Original Article

극소 저체중 신생아의 예제제 정맥영양수액 공급에 의한 임상적 효과 평가

성지현^a, 임나리^a, 전은용^a, 이후경^a, 성세인^b, 민명숙^{a†}
삼성서울병원 약제부^a, 삼성서울병원 소아청소년과^b

Clinical Efficacy of Starter Parenteral Nutrition in Very Low Birth Weight Infants

Jee Hyun Sung^a, Na Ri Lim^a, Eun Yong Jeon^a, Hu Kyoung Lee^a, Se In Sung^b and Myung Sook Min^{a†}

*Department of Pharmaceutical Services, Samsung Medical Center,
81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul, 06351, Republic of Korea^a*

*Department of Pediatrics, Samsung Medical Center,
81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul, 06351, Republic of Korea^b*

Background : Preterm infants including very low birth weight infants (VLBWIs) and extremely low birth weight infants (ELBWIs) have high rates of protein turnover and low nutrient reserves. Therefore, parenteral nutrition (PN) should be initiated within 24 hours after birth if it is anticipated that they will be unable to tolerate enteral feeding for more than 2 to 3 days. However, in our institution, in cases of babies born on holidays and weekends, it is difficult to supply individualized PN including amino acids. So we supply starter PN (SPN) every Saturday and holiday, for use in case of emergency. We intended to evaluate the clinical efficacy of SPN on short-term growth and nutritional supply, especially for preterm infants.

Methods : We retrospectively reviewed the medical records of preterm infants with a birth weight of less than 1,500 g who were born and admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) of the Samsung Medical Center between March 2015 and May 2020. The patients were categorized into two groups according to whether they received SPN or not. We compared per-

투고일자 2021.7.12; 심사완료일자 2021.8.16; 게재확정일자 2021.9.28

†교신저자 민명숙 Tel:02-3410-3370 E-mail:msook.min@samsung.com

inatal characteristics, nutrition supply, anthropometric measurements, and laboratory findings between the two groups.

Results : Of the 82 patients, 40 infants were in the SPN group. Gestational age ($p<0.001$) and one minute Apgar score ($p<0.001$), and calories supplied over the first two weeks were lower in the SPN group ($p=0.014$). However, the rate of weight gain was higher in the SPN group ($p=0.007$). Most laboratory test results were significantly different between the two groups.

Conclusion : SPN can improve the short-term growth of preterm infants. Lower gestational age seems to be the cause of relatively high values of laboratory test results including BUN and blood glucose as well as low caloric intake in the SPN group.

[Key words] Parenteral nutrition, Neonatal intensive care, Preterm, Starter parenteral nutrition, Very low birth weight infant

신생아 집중치료의 발달로 출생 체중 1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아(very low birth weight infants, VLBWIs)와 1,000 g 미만의 초극소 저체중 출생아(extremely low birth weight infants, ELBWIs)를 포함한 미숙아의 생존율이 증가하면서 더 작고 어린 신생아에 최적화된 영양 공급에 대한 중요성이 강조되고 있다. 미숙아가 출생하는 시점은 자궁 내에서 신경 발달과 단백 축적이 활발한 시기이나, 체내 영양소 저장량은 적다는 특징을 가지기 때문에 출생 후 적극적인 영양 공급이 필수적이다. 신생아 출생 초기에는 단백 분해 속도도 높기 때문에 외부에서 적절한 단백질 및 열량 공급을 하지 못할 경우 음의 질소 평형에 빠지게 된다.^{1),2)} 이는 자궁 내 태아와 유사한 성장을 목표로 하는 따라잡기 성장(catch up growth)을 늦출 수 있을 뿐만 아니라 단기적 질환의 이환과 장기적인 신경 발달에 부정적인 영향을 미치게 된다.³⁾⁻⁵⁾ 미숙아들은 출생 초기 위장관 기능이 미숙하고 운동성이 감소되어 있어 장관 영양을 진행하는데 어려움이 있다.⁵⁾ 때문에 장관으로의 충분한 영양 공급이 불가능한 신생아의 경우 출생 24시간 이내에 정맥영양(parenteral nutrition, PN) 공급을 시작할 것을 권고하고 있다.⁶⁾ 특히 단백 분해 속도는 재태주령(gestational age)과 반비례하기 때문에 재태주령이 낮은 미숙아는 초기 아미노산 공급을 통하여 단백 합성을 증가시키는 것

이 필요하다.^{2),3),7)-9)} 선행 연구에 따르면 출생 초기 미숙아에서 포도당을 단독으로 투여한 군과 포도당, 아미노산을 함께 투여한 군을 비교하였을 때 아미노산을 포함하여 투여한 군에서 단기간 성장 및 신경 발달에 이점이 있었다.¹⁰⁾⁻¹²⁾ 정맥영양으로 아미노산은 출생 당일 최소 1일 체중당 1.5 g로 시작하여 1일 체중당 2.5-3.5 g까지 공급하는 것이 권고된다.^{3),6)}

토요일이나 공휴일에 출생한 신생아의 경우 출생 직후 개별화된 정맥영양을 시작하는 것이 어렵기 때문에 아미노산이 포함된 정맥영양 공급이 가능할 때까지 포도당 수액을 단독으로 투여하거나 지방 유제를 함께 투여하는 것이 일반적이다. 이러한 문제를 해결하기 위해 삼성서울병원 신생아 중환자실에서는 2015년부터 현재까지 토요일 또는 공휴일에 출생한 신생아들에게 정맥영양 투여가 필요한 경우, 출생 24시간 이내에 사용할 수 있도록 예제제 PN (통상적으로 'Starter PN', 'Vanilla PN' 등으로 명명,¹³⁾ 이하 SPN)을 공급하고 있다. SPN은 미숙아를 포함한 신생아의 영양 권장량 범위 내에서 설정된 표준 조성으로 조제하여 가급적 빠른 시간 내에 3대 대량영양소(macronutrient)의 영양 지원이 이루어지도록 할 수 있다. 이에 본 연구는 미숙아에서 출생 초기 SPN 공급이 단기적인 측면에서의 영양 공급 및 성장에 미치는 영향에 대하여 평가하고자 하였다.

연구방법

1. 선정기준 및 제외기준

2015년 3월부터 2020년 5월까지 토요일 또는 공휴일에 삼성서울병원에서 출생하여 신생아 중환자실에 입원한 환아들을 대상으로 하였다. 출생 체중이 작거나 재태주령이 낮을수록 단백 분해 속도가 빠르고 장관을 통한 영양 공급이 어렵기 때문에 정맥영양에 대한 의존도가 높은 것을 고려하여,¹⁴⁾ 출생 체중 1,500 g 미만이면 재태주령 37주 미만인 미숙아에 한하여 선정하였다. 제외기준은 출생 당일부터 개별화된 정맥영양을 시작한 경우, 출생 후 3일 이내 정맥영양을 시작하지 않은 경우, 출생 후 14일 이내 총 정맥영양 투여 기간이 3일 미만인 경우, 출생 후 14일 이내 사망한 경우, 개인정보 열람에 동의하지 않은 경우이다.

2. 자료수집

연구 대상의 전자의무기록을 후향적으로 검토하여 환아와 산모의 기본 정보, 환아의 영양 상태 및 영양 공급 정보를 수집하였다. 환아의 기본 정보로는 재태주령, 성별, 1분 및 5분 아파가 점수, 부당 경량아 여부, 출생 시 신체 계측치를 조사하였고 산모의 기본 정보로는 분만 방식, 산전 스테로이드 사용 여부, 병리학적 용모양막염, 조기 양막 파수(premature rupture of membranes, PROM) 여부를 조사하였다.

영양 공급 관련 정보로 출생 후 나이(postnatal day, PNA) 3일, 7일, 14일의 정맥영양, 경장영양 또는 경구섭취로 공급된 1일 체중당 포도당, 아미노산, 지질 및 열량 공급량을 조사하였다. 영양 공급량은 실제로 들어간 경구/경관 급식량 및 비경구 투여량에 해당 영양액 또는 TPN 조성을 반영하여 산출하였다. 환아의 성장을 평가하기 위해 출생 후 14일 간 체중, 두위, 길이를 수집하여 출생 당시 신체 계측치 대비 변화율, 최대 체중 감소율, 출생 체중까지 회복되는데 걸린 일수를 수집하였다. 또한 영양 공급에 대한 내성(tolerance)을 확인하기 위해 출생 후 14일 간 혈중요소질소(blood urea nitrogen, BUN), 혈

청 크레아티닌(serum creatinine, SCr), 혈청 트라이글리세라이드(serum triglyceride, TG), 알부민(albumin, Alb), 혈당(blood glucose, Glc) 및 인슐린 사용 여부를 수집하였다. 혈중요소질소는 단백질과 아미노산 공급 시 대표적인 모니터링 지표로 활용되나 출생 직후 높은 단백 분해 속도의 영향을 받을 수 있으며, 혈청 크레아티닌은 모체의 혈청 농도의 영향을 받기 때문에 0일부터 7일까지와 8일부터 14일까지로 기간을 나누어 평균을 산출하였다. 그 외 혈액학적 검사 결과는 PNA 0일부터 14일까지의 평균으로 계산하였다. 본원 신생아 중환자실에서는 혈당이 300 mg/dL 이상일 때 속효성 인슐린을 정맥내 주사하며, 인슐린 투여 시에도 반복적으로 고혈당이 나타나는 경우 인슐린 지속정맥주입을 고려한다.

3. 통계 분석

연구 대상을 SPN 투여 여부로 나누어 두 군을 비교하였다. 범주형 변수에 대해서는 chi-square test를, 연속형 변수에 대해서는 독립표본 t-test 또는 Mann-Whitney test를 적용하였다. 교란변수의 영향을 통제하기 위해 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis) 및 다중 선형 회귀분석(multiple linear regression)을 시행하였다. $p < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였고, 통계 프로그램은 IBM SPSS statistics version 25 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 사용하였다.

4. 연구대상자 보호

본 연구는 연구 대상자의 안전 보호에 관한 대책 등을 포함한 연구 계획을 삼성서울병원 기관윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)로부터 승인받았으며(IRB number: SMC 2020-07-045), 후향적, 비중재적 관찰 연구로 연구 대상자 동의는 면제되었다.

연구결과

1. 연구 대상의 일반적 특성

Fig. 1 Flow chart of study population

Table 1 Clinical characteristics of the study population

항목	총 연구대상자 (n=82)	SPN 투여군 (n=40)	SPN 미투여군 (n=42)	P-value
재태주령(주)	27.0±2.7	25.6±2.3	28.4±2.3	<0.001
남성, n(%)	41 (50.0%)	20 (50.0%)	21 (50.0%)	1.000
1분 아프가 점수	5.5 (4-7)	5 (3-5.3)	6 (5.3-8)	<0.001
5분 아프가 점수	8 (7-9)	8 (6-8)	8 (8-9)	0.001
부당경량아, n(%)	22 (26.8%)	11 (27.5%)	11 (26.2%)	0.894
제왕절개	68 (82.9%)	30 (75.0%)	38 (90.5%)	0.063
산전 스테로이드	78 (95.1%)	38 (95.0%)	40 (95.2%)	0.960
용모양막염	35 (42.7%)	21 (52.5%)	14 (33.3%)	0.079
PROM*	33 (40.2%)	17 (42.5%)	16 (38.1%)	0.684
출생 체중(kg)	0.88 (0.66-1.16)	0.71 (0.57-0.86)	1.05 (0.88-1.24)	<0.001
출생 신장(cm)	34.3±3.5	32.5±3.0	35.6±3.3	<0.001
출생 두위(cm)	24.5 (21.0-26.3)	22.5 (20.7-24.0)	26.0 (25.0-27.5)	<0.001

Values are expressed as mean ± standard deviation or median (interquartile range).

*PROM: premature rupture of membranes.

대상 환자 기준에 포함된 환자 총 165명 중 제외기준에 해당하는 83명을 제외한 총 82명을 본 연구의 대상으로 하였으며 이 중 SPN 투여군은 40명, 미투

여군은 42명이었다(Fig. 1). 연구 대상의 기본 정보 및 임상적 특성은 다음과 같다(Table 1). 평균 재태주령은 27.0주, 1분 아프가 점수의 중앙값은 5.5점

Table 2 The composition of the parenteral nutrition on the first day of life

영양소	SPN 투여군	SPN 미투여군
포도당(g/kg/d)	7.5	7.5
아미노산(g/kg/d)	1.5 or 3*	0
지질(g/kg/d)	0-1	0-1

*3 g/kg/d: 2015년 3월-2019년 9월, 1.5 g/kg/d: 2019년 10월-2020년 5월

Table 3 Comparison of nutrition supply

항목		SPN 투여군 (n=40)	SPN 미투여군 (n=42)	P-value
포도당(g/kg/d)	PNA*3	9.9 (7.7-15.9)	11.9 (7.4-15.5)	0.002
	PNA7	13.3 (8.4-18.6)	14.9 (9.1-19.2)	0.024
	PNA14	13.9±2.5	14.2±3.0	0.630
아미노산(g/kg/d)	PNA3	3.0±0.7	3.0±0.8	0.761
	PNA7	3.2±0.8	3.4±0.7	0.262
	PNA14	3.0±0.7	3.3±0.6	0.047
지질(g/kg/d)	PNA3	2.5±0.9	2.8±0.9	0.093
	PNA7	3.3±1.2	3.5±1.1	0.504
	PNA14	3.5±1.6	4.1±1.5	0.106
열량(kcal/kg/d)	PNA3	71.7±14.9	79.9±16.4	0.021
	PNA7	92.3±18.2	98.8±16.5	0.090
	PNA14	94.0±15.7	102.4±14.7	0.014

Values are expressed as mean ± standard deviation or median (interquartile range)

* PNA: postnatal day

이었으며, 출생 체중 중앙값은 880 g이었다. 평균 재태주령은 SPN 투여군에서 유의하게 낮았으며 ($p<0.001$), 1분 아프가 점수($p<0.001$) 및 5분 아프가 점수($p=0.001$)도 두 군간 유의한 차이를 보였다. 출생 당시 체중, 신장, 두위 모두 SPN 투여군에서 유의하게 낮았다($p<0.001$).

2. 출생 당일 정맥영양 조성 비교

연구 대상 환자 모두 출생 당일부터 포도당 1일 체중당 7.5 g, 지질 1일 체중당 0~1 g을 정맥으로 공

급받았다(Table 2). SPN 투여군은 1일 체중당 3 g (34명) 또는 1일 체중당 1.5 g (6명)의 아미노산을 정맥으로 공급받았으나, SPN 미투여군은 출생 당일 아미노산을 공급받지 못했다. 연구 대상 모두 출생 3일 내에 개별화된 TPN 공급을 시작하였다.

3. SPN 투여 여부에 따른 임상적 결과

출생 후 나이 3일, 7일, 14일의 1일 체중당 영양 공급량을 조사하여 두 군을 비교하였다. 출생 후 나이 3일의 1일 체중당 포도당($p=0.002$) 및 열량 공

Table 4 Comparison of the growth rate within the first two weeks after birth

항목		SPN 투여군 (n=40)	SPN 미투여군 (n=42)	P-value
체중	출생 후 7일 간 증가율(%)	-1.6±7.6	-3.1±4.9	0.313
	출생 후 14일 간 증가율(%)	12.2±11.3	6.1±8.4	0.007
	최대 체중 감소율(%)	8.1±5.6	9.0±5.2	0.453
	출생 체중 회복까지 걸린 시간(일)	7 (4-10.3)	9 (7-12.8)	0.157
신장	출생 후 14일 간 증가율(%)	1.5 (0-3.1)	2.5 (0-4.2)	0.250
두위	출생 후 14일 간 증가율(%)	1.0±2.7	-0.1±3.1	0.090

체중 증가율=[(체중 - 출생 체중)/출생 체중] × 100, 신장 및 두위 증가율 동일

Values are expressed as mean ± standard deviation or median (interquartile range)

Fig. 2 Comparison of the rate of weight change within the first two weeks after birth

급량($p=0.021$)은 SPN 투여군에서 유의하게 적었으며, 출생 후 나이 14일의 1일 체중당 아미노산($p=0.047$) 및 열량 공급량($p=0.014$)도 SPN 투여군에서 유의하게 적었다(Table 3). 두 군간 1일 체중당 지질 공급량은 유의한 차이가 없었다.

두 군간 출생 당시 대비 신체 계속치 변화율, 최대 체중 감소율, 출생 체중까지 회복되는데 걸린 일수를 비교하였다(Table 4)(Fig. 2). 출생 후 14일 간 체중 증가율은 SPN 투여군이 미투여군에 비해 유의하게 높았다($p=0.007$). 출생 후 7일 간 체중 증가율 또한 SPN 투여군에서 더 높았으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.313$). 최대 체중 감소율($p=0.453$) 및 출생 체중 회복까지 걸린 시간

($p=0.157$)도 SPN 투여군에서 더 낮았으나 유의한 차이를 보이지 않았다. 출생 후 14일 간 신장($p=0.250$) 및 두위 증가율($p=0.090$)도 두 군 간에 유의한 차이가 없었다.

출생 후 나이 14일까지 두 군간 혈액학적 검사값의 평균을 비교한 결과는 다음과 같다(Table 5). 평균 혈중요소질소는 출생 후 0~7일($p<0.001$), 출생 후 8~14일($p=0.001$) 모두 SPN 투여군에서 높았다. 평균 혈청 크레아티닌도 출생 후 0~7일($p=0.001$), 출생 후 8~14일($p=0.028$) 모두 SPN 투여군에서 높았다. 출생 후 14일 간 평균 혈청 트라이글리세라이드($p=0.005$) 및 혈당($p<0.001$)도 SPN 투여군이 더 높았다. 알부민은 SPN 투여군에서 더 낮았으

Table 5 Comparison of laboratory data and insulin administration

검사 항목		SPN 투여군 (n=40)	SPN 미투여군 (n=42)	P-value
BUN (mg/dL)	출생 후 0-7일	22.8 (10.0-47.6)	14.6 (4.5-38.1)	<0.001
	출생 후 8-14일	30.8 (4.0-67.1)	17.7 (5.7-50.8)	0.001
SCr (mg/dL)	출생 후 0-7일	0.81 (0.36-2.13)	0.65 (0.33-1.64)	0.001
	출생 후 8-14일	1.13 (0.38-3.49)	0.82 (0.45-1.63)	0.028
TG (mg/dL)	출생 후 0-14일	132.5 (42.0-251.5)	94.0 (41.0-218.5)	0.005
Alb (mg/dL)	출생 후 0-14일	3.0±0.4	3.1±0.3	0.016
Glc (mg/dL)	출생 후 0-14일	233.8 (74.4-335.7)	130.2 (67.7-283.1)	<0.001
출생 후 14일 이내 인슐린 투여		23 (57.5%)	11 (26.2%)	0.004

Values are expressed as mean±standard deviation or median (interquartile range)

Table 6 Multiple regression analysis

변수	재태주령			1분 아프가			SPN		
	Beta*	CI†	P-value	Beta	CI	P-value	Beta	CI	P-value
PNA 0-14 체중증가율	-0.10	-1.37 - 0.61	0.444	0.02	-1.22 - 1.48	0.852	0.26	-0.29 - 10.80	0.063
PNA 3 열량	0.33	0.47 - 3.46	0.011	0.07	-1.48 - 2.61	0.583	-0.05	-9.98 - 6.82	0.710
PNA 14 열량	0.49	1.51 - 4.22	<0.001	0.09	-1.09 - 2.61	0.417	0.03	-6.57 - 8.66	0.785
PNA 0-7 평균 BUN*	-0.39	-0.11 - -0.04	<0.001	-0.18	-0.10 - 0.01	0.084	0.24	0.02 - 0.46	0.032*
PNA 8-14 평균 BUN [§]	-0.49	-0.37 - -0.13	<0.001	-0.05	-0.20 - 0.13	0.645	0.08	-0.43 - 0.87	0.508
PNA 0-7 평균 SCr*	-0.19	-0.06 - 0.01	0.146	-0.05	-0.06 - 0.04	0.700	0.19	-0.06 - 0.33	0.172
PNA 8-14 평균 SCr*	-0.79	-0.17 - -0.10	<0.001	0.07	-0.03 - 0.06	0.460	-0.09	-0.26 - 0.10	0.391
PNA 0-14 평균 TG*	-0.15	-0.07 - 0.02	0.249	-0.13	-0.09 - 0.03	0.299	0.17	-0.09 - 0.40	0.221
PNA 0-14 평균 Alb	0.72	0.07 - 0.12	<0.001	-0.10	-0.06 - 0.02	0.310	0.04	-0.12 - 0.19	0.640
PNA 0-14 평균 Glc*	-0.68	-0.14 - -0.08	<0.001	-0.21	-0.09 - -0.01	0.016	-0.05	-0.12 - 0.20	0.624

*Beta: standardized beta coefficient

†CI: Confidence interval

*log10x multiple regression analysis

§x2 multiple regression analysis

Table 7 Logistic regression analysis

변수	OR* (95 % CI†)	P-value
재태주령	0.537 (0.391-0.738)	<0.001
1분 아프가 점수	0.940 (0.675-1.309)	0.714
SPN		
Yes	0.898 (0.245-3.295)	0.871
No	1 [Reference]	

*OR: Odds ratio

†CI: Confidence interval

며($p=0.016$), 출생 후 14일 이내 인슐린 치료를 받은 환아 수는 SPN 투여군이 미투여군보다 유의하게 많았다($p=0.004$).

재태주령이 낮을수록 단백질 전환(protein turnover)이 빠르고 혈당 조절 능력이 부족하여 임상 현장에서 초기 정맥영양 지원 시 공급량을 점진적으로 늘린다는 점을 고려하여 연구 대상의 기본적 특성에서 유의한 차이를 보인 재태주령 및 1분 아프가 점수로 보정하여 다중 선형 회귀분석을 실시하였다(Table 6). 체중 증가율, 혈액학적 검사, 영양 공급량에 영향을 미치는 인자에 대해 선형 회귀분석을 시행한 결과, 출생 후 14일 간 체중 증가율, 출생 후 출생 후 0일부터 7일까지의 평균 혈청 크레아티닌, 출생 후 14일 간 평균 혈청 트라이글리세라이드를 제외한 항목에서 낮은 재태주령과 연관성이 있는 것으로 나타났다. 또한 재태주령이나 아프가 점수가 출생 후 14일 이내 인슐린 투여 여부에 영향을 미쳤을 가능성을 고려하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과, 인슐린 치료와 낮은 재태주령 간에 연관성이 있음을 확인하였다($p<0.001$)(Table 7).

고찰

신생아에서 정맥영양 초기 공급의 중요성은 여러 가이드라인에서 제시되고 있다. 유럽소아소화기영양학회(European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN)와 유럽정맥경장영양학회(European Society for Parenteral, Enteral Nutrition

and Metabolism, ESPEN)에서 공동으로 발표한 소아 정맥영양 가이드라인에서는 미숙아에서 장관영양 불내성이 예측되는 경우 생후 초기부터 가능한 빨리 정맥영양 공급을 시작할 것을 권고하며 아미노산은 1일 체중당 최소 1.5 g 이상 공급할 것을 권장하고 있다.^{3),15)} 미국정맥경장영양학회(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN) 가이드라인에서는 2~3일 이상 경구 및 경장으로 충분한 영양 공급이 어려운 신생아에게 생후 24시간 이내 정맥영양을 시작할 것을 권고하며, 아미노산을 조기에 공급할 경우 고혈당 위험을 감소시키고 질소 평형을 개선시킬 수 있다는 이점을 제시하였다.⁶⁾ 선행 연구 중 Poindexter 등은 출생 후 5일 전후로 1일 체중당 3 g의 아미노산 섭취에 도달했는지 여부에 따라 적극적 증량군과 점진적 증량군으로 나누어 연구를 시행하였다. 월경 후 연령(postmenstrual age) 36주의 신체 계측치를 비교하였을 때 조기에 아미노산을 적극적으로 증량한 그룹에서 성장에 이점이 있었지만 교정 나이 18개월에서는 유의한 차이를 나타내지 않았다.¹⁰⁾ Chris HP 등은 재태주령 32주 미만이면서 1,500 g 이하의 미숙아를 대상으로 한 연구에서 출생 직후 포도당과 아미노산 공급을 시작한 군과 포도당만 공급한 군을 비교하였을 때, 아미노산을 함께 공급 받은 남아에서 교정 나이 2세의 신경 발달 지수에 이점이 있었다고 보고하였다.¹²⁾ 하지만 선행 연구에서는 초기 영양 공급의 기준을 목표 영양 도달 시점으로 계산하거나, 당일 공급 시작 유무로 판단하였기 때문에, 출생 직후의 즉각적인 총 영양 공급에 대한 효과를 평가할 수 없다는

한계가 있다. 이에 본 연구는 출생 직후의 SPN 투여를 통한 총 정맥영양 투여가 단기적인 영양 공급 및 성장에 미치는 영향을 평가하였다.

연구 대상의 일반적인 특성을 보면 재태주령 및 출생 시 체중, 신장, 두위 모두 SPN 투여군에서 유의하게 작았으며 1분, 5분 아프가 점수 또한 유의하게 낮았다. 이를 통해 SPN 투여군이 SPN 미투여군보다 미숙하고 중증도도 더 높다는 것을 알 수 있다. 이는 토요일 또는 공휴일에 출생한 환자의 수가 준비된 SPN 개수보다 많은 경우 중증도가 더 높은 환자에게 우선적으로 SPN을 투여했던 것이 영향을 미쳤을 것으로 추측된다.

본 연구는 출생 후 7일 및 14일 간의 체중 증가율을 초기 성장 지표로 설정하였다. 출생 후 14일 간의 체중 증가율을 비교하였을 때 SPN 투여군이 12.2%로 미투여군의 8.4%보다 유의하게 높았다. SPN 투여군의 재태주령 및 출생 시 체중이 더 작았음에도 불구하고 체중 증가율이 높게 나타난 점으로 보아 SPN을 공급하는 것이 극소 저체중 신생아의 단기간 성장에 효과가 있는 것으로 생각된다. 신생아는 생후 첫 3~4일 동안 세포외액의 배출로 인하여 체중이 감소하는 생리적 체중 감소(physiological weight loss) 기간을 거치는데, 재태주령 및 출생 시 체중이 낮을수록 체중 감소 기간 및 출생 시 체중으로 회복하는데 걸린 기간이 길고, 체중 감소율이 증가하는 경향을 보인다.¹⁶⁾ 본 연구에서 두 군간 최대 체중 감소율 및 출생 시 체중으로 회복하는데 걸린 기간에 유의한 차이를 보이지 않았던 것 또한 SPN 투여가 단기간 성장에 영향을 미쳤기 때문인 것으로 생각된다. 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 출생 후 7일 간 체중 증가율, 출생 후 14일 간 신장 및 두위 증가율도 SPN 투여군에서 높았다는 점도 참고할 수 있다.

포도당, 아미노산, 지질 및 열량 공급량은 SPN 투여군에서 미투여군보다 낮게 나타났는데, 이는 낮은 재태주령이 교란변수로 작용했을 가능성을 배제할 수 없다. 선형 회귀분석 결과에서도 낮은 재태주령과 연관성이 있는 항목들이 다수 있음을 확인하였다. 출생 후 모체로부터 영양 공급이 중단된 미숙아, 특히 재태주령 대비 출생 체중이 작은 자궁내 성장 지연아에게 생후 초기부터 빠른 속도로 영양을 증량할 경우 세포의 동화작용을 촉진시켜 저칼륨혈증, 저인산혈증 및

고칼슘혈증 등 영양재개증후군과 유사한 임상 양상이 나타날 위험이 크다.¹⁷⁾⁻¹⁹⁾ 때문에 임상 현장에서 재태주령이 낮고 재태주령 대비 출생 체중이 작은 신생아에게 정맥영양 공급 시 출생 첫 수 주 간 점진적으로 증량한다는 점을 고려해야 한다.

영양 공급량과 마찬가지로 혈액학적 검사에도 낮은 재태주령이 영향을 미쳤을 것이라 생각된다. 아미노산 공급의 모니터링 지표로 BUN이 주로 이용된다. 하지만 Erick Ridout MD 등의 연구에서는 출생 체중이 1,250 g 미만인 신생아에서 아미노산 공급량과 BUN 사이에 직접적인 상관관계를 보이지 않았다. 또한 태아에서의 높은 단백 분해 속도와 단백질 전환을 고려했을 때, 재태주령이 낮은 신생아에서 초기의 높은 BUN은 공급된 아미노산이 에너지원으로 적절하게 활용되었음을 반영하는 것일 수 있다고 제시하였다.²⁰⁾ 또한 BUN은 체액 상태, 신기능의 영향을 받을 수 있기 때문에 본 연구결과를 해석할 때 이를 고려할 필요가 있다.

아미노산 초기 공급 시 내인성 인슐린의 분비를 활성화시켜 혈당 조절에 도움을 줄 수 있다는 선행 연구를 바탕으로 SPN 투여에 따른 혈당 조절에의 이점을 기대하였으나,^{4),21)} SPN 투여군에서 출생 후 14일간 평균 혈당이 더 높았으며, 인슐린 치료를 받은 환자의 수도 더 많았다. 미숙아일수록 혈당 조절 능력이 떨어져 고혈당이 흔하게 발생한다는 점을 고려할 때 낮은 재태주령의 영향을 받았을 것으로 생각된다.²²⁾⁻²⁴⁾

본 연구는 몇 가지 한계점이 있다. 첫째, 단일 기관 연구로 대상 환자 수가 적었다. 또한 후향적으로 진행되었다는 점에서 비롯한 한계점이 존재한다. 연구 대상의 기저 특성을 비교하였을 때 두 군 간 재태주령, 아프가 점수 및 출생 시 신체 계측치에 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 또한 출생 후 14일 간 혈액학적 검사가 일정하게 수행되지 못했기 때문에 정확한 통계적 분석이 어려웠다.

본 연구는 인슐린 치료 여부 비교 시 출산 후 스테로이드 투여가 고혈당 발생에 미친 영향을 고려하지 않았으며 SPN 투여군에서 SPN 조성이 동일하지 못하였다는 제한점이 있다. SPN 투여군 40명 중 2015년 3월부터 2019년 9월에 출생한 환자 34명은 1일 체중당 3 g의 아미노산을 공급받았고, 2019년 10월부터 2020년 5월에 출생한 환자 6명은 1일 체중당

1.5 g의 아미노산을 공급받았다. 과거에는 미숙아의 초기 고용량 아미노산 투여가 단백 합성 및 따라잡기 성장에 도움이 된다는 연구 결과에 근거하여 1일 체중당 3 g의 아미노산이 포함된 SPN을 사용했다.^{3), 21)} 그러나 출생 초기 미숙아에서 영양소를 급격하게 증량하여 공급할 경우 영양재개증후군과 유사한 증상이 발생할 위험이 크다는 연구를 바탕으로,^{17), 18), 25)} 현재 삼성서울병원에서는 1일 체중당 1.5 g의 아미노산이 포함된 SPN을 사용하고 있다. 연구 대상 환자를 확보하기 위하여 두 경우 모두 SPN 투여군에 포함하였으나, 추후 동일한 조성의 SPN을 투여한 환자들만 대상으로 한 추가 연구가 필요하다.

결론

SPN 투여군에서 출생 후 14일 간 체중 증가율이 더 높았다는 연구 결과를 볼 때 SPN을 사용하는 것이 극소 저체중 미숙아의 생후 초기 성장에 도움이 될 것으로 기대된다. SPN 투여군에서 영양 공급량이 적고 혈중요소질소, 혈당 등의 혈액학적 검사가 높게 나타났으나 낮은 재태주령의 영향을 배제할 수 없으며, 추후 본 연구의 한계를 보완하여 SPN의 효과 및 안전성을 평가하는 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

- 1) Ahn SY, Shin JH, Shin JH et al. Effects of Early Parenteral Nutrition for Extremely Low Birth Weight Infants. *J Korean Soc Neonatol*. 2011; 18(1):76-81.
- 2) Denne SC, Poindexter BB. Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. *Seminars in Perinatology*. 2007;31(2): 56-60.
- 3) van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clinical Nutrition*. 2018;37(6):2315-23.
- 4) Valentine CJ, Puthoff TD. Enhancing parenteral nutrition therapy for the neonate. *Nutr Clin Pract*. 2007; 22(2):183-93.
- 5) Chang YS, Park ws. Strategies to Overcome the Limit of Viability of Microprimie. *Neonatal Medicine*. 2013; 20:258.
- 6) Merritt RJ, Parenteral ASo, Nutrition E et al. The A.S.P.E.N. Nutrition Support Practice Manual: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2005.
- 7) Thureen PJ. Neonatal Nutrition and Metabolism. 2 ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
- 8) van den Akker CH, te Braake FW, Wattimena DJ et al. Effects of early amino acid administration on leucine and glucose kinetics in premature infants. *Pediatr Res*. 2006;59(5):732-5.
- 9) Adamkin DH. Nutrition Management of the Very Low-birthweight Infant. II. Optimizing Enteral Nutrition and Postdischarge Nutrition. 2006;7(12): e608-e14.
- 10) Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM et al. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr*. 2006;148(3): 300-5.
- 11) Stephens BE, Walden RV, Gargus RA et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123(5):1337-43.
- 12) van den Akker CH, te Braake FW, Weisglas-Kuperus N et al. Obser-

- vational outcome results following a randomized controlled trial of early amino acid administration in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(6):714-9.
- 13) Simmer K, Rakshasbhuvankar A, Deshpande G. Standardised parenteral nutrition. *Nutrients*. 2013;5(4):1058-70.
 - 14) Ayers P, Adams S, Boullata J et al. A.S.P.E.N. parenteral nutrition safety consensus recommendations. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014;38(3):296-333.
 - 15) Koletzko B, Goulet O, Hunt J et al. 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). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2005;41(Suppl 2):S1-87.
 - 16) Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, 2-Volume Set: Diseases of the Fetus and Infant: Elsevier; 2020.
 - 17) Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G et al. Initial Amino Acid Intake Influences Phosphorus and Calcium Homeostasis in Preterm Infants - It Is Time to Change the Composition of the Early Parenteral Nutrition. *PLOS ONE*. 2013;8(8):e72880.
 - 18) Sung SI, Chang YS, Choi JH et al. Increased risk of refeeding syndrome-like hypophosphatemia with high initial amino acid intake in small-for-gestational-age, extremely-low-birthweight infants. *PLOS ONE*. 2019;14(8):e0221042.
 - 19) Igarashi A, Okuno T, Ohta G et al. Risk Factors for the Development of Refeeding Syndrome-Like Hypophosphatemia in Very Low Birth Weight Infants. *Disease markers*. 2017;2017:9748031.
 - 20) Ridout E, Melara D, Rottinghaus S et al. Blood Urea Nitrogen Concentration as a Marker of Amino-Acid Intolerance in Neonates with Birthweight Less than 1250 g. *Journal of Perinatology*. 2005;25(2):130-3.
 - 21) Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV et al. Effect of Low versus High Intravenous Amino Acid Intake on Very Low Birth Weight Infants in the Early Neonatal Period. *Pediatric Research*. 2003;53(1):24-32.
 - 22) Hey E. Hyperglycaemia and the very preterm baby. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10(4):377-87.
 - 23) Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Ahluwalia J et al. The continuous glucose monitoring sensor in neonatal intensive care. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. 2005;90(4):F307-F10.
 - 24) Mesotten D, Joosten K, van Kempen A et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt B):2337-43.
 - 25) Hye Lim A, et al. Effects of Early High-dose Amino Acid Supplementation on the Nutritional Status of Preterm Infants. *Journal of Korean Society of Health-System Pharmacists*. 2021;38(1):52-64.