

모유수유 아카데미 중심 목표는 모유수유 성공에 영향을 미칠 수 있는 흔한 의학 문제에 대처할 임상 프로토콜을, 상업적인 이득이나 영향 없이 개발하는 것이다. 이 프로토콜은 모유수유모와 아기의 관리를 위한 지침 역할을 할 뿐이며 배타적 치료나 표준 의학 관리 방법을 의미하지는 않는다. 치료에 있어서는 개별 환자의 필요에 따라 변용함이 타당할 것이다.

인간 젖은 첫 6개월간 포괄적 영양과 첫 수년 동안 보충 영양을 제공하도록 설계되었다. 그러나, 특히 엄마에게 결핍되어 있거나 미숙아 등 특수한 필요가 있을 때는 미량 영양소를 보충하는 것이 적절할 것이다. 현재 자원이 많거나 적은 여러 상황에서, 인간 젖을 먹는 영아의 철분, 아연 및 비타민 D 상태에 대한 우려가 제기되었다. 이 프로토콜에서는 모유수유모와 아기의 철분, 아연 및 비타민 D 보충에 관한 이용 가능한 근거를 검토한다. 증거의 질(LOE[증거수준] IA, IB, IIA, IIB, III, IV)은 미국 국가지침정보센터의 증거수준을 기준으로 제시된다.<sup>1</sup> 현재 이용 가능한 근거에 입각하여, 권장 사항과 향후 연구를 위한 분야를 제시하였다. 권장 사항에 대한 간략한 요약은 먼저 제시한 다음, 세 미량 영양소에 대해 심도 있게 논의한다.

### 권장 사항

#### 철분

빈혈이 없는 모유수유모에게는 철분 보충이 필요 없다. 4개월 된 완전모유수유 만삭아에게 철분을 보충하면 혈액학적 지표가 향상된다. 그러나, 개선된 4-6개월 혈액학적 지표의 장기적인 이점은 알려져 있지 않다. 만약 6개월 전에 철분을 보충한다면, 6개월에 철분 강화 시리얼(황산 제1철 7~7.5mg/day)이나 철분이 풍부한 고기, 두부, 콩 등 다른 이유식을 시작할 때까지 단일 철분 보충제(1mg/kg/day)로 제공해야 한다.(증거수준 IB)

#### 아연

모유수유모나 모유수유아에 대한 영양권장량 이상의 아연 보충은 개선된 결과와 관련이 없으므로 권장하지 않는다.(증거수준 IB)

#### 비타민 D

모유수유아는 출생 직후부터 비타민 D를 매일 10-20 $\mu$ g(400-800IU) 보충해야 한다(증거수준 IB). 이 보충제는 에르고칼시페롤, 비타민 D2와 같은 식물성이어야 하는 경우가 아니면, 흡수가 더 잘 되기 때문에 콜레칼시페롤, 비타민 D3이어야 한다.(증거수준 IIA). 무작위 시험 결과 아기에 대한 직접 보충에 반대되거나 금기 사항이 있을 때는, 모유수유아에서 건강한 비타민 D 상태를 얻기 위해 수유모에게 안전하게 비타민 D를 보충할 수 있음이 확인되었다. 엄마의 용량은 1일 160 $\mu$ g(6,400IU)이 제시되고 있다.

#### 철분

#### 배경

철분은 영아의 신체 성장과 신경 발달에 중요한 무기질이다. 그 역할은 철 결핍성 빈혈에서 가장 흔히 확인되지만, 뇌 성숙에 직접적인 영향을 미치는 중요한 역할도 있다. 영아기 철분 결핍은 철분이 충분히 회복된 후에도 지속되는 인지 장애 및 행동 장애로 이어진다. 따라서, 영아기에 적절한 철분 저장을 보장하는 것이 필수적이다.

만삭으로 태어난 아기는 태반을 통해 간에 저장된 철분을 첫 4-6개월 동안 활용한다. 미숙아, 성장 부진 만삭아, 임신 중 철분 결핍 산모에게 태어난 영아는 철 저장량이 더 적을 수 있다. 인간 젖 철분은 영아의 철 저장량을 보완해야 하므로 생체 이용률이 높다(~50%).<sup>2</sup> 이 두 근원, 즉 태아 획득과 모유 철분 농도가 적절한 공급량인지, 그리고 이 공급만으로 얼마나 오래 적절한 유지가 가능한지에 대한 연구가 진행되어 왔다. 또한 태아 공급이 감소되는 생후 6개월부터 돌까지의 기간 동안 철분이 들어있거나 강화된 이유식이 저장 철을 보조하는 역할도 조사되었다.

철분은 산화 촉진제이며 일부 연구에서는 철분 보충이 면역 기능에 부정적인 영향을 주는 것으로 나타났다. 실제로, 철분은 인간 젖의 항균 작용을 저하시킬 수 있다.<sup>3-5</sup>

철 결핍성 빈혈은 비정상 혈액 수치로 진단된다. 영아 철분 보충 연구에서는 빈혈 위험을 예방할 충분한 양의 철분 지표로, 혈청 철, 페리틴, 철 결합능, 평균적혈구용적(MCV) 및 헤모글로빈이 사용된다. 충분한 철분 보충의 다른 잠재적 지표로는 인체측정학적 성장과 신경 발달이 있다. 모유수유모나 모유수유아에 대한 철분 보충 무작위 대조시험에서는(증거수준 IB) 그 결과로, 혈청 및 모유 내 철분 농도, 페리틴, 철 결합능, 혈액학적 지표, 성장 및 신경 발달을 이용하였다.

영아의 철분 상태를 보조하기 위한 직접적인 모유수유모 철분 보충을 조사한 연구는 거의 없다. 한 연구에서 4개월 이상 완전모유수유를 계획한, 분만 후 첫 10-20일 동안 빈혈이 없는 건강한 엄마 168명을 모집했다. 이 엄마들은 하루에 원소 철 80mg이나 위약 투여로 무작위 배정되었다. 엄마나 아기의 철분 검사, 철 결핍성 빈혈 비율, 또는 영아 성장에는 차이가 없었다. 중재 군에서, 엄마와 아기 모두 혈청 철 결합능이 유의하게 증가되었지만 이 단일 차이의 중요성은 밝혀지지 않았다(증거수준 IB).<sup>6</sup>

아기의 직접 보충에 대한 근거를 평가할 때는 보충을 한 월령-첫 4개월, 4-6개월 또는 6개월-을 고려해야 한다. 2개의 소규모 무작위 대조 시험에서 4개월 이전에 시작된 철분 보충을 평가하였다. 첫 연구에서는 1~6개월 된 만삭 모유수유아 77명에게 무작위로 원소 철 7.5mg을 황산 제1철(ferrous sulfate) 또는 위약으로 투여 하였다(증거수준 IB).<sup>7</sup> 6개월에, 보충 군은 헤모글로빈(124 대 116g/L) 및 평균적혈구용적(81 대 77fL)이 유의하게 높았다. 77명의 연구 대상자 중 46명에게 12~18개월에 신경 발달 평가를 하였다. 중재 군은 베일리 정신 운동 발달 지표와 시력이 높았다. 지능 발달 지표에서는 유의한 차이가 없었다.

조기 철분 보충에 대한 두 번째 연구는 특히 만삭 저출생체중아(2,500g 미만)에 중점을 두었다. 주로 모유수유 중인 생후 50~80일 된 건강한 영아들에게(n=62) 8주 동안 무작위로 철분 3mg/kg/day (25mg Fe/mL ferric ammonia citrate)이나 위약을 투여하였다(증거수준 IB).<sup>8</sup> 2개월 치료 시 영아 혈색소 수치가 철분 보충 군에서 유의하게 더 높았다(117 대 107g/L). 혈청 페리틴, 영아 성장 또는 질병 이환율은 두 군 간에 차이가 없었다. 조기 철분 보충에 대한 이 두 연구로 조기 철분이 헤모글로빈 수치를 높이는 것이 시사되겠지만, 만삭 모유수유아에 대해 구체적인 권고를 하기에는 연구 규모가 너무 작다. 소규모 표본 크기와 중대한 방법론적 한계를 감안할 때, 우리는 만삭 신생아에서 조기 철분 보충이 신경 발달 결과에 미치는 영향에 대해 결론을 내릴 수 없다.

4~9개월 철분 보충에 대해 대규모 무작위 대조 연구들에서 조사되었다. 몇몇 연구는 구체적으로 4~6개월 철분 시작을 비교하였다. 다른 연구에서는 액상 철분과 철분 강화 식품을 비교했다. 태국 영아 609명을 대상으로 한 연구에서는, 4~6개월에 철분과 아연 두 가지 보충을 시작하여 평가하였다. 황산 철(아연과 함께 혹은 철분만)로 철분 10mg을 투여한 영아들은 아연이나 위약만을 투여한 영아에 비해 치료 6개월째 헤모글로빈과 페리틴 농도가 유의하게 높았다. 성별과 출생 체중을 통제하였을 때, 철분을 보충한 영아는 체중 지수와 키대비체중 Z 점수가 유의하게 높았다(증거수준 IB).<sup>9</sup>

온두라스와 스웨덴에서 시행된 한 이중맹검 무작위 위약대조시험은 철분 보충을 단독으로 평가했다. 이 연구에서는, 4개월째 거의 젖만 먹거나 혹은 완전모유수유 중인 영아 232명을 무작위로, (1) 9개월까지 위약

투여, (2) 4~6개월에 위약 후 6~9개월에 철분(1mg/kg/day) 투여, (3) 최소 9개월까지 철분(1mg/kg/day) 투여 군으로 나누었다.<sup>10,11</sup> 헤모글로빈 차이 확인이라는 주요 목적은, 4개월부터 철분 보충을 시작한 영아 군에서 입증되었다. 그러나 6개월에 철분 보충을 시작한 군에서, 온두라스 영아들은 헤모글로빈 수치가 유의하게 높았으나, 스웨덴 아기들은 그렇지 않았다(증거수준 IB).<sup>11</sup> 성장 평가 결과, 철분 보충을 한 스웨덴 영아들은 4~9개월까지 위약을 투여 받은 영아들에 비해 키와 두위가 유의하게 작았다(증거수준 IB).<sup>10</sup> 온두라스에서는, 키 성장에 대한 부정적인 영향이, 철분이 충분했던 영아들(초기 헤모글로빈 $\geq$ 110g/L)에서만 확인되었다. 또한, 두 나라 모두에서, 철분이 충분했던 영아들에서 철분을 보충한 경우, 설사 발생률이 증가하였다.

철분을 매일, 아니면 1주에 한번 투여할 지에 관한 물음이 맹검 없이 시행된 무작위 시험에서 평가되었다. 4~10개월 된 모유수유아(n=79)에서 황산 제1철 현탁액으로 철분을 매일 1mg/kg, 혹은 1주에 한 번 7 mg/kg을 투여한 경우, 철분을 보충하지 않은 군에 비해, 철분 결핍이나 철 결핍성 빈혈에 차이가 없었다(증거수준 IB).<sup>12</sup>

철분을 별도 용량으로 투여해야 할지, 아니면 강화 시리얼로 제공해야 할지에 대한 연구는 개방표지시험이다. 2004년 4개월 된 온두라스의 완전모유수유아들에게 무작위로 6개월까지 철분 강화 시리얼을 먹이거나 먹이지 않았다(증거수준 IB).<sup>13</sup> 이 연구에서, 연구 시작 시 빈혈을 보였던 군(철분 강화 시리얼 군의 58%와 완전모유수유 군의 47%)은 철분을 투여하였다. 연구 시작 시 빈혈이 없었던 영아들 중, 철분 강화 시리얼을 먹인 영아들은 완전모유수유만 한 군보다 유의하게 헤모글로빈이 높았고 빈혈도 적었다. 그러나, 기존 빈혈에 대해 철분을 투여 받은 영아들을 포함하여 분석한 결과, 완전모유수유 군에서 헤모글로빈이 더 높았다. 이 연구는 액상 철분의 헤모글로빈 개선 작용을 철분 강화 시리얼이 방해할 수 있다는 우려를 제기한다.

철분 강화 시리얼에 대한 더 많은 연구가 미국에서 이루어졌다. 첫 연구는 생후 1개월에 완전모유수유를 했던 영아 93명을 생후 4~9개월에 무작위로, 액상 철분 (황산염으로 1일 7-7.5mg), 철분 강화 시리얼 (황산염으로 1일 7-7.5mg), 혹은 무중재 군으로 나누어 비교한 개방표지시험이었다(증거수준 IB).<sup>14</sup> 이 연구에서, 중재하지 않은 군은 중재 기간과 이후 15개월까지 혈장 페리틴 농도가 유의하게 낮게 나타났다. 액상 철분 투여 군과 철분 강화 시리얼 투여 군 사이에는 혈청 페리틴 수치에 유의한 차이가 없었다. 철분 강화 시리얼에 대한 과민증은 없었다. 흥미롭게도, 액상 철분 영아 군은 중재 기간 동안 키 성장이 유의하게 낮았으며, 이 차이는 생후 2년째에 사라졌다. 4~9개월에 철분 강화 시리얼을 원소 철(시리얼 100g 당 철분 54.5mg) 및 푸마르산 철(시리얼 100g 당 철분 52.2mg)과 비교한 추가 연구 결과 이들 군 간에 철분 결핍이나 철 결핍성 빈혈은 차이가 없었다(n=95) (증거수준 IB).<sup>15</sup>

한 추가적인 무작위 대조 시험에서 생후 4~9개월 모유수유아 철분 보충이 구리 상태에 미치는 영향을 평가하였는데, 철분 보충제를 섭취한 아기가 9개월에 대조군과 비교하여 유의하게 낮은 구리-산화 아연 불균등화효소(copper-zinc oxide dismutase)를 보였다. 이전에 언급한 철분 보충 연구에서 나타난 성장 지표에 대한 부정적 영향 외에도, 구리 상태에 미치는 잠재적인 부정적 영향에 대해 더 많은 연구가 필요하다.<sup>16</sup>

유럽소아소화기영양학회(European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, ESPGHAN)와 미국소아과학회(American Academy of Pediatrics, AAP)는 각각 2014년과 2010년까지의 기존 문헌을 검토하여, 각각 입장 발표 또는 임상 보고를 발표하였다.<sup>17,18</sup> 유럽소아소화기영양학회는 "정상 출생 체중으로 태어난 건강한 유럽 영아 및 걸음마기 아기에 대한 일반적 철분 보충을 뒷받침하는 증거는 충분치 않다"고 보고하였다. 대조적으로, 미국소아과학회 영양위원회는 "생후 4개월부터 모유수유아는 식이(철분 함유 시리얼을 포함하여) 적절한 철분 함유 이유식이 도입될 때까지 매일 경구 철분제를 1mg/kg 보충"해야 한다고 결론지었다. 흥미롭게도, 미국소아과학회 모유수유 분과는 근거를 검토한 결과, 생후 6개월 이전 철분 보충의 이득을 보여주는 연구들이 그 수와 연구 결과의 임상적 중요성 모두 부적절하다고 결론지었다.<sup>19</sup>

아기의 직접 보충에 관한 문헌을 요약하면, 2개의 소규모 연구는 빠르면 생후 1개월째 보충이 혈액학적으로 그리고 신경발달 상 이득의 가능성을 보여주었다. 특히 생후 1~6개월 중 어떤 시기에 철분을 보충하였던

만삭 모유수유아 77명을 대상으로 한 소규모 연구 결과, 생후 13개월에 정신운동은 개선되었으나 인지 및 발달은 그렇지 못하였다. 생후 4개월 또는 6개월에 철분 보충을 시작하였던 더 대규모 연구들에서는 혈액학적 지표가 향상되었다. 액상 철분 보충제와 철분 강화 시리얼 모두 철분 결핍과 철 결핍성 빈혈 검사 지표를 향상시키는 것으로 보이지만, 동시에 투여할 경우 철분 강화 시리얼이 액상 철분 보충제 기능을 저해할 수 있다. 흥미로운 점은, 철분 보충이 키대비체중을 향상시킬 뿐 아니라 신장과 두위 지표 두 가지에 대해서 모두 저하시키는 것으로 나타났다.

## **권고 사항**

빈혈이 없는 모유수유모에게는 철분 보충이 필요 없다. 4개월 된 완전모유수유 만삭아에게 철분을 보충하면 혈액학적 지표가 향상된다. 그러나, 개선된 4-6개월 혈액학적 지표의 장기적인 이점은 알려져 있지 않다. 철분 보충의 잠재적 해로움이 있으며, 특히 면역 기능과 인간 젖에 함유된 철분의 생물학적 이용률이 감소할 수 있다. 또한, 철분이 충분한 아기에게 철분을 보충하면 아기의 성장 및 질병률 측면에서 잠재적 해가 된다. 만약 6개월 전에 철분을 보충한다면, 생후 6개월에 다른 이유식과 함께 철분 강화 시리얼(황산 제1철 7~7.5mg/day)이나 철분이 풍부한 고기, 두부, 콩 같은 음식을 시작할 때까지 단일 철분 보충제(1mg/kg/day)로 주어야 한다(증거수준 IB)

## **향후 연구를 위한 제언**

철분 보충과 관련된 신경발달 결과 평가를 위한 향후 연구가 필수적이다. 더욱이, 분만 시 제대 결찰 지연이 철분 저장에 상당한 영향을 미칠 수도 있다.<sup>20,21</sup> 잠재적 평가의 다른 영역으로는 좀더 빠른 시기 보충(빠르면 생후 1개월), 성장에 대한 긍정적 또는 부정적 영향 가능성, 면역 기능에 대한 부정적 영향 가능성, 아연과 구리 등 기타 무기질의 항상성에 미치는 긍정적 또는 부정적 영향에 대한 가능성 등이 있다.

## **아연**

### **배경**

아연은 효소, 세포 분화, 단백질, 지방, 및 탄수화물 대사, 유전자 전사 및 면역 등 인간 건강의 많은 기능에 관여한다. 아연 결핍은 성장 장애, 감염에 대한 감수성 증가 및 피부 염증, 설사, 탈모, 행동 장애와 관련이 있다. 모유수유모나 모유수유아에게 아연을 보충한 무작위 대조 시험(증거수준 IB)에서 혈청 및 모유 아연 농도, 성장, 감염, 신경 발달, 혈액학 지표 및 구리 농도가 결과로 평가되었다.

모유수유모에게 아연을 보충한 (황산 아연 10mg/day) 무작위 맹검 대조 시험 결과 모유수유모 아연 농도와 모유 내 아연 농도 증가가 확인되었다<sup>22</sup>(증거수준 IB). 대조적으로, 미숙아 엄마에게 매일 아연 킬레이트 50mg을 보충한 다른 연구에서는 엄마의 혈청 아연 농도에 차이가 없는 것으로 나타났다(증거수준 IIA).<sup>23</sup> 두 연구 모두 엄마에게 아연을 보충하지 않은 아기들과 비교하였을 때 아기의 아연 농도나 아기 성장에는 차이가 보이지 않았다.<sup>22,23</sup>

모유수유아에게 직접 아연을 투여한 태국의 이중 맹검 무작위 대조 시험은 생후 4~10개월 아기들에게 10개월 동안 황산 아연 5mg을 투여하고<sup>24</sup>(증거수준 IB), 철분과 함께 혹은 철분 보충 없이 4~6개월 아기들에게 6개월 동안 아연 10mg을 투여하여(증거수준 IB) 평가하였다.<sup>9</sup> 참고로, 이 아기들은 이유식도 섭취하였다. Wasantwisut 등은 아연만 보충한 아기들을 연구하였는데, 아연 없이 철분만 보충한 아기들보다 아연 수치가 유의하게 더 높은 것을 확인하였다.<sup>9</sup> 두 연구에서 성장 차이는 보이지 않았다. Heinig 등이 설사, 중이염, 호흡기 질환, 발열, 모든 질병, 운동 발달을 관찰한 연구에서도 그룹간 차이는 없었다.<sup>24</sup>

흥미롭게도, 사례들만 발표되었지만, 모유수유아에서도 영아 아연 결핍이 보고되었다. 이 드문 질환은 일과성 신생아 아연 결핍으로 불리며 엄마의 아연 운반 유전자 돌연변이에 기인한다.<sup>25,26</sup> 모유수유아에게 아연 결핍이 발생하면 엄마에서 이 드문 유전병을 평가해야 한다.

## 권고 사항

모유수유모나 모유수유아에서, 식이 섭취를 초과하는 아연 보충은 개선된 결과와 연관이 없으므로, 권장하지 않는다.(증거수준 IB)

## 향후 연구를 위한 제언

감염에 대한 민감성이나 감염 중증도에서 아연이 갖는 역할에 관한 증거를 모유수유아 인구 집단에서 추가적으로 연구할 필요가 있다. 이러한 건강 결과를 구체적으로 평가하는 연구와 미숙아와 같이 감염이나 아연 결핍 위험이 높은 인구 집단에 대한 연구가 필요하다.

## 비타민 D

### 배경

비타민 D는 칼슘 흡수, 뼈 무기질화 및 면역 기능에 관여하는 호르몬이다. 가장 심한 형태인 비타민 D 결핍은 흰 다리, 넓어진 손목 및 근력 약화를 동반한 뼈 이상인 구루병으로 나타난다. 지난 30년 동안 자원이 풍부하거나 부족한 나라 모두에서 검은 피부색, 고위도 생활, 신체를 가리는 관습, 완전모유수유와 관련하여 구루병이 부활하였다.<sup>27</sup> 매일 비타민 D 10 $\mu$ g(400IU/day)을 투여한 모유수유모 젖에는 비타민 D가 리터 당 최대 80IU 들어 있으므로 모유수유아는 비타민 D 결핍 위험에 놓이게 된다. 따라서 모유수유아에게 일상적으로 비타민 D 보충이 권장된다.

비타민 D 결핍은 현재 미국의학회와 유럽소아소화기영양학회에서 25-hydroxyvitamin D[25(OH)D] 수치 50nmol/L(20ng/mL) 미만으로 정의하고 있다.<sup>29,30</sup> 일부 저자들은 비타민 D 충분량의 정의를 비타민 D 의존 과정의 최적 기능과 연관된 임계값으로 본다. 비타민 D 충분량은 대부분 성인 대상 연구를 근거로 하여 75~110nmol/L (30~44ng/mL)로 정의된다. 영아의 비타민 D 충분량을 정의하는 추가 연구가 필요하다.

최근 엄마와 아기에게 모두 효과적이면서 안전한 모체 비타민 D 용량을 찾기 위해, 엄마와 아기의 비타민 D 요구량에 대한 연구가 이루어졌다. 대부분의 무작위 시험에서는 특정 용량 투여 후 25(OH)D를 측정하여 비타민 D 농도를 비교하였다. 또한, 연구에서 비타민 D 특정 용량이 비타민 D 결핍 예방과 연관이 있는지도 평가되었다. 소수의 시험에서는 아기의 뼈 건강 상태로 결과를 측정하였다.

완전모유수유아에게 직접 보충했던 무작위 시험에서는 1일 40 $\mu$ g (1,600IU)까지의 용량을 비교하였다. 이 연구 중 일부는 위약 군을 포함시켰다. 다른 연구에서는 비타민 D를 매일 최소 5 $\mu$ g (200IU) 투여하였다. 한 연구에서는 1개월 된 모유수유아에게 3개월 간 매일 10 $\mu$ g (400IU)를 투여하여 비타민 D2 즉 식물성 에르고칼시페롤과 비타민 D3 즉 동물성 콜레칼시페롤의 효과를 비교하였다. 기저치로부터 연구 종료까지의 25(OH)D 농도 변화는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(각각 변화 수치 56, 44nmol/L). 그러나, 비타민 D2 군 아기의 25%, 비타민 D3 군 아기 중 단 4%만 3개월 후 비타민 D 결핍을 보였다(증거수준 IB).<sup>31</sup>

실제 위약 대조군을 이용한 무작위 시험으로 한국에서 1일 5 $\mu$ g (200IU), 이탈리아에서 1일 10 $\mu$ g (400IU) 용량이 평가되었다. 1일 5 $\mu$ g (200IU) 연구에서, 보충을 받은 영아는 6개월과 12개월 모두 평균 25(OH)D 농도가 유의하게 더 높았다. 그러나, 요추 골밀도는 그룹 간에 유의한 차이가 없었다(증거수준 IIA).<sup>32</sup> 1일 10 $\mu$ g (400IU) 연구에서는 초음파로 측정된 골 강도 비교 결과 비타민 D 보충 군이 유의하게 더 높은 것으로 나타났다(증거수준 IIA).<sup>33</sup> 참고로, 뼈 강도에 대한 초음파 측정 유용성은 아직 확립되지 않았다.

실제 위약 대조군 없는 무작위 시험에서 1일 5, 10, 15, 20 $\mu$ g (200, 400, 600, 800IU),<sup>34</sup> 1일 10, 20, 30, 40 $\mu$ g (400, 800, 1,200, 1,600IU),<sup>35</sup> 및 1일 6.25, 12.5 $\mu$ g (125, 250IU)<sup>36</sup>를 비교하였다. 그리스에서 시행된 1일 6.25, 12.5 $\mu$ g (125, 250IU) 비교에서는, 비타민 D 결과에 유의한 차이가 없었다(증거수준 IB).<sup>36</sup> 미국에서 생후 1개월째 시작하여 9개월 동안, 겨울 끝 무렵에 (평균 7개월 간의 치료 기간) 시행된 1일 5~20 $\mu$ g (200~800IU) 용량 비교에서는, 4가지 용량 모두 평균 혈청 25(OH)D 농도 78~107nmol/L를 보였으며 이들 간에 유의한 차이가

없었다. 흥미로운 점은, 1일 20 $\mu$ g (800IU) 투여 군 아기들은 연구 기간 내내 비타민 D 결핍이 없었다(증거수준 IB).<sup>34</sup> 1일 10~40 $\mu$ g (400~1,600IU)을 투여한 이중 맹검 무작위 시험에서는, 모든 용량 군 아기들의 97%가 생후 3개월까지는 25(OH)D 농도 50nmol/L를 초과하였다. 연구의 주된 목적은 아기들 중 97.5%에서 25(OH)D가 75nmol/L를 넘는 것이었으며 이는 1일 40 $\mu$ g (1,600IU) 군에서만 나타났다. 그러나, 이 용량은 달성된 25(OH)D 농도가 너무 높아 조기에 중단되었다. 또한, 연구 기간과 3세 때 골 무기질 함량에 있어 용량 군 간에 차이가 없었다.<sup>35,37</sup>

비타민 D를 아기에게 직접 보충하는 연구 외에도, 최근 연구들은 엄마에게 보충하여 모유 내 비타민 D 농도를 높여 아기에게 비타민 D를 제공하는 방법에 초점을 맞추었다. 이러한 연구들은 엄마와 아기 모두에게 효과적이고 안전한 모체 비타민 D 투여 용량이 존재하는가 라는 질문을 다뤘다. 이 문제를 해결하기 위해 이전 연구에 기초한 2개의 연구<sup>28,38</sup>가 고안되어 실행되었다. 한 무작위 맹검 임상 시험에서 334쌍의 모유수유모와 아기를 대상으로 엄마에게 1일 10, 60, 160 $\mu$ g(400, 2,400, 6,400IU)을 투여하여 비교하였다.<sup>39</sup> 엄마의 투여량이 1일 10 $\mu$ g(400IU)인 군에서는, 아기에게도 매일 10 $\mu$ g(400IU)을 투여하였다. 다른 두 군에서는 아기에게 비타민 D를 투여하지 않았다. 엄마 투여량 1일 60 $\mu$ g(2400IU)인 군은 아기의 비타민 D 결핍으로 인해 조기 중단되었고, 이는 엄마에게 매일 60 $\mu$ g(2400IU)을 투여해도 모유수유아에게 비타민 D를 충분히 제공할 수 없음을 입증한 것이다. 나머지 두 군 가운데, 4개월에 148명, 7개월에 95명의 엄마들이 모유수유만 하고 있었다. 두 번의 방문 시 측정된 아기의 평균 25(OH)D 농도는 매일 160 $\mu$ g(6,400IU)을 투여했던 엄마들 군과 매일 평균 10 $\mu$ g(400IU)을 직접 투여한 아기들과 비슷하였다(두 군 모두 7개월에 109nmol/L). 엄마 자신의 25(OH)D 농도는 1일 160 $\mu$ g(6,400IU)을 투여한 군이 10 $\mu$ g(400IU)을 투여한 군보다 유의하게 더 높았다(각각 151.2nmol/L, 79nmol/L). 비타민 D 독성은 관찰되지 않았다.

비타민 D를 충분히 함유한 모유를 목적으로 한 엄마의 직접 보충을 다룬 두 번째 연구는 엄마에게 28일 동안 매일 125 $\mu$ g(5,000IU)를 경구 투여한 경우와 한 번에 경구로 3,750 $\mu$ g(150,000IU)을 투여한 군에서 28일 동안 엄마와 아기의 비타민 D 상태를 비교하였다. 두 군에서 모두, 40명의 아기들의 평균 25(OH)D는 97.5nmol/L이었다. 3,750 $\mu$ g(150,000IU) 1회 투여군 엄마들은 3일째 25(OH)D 평균 최고치 125nmol/L를 보였다. 28일째는, 3,750 $\mu$ g(150,000IU) 1회 투여군과 매일 125 $\mu$ g(5,000IU) 투여군의 평균 25(OH)D이 각각 103nmol/L와 110nmol/L이었다. 비타민 D 상태는 연구 대상 엄마들 모두 정상 범위였다. 그러나, 1회 투여군 4명과 매일 투여군 3명의 엄마들은 연구에서 정의된 허용 범위를 초과하는 뇨중 칼슘 배설이 나타났다.<sup>40</sup>

한 추가 연구에서 산후 8주까지 완전모유수유를 한 여성 100명을 대상으로 임신(임신 13-24주) 중 시작된 산모의 비타민 D 보충 효과를 평가했다.<sup>41</sup> 엄마에게 매일 10, 25, 50 $\mu$ g(400, 1,000, 2,000IU)을 투여한 경우, 8주째 아기의 비타민 D 결핍(50nmol/L 미만)은 각각 59%, 48%, 13%였다. 이 연구는 산모의 보충으로 아기의 비타민 D 상태가 개선되었음을 보여 주었으나, 1일 60 $\mu$ g(2,400IU)의 과거 연구에서도 확인되었듯이<sup>39</sup> 1일 50 $\mu$ g(2,000IU)은 모든 아기에서 비타민 D 결핍을 예방할 수 있는 적절한 모체 보충 용량이 아닐 것이다.

요약하면, 무작위 시험으로는 최적의 뼈 무기질화와 관련하여 모유수유아에 대한 구체적인 비타민 D 용량을 제시하지 못하였다. 따라서, 비타민 D 보충 권장은 구루병 위험 감소와 관련하여, 아기의 25(OH)D를 50nmol/L보다 높이기 위한 보충량을 기준으로 한다. 영아에서 25(OH)D 50nmol/L 초과 달성 가능성을 평가한 연구 중, 겨울철 미국에서 시행된 한 연구에서는 이 목표 달성 용량을 1일 20 $\mu$ g(800IU)이라고 확인하였다. 캐나다의 두 번째 연구 결과, 비타민 D 결핍 예방은 1일 40 $\mu$ g(1,600IU) 용량만으로 달성 가능했지만, 이 용량은 저자들의 정의 상 과도하게 높은 비타민 상태에 해당하였다.

아기의 비타민 D를 적절하게 유지할 수 있는 모유 내 비타민 D를 공급하기 위해 엄마에게 보충할 경우, 매일 160 $\mu$ g(6,400IU)을 투여하면 7개월 간, 매일 125 $\mu$ g(5,000IU)이나 단일 용량으로 3,750 $\mu$ g(150,000IU)을 투여하면 28일 동안 아기에서 적절한 상태를 유지하였다. 엄마의 1일 60 $\mu$ g(2400IU) 이하 투여량은 아기를 보조하기에 부족하였다. 엄마에게 적절하게 비타민 D를 보충하면 모유 내 충분한 비타민 D를 공급할 수 있음을 보여준다.

## **권고 사항**

모유수유아는 출생 직후부터 1년 동안 비타민 D를 매일 10-20 $\mu$ g(400-800IU) 보충해야 한다(증거수준 IB). 이 보충제는 에르고칼시페롤, 비타민 D2와 같은 식물성이어야 하는 경우가 아니면, 흡수가 더 잘 되기 때문에 콜레칼시페롤, 비타민 D3이어야 한다.(증거수준 IIIA).

무작위 시험 결과 아기에 대한 직접 보충에 반대되거나 금기 사항이 있을 때는, 모유수유아에서 건강한 비타민 D 상태를 얻기 위해 수유모에게 안전하게 비타민 D를 보충할 수 있음이 확인되었다. 현재 연구는 7개월 동안 매일 160 $\mu$ g(6,400IU), 28일 동안 매일 125 $\mu$ g(5,000IU) 또는 단일 복용량으로 3,750 $\mu$ g(150,000IU) (최소 28일간 유지됨)이 엄마와 아기에서 모두 정상 25(OH)D 수준을 달성하기에 적합한 것으로 보고 있다(증거수준 IB). 그러나, 그 기간 이후 아기의 결과는 아직 평가된 바 없다. 아기에게 혹은 엄마에게 보충하는 그 어떤 방법이, 엄마가 권장사항을 더 잘 준수하도록 할지에 대해서는 자료가 부족하다.

## **미래 연구를 위한 권장 사항**

비타민 D 결핍 예방을 위한 비타민 D 보충량은 전세계 인구 집단의 기본 비타민 D 상태 및 햇빛 노출 차이로 인해 다양하다. 모든 인구 집단에 대해 건강한 비타민 D 상태를 보장할 피부 색소, 계절, 위도 및 햇빛 노출의 역할을 평가하기 위한 추가 연구가 필요하다. 아직, 독성과 관련된 25(OH)D 수준은 정의되지 않았다. 건강한 비타민 D 상태의 상한을 찾는 것이 향후 연구에서 중요하다. 또한, 아기의 비타민 D 충분량, 즉 최적 결과와 연관된 25(OH)D 상태를 확인할 필요도 있다. 엄마에게 어느 정도 비타민 D를 보충해야 아기의 필요를 충족시킬 모유 내 비타민 D 농도가 가능할지를 결정하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

## **미숙아**

미숙아는 만삭아에 비해 아연과 철분이 부족한 것으로 알려져 있다. 출생 시 이들의 비타민 D 상태는 만삭아와 비슷하지만, 그들과 마찬가지로 비타민 D 보충이 필요하다. 모유강화제는 아연, 비타민 D와, 때로 철분을 제공한다. 모유수유 미숙아에 특화된 무작위 대조 시험은 주로 아연과 비타민 D가 포함된 다성분 강화제에 대한 연구이며, 아기의 체중과 키, 두위 성장, 및 신경 발달 결과 향상을 보여준다.<sup>42</sup> 현 시점에서는 더 많은 연구가 필요하지만, 철분 (2~4mg/kg/day) 및 비타민 D (최소 400~800IU/day) 및 아연 함유 보충제에 대한 미국소아과학회 및 세계보건기구의 권장 사항을 따라야 한다.<sup>18,43-45</sup> 후기 조산아를 위한 일상적인 철분 및 비타민 D 보충도 권장된다.<sup>46</sup>

## **요약**

현재로서는 엄마에게 철분, 아연, 비타민 D가 충분하면 첫 6개월 동안 완전모유수유아에게 이들 영양소가 충분하다는 증거가 있다. 현재 연구 결과에 따르면 인간 젖은 적어도 4-6개월 동안 적절한 아연과 철분을 공급한다. 철분 보충에 대한 필요성은 6개월에 철분 함유 식품의 도입과 중복될 수 있지만, 현재 발표된 연구 결과는 4개월에 액상 철분 시작이 혈액학적 결과 개선과 관련이 있음을 보여준다. 그러나, 4개월부터 시작하여 철분 함유 이유식을 섭취할 때까지 계속 일률적으로 직접 철분 보충을 고려해야 하는지는 명확하지 않다. 아연의 경우, 모유로서 충분히 공급이 된다. 비타민 D 역시 모유를 통해 적절하게 전달될 수 있다. 그러나, 엄마의 비타민 D 결핍이 흔하므로, 모유수유아에 대한 일률적인 보충이 권장된다. 이 프로토콜에 설명된 무작위 통제 시험은 엄마에게 안전한 동시에 아기에게 효과적인 용량의 모체 비타민 D 보충으로 이 위험이 완화됨을 보여준다.

## **번역자:**

김화중 (Hwa Jung Kim, MD, IBCLC), 허경 (Kyong Hur, MD, IBCLC) 정유미 (Yoo-Mi Chung, MD, FABM, IBCLC)  
Breastfeeding Medicine. September 2018, 13(6): 398-404

The date of the translation: February 2019.

## 참고 문헌

1. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, et al. Clinical guide- lines: Developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593–596.
2. Saarinen UM, Siimes MA, Dallman PR. Iron absorption in infants: High bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. *J Pediatr* 1977;91: 36–39.
3. Chan GM. Effects of powdered human milk fortifiers on the antibacterial actions of human milk. *J Perinatol* 2003;23: 620–623.
4. Ovali F, Ciftci I, Cetinkaya Z, et al. Effects of human milk fortifier on the antimicrobial properties of human milk. *J Perinatol* 2006;26:761–763.
5. Campos LF, Repka JC, Falcao MC. Effects of human milk fortifier with iron on the bacteriostatic properties of breast milk. *J Pediatr* 2013;89:394–399.
6. Baykan A, Yalcin SS, Yurdakok K. Does maternal iron supplementation during the lactation period affect iron status of exclusively breast-fed infants? *Turk J Pediatr* 2006;48:301–307.
7. Friel JK, Aziz K, Andrews WL, et al. A double-masked, randomized control trial of iron supplementation in early infancy in healthy term breast-fed infants. *J Pediatr* 2003; 143:582–586.
8. Aggarwal D, Sachdev HP, Nagpal J, et al. Haematological effect of iron supplementation in breast fed term low birth weight infants. *Arch Dis Child* 2005;90:26–29.
9. Wasantwisut E, Winichagoon P, Chitchumroonchokchai C, et al. Iron and zinc supplementation improved iron and zinc status, but not physical growth, of apparently healthy, breastfed infants in rural communities of northeast Thailand. *J Nutr* 2006;136:2405–2411.
10. Dewey KG, Domellof M, Cohen RJ, et al. Iron supple- mentation affects growth and morbidity of breastfed infants: Results of a randomized trial in Sweden and Honduras. *J Nutr* 2002;132:3249–3255.
11. Domellof M, Cohen RJ, Dewey KG, et al. Iron supplementation of breast-fed Honduran and Swedish infants from 4 to 9 months of age. *J Pediatr* 2001;138:679–687.
12. Yurdakok K, Temiz F, Yalcin SS, et al. Efficacy of daily and weekly iron supplementation on iron status in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26: 284–288.
13. Dewey KG, Cohen RJ, Brown KH. Exclusive breast-feeding for 6 months, with iron supplementation, maintains adequate micronutrient status among term, low-birthweight, breastfed infants in Honduras. *J Nutr* 2004;134:1091–1098.
14. Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Iron status of breastfed infants is improved equally by medicinal iron and iron- fortified cereal. *Am J Clin Nutr* 2009;90:76–87.
15. Ziegler EE, Fomon SJ, Nelson SE, et al. Dry cereals fortified with electrolytic iron or ferrous fumarate are equally effective in breastfed infants. *J Nutr* 2011;141:243–248.
16. Domellof M, Dewey KG, Cohen RJ, et al. Iron supplements reduce erythrocyte copper-zinc superoxide dismutase activity in term, breastfed infants. *Acta Paediatr* 2005;94: 1578–1582.
17. Domellof M, Braegger C, Campoy C, et al. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:119–129.
18. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics* 2010;126:1040– 1050.
19. AAP Section on Breastfeeding SREC, Feldman-Winter L, Landers S, Noble L, Szucs KA, Viehmann L. Concerns with early universal iron supplementation of breastfeeding infants. *Pediatrics* 2011;127:e1097.
20. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 684: Delayed umbilical cord clamping after birth. *Obstet Gynecol* 2017;129:e5–e10.
21. McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:Cd004074.

22. Shaaban SY, AzizEl-Hodhod MA, Nassar MF, et al. Zinc status of lactating Egyptian mothers and their infants: Effect of maternal zinc supplementation. *Nutr Res* 2005;25: 45–53.
23. de Figueiredo CS, Palhares DB, Melnikov P, et al. Zinc and copper concentrations in human preterm milk. *Biol Trace Elem Res* 2010;136:1–7.
24. Heinig MJ, Brown KH, Lonnerdal B, et al. Zinc supplementation does not affect growth, morbidity, or motor development of US term breastfed infants at 4–10 mo of age. *Am J Clin Nutr* 2006;84:594–601.
25. Krieger I, Alpern BE, Cunnane SC. Transient neonatal zinc deficiency. *Am J Clin Nutr* 1986;43:955–958.
26. Miletta MC, Bieri A, Kernland K, et al. Transient neonatal zinc deficiency caused by a heterozygous G87R mutation in the zinc transporter ZnT-2 (SLC30A2) gene in the mother highlighting the importance of Zn (2+) for normal growth and development. *Int J Endocrinol* 2013;2013:259189.
27. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062–2072.
28. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: High-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1752s–1758s.
29. Review Institute of Medicine (US) Committee. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academies Press (US), 2011.
30. Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastro- enterol Nutr* 2013;56:692–701.
31. Gallo S, Phan A, Vanstone CA, et al. The change in plasma 25-hydroxyvitamin D did not differ between breastfed infants that received a daily supplement of ergocalciferol or cholecalciferol for 3 months. *J Nutr* 2013;143:148–153.
32. Kim MJ, Na B, No SJ, et al. Nutritional status of vitamin D and the effect of vitamin D supplementation in Korean breastfed infants. *J Korean Med Sci* 2010;25:83–89.
33. Bagnoli F, Casucci M, Toti S, et al. Is vitamin D supplementation necessary in healthy full-term breastfed infants? A follow-up study of bone mineralization in healthy full-term infants with and without supplemental vitamin D. *Minerva Pediatr* 2013;65:253–260.
34. Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Vitamin D supplementation of breastfed infants: A randomized dose-response trial. *Pediatr Res* 2014;76:177–183.
35. Gallo S, Comeau K, Vanstone C, et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: A randomized trial. *JAMA* 2013;309:1785–1792.
36. Siafarikas A, Piazena H, Feister U, et al. Randomised controlled trial analysing supplementation with 250 versus 500 units of vitamin D3, sun exposure and surrounding factors in breastfed infants. *Arch Dis Child* 2011;96:91–95.
37. Gallo S, Hazell T, Vanstone CA, et al. Vitamin D supplementation in breastfed infants from Montreal, Canada: 25-hydroxyvitamin D and bone health effects from a follow-up study at 3 years of age. *Osteoporos Int* 2016;27:2459–2466.
38. Wagner CL, Hulse TC, Fanning D, et al. High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: A 6-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med* 2006;1:59–70.
39. Hollis BW, Wagner CL, Howard CR, et al. Maternal versus infant vitamin D supplementation during lactation: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2015;136:625–634.
40. Oberhelman SS, Meekins ME, Fischer PR, et al. Maternal vitamin D supplementation to improve the vitamin D status of breastfed infants: A randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1378–1387.
41. March KM, Chen NN, Karakochuk CD, et al. Maternal vitamin D(3) supplementation at 50µg/d protects against low serum 25-hydroxyvitamin D in infants at 8 wk of age: A randomized controlled trial of 3 doses of vitamin D beginning in gestation and continued in lactation. *Am J Clin Nutr* 2015;102:402–410.
42. Brown JV, Embleton ND, Harding JE, et al. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:Cd000343.

43. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142–1152.
44. Noble L, Okogbule-Wonodi A, Young M. ABM Clinical Protocol #12: Transitioning the breastfeeding preterm infant from the neonatal intensive care unit to home, revised 2018. *Breastfeed Med* 2018;13:230–236.
45. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. In: *Guideline: Daily Iron Supplementation in Infants and Children*. Geneva: World Health Organization; Copyright (c) World Health Organization 2016; 2016.
46. Boies E, Vaucher Y. ABM Clinical Protocol #10: Breast-feeding the late preterm (34–36 6/7 weeks of gestation) and early term infants (37–38 6/7 weeks of gestation), second revision 2016. *Breastfeed Med* 2016;11:494–500.

ABM 프로토콜은 발행일로부터 5년째 폐기된다. 이 프로토콜의 내용은 발행 시점의 최신 정보이다. 근거에 입각한 개정은 5년 이내에, 또는 근거에 중대한 변화가 있는 경우는 더 일찍 이루어진다.

The Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee:

Sarah Reece-Stremtan, MD,  
 Chairperson Larry Noble, MD, FABM, Translations Chairperson  
 Melissa Bartick, MD, FABM  
 Wendy Brodribb, MD, FABM  
 Maya Bunik, MD, MSPH, FABM  
 Sarah Calhoun, MD  
 Sarah Dodd, MD  
 Megan Elliott-Rudder, MD  
 Cadey Harrel, MD  
 Susan Lappin, MD  
 Ilse Larson, MD  
 Ruth A. Lawrence, MD, FABM  
 Kathleen A. Marinelli, MD, FABM  
 Nicole Marshall, MD  
 Katrina Mitchell, MD  
 Casey Rosen-Carole, MD, MPH, MEd  
 Susan Rothenberg, MD  
 Tomoko Seo, MD, FABM  
 Adora Wonodi, MD  
 Michal Young, MD, FABM

For correspondence: [abm@bfmed.org](mailto:abm@bfmed.org)