Decreased Incidence of Necrotizing Enterocolitis after Introduction of Exclusive Breast Milk Feeding in a Single Neonatal Intensive Care Center

Hannah Cho, M.D.^{*,†}, Jeongmin Shin, M.D.^{*,†}, Hye Ri Yun, M.D.^{*,†}, Jihyun Kim, M.D.^{*,†}, Chang Won Choi, M.D.^{*,†}, Young Hwa Jung, M.D.^{*}, and Beyong Il Kim, M.D.^{*,‡}

Department of Pediatrics^{*}, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Department of Pediatrics[†], Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea

Department of Pediatrics[‡], Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effects of exclusive breast milk feeding (BMF) on the incidence of necrotizing enterocolitis (NEC) in preterm infants.

Methods: All newborn infants, born at <32 weeks of gestation and weighing <1,500 g, admitted to the neonatal intensive care center at Seoul National University Bundang Hospital during the study period, were included. The study was divided into period I: pre-exclusive BMF (January 2010–March 2014) and period II: exclusive BMF (April 2014–December 2016).

Results: A total of 374 infants were enrolled in this study, with 174 in period I and 174 in period II. The incidence of NEC was 11.5% in period I and 3.4% in period II. As the mean gestational age and birth weight were significantly greater in infants in period II, the difference in the incidence of NEC between the two periods was adjusted by gestational age. After adjustment, the incidence of NEC in period II was significantly lower than in period I ($P=0.024$).

Conclusion: Exclusive BMF significantly reduced the incidence of NEC in a single neonatal intensive care center.

Key Words: Preterm infants, Very low birth weight infants, Exclusive breast milk feeding, Necrotizing enterocolitis

서론

신생아 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis, NEC)은 극소 저체중 출생아(very low birth weight infant, VLBW infant: birth weight <1,500 g)의 5-10%에서 발생하는 합병증으로 극소 저체중 출생아 사망의 주요 원인 중의 하나이고¹⁻³⁾ 괴사성 장염으로부터 생존한 경우에도 일부에서는 단장증후군으로 인한 신체발육부전 및 뇌백질 손상으로 인한 장기 신경발달학적 후유증을 남길 수 있는 것으로 알려져 있다^{4,7)}. 괴사성 장염의 병태생리에 대해서는 미성숙(immaturity),

Received: 26 April 2017

Revised: 26 June 2017

Accepted: 4 July 2017

Correspondence to: Chang Won Choi

Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital, 166 Gumi-ro 173 Beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea

Tel: +82-31-787-7286

Fax: +82-31-787-4054

E-mail: choicw1029@gmail.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.

장허혈(bowel ischemia), 한랭손상(cold injury), 고삼투압 분유(hyperosmolar formula), 너무 빠른 수유 진행 등이 복합적으로 이 질환의 발생에 기여하는 것으로 되어 있다⁸⁻¹⁵⁾. 오래 전부터 모유 수유(breast milk feeding, BMF)를 하는 것이 과사성 장염의 발생 빈도를 줄인다는 보고들이 있어 왔고¹⁶⁻¹⁸⁾ 이에 따라 각 센터에서 모유 수유를 늘리기 위한 노력을 해오고 있으나 아직까지는 과사성 장염의 발생 빈도에는 크게 변화가 없는 상태이다. 그러나 최근에 들어와 완전 모유 수유 즉, 분유를 전혀 먹이지 않고 독점적으로(exclusively) 모유 수유를 하는 것이 과사성 장염의 발생을 줄인다는 증거가 점차 많아지고 과사성 장염을 줄이기 위한 주요 질향상 프로세스로 완전 모유 수유를 도입하는 센터들이 늘고 있다^{19,20)}.

국내에서의 과사성 장염의 발생 빈도는 2015년에 한국신생아네트워크(Korean Neonatal Network, KNN)에서 보고한 바에 따르면 2,326명의 초극소 저체중 출생아 중 149명에서 2기 이상의 과사성 장염이 발생하여 6.8%이었는데, 이는 서구에서의 과사성 장염의 발생 빈도와 유사한 결과이다²¹⁾. 그러나 최근 일본에서 보고된 과사성 장염의 발생 빈도는 1.6%로 우리나라와 서구에 비해 상당히 낮다²²⁾. 일본의 많은 센터에서 이미 오래 전부터 완전 모유 수유를 해왔다는 것을 상기하면 일본의 과사성 장염의 발생 빈도가 다른 나라에 비해 뚜렷하게 낮다는 것은 시사하는 바가 크다고 할 것이다.

국내에서도 모유 수유의 중요성이 부각되면서 2007년 8월에 첫 모유은행이 설립되었고²³⁾, 조산아들에게 모유 수유를 적극적으로 시행하고 있는 센터들이 늘고 있다. 그러나 완전 모유 수유를 하고 있는 센터는 아직까지는 많지 않은 것으로 파악되며 본 센터에서도 예전부터 초극소 저체중 출생아들에게 모유 수유를 적극적으로 시행하고 있었으나 완전 모유 수유를 시행하지는 못했었고 모유가 충분하지 않은 경우 모유와 분유를 교대로 수유하거나 모유가 없는 경우에는 분유만으로 수유를 진행하였었다. 그러나 2014년 4월부터는 완전 모유 수유를 원칙으로 하여 월경 후 나이(postmenstrual age) 35주까지는 분유 수유를 원칙적으로 금지하였다. 가능한 조산아 자신의 엄마 모유를 수유하였고 여러 가지 이유로 엄마의 모유가 부족하거나 없는 경우에는 강동경희대학교병원 모유은행으로부터 모유를 공급 받았다.

본 연구의 목적은 본 센터에서 완전 모유 수유를 시행한 후, 완전 모유 수유를 시행하기 전에 비해 과사성 장염의 발생 빈도가 감소하였는지 확인하는 것이었다.

대상 및 방법

1. 대상

2010년 1월부터 2016년 12월까지 분당서울대학교병원에서 태어나 신생아집중치료실에 입원했던 임신나이 32주 미만이면서 출생

체중 1,500 g 미만이었던 극소 저체중 출생아들이 연구대상이었다. 연구대상 중 생후 7일 이내에 사망하였거나 주요 선천성 기형 또는 염색체 이상이 있던 신생아들은 연구대상에서 제외하였다.

2. 방법

연구대상 신생아들의 의무기록을 후향적으로 조사하여, 분당서울대학교병원 신생아집중치료실에서 극소 저체중 출생아들을 대상으로 완전 모유 수유를 적용하기 시작한 2014년 4월 이전, 즉 전(前) 완전 모유 수유 시기(시기 I: 2010년 1월-2014년 3월)와 완전 모유 수유 시기(시기 II: 2014년 4월-2016년 12월)의 과사성 장염의 발생 빈도를 비교하였다. 과사성 장염의 발생 빈도에 영향을 줄 수 있는 인자들을 통계적으로 보정하기 위해 임신나이, 출생체중, 성별 등의 인구학적 인자들을 조사하였고, 완전 모유 수유 시행과 관련된 변화들을 파악하기 위해 첫 장관영양(enteral nutrition) 시작일과 완전 장관영양 도달 시기 등 장관수유와 관련된 지표와 과사성 장염 이외의 주요 합병증의 발생 빈도도 조사하였다. 완전 장관영양 도달 시기는 장관영양이 100 mL/kg/day에 도달하는 시점으로 정의하였다.

시기 I에서는 극소 저체중 출생아들에게 모유를 우선적으로 공급 하되 모유를 구할 수 없거나 모유로만 장관영양을 공급하기에 부족한 경우에는 미숙아 분유를 공급하였고, 완전 모유 수유 기간인 시기 II에서는 월경 후 나이 35주까지는 신생아 자신의 엄마 모유나 모유은행에서 공급받은 모유만을 먹였고 분유를 절대로 먹이지 않았다. 첫 장관수유는 엄마의 모유로 시작하는 것이 원칙이었으나 생후 3일까지 기다려도 모유수집이 어려운 경우에는 보호자의 동의를 받고 모유은행에서 모유를 공급받도록 하였다. 장관영양이 110-120 mL/kg/day 이상이 되면 모유 강화제(Enfamil®, Mead Johnson, Evansville, IN)를 모유 25-50 mL 당 1 pack을 첨가하여 공급하였다. 월경 후 나이 35주가 넘으면 미숙아 분유 수유를 허용하였으나 모유가 충분한 경우에는 퇴원할 때까지 계속 완전 모유 수유를 지속하였다. 장관영양의 시작 시기, 공급 양, 증량 속도, 중단 및 중단 후 재개 기준 등의 장관영양 지침은 시기 I과 시기 II에서 동일하였다.

3. 각 질병의 정의

과사성 장염은 modified Bell's criteria에 따라서 2기 이상이었던 경우로 하였고²⁴⁾, 후기 패혈증은 생후 7일 이후에 패혈증의 임상증상을 보이면서 혈액배양검사 양성이었다는 경우로 하였다. 중증 뇌실 내 출혈(high grade intraventricular hemorrhage)은 소아영상의학과전문의가 시행한 뇌 초음파 결과지에서 Papile의 분류기준으로 3단계 또는 4단계이었던 경우로 하였다²⁵⁾. 미숙아 망막증(retinopathy of prematurity)은 안과 전문의의 검진으로 확인하였으며 extraretinal fibrovascular proliferation (EFP)가 관찰되거나 레이저 광응고술이 필요했던 경우로 하였다. 기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia)은 월경 후 나이 36주 이후에도 산소가 필요했던

Figure 1. Total 374 infants were screened for enrollment with 174 infants included in period I and 174 infants included in period II. 24 infants who died within 7 days of delivery and 2 infants who had major congenital anomalies were excluded. Abbreviations: GA, gestational age, Bwt, birth weight, BMF, breast milk feeding.

Table 1. Baseline Characteristics of the Subject Infants

	Period I (n=174)	Period II (n=174)	P
Gestational age (wks)	28 ⁺⁰ ±2 ⁺¹	28 ⁺⁵ ±2 ⁺⁰	0.003
Birth weight (g)	992±278	1,088±254	0.001
SGA, n (%)	42 (24.1)	23 (13.3)	0.013
Male sex, n (%)	91 (52.3)	98 (56.3)	0.519
1-min Apgar score	3.9±2.1	4.5±1.7	0.004
5-min Apgar score	6.0±1.9	6.6±1.8	0.007
PROM, n (%)	66 (37.9)	63 (36.2)	0.824

Abbreviations: SGA, small for gestational age; PROM, premature rupture of membrane.

경우로 하였다.

4. 통계분석

본 연구에서 통계분석은 IBM SPSS statistics version 19 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였다. 연속변수는 평균값과 표준편차로 표시하였고 이분변수는 빈도수(백분율)로 나타내었다. 두 군의 평균, 표준편차 비교에는 student *t*-test, Mann-Whitney *U*-test를 이용하였고 범주형 변수에는 Fisher's exact test를 이용하였으며 양측검정을 시행하였다. 교란변수의 영향은 로지스틱 회귀분석 및 MANCOVA를 이용하여 보정하였다. *P*값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

5. 연구윤리

본 연구는 의무기록 고찰을 통한 후향적인 연구로 분당서울대학교병원 생명윤리위원회(institutional review board)로부터 승인을 받았으며(IRB No. B-1704-391-103), 부모의 동의서 취득은 면제받았다.

결과

연구기간 동안 총 374명의 임신나이가 32주 미만의 극소 저체중 출생아들이 분당서울대학교병원에서 태어나 신생아집중치료실에 입원하였다. 이들 중 출생 7일 이내에 사망한 24명과 주요 선천성 기형이 있었던 2명을 제외한 총 348명이 최종 연구대상이었다(Figure 1). 완전 모유 수유를 하기 전인 시기 I에 태어난 극소 저체중 출생아

Figure 2. NEC rate in preterm infants born at <32 weeks of gestation and weighting <1,500 g from January 2010 to December 2016. Abbreviations: NEC, necrotizing enterocolitis; BMF, breast milk feeding.

들의 평균 임신나이는 $28^{+0}\pm 2^{+1}$ 주, 평균 출생체중은 992 ± 278 g이었다. 완전 모유 수유 시기인 시기 II에 태어난 극소 저체중 출생아들의 평균 임신나이는 $28^{+5}\pm 2^{+0}$ 주, 평균 출생체중은 $1,088\pm 254$ g으로 시기 I에 태어난 극소 저체중 출생아들에 비해 임신나이가 유의하게 많고($P=0.003$) 출생체중이 유의하게 컸다($P=0.001$). 성별은 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1). 연구기간 동안 괴사성 장염의 월별 발생률을 보면, 완전 모유 수유를 시작한 2014년 4월 이후 괴사성 장염의 발생이 감소하는 추세를 보이고, 2015년 8월 이후로는 단 한 건도 발생하지 않았음을 알 수 있다(Figure 2). 완전 모유 수유 시작 전후로 괴사성 장염의 발생률을 비교해보면 시기 I에서 174명 중 20명에서 괴사성 장염이 발생하여 11.5%의 발생률을, 시기 II에서는 174명 중 6명에서 괴사성 장염이 발생하여 3.4%의 발생률을 보였고 이는 통계적으로도 유의한 차이였다($P=0.007$). 괴사성 장염으로 외과적 치료를 한 경우도 시기 I에서 8명(4.6%), 시기 II에서 1명(0.6%)으로 마찬가지로 유의하게 감소하였다($P=0.037$) (Table 2). 괴사성 장염이 직접적인 사인이 되어 사망한 경우는 시기 I에서 2명, 시기 II에서 2명이었다. 특히, 시기 I에서 사망한 1명과 시기 II에서 사망한 2명은 괴사성 장염이 수시간에 걸쳐 전격적으로 진행하여 심한 대사성 산증과 전신성 쇼크로 사망하였다. 시기 I과 시기 II 간에 괴사성 장염 발생률의 유의한 감소가 있었지만 임신나이, 1분 및 5분 아프가 점수, 부당경량아 여부도 두 시기 간에 유의한 차이가 있었다. 두 시기 간에 차이가 있었던 인자들의 괴사성 장염의 발생에 미치는 영향을 확인하기 위해 회귀분석을 하였고, 임신나이 (OR 0.777, 95% confidence intervals [CI] 0.627-0.963)와 시기 II (OR 0.347, 95% CI 0.132-0.914)은 통계적으로 유의하였으나 1분 및 5분

아프가 점수와 부당경량아 여부는 통계적으로 유의하지 않았다. 따라서 임신나이만을 통계적으로 보정하였고, 보정한 후에도 시기 II에서의 괴사성 장염의 발생 빈도가 시기 I에 비해 유의하게 적은 결과를 보였다($P=0.024$). 괴사성 장염으로 외과적 치료를 한 경우는 임신나이로 보정하기 전에는 유의하였으나 보정한 후에는 통계적으로 유의하지 않았다($P=0.067$) (Table 2).

첫 장관영양 시작일은 시기 I에서 생후 5.3 $\pm$ 6.7일, 시기 II에서 생후 4.7 $\pm$ 4.0일로 두 시기 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 그러나 완전 장관영양 도달 시기는 시기 I에서 생후 19.5 $\pm$ 12.5일, 시기 II에서 생후 14.8 $\pm$ 8.3일로 임신나이를 보정한 후에도 시기 II에서 유의하게 빨랐다($P=0.030$). 신생아집중치료실 입원기간은 시기 I에서 88.5 $\pm$ 70.6일, 시기 II에서 71.0 $\pm$ 45.8일로 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

시기 I과 시기 II 간에 괴사성 장염 이외의 주요 합병증들의 발생 빈도의 변화를 보았을 때, 기관지폐이형성증, 중증 뇌실 내 출혈과 후기 패혈증의 발생은 두 시기 간에 유의한 차이가 없었으나, 미숙아 망막증은 시기 I에 비해 시기 II에서 유의하게 감소하였고 이는 임신나이를 보정한 후에도 유의하였다(Table 3).

고찰

연구 결과 본 기관에서 완전 모유 수유를 시작한 후 괴사성 장염의 발생이 통계적으로 유의하게 감소하였음을 알 수 있었다. 이 결과는 기존의 연구결과들과 유사한데, Sisk 등의 연구에 따르면 극소 저체

Table 2. Necrotizing Enterocolitis and its Related Factors

	Period I (n=174)	Period II (n=174)	P	Adjusted P*
NEC (stage ≥ 2), n (%)	20 (11.5)	6 (3.4)	0.007	0.024
Surgery for NEC, n (%)	8 (4.6)	1 (0.6)	0.037	0.067
First enteral feeding (day of life)	5.3 $\pm$ 6.7	4.7 $\pm$ 4.0	0.281	0.798
Full enteral feeding (day of life)	19.5 $\pm$ 12.5	14.8 $\pm$ 8.3	<0.001	0.030
Hospital stay (d)	88.5 $\pm$ 70.6	71.0 $\pm$ 45.8	0.030	0.353

*Adjusted for gestational age.

Abbreviation: NEC, necrotizing enterocolitis.

Table 3. Major Complications other than Necrotizing Enterocolitis

	Period I (n=174)	Period II (n=174)	P	Adjusted P*
BPD, n (%)	72 (41.4)	46 (26.6)	0.005	0.084
IVH (grade ≥ 3), n (%)	26 (14.9)	11 (6.4)	0.014	0.062
ROP, n (%)	68 (39.1)	30 (17.3)	<0.001	<0.001
Late-onset sepsis, n (%)	18 (10.3)	11 (6.4)	0.244	0.460

* Adjusted for gestational age.

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; IVH, intraventricular hemorrhage; ROP, retinopathy of prematurity.

중 출생아들에게 출생 초기부터 모유를 포함한 장관영양을 했더라도 전체 장관영양의 50% 이상을 모유로 공급했을 때, 전체 장관영양의 50% 미만을 모유로 공급한 경우에 비해 괴사성 장염의 발생위험이 6배 적었다고 하였다¹⁷⁾. 모유은행에 보관된 모유로 수유를 하는 경우 일반적으로 모유은행에 기증되는 모유는 저온살균(pasteurization)을 거치게 되므로, 모유에 생물학적 효능을 부여해주는 것으로 알려진 면역글로불린 A, 라이소자임, 인슐린 유사 성장인자, 간세포 성장인자, 수용성 비타민, 담즙 활성화 지방분해효소, 지질단백 지방분해효소, 항산화 활성화 등이 감소된다는 우려도 있으나, 멸균과정을 거치더라도 괴사성 장염을 감소시켜주는 효과는 유지되는 것으로 알려져 있다^{26,27)}. 메타분석 연구에서도 조산아들에게 모유를 먹인 경우, 분유를 먹인 경우에 비해 괴사성 장염의 발생이 2.5배 감소하는 것으로 보고되었다²⁸⁾. 본 연구에서는 시기 I에서 장관영양 시환자들에게 공급되었던 모유:분유 비율에 대한 자료는 구할 수 없었으나 모유만 100% 공급되었던 시기 II에서 시기 I에 비해 괴사성 장염이 감소한 이유는 첫째, 시기 II에서 공급된 모유의 양이 더 많았기 때문, 둘째, 분유에의 노출이 전혀 없었기 때문으로 추정할 수 있으나 현재로서는 이 두 이유 중에 어떤 것이 더 주효했을지는 알 수 없다.

두 시기에서 괴사성 장염이 발생하였던 환자들은 임신나이($26^{+6} \pm 2^{+1}$ 주 vs. $27^{+1} \pm 1^{+5}$ 주)나 출생체중(850 ± 283 g vs. 988 ± 165 g)에서 통계적으로 유의한 차이가 없었으며 괴사성 장염의 진단 시기(25.9 ± 12.1 일 vs. 30.7 ± 7.9 일)도 유의한 차이가 없었다. 괴사성 장염이 직접 사인이 되어 사망한 극소 저체중 출생아는 시기 I에서 두 명, 시기 II에서 두 명이었고, 이 중에 괴사성 장염이 수시간 내에 전격적으로 진행하여 심한 대사성 산증 및 쇼크로 인해 외과적 처치도 시도해 보지 못하고 사망한 사례, 즉 전격성(fulminant) 괴사성 장염이 시기 I에서 한 명, 시기 II에서 두 명이었다. 위와 같이 전격성 괴사성 장염이 발생하였던 3명과 나머지 괴사성 장염 환자 23명을 비교해보았을 때 환자들의 임신나이나 출생체중, 괴사성 장염의 진단 시기에 유의한 차이는 없었다. 완전 모유 수유 시기인 시기 II에 사망한 두례를 보면 출생 직후부터 두 경우 모두 모유만으로 장관영양을 진행하였고 괴사성 장염이 발생할 때까지 분유는 공급된 적이 없었다. 두 경우 모두 완전 장관영양에 도달한 후 비교적 안정된 경과를 보이다가 중 갑자기 복부팽만, 위장류량 증가, 무호흡 등의 최초 증상이 발생한 후 불과 수시간 이내에 심한 대사성 산증, 쇼크, 심한 복부팽창, 광범위한 장벽 내 공기(pneumatosis intestinalis) 및 문맥 공기(portal vein air) 소견을 보였으며 최초 증상이 발생한 후 12시간 이내에 사망하였다. 이 두 예들의 경우와 같이 괴사성 장염의 최초 증상이 나타난 후 대개 24시간 이내에 사망에 이르게 되거나 전장이 괴사되어 개복술을 하더라도 장 절제가 불가능한 전격성 괴사성 장염 또는 범 괴사성 장염(necrotizing pan-enterocolitis)에 대해서는 보고가 드물게 있어왔다¹¹⁾. 이런 유형의 전격성 괴사성 장염의, 일반적인 괴사성

장염과 구별되는 병태생리는 아직 뚜렷하게 알려진 바가 없어 앞으로 이러한 치명적인 유형의 괴사성 장염의 병태생리와 그에 기반한 예방전략에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

여러 연구들에 의하면 급식기간이 길어질수록 괴사성 장염 발생의 위험이 증가하며¹³⁾, 장관영양을 일찍 시작할수록 괴사성 장염의 발생이 감소하는 것으로 알려져 있다²⁹⁾. 본 기관에서 완전 모유 수유 방침이 시작된 후 실제로 엄마의 모유 또는 모유은행 모유가 준비될 때까지는 어느 정도 시간이 필요하였기 때문에 그로 인해 첫 장관영양 시기가 늦어질 수 있다는 우려가 있었다. 그러나 실제 조사된 첫 장관영양 시작일은 시기 I에서 5.3 ± 6.7 일, 시기 II에서 4.7 ± 4.0 일로 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 장관영양 100 mL/kg/day로 정의된 완전 장관영양 도달 시기는 시기 I에서 19.5 ± 12.5 일, 시기 II에서 14.8 ± 8.3 일로 임신나이를 보정한 후에도 오히려 의미 있게 빨랐다. 따라서 본 기관에서의 완전 모유 수유 시행은 전반적인 장관영양의 진행을 지연시키지 않았고 오히려 완전 장관영양 시기를 앞당겼음을 알 수 있었다.

본 기관에서 완전 모유 수유를 시작하면서 엄마의 모유와 강동경희대학교병원 모유은행의 모유를 같이 사용했는데 모유은행 모유의 경우 저온살균을 거쳤지만 엄마의 모유를 공급한 경우에는 특별한 살균과정 없이 엄마가 가져온 모유를 만 하루 이상 얼렸다가 해동하여 사용하였다. 조산아에서 모유를 통한 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 감염의 위험성에 대해서는 아직도 논란이 있는 상태이다^{23,30)}. 정상 출생아의 경우 임신 3기에 엄마의 항체가 태반을 통해 전달되어 수동면역이 가능하고 면역체계가 성숙한 상태로 태어나게 되어 모유를 통한 후천성 CMV 감염이 잘 일어나지 않지만, 임신나이 32주 미만 혹은 극소 저체중 출생아의 경우에는 이러한 모체로부터의 항체 공급을 받지 못하고 면역체계가 성숙되지 못한 채로 태어나기 때문에 후천성 CMV 감염의 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다³¹⁻³³⁾. 정 등은 2008년부터 2015년까지 강동경희대학교병원 모유은행에 기증된 모유의 CMV 존재여부에 대한 연구 결과를 발표하였는데 기증된 모유에서 저온살균 전에 검사를 하였을 때 CMV가 기증된 모유의 52.5%에서 검출되었다³⁴⁾. 저온살균을 하면 모유의 CMV와 HIV를 제거하여 조산아에서의 후천성 CMV 및 HIV 감염을 막을 수 있는 것으로 알려져 있다³⁵⁾. 본 기관에서는 엄마의 모유를 먹이는 경우, 엄마에 대한 CMV 항체 보유여부나 모유의 CMV 감염여부에 대한 검사를 하지는 않았으며, 가져온 모유는 특별한 저온살균 과정을 거치지 않고 만 하루 이상 얼렸다 해동해서 사용하였다. 이전 연구에서 모유를 영하 20℃에서 48시간 이상 얼렸을 때 CMV의 활성도가 72%, 만 3일 이상 얼렸을 때에는 CMV 활성도가 99% 감소하는 것으로 보고되었다^{36,37)}. 이렇게 모유를 얼리는 경우 그 안에 있는 CMV가 완전히 감염성을 잃는 것은 아니고 해동하여 4℃에서 하룻밤 저장할 경우 다시 감염성을 회복하는 것으로 알려져 있다³⁸⁾. 따라서 완전 모유 수유를 시작한 후, 후천성 유증상 CMV 감

염의 발생 빈도가 증가하지 않았는지 조사를 하였으나 실제로 단 한 예에서만 후천성 유증상 CMV 감염이 확인되었고, 당시 직접고빌리 루빈혈증, 간효소 수치 증가, 혈소판 감소증을 보여 gancyclovir를 6 주간 사용하였고 이후 검사결과는 정상화되었다.

본 기관에서는 2014년 4월부터 완전 모유 수유를 시작하기 전인 2013년 9월부터 극소 저체중 출생아들에게 probiotics를 첫 장관영양을 시작할 때에 같이 투여를 하기 시작하였다. 최근 메타분석에서 probiotics 투여가 괴사성 장염 및 괴사성 장염으로 인한 사망을 줄이는 것으로 보고되었으나 probiotics의 괴사성 장염 예방효과에 대해서는 아직 논란이 많은 상태이다^{39,40)}. 본 기관에서는 probiotics를 투여하기 시작한 시기가 완전 모유 수유를 시작한 시기와 가깝고 probiotics의 투여도 일률적으로 이루어지지 않아 probiotics의 효과에 대한 분석은 시행하지 않았다.

본 연구는 후향적 분석연구이며 비교적 단시간 동안, 단일기관에서 이루어진 연구라는 제한점이 있다. 연구기간 동안, 완전 모유 수유를 시행하면서 괴사성 장염의 발생 빈도가 줄어들고 완전 장관영양 도달시기가 짧아지는 것을 확인한 바, 이는 모유의 장점이라고 생각할 수 있겠으나, 완전 모유 수유를 하기 전인 시기 I에서 환자들에게 공급된 정확한 모유의 양이나 모유:분유 비율을 알 수 없었기 때문에 완전 모유 수유시기의 이러한 긍정적인 효과가 단순히 공급된 모유의 양이 늘어선지, 아니면 환자들이 분유에 한번도 노출되지 않았기 때문인지는 알 수 없다. 또한 시기 I과 시기 II 간에 환자들의 임신나이의 출생체중에 유의한 차이가 있어서, 비록 통계적으로 보정은 하였지만 정확한 비교가 어려웠다는 점, probiotics를 2013년 9월부터 사용하였는데 이 사용이 괴사성 장염의 발생에 미친 영향 등을 분석하지 못한 점은 모두 이 연구의 제한점들이라고 할 수 있다. 그러나 이러한 제한점에도 불구하고 극소 저체중 출생아에서 완전 모유 수유 방침을 도입함으로써 괴사성 장염의 발생이 감소될 수 있음을 보여주는 또 하나의 증거를 추가했다는 데에 의의가 있을 것으로 생각된다.

결론

분당서울대학교병원 신생아집중치료실에서 완전 모유 수유를 시작한 전후로 임신나이 32주 미만으로 태어난 극소 저체중 출생아들에서의 괴사성 장염의 발생 빈도는 11.5%에서 3.4%로 유의하게 감소하였다. 이는 임신나이를 보정한 후에도 유의한 차이였다. 완전 모유 수유를 도입함으로써 극소 저체중 출생아들에서의 괴사성 장염의 발생을 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011; 364:255-64.
- 2) Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126: 443-56.
- 3) Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics* 2012;129:1019-26.
- 4) Clark RH, Gordon P, Walker WM, Laughon M, Smith PB, Spitzer AR. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2012;32:199-204.
- 5) Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005;115:696-703.
- 6) Rees CM, Pierro A, Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F193-8.
- 7) Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, Bear M, Daley AJ, Hunt RW, et al. Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term. *J Pediatr* 2008;153:170-5, 5.e1.
- 8) Sormani MP. Modeling the distribution of new MRI cortical lesions in multiple sclerosis longitudinal studies by Sormani MP, Calabrese M, Signori A, Giorgio A, Gallo P, De Stefano N [PLoS One 2011;6(10):e26712. Epub 2011 October 20]. *Mult Scler Relat Disord* 2012;1:108.
- 9) Claud EC, Walker WA. Bacterial colonization, probiotics, and necrotizing enterocolitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42 Suppl 2: S46-52.
- 10) Blau J, Calo JM, Dozor D, Sutton M, Alban G, La Gamma EF. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *J Pediatr* 2011;158:403-9.
- 11) Lambert DK, Christensen RD, Baer VL, Henry E, Gordon PV, Besner GE, et al. Fulminant necrotizing enterocolitis in a multi-hospital healthcare system. *J Perinatol* 2012;32:194-8.
- 12) Stritzke AI, Smyth J, Synnes A, Lee SK, Shah PS. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F10-4.
- 13) Sankaran K, Puckett B, Lee DS, Seshia M, Boulton J, Qiu Z, et al. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:366-72.
- 14) Dollberg S, Lusk A, Reichman B. Patent ductus arteriosus,

- indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:184-8.
- 15) Moss RL, Kalish LA, Duggan C, Johnston P, Brandt ML, Dunn JC, et al. Clinical parameters do not adequately predict outcome in necrotizing enterocolitis: a multi-institutional study. *J Perinatol* 2008;28:665-74.
 - 16) Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol* 2009;29:57-62.
 - 17) Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2007;27:428-33.
 - 18) Johnson TJ, Patel AL, Bigger HR, Engstrom JL, Meier PP. Economic benefits and costs of human milk feedings: a strategy to reduce the risk of prematurity-related morbidities in very-low-birth-weight infants. *Adv Nutr* 2014;5:207-12.
 - 19) Alshaikh B, Kostecky L, Blachly N, Yee W. Effect of a quality improvement project to use exclusive mother's own milk on rate of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Breastfeed Med* 2015; 10:355-61.
 - 20) Talavera MM, Bixler G, Cozzi C, Dail J, Miller RR, McClead R, Jr, et al. Quality improvement initiative to reduce the necrotizing enterocolitis rate in premature infants. *Pediatrics* 2016;137. doi: 10.1542/peds.2015-1119
 - 21) Youn YA, Kim EK, Kim SY. Necrotizing enterocolitis among very-low-birth weight infants in Korea, *J Korean Med Sci*. 2015 Oct;30 Suppl 1:S75-80. doi: 10.3346/jkms.2015.30.S1.S75.
 - 22) Isayama T, Lee SK, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Ye XY, et al. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. *Pediatrics* 2012;130:e957-65.
 - 23) Jang HL, Cho JY, Kim MJ, Kim EJ, Park EY, Park SA, et al. The experience of human milk banking for 8 years: Korean perspective. *J Korean Med Sci* 2016;31:1775-83.
 - 24) Bell MJ. Perforation of the gastrointestinal tract and peritonitis in the neonate. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160:20-6.
 - 25) 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.
 - 26) Underwood MA. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:189-207.
 - 27) Ewaschuk JB, Unger S, Harvey S, O'Connor DL, Field CJ. Effect of pasteurization on immune components of milk: implications for feeding preterm infants. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011;36: 175-82.
 - 28) Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002972. doi: 10.1002/14651858.CD002972.pub2.Cd002972.
 - 29) Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD000504. doi:10.1002/14651858.CD000504.pub4.Cd000504.
 - 30) Corpeleijn WE, Vermeulen MJ, van Vliet I, Kruger C, van Goudoever JB. Human milk banking-facts and issues to resolve. *Nutrients* 2010;2:762-9.
 - 31) Mussi-Pinhata MM, Pinto PC, Yamamoto AY, Berencsi K, de Souza CB, Andrea M, et al. Placental transfer of naturally acquired, maternal cytomegalovirus antibodies in term and preterm neonates. *J Med Virol* 2003;69:232-9.
 - 32) Dworsky M, Yow M, Stagno S, Pass RF, Alford C. Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy. *Pediatrics* 1983;72:295-9.
 - 33) Vochem M, Hamprecht K, Jahn G, Speer CP. Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:53-8.
 - 34) Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet* 2001;357: 513-8.
 - 35) Maschmann J, Hamprecht K, Dietz K, Jahn G, Speer CP. Cytomegalovirus infection of extremely low-birth weight infants via breast milk. *Clin Infect Dis* 2001;33:1998-2003.
 - 36) Curtis N, Chau L, Garland S, Tabrizi S, Alexander R, Morley CJ. Cytomegalovirus remains viable in naturally infected breast milk despite being frozen for 10 days. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F529-30.
 - 37) Friis H, Andersen HK. Rate of inactivation of cytomegalovirus in raw banked milk during storage at -20 degrees C and pasteurisation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:1604-5.
 - 38) Dworsky M, Stagno S, Pass RF, Cassady G, Alford C. Persistence of cytomegalovirus in human milk after storage. *J Pediatr* 1982; 101:440-3.
 - 39) Braga TD, da Silva GA, de Lira PI, de Carvalho Lima M. Efficacy of *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus casei* oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93:81-6.
 - 40) AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health* 2014;9: 584-671.