

미숙아에서의 정맥 영양지원

윤지혜

삼성서울병원 약제부

Parenteral Nutrition Support in Preterm Infants

Ji Hye Yoon

Department of Pharmacy, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Nutrition support for preterm infants is important to achievement of a postnatal growth rate optimizing normal fetal intrauterine growth rates and for improvement of patient outcome. However, sufficient nutrient delivery is not easy because of underlying illness. Although enteral nutrition (EN) is preferred over parenteral nutrition (PN), immature gastrointestinal features and inability to suck and swallow until 33 weeks' gestation disrupt. In patients with inability to tolerate adequate EN for more than 2 or 3 days, to optimize nutrition support and minimize complications, PN should begin within 24 hours after birth. The purpose of this study is to review the PN in preterm infants for the most appropriate nutritional support to meet each patient's requirement.

Key Words: Nutrition support, Parenteral nutrition, Premature

서 론

최근 여러 치료법의 발달로 국내외 미숙아 생존율이 급격히 향상되고 있다. 초미숙아 생존한계 극복을 위해 여러 전략이 시도되고 있으며, 그 중 영양과 성장을 개선시키기 위한 노력도 생존율 향상에 기인하였다.¹ 생후 초기부터 동일 주수에 해당하는 자궁 내 태아와 유사한 성장을 목표로 적극적인 영양 공급이 이루어지고 있으며^{2,3} 이는 단기적인 유병뿐만 아니라 장기적인 신체 성장 및 신경 발달에도 중요하다.^{4,5} 이러한 중요성 때문에 미숙아에서의 영양지원은 지속적으로 발전하고 있으나 호흡곤란,

스테로이드 등의 약제 사용 등으로 충분한 영양 공급이 어렵다는 한계도 지닌다. 본 종설에서는 미숙아에서의 효과적인 정맥 영양 지원에 대해 3대 영양소를 중심으로 살펴 보았다.

본 론

1. 단백질, 아미노산

미숙아에서는 성인과 달리 포도당만 공급하여서는 단백질 분해가 억제되지 않으며⁶ 단백질 분해 속도는 재태 기간과 반비례한다.⁷ 또한 재태 기간이 짧을수록 단백질 합성 속도도 빠르지만 분해 속도도 빨라 외부에서 아미노산을 공급하지 않을 경우 음의 질소 평형을 보이게 된다.^{8,9} 미숙아 생후 초기 음의 질소 평형을 역전시키기 위해서는 정맥용 아미노산이 최소 1.1 g/kg/day 이상은 공급되어야 하며, 초극소 미숙아들의 성장을 태아 시기의 단백질 축적률과 동일하게 하기 위한 필요량은 3.8~4 g/kg/day에 달한다.¹⁰⁻¹³ 이에 대사 속도가 빠른 미숙아에서 성장이 충분히 이루어질 수 있도록 최근 여러 연구를 통해 출생 초기에 고용량의 아미노산을 공급하는 것이 권장되고 있다.^{12,14,15} te Braake

Received Jul 28, 2014; Revised Aug 8, 2014; Accepted Aug 11, 2014

Correspondence to Ji Hye Yoon

Department of Pharmacy, Samsung Medical Center, 81, Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-3378, Fax: +82-2-3410-6094, E-mail: jihye2456.yoon@samsung.com

Conflict of interest: None.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

등¹⁴은 미숙아에서 아미노산 공급에 따라 출생 첫날 2.4 g/kg/day를 투여한 군과 생후 3일째 2.4 g/kg/day에 도달하도록 한 점진적 증량군으로 나누어 비교하였을 때, 동맥혈 가스 검사 결과에 유의한 차이가 없었으며, 생후 첫날부터 아미노산을 증량하여 투여한 군이 모유 수유 받은 만삭아에서 채취한 혈액 내 아미노산 농도와 비교적 같은 구성을 보이며, 양의 질소 평형을 나타냈다. 또한 Thureen 등¹²의 연구에서도 미숙아 출생 초기 1 g/kg/day 또는 3 g/kg/day 아미노산 투여를 비교하여 3 g/kg/day 아미노산 투여 군에서만 양의 질소 평형을 보임을 증명하였고, 두 군간 혈당 및 blood urea nitrogen (BUN)에는 차이가 없음을 확인하였다. 하지만 실제 생후 첫날부터 아미노산 공급량을 증량한 적극적인 영양 공급 시 저인산혈증 및 고칼슘혈증 발현에 유의하며 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 미숙아는 출생 후 모체로부터 영양 공급이 중단되므로 조기에 정맥 영양이 공급되지 않으면 이화 작용으로 세포 내 이온이 방출되어 고인산혈증 및 저칼슘혈증이 나타난다. 하지만 출생 초기 적극적인 영양 공급과 함께 고용량 아미노산을 투여할 경우, 동화작용을 촉진시켜 핵산, adenosine triphosphate, 세포막의 phospholipid의 구성 요소인 인이 빠르게 성장하는 세포로 흡수되어 저인산혈증 및 고칼슘혈증이 관찰된다.¹⁶⁻¹⁹

아미노산 공급의 모니터링 지표로 암모니아, BUN, arterial pH가 있으며²⁰ 이 중 BUN이 실제 임상에서 많이 이용되고 있다. 하지만 BUN은 아미노산 공급량과 직접적인 상관관계를 보이지 않고, 오히려 체액 상태를 반영한다는 보고도 있으므로²¹ 모니터링 시 미숙아의 신기능이나 체액 상태를 고려해야 한다.

2. 지방

필수 지방산을 공급하는 대두유 기반의 지방 유제가 미숙아에게 처음으로 투여되다 올리브유 기반의 지방 유제가 등장하였다. 올리브유는 ω -6 장쇄불포화 지방산을 단일불포화 지방산으로 부분적 대체하여 항염증 및 과산화물을 억제한다고 밝혀져 있다. 미숙아를 대상으로 이 두 종류의 지방 유제 투여를 비교한 연구를 보면, 올리브유를 투여한 환자군에서 혈중 oleic acid 농도는 증가하고 linoleic acid 농도는 감소하였지만 ω -6 및 ω -3 지방산 농도에는 차이가 없었다. 대신 올리브유 투여군에서 지질 과산화에 반하는 항산화 활성 지표인 α -tocopherol이 상승되는 것을 발견하였지만 간 수치에는 두 군간 임상적 유의한 차이가 없었다.²²

중쇄트리글리세리드(medium chain triglyceride, MCT)는 장에서 흡수가 잘되고, 간이나 지방조직에 저장되지 않고 우선적으로 산화에 이용되어 열량원으로 신속하게 이용된다. 하지만 필수 지방산을 함유하지 않으므로 정맥 영양을 투여 받는 환

아에서 필수 지방산 결핍 예방을 위해 장쇄트리글리세리드(long chain triglyceride, LCT)와 함께 투여되어야 한다. Rubin 등²³의 연구를 통해 정맥 영양 투여로 인해 담즙 정체증이 발생 미숙아에게 LCT/MCT가 혼합된 지방 유제를 투여할 경우 LCT 단독 제제보다 총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈이 감소함을 확인하였다. 이런 결과는 정맥 영양관련 담즙 정체증이 있는 미숙아에서 LCT/MCT 혼합 지방 유제가 LCT 단독 제제보다 간 기능 향상에 효과적이라 해석된다. 하지만 Socha 등²⁴의 연구에서는 LCT/MCT 투여의 장점을 확립하지 못하였다. 담즙울혈이 발생한 환아에게 두 종류의 지방 유제를 투여 비교 시, 두 군에서 모두에서 총 빌리루빈은 감소하였지만, 직접 빌리루빈 감소 및 docosahexaenoic acid (DHA) 증가는 LCT 투여군에서만 관찰되었다.

어유를 기반으로 한 지방 유제는 ω -3 지방산 함량이 높아 eicosapentaenoic acid, DHA 증가 및 proinflammatory cytokine 억제로 항염증 작용의 이점을 지니며, 대두유에 많이 포함되어 있어 담즙분비를 감소시키고 간에서 효율적으로 대사되지 않는 phytosterol을 함유하지 않아 담즙울혈에 효과적이다. 정맥 영양관련 담즙 정체증이 발생한 미숙아에서 어유를 기반으로 한 지방 유제 투여군의 빌리루빈이 대두유 기반 지방 유제 투여군에 비해 유의하게 감소하였으며 두 군간 혈중 트리글리세리드 등의 안정성에는 임상적으로 유의한 차이가 없었다.²⁵⁻²⁷

전형적으로 미숙아에게 정맥 영양 공급 시 대두유 기반의 지방 유제를 투여하였으나 이는 ω -6 지방산 함량이 높고 균형이 맞지 않았다. 이후 MCT, 올리브유 및 어유가 개발되면서 이 각각은 대두유 단독 제제에 비해 많은 장점을 나타냈으며 최근에는 어유 기반의 지방 유제가 각광을 받고 있다.

미숙아는 평균적으로 출생 후 외부에서 4일 이상 지방이 공급되지 않는 경우 필수지방산 결핍이 초래되기에 이를 예방하기 위해 적어도 0.5~1 g/kg/day 이상의 지방이 공급되어야 한다. 따라서 정맥 영양에서 지방은 총 칼로리의 25%~40% 정도를 구성하도록 하고 첫 수일 내에 0.5~1 g/kg/day로 시작하여 3 g/kg/day까지 증량한다. 투여 시 주의할 점은 산성의 parenteral nutrition에서 최대로 녹아있는 칼슘과 인이 지방과 섞이게 되면 침전을 형성할 수 있으므로 반드시 따로 투여되어야 하며, 24 시간동안 천천히 투여되는 것이 권장되고 투여 속도는 최대 0.15 g/kg/h를 넘지 않도록 한다. 정맥용 지방 유제를 공급할 때에는 트리글리세리드 혈장 수치를 모니터링 하여 200~250 mg/dL 이하를 유지하도록 권고하고 있다.^{20,28,29}

3. 탄수화물, 포도당

태아는 필요한 에너지의 80%를 당으로 공급받기에 출생 후

모체로부터 포도당 공급이 차단되면 생후 12시간 내에 글리코겐 비축량이 고갈되므로 출생 후 즉시 정맥용 포도당 주입이 필요하다. 정상 혈당을 유지하고 필요량을 충족시키기 위한 포도당 초기 공급량은 내인적 생성 속도를 참고한다. 포도당 생성속도는 만삭아에서 3~5 mg/kg/min, 초극소 미숙아에서는 더 높아서 8~9 mg/kg/min으로 알려져 있다.³⁰⁻³³ 이에 정맥 영양으로 생후 첫날 당 공급량을 6 mg/kg/min으로 시작하여 단계적으로 약 12 mg/kg/min까지 증가시키는 지침이 권장되고 있다.^{20,29,34}

투여 및 증량을 위한 모니터링 지표로 혈당을 이용할 수 있다.²⁰ 미숙아에서 적어도 혈당은 40 mg/dL 이상으로 유지하여 저혈당을 방지해야 하나³⁵ 오히려 이들에서는 인슐린 저항성 때문에 고혈당이 더 흔한 부작용으로 1.5 kg 미만 영아의 80% 이상에서 발생하는 것으로 알려져 있다.^{36,37} 고혈당 조절방법으로는 당의 공급을 제한하거나 어느 정도 범위까지의 고혈당을 허용하거나 추가로 인슐린 치료를 시작하는 방법이 사용되고 있다. 고혈당은 보통 혈액에서 포도당 수치가 125 mg/dL 이상, 혈장 내 포도당 수치가 150 mg/dL 이상인 경우라고 알려져 있으나 미숙아에서 혈장 포도당 농도 150~180 mg/dL를 고혈당의 기준으로 제시하기도 하며,³⁸ 200 mg/dL 이하에서는 특별한 치료가 필요 없다는 연구도 있다.³⁹ 또한 고혈당의 위험성으로 알려진 삼투성 다뇨의 발생은 혈당이 360 mg/dL 이상이 되어야 일어난다는 보고도 있다.⁴⁰ 이와 관련해서 1,000 g 미만의 초미숙아에서 생후 초기 혈당이 200~299 mg/dL를 보이는 경우 즉각적인 처치 및 인슐린 등의 치료를 하지 않고 소변의 당 검사를 통한 삼투성 다뇨와 기타 임상상황을 관찰하여 당 공급량 감량 및 인슐린 치료를 결정하는 permissive hyperglycemia 전략을 적용했을 때와 생후 첫 2주간 혈당이 199 mg/dL 이하로 유지되었던 초미숙아군을 후향적 비교 연구에서 생존율, 주요 합병증 및 발달에 유의한 차이가 없음을 확인하였다. 이러한 연구의 결과를 통해 초미숙아에서 삼투성 다뇨를 유발하지 않는 한 약간의 일시적인 고혈당을 허용함으로써 장단기적으로 큰 부작용 없이 불필요한 인슐린 치료도 줄어들면서 에너지 영양공급을 정상 혈당군과 비슷하게 유지함을 알 수 있었다.⁴¹ 미숙아에서 고혈당 치료를 위한 인슐린 투약에 관해 효과적으로 당의 농도를 낮추면서 칼로리를 보장하여 몸무게를 증진시킨다는 보고도 있었지만,⁴² 또 한편으로는 단백질 동화작용에 효과가 없다는 보고도 있었다.⁴³ 이에 극소저체중 출생아를 대상으로 생후 첫날부터 20% 포도당 수용액과 함께 인슐린을 지속 정주한 초기 인슐린 치료군과 통상적 치료를 한 대조군을 비교한 국제적인 무작위 전향적 연구가 시행되었지만 초기 인슐린 치료군에서 저혈당의 빈도가 높고 28일째 사망률이 올라가는 예상치 못한

결과로 인해 조기 중단되었다. 따라서 이 연구 결과로 미숙아에서 생후 초기 엄격한 혈당 유지를 위한 인슐린 치료가 심한 저혈당과 사망률을 초래하게 되므로 인슐린의 일상적인 사용은 권장되지 않고 있다.³⁸ 한편 고용량의 정주용 단백질을 공급한 경우, 저용량의 단백질을 공급한 경우보다 측정되는 인슐린 양이 약 2배 정도로 증가하기에 정맥 영양에 있어 아미노산을 충분히 공급하면 인슐린 호르몬의 분비를 증가시키고 당의 농도를 낮출 수 있다는 기대를 해볼 수 있겠다.¹²

결론

미숙아에서 정맥 영양은 장관 영양이 확립되기 전 태아시기와 유사한 성장 및 영양분을 공급하기 위한 것이나 이를 충족시키는 것은 매우 어렵다. 하지만 정맥 영양 지원 방법 및 정맥 영양 지원 시 고려해야 할 사항에 대한 이해를 바탕으로 각 환자에 맞는 가장 적절한 영양 지원을 시행하여야겠다.

REFERENCES

1. Chang YS, Park WS. Strategies to overcome the limit of viability of microprimie. *Neonatal Med* 2013;20(3):258-67.
2. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1985;75(5):976-86.
3. Chang YS. Nutritional support in premature infants. *Hanyang Med Rev* 2011;31(4):246-53.
4. Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr* 2013;162(3 Suppl):S7-16.
5. 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(5):1337-43.
6. 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(2 Pt 1):E361-7.
7. Thureen PJ, Hay WW. *Neonatal nutrition and metabolism*. 2nd ed. Cambridge:Cambridge University Press;2006.
8. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976;40(4):329-41.
9. Denne SC, Poindexter BB. Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. *Semin Perinatol* 2007;31(2):56-60.
10. Van Goudoever JB, Colen T, Wattimena JL, Huijman JG, Carnielli VR, 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(3):458-65.
11. Rivera A Jr, Bell EF, Bier DM. Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. *Pediatr Res* 1993;33(2):106-11.
 12. 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(1):24-32.
 13. Van den Akker CH, Van Goudoever JB. Recent advances in our understanding of protein and amino acid metabolism in the human fetus. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13(1):75-80.
 14. te Braake FW, van den Akker CH, Wattimena DJ, Huijman JG, van Goudoever JB. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr* 2005;147(4):457-61.
 15. Hans DM, Pylipow M, Long JD, Thureen PJ, Georgieff MK. Nutritional practices in the neonatal intensive care unit: analysis of a 2006 neonatal nutrition survey. *Pediatrics* 2009;123(1):51-7.
 16. Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, Rigo J, De Felice C, Robillard PY, 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.
 17. Ichikawa G, Watabe Y, Suzumura H, Sairenchi T, Muto T, Arisaka O. Hypophosphatemia in small for gestational age extremely low birth weight infants receiving parenteral nutrition in the first week after birth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(3-4):317-21.
 18. Moltu SJ, Strømme K, Blakstad EW, Almaas AN, Westerberg AC, Brække K, et al. Enhanced feeding in very-low-birth-weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia--a randomized, controlled trial. *Clin Nutr* 2013;32(2):207-12.
 19. Mizumoto H, Mikami M, Oda H, Hata D. Refeeding syndrome in a small-for-dates micro-preemie receiving early parenteral nutrition. *Pediatr Int* 2012;54:715-7.
 20. Merritt R, DeLegge MH, Holcombe B, Mueller C, Ochoa J, Smith KR, et al. The A.S.P.E.N. nutrition support practice manual guide. 2nd ed. Silver Spring:American Society for Parenteral and Enteral Nutrition;2005.
 21. 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(2):130-3.
 22. Göbel Y, Koletzko B, Böhles HJ, Engelsberger I, Forget D, Le Brun A, et al. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(2):161-7.
 23. Rubin M, Harell D, Naor N, Moser A, Wielunsky E, Merlob P, et al. Lipid infusion with different triglyceride cores (long-chain vs medium-chain/long-chain triglycerides): effect on plasma lipids and bilirubin binding in premature infants. *J Parenter Enteral Nutr* 1991;15(6):642-6.
 24. Socha P, Koletzko B, Demmelmaier H, Jankowska I, Stajniak A, Bednarska-Makaruk M, et al. Short-term effects of parenteral nutrition of cholestatic infants with lipid emulsions based on medium-chain and long-chain triacylglycerols. *Nutrition* 2007;23(2):121-6.
 25. Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP, et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics* 2008;121(3):e678-86.
 26. Rayyan M, Devlieger H, Jochum F, Allegaert K. Short-term use of parenteral nutrition with a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, olive oil, medium-chain triglycerides, and fish oil: a randomized double-blind study in preterm infants. *J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(1 Suppl):81S-94S.
 27. Kim MJ, Bae HJ, Cho YS, Kim KS, Kim HS, Lee HS, et al. Effects of SMOFlipid on prophylaxis of cholestasis in premature very low birth weight infants. *JKSPEN* 2013;5(2):67-75.
 28. Kerner JA Jr, Poole RL. The use of IV fat in neonates. *Nutr Clin Pract* 2006;21(4):374-80.
 29. Valentine CJ, Puthoff TD. Enhancing parenteral nutrition therapy for the neonate. *Nutr Clin Pract* 2007;22(2):183-93.
 30. Denne SC, Kalhan SC. Glucose carbon recycling and oxidation in human newborns. *Am J Physiol* 1986;251(1 Pt 1):E71-7.
 31. Hertz DE, Karn CA, Liu YM, Liechty EA, Denne SC. Intravenous glucose suppresses glucose production but not proteolysis in extremely premature newborns. *J Clin Invest* 1993;92(4):1752-8.
 32. Sunehag AL, Haymond MW. Glucose extremes in newborn infants. *Clin Perinatol* 2002;29(2):245-60.
 33. Mitanchez D. Glucose regulation in preterm newborn infants. *Horm Res* 2007;68(6):265-71.
 34. Hay WW Jr. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology* 2008;94(4):245-54.
 35. Langdon DR, Stanley CA, Sperling MA. Hypoglycemia in the infant and child. In: Sperling M, ed. *Pediatric endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia:Saunders Elsevier;2008:422-3.
 36. Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006;118(5):1811-8.
 37. Cowett RM, Farrag HM. Selected principles of perinatal-neonatal glucose metabolism. *Semin Neonatol* 2004;9(1):37-47.
 38. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Ahluwalia JS, Vanhole C, Palmer C, et al. A randomised controlled trial of early insulin therapy in very low birth weight infants, "NIRTURE" (neonatal insulin replacement therapy in Europe). *BMC Pediatr* 2007;7:29.
 39. Hey E. Hyperglycaemia and the very preterm baby. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10(4):377-87.
 40. Kairamkonda VR, Khashu M. Controversies in the management of hyperglycemia in the ELBW infant. *Indian Pediatr* 2008;45(1):

- 29-38.
41. Yoo HS, Ahn SY, Lee MS, Han YM, Sung SI, Chang YS, et al. Permissive hyperglycemia in extremely low birth weight infants. *J Korean Med Sci* 2013;28(3):450-60.
42. Ditzenberger GR, Collins SD, Binder N. Continuous insulin intravenous infusion therapy for VLBW infants. *J Perinat Neonatal Nurs* 1999;13(3):70-82.
43. Poindexter BB, Karn CA, Denne SC. Exogenous insulin reduces proteolysis and protein synthesis in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 1998;132(6):948-53.