



Comparison of Clinical Outcomes in Late Preterm Infants between Born at 34⁺⁰ to 34⁺⁶ Weeks and at 35⁺⁰ to 36⁺⁶ Weeks of Gestation

Hyung-Joon Joo, MD, Gyu Hong Shim, MD, PhD, and Myoung Jae Chey, MD, PhD

Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Purpose: We compared perinatal characteristics, clinical outcomes, and treatment between late preterm infants born at 34 weeks and 35 to 36 weeks of gestation.

Methods: We reviewed the medical records of 254 neonates (gestational age 34⁺⁰ to 36⁺⁶ weeks) who were born at Inje University Sanggye Paik Hospital between July 1, 2013 and June 31, 2018. Late preterm infants were categorized into two groups: Group 1 (born at 34 weeks, n=88) and Group 2 (born at 35 to 36 weeks, n=162). We compared the clinical outcomes, treatment, and readmission within 12 months after birth between two groups.

Results: Group 1 showed higher frequencies of antenatal steroid administration, premature membrane rupture, maternal antibiotic use, and histologic chorioamnionitis. Group 1 also had significantly more medical problems such as respiratory distress, feeding intolerance, gavage feeding, neonatal jaundice, apnea or bradycardia, and hypocalcemia. Treatment during hospital stay including respiratory support, nutritional support, and antibiotics use over 24 hours was also significantly higher in Group 1. In addition, delayed discharge was more frequent in Group 1.

Conclusion: Late preterm infants born at 34 weeks gestation had significantly higher morbidity, required more aggressive management, and more often had delayed discharge compared to those in late preterm infants born at 35 to 36 weeks' gestation.

Key Words: Late preterm; Infant; Morbidity; Respiratory distress; Readmission

서론

최근에 많은 나라에서 임신나이 37주 미만의 미숙아의 분만이 늘어나고 있고, 그 중에서도 임신나이 34-36주 사이에 태어난 후기 미숙아의 비율이 높아지고 있다. 미숙아 출생률의 증가 이유는 다태임신(multiple pregnancy), 체외수정, 산모 나이의 고령화와 그로 인한 임신 합병증의 증가 및 산모의 요청 등이라고 알려져 있다¹⁻⁵⁾. 우리나라는 후기 미숙아에 대한 정확한 통계는 아직 없지만, 임신나이 37주 미만의 미숙아 출생이 2005년 4.8%에서 2015년 6.9%로 상승한 것으

Received: 1 September 2019

Revised: 31 October 2019

Accepted: 12 November 2019

Correspondence to: Gyu Hong Shim, MD, PhD

Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 1342 Dongil-ro, Nowon-gu, Seoul 01757, Korea

Tel: +82-2-950-1632

Fax: +82-2-950-1246

E-mail: peddoc@paik.ac.kr

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.

로 볼 때⁶⁾, 미숙아의 가장 많은 부분을 차지하고 있는 후기 미숙아의 비율도 점차 증가하는 것으로 추정할 수 있다. 이들 후기 미숙아들은 임신나이 34주 미만의 미숙아들에 비하여 질병률과 사망률이 적은 데 반하여 만삭아들과 생리적으로 큰 차이가 없다고 인식되어 실제로 만삭아들과 큰 차이를 두지 않았고, 학문적인 관심도도 상대적으로 적었다⁷⁾. 그러나, 최근에 이런 후기 미숙아들이 만삭아들에 비하여 호흡곤란(respiratory distress, RD), 저체온증, 저혈당증, 식이 곤란, 황달 및 재입원 등 여러 가지 임상적인 문제점들이 발생할 위험이 높다는 연구 결과들이 보고되고 있고, 상대적으로 만삭아에 비하여 사망률도 높다는 연구 결과들이 발표되었다⁸⁻¹⁰⁾. 이에 최근에 여러 연구들에서 출생 전후 및 퇴원 이후에도 후기 미숙아들은 만삭아들과는 다르게 관리를 해야 한다고 얘기하고 있다⁸⁻¹⁰⁾.

최근에는 후기 미숙아에 대한 관심이 예전에 비하여 많아져 만삭아들과는 다르게 관리가 되고 있고, 이러한 내용을 바탕으로 본원의 신생아 중환자실 입실 기준도 과거 임신나이 34주 미만에서, 임신나이 35주 미만으로 확대되었고, 임신나이 35-36주에 태어난 미숙아에서도 체중이 2,000 g 미만이거나, 출생 직후 불안정한 양상을 보이는 경우에는 신생아중환자실로 전실을 적극적으로 하게 되었다. 그런데, 이러한 후기 미숙아들 사이에서도 임신나이에 따른 차이를 보이는데 임신나이 34주에 태어난 신생아와 임신나이 35-36주에 태어난 신생아에 대한 비교 연구는 많이 없는 실정이다¹¹⁾. 이에 저자들은 후기 미숙아를 임신나이 34주(34⁺-34⁶)의 미숙아와 임신나이 35-36주(35⁺-36⁶) 미숙아 두 군으로 나누어 두 군 간의 산과 및 신생아의 임상적 특성, 단기 임상적 결과, 시행된 치료 및 생후 1년 이내의 재입원 등에 대하여 비교하고자 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2013년 7월 1일부터 2018년 6월 30일까지 5년 동안 인제대학교 상계백병원에서 태어나서 신생아실 또는 신생아중환자실에 입원한 임신나이 34⁺-36⁶주 사이에 태어난 후기 미숙아 254명을 대상으로 하였고 이들의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 다발성 기형이 있었던 환자 1명과, 타 병원으로 전원 된 환자 3명은 분석에서 제외되었다. 연구 대상군 250명의 후기 미숙아를 임신나이에 따라 두 군으로 분류하였다. 임신나이 34주(34⁺-34⁶)인 미숙아는 Group 1 (n=88)으로 정의하였고, 임신나이 35-36주(35⁺-36⁶)인 미숙아는 Group 2 (n=162)로 정의하였다.

2. 자료 수집 방법

신생아중환자실 및 신생아실에 입원한 임신나이 34⁺-36⁶주의 후기 미숙아 247명의 산과적 특성, 신생아 시기의 임상적 특성, 입원

기간 중 발견된 질병, 입원 기간 중 시행된 치료와 생후 1년 이내의 재입원에 대하여 조사하였다.

산과적 특성으로 산모의 나이, 분만 방식, 다태아 여부, 초산 여부, 조기 진통 여부, 체외수정 여부, 태아 곤란증, 조기 양막 파수, 항생제 사용, 양수과소증, 임상적 용모양막염, 병리학적 용모양막염, 태반 이상, 산모의 당뇨병, 산모의 고혈압, 산모의 갑상선 질환 및 부당경량아(small for gestational age, SGA) (10 백분위수 미만) 등에 대하여 조사하였다. 신생아의 임상적 특성으로는 임신나이, 출생체중, 출생 시 두위, 성별, 1분 및 5분 아프가 점수, 출생 시 분만장에서 의 처치, 출생 시 체온 등에 대하여 조사하였다. 입원 중 있었던 후기 미숙아의 단기 임상적 결과 항목으로 체온 유지의 불안정, 저혈당증, 정맥 카테터 삽입, 패혈증에 대한 검사 시행 여부, 호흡기적 문제들, 무호흡증 또는 서맥, 임상적인 황달, 경관 수유 시행 여부, 식이 진행 지연 및 총 입원 일수를 설정하였다. 후기 미숙아에서 시행된 치료로는 고유량 비강 카눌라(high-flow nasal cannula, HFNC) 사용, 비강 내 지속성 양압환기요법(nasal continuous positive airway pressure, NCPAP) 사용 및 침습적 기계환기치료 등에 대하여 조사하였고, 수액의 필요성, 총 정맥영양의 필요성, 항생제 사용, 수혈 여부, 입원 기간 등에 대하여 조사하였다. 그리고, 생후 1년까지의 재입원 횟수 및 이유에 대하여 분석하였다.

3. 정의

신생아 호흡곤란증후군의 경우에는 뚜렷한 호흡곤란 증후를 보이며 흉부방사선 사진상 폐용적의 감소 또는 공기기관지조영상(air-bronchogram) 등의 의심 소견이 있어 폐표면활성제를 투여받은 경우로 하였다¹²⁾. 그리고, 폐표면활성제까지 필요하지는 않았지만, 출생 시 후드 및 비침습적 또는 침습적 기계환기치료를 받은 경우를 호흡곤란으로 정의하였다⁹⁾. 조기 양막 파수는 분만 18시간 이전에 양막이 파열된 경우로 정의 하였다. 양수 과소증 여부는 양수지수가 5.0 cm 이하인 경우로 정의 하였으며¹³⁾, 임신성 고혈압은 수축기 혈압 140 mm Hg, 이완기 혈압이 90 mm Hg 초과인 경우로 정의 하였다¹⁴⁾. 임신성 당뇨의 경우에는 과거력 없는 산모에서 50 g 경구 당부하 검사를 시행하여 혈당이 130 mg/dL 이상인 경우 확진 검사를 시행하였으며, 확진 검사로 100 g 경구 당부하 검사를 시행하여 공복 혈당 95 mg/dL 이상, 식후 1시간 혈당 180 mg/dL 이상, 2시간 혈당 155 mg/dL 이상 혹은 3시간 혈당 140 mg/dL 이상 중에 2가지 이상 만족한 경우로 정의하였다¹⁵⁾. 임상적 용모양막염은 산모의 발열이 37.8℃ 이상이면서, 악취 나는 분비물, 자궁의 압통, 혈액 검사상 백혈구수가 15,000/μL 이상, 산모의 맥박수 100회/분 이상, 태아의 맥박수 160회/분 이상 등 5가지 중에서 2가지 이상이 있는 경우로 정의하였다¹⁶⁾. 병리학적 용모양막염의 경우 병리학적 검사에서 중증도 2 이상의 양막 또는 용모 기저막염인 경우나 중증도 1 이상의 funisitis가 있을 때로 정의하였다¹⁷⁾. 출생체중이 임신나이에 따른 체

중 분포의 10 백분위수 미만인 경우를 SGA, 90 백분위수 초과인 경우를 부당중량아(large for gestational age, LGA)로 정의하였다. 기흉은 폐에 공기누출이 있는 환자 중에 흉강천자 이상의 치료가 필요한 경우로 정의하였다. 폐혈증은 혈액 배양검사에서 균이 동정된 경우로 하였다¹⁸⁾. 호흡과 심박수에 대한 감시 관찰 중에 심박수가 100회 미만으로 떨어지는 경우를 서맥으로 정의하였고, 15초 이상 호흡이 없거나 15초 미만이라도 심박수가 분당 100회 미만으로 측정되면서 산소포화도가 85% 미만으로 떨어진 경우를 무호흡으로 간주하였다. 신체 검진 상 황달이 발견되어 모세혈관 빌리루빈 농도를 확인한 후 광선 치료를 한 경우에 임상적 황달이 있는 것으로 간주하였다. 수유 진행 과정 중에 구강의 빨기 반사(sucking reflex)와 삼키기 반사(swallowing reflex)가 약하여 경비위관(nasogastric tube)를 사용하여 수유를 했거나 복부 팽만, 구토 같은 소화기 증상이 있거나 호흡기와 같은 다른 기관의 임상적 문제로 음식을 하였던 경우를 수유 진행의 지연이 있었던 것으로 판단하였다⁹⁾. 저혈당의 경우 혈중 포도당 수치 50 mg/dL 미만으로 치료가 필요한 경우로 정의하였으며¹⁹⁾, 고혈당의 경우 250 mg/dL 이상의 고혈당이 지속되어 혈당 조절을 위해 인슐린을 투여한 경우로 정의하였다²⁰⁾. 저칼슘 혈증은 혈중 칼슘이 7.0 mg/dL 이하이면서 칼슘 투여 치료를 받은

경우로 정의하였다²¹⁾. 그리고, 퇴원 기준은 2007년 발표된 Engle 등²²⁾의 연구를 참고하여 정하였으며, 임신나이 35주 미만 또는 출생체중 2,000 g 미만으로 태어난 미숙아에서는 임신나이가 35주 이상이고, 출생체중이 2,000 g 이상이면서, 통상적인 식이 진행 기간이 지났는데도 다른 문제로 퇴원하지 못하는 경우를 퇴원 지연으로 기술하였고, 임신나이가 35주 이상이면서 출생체중이 2,000 g 이상인 경우는 자연분만으로 태어난 경우는 생후 3일 제왕절개로 태어난 경우는 생후 5일이 초과하여 퇴원한 경우를 퇴원이 지연되었다고 정의하였다.

4. 통계

통계학적인 분석을 위해 SPSS software version 19.0 for Windows (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 사용하였으며, 범주형 변수들은 카이제곱 검정과 피셔 검정을 사용하고 연속변수들은 Student *t*-test과 Mann Whitney *U*-test를 사용하여 분석하였으며, *P* 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미가 있다고 판단하였다. 두 군 간 범주형 변수에 대해서는 임신나이 34주군의 임신나이 35-36주 군에 대한 대응비(odds ratio, OR)와 그 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 구하였다.

Table 1. Maternal Characteristics of Late Preterm Infants

Characteristic	Group 1 (34 wk) (n=88)	Group 2 (35-36 wk) (n=162)	Group 1 vs. Group 2 OR (95% CI)	P-value
Maternal age (yr)	32.5±4.7	31.8±5.2		0.281
Nulliparous	31 (35)	63 (39)	0.947 (0.787-1.140)	0.568
Fetal distress	7 (8)	6 (4)	1.426 (0.787-2.584)	0.148
IVF	14 (16)	15 (9)	1.286 (0.894-1.850)	0.117
Vaginal delivery	38 (43)	69 (43)	1.009 (0.838-1.213)	0.928
Multiple birth	20 (23)	31 (19)	1.083 (0.850-1.380)	0.501
Preterm labor	71 (81)	119 (74)	1.144 (0.943-1.388)	0.201
PROM	24 (27)	13 (8)	1.991 (1.274-3.112)	<0.001
Duration of PROM (hr)	5 (0-144)	3 (0-140)		0.033
Maternal antibiotics	18 (21)	15 (9)	1.490 (1.014-2.190)	0.013
Duration of maternal antibiotics (d)	1 (0-10)	0 (0-7)		0.021
Antenatal steroid	29 (33)	11 (7)	2.615 (1.570-4.355)	<0.001
CCAM	5 (6)	7 (4)	1.116 (0.686-1.817)	0.631
HCAM	33 (38)	34 (21)	1.378 (1.069-1.777)	0.005
Endocrine disease	2 (2)	6 (4)	0.860 (0.570-1.296)	0.716
APH/abruption	1 (1)	2 (1)	0.972 (0.434-2.174)	1.000
GDM or overt DM	13 (15)	25 (15)	0.982 (0.765-1.261)	0.890
PIH or maternal hypertension	16 (18)	25 (15)	1.075 (0.826-1.400)	0.575
Oligohydroamnios	2 (2)	8 (5)	0.802 (0.580-1.109)	0.501

Values are expressed as mean±standard deviation, number (%), or median (range).

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; IVF, *in vitro* fertilization; PROM, premature rupture of membranes; CCAM, clinical chorioamnionitis; HCAM, histologic chorioamnionitis; APH, antepartum hemorrhage; GDM, gestational diabetes mellitus; DM, diabetes mellitus; PIH, pregnancy-induced hypertension.

결과

1. 두 군 간의 산과적 특성의 비교

산모나이, 초산부, 태아 곤란, 체외수정, 분만 방법, 다태아 여부, 조기 진통, 임상적 용모양막염, 산모의 내분비 질환, 분만 전 출혈 여부, 산모의 당뇨병, 산모의 고혈압 및 양수과소증 여부 등은 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 그러나, 조기 양막 파수 여부(OR, 1.991; 95% CI, 1.274-3.112; $P<0.001$), 산모의 항생제 사용 여부(OR, 1.490; 95% CI, 1.014-2.190; $P=0.013$), 산전 스테로이드의 사용 여부(OR, 2.615; 95% CI, 1.570-4.355; $P<0.001$)와 병리학 적 용모양막염 여부(OR, 1.378; 95% CI, 1.069-1.777; $P=0.005$) 등은 모두 Group 1이 Group 2에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다. 조기 양막 파수 기간($P=0.033$) 및 산모의 항생제 사용 기간($P=0.001$) 모두 Group 1이 Group 2에 비하여 통계적으로 유의하게 길었다(Table 1).

2. 두 군 간의 인구학적 특성 및 유병률 비교

임신나이는 Group 1이 34.3 ± 0.3 주, Group 2가 35.9 ± 0.6 주였고, 출생체중은 Group 1이 $2,335\pm 346$ g, Group 2가 $2,542\pm 441$ g이었다. 출생 시 키는 Group 1이 44.8 ± 1.9 cm, Group 2가 45.6 ± 2.1 cm였고, 출생 시 두위는 Group 1이 31.8 ± 1.4 cm, Group 2가 32.8 ± 1.5 cm이었다. 출생 1분($P=0.001$)과 5분($P<0.001$) 아프가 점수 모두 Group 1이 Group 2에 비하여 통계적으로 유의하게 낮았고, 신생아중환자실 입원도 Group 1에서 빈도가 더 높았다(OR, 2.219; 95% CI, 1.861-2.645; $P<0.001$). 저칼슘혈증, 식이 진행 지연, 연하 곤란, 광선 치료가 필요한 황달, 출생 시 RD 및 무호흡 또는 서맥 등의 빈도 모두 Group 1이 Group 2에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다. 다만 성별, SGA, LGA, 분만장에서 양압 환기요법의 적용 여부, 저혈당증, 저체온증 및 저혈압 등은 두 군 간 유의한 차이는 없었다(Table 2).

3. 두 군 간의 치료에 대한 비교

두 군이 입원 중 시행 받은 호흡기 치료에 대하여 비교하면 HFNC

Table 2. Neonatal Demographics and Morbidity of Late Preterm Infants

Characteristic	Group 1 (34 wk) (n=88)	Group 2 (35-36 wk) (n=162)	Group 1 vs. Group 2 OR (95% CI)	P-value
Gestational age (wk)	34.3±0.3	35.9±0.6		<0.001
Birth weight (g)	2,335±346	2,542±441		<0.001
Birth length (cm)	44.8±1.9	45.6±2.1		0.002
Birth head circumference (cm)	31.8±1.4	32.8±1.5		<0.001
Male sex	52 (59)	92 (57)	1.034 (0.860-1.242)	0.725
SGA	5 (6)	17 (11)	0.823 (0.643-1.054)	0.200
LGA	4 (5)	9 (6)	0.932 (0.641-1.356)	1.000
1-min AS	7.3±1.3	7.8±1.2		0.001
5-min AS	8.6±1.0	9.2±0.9		<0.001
NICU admission	87 (99)	70 (43)	2.219 (1.861-2.645)	<0.001
Delivery room PPV	6 (7)	10 (6)	1.039 (0.703-1.537)	0.842
Hypoglycemia	10 (11)	11 (7)	1.259 (0.829-1.913)	0.213
Hypothermia	12 (14)	11 (7)	1.391 (0.899-2.153)	0.074
Hypocalcemia (<7.0 mg/dL)	14 (16)	10 (6)	1.614 (0.997-2.614)	0.013
Feeding intolerance	9 (10)	5 (3)	1.863 (0.917-3.783)	0.019
Neonatal jaundice needing phototherapy	40 (46)	36 (22)	1.529 (1.186-1.917)	<0.001
Respiratory distress	26 (30)	28 (17)	1.319 (1.002-1.734)	0.024
RDS	17 (19)	10 (6)	1.840 (1.116-3.034)	0.001
Air Leak	5 (6)	4 (3)	1.475 (0.707-3.080)	0.285
Apnea or bradycardia	36 (41)	31 (19)	1.547 (1.177-2.034)	<0.001
Confirmed neonatal sepsis	1 (1)	2 (1)	0.972 (0.434-2.174)	1.000
Hypotension	6 (7)	6 (4)	1.311 (0.739-2.326)	0.271

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

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; SGA, small for gestational age; LGA, large for gestational age; AS, Apgar score; NICU, neonatal intensive care unit; PPV, positive pressure ventilation; RDS, respiratory distress syndrome.

Table 3. Treatment of Late Preterm Infants

Variable	Group 1 (34 wk) (n=88)	Group 2 (35–36 wk) (n=162)	Group 1 vs. Group 2 OR (95% CI)	P-value
HFNC use	46 (52)	39 (24)	1.625 (1.268–2.081)	<0.001
NCPAP use	19 (22)	16 (10)	1.485 (1.023–2.156)	0.011
Mechanical ventilation use	14 (16)	5 (3)	2.583 (1.211–5.509)	<0.001
Gavage feeding	41 (47)	18 (11)	2.471 (1.667–3.663)	<0.001
Timing of first feeding (hr)	3 (2–72)	3 (2–48)		0.728
First full feeding (>100 mL/kg/d) (d)	4 (3–12)	3 (2–10)		0.379
Need for intravenous fluids	77 (88)	61 (38)	2.040 (1.675–2.485)	<0.001
Need for parenteral nutrition	54 (61)	26 (16)	2.462 (1.779–3.406)	<0.001
Sepsis evaluation	41 (47)	47 (29)	1.329 (1.068–1.654)	0.005
Antibiotics >24 hr	37 (42)	44 (27)	1.285 (1.028–1.606)	0.016
Blood transfusion	1 (1)	1 (1)	1.298 (0.324–5.207)	1.000
Length of stay	16.1±7.2	8.6±5.0		<0.001
Delay of discharge	82 (93)	67 (41)	2.092 (1.740–2.515)	<0.001
Readmission within 12 mo after birth	19 (22)	23 (14)	1.220 (0.912–1.633)	0.135

Values are expressed as number (%), median (range), or mean±standard deviation.

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; HFNC, high-flow nasal cannula; NCPAP, nasal continuous positive airway pressure.

사용(OR, 1.625; 95% CI, 1.268–2.081; $P<0.001$), NCPAP 사용(OR, 1.485; 95% CI, 1.0238–2.156; $P=0.011$) 및 침습적인 기계환기치료 사용(OR, 2.583; 95% CI, 1.211–5.509; $P<0.001$) 모두 Group 1에서 유의하게 많이 받았다. 경구 수유 시작 시기와 경구 시작 후 >100 mL/kg/day 이상의 수유량 달성 기간 등은 두 군 간에 차이가 없었으나, 경관 수유(OR, 2.471; 95% CI, 1.667 to 3.663; $P<0.001$), 정맥 주사치료(OR, 2.040; 95% CI, 1.675–2.485; $P<0.001$) 및 총정맥영양(OR, 2.462; 95% CI, 1.779–3.406; $P<0.001$) 모두 Group 1에서 유의하게 많이 받았고, 24시간 이상 항생제 투여 여부도 Group 1에서 더 많이 받았다(OR, 1.285; 95% CI, 1.028–1.606; $P=0.016$). 입원 기간도 Group 1이 16.1±7.2일, Group 2가 8.6±5.0일로 Group 1이 더 길었으며($P<0.001$), 7일을 초과하여 입원한 비율도 Group 1이 Group 2에 비하여 더 높았다($P<0.001$). 다만 두 군 간의 수혈 시행 빈도와 출생 12개월 이내에 병원 재입원 빈도는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

4. 후기 미숙아의 퇴원 지연

Group 1에서 퇴원 지연 원인으로서는 경관 수유, 출생 후 RD, 장염, 무호흡 또는 서맥, 저칼슘혈증, 식이 진행 지연, 수유 시 청색증, 신생아 황달, 체중 증가의 지연 등이 있었고, Group 2에서는 경관 수유, 출생 후 RD, 장염, 체중 증가의 지연 및 수유 시 청색증 등이 있었다. 본 연구에서 후기 미숙아의 퇴원 지연 이유 중 가장 빈도가 높은 세 가지는 경관 수유, 출생 시 RD 및 장염이었다(Table 4).

Table 4. Main Causes of Discharge Delay in Late Preterm Infants

Cause	Group 1 (34 wk)(n=82)	Group 2 (35–36 wk)(n=69)	Total (n=151)
Gavage feeding	36 (44)	19 (28)	55 (36.4)
Respiratory distress	20 (24)	20 (29)	40 (26.5)
AGE	13 (16)	10 (14)	23 (15.2)
Poor weight gain	4 (5)	8 (12)	12 (7.9)
Apnea or bradycardia	8 (10)	3 (4)	11 (7.3)
Feeding cyanosis	5 (6)	5 (7)	10 (6.6)
Feeding intolerance	6 (7)	3 (4)	9 (6.0)
Hypocalcemia	7 (9)	2 (3)	9 (6.0)
Neonatal jaundice	5 (6)	4 (6)	9 (6.0)
Air leak	2 (2)	3 (4)	5 (3.3)
VLBW infants	2 (2)	0	2 (1.3)
NEC	1 (1)	2 (3)	3 (2.0)
Bacterial sepsis	1 (1)	2 (3)	3 (2.0)
Suspected sepsis	1 (1)	0	1 (0.7)
Hyperphosphatemia	1 (1)	0	1 (0.7)
Hypoglycemia	0	1 (1)	1 (0.7)
Hypotension	0	1 (1)	1 (0.7)
PDA	0	1 (1)	1 (0.7)
Liver mass	1 (1)	0	1 (0.7)
Pulmonary hemorrhage	1 (1)	0	1 (0.7)
Thrombophlebitis	1 (1)	0	1 (0.7)
Seizure	0	1 (1)	1 (0.7)

Values are expressed as number (%). Duplicate recordings for multiple causes are possible.

Abbreviations: AGE, acute gastroenteritis; VLBW, very low birth weight; NEC, necrotizing enterocolitis; PDA, patent ductus arteriosus.

Table 5. Frequency of Readmission within 12 Months after Birth in Late Preterm Infants According to Main Causes

Cause	Group 1 (34 wk) (n=19; 40 cases)	Group 2 (35-36 wk) (n=23; 29 cases)	Total (n=41; 69 cases)
Respiratory infections	23 (58)	16 (55)	39 (57)
AGE	6 (15)	2 (7)	8 (12)
Inguinal hernia operation	3 (8)	1 (3)	4 (6)
Neonatal jaundice	1 (3)	2 (7)	3 (4)
Viral meningitis	2 (5)	2 (7)	4 (6)
Herpangina	2 (5)	0	2 (3)
Seizure	2 (5)	0	2 (3)
Viral exanthema	1 (3)	0	1 (1)
APN	0	3 (10)	3 (4)
Feeding cyanosis	0	1 (3)	1 (1)
Electrolyte imbalance	0	1 (3)	1 (1)
Post-vaccination fever	0	1 (3)	1 (1)

Values are expressed as number (%). Duplicate recordings for multiple causes are possible.

Abbreviations: AGE, acute gastroenteritis; APN, acute pyelonephritis.

5. 후기 미숙아의 출생 12개월 이내 재입원

후기 미숙아에 있어서 퇴원 이후 출생 12개월 이내 입원하는 빈도는 Group 1에서 22% (n=19), Group 2에서 14% (n=23)였다(Table 3). Group 1과 2 모두 재입원한 이유는 비슷하였는데, 후기 미숙아에서 생후 12개월 이내에 재입원하는 가장 큰 이유는 호흡기 감염이고, 이후 원인으로서는 장염, 서혜부 탈장 수술, 신생아 황달, 바이러스성 뇌수막염 등이 있다(Table 5).

고찰

본 연구는 후기 미숙아 중에서 출생 직후 신생아중환자실로 입원하는 비율이 높은 임신나이 34주의 미숙아와 신생아실이나 미숙아실(본원에서는 2014년 12월까지 임신나이 34주에 태어난 환아는 신생아중환자실에 입원하는 것을 원칙으로 하였고, 임신나이 35-36주에 태어난 미숙아는 미숙아실에 입원하였다. 그러나, 2015년 이후 미숙아실이 없어지면서 임신나이 35-36주에 태어난 미숙아는 우선적으로 신생아실에 입원하였고, 이후 신생아중환자실 입실 기준에 따라서 필요시 신생아중환자실로 전실하였다.)에 입원하였다가 상태에 따라서 신생아중환자실로 입원하게 되는 임신나이 35-36주의 미숙아 간에 임상적 특성, 유병률 및 치료에 대한 비교 연구이다. 본 연구에서 임신나이 34주의 미숙아가 임신나이 35-36주의 미숙아에 비하여 출생 후 RD를 비롯한 여러 유병률의 발생 빈도가 높았고, HFNC, NCPAP 및 침습적 기계환기요법 등의 호흡 보조 치료, 영양

지원 및 항생제 치료 빈도도 더 높았고, 입원 기간도 더 길었으며, 퇴원 지연 및 출생 12개월 이내에 재입원 빈도 등도 통계적으로 유의하게 더 많았다.

본 연구의 두 군 간 산모의 특성 비교에서 임신나이 34주군에서 산전 스테로이드의 사용, 조기 양막 파수, 산모의 항생제 사용 및 병리학적 용모양막염이 임신나이 35-36주군에 비하여 더 높은 빈도를 보였다. 산전 스테로이드는 전통적으로 임신나이 34주 이상에서는 잘 사용하지 않았었는데, 2016년 Gyamfi-Bannerman 등의 연구²³⁾가 발표된 이후 임신나이 34-36주의 산모에서 사용 빈도가 늘면서 본 연구 대상에서도 33% (34주), 7% (35-36주)의 비교적 높은 비율로 사용되었다. 이중 조기 양막 파수의 빈도가 임신나이 34주군에 많은 이유는 임신나이 34주부터 조기 양막 파수가 조기 분만의 적응증이 되기 때문이고²⁴⁾, 이로 인하여 산모의 항생제 사용 빈도도 같이 올라가게 되고 이로 인하여 병리학적 용모양막염도 같이 높아질 가능성이 있지 않나 판단된다. 본 연구에서 임신나이 34주군에서 조기 양막 파수 기간도 길고, 항생제 사용 기간이 더 길었던 점도 이러한 내용을 뒷받침할 수 있는 요인이라고 생각된다.

최근 연구 중 후기 미숙아들과 만삭아에 대한 비교는 많이 있는데, 이러한 연구에서 만삭아에 비하여 후기 미숙아에서 여러 가지 임상적인 문제점들이 발생할 위험이 높다는 결과들이 보고되고 있고, 상대적으로 만삭아에 비하여 사망률도 높다는 연구 결과들이 발표되었다⁸⁻¹¹⁾. 본 연구에서는 5년 동안 연구에서 제외된 1명만이 사망하였고, 전체적인 연구 대상군이 많지 않아 사망률에 대한 비교는 하지 못하였지만, 여러 가지 임상적인 문제점이나 유병률 등을 비교해 보면, 본 연구에서는 출생 후 RD, 식이 문제, 신생아 황달, 무호흡 또는 서맥과 저칼슘혈증 등이 임신나이 34주 군에서 더 많은 빈도로 나타나는 것을 알 수 있었다. 이는 2015년 Visruthan 등¹¹⁾의 연구 결과와 비슷한 양상을 보여주고 있다. 그리고, 이러한 문제점들을 해소하기 위한 호흡보조 치료, 영양 보조 및 항생제 치료 등도 필요하게 되면 이러한 치료 필요의 빈도도 2015년 Visruthan 등¹¹⁾의 연구 결과와 비슷하게 임신나이 34주 군에서 임신나이 35-36주군에 비하여 더 흔한 빈도로 필요하게 되었다.

이번 연구에서는 후기 미숙아의 퇴원 지연에 대해서도 살펴보았는데, 임신나이 34주군에서는 93%에서 퇴원 지연이 있었고, 임신나이 35-36주 군에서는 41%에서 퇴원 지연이 있었다. 임신나이 34주군에서 대부분의 미숙아가 퇴원이 지연된 이유는 최근 퇴원 기준이 임신나이 35주 이상으로 바뀌어서 지연된 비율이 높아졌고, 대부분 34주에 태어난 미숙아에서 여러 가지 동반적인 문제점이 많았기 때문으로 판단된다. 그리고, 최근 본원에서는 임신나이 34주 미숙아에서 초음파검사 및 혈액검사를 모두 시행하기 때문에 이러한 요인도 어느 정도 영향을 주었을 것으로 추정된다. 두 군 간 경구 수유 시작 시기나 수유량 100 mL/kg/day 이상까지 진행하는 데 걸리는 시간은 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았으나, 위 잔류량이 많이 남고

구토 등이 지속되어 식이량을 늘리지 못하는 식이 진행 지연이 있는 신생아의 빈도가 임신나이 34주 및 35-36주 군 모두에서 일정 부분 있었고, 또한 경구 수유가 진행되지 않아 경관 수유를 지속하여 퇴원이 늦어지는 경우도 일정 부분의 환자군에서 있었기 때문에 이러한 여러 요인들로 인하여 후기 미숙아에서 퇴원 지연이 발생하게 된다. 이러한 지연은 특히 임신나이 34주군에서 뚜렷한데 이는 2015년 발표된 Visrathan 등¹¹⁾의 연구와 결과가 비슷하다고 할 수 있다. 이러한 퇴원 지연이 3대 원인으로 본 연구에서는 경관 수유 지속, 출생 후 RD와 바이러스 감염에 의한 장염 등이 있었다.

이러한 후기 미숙아들이 퇴원 이후에 가장 문제가 되는 것 중의 하나가 각종 문제로 재입원하는 것이다. 기존의 국내의 연구에서도 이러한 재입원의 대부분이 감염성 질환인데 그 중에서도 호흡기 감염이 빈도가 가장 높다고 나타나고 있고^{25,26)}, 본 연구에서도 비슷한 결과를 보여주고 있다. 기타 질환은 급성 위장관염, 서혜부 탈장 수술, 황달 및 바이러스성 뇌수막염 등이 있다. Kuzniewicz 등²⁷⁾의 연구에서는 신생아 황달이 재입원이 가장 흔한 원인이라고 하였는데 본원에서는 적극적인 황달 치료와 단기간의 외래 추적관찰로 황달의 재입원 빈도가 상대적으로 낮은 것이라고 판단된다.

위의 결과들을 종합해보면 후기 미숙아를 조금 더 세분화하여 임신나이 34주 미숙아와 임신나이 35-36주 미숙아를 비교해보면, 각종 임상적인 문제와 유병률 및 호흡기 치료, 영양 지원 등이 빈도가 34주 미숙아군에서 임신나이 35-36주 미숙아군에 비하여 통계적으로 유의하게 많은 것을 알 수 있으며, 임신나이 34주군에서 퇴원 지연 및 생후 12개월 이내의 재입원의 빈도도 더 많은 것을 알 수 있다. 그러므로, 후기 미숙아 중에서도 임신나이 34주에 태어난 미숙아는 임신나이 35-36주에 태어난 미숙아보다 여러 문제점이 나타날 가능성이 매우 높기 때문에 치료에 있어서 조금 더 관심을 기울여야 할 것으로 판단된다. 본 연구는 단일기관에서 단기간에 시행된 후향적인 연구라는 한계점이 있기 때문에 앞으로 장기간에 걸친 다기관의 전향적인 연구가 필요하다고 할 수 있다.

ARTICLE INFORMATION

Ethical statement

This study was approved by the Institutional Review Board of Inje University Sanggye Paik Hospital (SGP 2009-08-019). Informed consent was waived by the board.

Conflicts of interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Author contributions

Conception or design: H.J.J., G.H.S., M.J.C.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: H.J.J., G.H.S., M.J.C.

Drafting the work or revising: H.J.J., G.H.S., M.J.C.

Final approval of the manuscript: H.J.J., G.H.S., M.J.C.

ORCID

Hyung-Joon Joo <https://orcid.org/0000-0003-3603-3093>

Gyu Hong Shim <https://orcid.org/0000-0002-0043-3186>

Acknowledgments

None

REFERENCES

- Ramachandrappa A, Jain L. Health issues of the late preterm infant. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:565-77.
- Lewis DF, McCann J, Wang Y, Cormier C, Groome L. Hospitalized late preterm mild preeclamptic patients with mature lung testing: what are the risks of delivery? *J Perinatol* 2009;29:413-5.
- Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osioviich H. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2009;123:109-13.
- Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics* 2008;121:e223-32.
- Reddy UM, Ko CW, Raju TN, Willinger M. Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics* 2009;124:234-40.
- Korean Statistical Information Service. 2015 Population and housing census [Internet]. Daejeon: Korean Statistical Information Service; 2015 [cited 2020 Feb 7]. Available from: http://kosis.kr/statisticsList/statisticsList_01List.jsp?vwcd=MT_ZTITLE&parented=A.
- Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004;114:372-6.
- Fuchs K, Wapner R. Elective cesarean section and induction and their impact on late preterm births. *Clin Perinatol* 2006;33:793-801.
- Na JY, Park N, Kim ES, Lee HJ, Shim GH, Lee JA, et al. Short-term clinical outcomes of late preterm infants. *Korean J Pediatr* 2009;52:303-9.
- Huff K, Rose RS, Engle WA. Late preterm infants: morbidities,

- mortality, and management recommendations. *Pediatr Clin North Am* 2019;66:387-402.
11. Visrathan NK, Agarwal P, Sriram B, Rajadurai VS. Neonatal outcome of the late preterm infant (34 to 36 weeks): the Singapore story. *Ann Acad Med Singapore* 2015;44:235-43.
 12. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2016 update. *Neonatology* 2017; 111:107-25.
 13. Dobak WJ, Gardner MO. Late preterm gestation: physiology of labor and implications for delivery. *Clin Perinatol* 2006;33:765-76.
 14. Visintin C, Muggleston MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S, et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;341: c2207.
 15. Practice bulletin No. 180 summary: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2017;130:244-6.
 16. Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ, Castaneda YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intra-amniotic infection at term. *J Infect Dis* 1982;145:1-8.
 17. Practice bulletins No. 139: premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2013;122:918-30.
 18. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101: 1644-55.
 19. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011;127:575-9.
 20. Ogilvy-Stuart AL, Beardsall K. Management of hyperglycaemia in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95: F126-31
 21. Jain A, Agarwal R, Sankar MJ, Deorari A, Paul VK. Hypocalcemia in the newborn. *Indian J Pediatr* 2010;77:1123-8.
 22. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007;120:1390-401.
 23. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med* 2016;374:1311-20.
 24. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007;109:1007-19.
 25. McLaurin KK, Hall CB, Jackson EA, Owens OV, Mahadevia PJ. Persistence of morbidity and cost differences between late-preterm and term infants during the first year of life. *Pediatrics* 2009;123:653-9.
 26. Shin JS, Kim YB, Lee YH, Shim GH, Chey MJ. Comparisons of clinical characteristics affecting readmission between late preterm infants and moderate preterm infants or full-term infants. *Neonatal Med* 2016;23:211-7.
 27. Kuzniewicz MW, Parker SJ, Schnake-Mahl A, Escobar GJ. Hospital readmissions and emergency department visits in moderate preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol* 2013;40:753-75.