

후기 조산아들의 단기 임상적 결과

서울대학교 의과대학 소아과학교실

나지윤 · 박나리미 · 김은선 · 이현주 · 심규홍 · 이진아 · 최창원 · 김이경 · 김한석 · 김병일 · 최종환

= Abstract =

Short-term clinical outcomes of late preterm infants

Ji Youn Na, M.D., Narimi Park, M.D., Eun Sun Kim, M.D., Hyun Ju Lee, M.D.

Gyu Hong Shim, M.D., Jin-A Lee, M.D., Chang Won Choi, M.D.

Ee-Kyung Kim, M.D., Han-Suk Kim, M.D., Beyong Il Kim, M.D. and Jung-Hwan Choi, M.D.

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

Purpose : To identify the short-term clinical outcomes of late preterm infants and to test the hypothesis that late preterm infants have more clinical problems during the early postnatal period than term infants.

Methods : One hundred late preterm infants [gestational age (GA) 34⁺⁰-36⁺⁶ weeks] and the same number of term infants (GA 37⁺⁰-41⁺⁶ weeks) were randomly selected from 289 late preterm infants and 825 term infants born in the Seoul National University Bundang Hospital between January 2007 and December 2007, and their electronic medical records were reviewed and analyzed.

Results : Compared to term infants, late preterm infants had significantly more medical problems such as temperature instability (odds ratio [OR] 8.7), hypoglycemia (OR 17.5), intravenous fluid infusion (OR 10.2), evaluation for sepsis (OR 9.4), respiratory problems (OR 7.5), apnea and bradycardia (OR 8.6), phototherapy for jaundice (OR 3.6), and feeding intolerance (OR 10.0). Hospital stay was also significantly longer in late preterm infants.

Conclusion : Late preterm infants had significantly more medical problems and increased length of hospital stay compared to term infants. More attention should be given to caring for these late preterm infants in newborn nursery during the early postnatal period. (Korean J Pediatr 2009;52:303-309)

Key Words : Clinical outcomes, Late, Preterm infant, Near-term

서 론

1970년대에 연간 100만명 이상이었던 출생아 수는 1980년대 이후로 연간 100만명 미만으로 점차 감소하기 시작하다가 2000년 대에 들어서서는 연간 50만명 미만의 저출산 현상을 보이고 있다¹⁾. 구미의 보고에 의하면 과거에 비하여 사회경제적 여건의 개선과 의료수준의 향상에도 불구하고 고령출산, 임신 중의 흡연과 약물복용의 증가, 다태아의 증가와 사회환경의 변화 등으로 제태 주령 37주 미만의 조산아의 출생 빈도는 점차 증가하여 전체 출생 신생아의 4-8%를 차지하는 것으로 알려져 있으며 우리나라의 경우도 2003년부터 2006년까지의 통계청 임신 기간별 출

생 조사 자료에 의하면 제태 주령 36주 미만의 조산아가 차지하는 비율이 2.5%에서 2.7%로 증가하는 추세를 보이고 있다¹⁻⁸⁾. 제태 주령 37주 미만의 조산아들 중에서 제태 주령 34⁺⁰-36⁺⁶주에 해당하는 경우를 후기 조산아(late preterm)라고 정의하는데²⁻⁴⁾, 이들 후기 조산아들은 제태 주령 34주 미만의 조산아들에 비하여 사망률과 이환율이 적고 생리 및 기능적으로 만삭아들과 큰 차이를 보이지 않는 것으로 인식되어 실제 임상에서 이들을 만삭아들과 큰 차이를 두지 않고 관리하였으며 학문적으로도 이들에 대한 관심이 낮았다⁹⁾. 그러나 구미에서는 최근 들어 다태아의 출산 증가와 임신 중 자간증, 당뇨, 비만, 내분비 질환, 기저 만성 질환 등으로 만삭 이전에 유도 분만 또는 제왕절개를 해야 되는 경우가 증가하고 이런 경우 최근의 산과적 관리지침은 제태 주령 34주가 넘으면 태아가 충분히 성숙한 것으로 판단하여 분만을 적극적으로 미루려는 노력을 하지 않는 것으로 되어 있기 때문에 제태 주령 34주 이상의 후기 조산아들의 수가 급격히 늘어 전체 조산아들 중 이들이 차지하는 비율이 70-80%에 이르고 있다⁵⁻⁸⁾. 우리나라의 경우는 전체 조산아들 중 후기 조산아들의 비율

Received : 7 August 2008, Revised : 9 October 2008,

Accepted : 26 October 2008

Address for correspondence : Chang Won Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital, 300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, 463-707, Korea

Tel : +82.31-787-7286, Fax : +82.31-787-4054

Email : choicw@snu.ac.kr

에 대한 정확한 통계는 없지만 통계청의 2003년부터 2006년까지의 임신 기간별 출생 조사 결과에 따르면 제태 주령 37주 미만의 전체 조산아들 중에서 신생아중환자실에서 치료 또는 경과 관찰이 필요한 제태 주령 36주 미만의 조산아가 차지하는 비율은 2.5%에서 2.7%로 8% 정도 증가 추세를 보이고 있으며 제태 주령 36주 미만의 조산아들 중에서는 비교적 성숙된 조산아들인 제태 주령 32⁺⁰-35⁺⁶주에 해당하는 조산아들이 전체의 74-78%를 차지하고 있다(우리나라 통계청에서는 제태 주령 19주 이하, 20-21주, 22-23주, 24-27주, 28-31주, 32-35주, 36-39주, 40-42주, 43주 이상으로 구분하고 있다)¹⁾.

최근 이러한, 조산아들 중 대다수를 차지하고 있는 제태 주령 34⁺⁰-36⁺⁶주에 출생한 후기 조산아들이 이전에 생리 및 기능적으로 큰 차이가 나지 않을 것으로 간주되었던 만삭아들에 비해 여러 가지 임상적인 문제가 발생할 위험이 높다는 연구 결과들이 보고되고 있다⁴⁻⁹⁾. 그러나 아직까지 우리 나라에서는 후기 조산아들에 대한 연구가 되어 있지 않은 상황이다. 따라서 저자들은 이 후기 조산아들의 임상적 특성과 이들을 생리 및 기능적으로 만삭아와 크게 다르지 않을 것으로 간주하고 분만을 결정하고 출생 후에도 만삭아와 크게 다르지 않은 관리를 하고 있는 현재의 주산기 관리 현황으로 인해 빛어지는 임상적 문제점들에 대해서 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2007년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 분당서울대학교병원에서 태어나 신생아중환자실 또는 신생아실에 입원하였던 제태 주령 34⁺⁰-36⁺⁶주이면서 적정 체중아(appropriate for gestational age)에 해당하였던 후기 조산아 289명 중 난수표를 이용하여 무작위로 100명을 추출하고 마찬가지로 제태 주령 37⁺⁰-41⁺⁶주이면서 적정 체중아에 해당하였던 만삭아 825명 중 무작위로 100명을 추출하여 이들의 전자의무기록(electronic medical record)을 고찰하였다. 후기 조산아와 만삭아 집단 간에 예측되는 임상적 진단율을 각기 50%와 30%로, 2-tailed α 값을 0.05로 설정한 상태에서 80%의 power를 얻기 위해서는 후기 조산아는 90명, 만삭아는 95명의 표본수가 필요하였다. 전자의무기록이 부실하거나 주요 선천성 기형이 있거나 세 쌍둥이 이상의 다태아인 경우는 대상에서 제외하였다.

2. 방 법

선정된 신생아들의 전자의무기록을 고찰하여 인구통계적 자료(demographic information)로 제태 주령, 출생 시 체중, 성별, 산모 나이, 입원 경로, 쌍생아 유무, 분만 방식, 1분 및 5분 아프가 점수 등을 조사하였다. 환자의 제태 주령은 산모의 마지막 생리 기간을 기준으로 계산 후에 산과적 초음파 검사를 통해 제평

가된 것이었다.

입원 신생아들의 단기 임상적 결과 항목으로 체온 유지의 불안정, 저혈당증, 정맥 카테터 삽입, 패혈증에 대한 검사 시행 여부, 호흡기적 문제들, 무호흡증 또는 서맥, 임상적인 황달, 식이 진행 지연, 총 입원 일수를 설정하였다. 체온 불안정성은 신체 정후 기록표에서 체온이 36.5°C 미만으로 떨어져 다시 가온기를 사용하거나 가온된 포로 덮어준 경우로 하였다. 저혈당증은 blood sugar test (BST)가 40 미만이었던 상태로 정의하였고 정맥 카테터 삽입은 항생제 투여가 필요하거나 저혈당증, 호흡곤란 또는 구토 등의 이유로 금식을 하게 되어 수액이 필요한 경우 등 여러 임상적 문제들로 인해서 정맥 카테터 삽입이 필요하였던 상황으로 설정하였다. 패혈증에 대한 검사 시행은 항생제 치료 유무와 관계없이 출생 직후 조기 신생아 패혈증(early-onset neonatal sepsis)의 가능성을 배제하기 위해 complete blood count (CBC), C-reactive protein (CRP)와 혈액 배양 검사를 시행한 경우로 하였다. 신생아 호흡곤란증후군(respiratory distress syndrome, RDS)이 있어 폐표면활성제(surfactant)를 투여했던 경우와 폐표면활성제까지 필요하지는 않았지만 호흡곤란(respiratory distress, RD)으로 인해 기계환기기(mechanical ventilator)나 비강내 지속적 양압환기(nasal continuous positive airway pressure, N-CPAP)를 사용한 경우 또는 hood나 비강 캐놀라(nasal cannula)로 산소를 투여한 경우를 호흡기적 문제로 정의하였다. 호흡곤란증후군은 산소포화도를 90% 이상 유지시키기 위해 FiO₂ 0.4 이상의 산소가 필요하고 호흡곤란증후군에 합당한 흉부 방사선 영상 소견, 즉 1) 미만성 과립상 음영 증가, 2) total whiteout, 또는 3) 공기-기관지 음영이 있는 경우로 정의하였으며 호흡곤란은 임상적 및 방사선학적으로 호흡곤란증후군에 합당하지는 않으나 빈호흡, 늑간함몰, 호기 시 신음소리, 청색증, 과탄산혈증 등의 소견을 보이는 상태로 정의하였다. 호흡과 심박 수에 대한 감시 관찰 중에 15초 이상 호흡이 없거나 심박 수가 분당 80회 미만으로 측정된 경우 무호흡 또는 서맥이 있는 것으로 간주하였다. 신체 검진 상황 달이 발견되어 모세혈관 빌리루빈 농도를 확인한 후 광선 치료를 한 경우에 임상적 황달이 있는 것으로 간주하였다. 수유 진행 과정 중에 구강의 빨기 반사(sucking reflex)와 삼키기 반사(swallowing reflex)가 약하여 경비위관(nasogastric tube)를 사용하여 수유를 했거나 복부 팽만, 구토 같은 소화기 증상이 있거나 호흡기와 같은 다른 기관의 임상적 문제로 금식을 하였던 경우를 수유 진행의 지연이 있었던 것으로 판단하였다. 본 병원에서 총 입원일 수는 분만 형태에 따라서 일반적인 입원 일정(질식 분만: 2-3일, 제왕절개 분만: 6-7일)이 정해져 있으므로 분만 형태별로 나누어 비교하였다.

3. 통계 분석

후기 조산아 군과 만삭아 군간의 연속형 변수에 해당하는 제태 주령, 출생 체중, 산모의 나이, 1분 및 5분 아프가 점수들의 비교는 student t-test를 이용하였고 범주형(categorical) 변수에

해당하는 항목들의 비교는 chi-square test를 이용하였다. 두 군 간에 유의한 차이를 보이는 범주형 변수에 대해서는 후기 조산아 군의 만삭아 군에 대한 대응비(odds ratio, OR)와 그 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 구하였다. 모든 통계 분석에서는 P 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 후기 조산아 군과 만삭아 군 간의 인구학적 특성의 비교

제대 주령과 출생 체중은 당연히 후기 조산아 군에서 유의하게 작았으며 신생아들의 성별과 산모의 나이는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 본 병원에서는 일반적으로 신생아가 제대 주령 35⁰주 이상이면 특별한 문제가 없는 한 신생아실로 입원을 하게 되고 그 미만인 경우에는 특별한 문제가 없더라도 신생아중환자실로 입원을 하게 된다. 신생아들의 출생 후 병실 배치 상황을 볼 때, 후기 조산아 군에서 제대 주령이 35⁰주 이상이었음에도 불구하고 문제가 있어 곧바로 신생아중환자실로 입원하거나 신생아실에서 경과 관찰 중에 여러 가지 임상적인 문제들이 발생하여 신생아중환자실로 진동된 신생아가 13명(13%)으로 만삭아 군의 1명(1%) 보다 유의하게 많았다. 후기 조산아 군에서 쌍생아 출생이 58명(58%)으로 9명(9%)인 만삭아 군보다 유의하게 많았고 후기 조산아 군의 쌍생아들 중에서 39명(67.2%)은 배란 유도나 체외 수정 및 배아 이식 등의 보조 생식술을 통해 수태된 경우이었다. 분만 형태는 후기 조산아 군에서 제왕절개의 빈도가 73%로 만삭아 군에서의 24%에 비해 유의하게 높았다. 1분 및 5분 아프가 점수는 두 군 모두 평균 7점 이상이었으나 상대적으로 후기 조산아 군에서 유의하게 점수가 낮았다(Table 1).

2. 후기 조산아 군과 만삭아 군 간의 산과적 특성의 비교

두 군 간에 예정(elective) 제왕절개를 하게 된 이유를 살펴보면, 후기 조산아 군에서는 쌍생아이면서 적어도 한 태아의 자세가 역위인 경우가 가장 많았고 만삭아 군에서는 기왕의 제왕절개의 분만력이 있었던 경우가 가장 많았다(Table 2).

두 군 간에 산과적 합병증의 발생빈도를 비교하여 보았을 때 전자간증, 조기 분만, 조기 양막 파수와 전치태반의 발생이 후기 조산아 군에서 유의하게 높았으나 임신성 당뇨병을 포함한 당뇨병과 그 밖의 내분비 질환들, 양수과소증의 발생은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 3).

3. 후기 조산아 군과 만삭아 군 간의 단기 임상적 결과의 결과

만삭아 군에 비해 후기 조산아 군에서 체온 불안정의 발생빈도가 유의하게 높았으며(15% vs 2%; OR 8.7; 95% CI 1.9-38.9), 저혈당증의 발생(15% vs 1%; OR 17.5; 95% CI 2.3-135.0), 정맥 카테터 삽입(35% vs 5%; OR 10.2; 95% CI 3.8-27.5), 조기 신생아 패혈증에 대한 검사 시행(33% vs 5%; OR 9.4; 95% CI

3.5-38.9), 호흡곤란의 발생(14% vs 3%; OR 5.3; 95% CI 1.5-19.0) 빈도 등이 유의하게 높았다. 호흡곤란에 대한 치료로 비강내 지속적 양압환기를 사용한 경우(7% vs 1%; OR 7.5; 95% CI 0.9-61.7), 무호흡증 또는 서맥의 발생(8% vs 1%; OR 8.6; 95% CI 1.1-70.2), 황달로 인해 광선 치료(39% vs 15%; OR 3.6; 95

Table 1. Demographic Information on Late Preterm and Term Infants

	Late preterm (N=100)	Term (N=100)	<i>P</i>
Gestational age (weeks)	35.6±0.2	39.1±0.2	0.001
Birth weight (g)	2,446±67	3,221±83	<0.001
Male (%)	60 (60)	51 (51)	0.2
Maternal age (years)	31.4±0.7	32.2±0.7	0.122
Initial admission to NICU despite of GA ≥35 ⁰ weeks or transfer from nursery to NICU during admission (%)	13 (13)	1 (1)	0.001
Singleton (%)	42 (42)	91 (91)	<0.001
Twin (%)	58 (58)	9 (9)	
Natural twin (%)	19 (33)	4 (44)	<0.001
Artificial pregnancy (%)	39 (67)	5 (56)	
Cesarean delivery (%)	73 (73)	24 (24)	<0.001
Elective (%)	47 (63)	21 (88)	<0.001
Emergency (%)	26 (36)	3 (11)	
Vaginal delivery (%)	27 (27)	76 (76)	<0.001
Induction (%)	11 (41)	48 (66)	<0.001
Spontaneous (%)	16 (59)	28 (37)	
Apgar score at 1 min	7.4±0.2	8.0±0.1	<0.001
Apgar score at 5 min	8.6±0.1	8.9±0.1	0.001

Abbreviations : GA, gestational age; NICU, neonatal intensive care unit

Table 2. Cause of the Cesarean Delivery

	Elective		Emergency	
	Late preterm (N=100)	Term (N=100)	Late preterm (N=100)	Term (N=100)
Previous C/S	5	13	3	0
PTL	3	0	12	0
PROM	5	0	6	0
Preeclampsia	4	0	3	0
Placenta previa	5	1	3	2
Fetal distress	0	0	4	0
Arrest of descent	1	0	0	1
Twin (Br/H, Br or Tr)	24	1	13	1
Breech position	3	1	1	0
Pt. wanted	4	1	1	0
Oligohydramnios	2	0	0	0

Abbreviations : C/S, Cesarean; PTL, preterm labor; PROM, premature rupture of membranes; Br, breech; H, head; Tr, transverse; Pt, patient. Each item was counted overlapped

Table 3. Maternal Disease and Obstetric Complications

	Late preterm (N=100)	Term (N=100)	P
Preeclampsia (%)	12 (12)	1 (1)	0.002
DM (including GDM) (%)	2 (2)	5 (5)	0.248
Endocrine disease (%)	2 (2)	6 (6)	0.149
Preterm labor (%)	22 (22)	0 (0)	<0.001
PROM (%)	24 (24)	1 (1)	<0.001
Placenta previa (%)	7 (7)	0 (0)	0.007
Oligohydroamnios (%)	8 (8)	4 (4)	0.234

Abbreviations : DM, diabetes mellitus; GDM, gestational diabetes mellitus; PROM, premature rupture of membranes

Table 4. Clinical Outcomes of Late Preterm and Term Infants

	Late preterm (N=100)	Term (N=100)	P
Temperature instability (%)	15 (15)	2 (2)	0.001
Hypoglycemia (%)	15 (15)	1 (1)	<0.001
IV infusion (%)	35 (35)	5 (5)	<0.001
Sepsis evaluation (%)	33 (33)	5 (5)	<0.001
Respiratory problems (%)			
RDS (surfactant-treated) (%)	2 (2)	1 (1)	0.561
Mechanical ventilation (%)	2 (2)	1 (1)	0.561
Respiratory distress (%)	14 (14)	3 (3)	0.005
N-CPAP (%)	7 (7)	1 (1)	0.007
Supplemental O ₂ (%)	10 (10)	4 (4)	0.096
Apnea or bradycardia (%)	8 (8)	1 (1)	0.017
Phototherapy for jaundice (%)	39 (39)	15 (15)	<0.001
Feeding intolerance (%)	17 (17)	2 (2)	<0.001
Gavage feeding (%)	10 (10)	1 (1)	0.001
IV fluid or TPN under NPO (%)	10 (10)	2 (2)	0.017
Length of hospital stay			
Cesarean delivery (days)	7.5±0.7	6.1±0.3	0.011
Vaginal delivery (days)	4.9±1.1	3.2±0.2	<0.001

Abbreviations : IV, intravenous; RDS, respiratory distress syndrome; N-CPAP, nasal-continuous positive airway pressure; TPN, total parenteral nutrition; NPO, nothing by mouth

% CI 1.8-7.2), 수유 지연(17% vs 2%; OR 10.0; 95% CI 2.3-44.7) 등의 임상적 문제들 역시 후기 조산아 군에서 만삭아 군에 비해 유의성 있게 많이 발생하였다. 입원 기간은 만삭아 군에 비해 후기 조산아 군에서 제왕절개 분만과 질식 분만의 경우 모두 유의하게 길었다(제왕절개 분만 7.5±0.7일 vs 6.1±0.3일; 질식 분만 4.9±1.1일 vs 3.2±0.2일). 그러나 폐표면활성제 투여가 필요하였던 호흡곤란증후군의 발생빈도와 기계환기기를 사용하였던 경우의 빈도, 호흡곤란으로 hood나 비강 캐놀라로 산소를 투여한 경우의 빈도에는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 4, Fig. 1).

조기 신생아 패혈증에 대한 검사 시행 빈도가 만삭아 군에 비해 후기 조산아 군에서 유의하게 높았고 조기 신생아 패혈증을 의심하여 패혈증에 대한 검사 후에 경험적인 항생제를 투여한 경

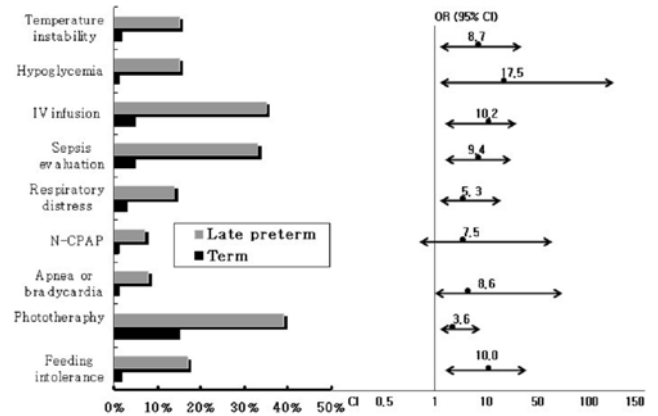


Fig. 1. Graph of clinical outcomes of late preterm and term infants as a percentage. Late preterm infant data and term data are represented by gray bars and black bars, respectively.

Table 5. Comparison of Clinical Approach used to Assess and Treat Possible Neonatal Sepsis

	Late preterm (N=100)	Term (N=100)	P
Sepsis evaluation (%)	33 (33)	5 (5)	<0.001
CBC, CRP and blood culture only (%)	20 (20)	1 (1)	<0.001
CBC, CRP, blood culture, and 48-72 h of antibiotic treatment (%)	13 (13)	4 (4)	0.022
Confirmed neonatal sepsis (%)	0 (0)	0 (0)	

Abbreviations : CBC, complete blood count; CRP, C-reactive protein

우도 후기 조산아 군에서 유의하게 높았지만 실제로 조기 신생아 패혈증이 발생한 경우는 두 군 모두에서 없었다(Table 5).

고 찰

최근의 후기 조산아들의 증가의 원인으로는 35세 이상의 고령 임신부들이 증가하고, 불임치료가 발달하면서 여러 가지 보조 생식술들로 인해 다태아들이 증가하고, 산모와 태아 모두의 생존을 위해 분만이 필요한 의학적 상황에서 모성 및 태아 사망을 줄이고자 하는 노력들이 증가하는 점들을 고려할 수 있다^{4, 10-15}. 최근의 산과적 지침은 태아가 재태 주령 33주 이상만 되면 주산기 임상적 결과가 좋으므로 부신피질호르몬(corticosteroid)을 투여하지 않으며 34주 이상에서는 진통용해제(tocolytics)의 사용이 추천되지 않고 분만을 해야 할 상황이라면 임신을 유지하기 보다는 분만을 유도하도록 하고 있다¹⁰. 따라서 여러 가지 이유로 이 시기 이상 임신을 유지하지 못할 의학적 상황에 직면했을 때 임신의 유지 보다는 분만의 유도를 택하게 되어 자연히 재태 주령 34⁺⁰-36⁺⁶주 사이에 태어나는 후기 조산아들의 수가 증가하게 된다고 볼 수 있다. 이러한 후기 조산아 군의 증가함에 따라 자연스럽게 이들에 대한 관심이 증가되고 이들의 임상적 특성들에 대

한 연구들도 증가하고 있는 추세이다^{9, 16-24}).

최근의 연구들에 따르면 전통적으로 생각되었던 바와는 달리 후기 조산아들은 만삭아에 비하여 높은 이환률과 사망률을 보이는 것으로 알려지고 있다^{4-9, 25, 26}. 본 연구 결과에서도 확인할 수 있었듯이 후기 조산아들은 구조적 및 생리적 미숙함과 정상적인 신생아기로의 이행이 지연됨으로써 호흡 곤란, 저혈당증, 저체온증, 신생아 폐혈증에 대한 감수성 증가, 광선 요법이 필요한 생리적 황달, 무호흡증이나 서맥, 수유 지연 등과 같은 임상적 문제들이 만삭아들에 비해 많이 발생하는 것으로 보고되고 있다^{7, 9}.

위에서 언급하였지만 산과적으로는 재태 주령 34⁰주를 태아 성숙의 분기점으로 간주하여 산모에게 분만 전에 태아의 폐 성숙을 유도하기 위해 사용하는 부신피질호르몬을 투여하지 않는데^{7, 10}, 본 연구에서 폐표면활성제를 사용한 호흡곤란증후군은 만삭아 군과 후기 조산아 군 간에 유의한 차이가 없어 적어도 호흡곤란증후군의 측면에서는 이러한 산과적 결정이 적절하였다고 생각할 수 있었다. 그러나 호흡곤란증후군 이외의 호흡곤란으로 인해 비강내 지속적 양압환기를 사용하였거나 신생아 중환자실로 신생아를 전동시켜 집중 감시를 하였던 경우는 후기 조산아 군에서 만삭아 군보다 유의하게 많았기 때문에 이들 후기 조산아들이 만삭아들에 비해 호흡기적으로 상당히 취약하다고 볼 수 있다. 본 연구에서 무호흡이나 서맥의 발생률도 후기 조산아 군에서 만삭아에 비해 유의하게 높아 외국의 보고들과 다르지 않음을 보여 주었다^{9, 27}.

저혈당증과 저체온증은 출생 직후 첫 12시간 동안 자궁 내에서 자궁 외의 환경으로 적응하는데 미숙하여 나타나며 이들 증상은 앞서 나타난 호흡 곤란을 악화시킬 수도 있다^{7, 28, 29}. 출생 후, 신생아들은 재태 주령과 반비례하여 신체적 크기, 성숙한 갈색 지방과 흰색 지방의 양, 뇌하수체의 성숙도에 영향을 받아서 노출된 추위에 반응을 한다^{9, 30}. 후기 조산아들에서는 프로락틴(prolactin), 노르에피네프린(norepinephrine), 코르티솔(cortisol), 삼요드타이로닌(triiodothyronine), 렙틴(leptin)과 같이 갈색 지방 대사에 관여하는 호르몬들의 농도가 부족하고 흰 지방과 갈색 지방의 축적과 성숙이 미흡하여 만삭아에 비하여 단열과 열 발생을 효율적으로 할 수가 없으며 체중에 대한 체표면적이 더 커서 열 손실이 더 크므로 체온 유지가 불리하다^{9, 31}. 저혈당증의 발생률은 재태 주령과 비례하나 출생 후 모체로부터 공급되던 포도당의 갑작스런 중단에 대한 대사 반응이 불충분하기 때문에 급식을 하게 되는 경우, 모든 재태 주령의 신생아들에게서도 나타날 수 있다^{9, 22, 32, 33}. 출생 후 12-24시간 경과 중에 간 포도당신합성(hepatic gluconeogenesis), 간 케톤형성(hepatic ketogenesis)에 필요한 효소들이 급속히 증가하므로 저혈당증은 저절로 회복되나 후기 조산아들은 미숙한 간 글리코겐분해(hepatic glycogenolysis)와 지방조직(adipose tissue)의 지질분해(lipolysis), 호르몬의 부적절한 조절 작용, 불충분한 간 포도당신합성, 간 케톤형성, 신체 전체의 저장된 낮은 에너지원, 식이 섭취 부족, 추위나 폐혈증과 같은 상황으로 인한 영향 등으로 저혈당의 발생률이

높다^{8, 9, 22}. 후기 조산아에서의 탄수화물 대사는 잘 알려져 있지는 않지만 이들의 저혈당증은 조기 식이 진행이나 정맥 카테터를 통한 포도당 공급으로 쉽게 회복이 된다^{8, 9}. 신생아 저혈당증은 경련(seizure), 영구적인 신경 손상, 사망 등의 합병증들을 일으킬 수 있으며 태아 에너지원 공급의 80%를 포도당이 차지하고 있어 출생 직후의 저혈당증에 대한 신속한 진단과 치료가 중요하다. 특히 조산아들은 뇌의 미성숙함으로 인해 만삭아보다 저혈당증에 의한 신경 손상이 더 큰 점을 고려하면 이들에게 있어 저혈당증의 의미는 더 크다고 할 수 있다²². 본 연구에서도 저체온증과 조치를 요하는 저혈당증이 만삭아 군에 비해 후기 조산아 군에서 유의하게 많이 발생하는 것을 볼 수 있어 후기 조산아들에서 저체온증과 저혈당증에 대한 관리가 매우 중요함을 시사해 주었다.

신생아들에게서 나타나는 호흡 곤란, 저혈당, 체온 유지의 불안정 등은 신생아 폐혈증의 전구 증상일 수가 있어 신생아 폐혈증에 준하여 접근을 해야 하므로 즉시 혈액 검사와 혈액 배양 검사를 시행하며 검사 결과를 확인하기까지 짧은 기간이라도 항생제를 투약하면서 경과를 관찰하는 것이 안전하다^{8, 34}. 본 연구에서도 신생아 폐혈증의 전구 증상들이 의심될 때에 신생아 폐혈증에 준하여 CBC, CRP 및 혈액 배양 검사를 시행하였고 검사 결과 임상 증상들과 더불어 백혈구 증가증, CRP 상승 소견이 있을 시에는 혈액 배양 검사가 최종적으로 확인될 때까지 항생제를 투여하였으나 본 연구의 대상에서는 혈액 배양 검사상 실제로 균주가 확인된 경우는 없었다. 비록 확진된 폐혈증의 사례는 없었지만 이를 의심하게 하는 임상 증상들은 후기 조산아 군에서 유의하게 많이 관찰되었다. 후기 조산아들의 면역학적 성숙함은 만삭아와 초극소저체중출생아(extremely low birth weight infant)의 중간 정도로 알려져 있으나 아직은 T세포와 과립백혈구(granulocyte)의 기능, 다른 여러 면역 매개체들, 숙주방어기전(host-defense mechanism)들을 이해하기 위한 많은 연구들이 필요한 실정이다^{8, 34}.

황달과 고빌리루빈혈증은 후기 조산아들에서 만삭아들에 비해 더 흔히 발생하고 그 지속 기간이 더 길기 때문에 후기 조산아들의 입원 일수가 더 길어지거나 신생아실에서의 퇴원 후 재입원의 원인이 되고 있어 많은 주목을 받고 있다^{7-9, 35, 36}. 본 연구에서도 후기 조산아들에서 광선치료를 요하는 황달이 더 많이 발생하였는데, 후기 조산아들은 uridine diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase의 농도가 낮고 간의 미숙함으로 인하여 만삭아에 비해 빌리루빈의 혈중 농도가 더 높고 지속 기간도 더 길어 심각한 고빌리루빈혈증의 합병증인 핵 황달의 위험이 더 높으므로 후기 조산아들에게는 황달에 대한 선별검사(screening test)를 보다 철저히 하여 필요 시 신속히 치료를 하는 것이 중요하다^{7, 9, 16, 36}.

재태 주령 33주 미만 조산아들의 수유 상태와 수유 관리에 대한 관심과 개선 노력들은 많았던 반면에 그 이상의 재태 주령의 신생아들에 대해서는 그러한 노력들이 많지 않았다³⁷. 후기 조산아들은 비교적 락토오즈, 단백질, 지방에 대한 소화 및 흡수 기능

은 비교적 성숙하여 장관영양(enteral feeding)에 빨리 적응을 하지만 효과적인 빨기와 삼키기가 부족하며 식도, 위, 소장에서의 연하운동, 연동작용, 조임근 조절 기능이 미숙하여 출생 초기 수 주 동안 모유 수유의 지연, 배변 감소, 탈수, 고빌리루빈혈증, 체중 증가 불량 등의 문제들로 재입원 하는 경우들이 생길 수 있다^{7-9, 20, 26, 37)}. 본 연구에서도 후기 조산아들에서 수유 지연이 발생하는 경우가 만삭아들에 비해 유의하게 많아 이들에 대한 세심한 수유 관리와 수분 및 영양 상태 파악이 필요함을 시사해주었다.

본 연구는 최근 그 수가 증가하고 있는 후기 조산아들이 만삭아들에 비하여 많은 임상적 문제들을 갖고 있으며 그들의 입원 기간도 길어짐을 보여주고 있다. 또한 본 연구에서 후기조산아들의 73%가 제왕 절개로 분만되었으며 이들 중 63%는 최근의 산과적 지침¹⁰⁾에 따라 인위적으로 분만을 시킨 경우이었다. 이러한 결과는 상당한 임상적 문제점들을 지닌 후기 조산아들의 분만에 대해서는 좀더 신중을 기할 필요가 있음을 시사하고 있다. 본 연구는 후기 조산아들이 출생 후 신생아실이나 신생아중환자실에 입원하고 있는 기간 동안에 발생하는 임상적 문제들만을 살펴본 단기 임상 결과에 대한 연구로 향후에는 이들이 퇴원한 후 장기적으로 발생할 수 있는 성장과 발육, 신경발달, 학습 장애, 학교 및 사회 생활에서의 문제들에 대한 장기 임상적 결과에 대한 연구들이 뒤따라야 할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 후기 조산아들의 단기 임상적 결과들을 알아보고 후기 조산아들이 만삭아들에 비해 출생 초기에 임상적 문제들이 더 많이 발생할 것이라는 가설을 검증해보고자 하였다.

방법 : 2007년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 분당서울대학교병원에서 출생하여 신생아중환자실 또는 신생아실에 입원한 신생아들 중에서 제태 주령 34⁺⁰-36⁺⁶주에 해당하는 후기 조산아 289명 중 100명과 제태주령 37⁺⁰-41⁺⁶주에 해당하는 만삭아 825명 중 100명을 무작위로 추출하여 그들의 의무기록을 고찰하고 분석하였다.

결과 : 후기 조산아들은 만삭아들에 비해 체온불안정[Odds ratio (OR) 8.7], 저혈당증(OR 17.5), 정맥 카테터 삽입(OR 10.2), 조기 신생아 패혈증에 대한 검사 시행(OR 9.4), 호흡 곤란(OR 5.3), 호흡곤란에 대한 치료로 비강내 지속적 양압환기 사용(OR 7.5), 무호흡증 또는 서맥(OR 8.6), 황달로 인한 광선치료(OR 3.6), 수유 지연(OR 10.0)과 같은 임상적 문제들이 유의하게 많이 발생하였고 이들의 입원 일수도 만삭아들에 비해 유의하게 길었다.

결론 : 후기 조산아들은 만삭아들에 비하여 출생 초기에 유의하게 많은 임상적 문제들을 갖고 있기 때문에 신생아실에서의 이들의 관리에 좀 더 많은 주의가 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Korea National Statistical Office. Social Statistics. Department of Population movement. Statistical Information Services. A birth for each province and gestation period. <http://www.kosis.kr>.
- 2) Engle WA. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics* 2004;114:1362-4.
- 3) Engle WA. A recommendation for the definition of "late preterm" (near-term) and the birth weight-gestational age classification system. *Semin Perinatol* 2006;30:2-7.
- 4) Raju TN. The problem of late-preterm (near-term) births: a workshop summary. *Pediatr Res* 2006;60:775-6.
- 5) Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007;120:1390-401.
- 6) Raju TN. Epidemiology of late preterm (near-term) births [abstract]. *Clin Perinatol* 2006;33:751A.
- 7) Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics* 2008;121:e223-32.
- 8) Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006;118:1207-14.
- 9) Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004;114:372-6.
- 10) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC III, Wenstrom KD. Preterm Birth. In : Seils A, Edmonson KG, Davis K, editors. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York. McGraw-Hill Co, 2005:867-73.
- 11) Dobak WJ, Gardner MO. Late preterm gestation: physiology of labor and implications for delivery[abstract]. *Clin Perinatol* 2006;33:765A.
- 12) Sibai BM. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. *Semin Perinatol* 2006;30:16-9.
- 13) Lee YM, Cleary-Goldman J, D'Alton ME. Multiple gestations and late preterm (near-term) deliveries. *Semin Perinatol* 2006;30:103-12.
- 14) Hankins GD, Longo M. The role of stillbirth prevention and late preterm (near-term) births. *Semin Perinatol* 2006;30:20-3.
- 15) Hauth JC. Spontaneous preterm labor and premature rupture of membranes at late preterm gestations to delivery OR to delivery. *Semin Perinatol* 2006;30:98-102.
- 16) Watchko JF. Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant[abstract]. *Clin Perinatol* 2006;33:839A.
- 17) Clapp DW. Developmental regulation of the immune system. *Semin Perinatol* 2006;30:69-72.
- 18) Seubert DE, Stetzer BP, Wolfe HM, Treadwell MC. Delivery of the marginally preterm infant: what are the minor morbidities? *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1087-91.
- 19) Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol* 2006;30:28-33.
- 20) Neu J. Gastrointestinal maturation and feeding. *Semin Peri-*

- natol 2006;30:77-80.
- 21) Dudell GG, Jain L. Hypoxic respiratory failure in the late preterm infant[abstract]. *Clin Perinatol* 2006;33:803A.
 - 22) Garg M, Devaskar SU. Glucose metabolism in the late preterm infant[abstract]. *Clin Perinatol* 2006;33:853A.
 - 23) Benjamin DK, Jr., Stoll BJ. Infection in late preterm infants [abstract]. *Clin Perinatol* 2006;33:871A.
 - 24) Darnall RA, Ariagno RL, Kinney HC. The late preterm infant and the control of breathing, sleep, and brainstem development: a review[abstract]. *Clin Perinatol* 2006;33:883A.
 - 25) Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauve R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA* 2000; 284:843-9.
 - 26) Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Weiss J, Evans S. Risk factors for neonatal morbidity and mortality among "healthy," late preterm newborns. *Semin Perinatol* 2006;30:54-60.
 - 27) Hunt CE. Ontogeny of autonomic regulation in late preterm infants born at 34-37 weeks postmenstrual age. *Semin Perinatol* 2006;30:73-6.
 - 28) Lupton A, Jackson GL. Cold stress and hypoglycemia in the late preterm ("near-term") infant: impact on nursery of admission. *Semin Perinatol* 2006;30:24-7.
 - 29) Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000;105:1141-5.
 - 30) Hammarlund K, Sedin G. Transepidermal water loss in newborn infants. VI. Heat exchange with the environment in relation to gestational age. *Acta Paediatr Scand* 1982;71: 191-6.
 - 31) Symonds ME, Mostyn A, Pearce S, Budge H, Stephenson T. Endocrine and nutritional regulation of fetal adipose tissue development. *J Endocrinol* 2003;179:293-9.
 - 32) Ward Platt M, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:341-50.
 - 33) Cornblath M, Ichord R. Hypoglycemia in the neonate. *Semin Perinatol* 2000;24:136-49.
 - 34) Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:3-13.
 - 35) Gartner LM, Herschel M. Jaundice and breastfeeding. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:389-99.
 - 36) Watchko JF, Maisels MJ. Jaundice in low birth weight infants: pathobiology and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F455-8.
 - 37) Adamkin DH. Feeding problems in the late preterm infant [abstract]. *Clin Perinatol* 2006;33:831A.