극소 저체중 출생아에서 출생 후 2년 동안의 성장과 호르몬의 변화

한림대학교 의과대학 소아과학교실[1], 인제대학교 상계백병원 소아과학교실[2]
권오건[1] · 이준숙[1] · 성태정[1] · 양 승[1] · 박미정[2] · 황일태[1]

Growth and Hormones Changes during the First Two Years in Very Low Birth Weight Infants

Oh Kun Kwon, M.D.[1], Jun Sook Lee, M.D.[1], Tae Jung Sung, M.D.[1], Seung Yang, M.D.[1], Mi Jung Park, M.D.[2] and Il Tae Hwang, M.D.[1]

Departments of Pediatrics[1], Hallym University College of Medicine, Department of Pediatrics[2], Inje University College of Medicine, Sanngye-Paik Hospital, Seoul, Korea

Purpose: This study aims to investigate postnatal growth and examine the longitudinal change of leptin, insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), adiponectin, and ghrelin in very low birth weight (VLBW) infants.
Methods: Weight, height, and head circumference (HC) were prospectively measured at birth, full term, and at 2, 4, 6, 12 and 24 months of corrected age (CA) in 91 VLBW infants (41 females and 50 males). They were evaluated as either being small for gestational age (SGA) or appropriate for gestational age (AGA). Blood samples were serially taken for IGF-I, insulin, leptin, adiponectin, and ghrelin.
Results: 1) Weight, height, and HC Z scores decreased from birth to 2 months of CA at a deeper rate for AGA and birth weight < 1,000 g than for SGA and < 1,000 g birth weight < 1,500 g infants. 2) Weight, height, and HC Z scores increased from 2 months to 24 months of CA for the whole population. 3) 25.0% in the SGA and 5.4 % in the AGA group did not show weight catch up growth (< -2 SDS) at 1 year of age ($P < 0.05$). 4) At 12 months of CA, 16.7% in the SGA and 13% in the AGA group did not show height catch up growth. 5) Leptin, ghrelin, IGF-I concentrations increased during the first 2 years of life in VLBW. 6) 1 year weight Z score is related to term weight Z score ($\beta = 0.775$, $P = 0.001$). One year height Z score is related to term weight Z score. ($\beta = 0.632$, $P = 0.000$)
Conclusion: Rapid catch up growth occurred mainly during the first year of life, irrespective of SGA or AGA. Leptin, ghrelin, and IGF-I concentration increased during the first 2 years of life in VLBW. Rapid catch up growth is thus required to give rapid and enough nutrition after birth in VLBW. **(J Korean Soc Pediatr Endocrinol 2010;15:172-180)**

Key Words: Infant, very low birth weight; Growth

서 론

통계청의 자료에 의하면 신생아 출생아수는 1995년 721,074명에서 2007년 496,710명으로 감소하였으나 1,500 g 미만의 저체중 출생아수는 1995년에 0.16%에서 2007년 0.46%로 점차 증가하고 있다[1)]. 이러한 이유는 산모의 연령증가와 스트레스, 음주, 흡연이 연관이 있을 것으로 생각되고 있다. 극소 저체중 출생아 치료의 발달로 인하여 생존율 향상과 유병율의 감소를 가져왔지만, 이들 생존아의 일부에서 이후 성장 지연이 계속 관찰된다[2)]. 이러한 성장 지연은 최소한 학령기까지 장기적 성장 지연 및 신경발달의 지연과 연결될 수 있으며, 성인이 되어서도 지속될 가능성이 있어 매우 중요한 문제로 대두되고 있다. 만삭 부당경량아는 80-85%가 첫 1

Received: 7 October, 2010, Revised: 22 Novmber, 2010
Accepted: 29 Novmber, 2010
Address for correspondence: Il Tae Hwang, M.D.
Department of Pediatrics, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital
445, Gil 1-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-701, Korea
Tel.: +82.2-2072-3357, Fax: +82.2-743-3455
E-mail: ithwang83@hallym.or.kr

세 동안 빠른 따라잡기 성장이 이루어지고 5% 정도가 더 2세까지 대부분 따라잡기 성장이 되지만, 10-15%는 따라잡기 성장이 되지 않는다. 반면에 저체중 출생아에서는 만삭 부당경량아보다 느리고 지연된 따라잡기 성장기간을 가지며, 따라잡기 성장이 4-5세까지 이루어진다[3]. 미숙아의 성장은 재태연령, 출생체중, 적정체중아, 부당경량아, 위식도 역류, 괴사성장염, 만성폐질환등에 의해 영향을 받을 수 있다[4].

태아성장에 관여하는 호르몬들로는 성장호르몬, 인슐린양 성장인자-I (insulin like growth factor-I, IGF-I), 인슐린양 성장인자 결합단백-3 (insulin like growth factor binding protein-3, IGFBP-3), 인슐린, 렙틴, 아디포넥틴 등이 있으나 이들의 작용기전이나 상호관계에 대해서는 아직 정확한 결과가 없다. IGF-I은 성장과 기관 발달의 중요한 조절인자로서 많은 연구에서 따라잡기 성장과 IGF-I의 연관성이 보고되고 있으며[5-8], 특히 임신 후반기에 태아성장을 촉진시킨다고 알려져 있다. 인슐린은 지방형성과 IGF-I 생성을 증가시켜서 태아성장을 조절하며, 렙틴은 체지방량과 연관이 있으며 특히 미숙아에서 렙틴의 증가는 급속한 지방량 축적과 연관성이 있다고 알려져 있다[9].

아디포넥틴은 인슐린 감수성의 중요한 조절인자로, 제대혈 아디포넥틴 농도는 성인의 혈중 농도 보다 약 2-3 배 높고[10, 11], 또한 제대혈 아디포넥틴 농도와 출생체중은 양의 연관성을 나타나게 된다[12]. 본 연구는 극소 저체중 출생아에서 출생 후 첫 2년 동안의 성장과 IGF-I, 인슐린, 렙틴, 아디포넥틴, 그렐린이 극소 저체중 출생아에서 따라잡기 성장과 연관된 종적인 변화를 보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

2005년에서 2009년까지 한림의대 강동성심병원과 강남성심병원, 상계백병원 신생아중환자실에서 출생체중 1,500 g 미만인 극소 저체중 출생아로 출생한 신생아 가운데, 총 91명을 대상으로 하였다. 성별은 50명(55%)이 남아였고, 41명(45%)이 여아였다. 부당경량아는 11명, 적정체중아는 80명이었고, 출생 시 체중이 1,000 g 이하인 군은 16명, 1,000-1,500 g 군은 75명이었다.

2. 방 법

재태연령은 최종 월경일과 초음파 검사로 계산하였고, 극소 저체중 출생아를 재태연령에 따른 출생 시 체중 10 백분위수를 기준으로 적정체중아와 부당경량아군으로 나누고, 남아와 여아, 출생체중 1,000 g 미만과 1,000과 1,500 g 사이를 비교하였다. 체중, 신장, 두위를 출생 시, 교정연령 0개월, 2개월, 4개월, 6개월, 12개월, 24개월에서 측정하였다. 체중, 신장, 두위의 z score는 LMS 방법을 사용하였다[13].

LMS 방법은 나이와 성별에 의해 만들어지는 특별한 3차 방정식으로 운형자인 L커브(자료를 정규분포로 전환하는 Box-Cox power), M커브(중앙값), 그리고 S커브(변수의 상수)에 의하여 백분위수를 측정하는 방법이다. 이 계산식은 다음과 같다.

$$Z = \frac{[Y(t/M(t)]L(t) - 1}{L(t)S(t)}$$

Z = SD score

Y(t) = independent positive datum

t = 재태연령

즉, t 재태연령의 출생체중의 정규 분포를 Z score로 구한 후 $C100\alpha(t) = M(t)\ [1+L(t)S(t)Z\alpha]\ 1/L(t)$의 식에 의해서 t 재태연령의 α th 백분위수의 체중을 구하게 된다. 이러한 t 재태연령의 α th 백분위수의 체중은 위의 계산에 의해 smoothing 되어있는 값이 된다. 이와 같이 하여 산출한 백분위수로 재태연령에 따른 출생체중, 키, 두위의 정상치를 구하였다.

혈중 호르몬 농도를 측정하기 위해 대상 환아를 전날 자정부터 금식한 후에 다음날 오전 8시에 혈액을 채취하였다. 호르몬은 출생 시, 교정연령 0개월, 12개월, 24개월에 측정하였다. 인슐린(Biosource Euroup S.A., Nivelles, Belgium)과 IGF-I (Diagnostic System Laboratories, Inc., Texas, USA)은 면역방사계수측정법(IRMA)으로, 그렐린(Linco Research Inc., St. Carles, MO, USA), 아디포넥틴(Linco Research Inc., St. Carles, MO, USA)은 방사면역측정법(RIA)으로 측정하였다.

3. 통 계

SPSS for Windows (version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 통계적 분석을 시행하였다. 두 군 사이의 평균 분석은 Student's *t*-test를 이용하였고 *P*값이 0.05 미만인 경우에 통계적 유의성이 있다고 판단하였다. 시간에 따른 신체계측과 호르몬의 변화는 분산분석을 이용하였고, 교정연령 12개월 때의 체중과 신장의 z score와 연관된 인자를 알아보기 위해 다중회귀분석을 시행하였다.

결 과

1. 대상 환아의 임상적 특징

전체 91명의 환아에서 평균 재태연령은 29.2±2.2주, 평균

출생체중은 1211.4±213.3 g, 1분 아프가 점수는 4.9±2.1점, 5분 아프가 점수 6.6±2.0점, 호흡기 사용한 환아 44명(48%), 호흡기 사용일 수 6.7±10.6일, 산소 사용일 수 14.4±23.4일, 총 정맥영양일 수 32.6±22.8일, 중환자실 사용일 수 62.9±30.3일, 만성폐질환 22명(27.8%), 괴사성장염 1명(1.3%)이었다. 남아 50명, 여아 41명이었고, 적정체중아 80명, 부당경량아 11명이었다(Table 1).

2. 출생 시부터 교정연령 24개월까지의 성장

출생 시부터 교정연령 24개월까지 부당경량아군과 적정체중아군을 비교하였을 때 체중, 신장, 두위의 z score는 출생 시부터 교정연령 2개월까지 감소하였으며 교정연령 2개월부터 24개월까지 증가하였다. 특히 부당경량아군보다 적정체중아군에서 교정연령 2개월까지 감소폭이 컸으며, 부당경량아에서 교정연령 2개월부터 24개월까지 더 많이 증가하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 1). 남녀 간의 차이를 비교하였을 때 출생 시부터 교정연령 24개월까지 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(Fig. 2). 1,000 g 미만 군과 1,000에서 1,500 g군을 비교하였을 때 출생 시부터 교정연령 2개월까지의 체중, 두위의 z score에서는 1,000 g 미만 군이 더 감소하였고, 교정연령 24개월 때에는 신장, 두위의 z score가 1,000에서 1,500 g군이 1,000 g 미만군보다 의미 있게 높았다(Fig. 3).

3. 따라잡기 성장

교정연령 24개월까지 -2 SD 이상의 따라잡기 성장을 하지 못한 환아의 비율을 조사하였을 때, 교정연령 12개월 때에는 체중은 부당경량아군에서 25.0%, 적정체중아군에서 5.4% (P

Table 1. Clinical characteristics of populations

Global population (n)	91
GA (wk)	29.2 ± 2.2
BW (g)	1211.4 ± 213.3
C/Sec	57 (62.6%)
Boys	50 (54.9%)
SGA	11 (12.1%)
Multiple pregnancy	7 (8.8%)
Apgar score 1 min	4.9 ± 2.1
Apgar score 5 min	6.6 ± 2.0
Mechanical ventilation	44 (48%)
Mechanical ventilation duration (day)	6.7 ± 10.6
O2 duration (day)	14.4 ± 23.4
TPN duration (day)	32.6 ± 22.8
ICU duration (day)	62.9 ± 30.3
CLD	22 (27.8%)
NEC	1 (1.3%)

Values are presented as mean ± SD.
Abbreviations: GA, gestational age; BW, body weight; C/Sec, cesarean section; SGA, small for gestational age; TPN, total parenteral nutrition; ICU, intensive care unit; CLD, chronic lung disease; NEC, necrotizing enterocolitis.

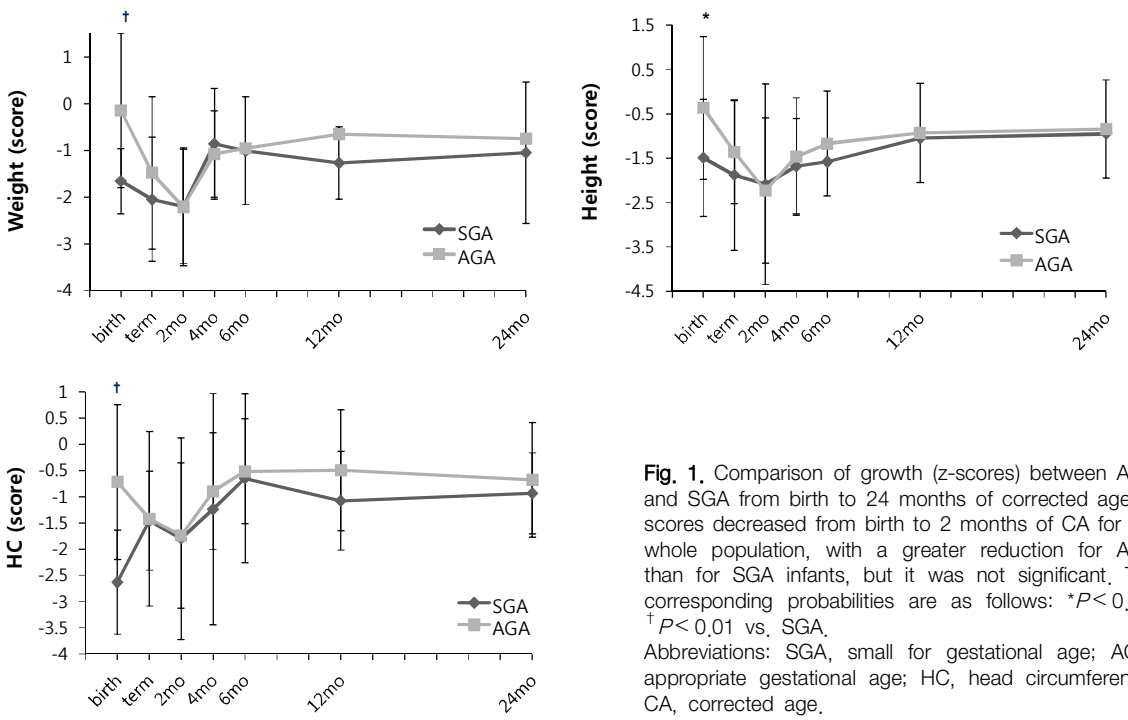
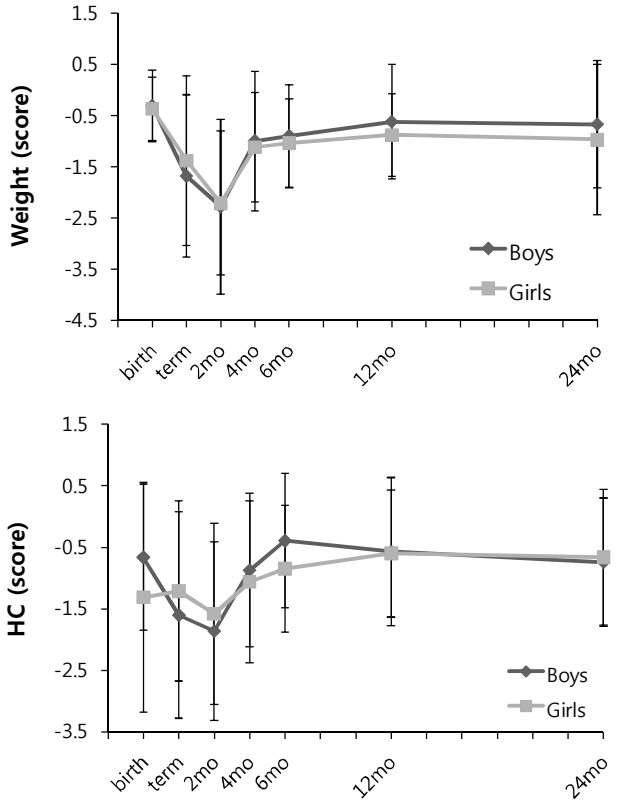


Fig. 1. Comparison of growth (z-scores) between AGA and SGA from birth to 24 months of corrected age. Z scores decreased from birth to 2 months of CA for the whole population, with a greater reduction for AGA than for SGA infants, but it was not significant. The corresponding probabilities are as follows: *P< 0.05; †P< 0.01 vs. SGA.
Abbreviations: SGA, small for gestational age; AGA, appropriate gestational age; HC, head circumference; CA, corrected age.



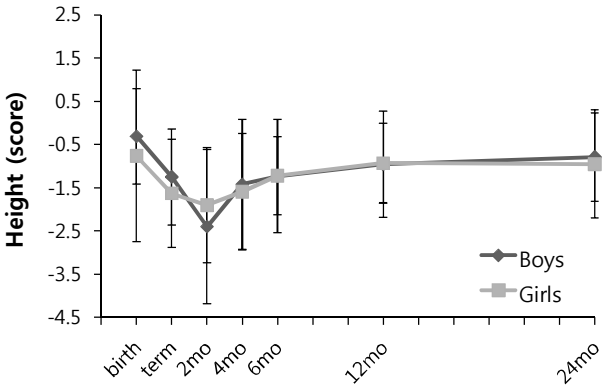


Fig. 2. Comparison of growth (z-scores) between boys and girls from birth to 24 months of corrected age. There was no statistically significant difference between boys and girls. Abbreviations: HC, head circumference

<0.05)가 따라잡기 성장이 안 되었고, 신장은 부당경량아에서 16.7%, 적정체중아군에서 13.0%, 두위는 각각 28.6%, 17.4%로 두 군 간의 의미 있는 차이는 없었다. 교정연령 24개월 때에는 체중은 부당경량아군에서 40.0%, 적정체중아군에서 12.5%가 따라잡기 성장이 안 되었고, 신장은 20.0%, 8.8%, 두위는 28.6%, 13.0%가 따라잡기 성장이 이루어지지 않았고 두 군 간의 의미 있는 차이는 없었다.

출생체중 1,000 g 미만 군과 1,000에서 1,500 g 군을 비교했을 때, 교정연령 12개월 때에는 체중은 1,000 g 미만 군이 16.7%, 1,000에서 1,500 g 군이 5.8%, 신장은 33.3%, 9.3%, 두위는 30.0%, 16.3%에서 따라잡기 성장이 안 되었고, 교정연령 24개월 때에는 체중은 1,000 g 미만 군이 14.3%, 1,000에서 1,500 g 군이 15.8%, 신장은 16.7%, 9.1%, 두위는 33.3%, 9.4%가 따라잡기 성장이 이루어지지 않았고, 1,000 g과 1,000에서 1,500 g 군의 따라잡기 성장을 못한 환아 비율을 조사하였을 때 통계적으로 의미있는 차이는 없었다.

4. 따라잡기 성장과 연관된 인슐린, 렙틴, 그렐린, 아디포넥틴, IGF-I 농도

시간에 따른 호르몬의 변화를 분산분석을 하였을 때는 인슐린, 렙틴, 그렐린, 아디포넥틴, IGF-I을 출생 시, 교정연령 0개월, 12개월, 24개월에 측정하였다. 혈중 렙틴, 그렐린, IGF-I은 혈중 농도는 출생 시보다 교정연령 0개월, 12개월, 24개월에서 의미 있게 증가하였으며, 교정연령 12개월과 24개월 사이에는 의미있는 차이는 없었다. 인슐린, 아디포넥틴에서는 출생 시와 의미 있는 차이는 없었다(Table 2, Fig. 4).

5. 다중회귀분석

교정연령 12개월 때의 체중과 키의 z score와 연관된 인자를 알아보기 위한 다중회귀분석 결과 교정연령 12개월 때의 체중 z score는 교정연령 0개월 때의 체중 z score와 베타계수 0.775 (P=0.001), 출생시의 인슐린과 베타계수 0.204 (P=0.004)로 통계적 의미가 있었으며, 교정연령 12개월 때의 신장의 z score는 교정연령 0개월 때의 체중의 z score와 베타계수 0.632 (P=0.000), 교정연령 0개월 때의 아디포넥틴과 베타계수 -0.062 (P=0.011)로 통계적 의미가 있었다(Table 3).

고 찰

신생아학의 발전과 의료기술의 발달로 인하여, 저체중 출생아의 생존율이 향상되고 있으며, 최저 생존 가능성의 주수와 체중의 기준이 점점 작아지고 있다[14]. 따라서 극소 저체중

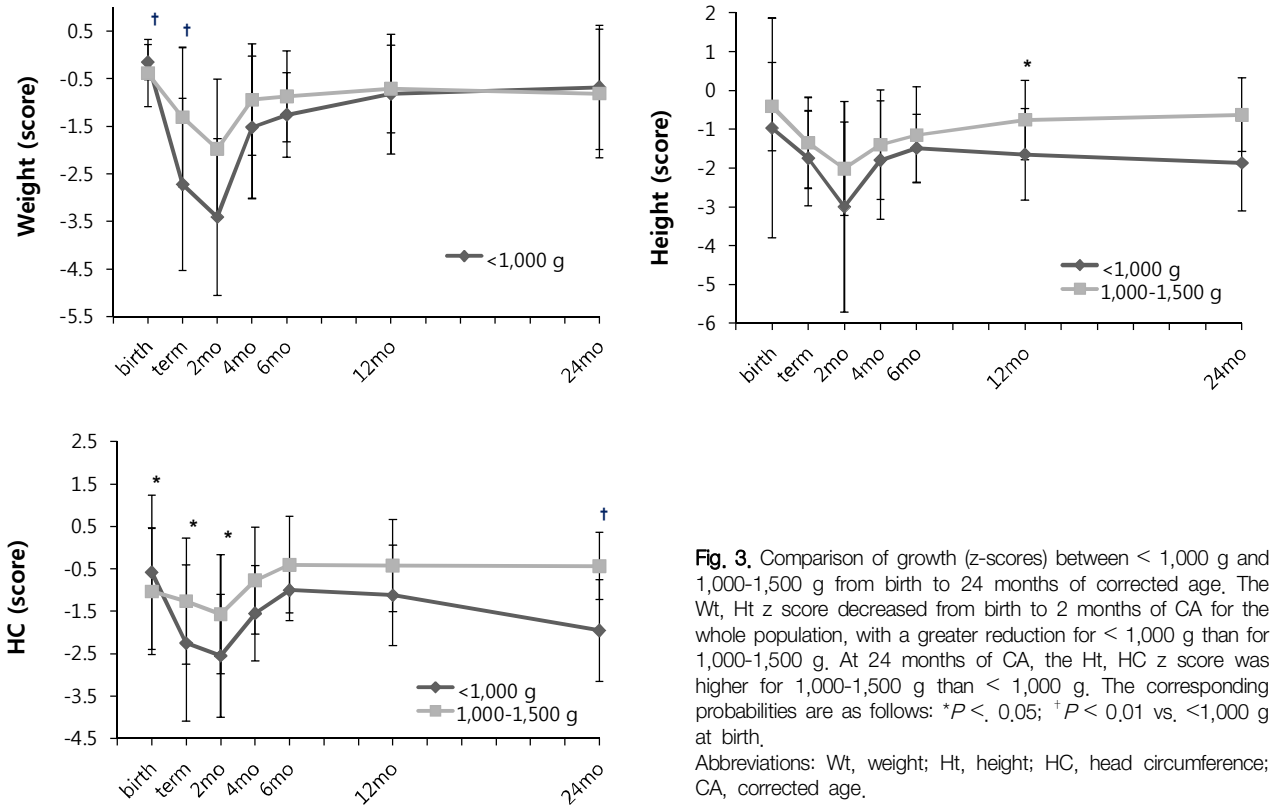


Fig. 3. Comparison of growth (z-scores) between < 1,000 g and 1,000-1,500 g from birth to 24 months of corrected age. The Wt, Ht z score decreased from birth to 2 months of CA for the whole population, with a greater reduction for < 1,000 g than for 1,000-1,500 g. At 24 months of CA, the Ht, HC z score was higher for 1,000-1,500 g than < 1,000 g. The corresponding probabilities are as follows: $^{*}P <$ 0.05; $^{\dagger}P <$ 0.01 vs. <1,000 g at birth.
Abbreviations: Wt, weight; Ht, height; HC, head circumference; CA, corrected age.

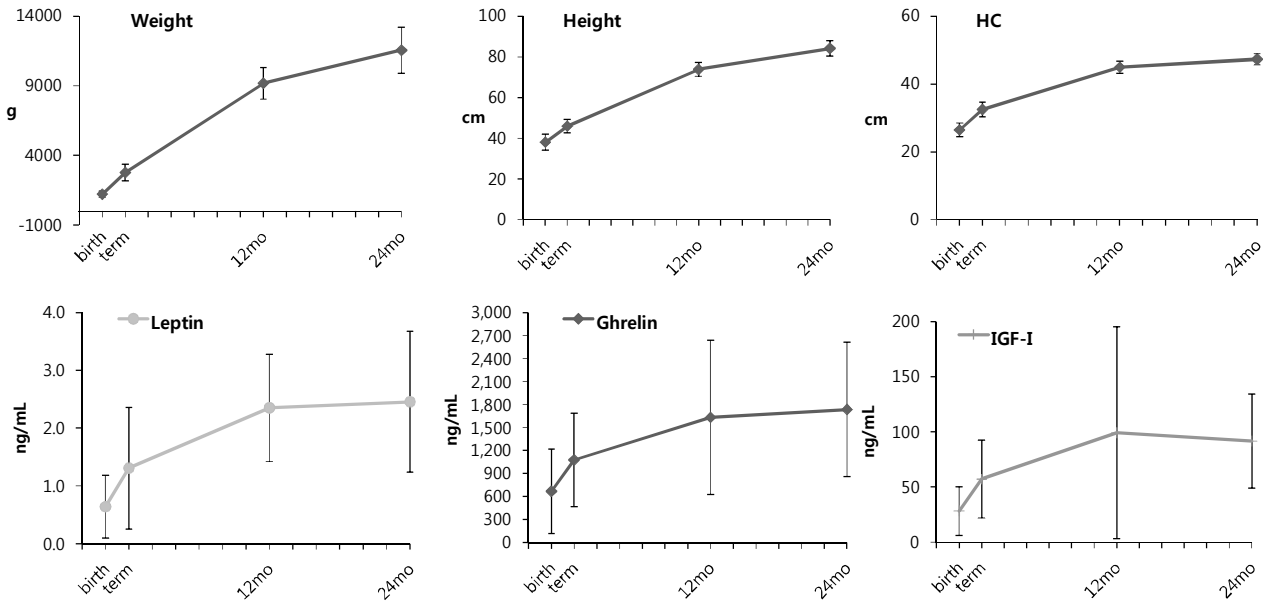


Fig. 4. Clinical and laboratory data during the first 2 years of corrected age. Leptin, ghrelin, and IGF-I concentrations increased during the first 2 years of life in very low birth weight. The corresponding probabilities are as follows: $^{*}P <$ 0.05; $^{\dagger}P <$ 0.01 for vs. birth; $^{\ddagger}P <$ 0.05 for vs. 1 yr.
Abbreviations: HC, head circumference; IGF-I, insulin-like growth factor 1.

Table 2. Clinical and laboratory data during the first 2 years of corrected age

	Birth	Term	12 mo	24 mo
Weight (g)	1211.4 ± 213.3	2765.3 ± 606.1†	9182.0 ± 1142.9†	11556.4 ± 1662.2†, ‡
Weight SDS	-0.34 ± 0.66	-1.55 ± 1.62†	-0.73 ± 1.00†	-0.78 ± 1.33*
Height (cm)	38.02 ± 3.94	45.92 ± 3.23†	73.84 ± 3.37†	84.19 ± 3.85†, ‡
Height SDS	-0.51 ± 1.57	-1.42 ± 1.19†	-0.95 ± 1.11	-0.85 ± 1.10
HC (cm)	26.46 ± 2.04	32.49 ± 2.11†	44.98 ± 1.81†	47.30 ± 1.62†, ‡
HC SDS	-0.95 ± 1.57	-1.43 ± 1.59*	-0.58 ± 1.14	-0.71 ± 1.05
Insulin (nIU/mL)	4.28 ± 4.64	4.10 ± 2.59	4.34 ± 2.56	3.03 ± 1.71
Leptin (ng/mL)	0.64 ± 0.54	1.31 ± 1.05†	2.35 ± 0.93†	2.46 ± 1.22†
Ghrelin (ng/mL)	669.1 ± 547.9	1077.5 ± 609.9†	1633.3 ± 1004.8†	1737.0 ± 877.2†
Adiponectin (ng/mL)	2.82 ± 3.80	6.34 ± 6.39	5.25 ± 5.82	3.24 ± 3.79
IGF-I (ng/mL)	28.29 ± 22.05	57.21 ± 35.24†	99.09 ± 98.97*	91.59 ± 42.50†

Values are presented as mean ± SD.
Abbreviations: SDS, standard deviation score; HC, head circumference; IGF-I, insulin-like growth factor I.
*$P < 0.05$
†$P < 0.01$ for vs. birth
‡$P < 0.05$ for vs. 1 year

Table 3. Multiple regression analysis for variables associated weight z score and height z score at 1 year old

	Variable	$\beta \pm$ SE	P value
Weight z score at 1 year old	Wt z score at term	0.775 ± 0.095	0.001
	Insulin at birth	0.204 ± 0.034	0.004
Height z score at 1 year old	Wt z score at term	0.632 ± 0.055	0.000
	Adiponectin at term	-0.062 ± 0.016	0.011

Values are presented as $\beta \pm$ SE.
Abbreviations: SE, standard error; Wt, weight.

출생아의 생존의 문제보다는 생존 이후의 성장, 발달 등의 예후가 더 많은 관심을 가지게 되었다. 본 연구에서는 극소 저체중 출생아의 출생 후의 성장과 성장에 연관된 호르몬의 변화를 살펴보았다.

저체중 출생아에서 따라잡기 성장이 일어나는 시기는 보고자마다 다른 결과를 보인다. Noklasson 등[3]은 4-7세에 대부분의 따라잡기 성장이 이루어진다고 보고하였고, Brandt 등[15]은 출생 후 영양공급에 따라 다르지만 12개월 정도에 60% 정도의 따라잡기 성장이 이루어지고, 출생 후 영양공급의 정도에 따라 출생 후 12개월 때 성장 차이를 보여, 초기의 영양공급의 중요성에 대해 시사하였다. 국내에서는 Ma 등[16]의 보고에서 교정연령 24개월까지 따라잡기 성장이 이루어진 경우가 67.1%로 보고하였다. Bethmann 등[17]은 부당경량아로 태어난 극소 저체중 출생아에서 18년간 성장상태를 관찰한 결과 3세전에 신장은 78%, 체중은 69%, 두위는 83%에서 따라잡기 성장이 이루어졌고 따라잡기 성장이 늦게 이루어지는 경우는 드물다고 보고하였다. 본 연구에서는 교정연령 24개월까지 체중은 부당경량아군에서 40.0%, 적정체중아군에서 12.5%가 따라잡기 성장이 안 되었고, 신장은 부당경량아에서 20.0%, 적정체중아군에서 8.8%가 따라잡기 성장이 이루어지지 않아서, 체중보다 신장의 따라잡기 성장 비율이 높았다.

Altigani 등[18]의 보고에서는 두위의 경우 성장 지연군에서도 교정연령 1-2 개월경에 이미 10백분위수 이상으로 증가되어 있으며 신장의 경우 교정연령 9개월경에 따라잡기 성장이 이루어진다고 보고하였고, Casey 등[19]은 두위, 신장, 체중의 순서로 따라잡기가 이루어진다고 보고하였다. 성장지연에 영향을 미치는 인자는 재태연령, 출생 시 체중, 부당경량아, 괴사성장염, 기관지폐이형성증, 미숙아호흡곤란증, 입원일과 산소투여, 인공호흡기의 사용기간, 경구영양시기, 총 정맥영양기간 등이 있으나 본 연구에서는 출생 후 질병상태, 경구 영양시기, 총 정맥영양상태 등이 성장에 미치는 영향에 대해서는 자료가 부족하여 성장지연에 미치는 인자를 구하지는 못하였다.

저체중 출생아의 출생 후 성장에 대해서는 여러 보고가 있는데 자궁내 성장속도이상으로 체중증가속도가 유지되나 생리적 체중감소 때문에 출생 후 첫 1주일 이후에 평균 체중은 자궁내 성장곡선의 10백분위수를 유지하게 된다[20]. Berry 등

[21]은 1,000 g 이하로 태어난 저체중 출생아는 체중, 신장, 두위의 z score 가 출생 시와 출생 후 14일 사이에 감소하고 신장의 z score는 출생 후 14일과 56일 사이에 더 많이 감소한다고 하였다. 본 연구에서는 1,000 g 미만 군과 1,000에서 1,500 g군을 비교하였을 때 출생 시부터 교정연령 2개월까지의 체중, 두위의 z score에서는 1,000 g 미만 군이 더 감소하였고, 교정연령 24개월 때에는 신장, 두위의 z score가 1,000에서 1,500 g군이 1,000 g 미만군보다 의미 있게 높았다. Jordan 등[22]은 체중, 신장, 두위의 z score가 출생 시와 교정연령 0개월 사이에 감소하고, 교정연령 0개월과 교정연령 36개월 사이에는 체중, 신장, 두위의 z score가 증가한다고 보고하였다. 하지만 본 연구에서는 체중, 신장, 두위의 z score는 출생 시부터 교정연령 2개월까지 감소하다가 교정연령 2개월과 교정연령 24개월 사이에는 증가하여서 체중, 신장, 두위의 감소 후 증가되는 시기가 외국의 보고보다 더 늦게 나타났다. Powls 등[23]은 출생체중이 1,250 g 미만과 대조군을 13.5년까지 추적관찰을 하였을 때 출생체중만이 12세 때 극소 저체중 출생아의 신장의 예측인자라고 하였다. 또 다른 연구에서는 교정연령 0개월 때 체중, 신장, 두위에 영향을 미치는 인자는 출생시 체중, 신장, 두위이고 교정연령 36개월 때 성장에 대한 예측인자는 교정연령 36주 이후의 산소에 대한 의존도라는 보고가 있다[22]. 본 연구에서는 교정연령 1세 때 체중, 신장의 z score의 예측인자는 출생시 체중이었다.

극소 저체중 출생아를 적정체중아와 부당경량아로 나누어서 적정체중아보다 출생체중이 3-5일 빨리 회복된 부당경량아는 빠른 체중증가로 3일-7일 일찍 2,000 g에 도달한다고 보고되는데[3], 본 연구에서도 체중, 키, 두위의 z score는 출생시부터 교정연령 2개월까지 감소하였으며 교정연령 2개월부터 24개월까지 증가하였다. 특히 부당경량아군보다 적정체중아군에서 교정연령 2개월까지 더 많이 감소하고, 부당경량아군에서 교정연령 2개월부터 24개월까지 더 많이 증가하였다. 하지만 부당경량아군이 적정체중아군보다 교정연령 24개월의 평균 체중, 신장, 두위가 작았다. 만삭 부당경량아에서 따라잡기 성장과 연관이 있는 요인은 출생신장, 표적키, 낮은 렙틴 농도, 출생시 체중이 적을수록, 호흡기를 일찍 뗀 경우, IGF-I 농도가 체중의 따라잡기 성장과 연관이 있다고 알려져 있다[6]. 하지만 미숙아와 저체중 출생아에서 따라잡기 성장은 출생 후 조기 성장과 부모 신장을 반영하는 유전적 잠재성이 신장의 따라잡기 성장에 중요하며 이러한 효과는 재태주령에 따라 달라진다고 하여, 출생 후 조기 성장이 따라잡기 성장에 중요한 인자라고 하였다.

극소 저체중 출생아에서 출생 후 성장과 연관된 호르몬의 종적인 변화에 대한 논문은 극히 제한적인데, Kajantie 등[7]은 극소 저체중 출생아에서 IGF-I, IGFBP-3, lesser-phosphorylated/highly-phosphorylated IGFBP-1 ratio가 단기간의 성장속도를 반영하고, IGF-I, IGFBP-3는 출생 후 성장을 조절하는 중요한 인자라고 보고하였다. Ohkawa 등[8]은 극소 저체중 출생아의 출생 후 8주 동안 성장에 IGF-I이 유의하게 증가한다고 보고하였는데, 본 연구에서는 출생 후부터 교정연령 12개월까지 IGF-I 이 증가하였다.

또한 출생체중이 작을수록 출생 시 아디포넥틴의 수치가 높다는 보고가 있으나[24], 만삭 적정체중아와 부당경량아를 비교했을때 유의한 차이 없이 출생 후부터 1개월까지는 혈중 아디포넥틴이 증가하였다가 그 이후 1세까지는 점차적으로 감소한다는 보고도 있다[25]. Cianfarani 등[26]은 아디포넥틴 수치가 출생 후 초기 따라잡기 성장과 연관되어 감소다고 하였다. 본 연구에서도 아디포넥틴이 출생후부터 교정연령 1개월까지 증가하였다가 교정연령 12개월, 24개월까지 점차적으로 감소하는 경향을 보였다. 또한 렙틴은 출생시에는 적정체중아가 부당경량아보다 높은 수치를 보이나, 출생 후 6개월에서 1년 사이에 적정체중아보다 부당경량아에서 증가하여 렙틴이 따라잡기 성장에 관여한다고 하였다[25]. 본 연구에서도 출생시부터 교정연령 12개월까지 렙틴이 의미 있게 증가하여 따라잡기 성장에 관여하리라 생각된다. 그렐린도 성장에 연관된 호르몬이지만, 이전 연구들에서는 미숙아와 만삭아의 혈중 그렐린 수치를 출생시부터 청소년기까지 연구하였을 때, 출생시 그렐린 수치는 미숙아와 만삭아 사이에 유의한 차이는 없었고, 두 그룹 모두 출생 시부터 교정연령 2개월 사이에 최고 수치로 올라가고 이후 사춘기가 끝날 때까지 감소하여, 출생전보다 출생 후의 영양상태와 관련이 있음을 보였다[27, 28]. 본 연구는 출생 후부터 교정연령 24개월까지의 장기간의 종적인 연구로 성장과 성장에 연관된 호르몬의 변화를 관찰하였다. 혈중 렙틴, 그렐린, IGF-I은 출생 시보다 교정연령 0개월, 12개월, 24개월에서 의미 있게 증가하였고, 인슐린, 아디포넥틴은 의미 있는 차이가 없었다. 두 결과를 조합해 볼 때 첫 2년 동안의 성장에 렙틴, 그렐린, IGF-I이 관여한다는 것을 알 수 있었다. 특히 렙틴, 그렐린, IGF-I은 교정 연령 12개월과 교정연령 24개월 사이에는 차이가 없어서 따라잡기 성장이 주로 교정연령 12개월에 대부분이 이루어진 것으로 보이며, 극소 저체중 출생아에서 첫 따라잡기 성장에 렙틴, 그렐린, IGF-I이 주로 관여하리라 생각된다. 다중회귀분석에서 영향을 미치는 호르몬으로는 교정연령 12개월 때의 체중의 z score와 출생시의 인슐린, 교정연령 12개월 때의 키의 z score와 교정연령 0개월 때의 아디포넥틴이 유의하게 연관이 있게 나왔다. 하지만 베타계수는 낮게 나와서 이번 연구에서 큰 연관성을 알기는 힘들었다. 극소 저체중 출생아의

따라잡기 성장에서 인슐린과 아디포넥틴의 변화에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것이다.

결론적으로 본 연구는 극소 저체중 출생아의 빠른 따라잡기 성장이 출생 후 주로 첫 1년 동안 이루어지며, 따라잡기 성장에는 혈중 렙틴, 그렐린, IGF-I이 관여하리라 생각되며, 출생 후 질병상태, 경구 영양시기, 총 정맥영양상태 등이 성장에 미치는 영향에 대해서는 연구가 되지 않았지만 따라잡기 성장을 통한 초기의 빠른 성장이 1세 이후의 키와 체중에 영향을 미치는 것으로 보아, 극소 저체중 출생아의 따라잡기 성장을 향상시키기 위해서는 출생 후의 조기의 충분한 영양공급이 필요하리라 생각된다.

요 약

목 적 : 극소 저체중 출생아에서 출생 후 첫 2년 동안의 성장과 성장과 연관된 호르몬의 종적인 변화를 조사하고자 하였다

방 법 : 2005년에서 2009년까지 한림의대 강동성심병원과 강남성심병원에서 1,500 g 미만으로 출생한 극소 저체중 출생아 91명을 대상(여 41명, 남 50명)으로 출생체중 10 백분위수를 기준으로 적정체중아와 부당경량아군으로 나누고, 남아와 여아, 출생체중 1,000 g 미만과 1,000과 1,500 g 사이를 비교하였다. 체중, 키, 두위를 출생 시, 교정연령 0개월, 2개월, 4개월, 6개월, 12개월, 24개월에서 측정하였고, 혈중 렙틴, 그렐린, 인슐린, IGF-I, 아디포넥틴을 측정하였다.

결 과 : 1) 체중, 신장, 두위의 z score는 출생 시부터 교정연령 2개월까지 감소하고 부당경량아군보다 적정체중아군에서 더 많이 감소하였고, 출생체중이 1,000 g 미만인군에서 1,000 1,500 g 군보다 더 많이 감소하였다. 2) 교정연령 2개월부터 교정연령 24개월 체중, 신장, 두위의 z score는 증가하였다. 3) 교정연령 12개월까지 -2 SD이상의 따라잡기 성장을 하지 못한 환아는 체중은 부당경량아 25%, 적정체중아 5.4%로 두 군 간의 유의한 차이가 있었고, 신장은 부당경량아는 16.7%, 적정체중아는 13%에서 따라잡기 성장이 이루어지지 않았다. 4) 출생 후 2년 동안의 호르몬 변화는 렙틴, 그렐린, IGF-I은 출생 시보다 교정연령 0개월, 12개월, 24개월에서 의미 있게 증가하였다. 인슐린, 아디포넥틴에서는 의미 있는 차이는 없었다. 5) 1세 때의 체중의 Z score는 교정연령 0개월 때의 체중의 z score와 베타계수 0.775 (P = 0.001)로 의미가 있었으며, 1세 때의 키의 z score는 교정연령 0개월 때의 체중의 z score와 베타계수 0.632 (P = 0.000)로 의미가 있었다.

결 론 : 극소 저체중 출생아의 빠른 따라잡기 성장은 주로 첫 1년 동안 이루어졌고, 출생 후 2년 동안 혈중 렙틴, 그렐린, IGF-I이 의미 있게 증가하는 모습을 볼 수 있었다. 또한 따라잡기 성장을 통한 초기의 빠른 성장이 1세 이후의 키와 체중에 영향을 미치는 것으로 보아, 극소 저체중 출생아의 따라잡기 성장을 향상시키기 위해서는 출생 후의 빠르고 충분한 영양공급이 필요하다.

References

1) Statics Korea. Investigation of population 2009 [Internet]. Daejeon: Statics Korea; c2010 [cited 2010 Nov 20]. Avaible from: http://kostat.go.kr.
2) Ross G, Lipper EG, Auld PA. Physical growth and developmental outcome in very low birth weight premature infants at 3 years of age. J Pediatr 1985;107:284-6.
3) Niklasson A, Engstrom E, Hard AL, Wikland KA, Hellstrom A. Growth in very preterm children: a longitudinal study. Pediatr Res 2003;54:899-905.
4) Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. Pediatrics 1999;104(2 Pt 1):280-9.
5) Ozkan H, Aydin A, Demir N, Erci T, Büyükgebiz A. Associations of IGF-I, IGFBP-1 and IGFBP-3 on intrauterine growth and early catch-up growth. Biol Neonate 1999;76:274-82.
6) Amador-Licona N, Martínez-Cordero C, Guízar-Mendoza JM, Malacara JM, Hernández J, Alcalá JF. Catch-up growth in infants born small for gestational age-a longitudinal study. J Pediatr Endocrinol Metab 2007;20:379-86.
7) Kajantie E, Dunkel L, Rutanen EM, Seppälä M, Koistinen R, Sarnesto A, et al. IGF-I, IGF binding protein (IGFBP)-3, phosphoisoforms of IGFBP-1, and postnatal growth in very low birth weight infants. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2171-9.
8) Ohkawa N, Shoji H, Kitamura T, Suganuma H, Yoshikawa N, Suzuki M, et al. IGF-I, leptin and active ghrelin levels in very low birth weight infants during the first 8 weeks of life. Acta Paediatr 2010;99:37-41.
9) Ng PC, Lam CW, Lee CH, Wong GW, Fok TF, Chan IH, et al. Leptin and metabolic hormones in preterm newborns. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000;83:F198-202.
10) Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1595-9.
11) Lindsay RS, Walker JD, Havel PJ, Hamilton BA, Calder AA, Johnstone FD. Adiponectin is present in cord blood but is unrelated to birth weight. Diabetes Care 2003;26:2244-9.
12) Sivan E, Mazaki-Tovi S, Pariente C, Efraty Y, Schiff E, Hemi R, et al. Adiponectin in human cord blood: relation to fetal birth weight and gender. J Clin Endocrinol Metab

2003;88:5656-60.
13) Lee JJ, Kim MH, Ko KO, Kim KA, Kim SM, Kim ER, et al. The study of growth measurements at different gestatioal ages of Korean newborn the survey and statistics. J Korean Soc Neonatol 2006;13:47-57.
14) Kim SS, Kim MH, Shin JW, Ko SY, Lee EK, Chang YS, et al. Changes in the outcomes of very low birth weight infants. J Korean Pediatr Soc 2002;45:828-35.
15) Brandt I, Sticker EJ, Lentze MJ. Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. J Pediatr 2003;142:463-8.
16) Ma TH, Kim KA, Ko SY, Lee YK, Shin SM. Catch-up growth and development of very low birth weight infants. Korean J Pediatr 2006;49:29-33.
17) Monset-Couchard M, de Bethmann O. Catch-up growth in 166 small-for-gestational age premature infants weighing less than 1,000 g at birth. Biol Neonate 2000;78:161-7.
18) Altigani M, Murphy JF, Newcombe RG, Gray OP. Catch up growth in preterm infants. Acta Paediatr Scand Suppl 1989;357:3-19.
19) Casey PH, Kraemer HC, Bernbaum J, Yogman MW, Sells JC. Growth status and growth rates of a varied sample of low birth weight, preterm infants: a longitudinal cohort from birth to three years of age. J Pediatr 1991;119:599-605.
20) Gill A, Yu VY, Bajuk B, Astbury J. Postnatal growth in infants born before 30 weeks' gestation. Arch Dis Child 1986;61:549-53.
21) Berry MA, Abrahamowicz M, Usher RH. Factors associated with growth of extremely premature infants during initial hospitalization. Pediatrics 1997;100:640-6.
22) Jordan IM, Robert A, Francart J, Sann L, Putet G. Growth in extremely low birth weight infants up to three years. Biol Neonate 2005;88:57-65.
23) Powls A, Botting N, Cooke RW, Pilling D, Marlow N. Growth impairment in very low birthweight children at 12 years: correlation with perinatal and outcome variables. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1996;75:F152-7.
24) Inami I, Okada T, Fujita H, Makimoto M, Hosono S, Minato M, et al. Impact of serum adiponectin concentration on birth size and early postnatal growth. Pediatr Res 2007;61(5 Pt 1):604-6.
25) Bozzola E, Meazza C, Arvigo M, Travaglino P, Pagani S, Stronati M, et al. Role of adiponectin and leptin on body development in infants during the first year of life. Ital J Pediatr 2010;36:26.
26) Cianfarani S, Martinez C, Maiorana A, Scirè G, Spadoni GL, Boemi S. Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catch-up growth. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1346-51.
27) Soriano-Guillén L, Barrios V, Chowen JA, Sánchez I, Vila S, Quero J, et al. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. J Pediatr 2004;144:30-5.
28) Ng PC, Lee CH, Lam CW, Chan IH, Wong E, Fok TF. Ghrelin in preterm and term newborns: relation to anthropometry, leptin and insulin. Clin Endocrinol (Oxf) 2005;63:217-22.