Blood urea nitrogen, Amino acid, Nutrition, Extremely low birth weight infants

주산기 관리 및 처치의 향상, 신생아 집중 치료의 발전으로 초 미숙아의 생존율이 향상하면서 신생아 중환자실에서 출생 직후 초 미숙아의 정맥 영양 관리에 대한 중요성이 증가하였다.[1] 특히 초극소저체중출생아(extremely low birth weight infants, ELBWI)는 자궁 내에서 가장 성장 속도가 빠른 시기에 출생하게 되므로 출생 후 충분한 영양 공급을 통한 적절한 성장이 무엇보다도 중요하다.[2] 또한 지속적인 영양 부족이 신생아의 성장과 발달을 저해하고 유병률을 증가시켜 장기적인 신경학적 발달에도 영향을 줄 수 있으므로 미숙아의 초기 정맥 영양에 양성 질소 균형을 유지하여 조직의 단백 분해량을 감소시키려는 노력이 필요하다.[3,4]

일반적으로 대부분의 병원에서 1–2.0 g/kg/일 아미노산 정맥영양을 생후 24시간 이내 조기 투여하는 추세이나, 최근 조기 공격적 아미노산 영양의 효능과 안전성에 대한 연구 결과들이 나오면서 동일 재태 연령에 해당하는 태아

접수 : 2012년 11월 22일, 수정 : 2013년 3월 17일
승인 : 2013년 3월 21일
주관책임자 : 박현경, 133-792, 서울특별시 성동구 행당동 17번지
한양대학교 의과대학 소아과학교실
전화 : 02)2290-8384, 전송 : 02)2297-2380
E-mail : neopark@hanyang.ac.kr

와 유사한 단백질 축적을 유지하도록 이상적인 아미노산 공급을 목표로 하고 있다.[5,6] 그럼에도 불구하고 미숙아에서의 단백질 내성에 대한 우려 때문에 생후 첫날부터 2.0 g/kg/일 이상의 아미노산 공급으로 시작해서 최대 3.5–4.0 g/kg/일 까지 투여하는 적극적인 정맥영양을 꺼려하는 경우가 있다. 이는 단백질 불내성의 표지자인 혈액 요소 질소(blood urea nitrogen, BUN) 값의 상승, 고암모니아 혈증 그리고 대사성 산증에 대한 보고에서 기인한 것으로, 자궁내 발육 유지를 위하여 필요한 단백 투여를 성취하는데 있어서 고려해야 할 걸림돌이다.[7–9] BUN은 미숙아의 단백 섭취량을 평가하는데 사용되지만 정맥영양보다는 특히 경관영양에 더 밀접한 관계를 가지고 있다고 알려져 있으며, 출생 직후 ELBWI를 대상으로 아미노산 공급에 대한 안정성을 본 연구 결과들은 많지 않은 실정이다.[6,10] 본 연구는 출생체중 1,000 g 미만의 ELBWI에서 생후 첫 3일 내에 3.0 g/kg/일 이상의 아미노산 정맥공급이 단백질 불내성의 표지자인 BUN 값의 상승에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 3월부터 2009년 12월까지 서울 한양대 병원에서 출생하여 입원한 출생체중 1,000 g 이하의 ELBWI 59명의 의무기록을 후향적으로 분석하여 조사하였다. 이들 중 의미있는 선천성 심기형, 다발성 기형을 가진 환아, 염색체 이상, 부당 경량아, 생후 일주일 이내 사망한 환아 모두 13례가 제외 되었고, 나머지 46례를 대상으로 하였다.

2. 방법

본 연구에서 2007년부터 2009년까지 동일한 아미노산 제재인 10% Primene®를 사용하였다. 2009년 이전까지는 총 정맥 영양에 아미노산을 포함하여 출생 1일째 0.5–1.0 g/kg/일로 시작하여 점차 0.5–1.0 g/kg/일씩 서서히 진행하여 증량하였고 2009년 이후부터는 가능한 출생 1일째 아미노산을 2.0 g/kg/일로 시작하여 점차 0.5–1.0 g/kg/일씩 최대 3.5–4.0 g/kg/일까지 증량하였다. 환아군을 조기 아미노산 영양군(high initial dose group)과 후기 아미노산 영양군(lower initial dose group)으로 나누어 생후 첫 3일 이내에 정맥 내 아미노산 공급을 3.0 g/kg/일 이상 받은 환아 17명을 조기 아미노산 영양군으로 생후 첫 3일 내에 정맥 내 아미노산 공급을 3.0 g/kg/일 이상 받은 적이 없는 환아 29명을 후기 아미노산 영양군으로 정의하였다. 두 군 모두 첫날의 글루코스 함량은 약 8.0 g/kg/일로 시작하여 점차 1–2.0 g/kg/일씩 증량하였고, 생후 24시간 이내에 동일한 지방유액을 0.5 g/kg/일로 시작해서 0.5–1.0 g/kg/일씩 증량하여 최대 3–4.0 g/kg/일까지 증량하였으며 혈당과 트리글리세라이드 농도를 측정하여 글루코스와 지방유액의 용량과 속도를 조절하였다. 첫 48시간 이내에 조기장관영양(early trophic feeding)을 시작하였으며 모유 또는 1/2 농도의 미숙아 분유로 시작하여 10–20 mL/kg/일씩 환아의 상태에 따라 장관영양을 진행하였고 가능한 생후 10–14일에 장관영양을 포함하여 총 에너지 공급량 90–100 kcal/kg/일을 목표로 하였다. 연구 기간 동안 아미노산 정맥공급의 변화 이외에는 미숙아 영양관리 치료 전략의 변화가 없었고 그 외 호흡기 치료, 동맥관 개존증 치료, 감염관리 등에 있어서도 변화는 없었다.

환아들의 의무기록을 후향적으로 분석하여 각 군별 인구학적, 주산기 인자로 재태 연령, 출생체중, 성별, 아프가 점수, 분만 형태, 폐표면 활성제 사용 여부를 비교하였다. 또한 생후 2일까지 총 정맥 공급량과 섭취 칼로리를 조사하였고, 조기 고농도 아미노산 공급의 부작용과 연관된 검사실 소견으로 생후 3일째와 7일째 혈중 산–염기 상태(pH), 중탄산염(HCO_3^-), BUN, 생후 7일 이내 가장 높게 측정된 혈청 크레아티닌(creatinine) 수치, 핍뇨(1 mL/kg/hr)가 있었는지 여부, 담즙정체(direct bilirubin>2 mg/dL)의 유무를 분석하였다. 생후 3, 7일째 정맥 내 아미노산 투여량에 따른 BUN 수치의 변화를 알아보기 위해 아미노산 공급량과 BUN 농도의 상관관계를 알아보고 재태 연령에 따른 BUN 농도를 분석하였다. 미숙아 합병증으로 2001년에 AH. Jobe와 E. Bancalari[11]가 제시한 새로운 진단 기준에서 경도 이상의 기관지폐이형성증, modified Bell's staging criteria[12]에 의거하여 진단된 괴사성 장염, 의심 또는 확진된 균혈증, Papile 등[13]의 분류에 의한 Grade 3 이상의 심한 뇌실 내 출혈, 심장 초음파 상 혈역학적으로 의미

가 있는 동맥관 단락이 있으면서 임상적 징후나 증상이 있는 동맥관 개존증, 수술을 시행한 동맥관 개존증, 미숙아 망막증, laser photocoagulation을 포함한 수술을 시행한 미숙아 망막증의 빈도를 비교하였다. 또한 완전 장관수유(>120 mL/kg/일)까지 걸린 시간, 월경 후 연령 36주 시점의 체중, 평균 입원기간을 분석하였다.

3. 통계학적 분석

수집된 자료에 대한 통계적 분석은 SPSS for Windows, version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 연속변수는 평균값±표준편차로 표현하였고, 그 평균값은 Independent t-test를 시행하여 비교하였다. 범주형 변수는 두군 사이의 빈도 차를 Chi-square test 또는 Fisher's exact test로 비교하였다. 아미노산 공급량에 따른 BUN 농도, 그리고 재태 연령에 따른 BUN 농도의 상관성은 단순회귀분석를 적용하였으며 $P<0.05$인 경우에 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 인구학적 및 주산기 인자

재태 연령과 출생체중은 조기 아미노산 영양군에서 각각 평균 25.7±1.6주, 805±120 g, 후기 아미노산 영양군에서 평균 25.5±1.0주, 806±125 g으로 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 그 외 성 비, 아프가 점수, 분만형태, 폐표면활성제 투여 횟수에는 유의한 차이가 없었다. 생후 첫째날과 둘째날에 수액투여량과 총 칼로리 투여량은 조기 아미노산 영양군에서 더 높았으나 통계학적인 의미는 없었다. 생후 첫 주 장관 수유의 종류와 체중 감소도 두 군 간의 유의한 차이가 없었다(Table 1). 조기 아미노산 영양군과 후기 아미노산 영양군의 평균 아미노산 투여량은 생후 1일(1.9±0.8 vs. 1.2±0.5 g/kg/일, $P<0.001$), 생후 2일(2.6±0.7 vs. 1.7±0.4 g/kg/일, $P<0.001$), 그리고 생후 3일(2.9±0.6 vs. 2.1±0.4 g/kg/일, $P<0.001$) 모두 조기 아미노산 영양군에서 후기 아미노산 영양군에 비해 유의하게 높았다(Fig. 1).

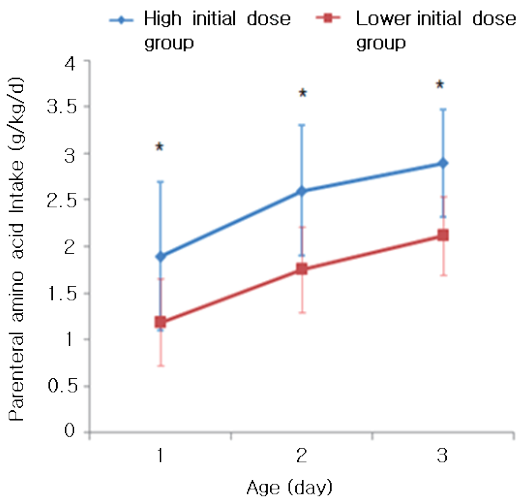


Fig. 1. Mean parenteral amino acid given within 3 days of life. *$P<0.001$ compared to lower initial dose group.

Table 1. Clinical Characteristics of Study Infants

	High initial dose group (N=17)	Lower initial dose group (N=29)	*P*-value
Gestational age (wk)	25.7±1.6	25.5±1.0	0.63
Birth weight (g)	805±120	806±125	0.98
Male gender (%)	4 (28.6)	6 (75.0)	0.61
Apgar score at 1min	1.2±0.4	1.2±0.5	0.82
Apgar score at 5min	2.9±0.8	2.8±0.8	0.71
Cesarean section (%)	14 (82)	25 (86)	0.96
Surfactant use (%)	12 (70)	20 (69)	0.54
Fluid intake at first day (mL/kg/day)	82.6±9.9	74.1±21.3	0.13
Fluid intake at day 2 (mL/kg/day)	90.2±16.3	86.0±15.2	0.38
Calorie intake at first day (kcal/kg/day)	44.6±4.8	39.1±15.5	0.21
Calorie intake at day 2 (kcal/kg/day)	52.2±14.9	45.0±18.1	0.15
Breast milk feeding during the first week (%)	10 (59)	18 (62)	0.75
Weight loss (%)	14.0±7.8	15.7±6.3	0.44

2. 검사실 소견 및 합병증

생후 3일과 7일 째 산도(pH), 중탄산염(HCO_3^-), 단백의 생체 이용에 영향을 줄 수 있는 비단백열량(non-protein calorie, NPC)과 질소(N)의 비율인 NPC/N 비율도 두 군간의 차이를 보이지 않았다. 체중 1,000 g 미만 미숙아의 생후 3일째 평균 BUN 수치는 조기 아미노산 영양군에서 39.8±14.1 mg/dL, 후기 아미노산 영양군에서 46.3±13.4 mg/dL로 두 군간에 통계적 차이가 없었고, 생후 7일째 평균 BUN 수치는 조기 아미노산 영양군에서 50.4±32.1 mg/dL, 후기 아미노산 영양군에서 55.3±22.6 mg/dL으로 두 군간에 통계적 차이가 없었다. 생후 14일째 평균 BUN 수치는 두 군 모두 감소하여 조기 아미노산 영양군에서 24.4±9.4 mg/dL, 후기 아미노산 영양군에서 23.2±16.3 mg/dL으로 두 군간에 통계적 차이가 없었고 생후 첫 7일 이내 최고로 높았던 혈청 크레아티닌 수치, 핍뇨, 담즙정체의 유무에도 두 군간의 유의한 차이가 없었다(Table 2). 미숙아 합병증으로 기관지폐이형성증, 괴사성 장염, 패혈증, 3도 이상의 뇌실 내 출혈, 동맥관 개존증, 동맥관 결찰술을 시행받은 경우, 미숙아 망막증, 레이저 치료가 필요하였던 심한 미숙아 망막증의 빈도와 정맥영양기간, 월경 후 연령 36주 시점의 체중, 입원 기간 모두에서 두 그룹 간의 유의한 차이는 없었다(Table 3).

Table 2. Laboratory Data in Study Groups

	High initial dose group (N=17)	Lower initial dose group (N=29)	*P*-value
Postnatal day 3			
pH	7.23±0.09	7.24±0.07	0.80
HCO_3 (mEq/dL)	19.1±3.6	18.5±4.0	0.64
BUN (mg/dL)	39.8±14.1	46.3±13.4	0.13
NPC/N	87.2±27.3	81.0±28.2	0.49
Postnatal day 7			
pH	7.23±0.07	7.23±0.08	0.84
HCO_3 (mEq/dL)	18.2±3.7	17.8±4.2	0.76
BUN (mg/dL)	50.4±32.1	55.3±22.6	0.54
NPC/N	202.4±238.8	198.9±60.6	0.14
Postnatal day 14			
BUN (mg/dL)	24.4±9.4	23.2±16.3	0.47
The highest creatinine (mg/dL) in first 7 day	2.3±2.7	1.5±0.4	0.10
Oliguria (1 mL/kg/h) in first 7 day (%)	4 (24)	9 (31)	0.42
Cholestasis (DB>2 mg/dL) in first 7 day (%)	6 (35)	7 (24)	0.31

Abbreviations: BUN, blood urea nitrogen; NPC, non-protein calorie; N, nitrogen; DB, direct bilirubin

Table 3. Clinical Outcomes of the Study Groups

	High initial dose group (N=17)	Lower initial dose group (N=29)	*P*-value
Bronchopulmonary dysplasia (%)	10 (59)	22 (76)	0.18
Necrotizing enterocolitis (%)	3 (18)	5 (17)	0.63
Sepsis (suspected or proven) (%)	10 (59)	24 (82)	0.07
Intraventricular hemorrhage (grade≥3) (%)	2 (14.3)	0 (0)	0.51
Patent ductus arteriosus (%)	11 (78.6)	5 (62.5)	0.62
Patent ductus arteriosus required ligation (%)	2 (12)	7 (24)	0.15
Retinopathy of prematurity (%)	4 (24)	14 (48)	0.08
Retinopathy of prematurity required laser therapy (%)	2 (12)	6 (20)	0.59
Duration of parenteral nutrition (day)	34.0±21.4	46.3±25.6	0.10
Weight at 36 postmenstrual age (g)	1718±307	1840±361	0.32
Length of stay (day)	80.0±47.0	86.2±44.8	0.65

3. 아미노산 투여량과 BUN의 관계

아미노산 투여량이 BUN 수치에 영향을 주는지 알아보기 위한 선형회귀분석에서 생후 3, 7일 모두 평균 아미노산 투여량과 BUN 농도간의 상관관계는 보이지 않았다(생후 3일, r^2=0.01, P=0.71; 생후 7일, P=0.12, r^2=0.03) (Fig. 2). 그러나 재태 연령에 따른 BUN 수치의 변화는 유의한 음의 상관관계를 보여 생후 3, 7일 모두 재태 연령이 낮을수록 BUN 농도가 유의하게 증가하였다(생후 3일, r^2=0.13, P=0.01; 생후 7일, r^2=0.35, P<0.001) (Fig. 3).

고 찰

출생체중 1,000 g 미만의 ELBWI에서 생후 첫 3일 이내에 3.0 g/kg/일 이상의 정맥 아미노산 공급한 조기 아미노산 영양군은 후기 아미노산 영양군과 비교하여 BUN 값의 유의한 차이를 보이지 않았고 오히려 BUN 농도는 재태 연령과 역관계를 보여 재태 연령이 낮을수록 유의하게 BUN 농도가 상승함을 알 수 있었다. 미숙아에서 출생 직후 체단백의 분해를 방지할 수 있는 최소량인 1.0–1.5 g/kg/일 정도의 아미노산 공급은 생체 내 단백의 이화작용을 방지하는 것으로 그의 안정성과 효과가 많은 연구를 통해 보고된 바 있다.[14, 15] 양성 질소 균형을 유지하는데 있어서 포도당만 공급하더라도 인슐린의 작용에 의해 단백 분해가 억제되는 성인과 달리, 신생아는 아미노산 공급량과 비례하여 단백분해가 억제되는 것으로 알려져 있다.[16, 17] 특히 임신 24–36주의 태아는 1일 320–350 mg 질소 즉 2.2 g/kg/일의 단백질을 체내에 축적하고 단백질의 이용 효율과 발육을 위해 사용되는 단백질의 양까지 고려한다면 3–4.0 g /kg/일의 양이 필요하다.[18, 19] 따라서 태아 성장에 필요한 아미노산을 공급할 때 아미노산의 대사산물의 독성에 의

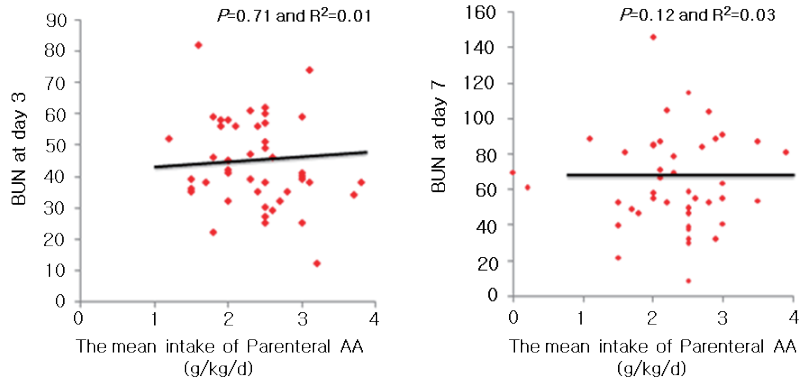


Fig. 2. BUN concentration vs. the mean intake of parenteral amino acid of the study group at day 3 and 7.

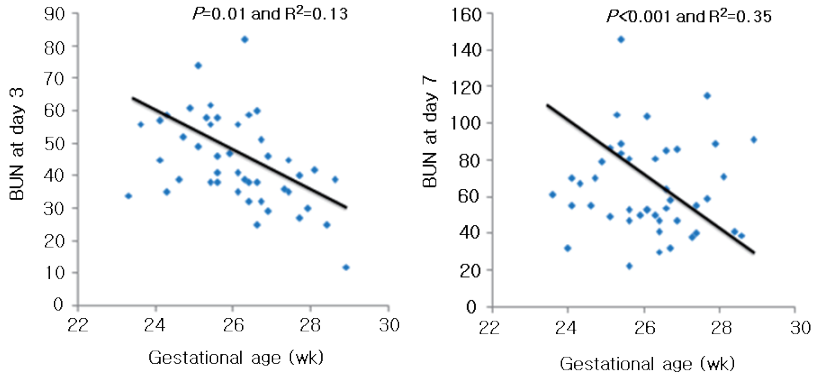


Fig. 3. BUN concentration vs. gestational age of the study group at day 3 and 7.

한 문제가 없는 한 조기에 최대 3.0–4.0 g/kg/일 고농도 아미노산의 조기 공급은 태아와 같은 환경을 조성하는 데에 합목적적이다. Denne 등[20]은 1,000 g, 재태 연령 26주 환아를 기준으로 생후 첫 주에 1.0 g/kg/일 아미노산을 연속적으로 투여할 때 단백질 평형은 제로가 되며, 3.0 g/kg/일 아미노산을 연속적으로 투여할 때 아미노산 축적 효과를 달성할 수 있다고 하였다. Ziegler 등[21]에 의하면 정맥영양으로 이상적인 자궁 내 단백질 축적률을 달성하기 위해 재태 기간 24–25, 27–28, 30–32주에 각각 4.0, 3.5–3.7, 3.3 g/kg/일의 아미노산 섭취량을 제시하였다. 최근 Ibrahim 등[22]은 극소저체중출생아에서 출생직후 3.5 g/kg/일의 적극적인 영양공급이 양성 질소 균형을 확립하는데 안전하고 효과적이며, 아미노산 대사산물의 독성에 의한 대사 이상이나 임상경과는 보이지 않았다고 보고하였다. 이상의 여러 연구 결과를 종합하면, 아직까지 초 미숙아에서 효과적이면서도 안전한 아미노산 정맥 투여량의 상한점은 이견이 있지만 출생 첫날에 3.0 g/kg/일 용량까지의 아미노산 투여량은 효과적이고 비교적 안전한 것으로 보고하고 있다. 유럽소아소화기간영양학회에서는 미숙아에서 출생 첫날의 아미노산 공급을 1.0–2.0 g/kg/일로 시작하고 생리적인 단백질 축적을 위해서는 최대 3.0–4.0 g/kg/일까지 증량하도록 권장하고 있다.[15]

그러나 자궁 내 성장에 부합하는 출생 후 성장의 유지라는 목표로 적극적으로 아미노산 정맥 영양을 시행할 때 아미노산의 투여량을 제한하게 되는 가장 흔한 원인은 BUN 값의 증가이다. 본 연구는 1,000 g 미만의 ELBWI에서 생후 첫 3일 내의 아미노산 정맥 공급이 단백질 불내성의 표지자인 BUN 상승에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. Ridout 등[23]은 체중 1,250 g 미만의 미숙아 121명에서 3일 이내 3.7 g/kg/일 이내로 아미노산을 투여한 환아에서 아미노산 투여와 혈액 요소 질소의 농도가 비례하지 않으므로 BUN 농도에 근거한 아미노산 섭취 제한을 지적하였다. 미숙아에서 생후 초기에 보이는 BUN 농도의 상승은 아미노산 불내성 보다는 에너지 공급원으로 사용되는 아미노산의 산화과정에서 생기는 부산물로 요소 생성율의 증가에 의한 요인이 고려되어야 한다.[24] 또한 BUN 농도는 아미노산 농도 이외에 다른 요인, 즉 신장 기능의 미숙함, 간기능 변화, 질병의 중증도, 체내 수분상태 등에 따라서도 수치가 달라질 수 있으므로 BUN만 가지고 아미노산의 불내성을 평가하기는 어렵다.[10] 특히 본 연구에서 평균 아미노산 투여량과 BUN 값의 상관관계는 없었으나 재태 연령과 BUN 값은 음의 상관관계를 보였다. 이는 재태 연령이 낮을수록 에너지 공급원으로서 그리고 단백질 동화작용을 위한 최소한의 아미노산 요구량과 이용률이 높다는 것을 반영할 수 있겠다. 따라서 고농도 아미노산의 조기 투여시 혈중 BUN 농도 등의 지표를 참조할 때 개별적인 조절이 필요할 것으로 생각된다. te Braake 등[25]은 생후 즉시 2.4 g/kg/일 아미노산 공급을 시행한 미숙아 군과 생후 3일까지 동량의 아미노산을 점진적으로 증량시킨 군을 비교하였을 때 두 군의 동맥혈가스검사 결과에서 대사성 산증에 의미있는 차이가 없었다고 하였다. 또한 생후 첫날 아미노산 투여 용량 1.0 g/kg/일과 3.0 g/kg/일을 비교한 대표적인 연구를 보면 극소저체중출생아에서 아미노산 3.0 g/kg/일을 투여한 군이 양성 질소 균형을 이루는 효과가 있었고, 혈액 요소질소와 대사성 산증 그리고 혈중 아미노산 농도의 이상소견은 통계학적인 의미를 보이지 않았다.[5] Clark 등[26]이 보고한 다기관 연구에서는 재태 연령 23주에서 29주 미숙아에서 생후 첫 주에 아미노산 공급의 최대량 2.5 g/kg/일 군과 3.5 g/kg/일 군을 비교했을 때 후자에서 혈중 아미노산 증가 및 BUN의 평균 농도가 증가되었고 성장이나 발달에 있어서는 차이가 없었다.

심한 장기적인 영양 부족이 신생아의 성장과 발달을 저해시킨다는 것은 널리 알려져 있으나 생후 초기에 적극적으로 정맥 아미노산을 공급하는 것이 과연 ELBWI들의 성장 지표 및 장기적인 신경학적 발달에 어느 정도까지 영향을 미칠지에 대해서는 아직 확실히 알려진 바가 없다.[27, 28] Can 등[29]에 의한 연구 결과를 보면 34주 미만 미숙아에서 생후 첫 날 아미노산 3.0 g/kg/일과 지질 2.0 g/kg/일으로 적극적인 영양을 공급받은 그룹이 아미노산 1.5 g/kg/일과 지질 1.0 g/kg/일을 공급받은 그룹보다 재태 연령 40주경 신장과 머리둘레 그리고 insulin growth factor–1의 값이 상승하는 긍정적 효과를 보였다. 특히 ELBWI에서 손상 받기 쉬운 시기인 출생 초기의 영양 결핍은 신체 성장뿐만 아니라 인지력과 행동 등의 중추신경계 발달에 영구적

인 영향을 미칠 수 있다. ELBWI를 대상으로 한 대표적인 연구를 보면 생후 첫 주에 열량 및 단백의 섭취량이 더 많은 경우가 생후 18개월에 측정한 베일리 검사에서 mental developmental index 점수가 더 호전되었으며 생후 첫 주에 하루 열량 10 kcal와 아미노산 1.0 g/kg/일의 추가는 각각 mental developmental index 4.6점과 8.2점의 증가와 관련이 있다고 하였다.[28] 정맥 아미노산을 조기에 적극적으로 공급하는 경우의 효과를 분석한 Poindexter 등[4]의 연구를 보면 생후 5일 이내에 3.0 g/kg/일 이상 공급한 군이 그렇지 않은 군에 비해 교정 연령 36주에 체중, 신장, 두위의 성장지표가 유의하게 더 좋았으나 교정 연령 18개월 시점 성장 지표 및 신경학적 발달의 통계학적 차이는 없었다고 하였다. 그러나 가장 최근에 발표된 Blanco 등[30]에 의하면 43명의 ELBWI를 대상으로 생후 첫 주 동안 적극적인 아미노산 정맥영양을 공급한 그룹에서 오히려 생후 2세에 체중, 신장, 두위의 성장지표가 더 낮았다고 보고하여 조기에 고농도의 아미노산 공급이 장기적인 성장이나 발달에 좋지 않은 영향을 줄 수 있다는 우려를 제시하였다. 본 연구에서는 관찰하지 못했지만 조기에 적극적인 아미노산 투여가 ELBWI의 최적 성장과 장기적인 발달에 긍정적인 영향을 주는지에 대한 연구 결과들은 아직 분명하지 않으므로 꾸준한 외래 추적관찰을 통하여 장기적인 성장이나 신경발달에 미치는 영향에 대하여 다기관 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이상을 요약해 보면 조기의 적극적인 정맥 아미노산 공급은 비교적 안전하고 BUN 농도에 있어서도 유의한 관계를 보이지 않았다. 본 연구는 대상 환아의 수가 적어 통계적인 제한점이 있고 전향적 대조군 연구가 아닌 후향적 연구 결과를 토대로 단일 기간에 입원한 환아를 대상으로 하였다는 한계점이 있다. 그러나, 다른 연구들에 비하여 더 작은 ELBWI들을 대상으로 생후 3일 이내의 빠른 시점에 적극적인 3.0 g/kg/일 이상의 아미노산 공급의 안정성과 긍정적 효과에 대한 가능성을 시사하고 있다. 결론적으로 출생 후 정상 태아의 자궁 내 성장에 부합하는 아미노산 공급의 중요성을 고려할 때 혈청 BUN 농도를 기준으로 아미노산 투여를 제한하는 것은 지양해야 할 것으로 사료된다. 조기 적극적인 아미노산 공급의 이점을 최대화하고 위험을 최소화할 수 있는 적절한 아미노산 영양 공급이 무엇인지에 대해서는 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

References

1) Adamkin DH. Nutrition in very very low birth weight infants. Clin Perinatol 1986;13:419-43.
2) 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.
3) Yu VY. Extrauterine growth restriction in preterm infants: importance of optimizing nutrition in neonatal intensive care units. Croat Med J 2005;46:737-43.
4) Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, Ehrenkranz RA. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. J Pediatr 2006;148:300-5.
5) 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.
6) Porcelli Jr. PJ, Sisk PM. Increased parenteral amino acid administration to extremely low-birth-weight infants during early postnatal life. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;34:174-9.
7) Thureen PJ. Early aggressive nutrition in very preterm infants. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2007;59:193-204.
8) Yang S, Lee BS, Park HW, Choi YS, Jeong 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. In press 2012.
9) Kotsopoulos K, Benadiba-Torch A, Cuddy A, Shah PS. Safety and efficacy of early amino acids in preterm <28 weeks gestation: prospective observational comparison. J Perinatol 2006;26:749-54.
10) Roggero P, Gianni ML, Morlacchi L, Piemontese P, Liotto N, Taroni F, et al. Blood urea nitrogen concentrations in low-birth-weight preterm infants during parenteral and enteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;51:213-5.
11) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1723-9.
12) Kamitsuka MD, Horton MK, Williams MA. The incidence of necrotizing enterocolitis after introducing standardized feeding schedules for infants between 1250 and 2500 grams

and less than 35 weeks of gestation. Pediatrics 2000;105:379-84.
13) Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr 1978;92:529-34.
14) Embleton ND. Optimal protein and energy intakes in preterm infants. Early Hum Dev 2007;83:831-7.
15) Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41 Suppl 2:S1-87.
16) Denne SC, Karn CA, Wang J, Liechty EA. Effect of intravenous glucose and lipid on proteolysis and glucose production in normal newborns. Am J Physiol 1995;269: E361-7.
17) Poindexter BB, Karn CA, Ahlrichs JA, Wang J, Leitch CA, Liechty EA, et al. Amino acids suppress proteolysis independent of insulin throughout the neonatal period. Am J Physiol 1997;272:E592-9.
18) Simmer K. Aggressive nutrition for preterm infants--benefits and risks. Early Hum Dev 2007;83:631-4.
19) 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.
20) Denne SC, Poindexter BB. Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. Semin Perinatol 2007;31:56-60.
21) Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. Clin Perinatol 2002;29:225-44.
22) 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.
23) 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.
24) Lemons JA, Adcock EW 3rd, Jones MD Jr, Naughton MA, Meschia G, Battaglia FC. Umbilical uptake of amino acids in the unstressed fetal lamb. J Clin Invest 1976;58:1428-34.
25) te Braake FW, van den Akker CH, Wattimena DJ, Huijmans JG, van Goudoever JB. Amino acid administration to premature infants directly after birth. J Pediatr 2005;147:457-61.
26) Clark RH, Chace DH, Spitzer AR. 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.
27) 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.
28) 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.
29) Can E, Bulbul A, Uslu S, Comert S, Bolat F, Nuhoglu A. Effects of aggressive parenteral nutrition on growth and clinical outcome in preterm infants. Pediatr Int. In press 2012.
30) Blanco CL, Gong AK, Schoolfield J, Green BK, Daniels W, Liechty EA, et al. Impact of early and high amino acid supplementation on ELBW infants at 2 years. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:601-7.

= 국 문 초 록 =

목적 : 초극소저체중출생아의 정맥 영양에서 조기 적극적인 아미노산 공급은 이화작용을 줄이고 단백질 평형을 개선하며 성장을 촉진하는 것으로 알려져 있다. 출생체중 1,000 g 미만의 초극소저체중출생아에서 조기의 적극적인 단백질 공급이 혈액 요소 질소(BUN) 값의 상승에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

방법 : 2007년 3월부터 2009년 12월까지 한양대 병원 신생아 집중 치료실에 입원한 1,000 g 미만의 초극소저체중출생아 46명을 대상으로 후향적으로 분석하였다. 대상군의 분류는 적극적으로 아미노산 투여를 시작한 시점을 기준으로 생후 첫 3일 내에 정맥영양으로 아미노산을 3.0 g/kg/일 이상 투여 받은 조기 아미노산 영양군과 과 3.0 g/kg/일 미만으로 투여한 후기 아미노산 영양군으로 분류하였다.

결과 : 대상 환아들의 재태 연령, 출생체중, 성별, 아프가 점수 등에 차이가 없었고 생후 1, 2 일째 수액 및 열량 공급에는 두 그룹간의 유의한 차이가 없었다. 생후 3, 7일째 정맥내 아미노산 투여량에 따른 BUN 수치의 변화를 분석할 때 평균 아미노산 투여량과 BUN 값의 상관관계는 없었다. 그러나 재태 연령과 BUN 값은 음의 상관관계를 보여 재태 연령이 낮을수록 생후 3, 7일째 BUN 값이 증가하는 것을 알 수 있었다.

결론 : 초극소저체중출생아의 정맥 영양에서 조기 적극적인 아미노산 공급은 부작용에 대한 우려 없이 비교적 안전하였고, BUN 수치와 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

중심 단어 : 혈액 요소 질소, 아미노산, 영양, 초극소저체중출생아