

4

Parenteral Nutrition과 아미노산 영양

조 금 호 (경희대학교 동서의학대학원 한약리학실)

I. 서 론

영양공급이 불충분한 환자에게 영양을 충분히 공급해야하는 영양지원(nutritional support)은 그 병의 치료 및 회복기에 있어서 중요하다. 환자의 영양지원은 정맥을 통한 경정맥 경로(parenteral route)와 위장 관을 통한 경장 경로(enteral route)가 있다.

정맥을 통해서 환자에게 완전한 영양을 공급하는 방법을 Total Parenteral Nutrition (TPN : 경정맥 완전 영양공급)이라고 한다. TPN은 당, 단백질, 지방이 주 영양원으로 조성되고 비타민, 전해질 및 미량 원소 등이 필요에 따라 첨가된다.

Partial Parenteral Nutrition (PPN)은 부분적 비 경장 영양법으로 영양소를 IV경로로 공급하는 것으로 음성 에너지 균형이나 영양소를 장관으로 공급하기 어려울 때 주요 영양소의 85% 미만의 영양액을 공급하는 경우 사용하는 용어이다.

PN(Parenteral Nutrition)에서 사용되는 용액은 중심정맥 혹은 말초정맥으로 투여되며, 이에 따라 중심정맥 영양법 혹은 말초 정맥 영양 법이란 용어를 사용한다¹⁾.

TPN은 생명을 구하기도 하며 영양결핍을 포함한 여러 상태뿐만 아니라 수술 전 후의 심한 영양 결핍 상태를 개선시키기 위해 우선적으로 사용된다. 스트레스의 상태에 있는 환자의 이화상태 (catabolic state)에서 동화상태 (anabolic state)로의 전환에 필요한 열량과 nitrogen을 공급하여야 하며, 또한 fluid, electrolyte, vitamin, mineral 의 적절한 공급도 필요하다.

지금의 TPN 사용범위는 아주 많이 확대되었으며 특히 장피 누공 형성, 염증성 장질환, 급성 신부전, 항암 화학요법 등에서 많이 이용되고 있고, 앞으로 임상에서 TPN에 대한 보다 활발한 연구가 진행되어야 한다.

II. 본 론

1. 아미노산 대사의 중요성

비 장관영양 환자와 장기 침상환자의 대사 적 특징은 단백질 합성이 감소되고 이화가 촉진된다. 근육을 사용하지 않으므로 근 위축이 일어나 근육 단백질의 이화작용이 증가된다. 근육조직은 신체에서 가장 큰 조직으로서 체중의 약 45%를 차지하므로 단백질 대사 과정 중 근육의 아미노산 대사가 아주 중요한 작용을 하고 있다.

비 장관영양 환자와 장기 침상 노년 환자는 한편으로는 노화로 인하여 내분비기관의 기능이 감퇴하여 인슐린의 합성과 분비가 감소되고 다른 한편으로는 장기적 침상생활로 인하여 근육 조직이 위축되어

근육단백질 이화대사가 빨라지고 부 질소평형과 근육조직이 감소된다²⁾. 특히 입원 환자에서의 부적절한 영양 공급은 질병회복의 지연, 세균감염에 대한 저항성의 약화, 면역 능의 저하 등으로 사망율을 증가시키기도 한다³⁾⁴⁾.

2. TPN의 목적

TPN을 하는 환자의 치료 목표는 환자마다 조금씩 다를 수 있지만 다음의 4가지로 요약할 수 있다⁵⁾.

- 1) Nitrogen balance를 양성으로 유지한다.
- 2) 체 단백 (viceral protein)을 유지한다.
- 3) 상처치유 (wound healing)를 유지한다.
- 4) 체중증가 (weight gain)

상기 목표를 달성하기 위해서는 적합한 열량과 단백질 량을 산출하여 보급해 주어야 한다. 열량은 당질이나 지방으로 공급되어야 하고 동시에 투여되는 단백질이 세포 재생에 적절히 이용되기 위해서는 non-protein 칼로리와 단백질(nitrogen)의 비가 적절하여야 한다.

투입한 에너지와 아미노산 투여량의 관계는 비질소칼로리 / 질소량(non-protein kcal/N)으로 표시할 수 있으며 보통 120~180kcal 이면 적정량으로 간주된다.

정맥 영양의 단백질원으로 아미노산을 단독으로 투입시키는데 당 신생과 에너지원으로서 단백질 합성에 이용되기 위해서는 아미노산을 충분한 당질과 함께 사용하여야 한다. 일반적으로 TPN용액은 3.5%에서 15%까지 그 종류가 다양하며 결정형 아미노산 용액이 사용된다.

대부분의 TPN제품은 모든 필수 아미노산과 10~12종의 비필수 아미노산을 함유하여 단백질 합성을 원활하게 한다. 인체는 arginine 합성능력이 한계가 있으므로 arginine도 TPN에 첨가되어야 하고 유아의 경우 histidine, 미숙아의 경우 methionine이 cysteine으로 전환될 때 이용되는 cystathionase 효소가 부족하므로 cysteine이 필수적인 아미노산으로 첨가되어야 한다. 또한 타우린 합성 효소도 부족하므로 타우린첨가가 요구되어지고 있다⁶⁾.

일반적으로 신체적 스트레스의 정도에 따라 단백질 요구 량이 증가된다. 24시간 소변내의 UUN (Urine Urea Nitrogen)량을 단백질 요구 량의 지표로 이용할 수 있고, UUN을 측정하여 positive nitrogen balance를 유지하기 위한 단백질 량을 결정할 수 있지만 UUN을 이용할 수 없는 경우나 측정이 없을 때는 다음과 같이 단백질 요구 량을 측정할 수 있다⁵⁾.

Effective Nitrogen Supplementation during TPN in Patients with Minimal Activity

No stress	0.78 ~ 0.8 g/kg/day
Mild stress	0.8 ~ 1.0 g/kg/day
Moderate stress	1.0 ~ 1.5 g/kg/day
During steroid therapy	1.2 ~ 1.5 g/kg/day
Severe stress	1.5 ~ 2.0 g/kg/day

UUN을 이용할 수 없는 경우에는 신장, 간장 기능이 정상인 경우에는 1.0~1.5g/kg/day, 혈액투석환자는 1.0~1.4g/kg/day, 복막투석환자는 1.2~1.5g/kg/day로 계산하면 단백질 요구 량이 적절하다.

3. 아미노산액의 종류

(1) 종합 아미노산 액: 건강한 성인에게 TPN의 아미노산 필요량은 1.0~1.5g/kg/day 이고, 10~12%의 고농도 아미노산 액을 당 액과 혼합하여 사용하고 있다. 아미노산의 조성은 균형을 맞추어 현재 FAO/WHO의 기준에 준한 것이다⁶⁾.

필수 아미노산과 비 필수 아미노산의 비(E/N)는 1 전후의 것이 광범위하게 이용되고 있다.

(2) 병태별 아미노산액

1) 고농도 측쇄아미노산 액: 측쇄 아미노산 (Valine, Leucine, Isoleucine)은 스트레스 상태에 에너지원으로 이용되며 그 투여는 이화의 향진을 억제한다.

따라서 수술 등과 스트레스가 많은 환자의 단백질 합성을 촉진하고 질소평형을 개선시킬 수 있는 고농도의 측쇄 아미노산 제제가 개발되고 있다. 측쇄 아미노산의 비율 (BCAA/TAA)은 31~35%로 높아지고 있다.

2) 간부전용 아미노산 액: 간부전과 간성뇌증의 환자는 혈 중의 방향족 아미노산 및 메티오닌의 상승과 측쇄 아미노산의 저하가 특징이다. 이것에 대하여 측쇄 아미노산을 높이고 방향족 아미노산과 메티오닌을 저하시키는 간부전용 아미노산 액이 개발되었다. 이것은 신체 단백질 붕괴를 억제하는 동시에 혼수로부터 의식 개선과 아미노산 이화의 정상화에 효과가 있다.

3) 신부전용 아미노산 액: 신부전시에는 질소 대사산물이 축적되기 쉽고 이화상태가 진행되는 등 문제가 나타난다. 여기에 대하여 충분한 양을 가지고 소량의 필수 아미노산을 투여하면 이화상태에 의하여 생긴 혈청 요소 질소에 의하여 비 필수 아미노산이 합성되고 이것은 단백질 합성에 이용되며 이를 통해 이화를 억제하여 요독증을 개선하는 것이 신부전용 아미노산의 목적이며 이런 아미노산 액이 개발되고 있다.

4) 소아용 아미노산액: 소아 특히 신생아, 미숙아에 대하여 대사의 미숙성으로부터 tyrosine, histidine, taurine등이 필수 아미노산으로 취급되며 methionine, phenylalanine등의 과잉투여가 문제로 되고 있다. 한편 측쇄아미노산의 clearance는 양호하고 필요가 많아 이러한 점을 고려하여 소아용 아미노산이 개발되고 있다.

4. TPN을 하는 환자들의 아미노산 대사의 기본적인 문제점

환자가 상해를 받게 되면 침대에 눕게 되고 이것은 인간의 몸을 지탱하고 움직였던 206개의 뼈와 650개 이상의 근육에 상당한 영향을 미친다. 원래의 근 골격 계는 지구의 중력과 상반되는 system으로 있었기 때문에 환자가 겪는 microgravity에 따른 근 골격계는 정상 근 골격계와는 상당한 차이를 갖게 된다. 환자가 상해(injury)를 받은 후 근육과 혈장의 아미노산은 환자가 활동을 하지 못하게 됨으로 인해 근육에서 비필수 아미노산은 감소하고 glutamine의 변화가 가장 심하게 나타난다. 혈장의 비 필수 아미노산은 감소하고 필수 아미노산은 증가하게 된다⁷⁾.

5. 특수 아미노산의 보강

TPN을 하는 환자들의 아미노산 대사의 기본적인 문제점 때문에 Glycine, alanine과 proline은 비 필수 아미노산소 급원으로서 성인용 일반 TPN 용액에 다량 첨가하고 있다. 최근에는 제조회사마다 serine, tyrosine, glutamic acid, aspartic acid등의 함량을 달리하여 첨가하고 있는 실정이다. 하지만 taurine을 첨가한 solution은 거의 드물다.

1) Glutamine

glutamine 은 비 필수 아미노산으로 최근 들어 많은 관심을 갖게 되었다. 스트레스를 받는 동안 신체에서 충분하게 glutamine이 합성되지 못하기 때문에 많은 연구자들이 glutamine을 상황에 따라서 필수 아미노산으로 해야한다는 주장이 나오고 있다⁸⁾⁹⁾. trauma, 패혈증, 외과수술이나 골수이식, 강도 높은 화학요법이나 방사선 요법 등의 이화 상태에서 혈장 glutamine이 감소된다¹⁰⁾¹¹⁾. 이러한 상황 하에서 glutamine의 감소는 면역세포의 증식력을 떨어뜨리기 때문에 면역기능의 손상을 가져온다¹²⁾¹³⁾. glutamine은 소화관의 점막세포와 간세포, 임파구등의 호흡기관의 에너지원이다¹⁴⁾¹⁵⁾. glutamine은 위장관 뿐아니라 신장에서 암모니아로 되는 가장 중요한 기질 중의 하나이고 산-염기 항상성을 조절해 주는 중요한 역할을 한다¹⁶⁾. 또한 glutamine은 purine, pyrimidine과 항산화제인 glutathion과 같은 nucleotides의 전구체로서의 기능과 신세뇨관의 대사 물질로서 작용한다¹⁷⁾. 이화 시에 혈장 glutamine level은 요구량의 증가에 비해 불충분하다.

스트레스를 받는 이화 상태의 환자는 항상성을 유지하기 위하여 근육 질소동원 요구량이 증가 되도록¹⁸⁾¹⁹⁾ 면역계가 조절이 된다²⁰⁾. 많은 연구에 따르면 환자의 극심한 스트레스 하에서 glutamine의 소비가 glutamine의 합성을 증가하기 때문에 glutamine store의 고갈이 일어난다²¹⁾²²⁾. 현재 이화상태에 있는 환자들을 위한 영양지원을 위해 많은 종류의 다양한 아미노산함량 변화를 시도하여 많은 발전이 있었지만 glutamine을 보강한 영양지원이 전망있는 solution으로 등장하고 있다. 경장영양법 / 피장영양법에서 glutamine 보강 치료를 통하여 질소 economy가 좋아졌고 박테리아 감염율을 감소시켰고 박테리아의 translocation 위험을 감소시켰으며 병원 입원 기간의 단축도 예상되어진다²³⁾. 임상 연구들 중 세포 외의 낮은 glutamine과 직접적 상관이 있는 임상적 결과를 통하여 이화 상태에 있는 환자들에게 glutamine은 필수 아미노산으로 될 것이 확실시되고 있다.

2) Branched chain amino acids

장기간의 침상환자는 근육을 사용하지 않으므로 근 위축이 일어나고 근육 단백질의 이화작용의 증가로 골 무기질 감소는 물론 단백질의 부 질소평형과 대사적 합병증을 겪게 되기 때문에 이전의 연구에 따르면²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾ 고농도의 측쇄아미노산 비위장관 (TPN)영양 치료는 단백질 이화를 억제시키고 질소 보유와 단백질 합성을 촉진시키고 근육소모의 지표인 소변 중의 3-methylhistidine 배설량을 감소시켰다²⁾.

3) Taurine

장기간의 TPN을 사용한 환자들에서 혈장, 혈소관 소변에서 taurine level이 감소하는 것으로 보고되고 있고²⁷⁾²⁸⁾ taurine이 부족한 TPN을 사용한 영아와 소아에서 망막 이상이 보고 되어²⁸⁾ TPN의 taurine 첨가의 중요성이 부각되고 있다.

III. 결 론

Bed rest는 근 골격계의 위축으로 단백질 손실이 일어나 부의 질소평형을 일으킨다. Bed rest로 인해서 35~40%의 단백질 손실이 일어나는 것은 피할 수 없고 거기에서 개개의 환자의 감염 또는 질병에 저항하기 위해 단백질의 고갈은 더욱 심해진다. 환자의 질병에 따라 혈중과 뇨중의 다양한 아미노산 변화가 일어나는데, 기본적으로 환자가 스트레스 하에서는 혈장의 glutamine level이 떨어지기 때문에 glutamine보강이 필요하다. TPN의 합병증으로 기계적 합병증은 기흉, 혈흉, 혈중, 색전증, 정맥천공, 횡경막·신경이나 흉관의 손상 등이고 대사적 합병증은 고혈당, 저혈당, 간기능저하, 호

흡부전 등 이외에 여러 합병증들이 있다. 이러한 합병증 시 아미노산의 변화는 증상에 따라 달라지는데, 예를 들어 뇌졸중 환자에서는 혈청과 뇌 척수액에서 glycine, valine, leucine, tyrosine, ornithine, lysine과 histidine이 상승하였다가 회복기에 들어서면 이들 아미노산이 감소된다. 그래서 이들 아미노산은 blood-brain barrier의 정상화가 되었는지를 알아보는 지표가 된다²⁹⁾.

환자의 질환에 따른 모니터링과 임상 연구를 통하여 질환에 따른 이상적이 TPN 제제 개발 연구가 계속 이루어져야 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) **Zaloga GP, Roberts P.** Permissive underfeeding. *New Horiz.* 21:257-263,1994.
- 2) **Xue CY, Wang WQ, Li XY, Li SL, Cui BY, Zhang XL.** Effects of branched-chain amino acids (BCAA) on protein metabolism in bedridden and tube-feeding patients. *Acta Nutrimenta Sinica.* 17(3): 313-316,1995.
- 3) **Mullen, JL.** Consequence of malnutrition in the surgical patients. *Surg Clin North Am.* 61(3):465-487,1981.
- 4) **Reinhardt GF, Myscofski JW, Wilkens DB, Dobrin PB, Mangan JE Jr, Stannard RT.** Incidence and mortality of hypoalbuminemic patients in hospitalized veterans. *JPEN.* 4(4):357-359,1980.
- 5) 양웅석. Guidelines of Total Parenteral Nutrition. pp 35-46, 고려의학, 2000.
- 6) 김을상 외 공저. 임상영양학 pp 52-76, 수학사, 1999.
- 7) **Askanazi J, Elwyn DH, Kinney JM, Gump FE, Michelsen CB, Stinchfield FE, Furst P, Vinnars E, Bergstrom J.** Muscle and plasma amino acids after injury: the role of inactivity. *Ann Surg.* 188(6): 797-803,1978.
- 8) **Lacey JM, Wilmore DW.** Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev.* 48(8):297-309,1990.
- 9) **Boelens PG, Nijveldt RJ, Houdijk AP, Meijer S, van Leeuwen PA.** Glutamine Alimentation in Catabolic State *J. Nutr.* 131:2569S-2577S,2001.
- 10) **Coghlin Dickson TM, Wong RM, offrin RS, Shizuru JA, Johnston LJ, Hu WW, Blume KG, Stockerl-Goldstein KE.** Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *JPEN.* 24(2):61-66,2000.
- 11) **van Acker BA, Hulsewe KW, Wagenmakers AJ, von Meyenfeldt MF, Soeters PB.** Response of glutamine metabolism to glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 72(3):790-795,2000.
- 12) **Newsholme P, Gordon S, Newsholme EA.** Rates of utilization and fates of glucose, glutamine, pyruvate, fatty acids and ketone bodies by mouse macrophages. *Biochem J.* 242(3):631-636,1987.
- 13) **Newsholme P.** Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *J Nutr.* 131(9 Suppl):2515S-2522S; discussion 2523S-2524S,2001.
- 14) **Elia M, Folmer P, Schlatmann A, Goren A, Austin S.** Amino acid metabolism in muscle and in the whole body of man before and after ingestion of a single mixed meal. *Am J Clin Nutr.* 49(6):1203-1210,1989.
- 15) **Yoshida S, Leskiw MJ, Schluter MD, Bush KT, Nagele RG, Lanza-Jacoby S, Stein TP.** Effect of total parenteral nutrition, systemic sepsis, and glutamine on gut mucosa in rats. *Am J Physiol.* 263(2 Pt 1):E368-373,1992.

- 16) **Halperin ML, Ethier JH, Kamel KS.** The excretion of ammonium ions and acid base balance. *Clin Biochem.* 23(3):185-188,1990.
- 17) **Cao Y, Feng Z, Hoos A, Klimberg VS.** Glutamine enhances gut glutathione production. *JPEN.* 22(4): 224-227,1998.
- 18) **Rennie, MJ.** Muscle protein turnover and the wasting due to injury and disease. *Br Med Bull.* 41:257-264,1985.
- 19) **Ardawi, M. S.** (1988) Skeletal muscle glutamine production in thermally injured rats. *Clin Sci. (Colch)* 74:165-172,1988.
- 20) **Newsholme EA, Newsholme P, Curi R.** The role of the citric acid cycle in cells of the immune system and its importance in sepsis, trauma and burns. *Biochem Soc Symp.* 54:145-162,1987.
- 21) **Lacey JM, Wilmore DW.** Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev.* 48(8):297-309,1990.
- 22) **Stehle P, Zander J, Mertes N, Albers S, Puchstein C, Lawin P, Furst P.** Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *Lancet.* 1:231-233,1989.
- 23) **Furst P, Stehle P.** Glutamine supplemented nutrition in clinical practice-use of glutamine-containing dipeptides. *Infusionsther Transfusionsmed.* 22(5):317-324,1995.
- 24) **Cerra FB, Upson D, Angelico R, Wiles C 3rd, Lyons J, Faulkenbach L, Paysinger J.** Branched chains support postoperative protein synthesis. *Surgery.* 92(2):192-199,1982.
- 25) **Young VR, Havenberg LN, Bilmazes C, Munro HN.** Potential use of 3-methylhistidine excretion as an index of progressive reduction in muscle protein catabolism during starvation. *Metabolism.* 23(2): 1429-1436,1973.
- 26) **Buse MG.** In vivo effects of branched chain amino acids on muscle protein synthesis in fasted rats. *Horm Metab Res.* 13(9):502-505,1981.
- 27) **Gaull GE, Rassin DK, Raiha NCR, Heinonen K.** Milk protein quantity and quality in low-birth-weight infants. III. Effects on sulfur amino acids in plasma and urine. *J Pediatr.* 90:348-355,1977.
- 28) **Geggel HS, Ament ME, Heckenlively JR, Martin DA, Kopple JD.** Nutritional requirement for taurine in patients receiving long-term parenteral nutrition. *N Engl J Med.* 312:142-146,1985.
- 29) **Schnecker K, Rausch WD, Bruck J, Riederer P.** Metabolic changes in ischemic brain infarct. *Wien Klin Wochenschr.* 99(16):572-577,1987.