

## Metabolic Bone Disease of Prematurity

Ran Namgung, M.D., Soon Min Lee, M.D., Ho Sun Ehun, M.D., Min Soo Park, M.D., Kook In Park, M.D., and Chul Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

### 미숙아 대사성 골 질환

연세대학교 의과대학 소아과학교실  
남궁란 · 이순민 · 은호선 · 박민수 · 박국인 · 이철

#### ABSTRACT

Preterm infants are at significant risk of reduced bone mineral content and subsequent bone disease, variably termed osteopenia of prematurity or neonatal rickets. The prevalence varies depending on gestation, occurs up to 30% of Korean extremely low birth weight infants (ELBW). The etiology is multifactorial: inadequate nutrient intake, prolonged parenteral nutrition, chronic co-morbidities and immobilization. In Korean ELBW infants, rickets of prematurity was significantly increased by 18 times with severe parenteral nutrition associated cholestasis, and by 3 times with moderate/severe bronchopulmonary dysplasia. Prolonged hospitalization with ventilator care could lead to lack of physical activity and muscle contraction against resistance in preterm infants, which may increase bone resorption and demineralization, resulting in osteopenia. Low serum P and high alkaline phosphatase (ALP) are suggestive of metabolic bone disease. In Korean ELBW infants, increased serum ALP (>495 IU) at the age of 5 weeks has a 81% of sensitivity and 87% of specificity for radiographic rickets. An early nutritional intervention can reduce both the prevalence and the severity of osteopenia. Provision of adequate nutrition including energy, protein and minerals, and passive physical exercise during first weeks of life may prevent abnormal bone remodeling activity in preterm infants. Early detection by vigorous monitoring of bone homeostasis and prompt treatment of osteopenia are warranted in these high-risk infants. This review is to focus on the recent advances in the understanding of bone metabolism in preterm infants and on the therapeutic approach to prevent and to treat metabolic bone disease of prematurity.

**Key Words:** Rickets, Osteopenia, Prematurity

Received: 26 July 2013

Accepted: 19 August 2013

Correspondence to:

Ran Namgung, M.D.

Division of Neonatology,  
Department of Pediatrics, Yonsei  
University College of Medicine, 50  
Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul  
120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-2058,

Fax: +82-2-393-9118,

E-mail: ranng@yuhs.ac

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All rights reserved.

## 서론

미숙아에서 뼈에 영향 주는 질환을 일컫는 명칭과 그 정의는 다양하다. “미숙아의 골 질환”은 골감소증(osteopenia), 구루병(rickets) 및 골다공증(osteoporosis) 등을 모두 포함하며, 같은 임상 양상이 다양한 병적, 생리적 상태로 초래될 수 있어, 특정 질환을 지칭하는 용어는 아니다. 골감소증이라는 용어는 ‘골 무기질 저하(hypomineralization)’로 정의되며, 골 조직의 양이 감소된 것을 일컫는다. 반면 구루병(rickets)은 장골의 골단(metaphysis)에 구루병의 영상적 특징이 명백하게 보이는 것으로 정의되며, 골절이 동반되기도 한다. 두 가지 상태의 경계가 항상 분명한 것은 아니므로, 골감소증과 구루병 모두를 포함하는 용어로 대사성 골질환(metabolic bone disease)이 적합한 것으로 보인다.

본 논문에서는 미숙아 골 대사에 대하여 최근 새로이 이해된 병태 생리와 위험 요인에 대하여 기술하고, 미숙아 대사성 골질환의 조기 진단 및 치료적 접근에 대하여, 특히 영양 요법과 신체 운동 요법의 예방적, 치료적 효과에 대하여 기술하고자 한다.

## 본론

### 1. 빈도 및 역학

1980년대 미숙아 대사성 골질환의 빈도는 극소저체중출생아에서 50-75%이며, 이중 20%정도에서 골절이 동반됨이 보고되었다<sup>1,2)</sup>. 1980-90년대에 미숙아분유의 무기질 함량이 증가되고 적극적인 영양 관리로 대사성 골질환의 발생이 초극소저체중출생아에서 30%정도로 감소하였으나, 현재까지도 신생아중환자실(NICU)에 장기간 입원하는 초미숙아들에서 대사성 골질환의 발생이 주된 문제가 되고 있다<sup>3)</sup>.

우리나라에서 전국 규모의 조사 자료는 없지만, 단일 기관에서 보고된 빈도는 2000년대에 연세대학교 세브란스병원 NICU에 입원한 초극소저체중출생아(<1,000 g)의 36-55%, 극소저체중출생아(<1,500 g)의 19-37%가 미숙아 대사성 골질환으로 보고된 바 있고, 이들 중 골절이 13%에서 동반되었다<sup>4)</sup>. 초극소저체중출생아에서는 미숙아 대사성 골질환의 발생이 2005년도에 55%에서 2008년도에 36%로 연도별 발생이 다소 감소하는 추세를 보이나 아직도 초극소저체중출생아의 1/3정도에서 발생되고 있다. 극소저체중출생아에서 2004년부터 2008년까지 37%에서 19%로 감소되는 경향이다(Fig. 1).

이는 지난 30 여년간 적극적인 영양 요법에도 불구하고, 집중치료를 요하는 미숙아, 특히 초미숙아에서 대사성 골질환의 발생은 아직도 중요한 문제이며, 집중치료 기술의 발달에 따른 초미숙아들의 생존 증가, 만성 질환의 이환 및 장기간의 NICU 입원과도 관

련되어 있는 것으로 보인다.

### 2. 태아와 신생아 시기의 골 무기질 대사 생리

칼슘과 인, 그리고 골 무기질화(skeletal mineralization)의 대사적 항상성(metabolic homeostasis)은 영양분의 적절한 공급을 필요로 하는 복합적인 기능이다. 뼈의 형성에서 단백질과 에너지는 콜라겐 기질의 합성에 필요하며, 적절한 무기질화를 위해서는 충분한 양의 칼슘과 인의 공급이 필수적이다. 태아의 골격 성장은 단백질과 에너지 공급에 직접적인 영향을 받으며, 인슐린과 estrogen을 포함하는 호르몬 환경에도 연관되어 있다. 태아의 골형성과 무기질화는 태반을 통한 무기질 공급과 부갑상선 호르몬, parathyroid hormone related peptide 및 1,25(OH)<sub>2</sub>D를 포함하는 호르몬 인자에 관련되어 있다<sup>1,5,6)</sup>. 또한 자궁벽에 대한 태아의 움직임으로부터 오는 기계적 자극도 태아 골격 형성과 무기질화에 중요한 요인이다<sup>7,8)</sup>.

골형성과 무기질화의 과정에서 첫 단계인 osteoid의 퇴적 단계에서는, osteoblast가 organic bone matrix를 합성하며, 제 2단계에서 무기질화 과정이 진행되는데, 칼슘과 인이 새로이 형성된 osteoid에 incorporation된다. 골감소증은 첫 단계의 방해로 생기며, osteoid의 불충분한 퇴적이거나, organic matrix의 골 흡수 증가로 골 조직의 양이 감소되게 된다. 반면, 골연화증이나 구루병은 2단계의 방해로 초래되며, 새로 형성된 osteoid에 무기질화가 안된 것으로 무기질 함량이 감소되고 무른 뼈가 된다. 구루병은 성장판을 포함하는 뼈의 무기질화의 결함이다<sup>7,8)</sup> (Fig. 2).

미숙아에서 골 무기질 함량과 골밀도에 영향 주는 여러 상태를 보면, 골감소증과 구루병 모두에서 골 무기질 함량과 골밀도가 저하되어 있다. 골감소증에서는 trabecular bone과 cortical bone이 얇아지게 되고, 반면 구루병에서는 무기질 침착이 되지 않은 bone

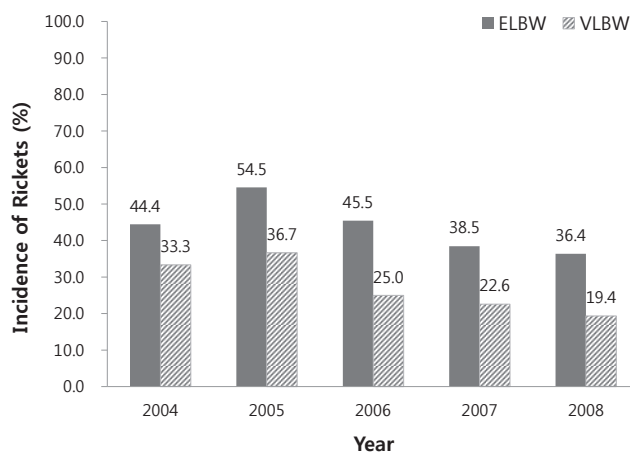
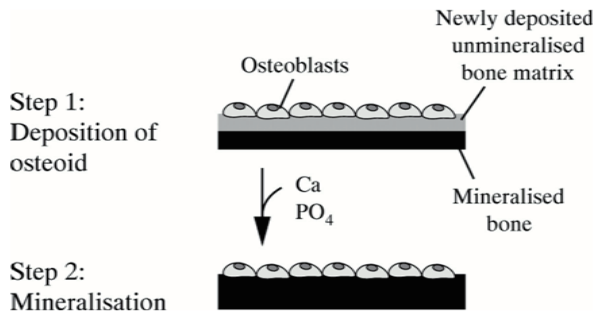


Fig. 1. Yearly occurrence of rickets in Korean extremely low birth weight infants and very low birth weight infants. From Lee SM, et al. *Pediatr Res* 2011;70:149A [15].



**Fig. 2.** Bone formation and mineralization process. 1st step: osteoblasts synthesize the organic bone matrix (osteoid). 2nd step: onto which mainly Ca & P salts are deposited. From Rauch F, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002;86:F82-5 [7].

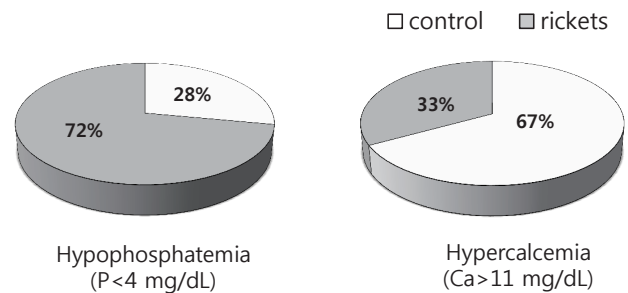
matrix의 과도한 축적 때문에 trabecular bone과 cortical bone의 약화(weakness)가 초래된다<sup>7)</sup>.

태아기에는 골 형성이 매우 활발하여, 주로 modeling으로 trabecular thickness와 뼈의 용적이 급속히 증가된다. 반면 생후 시기에는 remodeling activity가 secondary cancellous bone에서 뚜렷하며, 골 흡수와 골 형성의 cycle이 연속된다. 임신 기간 동안, 특히 임신 3기에 골 형성은 급속히 증가되어 태아 골격의 80%가 생성되고, 총 신체 칼슘이 임신 초기에 비하여 만삭 나이에 6배 증가되며, 태반을 통한 칼슘 축적률이 150 mg/kg/d로 일생 중 최고로 높은 축적을 보인다. 미숙아는 임신 제 3기 동안 태반을 통한 칼슘 축적을 받지 못하고 태어나기 때문에 출생 시 체내 무기질 저장량이 낮게 된다<sup>8)</sup>.

골무기질 함량의 출생 후 생리적인 변화는 태내축적률이 임신 주수가 증가함에 따라 대수적인 증가를 보이나, 출생 후의 미숙아에서는 골밀도가 만삭 나이가 될 때 까지 현저히 저하되어 있다. 이는 태내 축적률이 출생 후 축적률보다 현저히 높음을 시사한다. 만삭아는 생후 첫 2개월 동안 골밀도가 저하되어 있으며, 이는 출생 후 골 대사의 변동을 시사한다. 미숙아는 출생 시 이미 골무기질 함량이 낮아 골 질환의 발생 위험이 높다. 임신 제 3기에 태반을 통한 무기질 이동을 받지 못하고 태어나기 때문이며, 또한 출생 이후 무기질 섭취가 부족하고, 출생 후 골 형성과 흡수의 변동이 일어나게 되는데, 장기간의 NICU 입원으로 초래되는 부동 상태(immobilization)도 관련 요인이다<sup>9)</sup>.

### 3. 미숙아 대사성 골질환의 원인, 위험요인 및 병태생리

미숙아에서 구루병의 발생에는 여러 위험 요인이 복합적으로 관련된다. 첫째로 영양 섭취의 부족(무기질, 열량과 단백질의 결핍), 장기간의 정맥영양, 경구수유 시작의 지연이며, 둘째로 만성 질환에 이환되어 있을 때, 즉 만성폐질환, 정맥영양 관련 담즙정체증, 이뇨제 등의 약물 치료가 관련되고, 셋째로 심각한 질병이나 NICU 장기 입원으로 인한 신체 활동의 저하가 관련된다<sup>3,9)</sup>.



**Fig. 3.** Serum minerals in very low birth weight infants with rickets. From Namgung R, et al. Pediatr Res 1993;33:308A [10].

#### 1) 영양 요인

골감소증에서 영양 불량과 중한 전신 질환은 골 형성의 저하와 관련되어 있다. 구루병에서 무기질 공급과 섭취의 부족이 중요한 요인인데, 결정적 요인은 인 결핍으로, 혈청 인 농도 저하시 organic matrix로 무기질의 incorporation이 방해된다. 미숙아 구루병의 발생 관련 위험요인에 대한 저자 등의 연구에서, 무기질 결핍으로 인한 혈청 인 농도의 저하가 주요 요인이 되며, 골 흡수의 증가가 뒤따라오는 골대사의 변화임을 보고한 바 있다<sup>10)</sup>. 미숙아 구루병 환자에서 무기질 결핍이 심할 때 생화학적 변동이 나타나며, 심한 인 결핍으로 인하여 구루병 환자의 72%에서 저인산혈증이, 33%에서 고칼슘혈증이 나타났다(Fig. 3). Osteocalcin은 골 대사(bone turnover)의 지표인데 구루병 환자에서 증가하였고, 혈청 1,25(OH)<sub>2</sub>D 농도도 증가하였다(Fig. 4). 이는 무기질 결핍으로 인한 골 대사 회전의 증가를 반영한다<sup>12)</sup>.

미숙아의 골대사 지표는 만삭아와 비교할 때 골 흡수 지표가 유의하게 증가하여 미숙함이 골대사의 변동을 초래하는 것으로 해석되었다<sup>11)</sup>. 저자 등의 연구에서 구루병이 있는 미숙아에서 골 흡수 지표인 ICTP, osteocalcin이 증가하고 골 형성의 지표인 PICP가 감소되어 있음이 밝혀져 구루병으로 초래된 골대사의 변동을 시사한다<sup>12)</sup> (Fig. 5). 이런 골대사의 변동은 미숙아에서 영양 결핍, 뼈에 대한 부하의 저하와 관련되었을 것으로 생각된다.

#### 2) 만성질환

미숙아 구루병 발생에 관여하는 요인들 중, 만성 질환, 특히 중한 전신 질환은 저자 등의 최근 연구에서<sup>4)</sup>, 중증의 담즙정체증과 중등도 이상의 만성폐질환이 미숙아 구루병의 주요한 위험 요인임을 보고하였다. 세브란스 어린이병원 NICU에 입원한 45명의 초극소저체중출생아(평균체중 800 g, 평균 재태주령 26주)들에서 생후 48일에 구루병으로 진단되었고, 71%는 2/3단계의 구루병 소견을 보였다. 다변수 회귀분석결과 중증 담즙정체증은 Odd ratio 18.51 (95% CI 1-285, P=0.042)로 유의한 위험 인자였다. 중등도 이상의 만성폐질환은 Odd ratio 3.19 (95% CI 1-26, P=0.04)로 미숙아 구루병 발생의 위험을 증가시키는 위험 요인이었다. 또한 미

숙아 구루병 환아를 대조군과 비교할 때 NICU 입원기간과 호흡기 및 산소 투여기간이 길어, 장기간의 움직임 저하에 관련된 골밀도의 저하가 병인임을 유추할 수 있었다<sup>4)</sup>.

3) 신체운동 저하

미숙아 뼈 질환에서 기계적 요인이 중요한데, 태아기나 출생 후 뼈의 발달기간동안 기계적인 자극이 무기질 축적 과정 못지 않게 중요하다. 뼈는 복합적인 3차원적인 구조로서, 근육과 뼈의 상호작용이 뼈가 안정적일 수 있는 상태를 만든다. 뼈의 대사는 biomechanical factor에 의하여 자극받는데, 뼈에 압박이 가해지면 osteoblast가 뼈를 생성하고 osteoclast가 뼈를 흡수하는 bone remodeling이 일어나게 된다<sup>6,7)</sup>.

출생 후 기간 동안 미숙아는 태아기보다는 뼈에 대한 부하(bone loading)가 적다. 골 형성의 biochemical/biomechanical model의 새로운 개념으로, 뼈와 관절에 기계적 긴장이 가해지면 뼈 형성과 성장이 자극되고, 활동저하는 골 흡수를 초래하여 bone remodeling이 초래된다. 즉 뼈의 부하가 증가하면 뼈의 형성이 증가하는 반면, 뼈의 부하가 감소하면 골 흡수가 증가하고 뼈의 강도가 감소

하게 된다. 태내에서는 기계적인 자극이 자궁벽에 대한 태아의 움직임으로 생기며, 태동으로 발로 차는 움직임이 정상적인 태아 뼈의 형성에 중요하다. 보육기 안의 미숙아는 기계적인 긴장이 결여되어 있어 움직임이 없는 부동 상태(immobilization)를 초래한다<sup>13,14)</sup>.

특히 초미숙아는 태내 뼈 축적의 결정적인 시기를 놓치고 출생하게 되며, 뼈의 형성이 뼈의 부하가 적은 생후 시기에 일어나게 된다. 보육기안의 미숙아는 세심하게 다루고, 스트레스 상황을 줄이기 위한 최소한의 자극으로 관리하며, 간혹 통증치료 약물을 투여 받게 된다. 이런 일련의 과정들이 NICU 입원기간 동안 기계적인 자극의 감소로 상황을 악화시킨다<sup>13)</sup>.

4. 미숙아 골 감소증의 조기진단

미숙아 구루병의 발병은 생후 6-12주에 임상소견이 관찰되나, 그 임상 양상이 다양하여 뼈의 무기질 소실(demineralization)의 심한 정도에 따라 임상적으로 아무런 증상이 없거나 다발성 골절이 동반된 진행성 구루병으로 진단되기도 한다. 진행성인 예에서는 구루병의 징후가 뼈의 변형, 근육 약화 및 성장 저하 등을 보인다<sup>3,4,9)</sup>.

골감소증을 조기에 발견하기 위한 방법으로 혈액검사와 뼈 사진이 유용하다. 혈청 칼슘, 인, alkaline phosphatase (ALP) 및 소변의 칼슘과 인 배설 양 등이 무기질 대사 장애를 평가하는데 사용된다. 혈청 인 농도(<4 mg/dL), ALP >450 IU/L)는 골 대사의 변동을 시사한다. 혈액검사는 매주 혹은 2주 1회의 빈도로 모니터링한다. 저자 등의 최근 연구에서 혈청 ALP는 초극소저체중출생아에서 생후 5주경에 495 IU 이상 증가하며 민감도 81%, 특이도 87%로 구루병의 선별 인자로 좋으며, 구루병환자에서 최고 ALP 수치가 유의하게 높았다<sup>15)</sup>.

뼈 사진은 팔목관절 사진을 생후 6주에 정기적으로 선별검사

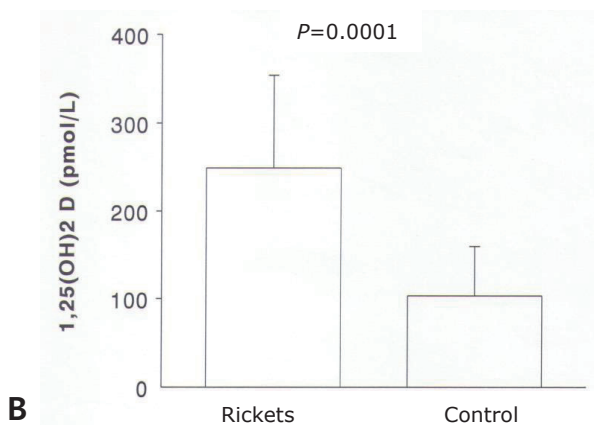
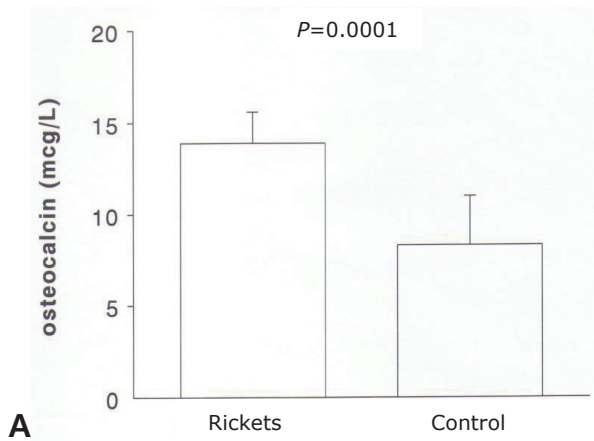


Fig. 4. (A) Serum osteocalcin concentrations in very low birth weight infants with rickets. (B) Serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D concentrations in very low birth weight infants with rickets. From Namgung R, et al. *Pediatr Res* 1994;35:317A [12].

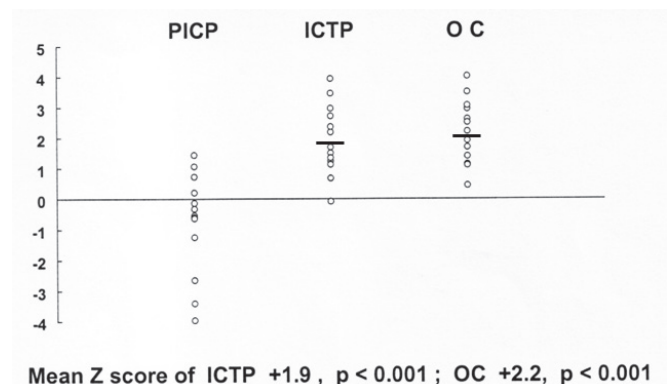


Fig. 5. Changes in serum indices of bone metabolism in preterm infants with rickets. Mean Z score of ICTP +1.9, p<0.001; OC +2.2, p<0.001. PICP, serum procollagen type 1 C-peptide; ICTP, serum cross-linked type 1 collagen C-telopeptide; OC, osteocalcin. From Namgung R, et al. *Pediatr Res* 1994;35:317A [12].

를 시행하면, 구루병이 진행되기 전 단계에서 뼈의 변화를 발견할 수 있다. 그렇지만, 뼈 사진은 민감도가 낮아 진행되기 전 단계에서 골감소증을 발견하기에는 충분하지 않을 수 있다<sup>9)</sup>. 보통 골 무기질 양의 20-40%가 소실되어야 X선 사진에서 무기질이 저하된 소견으로 보인다. 연구 자료로는 quantitative ultrasound와 dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)로 골밀도와 구조를 정확하게 측정할 수 있으나, 실제 임상에 정규 검사로 적용하는 것은 가능하지 않다.

## 5. 미숙아 대사성 골 질환의 치료 및 예방

### 1) 영양 요법

미숙아에서 뼈 질환의 치료, 일반적 지침은 우선적으로 혈청 인 농도와 ALP 수치에 기준하여 치료를 시작하게 되며, 정맥, 경구로 칼슘과 인을 투여해야 한다. 비타민 D는 적절한 양을 공급해야 하며(400 IU/d), 과량의 비타민 D투여가 미숙아 뼈에 유익한 지는 입증되지 않았다. 400 IU/d 이상으로 투여하는 것이 위장관의 무기질 흡수를 개선시키지는 않는다. 그러나 유럽 쪽에서는 비타민 D 표준투여 권장량의 2배인 800 IU/d를 권고하며, 칼슘과 인의 권장량을 줄여서 투여하는 경향이다<sup>16)</sup>.

정맥영양 용액의 칼슘과 인을 1.3:1이나 1.7:1의 비율로 혼합하면 적절한 체내 무기질 축적이 된다. 저자 등의 연구에서 정맥영양의 칼슘과 인 보충으로 구루병의 빈도가 현저히 감소하였음을 보고한 바 있다<sup>10)</sup>. 비타민 D는 정맥용액에 30 IU/kg/d로 혼합하면 정상적인 비타민 D상태를 유지할 수 있다.

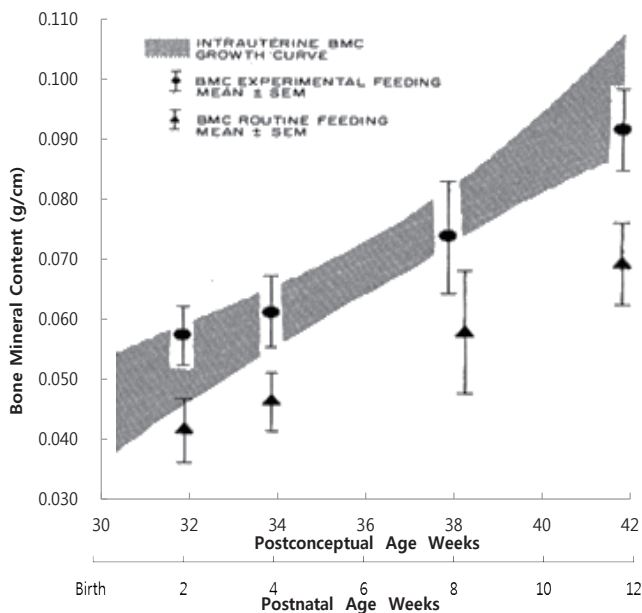


Fig. 6. Postnatal bone mineral content of preterm infants receiving high mineral formula. From Steichen JJ, et al. J Pediatr 1980;96:528-34 [17].

모유나 분유로 투여되는 무기질 양은 미숙아에서 추가로 요구되는 무기질 양에는 부족하다. 모유만으로는 태내 무기질 양의 1/3만을 공급하게 되며, 모유보강제를 사용하면 칼슘 축적률을 90 mg/kg/d까지 올려서, 태내 무기질 축적률에 도달 될 수 있다.

고무기질을 함유한 미숙아분유를 수유한 미숙아에서 생후 골 무기질 함량의 변화를 보면(Fig. 6), 태내 골무기질 축적량에 근접하게 골무기질 함량이 증가함이 입증되었고, 이는 미숙아의 뼈에 무기질 섭취의 증가가 이롭다는 것을 입증한 첫 연구결과로 1980년 Steichen 등<sup>17)</sup>이 처음으로 보고하였다. 이후 구미지역에서는 1980년대부터 고무기질 함유 미숙아분유의 사용이 표준 치료로 도입되었다. 고무기질 함유 미숙아분유를 수유한 미숙아에서 칼슘, 인의 섭취는 대조군에 비하여 거의 2배였다. 국내에서 고무기질 함유 미숙아분유를 개발한 것은 1994년도이며, 저자 등이 고무기질 함유 미숙아분유를 수유한 미숙아에서 골무기질 축적률이 높았으며(Fig. 7), 혈청 무기질 및 칼슘조절호르몬 농도가 정상 범주로 유지되었음을 보고하였다. 2단계 이상의 구루병은 고무기질 분유 수유군에서는 없었으나, 대조군에서 11% 관찰되어 무기질 섭취의 증가가 뼈에 미치는 영향을 확인하였다<sup>18)</sup>. 미숙아 구루병의 발생을 감소시키기 위하여는 생후 초기에 보다 적극적인 영양관리로 적절한 열량, 단백질의 공급이 필요하며, 고무기질 함유 미숙아 분유의 투여로 미숙아의 체내 무기질 대사의 균형을 유지하고, 무기질 축적이 태내 수준에 도달되도록 영양 관리를 시행하는 것이 중요하다<sup>18,19)</sup>.

### 2) 신체 운동요법

미숙아 뼈 질환의 예방과 치료에서 신체활동을 증가시키는 효과에 대한 연구 결과는 최근 여러 보고에서 그 효과가 입증되었다. 전통적으로 미숙아에서 뼈 질환의 치료는 영양공급을 증진시키는 것으로 뼈의 축적을 최대화시키려는 시도가 주였으나, 기능적인 측면에서 뼈는 무겁기만 해서는 안 되고 오히려 안정적이어야 한다. 따라서 뼈를 더 안정적이게 자극하는 조건을 만드는 것

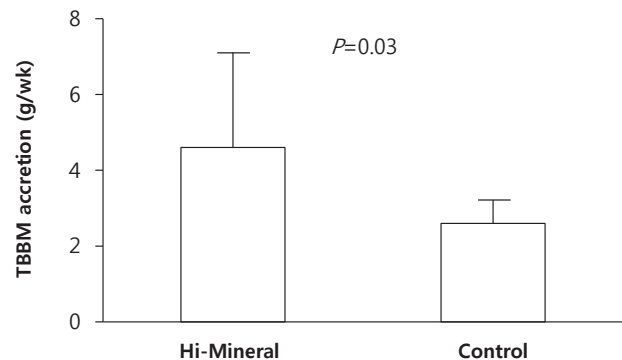


Fig. 7. Total body bone mineral accretion in hi-mineral and control groups of very low birth weight infants. From Namgung R, et al. J Korean Soc Neonatol 1996;3:239-47 [18].

이 중요하다<sup>7)</sup>.

미숙아 뼈에 대한 신체활동의 이로운 효과에 대한 연구결과는, 하루 5-10분간의 신체운동이 체중과 골무기질 함량을 대조군에 비하여 증가시키고, 산모가 임신 중 신체운동을 증가시켰을 때도 미숙아 극소체중 출생아에서 골무기질 함량이 증가됨을 보고하였다<sup>20)</sup>. 따라서 신체운동 프로그램이 뼈 무기질 축적과 신체 성장을 증진시킨다는 것은 명백하다.

최근 다른 연구자는 극소체중출생아에서 신체운동을 생후 첫 1주에 시작하여 4주간 지속하여 증진시킨 경우 뼈의 강도의 감소를 막았음을 보고하였다<sup>21)</sup>. 이는 짧은 운동만으로도 출생 후의 뼈의 강도 감소를 약화시킬 수 있으며, 골 감소증의 위험도 감소됨을 시사한다. 연속적인 다른 연구에서 운동을 8주간 지속한 경우 대조군의 뼈의 강도가 그 기간 동안 현저히 감소한 것에 비교하여, 운동군에서는 유지되는 것으로 나타났고 이런 효과는 이미 첫 4주에 나타났다. 따라서 8주간의 운동은 골 강도의 감소를 막고 골감소증의 발생을 감소시키리라 예견된다<sup>22)</sup> (Fig. 8).

DEXA로 측정된 골무기질 함량 연구에서 운동치료는 성장증진 효과와 골밀도의 증가를 초래하였고, 골무기질 함량 증가와 체중 증가 사이에는 양의 상관관계가 있어, 하루 15분 동안의 신체운동이 체중과 뼈에 대한 영향이 있음을 입증하였다<sup>23)</sup>. 그러나 이들 연구는 소수의 미숙아에서 행하여진 연구로 NICU에서 표준적인 치료로 권고하기에는 증거가 부족하고 대규모의 연구수행이 필요하다.

저자 등의 최근 연구에서<sup>4)</sup> 미숙아 구루병의 발생에 만성질환이 환이 중요한 요인임을 밝혔고, 구루병 환자는 장기간의 호흡기 치

료(33.0±44.2일 vs. 19.2±21.7일,  $P=0.014$ )와 산소투여를 받았으며, 장기간의 정맥영양요법(31.9±20.4일 vs. 20.2±23.4일,  $P=0.037$ )과 장기간의 NICU 입원기간(120.8±40.2일 vs. 97.8±45.2일,  $P=0.023$ )을 보여, 집중치료와 만성질환으로 인한 신체 움직임의 저하가 뼈 질환 발생에 주요한 역할을 했을 것으로 추정된다. 이들 미숙아에서 무기질 섭취량은 비슷하였던 점으로 보아 단지 무기질 섭취 부족으로 발병한다고 볼 수는 없다. 따라서 저자 등의 연구결과를 토대로 하여 장기간의 호흡기 치료를 받는 초극소체중출생아들에게 신체운동을 증진시키는 것이 약화된 뼈를 더 안정되고 강하게 할 수 있으며 뼈 질환을 예방할 수 있는 방법이라고 생각된다. 그러나 약화된 뼈의 골질을 예방하기 위하여 불필요한 접촉이나 너무 지나친 물리치료는 피하여야 한다. 또한 중증 담즙정체증이나 중등도 이상의 기관지 폐이형성증 등의 중한 만성질환의 이환이 미숙아 대사성 골질환 발생에 중요한 위험요인이므로, 이들 환자에서 투여하는 모든 약물들을 점검하여 소변으로 칼슘의 배설을 증가시키는 약제의 사용을 중단하여야 한다 (theophylline, furosemide, steroid)<sup>16-19)</sup>.

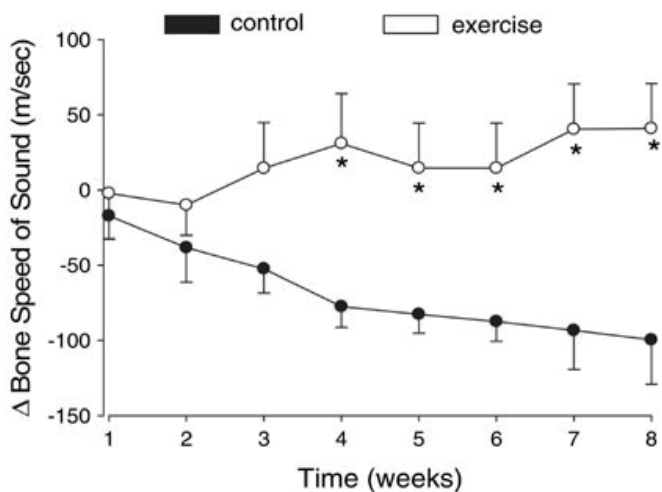
### 3) 고위험 미숙아의 관리 지침

구루병의 위험이 있는 미숙아를 선별하고 치료하는 지침은, 출생체중 1,500 g 미만이고, 임신주수 28주 미만인 경우, 장기간의 정맥영양(4주)을 요하고, 만성폐질환으로 약물투여가 필요하고, 장기간의 호흡기치료와 장기간의 NICU 입원치료를 필요로 하는 경우, 혈액의 골 관련 인자(Ca, P, ALP)를 매주 검사하는 것이 필요하다. 혈청 인 농도가 4 mg/dL 미만이고, 생후 5주에 ALP 500 IU/L 이상으로 증가하면 정맥과 경구 무기질 섭취를 증가시키는 조기의 적극적인 영양요법이 중요하다<sup>9)</sup>. 다음단계로 뼈 사진을 촬영하여 뼈의 변화를 확인한다. 매일 신체운동을 할 것을 권하고 약물을 점검하여 steroid, theophylline, 및 이뇨제 등을 중지한다.

## 결론

미숙아 자체는 본질적으로 골감소증에 걸리기 쉽고, 장기간의 NICU 입원으로 더 복잡해 된다. 영양결핍, 만성질환 및 신체활동 저하가 미숙아에서 뼈 질환을 초래하게 되며, 적극적인 감시를 통하여 구루병이 발생될 환자를 조기에 발견할 수 있다. 신생아를 담당하는 의사는 위험요인을 최소화해야하며 적절한 영양공급을 제공하고 비정상적인 bone remodeling activity를 방지하여 미숙아에서 뼈 질환의 발생을 예방할 수 있다.

태아기와 생후 시기 동안에 뼈의 정상적인 발달에는 영양요인과 기계적인 자극이 모두 중요하다. 영양관리의 개선으로 호흡기 사용기간이 감소될 수 있고, 신체활동이 저하된 기간이 줄어들게 되고, 신체운동을 생후 초기에 시작할 수 있다면, 뼈의 발달과 성



**Fig. 8.** Weekly changes in bone SOS in preterm infants. While there was a significant decrease in bone speed of sound (SOS) in the control group (black circles), no change was found in the exercise group (white circles,  $*P=0.01$  for between-group difference). Data mean±SD. From Litmanovitz IL, et al. *Calcif Tissue Int* 2007;80: 39-43 [22].

장을 증진시킬 수 있게 된다. 미숙아에서 뼈의 질환을 예방하고 건강한 뼈를 위해서는 영양요법과 신체운동요법 둘 다 중요하다.

## REFERENCES

- 1) Namgung R. Rickets in the newborn and preterm infants: bone and mineral homeostasis in the perinatal and neonatal period. *J Korean Pediatr Soc* 1992;35:1629-38.
- 2) Suh SY, Lee EK, Namgung R, Joo HJ, Park MS, Park KI, et al. Clinical studies of metabolic bone disease of prematurity. *J Korean Pediatr Soc* 1995;38:159-69.
- 3) Backström MC, Kuusela AL, Mäki R. Metabolic bone disease of prematurity. *Ann Med* 1996;28:275-82.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Land C, Schoenau E. Fetal and postnatal bone development: reviewing the role of mechanical stimuli and nutrition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:107-18.
- 7) 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.
- 8) Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, Picaud JC, Salle BL, Senterre J. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000;27:147-70.
- 9) Harrison CM, Johnson K, Mckechnie E. Osteopenia of prematurity: a national survey and review of practice. *Acta Paediatr* 2008;97:407-13.
- 10) Namgung R, Joo HJ, Lee EG, Lee C, Han DK, Kim MJ, Sierra R, Tsang RC. Radiologic (Rickets) and biochemical effects of calcium and phosphorus supplementation of parenteral nutrition in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1993;33:308A
- 11) Tsukahara H, Watanabe Y, Hirano S, Tsubokura H, Kimura K, Mayumi M. Assessment of bone turnover in term and preterm newborns at birth: measurement of urinary collagen crosslink excretion. *Early Hum Dev* 1999;53:185-91.
- 12) Namgung R, Park KI, Lee C, Han DG, Suh JS, Sierra RI, et al. High serum osteocalcin and high serum cross-linked carboxy terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) in rickets of preterm infants: evidence of increased bone turnover. *Pediatr Res* 1994;35:317A
- 13) Mileur ME. The bone disease of preterm birth: a biomechanical perspective. *Pediatr Res* 2003;53:10-5.
- 14) Sharp M. Bone disease of prematurity. *Early Hum Dev* 2007;83:653-8.
- 15) 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.
- 16) Rigo J, Senterre J. Nutritional needs of premature infants: current issues. *J Pediatr* 2006;149:S80-8.
- 17) Steichen JJ, Gratton TL, Tsang RC. Osteopenia of prematurity: the cause and possible treatment. *J Pediatr* 1980;96:528-34.
- 18) Namgung R, Kim JN, Park MS, Kim MJ, Park MS, Lee C, et al. The effect of high mineral fortified preterm formula on the bone and mineral metabolism in very low birth weight infants. *J Korean Soc Neonatol* 1996;3:239-47.
- 19) So KW, Ng PC. Treatment and prevention of neonatal osteopenia. *Curr Pediatr* 2005;15:106-13.
- 20) Moyer-Miller LJ, Brunstetter V, McNaught TP, Gill G, Chan GM. Daily physical activity program increases bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants. *Pediatrics* 2000;106:1088-92.
- 21) Litmanovitz I, Dolfin T, Friedland O, Arnon S, Regev R, Shainkin-Kestenbaum R, et al. Early physical activity intervention prevents decrease of bone strength in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:15-9.
- 22) Litmanovitz I, Dolfin T, Arnon S, Regev RH, Nemet D, Eliakim A. Assisted exercise and bone strength in preterm infants. *Calcif Tissue Int* 2007;80:39-43.
- 23) Vignochi CM, Miura E, Canani LH. Effects of motor physical therapy on bone mineralization in premature infants: a randomized controlled study. *J Perinatol* 2008;28:624-31.