Delayed Cord Clamping Compared with Cord Milking in Preterm Neonates

Ji Young Chun, M.D., Shin Ae Yoon, M.D., Ji Sook Kim, M.D., Yo Han Ho, M.D., So Yoon Ahn, M.D., Hye Soo Yoo, M.D., Se In Sung, M.D., Yun Sil Chang, M.D., and Won Soon Park, M.D.

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the safety and feasibility of delayed cord clamping compared with umbilical cord milking in premature infants less than 32 weeks of gestation.

Methods: This study was performed by 1:2 case-control match. Infants received delayed cord clamping (DCC) for one minute (DCC group, n=10, May 2014–October 2015) were compared with perinatal factors-matching controls, who received umbilical cord milking (CM, CM group, n=20, May 2014–October 2015) or who received immediate cord clamping (ICC, ICC group, n=20, January 2008–December 2008). The primary outcome was hematocrit during the first 28 days. Secondary outcomes included delivery room management, selected neonatal morbidities and mortality.

Results: Baseline characteristics were comparable in all the three groups. The median hematocrit level at 1st day and 3rd day was significantly higher in the DCC group (54.3±6.2%, 53.6±5.6%) as compared with the CM group (48.0±7.7%, 43.2±7.8%) or ICC group (47.2±7.5%, 45.8±6.3%). The DCC group had reductions in red blood cell transfusion within the first two weeks of life compared to the CM group (10% vs. 50%, $P=0.03$). The DCC group compared to the CM group had no increment in respiratory intervention in the delivery room and hypothermia on admission. There was no difference between DCC and CM in mortality, intraventricular hemorrhage, bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, severe retinopathy of prematurity and sepsis.

Conclusion: Delayed cord clamping for 1 minute in preterm infants may be a safe and feasible method to increase initial hematocrit and reduce transfusion compared with umbilical cord milking.

Key Words: Delayed cord clamping, Umbilical cord milking, Preterm infants

서론

출생 직후 분만실에서 첫 수 분은 신생아 치료의 'golden time'이라고 불릴 정도로 중요성이 강조되고 있으며, 특히 미숙아에서 출생 초기에 이루어지는 분만실 처치 및 소생술이 출

Received: 2 January 2016

Revised: 22 February 2016

Accepted: 27 February 2016

Correspondence to:

Se In Sung

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-Ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-1775

Fax: +82-2-3410-0043

E-mail: sein.sung@samsung.com

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

생 직후의 생존뿐만 아니라 장기 예후에까지 영향을 미친다고 알려져 있다¹⁻³⁾. 분만실 처치 중, 출생 직후 제대 결찰을 지연시키는 것(delayed cord clamping, DCC)이 초기 혈색소 증가, 적혈구 수혈 빈도의 감소, 신생아의 초기 적응 호전, 뇌실 내 출혈 감소 등의 효과가 있음이 보고됨에 따라^{4,5)}, 2015 심폐소생술 국제연락위원회(The International Liaison Committee on Resuscitation, ILCOR)지침⁶⁾과 2012 세계보건기구(World Health Organization, WHO)지침⁷⁾을 포함한 국제지침들이 제대 결찰 지연의 장점을 강조하고, 미숙아를 포함하여 소생술이 필요하지 않는 모든 신생아에서 적어도 1분 동안 제대 결찰을 지연할 것을 권고하고 있다. 만삭아의 경우 출생 시 대부분 자발 호흡을 보이며, 신생아 소생술이 필요한 경우가 많지 않아 제대 결찰 지연을 시행하는 것에 어려움이 없으나, 미숙아의 경우, 특히 중등도 이상의 신생아 처치가 동반되는 초극소 저체중 출생아에서 출생 즉시 신생아 소생술을 시행하지 않고 제대 결찰을 지연함으로써 얻을 수 있는 이점에 대해서는 논란이 있다³⁾.

분만실에서 제대 결찰을 늦추는 방법이 소생술을 지연시키거나, 저체온증을 유발할 염려가 있어 본원에서는 수년 전부터 제대 결찰을 지연시키는 방법 대신 제대 용출법(cord milking, CM)을 시행 중이다. 저자들은 초극소 저체중 출생아에서 이러한 제대 용출이 즉시 제대를 결찰하는 것에 비하여 출생 초기 혈색소를 높게 유지하고, 적혈구 수혈의 필요성을 유의하게 감소시키는 효과가 있음을 2012년도에 보고한 바 있다⁸⁾. 그러나 국제 지침들의 변화에 따라 2014년부터 본원에서는 일부 신생아에 대하여 제대 결찰 지연을 시행하고 있어, 이에 대한 고찰이 필요하게 되었다.

본 연구의 목적은 32주 미만의 미숙아에서 제대 결찰 지연법을 기존의 제대 용출법 및 태반 수혈에 대한 고려가 없던 즉각적 제대 결찰법과 비교함으로써 그 효과와 안정성을 평가하기 위함이다.

대상 및 방법

1. 대상 및 인구학적 특성

2014년 5월부터 2015년 10월까지 삼성서울병원에서 출생하여 신생아집중치료실에 입원한 재태주수 32주 미만의 신생아는 모두 129명으로, 이들 중, 의무기록을 통해 제대 결찰 지연이 확인된 신생아는 10명이었다. 이들을 제대 결찰 지연군(DCC group)으로 분류하였으며, DCC군에 속하는 10명을 제외한 나머지 119명의 환자들을 대상으로 DCC군과 재태주수, 출생 체중, 성별, 부당경량아, 쌍생아, 분만 방법, 산전 스테로이드 사용, 조직검사를 통해 확진된 용모양막염 등의 주산기 인자와, 출생 시 환자의 상태를 반영하는 1분 아프가 점수 등 각각의 항목에 대하여 개별 대조(제대 결찰 지연 환자 수:제대 용출 환자 수=1:2)를 통해 DCC 군과 주산

기 인자 및 1분 아프가 점수가 가장 유사한 대조군 20명을 선정하였고, 이들을 제대 용출군(CM group)으로 분류하였다. 또한 태반 수혈을 증가시키기 위한 노력 없이 바로 제대 결찰을 시행한 환자와 비교, 대조하기 위해 본원에서 제대 용출을 시행하기 전이었던 2008년 1월부터 2008년 12월까지 기간 동안 신생아 중환자실에 입원한 32주 미만의 신생아를 대상으로 같은 방법으로 DCC군과 개별 대조를 함으로써 대조군인 즉시 제대 결찰군(immediate cord clamping group, ICC group)을 선정하여 비교 조사하였다. 이 논문의 목적이 제대 결찰 지연의 효과 및 안정성을 제대 용출법 또는 즉시 제대 결찰과 단순 비교하는 것이고, ICC군과 CM군 간의 비교는 2012년도에 보고한바 있어 이번 연구에서는 ICC군과 CM군 간의 비교는 시행하지 않았다⁸⁾. 연구는 의무기록을 후향적으로 조사하여 이루어졌다.

2. 태반 수혈 방법

본원에서 시행한 제대 결찰 지연법은 출생 직후 신생아를 태반과 같은 위치 또는 그 아래에서 따뜻한 포 위에 올린 후 제대가 연결된 상태에서 구상주입기(bulb syringe)를 이용하여 구강 내 이물질을 흡인하고, 등을 문질러서 자발 호흡을 자극한 후, 30초에 심박수가 100회/분 이상인지 확인하였고, 심박수가 100회/분 이상인 경우 1분에 제대를 결찰하여 환자를 신생아 처치대 위로 옮긴 후 신생아 소생술을 시행하는 방법으로 이루어졌다⁵⁾. 그렇지 않은 경우는 2009년부터 본원에서 프로토콜화하여 시행하고 있는 제대 용출법을 시행하였다. 제대 용출법은 분만 직후 산과 의사가 환자로부터 20 cm 이상에서 제대를 결찰한 후 미리 가온된 신생아 처치대 위로 환자를 옮겨 초기 처치를 시행하는 과정에서 초속 10 cm의 속도로 2-3회 제대를 훑어 내린 후 제대 밑동을 제대 결찰기로 결찰하는 방법으로 시행하였다⁸⁾.

3. 제대 결찰 지연의 효과

제대 결찰 지연의 효과를 평가하기 위해 출생일, 생후 3일, 7일, 14일, 28일의 적혈구용적률, 입원 기간 동안의 적혈구 수혈 여부와 입원 기간 내 적혈구 수혈 횟수를 비교 조사하였다.

4. 제대 결찰 지연의 안정성

분만실 및 입원 직후 제대 결찰 지연의 안정성 평가를 위해 5분 아프가 점수와 분만실에서 신생아 소생술 과정 중 양압 환기 또는 기도 삽관, 산소 사용의 여부를 조사하였고, 신생아집중치료실 입원 직후의 혈압, 체온, 혈당, 첫 동맥혈 가스분석 또는 정맥혈 가스분석 결과, 산소 포화도 유지를 위한 흡입 산소농도(fractional of inspired oxygen, FiO₂)를 조사하여 비교하였다. 제대 결찰 지연과 관련하여 발생할 수 있는 적혈구증가증과 고빌리루빈혈증을 비교하였으며, 고빌리루빈혈증은 첫 7일 이내의 혈청 빌리루빈의

최대치와 광선치료 유무를 조사하였다.

장기적 측면으로 안정성을 평가하기 위해 사망률, Jobe의 진단 기준⁹⁾에 따른 중등도 이상의 기관지 폐 형성 이상, Papile 등¹⁰⁾의 분류에 따른 3단계 이상의 뇌실 내 출혈, 뇌 초음파를 통해 진단된 백질연화증, 국제 미숙아 망막증의 정의¹¹⁾에 따른 3단계 이상의 미숙아 망막증, Modified Bell's staging criteria¹²⁾에서 Stage IIA 이상에 해당되는 괴사성 장염, 배양검사로 확진된 패혈증 여부 등을 조사하였다.

5. 측정(measurement) 및 수혈 기준

본원에서는 신생아 채혈을 줄이기 위해 출생 첫날 시행하는 혈액 검사 중 가스분석 검사를 제외하고는 분만 시 태반 쪽의 제대 동맥혈 채취를 통해 시행하고 있어 DCC군과 두 대조군의 출생 첫날 적혈구용적률에 차이가 발생할 수 있다. 따라서 출생 첫날의 적혈구용적률은 일반혈액검사 결과가 아닌, 환자의 동맥혈 가스분석 또는 정맥혈 가스분석에 보고되는 적혈구용적률을 비교하였고, 이후로는 일반혈액검사에 보고되는 적혈구 용적률을 비교하였다. 본원에서는 통상적으로 일주일마다 일반혈액검사(complete blood cell count, CBC), 일반화학검사(chemistry), C-반응성 단백(C-reactive protein, CRP), 전해질(electrolyte) 검사를 시행하였고, 매번 2 mL의 혈액을 채취하였다. 이 외에 환자의 상태에 따라 추가적인 혈액검사가 시행되었다. 적혈구 수혈은 본원에서 사용하고 있는 미숙아 적혈구 수혈 지침¹³⁾에 맞춰 적응이 되는 경우 10-15 mL/kg를 3-4시간에 걸쳐 시행하였다.

6. 통계

SPSS version 18.0 (SPSS inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 데이터의 통계적 처리를 시행하였다. 제대 결찰 지연을 시행하였던 환자들과 대조군을 비교, 분석하기 위하여 범주형 변수의 비교에는 Chi square test 또는 Fisher's exact test를 이용하였고, 연속형

변수는 *t*-test를 사용하였다. $P < 0.05$ 인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였고, 관찰 값은 평균±표준편차로 제시하였다.

결과

1. 대상 환자의 특징

제대 결찰 지연을 시행한 환자는 재태주수 24주부터 31주까지 총 10명으로 평균 재태주수는 27.4 ± 2.3 주였으며, 25주 이하 2명, 26-27주 3명, 28-29주 3명, 30-31주 2명으로 분포하였다. 제일 작은 환자는 출생 체중이 680 g이었으며, 환자들의 평균 체중은 $1,013 \pm 308$ g이었다. CM군과 ICC군 또한 평균 재태주수는 27.2 ± 2.4 주였으며, 평균 출생 체중은 982 ± 367 g, $1,066 \pm 337$ g으로 DCC군과 유사하였으며, 그 외 주산기 인자들도 DCC군과 유사한 분포를 보였다. 출생 직후의 환자 상태가 분만실 처치에 영향을 줄 수 있어 1분 아프가 점수를 매칭하였으며, 제대 결찰 지연을 시행한 환자들의 평균 1분 아프가 점수는 7 ± 1 점이었다(Table 1).

2. 효과-적혈구용적률 변화와 수혈 빈도

출생 첫날의 적혈구용적률은 DCC군에서 54.3%로 CM군의 48%와 ICC군의 47.2% ($P < 0.05$)에 비하여 유의하게 높은 결과를 보였으며, 이러한 경향은 생후 3일까지 유의한 차이를 보였다(Figure 1). 그러나 생후 7일부터는 통계적 차이를 보이지 않았으며 생후 28일에는 적혈구용적률이 DCC군 33.3%, ICC군 32.7%, CM군 33.4%로 유사하였다.

DCC군에서 출생 첫 1주일 동안 수혈한 환자는 없었으나, CM군과 ICC군에서 각각 25%, 20%의 환자가 수혈을 받았고, 첫 2주일 동안 DCC군에서 10%의 환자만이 수혈을 받은 것과 달리, CM군에서는 50%의 환자가 수혈을 받아($P = 0.032$) 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다(Figure 2). 그러나 전체 입원 기간 중 수혈을 받

Table 1. Demographic Characteristics

	ICC group (n=20)	CM group (n=20)	DCC group (n=10)	P-value (ICC vs. DCC)	P-value (CM vs. DCC)
Gestational age (wks) (Min-Max)	27.2 ± 2.4 (24.0-31.0)	27.2 ± 2.4 (24.0-31.0)	27.4 ± 2.3 (24.0-31.0)	0.87	1.00
Birth weight (g) (Min-Max)	$1,066 \pm 337$ (680-1,810)	982 ± 367 (410-1,890)	$1,013 \pm 308$ (680-1,700)	0.68	0.82
Male, n (%)	14 (70)	7 (35)	6 (60)	0.58	0.19
Small for gestational age, n (%)	3 (15)	5 (25)	2 (20)	0.73	0.76
Multiple birth, n (%)	10 (50)	4 (20)	4 (40)	0.61	0.38
Antenatal steroid, n (%)	12 (60)	8 (40)	4 (40)	0.30	1.00
Cesarean delivery, n (%)	17 (85)	17 (85)	8 (80)	0.73	0.73
Pathologic chorioamnionitis, n (%)	8 (42)	7 (30)	3 (30)	0.52	0.78

Values are expressed as the mean±standard deviation or number of patients (%).

Abbreviations: ICC, immediate cord clamping; CM, cord milking; DCC, delayed cord clamping.

은 환자수는 세 군 사이에 차이가 없었다. 수혈을 받은 횟수를 비교해 보았을 때, 생후 28일 이내 한 환자당 적혈구 수혈을 받은 평균 횟수는 DCC군에서 0.8 ± 1.1 회로 CM군에서 1.6 ± 1.4 회, ICC군

1.2 ± 1.4 회에 비하여 적게 수혈 받은 경향을 보였으나, 통계적으로 유의하지는 않았으며 이러한 결과는 전체 입원 기간 동안 받은 수혈 횟수에서도 유사한 결과를 보였다(Table 2).

Figure 1. Trend of hematocrit changes during first 28 days (* $P < 0.05$ vs. ICC group, † $P < 0.05$ vs. CM group). Abbreviations: ICC, immediate cord clamping; CM, cord milking; DCC, delayed cord clamping; Hct, Hematocrit.

Figure 2. Number of infants with red blood cell transfusion within the first 4 weeks of life (* $P < 0.05$ vs. CM group). Abbreviations: ICC, immediate cord clamping; CM, cord milking; DCC, delayed cord clamping; RBC, red blood cell.

Table 2. Frequency of Transfusion

	ICC group (n=20)	CM group (n=20)	DCC group (n=10)	P-value (ICC vs. DCC)	P-value (CM vs. DCC)
Frequency of red blood cell transfusion in first 28 day of life	1.2 ± 1.4	1.6 ± 1.4	0.8 ± 1.1	0.45	0.14
Frequency of red blood cell transfusion during total admission	2.4 ± 2.4	2.9 ± 2.6	1.3 ± 1.8	0.23	0.10

Plus-minus values are mean $\pm$ SD.

Abbreviations: ICC, immediate cord clamping; CM, cord milking; DCC, delayed cord clamping.

3. 초기 안정성 평가

출생 초기의 적응 및 신생아 소생술의 지연을 반영하는 지표로 세 군의 평균 5분 아프가 점수는 모두 8점으로 차이 없었다. 신생아 소생술이 필요한 환자들을 비교해 보았을 때, DCC군에서 CM군과 비교하여 양압환기 및 기도삽관이 더 많이 발생하지는 않았으나, ICC군과 비교했을 때에는 DCC군에서 더 많은 환자들이 양압환기 및 기도삽관을 받았으며, 이는 통계적인 차이를 보였다. 반대로 ICC군에서는 DCC군과 비교하여 유의하게 많은 환자들이 산소 공급을 받았다(Table 3).

신생아집중치료실 입원 후 측정된 DCC군의 평균 체온은 $36.1 \pm 0.2^\circ\text{C}$ 으로 정상 체온 범위 안에 속하였으며, CM군의 평균체온과 차이 없었다. 예상과는 다르게 즉시 체대 결찰을 시행 후 신생아 소생술을 받은 ICC군에서 $35.6 \pm 0.6^\circ\text{C}$ 로 가장 낮은 체온을 보였다. 그 밖의 입원 시 혈당을 포함한 동맥혈 가스분석 또는 정맥혈 가스분석의 결과는 세 군 사이에 차이 없었다(Table 3).

신생아집중치료실 입원 시 ICC군에서 FiO_2 0.44 ± 0.16 의 높은 산소요구도를 보였으나, DCC군과, CM군에서, FiO_2 0.21 ± 0.0 , FiO_2 0.27 ± 0.1 로 ICC군과 비교하여 낮은 농도의 산소가 필요하였으며, 특히 DCC군은 CM군과 비교하여도 더 낮은 농도의 산소요구도를 보였다(Table 3).

적혈구증가증은 세 군에서 모두 관찰되지 않았으며, DCC군에서 첫 일주일 동안의 최대 빌리루빈 수치가 10.8 ± 2.2 mg/dL로 두 대조군과 비교하여 가장 높은 수치를 보였으나, 고빌리루빈혈증의 치료 빈도에서는 차이를 보이지 않았다. 세 군 간의 사망률의 차이는 없었으며, 그 외 3단계 이상의 뇌실 내 출혈, 백질 연화증, 중등도 이상의 기관지 폐형성 이상, 3단계 이상의 미숙아 망막증, 2단계 이상의 괴사성 장염, 배양검사로 확진된 신생아 폐혈증과 같은 유병률도 차이를 보이지 않았다(Table 4).

Table 3. Initial Adaptation at Delivery Room and Admission

	ICC group (n=20)	CM group (n=20)	DCC group (n=10)	P-value (ICC vs. DCC)	P-value (CM vs. DCC)
Delivery room					
1 min Apgar score	6±1	6±2	7±1	0.05	0.08
5 min Apgar score	8±1	8±1	8±1	0.40	0.92
Positive pressure ventilation, n (%)	6 (30)	15 (75)	8 (80)	0.01	0.76
Intubation, n (%)	6 (30)	14 (70)	6 (60)	0.11	0.58
Oxygen apply, n (%)	16 (80)	7 (35)	4 (40)	0.03	0.79
Admission					
Temperature (°C)	35.6±0.6	36.3±0.3	36.1±0.2	<0.01	0.10
Glucose (mg/dL)	73±34	84±50	66±20	0.58	0.30
Mean blood pressure (mmHg)	30±6	36±8	37±10	0.03	0.77
pH	7.3±0.1	7.3±0.1	7.3±0.1	0.16	0.23
Bicarbonate (mmol/L)	21.1±2.6	20.8±4.2	21.2±2.1	0.94	0.79
Fraction of inspired oxygen (FiO ₂)	0.44±0.2	0.27±0.1	0.21±0.0	<0.01	0.02

Plus-minus values are mean±SD.

Abbreviations: ICC, immediate cord clamping; CM, cord milking; DCC, delayed cord clamping.

Table 4. Complication Associated with Delayed Cord Clamping, Neonatal Mortality and Morbidities

	ICC group (n=20)	CM group (n=20)	DCC group (n=10)	P-value (ICC vs. DCC)	P-value (CM vs. DCC)
Max. bilirubin in first 7day (mg/dL)	8.3±1.9	9.3±1.8	10.8±2.2	<0.01	0.08
Phototherapy, n (%)	18 (90)	14 (88)	7 (70)	0.17	0.27
Polycythemia, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Mortality, n (%)	1 (5)	4 (20)	1 (10)	0.61	0.49
Intraventricular hemorrhage (≥ grade 3), n (%)	1 (5)	3 (15)	2 (22)	0.16	0.63
Periventricular leukomalacia, n (%)	2 (11)	0 (0)	1 (11)	0.96	0.13
Retinopathy of prematurity (≥ stage 3), n (%)	4 (20)	3 (17)	1 (13)	0.64	0.79
Bronchopulmonary dysplasia, n (%)	6 (30)	3 (17)	2 (25)	0.79	0.62
Necrotizing enterocolitis (≥ stage 2), n (%)	7 (35)	5 (25)	1 (10)	0.14	0.33
Culture proven sepsis, n (%)	2 (10)	4 (20)	0 (0)	0.30	0.13

Plus-minus values are mean±SD.

Abbreviations: ICC, immediate cord clamping; CM, cord milking; DCC, delayed cord clamping.

고찰

저자들은 본 연구를 통해서 제대주수 32주 미만의 미숙아에서 태반 수혈을 증가시키기 위한 방법으로 1분간 제대 결찰을 지연시키는 것이 제대 용출과 비교하여 저체온증의 증가나, 신생아 소생술의 요구도 증가 등과 같은 위험도 증가 없이 이루어질 수 있음을 확인하였다. 또한 제대 용출과 비교하여 출생 시 적혈구용적률을 더 높게 유지하고, 출생 초기의 적혈구 수혈을 줄일 수 있었다.

본 연구에서 제대 결찰 지연과 관련하여 우려되었던 저체온증의 발생은 보이지 않았으며, 제대 용출법과 비교하여 체온의 차이

는 보이지 않았다. 오히려 2008년도에 출생 직후 미리 가온된 신생아 처치대로 옮겨 소생술을 받았던 즉시 제대 결찰군에서 세 군 중 가장 낮은 체온을 보였는데, 이러한 차이는 2008년도에 비하여 현재 미숙아 출생시 분만실의 온도를 26°C로 올리고, 미숙아를 비닐로 감싸 체온 소실을 줄이는 등의 본원의 분만실 처치 프로토콜 변화로 발생했을 가능성이 높으며, 이러한 시간적 전후 관계에 의해 발생하는 차이는 본 연구가 후향적 연구로써 가지는 한계로 작용한다.

제대 결찰 지연이 분만실에서 기도 삽관을 줄이고 계면활성제의 사용을 줄인다는 보고들¹⁴⁾도 있으나, 본 연구에서는 상기 소견은 관찰되지 않았으나, 제대 용출군과 비교하여 양압 환기나 기도

삽관이 더 증가되지는 않았다. 즉시 제대 결찰군과 비교에서는 약 2배 이상의 환자에서 양압 환기 및 기도 삽관을 시행했으며 양압 환기는 통계적인 차이를 보이는데 이는 제대 결찰 지연으로 인하여 신생아 소생술이 필요한 대상이 늘어났다고 보다는, 2012년 1월부터 본원에서 출생하는 모든 제태주수 30주 미만 또는 1,250 g 이하의 미숙아에 대하여 출생시 분만실에서 기도 삽관 후 예방적으로 계면활성제를 사용하고 있어 차이가 발생한 것으로 보인다. 또한 아프가 점수는 신생아 소생술의 효과를 평가하는데 이용되는 지표로, 세 군 모두에서 5분 아프가 점수가 8점으로 적어도 제대 결찰 지연이 신생아 소생술을 지연시키거나, 초기 안정화에 악영향을 주지 않는 것을 확인할 수 있었다.

본원에서는 즉시 제대 결찰이 시행되었던 2008년과 제대 결찰 지연을 시작한 2014년도 사이에 태반 수혈 증가를 위한 프로토콜 변화 외에도 분만실 산소 사용의 방침에도 변화가 있었다. 즉시 제대 결찰이 시행되었던 2008년도에는 초극소 저체중 출생아가 출생시 100% 산소를 사용하여 신생아 소생술을 시행했으나, 제대 결찰 지연 및 제대 용출을 시행한 2014-2015년도에는 실내 공기로 신생아 소생술을 시작하여 필요시 FiO_2 를 증가시키고 있어 ICC군과 DCC군 사이에 분만실 내 산소 사용 및 입원 시 산소 요구도에 차이가 발생한 것으로 보인다. 그러나 DCC군과 CM군은 같은 시기에 분만실 처치 및 신생아 소생술을 받았음에도 불구하고 DCC군에서 CM군과 비교하여 입원 시 더 낮은 산소 요구도를 보인 것은 의미있게 볼 수 있다.

제대 결찰 지연법과 제대 용출법 모두 태반 수혈을 증가시켜 출생 초기 혈색소를 높이고, 적혈구 수혈을 감소시키며 신생아의 초기 적응을 호전시킬 수 있다고 알려져 있으나, 제대 결찰 지연과 제대 용출을 비교한 논문은 많지 않으며, 특히 미숙아를 대상으로 한 연구는 많지 않다^{15,16)}. Rabe 등¹⁶⁾은 33주 미만의 신생아 58명을 대상으로 제대 결찰 지연법과 제대 용출법을 비교한 연구에서 출생 초기 혈색소를 높이는 효과에 있어서 제대 용출법이 제대 결찰 지연법만큼 효과적임을 보고하였고, Katheria 등¹⁵⁾ 또한 32주 미만의 신생아를 대상으로 제대 용출법과 제대 결찰 지연법을 비교했을 때 태반 수혈을 증가시키는 방법으로 제대 용출법이 제대 결찰 지연법 보다 효과적이라고 발표하였다. 그러나 위 연구들의 결과와 다르게 본 연구에서는 제대 결찰 지연법이 제대 용출법과 비교하여 태반 수혈을 증가시키는데 더 효과적으로 보였는데 그 이유로 위의 연구들에서는 제대 결찰 지연 시간을 30-40초에 그쳤던 것에 반해 본 연구에서는 제대 결찰을 60초 지연시킴으로써 더 긴 시간 동안 태반 수혈이 이루어졌기 때문에 제대 결찰 지연이 출생 시 혈색소를 높이고 초기 수혈의 필요성을 줄이는데 제대 용출법보다 더 효과적인 결과를 보였다고 생각된다.

앞선 두 연구처럼 미숙아를 대상으로 한 제대 결찰 지연은 신생아 소생술 지연에 대한 우려 때문에 대부분 30초 정도 이루어졌

나, 최근 미숙아에서 제대 결찰 지연을 안전하게 몇 분 동안 시행할 수 있는가에 대한 연구들이 이루어지고 있으며, Song 등¹⁴⁾은 제태주수 32주 미만의 신생아에서 제대 결찰 지연시간을 60-70초로 연장하는 것이 신생아 사망률 및 이환율을 높이지 않고 입원 시 저체온증을 줄이고, 호흡기 치료와 적혈구 수혈을 줄일 수 있다고 발표하였다. 본 연구에서도 1분동안 제대 결찰을 지연하는 것이 신생아 사망률 및 이환율을 증가시키지 않았고, 초기 적혈구 용적률 및 적혈구 수혈을 줄이는 효과를 보여 미숙아에서도 1분 동안 제대 결찰을 지연하는 것이 우려되었던 것 보다 위험도 증가 없이 안전하게 시행 될 수 있음을 뒷받침한다.

본 연구는 후향적 연구로써 몇 가지 제한점을 갖는다. 첫째로 제대 결찰 지연군의 환자수가 적고, 제태주수가 다양한 이질적인 특성을 가지고 있어, 이를 극복하기 위하여 환자군-대조군 연구로써 결과에 영향을 미칠 수 있는 인자들에 대하여 최대한 개별 대조를 통하여 맞추려고 노력하였으나, 결과에 영향을 미칠 수 있는 고려되지 않은 요소가 있을 수 있다는 한계점이 있다. 또한 앞에서 언급 하였던 즉시 제대 결찰과의 비교는 시간적으로 대상 환자 치료시기의 차이가 발생하여 두 군 간의 비교에 초극소 저체중 출생아의 치료 방침의 변화가 결과에 영향을 미칠 수 있는 제한점이 있다. 또한 신생아 채혈을 줄이기 위해 출생 첫날 일반혈액검사를 제대 동맥혈 채취를 통해 시행함으로써 1분간 제대 결찰 지연 후의 제대 동맥혈 채취가 적혈구 용적률에 영향을 미칠 가능성이 높다고 판단하여 출생 첫날의 적혈구 용적률만 동맥혈 가스 분석 또는 정맥혈 가스 분석으로 비교하였다. 이는 이후의 적혈구 용적률을 일반 혈액 검사를 통해 비교한 것과 다른 검사 방법으로 일정한 검사 기법을 사용하지 못한 한계를 갖는다.

결론적으로 저자들은 본 연구를 통하여 32주 미만의 미숙아에서 제대 결찰 지연 시간을 60초 이상으로 시행하는 것이 제대 용출과 비교하여 저체온증, 신생아 소생술의 지연 등의 우려했던 합병증 발생 없이 적혈구용적률의 상승 및 초기 수혈을 줄일 수 있음을 알 수 있었다. 그러나 본 연구가 환자 수가 적고 후향적 연구라는 한계점을 가지고 있어 본 연구를 바탕으로 잘 디자인된 대규모의 전향적 연구가 필요하다.

REFERENCES

- 1) Lee JA. Delivery room management: first step to the best neonatal outcome. *Korean J Perinatol* 2015;26:12.
- 2) Vento M, Cheung PY, Aguar M. The first golden minutes of the extremely-low-gestational-age neonate: a gentle approach. *Neonatology* 2009;95:286-98.
- 3) Vento M, Lista G. Managing preterm infants in the first min-

- utes of life. *Paediatr Respir Rev* 2015;16:151-6.
- 4) March MI, Hacker MR, Parson AW, Modest AM, de Veciana M. The effects of umbilical cord milking in extremely preterm infants: a randomized controlled trial. *J Perinatol* 2013;33:763-7.
 - 5) Mercer JS, Vohr BR, McGrath MM, Padbury JF, Wallach M, Oh W. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117:1235-42.
 - 6) Wyllie J, Perlman JM, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, et al. Part 7: Neonatal resuscitation: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2015;95:e169-201.
 - 7) World Health Organization. Guideline: Delayed umbilical cord clamping for improved maternal and infant health and nutrition outcomes. Geneva World Health Organization, 2014.
 - 8) Shin JH, Baek SH, Yoo HS, Sung SI, Kim JK, Jung JM, et al. Effect of umbilical cord milking in extremely low birth weight infants. *J Korean Soc Neonatol* 2012;19:204-11.
 - 9) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
 - 10) Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
 - 11) An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1984;74:127-33.
 - 12) Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:179-201.
 - 13) Murray NA, Roberts IA. Neonatal transfusion practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F101-7.
 - 14) Song D, Jegatheesan P, DeSandre G, Govindaswami B. Duration of cord clamping and neonatal outcomes in very preterm infants. *PLoS One* 2015;10:e0138829.
 - 15) Katheria AC, Truong G, Cousins L, Oshiro B, Finer NN. Umbilical cord milking versus delayed cord clamping in preterm infants. *Pediatrics* 2015;136:61-9.
 - 16) Rabe H, Jewison A, Alvarez RF, Crook D, Stilton D, Bradley R, et al. Milking compared with delayed cord clamping to increase placental transfusion in preterm neonates: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;117:205-11.