

국내 부당경량아의 현황

한림대학교 의과대학 소아과학교실

황 일 태

= Abstract =

The present condition of Korean children born small for gestational age

Il Tae Hwang, M.D.

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

Depending on the definition used, between 3% and 10% of live neonates are small for gestational age (SGA). The definition of SGA requires the following: (1) accurate knowledge of gestational age; (2) accurate measurements at birth of weight, length, and head circumference; (3) a cutoff, which has been variably set at the 10th percentile, 3rd percentile, or at less than 2 standard deviation from the mean, and (4) race and ethnicity-specific growth curve. Consensus statements are needed on the management of growth hormone therapy in SGA children, as well as treatment and long-term health outcomes such as impaired cognitive function, increased risk of adult cardiovascular disease, and type 2 diabetes. (Korean J Pediatr 2009;52: 137-141)

Key Words : Small for gestational age, Definition, Consensus

서 론

부당경량아(small for gestational age, SGA)는 높은 영아 사망 및 이환율과 연관이 있으며, SGA로 출생한 경우에는 만 2세 까지 따라잡기 성장이 이루어지지 않은 경우 지속적인 저신장과 인지기능의 장애, 인슐린 저항성, 2형 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 관상동맥질환과 같은 대사증후군¹⁾의 발병률이 적정체중아로 출생한 경우보다 높다는 연구 결과들이 보고 되고 있으며^{2, 3)}, 특히 따라잡기 성장이 이루어진 경우 고혈압, 심혈관계 질환, 제2형 당뇨병의 발병이 더 높다는 보고들이 있다⁴⁾. 부당경량아에서는 성장, 신경학적 장애, 내분비적 문제, 대사증후군의 발생 등 다양한 문제들이 성인시기까지 연관지어서 발생할 수 있다. 이미 외국에서는 SGA에 대한 치료를 위해 여러 기관이 모여서 일치된 의견들이 보고 되고 있으므로^{5, 6)}, 이에 저자는 우리나라에서 SGA에 대한 국내 현황에 대해서 알아보려고 한다.

SGA의 정의

SGA 정의에 대해서 아직 통일된 진단기준이 없이 여러 가지 진단 기준이 사용되고 있는데, 신생아학회에서는 출생시 체중이 10백분위수 미만을 SGA로 정의하고 있으며, 또 다른 기준은 출생 시 체중 또는 신장이 재태 연령의 평균보다 2 표준편차 이하인 경우 또는 3백분위수 미만인 경우로 정의한다^{7, 8)}. SGA의 원인으로서는 산모의 영양이나 임신중독증과 같은 질병 상태, 약물 복용, 태반의 이상, 태아의 유전적 결함이나 염색체 이상 등이 관련이 있다고 알려져 있으나⁹⁻¹²⁾ 정확한 원인을 알 수 없는 경우가 40%정도이고, SGA로 태어난 미숙아에서는 60-70%로 증가한다¹³⁾. SGA는 흔히 자궁내 성장지연(intrauterine growth retardation, IUGR)과 혼동되어서 사용되는데 자궁내 성장지연은 태아의 성장속도가 재태연령에 비해 감소되어 있는 경우를 의미한다.

국내 신생아 출생률과 저체중 출생아의 비율

전 세계적으로 SGA의 비율은 3-10%로 보고 되고 있다. 우리나라 통계청에서 발표한 1995년부터 2007년까지의 연도별 출생아 수를 살펴보면 1995년에 721,074명에서 점차 감소하여 2005년에는 438,062명이었으나, 2007년에는 496,710명으로 약간 증가

Received : 10 January 2009, Accepted : 16 January 2009

Address for correspondence : Il Tae Hwang, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, 445, Gil-dong, Kangdong-gu, Seoul, 134-701, Korea
Tel : +82.2-2224-2253, Fax : +82.2-2224-2114

E-mail : ithwang83@hallym.or.kr

하였다. 또한 1995년부터 2007년까지 1.5 kg 미만의 체중을 가진 저체중아의 출생률은 1995년 0.16%에서 2007년 0.46%로 증가하였으며, 2.4 kg 이하인 경우는 각각 3.0%에서 4.6%로 증가하였다¹⁴⁾.

대한신생아학회에서 1996년, 2001년에 대학병원, 종합병원에서 출생 체중이 2,500 g 이하로 태어난 신생아의 비율을 조사한 결과 1996년에는 9.8%¹⁵⁾, 2001년에는 7.2%¹⁶⁾로 나타났다. 통계청과 대한신생아학회의 조사결과는 큰 차이를 보이는데, 이는 출생 후 조기 사망하는 경우 출생신고가 불필요하므로 이들의 상당수가 통계청 통계에서 누락되어 극소 또는 저체중출생아의 빈도가 낮게 잡혔을 가능성이 있고 건강보험심사평가원의 보고에 따르면 단지 8%의 분만이 3차기관에서 이루어지는데 대한신생아학회의 연구 자료에는 고위험 임신을 많이 담당하는 3차기관의 포함비율이 높아 통계청 자료보다 높은 수치를 나타낸다.

성장곡선

재태 연령에 따른 출생체중, 두위, 신장의 정상치는 각각의 인종이나 국가에 따라 다르기 때문에 인종이나 국가에 맞는 성장곡선이 필요하다. SGA의 기준을 정하기 위해 각 나라별로 자궁 내 성장 자료를 사용하고 있는데, 여러 나라에서 1963년에 발표한 Lubchenco 성장곡선을 주로 사용하였다¹⁷⁾. 그러나 이 성장곡선은 덴버의 고산지역에 사는 백인을 대상으로 만들어졌는데 고산지역의 아이들은 평균적으로 출생시 체중이 적기 때문에 SGA 소아들이 더 많이 포함되어 있다는 단점이 있다.

1969년에는 해안 지역에 사는 25-44주에 태어난 신생아를 대상으로 Usher와 McLean⁸⁾이 성장곡선을 만들었는데, Lubchenco 성장곡선은 각 재태 기간을 주수로 나누어 신장과 체중을 10, 25, 50, 75, 90 백분위수에 따라 곡선을 나타낸 것이고, Usher & McLean 성장곡선은 재태 기간에 따른 신장과 체중을 각각 평균과 ± 2 표준편차 곡선으로 나타낸 것이다. 그러나 이 두 성장곡선이 특정 종족인 백인을 대상으로 만들어졌고, 성장곡선을 만들 때는 인종, 민족이 중요한 변수이기 때문에 이 두 성장곡선을 일반적으로 사용하기에는 한계가 있다.

미국에서는 인종 민족간의 다양성을 감안하여 1991년에 미국에서 거주하는 산모에서 태어난 신생아를 대상으로 새로운 성장곡선을 만들었으며¹⁸⁾, 중국¹⁹⁾, 호주²⁰⁾, 노르웨이²¹⁾, 영국²²⁾에서도 재태 연령별로 각각 10, 50, 90 백분위수에 대한 출생체중을 나타낸 표를 구비하고 있다. 우리나라에서도 많은 연구자들이 재태 연령에 의한 출생 체중의 정상치를 만들고자 노력하였다. 국내에서는 대한신생아학회와 대한주산의학회가 공동으로 주관하여 2001년 1월 1일부터 2001년 12월 31일까지 출생 시 재태 연령 23주-42주의 신생아 77,192명을 대상으로 재태 연령별로 각각 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 백분위수에 대한 출생 체중을 나타낸 표를 작성하였다²³⁾. 또한 대한 신생아학회 조사 통계위원회에서 2003년 1월부터 6월까지 출생한 신생아 18,427명을 대상으로 재태 연

령별 출생 체중, 신장, 두위, 흉위를 백분위수에 의하여 계측을 하고 자궁내 성장곡선을 작성하였다²⁴⁾.

SGA에서 성장호르몬 치료에 대한 국내 보고

미국 Food and Drug Administration (FDA)에서 이미 2001년에 SGA에서 성장호르몬 치료에 대한 적응증을 승인하였으며 우리나라에서는 2008년에 적응증을 인정받았으나 현재 보험적용이 되고 있지 않다. 외국에서는 이미 거의 40년동안 SGA에서 성장호르몬 치료에 대한 연구가 지속되어²⁵⁻²⁷⁾왔으며, 2001년 FDA, 2003년 EMEA (European Medicines Agency)에서 SGA 환자에서 성장호르몬 치료에 대한 공식적인 치료기준이 제시되었다. 우리나라에서 SGA로 출생한 저신장증 환자들에서 성장호르몬 치료에 대한 보고는 많지 않은데, Lee 등²⁸⁾은 출생 시 체중이 3백분위수 이하이고, 신장이 3백분위수 이하인 10명의 SGA를 대상으로 성장호르몬을 매주 체중 kg당 0.7 IU를 5-7회로 나누어 2년간 투여후의 결과를 보고하였다. 성장호르몬 치료 후 성장속도는 치료 1년에 7.1 ± 0.6 cm, 치료 2년에 6.7 ± 0.6 cm로 치료 전 성장속도인 4.1 ± 0.3 cm에 비해 유의하게 증가하였으며 신장 표준편차점수는 성장호르몬 치료 후 유의하게 증가하였고 골연령증가는 역연령 증가와 비슷하여서 성장호르몬 치료는 SGA에서 부작용없이 유의하게 성장속도를 증가시킨다고 보고하였다. 2006년 소아과학회지에 Seo와 Kim²⁹⁾은 만삭의 SGA로 출생한 저신장증 환자에 대한 성장호르몬 치료 연구를 보고하였다. 출생 시 체중이나 신장이 -2 평균 표준편차를 나타내는 만삭의 SGA 26명을 치료군으로, 만삭 SGA로 출생하였으며, 추적관찰시 저신장이고 성장호르몬 치료를 받지 않은 환자 14명을 대조군으로 하였다. 연령은 대조군이 11.3 ± 6.1 세, 치료군은 8.0 ± 3.1 세이고 성장호르몬의 용량은 0.1 IU/kg/day로 하였다.

치료를 시작하기 전 대조군의 신장 표준편차는 -2.4 ± 0.5 였으며, 연구종료 후에는 -1.9 ± 0.7 이었으나, 치료군의 치료 전 신장 표준편차는 -3.3 ± 0.9 , 성장호르몬 치료 후에는 -1.6 ± 1.4 이었다.

성장호르몬 치료 전후를 비교하여 신장의 표준편차값이 치료를 받지 않은 대조군에 비하여 증가하였으나 최종예측신장의 표준편차값인 -0.9 ± 0.7 보다 작았는데 그 이유는 성장호르몬 치료 시기가 8.0 ± 3.1 세이고 추적관찰기간이 짧았기 때문이라고 하였으며, 성장호르몬 치료는 만삭 SGA로 출생한 환자의 저신장 치료에 효과적이고 안전한 방법이라고 보고하였다.

2005년 9월부터 2006년 7월까지 9개 연구기관에서 실시한 다기관 연구로 SGA 환자에 대한 3상 임상연구가 진행되어서 보고되었는데³⁰⁾ 치료 대상은 4세 이상에서 사춘기 이전으로 동일 성별, 동일 연령에 대하여 신장이 3백분위수 이하, 출생 시 재태 기간이 35주 이상-42주 이하, 출생 시 체중이 해당 재태 기간의 10 백분위수 미만이거나 또는 성장호르몬 자극검사서 10 ng/mL 이상인 환자를 대상으로 하였다. 연령은 6.73 ± 2.1 세로 남아 15명, 여아 11명이었다. 0.48 mg/kg·주 용량으로 6개월간 치료

Table 1. Results of Published Data

	Lee et al ²⁸⁾	Seo et al ²⁹⁾	Phase III Clinical Trial ³⁰⁾
Number	male (5) female (5)	treated group (26) untreated group (14)	male (15) female (11)
Age at start (years)	9.5±0.8	treated group 8.0±3.1	6.73±2.10
Study duration	2 years	untreated group 11.3±6.1 9 months-6 years	6 months
GH dose used (IU/kg · day)	0.1	0.1	0.2
Pretreatment height SDS	-2.6±0.8	treated group -3.3±0.9 untreated group -2.4±0.5	-2.25±0.46
Posttreatment height SDS	-2.1±0.6 (1 year) -1.7±0.5 (2 years)	treated group -1.6±1.4 untreated group -1.9±0.7	-1.74±0.51
Pretreatment HV (cm/year)	4.1±0.3		5.36±1.59
Posttreatment HV (cm/year)	7.1±0.6 (1 year) 6.7±0.6 (2 years)		10.66±2.03

Abbreviations : GH, growth hormone; SDS, standard deviation score; HV, height velocity

후 효과와 안전성을 평가하였다.

치료 전 성장속도는 5.36±1.59 cm, 치료시작 3개월에는 11.05±2.66 cm, 치료 6개월에는 10.66±2.03 cm으로 성장속도가 유의하게 증가하였으며, 신장과 체중 표준편차점수, IGF-I, IGFBP-3 또한 유의하게 증가하여 4세까지 따라잡기 성장이 되지 않은 사춘기 이전의 SGA 환아에서 성장호르몬을 투여하는 것은 안전하고 효과적이라고 보고하였다(Table 1).

SGA 환아에서 대사증후군 발생에 대한 보고

SGA로 출생한 소아의 경우 저신장의 문제 이외에도 대사증후군 발생의 위험도가 증가하여 대사증후군 위험 요인의 발생이 SGA로 태어난 젊은 성인에서는 2.3%로 적정체중으로 태어난 경우의 0.4%보다 높다고 보고 되고 있다³¹⁾. 대사증후군의 발생에는 인슐린 저항성이 중요하고 체중의 따라잡기 성장은 대사증후군 발생과 밀접한 연관이 있지만, 신장의 증가는 대사증후군의 발생에 영향을 미치지 않는 것으로 생각되며, 신장의 따라잡기가 이루어지고 높은 체질량 지수를 나타내는 부당경량아가 가장 심한 인슐린 저항성을 나타낸다고 보고되고 있다³²⁾. Clayton 등⁶⁾은 대사증후군의 위험요인을 측정하기 위해서는 혈압, 체질량지수, 공복시 혈당, 지질검사가 필요하다고 하였다. 우리나라에서 SGA에서 인슐린 저항성과 대사증후군 발생에 대해서는 일부 보고만이 있는데³³⁻³⁵⁾ Lee 등³³⁾은 SGA로 태어난 사춘기군에서 아디포넥틴 농도가 대조군에 비해서 의미있게 낮고, 아디포넥틴 농도는 HOMA-IR, QUICKI, ISI와 의미있는 상관관계를 나타내다고 하였고, Park 등³⁵⁾은 인슐린 저항성은 수축기혈압, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 체지방과 유의한 상관 관계를 보여 SGA 환아에서 대사증후군의 발생 예방에 수축기 혈압, 중성지

방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 체지방의 지속적인 추적 관찰이 필요하다고 하였다.

결론

신생아 출생률은 매년 감소하는 반면에 산과적 진단과 치료의 향상으로 인공적인 조산이 증가하고 불임치료의 발전으로 인한 다태아 증가, 35세 이상의 고령출산, 산모의 흡연, 음주, 만성질환 등의 증가로 인해 저체중 출생아수는 증가 추세에 있다.

SGA를 정의하기 위해서는 기준을 -2 표준편차 이하 또는 3 백분위수 미만으로 할 것인지 10 백분위수 미만으로 할 것인지 그 기준을 명확히 하고, 정확한 재태 연령, 출생 시 체중, 신장, 머리둘레의 정확한 측정이 필요하며, 나라마다 그 특성에 따른 태아의 성장곡선이 각기 있으므로 우리나라 역시 국내의 신생아를 대상으로 한 성장곡선을 이용하는 것이 좀 더 명확하게 SGA를 정의하는데 도움이 될 것으로 생각된다.

기존에는 국내에서 주로 만삭의 SGA를 대상으로 연구가 보고 되고 있으나, 향후 미숙아로 태어난 SGA에 대해 그 연구 범위를 확대하여야 할 것이며, 또한 따라잡기가 되지 않은 SGA 환아에서 성장호르몬 치료 시작 시기 및 성장호르몬 치료 용량과 치료 기간, 대사증후군 발생과 같은 단기 및 장기적인 문제에 대한 일 치된 치료지침을 확립하기 위해 다기관 연구가 필요하다.

References

- 1) Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Pediatr Adolesc

- Med 2003;157:821-7.
- 2) Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577-80.
 - 3) Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-22.
 - 4) Leon DA, Koupilova I, Lithell HO, Berglund L, Mohsen R, Vagero D, et al. Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. *BMJ* 1996;312:401-6.
 - 5) Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement : management of the short child born small for gestational age. *Pediatrics* 2001;111:1253-61.
 - 6) Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogal A. Consensus statement: Management of the child born small for gestational age through to adulthood: A consensus statement of the international societies of pediatric endocrinology and growth hormone research society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:804-10.
 - 7) Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res* 1998;49 Suppl 2:1-6.
 - 8) Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr* 1969;74:901-10.
 - 9) Stein Z, Susser M, Rush D. Prenatal nutrition and birth weight: experiments and quasi-experiments in the past decade. *J Reprod Med* 1978;21:287-99.
 - 10) Pietrantonio M, Knuppel RA. Alcohol use in pregnancy. *Clin Perinatol* 1991;18:93-111.
 - 11) Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP. Low birth weight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health*. 1994;84:1127-31.
 - 12) Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, Lapinski RH. Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA* 1999;282:1646-51.
 - 13) Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987;65:663-737.
 - 14) Korea Statistical Information Service. Available from: URL: <http://www.kosis.kr>
 - 15) Bae CW, Kim MH, Chun CS, Lee C, Moon SJ, Yoo BH, et al. Neonatal Statistics of Korean in 1996: collective results of live-births, neonatal mortality, and incidence of discharge against medical advice at 64 hospitals. *J Korean Soc Neonatol* 1997;4:153-69.
 - 16) Shin SM, Chang YP, Lee ES, Lee YA, Son DW, Kim MH, et al. Low birth weight, very low birth weight rates of newborn infants in Korea. *J Korean Soc Neonatol* 2005; 12:233-7.
 - 17) Lubchenco LO, Hansman C, Dresler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from live born birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963;32:793-800.
 - 18) Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. 1996; 87:163-8.
 - 19) Fok TF, So HK, Wong E, Ng PC, Chang A, Lau J, et al. Updated gestational age specific birth weight, crown-heel length, and head circumference of Chinese newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F229-36.
 - 20) Roberts CL, Lancaster PA. Australian national birthweight percentiles by gestational age. *Med J Aust* 1999;170:114-8.
 - 21) Skjaerven R, Gjessing HK, Bakketeig LS. Birthweight by gestational age in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:440-9
 - 22) Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA, Redman CW, Wilkinson AR. New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24 to 42 weeks. *Early Hum Dev* 1987;15: 45-52.
 - 23) Shin SM, Chang YP, Lee ES, Lee YA, Son DW, Kim MH, et al. Low birth weight, very low birth weight rates and gestational age-specific birth weight distribution of Korean newborn infants. *J Korean Med Sci* 2005;20:182-7.
 - 24) Lee JJ, Kim MH, Ko KO, Kim KA, Kim SM, Kim ER, et al. The study of growth measurements at different gestational ages of Korean newborn the survey and statistics. *J Korean Soc Neonatol* 2006;13:47-57.
 - 25) Tanner JM, Ham TJ. Low birthweight dwarfism with asymmetry (Silver's syndrome): treatment with human growth hormone. *Arch Dis Child* 1969;44:231-43.
 - 26) Lee PA, Blizzard RM, Cheek DB, Holt AB. Growth hormone and body composition in intrauterine growth retardation (UGR) before and during human growth hormone administration. *Metabolism* 1974;23:913-9.
 - 27) de Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age :height gain is less dose dependent over the longterm than over the short term. *Pediatrics* 2005;115:e458-62.
 - 28) Lee BC, Kim DW, Suh BK. Responses to growth hormone treatment in children with short stature secondary to intrauterine growth retardation. *J Korean Pediatr Soc* 1995;8: 671-6.
 - 29) Seo JH, Kim DH. The effect of growth hormone treatment in short children born small for their gestational ages. *Korean J Pediatr* 2006;49:312-6.
 - 30) Kim DH, Lee BC, Yang SW, Yoo HW, Suk BK, Chung WY, et al. Clinical effect of growth hormone on short stature with small for gestational age. Program and Abstract, the 25th Annual Spring Meeting of the Korean Society of Pediatric Endocrinology; 2008 May 9-10; Kyungpook. Seoul: The Korean Society of Pediatric Endocrinology, 2008.
 - 31) Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia* 2005;48:49-5.
 - 32) Veening MA, van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4657-61.
 - 33) Lee HJ, Jung MK, Park HK, Yang S, Hwang IT, Lee HR. Insulin resistance in children and adolescents born small for gestational age. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2008;13:

- 86-93.
- 34) Byun SY, Yoo JH, Shin CH, Yang SW. Growth and metabolic consequences in children born with small for gestational age at term gestation. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2004;9:159-67.
- 35) Park HK, Kim MJ, Kim YH, Yang S, Jung JA, Hwang IT, et al. The prevalence of metabolic syndrome in children and adolescents born small for gestational age. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2007;12:55-62.