

# Risk Factors for Rickets of Prematurity in Extremely Low Birth Weight Infants

Yun Jung Choi, M.D., Soon Min Lee, M.D., Jeong Eun Shin, M.D., Ho Seon Eun, M.D., Min Soo Park, M.D., Kook In Park, M.D., and Ran Namgung, M.D.

Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

## ABSTRACT

**Purpose:** This study aimed to analyze the risk factors for the development of rickets of prematurity in extremely low birth weight (ELBW) infants.

**Methods:** We retrospectively reviewed the data of 57 ELBW infants. Nineteen infants were diagnosed with rickets and 38 infants without rickets were recruited. On radiologic evaluation, 47% of infants had grade I, 37% had grade II, and 16% had grade III rickets.

**Results:** In ELBW infants with rickets, the durations of oxygen administration, mechanical ventilation, parenteral nutrition, and hospitalization were significantly longer compared to those of the control group. The number of days for achieving an enteral caloric intake of 80 kcal/kg/d and the number of days for regaining birth weight were significantly longer compared to those of the control group. Serial weight changes from birth weight during 8 weeks after birth was significantly lower in the rickets group than in the control group. Retinopathy of prematurity was significantly higher in the rickets group than in the control group. After adjustment for birth weight, rickets of prematurity was correlated with days for regaining birth weight (odds ratio [OR], 1.316;  $P=0.010$ ), and with weight changes from birth weight at 4 weeks of age (OR, 0.964;  $P=0.033$ ).

**Conclusion:** In ELBW infants, the risk factors for rickets of prematurity were days for regaining birth weight from birth and the weight changes at 4 weeks of age. Early aggressive nutrition for regaining birth weight earlier may reduce the development of rickets of prematurity.

**Key Words:** Infants, Premature, Extremely low birth weight, Rickets, Risk factors, Enteral nutrition, Body weight change

Received: 1 July 2015

Revised: 7 September 2015

Accepted: 19 September 2015

Correspondence to:

Ran Namgung, M.D.

Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Younsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-2058

Fax: +82-2-2393-9118

E-mail: RANNG@yuhs.ac

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/3.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 서론

신생아 집중 치료의 발달로 미숙아 생존율은 현저히 호전되었으나 적극적인 영양 요법에도 불구하고 미숙아에서 대사성 골질환의 발생은 아직도 중요한 문제이다. 극소 저체중 출생아

에서 미숙아 구루병은 비타민 D 부족 보다 1차적인 골무기질인 칼슘, 인의 부족과 연관되어 있으며, 장기간의 정맥 영양, 이뇨제나 스테로이드 제제의 사용, 동반 만성 질환 및 움직임 저하 등과 관련성을 가진다<sup>1,2)</sup>. 발생 빈도는 보고마다 차이가 있으나 극소 저체중 출생아, 특히 초극소 저체중 출생아에서 더 흔하고, 재태주령, 동반 질환 및 질병의 중증도와 관계 있다<sup>3)</sup>.

미숙아는 태반을 통한 칼슘 축적이 부족한 상태로 태어나기 때문에 체내 무기질 저장량이 낮으며, 출생 이후 소화 기관이 미숙하고 장관 수유가 부족하여 총 정맥영양을 통해 무기질을 공급하더라도 충분한 경구 영양이 이루어질 때까지 무기질 섭취가 부족하게 된다<sup>4-6)</sup>. 또한 미숙아는 골 밀도가 낮아 골 질환의 발생 위험이 높으며 영양 불량과 중한 전신 질환은 골 형성을 더욱 저하시킨다<sup>7)</sup>.

미숙아 구루병은 초극소 미숙아 생존율의 증가, 만성 질환의 이환 및 장기간의 신생아 중환자실 입원 등으로 지속적으로 발생하고 있다. 최근에는 미숙아 구루병의 예방과 치료를 위해 다양한 위험 인자들의 선별 및 적절한 영양 공급의 필요성과 함께 초기 경구 영양의 중요성이 대두 되고 있다. 출생 이후 적극적인 경구 영양은 미숙아의 체중 증가와 성장을 촉진시킬 수 있다<sup>8-10)</sup>.

본 논문에서는 초극소 저체중 출생아에서 미숙아 구루병의 발생에 관련된 위험 인자를 분석하였고, Lee 등<sup>11)</sup>이 보고한 기존의 자료들과의 시기별 차이점을 비교 분석하였다.

## 대상 및 방법

2009년 1월부터 2012년 12월까지 연세의대 세브란스 어린이병원 신생아 중환자실에 입원한 출생 체중 1,000 g 미만의 초극소 저체중 출생아 94명 중 1개월 이상 생존하였으며, 영양 및 체중변화를 분석하고, 미숙아 구루병의 진단을 위한 뼈 방사선 촬영과 alkaline phosphatase (ALP), 칼슘(Ca) 및 인(P) 농도의 검사를 실시한 57명의 미숙아를 대상으로 후향적 연구를 시행하였고, 이 중 19명이 미숙아 구루병으로 진단 받았다. 대상 중 심한 선천기형이 있는 경우는 제외하였다.

모든 대상 환자들은 일주일 마다 혈중 ALP, Ca, P 농도를 측정하였고 생후 1개월에 뼈 방사선 촬영(팔목 관절 방사선 촬영 대퇴골 방사선 촬영)을 시행하였고, ALP>450 IU/L 인 경우와 첫 방사선 촬영 소견 상 구루병 의심 시 2주 간격 반복 촬영하여 추적 관찰 하였다. 영양 공급은 모유 강화제를 보강한 모유(Ca 131 mg/100 kcal, P 71 mg/100 kcal, Vitamin D 193 IU/100 kcal) 또는 미숙아 분유(Ca 161 mg/100 kcal, P 78 mg/100 kcal, Vitamin D 143 IU/100 kcal)를 사용하였으며, 비경구 영양 기간 동안 칼슘, 인 그리고 미량 원소를 포함하는 비타민을(MVT®, Vit.D<sub>2</sub> 100 IU/0.5 mL) 정맥 영양으로 정량 공급하였다. 입원 시점부터 퇴원 시점까

지 측정된 진단 검사 결과 중 혈중 최고 ALP 농도, 혈중 최저 Ca 농도와 혈중 최저 P 농도를 비교하였다.

미숙아 구루병은 Koo 등<sup>12)</sup>에 의한 영상의학적 선별 기준을 바탕으로 정의하였다. 뼈의 피질이 얇아지고 긴 뼈 몸통 부분의 투명성이 증가하여 뼈의 치밀 구조가 소실되는 것을 Grade I으로 정의하였다. Grade II는 골 간단이 마모되고 불규칙해져 넓게 벌어지고 찻잔 모양으로 바뀌는 양상을 나타냈고, Grade III는 골절의 증거가 있는 경우로 정의했다. 동반 질환으로 유리질막병, 동맥관 개존증, 벨의 기준<sup>13)</sup>에 따라 분류한 신생아 피사성 장염을 확인하였다. 또한 경정맥 영양 연관 담즙 정체증은 직접 빌리루빈이 2.0 mg/dL 이상인 경우로 정의하였으며, 기관지폐이형성증은 NIH classification<sup>14)</sup>에 따라 분류하였다. 미숙아 망막증은 stage II 이상을 포함하였으며, 뇌실 내 출혈은 3단계 이상을 분석하였다.

통계 분석은 두 군간의 비교는 Student *t*-검정과 Chi-square 검정을 이용하였으며, 구루병의 위험 인자를 확인 하기 위해 multiple logistic regression을 시행하였다. 반복 측정 분산 분석(repeated measures ANOVA)을 통해 두 군간의 시간의 흐름에 따른 연속된 차이를 보았으며 상호 작용 분석(interaction analysis)을 시행하여 시기별의 차이를 확인하였다. 수치 자료는 평균값과 표준 편차로 표시하였다. SPSS 17.0 version (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 통계 자료를 산출하였고, *P*<0.05 일 때 통계학적으로 유의한 것으로 고려하였다.

## 결과

2009년부터 2012년까지 초극소 저체중 출생아의 연도별 구루병의 발생현황은 평균 33% 였다. 미숙아 구루병으로 진단받은 환자 19명 중 Grade II가 7명(37%), Grade III가 3명(16%)으로 기존 2004-2008년 사이 Grade II 이상이 71%에 비하여 중증도가 감소하는 경향을 보였다. 미숙아 구루병은 평균 생후 50.2±11.1일에 진단되었고, 생후 76.5±30.7일에 호전되었다.

구루병 군의 평균 재태주령은 26.9주로 대조군의 27.8주와 차이가 없었으며, 평균 출생 체중은 744 g으로 대조군의 855 g에 비하여 유의하게 낮았다(*P*=0.042). 평균 재원기간은 구루병군에서 110일로 대조군의 74일에 비해 의미있게 길었다(*P*=0.007). 인공호흡기 사용일은 구루병 군에서 67일로 대조군에 비해 길었으며(*P*=0.004), 산소 사용일도 91일로 대조군에 비하여 더 길었다(*P*=0.001). 경구 영양이 60 kcal/kg/day에 도달하는 날짜는 두 군간의 유의한 차이가 없었으나, 80 kcal/kg/day에 도달하는 날짜는 구루병 군에서 평균 39일로 대조군에 비하여 의미있게 늦어 보조적 정맥 영양이 투여되는 기간이 더 길었다(*P*=0.033). 출생 체중을 회복하는 시기는 구루병 군에서 15일로 대조군에 비하여 의미

**Table 1.** Subject Characteristics

	Rickets group (n=19)	Control group (n=38)	P-value
GA (wks)	26.9±2.1	27.8±2.0	0.703
Birth weight (g)	744±129	855±141	0.042
SGA, n (%)	5 (26%)	3 (8%)	0.454
Hospital days	110.3±35.6	74.3±37.4	0.007
Days on ventilator	67.0±41.0	44.4±22.6	0.004
Days on oxygen	91.2±42.8	52.3±36.0	0.001
Days to enteral calories (60 kcal/kg/day)	34.2±28.4	21.5±22.0	0.051
Days to enteral calories (80 kcal/kg/day)	39.9±31.8	24.2±23.1	0.033
Days regaining birth weight	14.8±7.7	9.7±3.1	0.006
Weight changes from birth weight (g)			
1 week	-62±44	-63±40	0.914
2 weeks	-4±66	21±64	0.183
3 weeks	89±80	129±81	0.870
4 weeks	190±85	313±189	0.045
5 weeks	301±116	450±175	0.001
6 weeks	448±140	603±238	0.009
7 weeks	583±177	824±306	0.002
8 weeks	748±234	1,010±325	0.003

Plus-minus values are mean±SD.

Abbreviations: GA, gestational age; SGA, small for gestational age.

있게 더 늦었다( $P=0.006$ , Table 1).

최고 ALP 농도는 구루병 군에서 613 IU/L으로 대조군의 357 IU/L에 비하여 유의하게 높았으며( $P=0.038$ ) 칼슘 및 인 농도는 두 군간에 차이가 없었다(Table 2).

생후 8주 간 출생 체중 대비 몸무게의 변화를 반복 측정 분산 분석을 이용하여 1주 단위로 분석하였을 때, 대조군에 비해 구루병 군에서 유의한 차이를 보였다( $P=0.012$ , Figure 1). 출생 체중 대비 체중의 변화는 생후 1주 시점에 유의한 차이를 보이지 않았고, 생후 2주 시점에 대조군은 출생 체중을 회복하고 체중 증가를 보였으나 구루병군은 출생 체중을 회복하지 못하였으나 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 그러나 생후 4주 이후 8주까지는 대조군에 비하여 구루병 군이 출생 체중 대비 체중 증가가 유의하게 적었다(Table 1).

동반 질환 중 유리질막병, 기관지폐이형성증, 동맥관 개존증 그리고 신생아 괴사성 장염은 두 군간의 차이가 없었다. 미숙아 망막증은 구루병 군에서 61%로 대조군의 20%에 비해 유의하게 많이 발생하였으며( $P=0.007$ ), 그 외 정맥 영양 관련 담즙 정체증, 뇌실내 출혈, 뇌실 주위 백질 연화증 모두 차이가 없었다(Table 3).

미숙아 구루병의 발생과 관련된 위험요인을 출생 체중을 보정하여 다중 회귀분석을 시행한 결과 출생 체중을 회복하는 날짜(OR 1.316, 95% CI 1.018-5916,  $P=0.010$ ), 생후 4주의 출생 체중 대비 체중 변화(OR 0.964, 95% CI 0.891-0.998,  $P=0.033$ )가 의미

**Table 2.** Comparison of the Peak Alkaline Phosphatase, Peak Calcium, and Lowest Phosphorus Levels between the Rickets and Control Groups

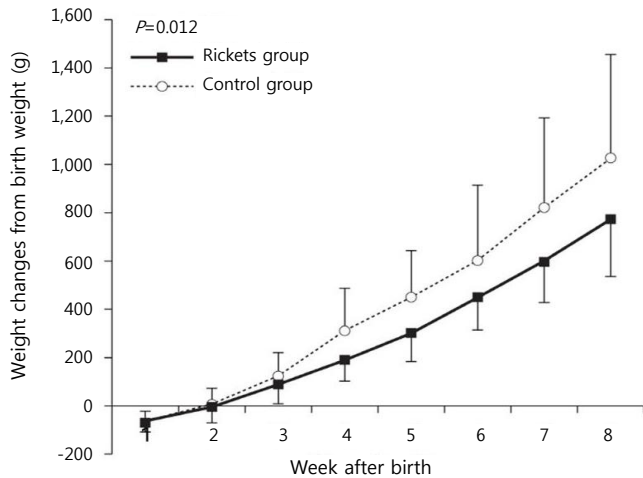
	Rickets group (n=19)	Control group (n=38)	P-value
Peak ALP (IU/L)	613±198	357±95	0.038
Peak calcium (mg/dL)	8.1±0.6	8.7±0.9	0.150
Lowest phosphorus (mg/dL)	3.0±1.0	4.1±1.4	0.315

Values are mean±SD.

Abbreviation: ALP, alkaline phosphatase.

있는 인자였다. 단변수 분석 상 의미 있는 위험인자였던 미숙아 망막증은 다변수 분석에서 의미가 없었다. 이전 보고에서<sup>7)</sup> 위험 인자였던 정맥 영양 관련 담즙 정체증과 중등도 이상의 기관지폐이형성증은 현재 분석에서 의미가 없었다(Table 4).

기존 보고와<sup>11)</sup> 본 연구를 상호작용 분석을 시행한 결과 재태주령과 출생 체중, 기관지폐이형성증, 동맥관 개존증의 빈도는 차이가 없었으나, 기존 보고에 비해 정맥 영양 관련 담즙 정체증은 최근 발생이 의미 있게 감소하였고( $P=0.036$ ), 미숙아 망막증은 증가하였다( $P=0.042$ ).



**Figure 1.** Weekly weight changes from birth weight in extremely low birth weight infants. Analysis of serial weight changes from birth weight during 8 weeks after birth showed that weight gain compared to birth weight was significantly lower in the rickets group than in the control group, at 4 weeks of ages ( $P=0.012$ , repeated measures ANOVA).

**Table 3.** Comparison of the Underlying Disorders Between the Rickets and Control Groups

	Rickets group (n=19)	Control group (n=38)	P-value
HMD	19 (100%)	25 (100%)	NS
BPD	15 (79%)	24 (62%)	NS
BPD (≥moderate)	9 (47%)	10 (26%)	NS
ROP	12 (61%)	7 (20%)	0.007
PDA	14 (74%)	24 (64%)	NS
NEC	1 (5%)	2 (5%)	NS
PNAC	8 (43%)	12 (32%)	NS
IVH/ICH	5 (26%)	6 (16%)	NS
PVL	2 (11%)	2 (5%)	NS

Abbreviations: HMD, hyaline membrane disease; BPD, bronchopulmonary dysplasia; ROP, retinopathy of prematurity; PDA, patent ductus arteriosus; NEC, necrotizing enterocolitis; PNAC, parenteral nutrition associated cholestasis; IVH, intraventricular hemorrhage; ICH, intracerebral hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; NS, non-significant.

## 고찰

신생아 의료의 진전 및 적극적인 영양 요법의 도입으로 구루병을 포함한 대사성 골질환의 발생은 감소하는 추세이나 장기간 입원하는 미숙아에서 여전히 주된 문제로 남아 있다<sup>5</sup>. 미숙아 구루병의 발생 빈도는 보고마다 차이가 있으나, 단일 기관에서 시행한 저자들의 이전 연구에 따르면 초극소 저체중 출생아에서 연도별

**Table 4.** Risk Factors Analysis for Rickets of Prematurity

	OR (95% CI)*	P-value
Birth weight	1.002 (0.996-1.009)	NS
Days to enteral calories up to 80 kcal/kg	0.976 (0.942-1.012)	NS
Days regaining birth weight	1.316 (1.018-5.916)	0.010
Weight changes from birth weight at 4 weeks	0.964 (0.891-0.998)	0.033
ROP	1.354 (0.087-6.902)	NS
PNAC	0.209 (0.023-1.902)	NS
BPD (≥moderate)	0.120 (0.014-1.001)	0.050

\*Multiple logistic regression analysis.

Abbreviations: ROP, retinopathy of premature; PNAC, parenteral nutrition associated cholestasis; BPD, bronchopulmonary dysplasia; OR, odd ratio; CI, confidence interval; NS, non-significant.

구루병의 발생현황은 기존에 보고된 2004년부터 2008년까지 초극소 저체중 출생아의 평균 44%에서 현재까지 조사된 2009년부터 2012년까지는 평균 33%로 다소 감소하였지만, 여전히 초극소 저체중 출생아의 1/3에서 발생하는 중요한 문제이다<sup>7</sup>. 적극적인 영양 관리 이후 미숙아 구루병과 연관된 다양한 위험 인자에 대한 국내 분석은 여전히 부족한 실정이다. 본 연구에서 초극소 저체중 출생아에서 미숙아 구루병 발생률의 현황과 시기적 변화를 확인하고 이와 관련된 위험 인자를 분석하며, 저자들의 기존 자료<sup>11</sup>)와 시기별 차이점을 비교 분석하였다.

미숙아 구루병의 가장 주된 요인은 적절한 무기질화에 필요한 충분한 칼슘과 인의 결핍이다. 자궁 내 태아기에 골 형성에 필요한 미네랄과 단백질 및 칼로리를 태반을 통해 모체로부터 공급 받고 주로 임신 제 3기인 24주 이후부터 골 형성은 급속히 증가하여, 태아 골격의 80%가 생성되고 총 신체 칼슘 축적율이 일생 중 최고로 높은 축적을 보인다. 그러나 미숙아는 충분한 칼슘과 인의 공급을 받지 못하여 출생 시 체내 무기질 저장량이 낮아 생후 골 질환의 발생 위험이 높아진다<sup>5,6,16</sup>.

미숙아 구루병의 발병은 생후 6-12주에 임상 소견이 관찰되나 조기 발견을 위해 뼈 방사선 촬영과 혈청 칼슘, 인, ALP 등 혈액 검사가 유용하다. 저자들의 최근 연구에서 구루병 군의 최고 ALP 수치가 대조군에 비해 유의하게 높았으며, 생후 5주경에 혈청 ALP가 495 IU/L 이상 증가하면 초극소 저체중 출생아에서 민감도 81%, 특이도 87%로 구루병을 예측할 수 있음을 제시하였다<sup>7</sup>. 국내 신생아 진료 지침에 의하면 ALP 450 IU/L 이상 시 뼈 방사선 검사를 하도록 권장하고 있다<sup>8</sup>. 본 연구에서는 구루병 발생군의 최고 ALP는 613 IU/L로 대조군의 357 IU/L에 비해 유의하게 높았다.

팔목관절 뼈 방사선 촬영을 생후 6주에 정기적으로 선별검사를 시행하면, 구루병의 조기 발견이 가능하나, 민감도가 낮아 단독 검사로는 충분하지 않을 수 있다<sup>19</sup>. Harrison 등<sup>19</sup>)은 고위험군 환자

들에게 매주 혈청 칼슘, 인 그리고 ALP를 검사할 것을 권고하였으며 ALP가 500 IU/L 이상인 경우 urinary tubular phosphate reabsorption을 검사할 것을 권장하였다. 본 연구자들은 미숙아 구루병 고위험군을 대상으로 매주 혈청 칼슘, 인 그리고 ALP를 검사하며 생후 4주에 뼈 방사선 촬영을 하여 미숙아 구루병을 선별 검사하였고 ALP>450 IU/L 인 경우와 첫 방사선 촬영 소견 상 구루병 의심 시 2주 간격 반복 촬영하여 추적 관찰하였다. 구루병의 중증도는 저자들의 이전 연구<sup>1)</sup>에 비하여 Grade II 이상이 71%에서 53%로 감소함을 확인하였다.

Abrams 등<sup>20)</sup>은 제태주령 27주 미만, 1,000 g 미만의 출생 체중, 4-5주 이상의 장기간의 경정맥 영양, 중증의 기관지폐이형성증, 장기간의 스테로이드 제제 사용, 신생아 괴사성 장염이 발생한 경우 및 충분한 미네랄이 포함된 영양 요법에 실패한 경우를 미숙아 구루병의 고위험 인자로 분류 하였다. Viswanathan 등<sup>21)</sup>은 만성 폐질환의 중증도가 미숙아 대사성 골질환의 가장 중요한 위험 인자로 이의 치료와 적절한 영양 공급이 대사성 골질환의 예방에 중요한 역할을 한다고 보고하였다. 저자 등의 이전 보고로는 미숙아 구루병을 진단 받은 초극소 저체중 출생아에서 중증의 담즙 정체증(OR 18.5)과 중증도의 기관지폐이형성증(OR 3.2)이 의미 있게 높은 발병률을 보였다<sup>11)</sup>. 본 연구에서는 다양한 동반 질환 중 구루병 군에서 미숙아 망막증의 발생만이 증가하였으며, 이는 적극적인 영양 요법과 비침습적 인공 환기 전략에 따른 질병 이환의 변화로 여겨진다.

미숙아의 출생 후 체중 증가와 적극적 경구 영양은 다양한 미숙아 동반 질환의 위험 인자 및 예후 인자로서 그 중요성이 증가하고 있다. 미숙아 망막증에서 출생 후 체중 증가가 미숙아 망막증의 진행을 예측할 수 있고, 특히 생후 2주 간의 체중 변화는 미숙아 망막증의 치료 및 예후에 독립적인 지표로 사용할 수 있다<sup>22-24)</sup>. 미숙아에서 조기 경구 영양은 출생 후 빠른 체중 증가를 이룰 수 있으며<sup>10,25)</sup> 미숙아 망막증에서 적절한 경구 영양은 치료와 예후에 영향을 줄 수 있다<sup>26)</sup>.

미숙아에서 기관지폐이형성증을 예방하기 위해 충분한 양의 단백질과 칼로리의 공급이 요구된다. Wemhoner 등<sup>27)</sup>은 기관지폐이형성이 발생한 극소 저체중 출생아 군에서 기관지폐이형성이 발생하지 않은 군에 비하여 칼로리, 단백질 및 탄수화물의 섭취량 중 경구 영양을 통한 섭취량이 더 적었으며, 총 섭취량의 50%를 경구 영양으로 달성하는 시기도 더 늦었다. 이는 경정맥 영양은 경구 영양을 충분히 보상하지 못 하며, 조기 경구 영양이 폐의 발달에 효과적임을 보고하였다. 또한 Gianni 등<sup>28)</sup>은 기관지폐이형성증이 동반된 미숙아에서 경구 영양의 증가가 출생 후 체중 증가를 촉진시킨다고 보고하였다. 미숙아에서 적극적 경구 영양이 인지 및 신경학적 발달에 좋은 영향을 주며<sup>8,9)</sup> 그 안정성과 유효성이 여러 연구에서 입증되었다<sup>10)</sup>.

저자 등은 구루병군에서 적절한 경구 영양에 도달하는 시기가 대조군에 비하여 늦고, 특히 80 kcal/kg/day 이상의 경구 영양에 도달하는 시기는 생후 40일로 대조군의 24일에 비해 유의한 차이를 보였으며, 체중의 증가도 차이를 보임을 확인하였다. 구루병 군에서 출생 체중을 회복하는 시기가 대조군에 비하여 늦었으며, 생후 4주 이후부터 출생 체중 대비 체중 증가가 유의하게 적었다. 다중회귀분석을 통한 위험 인자 분석 상 미숙아 구루병은 출생 체중의 회복시기가 1일 지연될수록 1.3배 증가하였으며, 출생 체중 대비 생후 4주의 체중의 증가가 1 g 증가할 때 0.96배 감소하였다.

미숙아의 대사성 골질환의 치료를 위해 칼슘, 인 및 비타민 D의 적절한 공급이 필요하다<sup>29)</sup>. 모유 강화제나 고무기질 함유 미숙아 분유를 사용하면 미숙아의 칼슘 축적률을 90 mg/kg/day까지 올려서 태내 무기질 축적율에 근접할 수 있다. 미숙아 구루병의 발생을 감소시키기 위하여는 생후 초기에 보다 적극적인 영양관리로 적절한 열량과 단백질의 공급이 필요하며 미숙아의 체내 무기질 대사의 균형을 유지하고 무기질 축적이 태내 수준에 도달되도록 무기질이 충분히 공급되는 영양 요법을 시행하는 것이 중요하다<sup>7)</sup>. 저자들의 이전 연구에서 초극소 저체중 출생아의 경구 및 정맥 영양을 통한 칼슘과 인의 보충량을 확인하였으며 구루병군과 대조군 간의 유의한 차이가 없으며 적절한 무기질 보충을 확인하였다<sup>11)</sup>.

미숙아 대사성 골질환의 예방과 치료에서 신체활동을 증가시키는 효과에 대한 연구는 최근 여러 보고에서 그 효과가 입증되었으나<sup>30)</sup> 신생아의 표준적 치료에 적용 되기 전에 대규모의 연구 수행이 필요하다. 구루병 고위험군 환자를 지침에 따라 선별하여 치료 및 예방을 위해 적극적인 영양 요법과 신체 운동 요법을 고려할 수 있으며, 구루병 발생에 영향을 주는 약물 사용에 유의하고 동반 만성 질환을 관리해야 할 것이다<sup>9)</sup>.

본 연구는 의무 기록 조사를 통한 후향적 연구이며 단일 기관의 소수 인원을 대상으로 한 제한점이 있다.

본 연구를 통해 생후 첫 1개월 시점의 체중 증가와 출생 체중을 회복하는 시기가 미숙아 구루병의 발생 위험 요인임을 확인하였다. 미숙아 구루병 발생을 감소 시키는 방법으로 생후 초기 적극적 경구 영양으로 출생 체중을 조기에 회복되도록 하는 것이 필요 하겠다.

## REFERENCES

- 1) Sharp M. Bone disease of prematurity. *Early Hum Dev* 2007; 83:653-8.
- 2) Abrams SA. In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D.

- Am J Clin Nutr 2007;85:604s-7s.
- 3) Catache M, Leone CR. Critical analysis of pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects of metabolic bone disease in very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)* 2001;77 Suppl 1:S53-62.
  - 4) Backstrom MC, Kuusela AL, Maki R. Metabolic bone disease of prematurity. *Ann Med* 1996;28:275-82.
  - 5) Sparks JW. Human intrauterine growth and nutrient accretion. *Semin Perinatol* 1984;8:74-93.
  - 6) Pitkin RM, Reynolds WA, Williams GA, Hargis GK. Calcium metabolism in normal pregnancy: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:781-90.
  - 7) Namgung R, Lee SM, Ehun HS, Park MS, Park KI, Lee C. Metabolic bone disease of prematurity. *Neonatal Med* 2013;20:276.
  - 8) Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Wright LL, Langer JC, et al. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics* 2006;118:e115-23.
  - 9) Rozé JC, Darmaun D, Boquien CY, Flamant C, Picaud JC, Savagner C, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open* 2012;2:e000834.
  - 10) Maas C, Wiechers C, Bernhard W, Poets CF, Franz AR. Early feeding of fortified breast milk and in-hospital-growth in very premature infants: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr* 2013;13:178.
  - 11) Lee SM, Namgung R, Park MS, Eun HS, Park KI, Lee C. High incidence of rickets in extremely low birth weight infants with severe parenteral nutrition-associated cholestasis and bronchopulmonary dysplasia. *J Korean Med Sci* 2012;27:1552-5.
  - 12) Koo WW, Gupta JM, Nayanar VV, Wilkinson M, Posen S. Skeletal changes in preterm infants. *Arch Dis Child* 1982;57:447-52.
  - 13) Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
  - 14) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
  - 15) Nehra D, Carlson SJ, Fallon EM, Kalish B, Potemkin AK, Gura KM, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for metabolic bone disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:570-98.
  - 16) Williford AL, Pare LM, Carlson GT. Bone mineral metabolism in the neonate: calcium, phosphorus, magnesium, and alkaline phosphatase. *Neonatal Netw* 2008;27:57-63.
  - 17) Lee SM, Eun HS, Kim JM, Namgung R, Park MS, Park KI, et al. Could serum ALP be a screening marker for rickets in very low birth weight infants? *Pediatr Res* 2011;70:149A.
  - 18) Oh BS, Choi JS, Kim YN, Song ES, Choi YY. Usefulness of serum alkaline phosphatase in predicting osteopenia and rickets in very low birth weight infants. *J Korean Soc Neonatol* 2012;19:229-36.
  - 19) Harrison CM, Johnson K, McKechnie E. Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice. *Acta Paediatr* 2008;97:407-13.
  - 20) Abrams SA; American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Calcium and vitamin d requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics* 2013;131:e1676-83.
  - 21) Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, Dykstra C, Amstadt R, Super DM, et al. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38:982-90.
  - 22) Wallace DK, Kylastra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2000;4:343-7.
  - 23) Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, Naulaers G, Debeer A, Cossey V, et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2003;7:34-7.
  - 24) Kim J, Jin JY, Kim SS. Postnatal weight gain in the first two weeks as a predicting factor of severe retinopathy of prematurity requiring treatment. *Korean J Pediatr* 2015;58:52-9.
  - 25) Maas C, Mitt S, Full A, Arand J, Bernhard W, Poets CF, et al. A historic cohort study on accelerated advancement of enteral feeding volumes in very premature infants. *Neonatology* 2013;103:67-73.
  - 26) Kim NH, Lee SM, Eun HS, Park MS, Park KI, Namgung R, et al. Risk of surgery for retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Korean Soc Neonatol* 2012;19:71-6.
  - 27) Wemhoner A, Ortner D, Tschirch E, Strasak A, Rudiger M. Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med* 2011;11:7.
  - 28) Gianni ML, Roggero P, Colnaghi MR, Piemontese P, Amato O, Orsi A, et al. The role of nutrition in promoting growth in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a prospective non-randomised interventional cohort study. *BMC Pediatr* 2014;14:235.
  - 29) Rigo J, Senterre J. Nutritional needs of premature infants: current issues. *J Pediatr* 2006;149:S80-8.
  - 30) Rauch F, Schoenau E. Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F82-5.