

특수분유의 종류와 올바른 사용 지침

순천향대학병원 소아과

박 재 옥

현재 국내에서 판매되고 있는 여러 가지 특수분유들의 종류를 알아보고 그것들의 적절한 사용지침에 대하여 알아보고자 한다. 특수분유를 대별해 보면 식물성 조제분유(콩분유), 저유당 분유, 단백질 가수분해물을 이용한 특수 조제분유, 미숙아 분유, MCT 분유, 저인 특수 조제분유, 대사이상 질환용 특수 조제분유, 고단백, 고칼로리, 저나트륨 특수 조제분유 등 사용하는 목적에 따라 다양한 상품들이 있다.

식물성 조제분유(콩분유, Soy-Based Formula)

1. 식물성 조제분유의 특징

우유 단백과 유당이 없으며, 67 kcal/100 ml의 열량을 내며, 철분이 강화되어 있고 비타민, 미네랄 및 전해질 등이 요구량 만큼 들어 있다¹⁾.

1) 단백질: methionine, carnitine, taurine이 강화되어 있다. methionine은 2.45~3.1 g/100 kcal 혹은 1.65~2.1 g/dL 들어 있다. 단백을 1.8~2.6 g/100 kcal 섭취할 때는 methionine을 침가해주어야 질소 평형을 맞추어 체중증가가 잘 되고, 일부만 합성과 BUN 배설을 향상시킨다. Carnitine과 taurine은 모유에는 들어 있으나 콩에는 들어 있지 않으므로 침가하여야 하며 carnitine은 long-chain fatty acid의 산화에 필요하며 taurine은 항산화제로 작용한다.

2) 지방: 지방의 함량은 조제분유와 비슷하여 5.3~5.5 g/100 kcal 혹은 6.7~6.9 g/dL이며 식물성 지방인 콩, 야자, 해바라기 등을 이용한다. 식물성 지방은 필수지방산이 들어있고 흡수가 잘 되는 장점이 있으나 모유에 많이 들어있는 cholesterol이 들어 있지 않다.

3) 탄수화물: 유당은 없으며 자당(sucrose)이나 전분(starch)이 대신 들어있고 콩섬유질(soy-fiber)이 침가되어 있다. 함량은 10.0~10.2 g/100 kcal 혹은 6.7~6.9 g/dL이다. 자당은 선천적인 sucrase-isomaltase deficiency를 제외하고는 유당불내증이나 소장 점막 손상 시에도 자유롭게 흡수된다. 전분은 타액과 췌장액에 함유되어 있는 amylase에 의해서 maltose, isomaltose, dextrin 등으로 소화된 후 maltase에 의해서 glucose로 가수분해된 후 흡수된다. 췌장에서 분비되는 amylase가 적은 신생아의 경우에는 소장 점막에 있는 glucoamylase에 의해 가수분해 된다. 전분은 에너지원이면서, 분자량이 커서 삼투압을 변화시키지 않으며 소장 점막효소 중 가장 흔한 maltase에 의해서 가수분해되므로 잘 흡수된다. 전분은 색깔이 없고 단맛이 거의 없으며 점도가 낮아 다량을 첨가할 수가 있으나 단백의 함량을 떨어뜨릴 수가 있다. 유당은 장관내 pH를 산성으로 만들어 calcium과 phosphorus의 흡수를 돋는데 유당이 들어 있지 않기 때문에 장기간 사용하는 경우에는 뼈의 석회화에 지장을 초래할 수 있다^{1,2)}.

4) 기타: 콩단백은 열처리를 하여야 영양적으로 가치가 있는데 열처리 과정에서 soybean protease inhibitor (antitrypsin, antichymotrypsin, antielastin 등) 가 제거된다. 콩을 가열하여도 남아있는 물질로 저분자량의 섬유소, phytic acid, saponin, phytoestrogen 등이 있다. Phytic acid는 calcium과 phosphorus와 복합체를 만들어 장기간 사용하는 경우에는 뼈의 석회화에 이상을 초래할 수 있기 때문에 우유보다 20% 정도 함량을 많이 첨가해야 한다. 또 phytic acid는 철분과도 결합하므로 철분을 적당량 첨가하여 분유와 같은 함량(12 mg/L)을 유지해야 하며,

경구로 투여한 갑상선 홀몬과 결합하여 대변으로 배설되어 치료의 효과를 낮출 수 있으므로 주의해야 한다³⁾. Phytoestrogen은 월경주기에 영향을 줄 수 있는 많은 양이 들어 있으나 postnatal estrogen receptor와는 결합능력이 낮아 생리적인 영향은 미치지 않는다고 한다⁴⁾.

5) **Aluminum:** 모유에는 4~65 ng/ml의 소량이 함유되어 있으나 콩분유에는 600~1300 ng/ml로 다량이 함유되어 있어서 골격과 뇌신경 조직에 침착되어 독성을 나타낼 수 있다. 특히 신장 기능이 감소된 환자나 미숙아인 경우 심하다. 또 calcium의 흡수를 방해하여 뼈의 석회화를 감소시켜 osteopenia를 초래할 수 있는데 미숙아와 자궁 내 성장 지연이 있는 영아에서 두드러지며 신장기능이 좋은 만삭아에서의 보고는 없다⁵⁾.

6) 시판되고 있는 식물성 분유로는 소이-A (매일 유업), 호프 알러지(남양유업) 등이 있다.

2. 식물성 조제분유 사용에 대한 제안¹⁾

1) 모유나 우유로 영양을 충당할 수 없는 만삭아는 안전하고 효과적인 대체식품으로 식물성 조제분유를 사용할 수 있다. 하지만 모유 수유아에게 보충해야 하는 경우 우유보다 식물성 조제분유를 주는 이득은 없다.

2) 유당이 함유되어 있지 않으므로 갈락토즈 혈증이나 유당분해효소 부족증에 사용할 수 있다.

3) 채식주의자들의 만삭아로 태어난 아기에게는 식물성 분유를 먹여 키울 수 있다.

4) 급성 장염시에는 평소에 먹던 모유나 조제분유를 먹이면 되며 유당불내증이 발생한 경우에는 식물성 분유를 먹일 수 있다.

5) 영아 선통을 예방하거나 치료하는 목적으로 식물성 분유를 먹일 근거가 없다.

6) 알레르기 질환을 예방하기 위한 목적으로 식물성 분유를 먹일 근거가 없다.

7) 우유 단백에 의한 장병증이나 소·대장염 환자에게 식물성 분유를 주어서는 안 된다. 그런 환자는 콩에도 예민한 반응을 보이는 경우가 많기 때문이며 이런 경우에는 단백질 가수분해 분유나

합성 아미노산으로 만든 우유를 먹여야 한다.

8) 우유 단백에 의한 IgE-mediated allergy에는 식물성 분유를 먹이면 대부분 잘 견딘다.

9) 출생 체중 1,800 gm 미만의 미숙아에게는 먹이지 않아야 한다.

저유당 분유

유당을 0.04%까지 최소화하였으며, 지방은 양질의 MCT oil이나 식물성 유지를 이용하여 35%의 저농도로 낮추어 지방 흡수 장애에 대비하였으며, 천연 유청단백질을 사용하였다. 전해질 함량이 높고(약 160%), 쌀, 바나나 분말 등 소화가 잘 되는 탄수화물이 에너지 공급원이며, 철분을 제거하여 유해한 세균의 체내 증식을 억제하였다. 급성 장염 환자에서 이차성 유당불내증이 발생하고, 소장의 흡수력이 감소한 경우 2주 정도 먹인다. 국내에서 판매되는 저유당 분유는 매일 MF-1 (매일유업), 호프 닥터(남양유업) 등이 있다(Table 1, 2).

1. 식물성 조제분유나 저유당 분유를 먹여야 하는 경우

급성 감염성 설사는 보통 1~2주 이내에 회복되지만 2주 이상 지속하는 경우에는 감염 후 설사증(postinfectious diarrhea)이 발생했기 때문이다. 감염후 설사증의 원인은 이차성 유당불내증과 이차성 우유단백불내증으로 나누어 볼 수 있다. 이차성

Table 1. 저유당 분유 및 식물성 조제분유의 종류

저유당 분유	식물성 조제분유
국외 NL-33 (모리나가) HN-25 (Milupa)	Nursoy (Wyeth) Isomil (Ross) Prosobee (Mead Johnson) Humana SL (Humana) Frisosoy (Friesland)
국내 매일 MF-1 (매일유업) 호프닥터 (남양유업)	매일 소이A (매일유업) 호프 알러지 (남양유업)

Table 2. 저유당 분유와 식물성 조제분유의 영양소 함량 (100 ml)

	저유당분유	식물성 조제분유
칼로리(kcal)	58	66
단백질(g)	2.5	1.9
지방(g)	1.1	3.5
탄수화물(g)	9.5	6.8
Ca (mg)	70	71.5
P (mg)	49	52
Na (mg)	39	22
K (mg)	97	70
Mg (mg)	7	5.2
Fe (mg)	0.2	1.2
비타민		
A (IU)	203	221
B1 (mg)	0.04	0.04
C (mg)	5.6	6.5
D (IU)	42	45.5
E (IU)	0.6	2.6

유당불내증은 초감염원이 박멸되지 않고 지속되거나 이차감염에 의하여 소장점막의 손상이 지속되어 발생하는데 대개 초감염 후 2주 내에 발생한다. 이러한 경우에는 저유당 분유나 유당이 함유되지 않은 식물성 분유를 먹여야 한다. 이차성 우유단백 불내증은 소장점막의 손상이 더 심한 경우 장점막 방어벽이 무너져 국소적인 혹은 전신적인 면역부족증이 발생되어 혈청 IgA치가 감소하고 림프구의 기능이 저하되어 대개 초감염 후 2주 후에 발생하며 이차성 유당불내증이 동반된다. 우유단백 뿐만 아니라 콩, gluten, 난백, 고기, 생선, 닭고기, 쌀 등에도 예민 반응을 보일 수 있으므로 이 경우에는 식물성 조제분유보다는 유당이 제거된 우유단백 가수분해 분유를 먹여야 한다.

자연에 존재하는 포유류의 젖에는 유당이 들어 있고 유당은 유당 분해효소(lactase)에 의해서 각각 한 분자의 포도당(glucose)과 갈락토즈(galactose)로 분해되어 소장에서 흡수된다. 대부분의 급성 장염 환자들은 평소에 먹이던 모유 혹은 일반 조제분유나 두유로 잘 회복이 되며 회복에 따른 영양상의 차이가 없다^{6~8)}. 하지만 소장 점막에 손상을 입힐

정도의 심한 바이러스성 혹은 박테리아성 급성 장염을 앓고 나면 소장 섬모의 표면에 존재하는 유당분해 효소가 감소하거나 소실되어 유당불내증이 발생된다. 로타 바이러스에 감염이 되면 소장세포에서 바이러스가 증식하여 세포내 단백형성을 차단하여 24시간 안에 세포가 사망하여 탈락된다. 섬모가 퇴화하고 42시간 경과하면 crypt가 비후되고, 림프구가 침윤된다. 미숙한 소장세포가 섬모부위로 이주하며 섬모는 거의 성장이 멈춘 상태로 된다. Plasma cell을 위주로 한 염증 세포가 고유층에 집중되고 이탄당 분해효소, 포도당흡수, 나트륨흡수 등이 감소하며 15일 지나면 구조적으로, 기능적으로 회복된다. 유당불내증은 2주~1달 이내에 회복되므로 유당을 최소량으로 줄이거나 제거한 분유를 2주~1달간 먹여야 한다. 일단 이차성 유당불내증이 발생하면 적어도 2주가 지나야 유당분해효소가 회복되며 그 전에 일반 분유를 시도하면 다시 설사를 하게되므로 저유당 분유를 사용한 후 며칠 이내에 자꾸 일반 분유로 시도하는 오류를 범하지 않아야 한다. 하지만 유당불내증은 급성 장염 환자의 약 7.5~13%⁹⁾에서 발생하며 급성기에 먹인다고 유당불내증을 예방하거나 급성 설사의 회복을 촉진한다는 근거가 없으므로 모든 급성 설사 환자에게 저유당 분유를 처음부터 먹일 필요는 없다. 그 밖의 이탄당인 맥아당(maltose)이나 자당(sucrose)의 불내증보다 유당불내증이 가장 잘 초래되는 것은 소장 점막에 존재하는 maltase나 sucrase 보다 유당분해 효소(lactase)의 역하가 낮기 때문이며 정상적으로 sucrase는 lactase의 2~3배, maltase는 sucrase의 5~10배의 높은 역가로 존재한다¹⁰⁾. 물론 소장점막의 손상이 심하면 자당이나 맥아당의 불내증도 초래될 수 있다.

단백질 가수분해물을 이용한 특수 조제분유 (Cow's Milk Protein Hydrolysate)

1. 단백질 가수분해물을 이용한 특수 조제분유의 특징

효소를 이용하여 우유 단백을 100% 가수분해

시켜 아미노산과 small peptide로 변화시킨 것이다. 우유 단백에 내성이 있는 환자들이나 단장증후군, 장점막방어벽이 불완전하거나 어떤 원인에 의해 무너져 발생한 괴사성 장염, 장기간 지속되고 잘 낫지 않는 만성 설사 증에 사용한다. 미리 소화시킨 단백질이므로 소장에서 거의 모두 흡수되어 대변의 양이 적다. 이런 장점은 대변 보기가 힘든 회음부 화상이나 항문 수술을 한 환자에게 도움이 된다. 단백질의 소화가 필요하지 않아 췌장의 기능이 약한 환자에게 이용할 수 있다. 황산화 아미노산이 함유되어 있어서 맛이 좋지가 않은 것이 단점이며 가수분해의 정도가 높을수록 맛이 더 나쁘다. 가격이 비싸고 삼투압이 높아 잘못 사용하면 삼투성 설사를 일으킬 수가 있다¹¹⁾(Table 3).

2. 단백질 가수분해물을 이용한 특수 조제분유의 종류

단백질 가수분해물을 이용한 특수 조제분유의 종류는 크게 두 가지 ① Hypoallergenic semi-elemental formula with extensively hydrolyzed protein (완전 가수분해 분유), ② Hypoallergenic formula with partially hydrolyzed protein (불완전 가수분해 분유)으로 나누어 볼 수 있다. 완전 가수분해 분유는 “예비 소화된 분유”라고 할 수 있다. 카제인 혹은

은 유청 단백을 100% 완전 가수분해하여 di- 혹은 tripeptide만 사용하여 평균 분자량을 500 dalton 이하로, 최고 1,200 dalton 이하로 감소시켜 장기능 저하시에 흡수가 잘 되도록 하였으며 항원성은 10^{-6} 으로 감소시켰다. 지방은 식물성 지방(75%)과 MCT oil (25%)을 사용하여 소화가 필요없이 직접 흡수되어 신속하게 에너지원으로 사용할 수 있도록 하였다. 탄수화물은 유당을 제거하고 sucrose (7%), glucose polymer (75%), starch (18%) 등 여러 종류의 탄수화물을 첨가하였다. 만성 설사와 식품 알레

Table 3. 일반 조제분유와 완전 가수분해 분유의 차이점 (100 ml)

	일반 조제분유	완전 가수분해 분유
단백질	1.6 gm	1.8 gm casein hydrolysate 100%
탄수화물	7.2 gm 유당: 90%	8.7 gm starch, dextrin, sucrose 유당은 없다
지방	3.5 gm 유지방 혼합 식물성 지방	2.5 gm 혼합 식물성 지방: 75% MCT oil: 25%
회분	0.3 gm	0.5 gm
열량	67 kcal	64 kcal

Table 4. 완전 가수분해 분유와 불완전 가수분해 분유의 차이점

	완전 가수분해 분유	불완전 가수분해 분유
단백질		
가수분해물	casein and/or whey protein	casein and/or whey protein
평균 분자량	0.5 kD 이하	1.5~5 kD
최대 분자량	1.2 kD 이하	10 kD 이상
항원성	10^{-6}	10^{-3}
기타 영양소	소화흡수가 잘 되는 형태로 변형	조제분유와 같은 형태
지방	식물성 지방, MCT oil	식물성 지방
탄수화물	dextrin, starch, sucrose 유당은 없음	유당, dextrin
용도	흡수불량증후군, 심한 설사증 유당불내성, 우유 및 두유 단백불내성	알레르기의 예방

*알레르기 반응이 일어나지 않는 단백질 분자량의 분계점은 약 1,600 dalton 정도로 알려져 있다³⁾.

Table 5. 국내외의 단백질 가수분해 분유

완전 가수분해 분유		불완전 가수분해 분유	
상품명	제조원	상품명	제조원
Pepti-Junior	Nutricia사	NAN HA	Nestle사
Pregomin	Milupa사	BEBA HA	Nestle사
Pregestimil	Mead Johnson사	Aponti HA	Aponti사
Nutramigen	Mead Johnson사	Aptamil HA	Milupa사
Alimentum	Ross사	Humana HA	Humana사
매일 HA	매일 유업	매일 HA-21	매일 유업

르기 등에서 알레르기 반응의 최소화, 영양소 흡수의 최대화, 장기능의 신속한 회복 및 체중 증가에 다양하게 이용할 수 있다.

불완전 가수분해 분유는 카제인과 유청 단백을 부분 가수분해하여 80 : 20으로 혼합하여 분자량은 500~1,500 dalton 사이이며 최고 10,000 dalton에 달한다. 항원성은 10^{-3} 정도이다. 그 외의 영양 조성은 일반 분유와 거의 같다. 지방은 식물성 지방을 이용하였으며 탄수화물은 유당과 dextrin을 60 : 40의 비율로 배합했다. 100% 가수분해물에 비해 맛이 좋고 가격이 싸기 때문에 알레르기 가족력을 가진 영아에서 단지 알레르기 질환을 예방하는 목적으로 제한적으로 사용한다^{12,13)}. 콩분유는 저항원성 식품이 아니므로 알레르기 예방식이 되지 못한다(Table 4, 5).

3. 단백질 가수분해 분유를 먹여야 하는 경우

흡수불량증후군, 심한 설사증, 유당불내성, 우유 및 두유 단백불내성 등 선천성 및 후천성 질환들이 있지만 근본적인 원인으로는 장점막 방어벽(gut mucosal barrier)이 불완전하여 발생하는 모든 질환에 사용할 수 있다.

1) 장점막 방어벽(gut mucosal barrier): 장관은 태생기에 무균상태이며 삼켜진 양수에 의해 젖어 있다가 출생과 동시에 음식과 미생물적 항원에 노출이 되지만 장점막 방어벽이 있기 때문에 여러 가지 항원물질이 침입되지 않도록 보호된다. 장점막 방어벽은 비면역성 방어인자와 면역성 방어 인

자로 나누어 생각할 수 있다¹⁴⁻¹⁶⁾(Table 6).

(1) 비면역성 방어인자: 장관내 인자와 점막내 인자가 함께 작용하여 음식 항원과 강력한 병원성 인자를 방어하고 있다. 타액속의 amylase는 소화기능 뿐만 아니라 미생물에 대응하는 기능이 있다. lysozyme과 lactoferrin은 gastric antral gland, Paneth cell, Brunner's gland 등에서 생산되어 태아기 초기에 나타나며 비면역성 방어기전을 나타낸다. 위산도는 바이러스의 감염성을 감소시키며 정상 세균총과 단백의 가수분해에 변화를 초래할 수 있다. 무산증 환자는 식이 항원에 대한 항체가 상승되어 있다. 췌장에서 분비되는 protease와 lipase는 단백과 지방을 소화시켜 장관내 항원을 감소시키고 cryptdin은 crypt 기저부에 있는 Paneth cell에서 형성되는 단백으로서 항세균 작용을 가진다. 장운동은 세균의 성장을 제한하는 효과가 있다. 장운동이 없는 pseudoobstruction 환자에서는 세균이 많이 증식하게 된다. 담즙산도 항세균 작용이 있다. 정상 세균총 또한 중요한 역할을 한다. Germ-free animal은 enterocyte turnover rate가 낮고 crypt-to-villus tip migration time이 길다. 발효를 일으킬 수 있는 세균총이 있으면 흡수 안 된 탄수화물의 가수분해와 발효에 의해 단쇄 지방산(acetic, butyric, propionic acid)이 생산되어 대장 상피세포에 에너지를 준다. 세균에서 나온 효소는 담즙염 대사에 즉, 간에서 나온 포합 담즙산의 가수분해에도 중요하다. 신생아에서 정상 세균총 형성과 장점막 방어벽 형성에 영향을 주는 것은 모친의 고유한 세균총과 수유방

Table 6. 장점막 방어벽 기능과 고분자 물질 운반에 관여하는 인자

장관내	비면역성 방어 인자		장점막
	점막성	면역성 방어 인자	
Salivary amylase		Tight junctions	
Breast milk		Intestinal mucus, glycocalyx	
Lysozyme, lactoferrin		Epithelial cell microvillus membrane	
Gastric acid secretion		Cell turnover	
Intestinal proteolysis		Mucosal blood flow	
Pancreaticobiliary secretion		Cryptodins	
Intestinal flora and motility			
	수동적 방어	간	
Secretory IgA	Transplacental IgG	Reticuloendothelial cell	
Other Ig (IgG, M, E)	Breast milk factor (immune/hormonal)	Immune complex (IgA) clearance Immune modulation	

법이다. 신생아의 정상 세균총은 재태기간, 출산방법 및 주위 세균총에 영향을 받는다. 모유에는 비면역성 혹은 면역성 물질이 있어 신생아에서 정상 세균총과 장기능에 영향을 준다. 항세균 인자로는 lactoperoxidase, lysozyme과 lactoferrin이 있다. bile-salt stimulated lipase는 *Giardia lamblia*의 감염을 방지한다. Oligosaccharide, glycolipid, mucin-like glycoprotein 등은 장독소와 세균이 장점막에 부착되는 것을 방지한다. Lactose와 N-acetyl-D-glucosamine은 *Lactobacilli*의 성장을 돋는다. IgA를 함유하며 epidermal growth factor, thyroxin, cortisol 등이 분비되어 장점막 성숙을 촉진시킨다. 장점막 방어벽의 형성에 glutamine이 필요하며 필수 아미노산은 아니지만 소장세포나 림프구와 같이 분화가 빠른 세포에 꼭 필요하다. 중병에 걸리거나 기아상태에서는 glutamine이 조건적 필수아미노산이 된다. 스트레스를 받으면 근육에서 생산하는 양 보다 많은 양의 glutamine이 요구된다. 소장 및 대장세포는 glutamine을 에너지원으로 사용한다. Glutamine이 함유되지 않은 TPN 용액으로 영양을 공급하면 장점막이 퇴화하고, 투과력이 증가하고 세균통과의 위험성이 증가한다. Glutamine은 소장세포의 성장과 기능을 항진시키고 sIgA의 생산을 촉진시킨다. 장

점막표면에는 glycocalyx로 이루어진 여러층의 점액(mucus)과 소장세포 첨단부막(enterocyte apical membrane)이 있어 미생물, 독소와 항원의 침투를 막는다. Glycocalyx가 세균에서 나오는 protease 혹은 bile salt나 lipase에 의해 변화되면 세균과 음식항원이 표면에 부착된다. Glycocalyx의 성분과 점도, 섬모막 등은 나이나 섬모의 위치에 따라 달라진다. 장세포에 분포하는 혈류가 좋아야 세포의 영양이 유지되어 기능을 잘 수행할 수 있다. 신생아에서는 섬모막 성분과 tight junction의 기능이 낮아 투과성이 높은 것으로 생각한다. 장점막 상피 세포들은 tight junction에 의해 연결되어 있어 고분자 물질이 침투하지 못하도록 한다. 상피세포로 들어가려는 순수한 단백은 우선 lysosomal degradation을 거쳐야 하고 극히 소량의 항원만 세포내로 들어갈 수 있다.

(2) 면역성 방어인자: 장관은 소화뿐만 아니라 면역학적 기능을 가진다. 생후 오직 한 층의 장관점막에 의해 장관 내에 있는 수 많은 항원과 미생물로부터 보호를 받는 것은 장점막이 림프기관 그 자체이기 때문이다. 장관은 비장과 같이 림프세포의 가장 큰 저장고 중의 하나이며 실제로 면역글로불린을 형성하는 대부분의 세포가 장관에 있다.

gut associated lymphoid tissue (GALT)에는 소장에 있는 Peyer's patch, 편도, 충수와 그 밖에 장관에 흩어져 있는 림프절들이 속한다. T와 B세포는 소정맥을 빠져 나와 surface integrin molecule에 의하여 Peyer's patch로 되돌아온다. 성숙한 개체에서 장관내 고분자 항원은 장점막 방어벽과 상피세포 내 tight junction에 의해 체내에 유입되지 못하므로 GALT에 노출되지 않는다. 하지만 Peyer's patch를 덮고 있는 follicle-associated 상피("dome")에는 납작한 "M cell"이 있는데 섬모가 짧고 lysosome이 적어서 장관내 항원과 미생물이 침투할 수 있는 창구가 된다. M cell을 통해 들어 온 항원은 T와 B 세포를 활성화시킨다. 어떤 항원이 들어와 보호 면역반응이 생기면 인체에 도움이 되고, 세균이나 바이러스가 들어오면 감염이 된다. 항원은 macrophage에 이동되고 histocompatibility complex molecule과 뭉쳐 T와 B세포 반응이 일어나 Peyer's patch 내에서 IL-1, IL-5, IL-6, TGF β 등의 cytokine이 분비된다. 그 결과 Peyer's patch의 germinal center의 B lymphoblast는 IgA isotype으로 변경된다. antigen-specific B-cell은 Peyer's patch에서 나와 림프관을 통해서 장간막 림프절로 가서 대응하는 clone을 만든다. 이때 만들어진 미숙한 세포는 혼관을 통해 말초혈액으로 되돌아가며 림프구는 결합하여 세포를 통과하여 장관 고유층으로 되돌아간다. 결과적으로 Peyer's patch에서 유래된 B cell은 cytokine (IL-5)의 영향으로 IgA를 분비하는 성숙한 plasma cell로 분화한다. 대부분의 intestinal B cell은 장관 고유층으로 되돌아 와서 memory B cell로 존재하거나 IgA를 생산하는 plasma cell로 성숙하게 되는데 이것을 'IgA cell cycle'이라고 한다. 비슷하게 T 림프구는 Peyer's patch를 나와 돌아다니다가 다른 부위 장관의 림프조직에서 성숙하여 regulatory 혹은 effector 기능을 나타낸다. 또 장관의 림프구는 기관지, 폐, 유방, 여자 생식기 등의 점막으로 이동하여 공통적인 점막면역체계를 형성한다. GALT의 구성 세포는 B cell, plasma cell, T cell, macrophage, 호산구, 중성구, mast cell들이며 장점막에 널리 퍼져있다. 대부분은 고유층에 존재

하며 B 림프구의 3/4은 IgA를 생산한다. IgG를 생산하는 세포가 적은 것이 GALT와 말초 면역계의 차이점이다. 고유층에 있는 T cell의 대부분은 말초 면역계에 있는 세포에 비해 좀 더 활성화되어 있으며 IL-2 (CD25)와 transferrin receptor를 표현한다. 나머지 T cell은 CD8+, class I restricted cytotoxic cell이며 소수는 CD16+ natural killer cell이다. GALT의 특징은 점막표면을 덮고 있는 상피세포 사이에 림프구가 있다는 것이며 crypt cell의 증식, 섬모의 구조와 상피세포 분화, 분비와 흡수 등을 조절한다. 장점막 plasma cell에서 생산되어 장관으로 분비되는 주된 면역체는 secretory IgA (sIgA)이다. 혈청 IgA는 주로 monomeric form이지만 sIgA는 IgA₁이나 IgA₂의 두 분자가 J-chain 분자로 연결되어 plasma cell에서 방출된다. 소장세포에서 만들어진 secretory component (SC) 분자가 sIgA를 소장세포의 세포질에서 장관으로 운반한다. IL-4, TNF α , IFN γ 등은 SC를 증가시켜 poly-IgA와 IgM을 장관으로 분비시킨다. SC는 sIgA가 장관에서 단백분해 되어지는 것을 부분적으로 억제한다. 담즙에는 담관과 혈청으로부터 유래된 sIgA가 들어 있다. sIgA는 음식항원, 미생물 항원 및 독소 등과 결합하여 이들이 흡수되는 것을 억제한다. sIgA는 과잉의 염증반응을 일으키지 않으면서 장점막 방어벽의 주된 항체로 작용한다. 신생아기에는 GALT에서 sIgA가 생산되지 않아서 sIgA가 부족한 상태이며 2살이 되어야 정상치에 달한다. 그러므로 신생아기에는 태반을 통해 모체로부터 받은 IgG가 전신적으로 방어하고 모유에서 유래된 sIgA와 다른 면역인자가 소화관의 면역성을 유지한다(enteromammary immune system). 일단 장관에서 흡수된 항원성 물질에 대해서는 간이 대항한다. 문맥을 통해 들어온 이물질은 Kupffer cell이 탐식한다. 흡수된 항원에 대해서는 IgA immune complex를 만들어 혈류로부터 제거하게 된다. 장관 상피세포도 정상 혹은 병적인 상태에서 GALT의 면역반응에 참여한다. 상피세포의 성장, 대사 및 분화 등은 GALT나 소장세포에서 형성된 cytokine에 의해서 잘 조절된다. 염증반응이 있을 때 형성된 cytokine은 장관 상

피세포 분화를 변경시켜 crypt/villus 모양을 변형시킨다(Fig. 1).

신생아기에는 수많은 항원이 장점막으로 흡수되는데 면역성 및 비면역성 장점막 방어인자가 미숙하기 때문이며 성숙하면서 고분자 물질 항원의 침투가 감소되는 것은 장관 상피세포 기능의 성숙, 점막장벽, 면역기능 등이 성숙하여 침입을 막기 때

문이다. 장점막 방어벽이 무너지거나 미숙하면 고분자 항원이 침투하여 다양한 질환을 일으키게 되며 성장 시기별 대표적인 질환을 보면 다음 표와 같다(Table 7).

(3) 장점막의 면역 방어 기전: 정상적인 장점막 방어기능은 신생아기에는 미숙하거나 부족하기 때문에 다양한 고분자 항원이 장관에서 흡수된다. 결

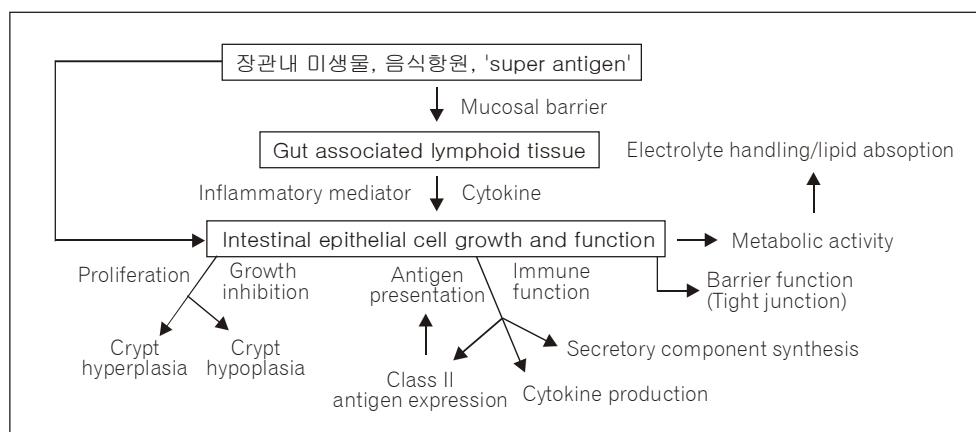


Fig. 1. Cytokine과 장점막 세포와의 관계. 활성화된 면역세포에서 형성된 cytokine은 장상피세포의 성장과 기능을 조절 한다. 정상 세균총에서 나온 장독소는 TNF α 를 생성하여 crypt cell의 증식을 조장한다. IFN γ 는 crypt cell의 생성을 억제하고 발육부전을 초래하며, 장점막 세포의 투과성을 변화시킨다. TGF β 는 crypt cell의 증식을 억제하고 장상피세포의 지방대사를 변화시킨다. 그 밖의 여러 가지 cytokine들이 건강하거나 병적인 상태에서 crypt/villi의 균형을 이루며 조절하고 있다.

Table 7. 고분자 물질의 장점막 침투로 인해 발생하는 질환

Neonate	Infant	Child	Adolescent	Cancer Adult
Necrotizing enterocolitis Intractable diarrhea Sudden infant death syndrome Eczematous dermatitis Milk protein intolerance/colitis Gastrointestinal intolerance/eosinophilic gastroenteropathy Immunodeficiency disorders Celiac disease				Inflammatory bowel disease Nephritis and autoimmune disease Chronic active hepatitis

Immunologic disorders in infants and children, 3rd ed. Philadelphia. Saunders, 1989

과적으로 위장관 감염과 음식 단백(주로 우유)에 대한 알레르기가 혼하다. 영아들은 면역반응이 어른과 달라 미숙아는 장관의 투과성이 더욱 높으며 투입된 항원에 대한 체액 반응도 불완전하다. GALT의 기능이 발달하려면 나이와 장관내 항원의 노출이 중요하다. 항원의 노출이 적고 장관의 균이 없으면 정상적인 소화관 면역반응은 감소된다. Peyer's patch는 임신초기에 형성하지만 생후 항원의 자극이 있어야 림프조직이 발달한다. Peyer's patch의 수와 크기는 청소년기까지 증가했다가 서서히 감소한다. 임신 20주까지 GALT의 모든 세포 성분이 완성된다. 세포내 림프구도 임신 20주까지 나타나며 생 후 증가한다. sIgA는 영아와 소아에서는 결핍되어 있으며 secretory component는 임신 중기에 나타나 생 후 수주 내에 정상 수치가 된다. 모유에는 분비성 항체가 들어있어 보완이 되며 그 외에 macrophage, T cell, B cell들이 들어 있어서 음식 항원과 미생물에 대응한다. 또 trophic factor가 들어 있어 장관 상피세포 기능을 성숙하게 한다. 그러므로 모유를 먹이면 장관의 감염과 괴사성 장염이 예방된다. 모유를 통한 우유단백 항원이 드물게 우유단백 알레르기를 일으킬 수는 있지만 모유수유아는 분유수유아에 비해 알레르기 빈도가 낮다. 모유수유는 궤양성 대장염, 비염, 태열, 천식 등의 후기 알레르기 질환도 예방할 수 있다.

(4) 장점막의 면역 억제 반응: GALT는 전신적 면역계와 평행하게 작용한다. 장점막면역 반응은 전신적 면역반응이 없어도 일어날 수 있고 동시에 같이 일어날 수도 있다. 하지만 장점막 면역 체계의 주된 기능은 같은 항원이 장관에 노출되었을 때 나타나는 전신적인 면역반응을 적게하거나 억제시키는 것이다. 전신적인 면역억제 반응은 항원에 따라 다르며 체액성 및 세포성 반응을 모두 요한다. 장관에서 면역 반응을 억제하기 위해서는 항원특이성 suppressor T cell과 면역복합체 형성이 필요하며 antiidiotype 항체 생성과 down-regulatory T cell cytokine 생성도 중요한 역할을 한다. 결과적으로 장관의 antigen-presenting cell은 항원을 tolerogenic form으로 만들어 T suppressor cell의 전신 반

응을 활성화한다. 소화관에 노출된 항원에 의해 sIgA를 분비하는데는 항원의 성질, 양, 노출빈도, 환아의 나이 등의 요인이 있다. 점막을 통과성 미생물은 인체를 보호하기 위한 면역 반응을 일으키지만 음식 항원은 주로 면역억제 반응을 보인다. 음식을 먹으면 sIgA 반응이 일어나, 후에 고분자 항원을 먹을 때 전신적인 면역 억제가 동시에 일어나 항원의 흡수를 제한하며 이 때 cytokine의 작용이 중요하다. 환아의 면역계가 미숙하면 면역 억제반응 대신 면역반응이 일어나 음식단백에 대한 알레르기가 일어난다.

MCT 분유

장쇄 지방산(LCT) 대신 중쇄지방산을 85% 이상 첨가하여 제조한 분유이다. MCT는 탄소분자를 8~12개 가지는 지방산을 말하는데 수용성이며 췌장에서 분비된 lipase에 의하지 않고도 장점막에 있는 lipase에 의해서 소화되므로 담즙산이 필요하지 않으며 문맥으로 직접 흡수되어 운반된다. 그러므로 췌장 기능저하증, 간기능 저하증, 담도폐쇄, 신생아 담즙정체증, lymphangiectasia 등의 환자에게 사용할 수 있다. 하지만 과량을 사용하거나 장점막 질환으로 인하여 흡수가 되지 않으면 소장에서 분비성 설사를 일으킬 수 있고 기초대사량을 증가시킬 수 있다¹⁷⁾. 참고로 LCT의 소화과정을 보면 다음과 같다. LCT는 담즙염에 의해 에멀전을 만들고, 이것은 췌장에서 분비되는 lipase에 의해서 monoglyceride와 지방산으로 소화되어 소장으로 흡수된 후 다시 triglyceride로 되어 단백으로 싸여 chylomicron이 되어 소장에 분포된 림프관으로 흡수된다¹⁸⁾.

미숙아 분유

1. 미숙아 소화기능의 발달

재태기간 24~26주 정도에 소화관의 형태는 만삭아와 비슷한 모습을 갖지만 운동, 소화 및 흡수 기능은 미숙하다. 양수의 연하운동은 재태기간 18

Table 8. 태내에서의 소화관 기능 발달 과정

기 능	재태기간 (주)
Swallowing (amniotic fluid)	18
Non-nutritive sucking	18~24
Coordinated sucking and swallowing	34~36
Fully competent lower eso. sphincter	several months postnatum
Intestinal motility	
Random disorganized contractions	<31
Organized contractions	31~34
Typical fasting motor complexes	>34
Mucosal enzymes detectable	
Lactase	10
Sucrase-isomaltase	10
Glucoamylase	10
Mucosal enzymes fully mature	
Lactase	35~40
Sucrase-isomaltase	30~34
Glucoamylase	<20
Pancreatic secretion	
First detectable	16
Fully mature	2 year postnatum
Colonic differentiation	28

Pediatr Rev 1993;14:124

주에 나타나 양수의 량을 조절하고 양수에 포함된 성장인자에 의해 소화관이 성장한다. 1초에 2번 정도 일어나는 영양 섭취와 무관한 흡철운동은 18~24주에 나타난다. 34~36주가 되면 영양을 섭취할 수 있는 흡철운동이 일어나 식도의 연동운동을 일으켜 음식을 입에서 식도를 지나 위로 운반할 수 있다. 그러므로 34주 전에 출생한 미숙아는 흡철 및 연하운동이 미숙하므로 비위관을 통하여 영양을 섭취해야 한다. 위는 7개월이면 해부학적으로 성장하지만 만삭아에서도 생후 4일이 지나야 규칙적인 수축운동을 할 수 있다. 미숙아는 위배출 시간이 느리며 위내용물의 칼로리 농도가 높으면 위배출 시간이 느리다. 유당이나 포도당 보다는 다당류가, LCTs 보다 MCT oil이 위배출 시간이 빠르다. 신경질 세포는 24~28주에 발생하는데 맹장까지의 통과시간은 32주에 9시간이며, 만삭아는 4시간이다. 31주까지 소장의 수축은 미숙하며 31~34

주가 되면 소장의 수축운동이 현저해진다. 최근에는 빨리 먹일수록 소장의 운동이 성숙된다는 보고가 있다. 섬모는 14주부터 나타나기 시작하며 sucrase와 isomaltase는 28주에 나타나나 lactase는 좀 더 늦게 나타난다. 8개월까지 대장은 소장으로부터 분화가 덜 되어 미숙아는 대변으로 수분의 손실이 많다^{19,20)}(Table 8).

2. 미숙아의 소화와 흡수

미숙아도 전해질과 수분은 소장에서 흡수한다. 26~34주까지 유당분해 효소는 만삭아의 30% 정도로 적으나 35주가 지나면 빠르게 상승한다. sucrase와 isomaltase는 더 빨리 나타나 34주가 되면 성숙치에 달한다. 하지만 glucose polymer를 가수분해하는 glucoamylase는 장점막에 있으며 임신 초기에 이미 잘 발달되어 있다. 그러므로 미숙아 분유에는 glucosepolymer가 전체 탄수화물의 50~60%

를 차지한다.

미숙아에서의 단백질 소화는 위에서는 거의 일어나지 않지만 음식을 먹으면 60분 후에 pepsinogen이 최고로 분비되며 재태기간이 길수록 분비량이 많다. Amylase, lipase, carboxypeptidase 등은 아주 미량이 분비되며 chymotrypsin은 소아의 50~60% 정도 분비되어 2살이 되면 어른과 같은 소화기능을 나타낸다. 이와 같이 미숙아는 췌장의 소화기능이 미숙하여 단백질의 소화가 불완전하며 장 점막의 투과성이 높아 고분자 물질을 다량 흡수하기가 쉽다. 미숙아는 담즙산의 생산과 분비가 적고, 췌장에서의 lipase 분비가 적어 LTCs의 가수분해가 불완전하다. 하지만 lingual과 gastric lipase에 의해 섭취한 지방의 10~30%가 위와 십이지장에서 가수분해된다. MCTs나 SCTs는 수용성이며 소화가 필요하지 않아 미숙아에서도 직접 문맥으로 흡수되므로 미숙아 분유에는 MCTs를 많이 이용하게 된다^{19,20)}.

3. 미숙아 영양의 특징

미숙아는 체중이 적고 축적된 영양이 적게 태어나므로 출생 후 많은 영양공급이 필요하며 하루에 증가하는 체중이 만삭아의 2배 정도 많으므로 특별한 영양공급을 필요로 한다. 생후 여러 가지 의학적인 이유로 곧 수유를 못하므로 당분간 정맥영양을 하여야하며 상태가 안정 되는대로 경구영양으로 전환한다. 경구영양을 하여야 소화관의 성장과 기능이 빨라진다. 여기에서는 미숙아 특수분유가 필요한 배경을 설명하고자 미숙아 경구영양에 대하여 알아보고자 한다.

소량의 우유(24 ml)를 먹이면 gastrin, gastric inhibitory polypeptide (GIP), enteroglucagon, pancreatic polypeptide 등이 분비되며 다량(700 ml 정도)을 먹어야 motilin이 분비되어 소화관의 성장, 운동 및 분비능을 촉진시킨다. 소량이라도 빨리 먹일수록 소화관 성장이 촉진되며 소화흡수가 잘 되며 유병률이 낮고 TPN 기간이 짧아져 황달 발생의 빈도도 낮아진다^{21,22)}.

1) 칼로리: 미숙아는 체온을 유지하기 위해 칼로

리 소비가 많으며, BMR이 높고, 영양소의 대변으로의 손실이 많아 적어도 하루에 120 kcal/kg의 고 칼로리를 섭취하여야 성장할 수 있고 체중이 증가한다.

2) 단백질: 체단백을 형성하기 위해 미숙아는 다량의 아미노산을 필요로 하며 필요로 하는 종류도 어른과 다르다. Taurine은 담즙산의 포화과정에 필요하며 지방의 소화를 돋고 신경전달 물질로 작용한다. Histidine, cystine, tyrosine 등은 필수 아미노산이다. 미숙아를 출산한 산모의 모유는 생후 수주 동안 만삭아 모유에 비해 단백질의 함량이 높다. whey/casein의 비가 70/30으로 미숙아에게 적당하며 유청단백(whey protein)은 수용성이며 소화가 잘 되며 위배출이 잘 된다. 유청단백은 주로 α -lactalbumin으로 이루어져 유선에서 유당을 생산한다. 또 일부는 lactoferrin, lysozyme, sIgA로 형성되어 소화관 방어작용을 갖는다. 반면 우유의 유청단백은 주로 β -lactoglobulin으로 이루어져 알레르기와 콜릭의 주원인이 된다. 미숙아의 체중증가, 질소축적, 생화학적 검사 등으로 연구한 결과 미숙아는 3.5 gm/kg/d at 120 kcal/kg/d의 단백질이 필요하다고 밝혀져 모유 뿐 아니라 유청 단백을 위주로 제조한 우유(2~2.5 gm/kg)도 부적당함이 밝혀졌다. 그러므로 모유수유를 하는 미숙아에게는 인유나 우유로부터 얻은 단백을 3~3.5 gm/kg/d가 되도록 첨가하여 혈청 단백치, BUN 농도 등이 적절하게 유지되도록 하여야 한다²³⁾.

3) 지방: 모유중의 지방은 전체 열량의 50%를 차지하는 에너지원이지만 가장 변화가 많아 수유 모에 따라, 하루중 시간에 따라, 수유 도중에 따라 함량이 변한다. 모유에 함유된 지방은 균일화(homogenization)가 되어 있지 않아 일단 짜두면 젖에서 분리되어 병이나 주유기 등에 달라붙어 지방이 제거된 모유를 먹게 되므로 펌프가 달린 주사기를 이용하는 것이 좋다²⁴⁾. 모유의 지방은 미숙아에게 특히 잘 맞도록 분비되는데 지방산중에 palmitic, oleic, linoleic, linolenic acid가 많고, 이들 지방산은 triglyceride 분자의 2-position에 위치하며 bile salt stimulated lipase가 있기 때문에 소화되기 쉽다. 미

숙아에게는 필수 지방산이 3.3 g/100 kcal fat이 필요하며 적어도 300 mg/100 kcal는 linolenic acid로부터 섭취해야 한다. Carnitine은 지방산의 산화에 꼭 필요하며 lysine과 methionine으로부터 합성되지만 미숙아에서는 합성되는 양이 적어 첨가해 주어야 한다. Lipase는 열에 약하므로 모유는 그대로 먹이는 것이 지방의 흡수가 좋다. 미숙아에게는 40%의 신선한 모유와 60%의 분유를 섞어 주는 것이 100% 분유를 주는 것보다 지방의 흡수가 좋다는 보고가 있다. 장쇠 지방산인 linoleic, linolenic, arachidonic, docosahexaenoic acid (DHA) 등은 망막, 뇌조직과 적혈구막을 구성하여 체위 성장과 시력과 인지발달을 촉진하나 우유에는 없고 모유에만 들어 있다. 우유에 심해어 기름을 첨가하면 보충할 수 있다²⁵⁾. MCT (탄소 분자가 6~12개)는 만삭아 모유에는 12%, 미숙아 모유에는 50%로 다량 들어 있으나 체중증가나 미네랄 흡수 등에 미치는 영향은 차이가 나지 않는다. 처음 분비되는 젖보다 마지막에 분비되는 젖은 지방의 함량이 많아(42% : 55% of cal.) 미숙아에게 많은 에너지원이 된다. nitrogen, calcium, phosphorus, sodium, potassium 등은 함량의 차이가 없으나 처음 분비되는 젖에는 구리와 아연이 5% 정도 적게 들어 있다. 미숙아가 체중이 잘 늘지 않을 때(15 gm/kg/d)는 마지막 분비되는 젖을 먹이면 도움이 된다. 단백은 오히려 감소한다(12% : 9% of cal.). 하지만 미숙아에게는 단백으로부터 12%의 칼로리를 얻는 것이 요망되어지므로 모유 강화제를 첨가하여 단백의 함량을 증가시킨다²⁶⁾.

4) 탄수화물: 태아는 자궁내에서 포도당을 공급 받다가 출생과 동시에 공급이 멈추지만 피하지방과 glycogen 저장량이 적어 포도당을 정맥으로 공급해 주어야 하며 점차 경구영양으로 보충해야 한다. 모유의 탄수화물은 유당과 oligosaccharide로 이루어진다. 미숙아는 모유속에든 유당의 90% 이상을 흡수할 수 있으며 소량은 대변으로 배설되는데 이것은 대변을 부드럽게 하고, 병원성 세균총을 감소시키고, 미네랄의 흡수가 향상되는 효과가 있다. 유당과 glucose polymer를 섞었을 때 미네랄의 흡

수가 향상되는 효과가 증명되지는 않았지만 상품화되어 있는 미숙아 분유는 유당 : glucose polymer가 50 : 50으로 섞여있으며 유당만 함유된 경우 보다 삼투압이 감소한다²⁷⁾.

5) Ca과 P: calcium과 phosphorus는 임신 마지막 달에 태반을 통해 운반되므로 미숙아는 혈중치가 낮아 저칼슘혈증에 의한 테타니, 경련, 무호흡 등이 발생하기 쉽다. 만삭아 보다 다량이 요구되어 calcium은 150~200 mg/kg/d, phosphorus는 100~120 mg/kg/d가 필요하며 Ca/P는 2 : 1의 비율로 투여해야 흡수가 잘 된다. 미숙아를 출산한 산모의 모유는 Ca의 함량이 6.25 mmol (250 mg/L), P의 함량은 4.5 mmol (140 mg/L) 정도이며 이온화된 복합물로서 흡수가 잘된다. 미숙아는 만삭아와 달리 태내에서와 같은 량을 비축하기 위하여 모유로 충당할 수 있는 량보다 다량의 Ca과 P를 요구한다. 모유만 먹인 경우에는 골밀도 감소, 구루병, 골절 등이 동반되며 혈청과 뇌의 P 농도가 감소되므로 Ca이 뼈에서 유리되어 나와 혈청과 뇌의 Ca 농도 증가, 혈청 alkaline phosphatase 증가가 나타난다. Ca과 P를 미숙아 모유에 첨가해 먹여야 하나 미숙아용 분유에는 다량이 들어있어 미숙아 분유를 먹이면 Ca은 3.5 mmol/kg/d, P는 3.0 mmol/kg/d 를 섭취할 수 있으며 태내에서와 같은 축적을 하게 된다. Ca과 P의 흡수에 미치는 인자로는 생후 일령, 아미노산의 농도, 기온, 용액의 pH, 섭취하는 Ca, P, 유당, 지방, Vit.D 등이 있다^{28~30)}(Table 9).

6) Magnesium: 미숙아 산모의 젖에는 1.3 mmol (30 mg/L) 들어 있고 흡수력은 분유(48%)에 비해 모유(73%)가 높다. 미숙아 산모의 모유만 먹은 저체중아도 만삭아와 비슷한 혈청농도를 보인다³⁰⁾.

7) 아연(Zn): 아연은 단백합성, 대사, 혈산의 합성에 필요하다. 소장에서 지방과 함께 흡수되므로 미숙아는 부족하기가 쉽다. 미숙아는 미숙아 모유(0.7 mg/kg/d)만 먹으면 생후 60일 동안은 양이 부족하여 재태에서와 같은 축적이 일어나지 않는다. 적어도 1.8~2 mg/kg/d 섭취해야 재태에서와 같은 축적이 일어나지만 재태기간 34주만 되면 0.7~0.8 mg/kg/d로 충분히 축적할 수 있다고 한다. 모유수

Table 9. 미숙아에서 필요한 미량 원소의 기능과 요구량

Element	Function	Recommended intakes/day
Zinc	Nucleic acid and protein synthesis alkaline phosphatase	0.3~0.6 mg/kg
Copper	Ceruloplasmin; enzymes that synthesize cartilage, bone and myelin	80 µg/kg
Selenium	Glutathione peroxidase	10~40 µg/kg
Manganese	Mucopolysaccharide synthesis; superoxide dismutase	2~5 µg/kg
Chromium	Potentiation of insulin	0.2~0.5 µg/kg
Iodine	Thyroid hormones	40 µg
Molybdenum	Metabolism of sulphur containing compound	0.2~0.5 µg/kg
Calcium		160~200 mg/kg
Phosphorus		80~100 mg/kg
Sodium		3.5 mEq/kg
Copper		120~150 µg/kg
Iron		2 mg/kg

Pediatr Rev 1993;14:124.

유가 진행될수록 모유에 함유된 아연이 부족하게 되어 모유수유 후 수개월이 지나면 아연 부족이 발생할 수 있다³¹⁾.

8) 구리(Cu): Cytochrome oxydase와 superoxide dismutase의 기능에 필요하다. 미숙아는 생후 30일 동안은 모유수유(85 µg/kg/d)로는 재태기간에 일어나는 것과 같은 축적을 이룰 수 없으며 모유의 종류에 따라 함량이 다양하다. 모유를 먹이는 경우에는 65 µg/kg/d를 보충하여 총 110 µg/kg/d를 주면 충분하며 분유를 먹이는 경우에는 300 µg/kg/d 섭취하면 재태에서와 같은 요구량을 충당한다³²⁾.

9) 철분(Fe): 철분도 임신 마지막 달에 태반을 통해 모체로부터 이동하므로 만삭아들은 6개월 동안 부족함이 없이 모유로 자랄 수가 있지만 미숙아는 성장이 빠를수록 적어도 2개월이면 부족증상이 나타난다. 빈혈이 없더라도 철분이 부족하면 지적인 활동이 저하된다. 모유나 만삭아 분유에는 철분이 부족하여 미숙아에게는 2주경부터 2 mg/kg/d로 보충해야 하며 1,000 gm 이하의 체중일 경우에는 3~4 mg/kg/d가 필요하다. 모유수유가 진행될 수록 철분의 함량은 감소하여 2주에는 0.6 mg/L이다가 5개월이 되면 0.3 mg/L로 감소한다. 모유수유를 하는 미숙아는 3개월 경에 잘 발생하는 철결핍성 빈혈을 예방하기 위하여 2~6 mg/kg/d 투여한다. 일

반적으로 모유수유를 할 때는 ferrous sulfate (25 mg/ml, 2 mg/kg/d)를 투여하며 분유 수유시에는 처음부터 철분 강화 분유를 먹인다³³⁾.

10) 수분 및 Na, K: 미숙아는 ECF 양이 많고 생후 1주 동안은 ECF 양이 감소하면서 체중이 5~15% 감소한다. 이때 Na이 동시에 배뇨되므로 Na은 2~4 mmol/kg/d, K은 1~2 mmol/kg/d 필요하다.

11) 비타민: 수용성 비타민은 체내에 축적되지 않으므로 보충해야 하며 특히 folic acid는 필수적이다. 지용성 비타민(비타민 A, D, E, K)도 체내 저장량이 적고 지방의 흡수가 비교적 낮아 부족하기 쉽다. 모유는 빛을 받거나 투브를 지나오면 비타민 A와 리보프라빈 농도가 감소한다. 모유은행에서는 비타민 C의 농도가 낮다. 미숙아 분유에는 다양하게 첨가하여 미숙아 분유를 먹는 동안이나 모유강화제를 사용하는 기간에는 경구로 비타민을 투여할 필요가 없으나 일반 분유로 바꾸면 하루에 1 L를 먹을 때까지 보충해 주어야 한다³⁴⁾.

4. 미숙아분유의 특징

미숙아가 자궁속에서 자라는 것과 비슷한 속도로 자랄 수 있고 체내에 축적할 수 있도록 충분한 영양을 주어야 한다. 미숙아에게는 단백질, 칼슘, 인, 비타민 등이 많이 함유된 미숙아 특수분유를

1.8 Kg¹⁰ 될 때까지는 먹이는 것이 좋다. 미숙아분유는 단백이 많이 들어 있고, whey/casein 비가 높고, calcium과 phosphorus 농도가 높으며, 유당의 함량은 낮다. Glucose polymer와 medium chain triglycerides (MCTs)가 많고 long chain triglyceride (LCTs)는 적다. 만삭아용 분유는 LCTs가 들어 있어 미숙아에게는 흡수력이 낮아 좋지 않으며 식물성 조제분유는 단백과 미네랄 함량이 적어 적당하지 않다¹⁹. 미숙아 분유에는 불포화지방산(PUFAs)이 모유보다 많이 들어 있다. 미숙아에서는 분유에 들어 있는 다량의 PUFAs와 철분 때문에 용혈성 빈혈이 잘 일어나는데 왜냐하면 인체의 가장 강력한 항산화방어 물질인 비타민 E의 요구량이 증가하기 때문이다. 다량의 PUFAs는 막지질의 과다한 과산화를 일으키므로 AAP에서는 1 gm의 linoleic acid 당 0.5 mg/dl의 tocopherol을 첨가해야 한다고 하였는데 흥미롭게도 모유에는 tocopherol의 함량이 총 지질 및 linoleic acid 양과 잘 맞는 것이 밝혀졌다. 분유에는 linoleic (18 : 2n6), linolenic (18 : 3n3) 두 가지 필수 지방산이 들어 있지만 모유와는 달리 arachidonic acid (20 : 4n6)과 같은 장쇠지방산이 거의 들어 있지 않아서 특히 미숙아에게는 요구량을 맞추어 주어야 한다. 최근에 만드는 미숙아 분유에는 MCTs가 들어 있는데 성장을 촉진한다는 근거는 없다. 오히려 미숙아에서는 다량의 MCT가 조직에 축적되어 다량의 dicarboxylic and omega-1 hydroxy fatty acid가 소변에 배출되며 미토콘드리아의 기능을 약화시킨다고 한다. 자연에 존재하는 모든 종류의 젖에는 적당한 량의 MCT가 함유되어 있으므로 특별한 배려가 필요하지 않다^{35,36}. 미숙아 분유에는 Ca과 P를 첨가하여 뼈를 튼튼하게 형성하도록 한다³⁷. oral solute load (mosm/kg water)는 CHO, protein과 전해질을 합한 삼투압을 말하는데 삼투압이 높은 분유는 위배출을 지연시켜 구토를 유발하며 장관내 수분을 증가시켜 설사를 유발한다³⁸. AAP에서는 400 mosm을 하한선으로 잡고 있지만 미숙아에서는 더 영향이 크므로 300 mosm 이상은 넘지 않는 것이 좋다. Nutramigen은 320 mosm, Pre-gestimil은 338 mosm이지만 67 kcal/100 ml 이하의

농도로 주면 좋고, 미숙아분유는 81 kcal/dl로 칼로리 농도가 높지만 전체 CHO의 대부분이 glucose polymer이기 때문에 oral solute load는 300 mosm을 넘지 않는다. renal solute load는 배설되는 질소화합물(4 mosm/g of dietary protein)과 소변의 Na, K, Cl (1 mosm/mEq)로 이루어지는데 미숙아분유는 높을 수 있다. renal solute load가 220 mosm/liter이면 우유와 비슷하고 모유의 3배 정도가 되는데 대사성 산혈증, BUN 상승, 혈청 아미노산치의 변화 등이 올 수 있다(Table 10).

5. 미숙아에게 모유를 먹이는 이유

모유는 영양상의 이득, 개체 방어, 소화관 기능, 모아 관계에서의 정신적인 이득이 있으며 위가 빨리 비워지며 sIgA, lactoferrin, lysozyme, oligosaccharide, growth factor, cellular component들이 만삭아에서 보다도 강한 방어력을 가져 미숙아에서 감염의 빈도를 낮추는 역할을 하며 지능을 좋게 한다. 모유의 장점에도 불구하고 모유수유 미숙아는 성장 속도가 느리고 충분한 영양을 받지 못한다. 수유모에 따라 양분의 함량이 각각 다르고, 모유의 수집, 저장, 투여방법에 따라 영양이 소실되며 영양소의 종류에 따라서는 함량이 부족하기 때문이다. 미숙아를 분만한 산모의 젖은 만삭아 젖에 비해 출산 후 4주 동안은 단백이 많고, 유당이 적고, MCT가 많이 함유되어 미숙아 성장에 도움을 주지만 calcium, phosphorus와 단백, 비타민 등의 함량이 미숙아의 성장과 체내 축적에는 부족하므로 모유강화제(human milk fortifier)를 주어 보충하고 항감염 작용과 소화가 잘 되는 모유의 장점을 이용하는 것이 좋다^{15,19}. 모유강화제에는 지방은 첨가되어 있지 않으며 단백, 미네랄 및 비타민이 다량 첨가되어 있다. 미숙아분유와 모유강화제를 비교해 보면 모유강화제에 칼슘과 인이 더 많이 들어 있어 지방의 흡수력에 차이가 있다는 것이다. 모유강화제에 함유된 다량의 미네랄이 지방입자와 비누를 형성하여 지방의 흡수를 방해하며, 지방으로부터 얻는 칼로리가 적어 성장속도가 느리게 된다. 그러므로 미네랄의 함량을 낮춘 모유강화제가 추천된다.

Table 10. 모유와 각 종 미숙아 분유의 성분 비교(100 ml)

	Term human milk	Preterm human milk	Similac special care (for premature)	Similac natural care (Human milk Fortifier)	Similac natural care +Mature milk	매일	남양
Calory (kcal)	68	71	81	76	76	70	66
Protein (gm)	1.0	2.2	2.2	2.2	2.0	2.0	2.3
whey/casein	60/40		60/40	100/0	65/35		
Fat (g)	4.0	3.5	4.4	4.4	4.2	3.6	3.8
%MCT/LCT			40/60		25/75		
CHO (g)	6.8	7.1	8.6	8.6	7.8	7.4	8.2
%lactose	100	100	50		72		
Minerals							
Ca (mg)	26	28	146	169	116	115	81
P (mg)	12	14	73	94	60	57	42
Mg (mg)	3.0	3.3	9.7	9.7	6.1	7.6	
Na (mEq)	0.7	2.0	1.5	1.5	1.5	1.3	1.2
K (mEq)	1.0	1.7	2.7	2.7	2.1	2.0	1.6
Cl (mEq)	1.2	2.2	1.9	1.9	1.8	1.5	1.4
Zn (μg)	530	530	1215	1500	770	765	
Cu (μg)	72	83	200	250	130	78	
Vitamins							
A (IU)	217	similar	550	1008	475	490	330
D (IU)	2.1	to	122	121	63	103.6	112.5
E (mg)	0.2	term	3.2	3.2	1.8	2.8	2.7
C (mg)	3.8	milk	30	30	17.8	28	27

출생체중 1 kg 이하, 재태기간 28주 이하의 미숙아에게 모유와 모유강화제를 함께 먹인 경우 미숙아분유를 먹이는 경우에 비해 체중증가는 18 : 22 gm/kg/d, 신장의 증가는 0.8 : 1.0 cm/week, 피부두께는 0.17 : 0.25 mm/week로 늦게 성장하지만 영양이 나쁘다고 할 수는 없으며 뼈의 석회화에도 차이가 없었고 오히려 감염증에 덜 걸리고 재원기간이 짧았다고 하였다³⁹⁾. 현재까지의 연구에 의하면 미숙아에게 가장 좋은 영양식은 모유와 모유강화제를 함께 먹이는 것이 미숙아분유를 먹이는 것보다 낫다고 한다^{40,41)}.

LP (Low Phosphorus) 분유

Calcium과 phosphorus는 2 : 1의 비율로 함유되어 있을 때 흡수률이 가장 좋다. 모유는 2.4 : 1, 우유

Table 11. 모유, 일반분유 및 LP분유의 Ca과 P 함량

	Calcium (mg/L)	Phosphorus (mg/L)	Ca/P
모유	340	140	2.4 : 1
일반조제유	1170	920	1.3 : 1
LP분유	48	11.7	4.1 : 1

는 1.3 : 1로 함유되어 있어 우유에 함유되어 있는 phosphorus의 량이 상대적으로 더 많다. 우유를 먹는 신생아가 혈중 인의 농도가 높아지지만 부갑상선의 기능이 미숙하므로 혈중 칼슘치를 신속히 상승시키지 못하여 테타니가 발생한다. 이러한 경우에 calcium과 phosphorus의 비율이 4 : 1이 되도록 조제분유에 calcium을 첨가해 주어야 한다. 이런 불편함을 해소시키기 위해 인의 함량을 낮추어 cal-

cium/phosphorus의 비를 4:1로 조절하여 만든 치료용 분유가 LP분유이다. 칼슘과 인의 농도가 정상화하면 일반 분유로 바꾸어 먹인다(Table 11).

선천성 대사 이상 질환과 특수 조제분유

1. 페닐케톤뇨증과 PKU formula

페닐케톤뇨증은 페닐알라닌을 티로신으로 가수분해하는 효소인 phenylalanine hydroxylase의 활성이 낮거나 결핍된 결과 나타나는 선천성 대사이상 질환이다. 체내에서 분해되지 못한 페닐알라닌과 그 대사물질의 혈중 농도가 증가하여 중추신경계가 비가역적으로 손상을 받는다. 되도록 빨리 진단하여 페닐알라닌을 최소량으로 제거하고 대신 티로신을 보충하여 주어야 한다. PKU-1, PKU-2 분유가 있다. PKU-1 formula에는 단백이 1.95 gm/100 ml 함유되어 3세 이하에, PKU-2 formula에는 단백이 6 gm/100 ml 함유되어 4세 이상에서 성인에 이르기까지 사용할 수 있다.

2. 요소회로 이상 질환(Urea cycle disorder)과 UCD formula

UCD 환자에게는 단백질 섭취를 제한하는 것이 제일 중요하다. 따라서 단백질을 필수 아미노산으로만 처방해야 한다. UCD formula는 비필수 아미노산도 제한하면서 아기가 정상적으로 성장발육을 할 수 있도록 영양을 조절하였다.

3. Homocystinuria와 Methionine-free formula

Homocystinuria는 cystathione synthase나 5-Methyltetrahydrofolate homocysteine methyltransferase의 결핍에 의해 발생하는 대사이상 질환이다. 환자의 혈중에 homocystine과 methionine이 상승하게 되어 지능장애를 포함한 다양한 발달 장애가 나타난다. 따라서 homocystinuria 환자에게는 methionine의 섭취를 제한하는 것이 중요하다. Methionine-free formula는 methionine을 제거하고 cystine과 taurine을 보충하여 homocystinuria 환자와 hypermethioninemia 환자를 위한 분유이다.

4. Propionic acidemia, Methylmalonic acidemia와 MPA formula

Propionyl-CoA carboxylase나 methylmalonyl-CoA mutase의 결핍에 의해 isoleucine이나 valine의 대사가 정상적으로 이루어지지 않아 propionic acid, methylmalonic acid 등이 축적되는 propionic acidemia나 methylmalonic acidemia는 발육장애를 포함한 다양한 증상을 나타낸다. 식이요법에서는 methionine과 valine을 제한하도록 한다. MPA formula는 methionine과 valine이 완전히 제거되었으며 isoleucine, threonine, glycine은 소량 첨가되어 propionic acidemia나 methylmalonic acidemia 환자를 위한 분유이다.

5. Isovaleric acidemia와 Leucine-free formula

Isovaleric acidemia는 isovaleryl-CoA dehydrogenase의 결핍에 의해 leucine 대사산물인 isovaleric acid가 3-methylcrotonic acid로 전환되지 않아 뇨중 isovaleric acid가 증가하는 선천성 대사이상 질환이다. 이 질환에서는 leucine의 섭취를 최대한으로 제한해야 한다. Leucine-free formula는 Isovaleric acidemia 환자를 위하여 leucine을 제거한 분유이다.

6. 단풍당뇨증(Maple syrup urine disease)과 BCAA-free formula

단풍당뇨증은 branched chain α -ketooacid dehydrogenase의 활성 결핍에 의해 branched chain 아미노산인 valine, isoleucine, leucine을 대사하지 못하는 질환이다. 그 결과 대사 중간 산물인 α -keto-isovaleric acid, α -keto- β -methylvaleric acid, α -ketoisocaproic acid가 혈중에 증가한다. 단풍당뇨증의 식이에서는 branched chain amino acid를 철저히 제한해야 한다.

7. Protein-free formula

Protein-free formula는 단백질 섭취를 제한하거나 특수한 아미노산을 혼합해야 하는 경우 및 열량, 미네랄이나 비타민 섭취를 높여야 하는 경우 사용

할 수 있도록 조제되었다. Vitamin B₁₂ independent methylmalonic aciduria, Propionic aciduria, Hyperlysinemia, Arginemia, Urea cycle disorder 등에 사용할 수 있다.

기타 특수 조제분유

고단백, 고칼로리, 저나트륨 특수 조제분유 등은 현재 우리 나라에서 시판되고 있지 않다.

참 고 문 헌

- 1) American Academy of Pediatrics, Committee on nutrition. Soy protein-based formulas: Recommendations for use in infant feeding. *Pediatrics* 1998;101:148-53.
- 2) Klish WJ. Special infant formula. *Pediatr Rev* 1990; 12:66-2.
- 3) Erdman JW Jr, Fordyce EJ. Soy products and human diet. *Am J Clin Nutr* 1989;49:725-37.
- 4) Liener IE. Implications of antinutritional components in soybean foods. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1994;34: 31-67.
- 5) Koo WWK, Kaplan LA. Aluminum and bone disorders with specific reference to aluminum contamination of infant nutrients. *J Am Coll Nutr* 1988;7:199-214.
- 6) Brown KH. Dietary management of acute diarrheal disease: contemporary scientific issues. *J Nutr* 1994; 124(suppl 8):1455s-60s.
- 7) Brown KH, Lake AM. Appropriate use of human and non-human milk for the dietary management of children with diarrhea. *J Diarrheal Dis Res* 1991;9:168-85.
- 8) Haffejee IE. Cow's milk-based formula, human milk, and soya feeds in acute infantile diarrhea: a therapeutic trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:193-8.
- 9) Chandrasekaran R, Kumar V, Walia BNS. Carbohydrate intolerance in infants with acute diarrhea and its complications. *Acta Pediatr Scand* 1975;64:483-8.
- 10) Townley RRW, Khao KT, Shwachman H. Quantitative assay of disaccharidase activities of small intestinal mucosal biopsy specimens in infancy and childhood. *Pediatrics* 1965;36:911-21.
- 11) Klish WJ. Special infant formula. *Pediatr Rev* 1990; 12:66-2.
- 12) Nutritional Commission of German Pediatric Society. Infant formula on the basis of partially hydrolyzed protein which is used for prevention of atopic disease. *Montsschrift Kinderheilkunde Band* 1995;143:317-9.
- 13) Singh B, Lee KC, Fraga E, Wilkinson A, Wong M, Barto MA. Minimum peptide sequences necessary for priming and triggering of humoral and cell-mediated immune responses in mice: Use of synthetic peptide antigens of defined structure. *J Immunol* 1980;124: 1336-43.
- 14) Roy C, Silverman A, Alagille D. Pediatric clinical gastroenterology. 4th ed. St. Louis: Mosby, 1995; 388-400.
- 15) Wyllie R, Hyams JS. Pediatric gastrointestinal disease. Philadelphia: WB Saunders Co, 1993;64-73.
- 16) Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkin JB. Pediatric gastrointestinal disease. St. Louis: Mosby, 1996;103-26.
- 17) Klish WJ. Special infant formula. *Pediatr Rev* 1990; 12:66-2.
- 18) Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkin JB. Pediatric gastrointestinal disease. St. Louis: Mosby, 1996;83-95.
- 19) Romero R, Kleinman RE. Feeding the very low birth weight infant. *Pediatr Rev* 1993;14:123-32.
- 20) Hamosh M, Bitman J, Liao JH, Mehta NR, Buczek RJ, Wood DL, et al. Gastric lipolysis and fat absorption in preterm infants: Effect of medium chain triglycerides or long chain triglycerides-containing formula. *Pediatrics* 1989;83:86-92.
- 21) Lucas A, Bloom R, Aynsley-Green A. Gut hormones and "minimal enteral feeding". *Acta Pediatr Scand* 1986;75:719-23.
- 22) Berseth CL. Effect of early feeding on maturation of the preterm infant's small intestine. *J Pediatr* 1992; 120:947-53.
- 23) Moro GE, Minoli I, Fuconis F, Clementi M, Raiha NC. Growth and metabolic responses in low-birth-weight infants fed human milk fortified with human milk protein or with a bovine milk protein preparation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;13:150-4.
- 24) Greer FR, McCormick A, Loker J. Changes in fat concentration of human milk during delivery by intermittent bolus and continuous mechanical pump infusion. *J Pediatr* 1984;105:745-9.

- 25) Crawford MA. The role of essential fatty acids in neural development:implications for perinatal nutrition. *Am J Clin Nutr* 1993;57:703s-10s.
- 26) Walker WA, Watkins JB. Nutrition in Pediatrics. London B.C. Decker Inc. Publisher, 1997;392-412.
- 27) Atkinson SA, Bryan MH, Anderson GH. Human milk feeding in premature infants: protein, fat and carbohydrate balances in the first two weeks of life. *J Pediatr* 1981;99:617-24.
- 28) Schanler RJ. Calcium and phosphorus absorption and retention in premature infants. *Excerpta Med* 1991; 2:24-36.
- 29) Schanler RJ, Garza C. Improved mineral balance in very low birth weight infants fed fortified human milk. *J Pediatr* 1988;112:452-6.
- 30) Schanler RJ, Rifka M. Calcium, phosphorus, and magnesium needs for low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand* 1994;405(suppl):111-6.
- 31) Sievers E, Oldigs H-D, Dorner K, Schaub J. Longitudinal zinc balance in breast-fed and formula-fed infants. *Acta Paediatr* 1992;81:1-6.
- 32) Tyrala EE. Zinc and copper balances in preterm infants. *Pediatrics* 1986;77:513-7.
- 33) Lundstrom U, Siimes MA, Dallman PR. At what age does iron supplementation become necessary in low-birth-weight infants? *J Pediatr* 1977;91:878-83.
- 34) American Academy of Pediatrics, Committee on nutrition. Vitamin and mineral supplement needs in normal children in the United States. *Pediatrics* 1980;66:1015-21.
- 35) Jansson L, Akesson B, Holmberg L. Vitamin E and fatty acid composition of human milk. *Am J Clin Nutr* 1981;34:8-13.
- 36) Sarda P, Legape G, Roy CC, Chessex P. Storage of medium chain triglycerides in adipose tissue of orally-fed infants. *Am J Clin Nutr* 1987;45:399-405.
- 37) Atkinson SA, Chappel JE, Clandinn T. Calcium supplementation of mother's milk for low birth weight infants:problems related to absorption and excretion. *Nutr Res* 1987;7:813-23.
- 38) Eastham EJ, Walker WA. Adverse effects of milk formula ingestion on gastrointestinal tract: An update. *Gastroenterology* 1979;76:365-74.
- 39) Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Growth of premature infants fed fortified human milk. *Pediatr Res* 1997;41:240A(abst.).
- 40) Wauben IP, Atkinson SA, Grad TL, Shah JK, Paes B. Moderate nutrient supplementation of mother's milk for preterm infants supports adequate bone mass and short term growth:a randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1998;67:465-72.
- 41) Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Fortified human milk improves the health of the premature infant. *Pediatr Res* 1996;40:551.