

총정맥영양(TPN)과 관련된 미량원소의 결핍

서울대학교 의과대학 소아과학교실

이 정 화

Trace Element Deficiency in Children Receiving Total Parenteral Nutrition (TPN)

Jung Hwa Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Trace elements compose a very small portion of the body, however they have a variety of essential functions. Various diseases are caused by trace element deficiencies, and sometimes they can be fatal. Long-term TPN is a risk factor of trace element deficiency, and trace elements need to be checked regularly while receiving TPN. It is important to provide sufficient requirements of trace elements regarding the clinical features and the problems of trace element excess or deficiency. Moreover extensive studies to establish the efficiency of examining human hair and nails, recent method to determine the trace elements, are required. [Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 11(Suppl 1): 117~126]

Key Words: Trace element deficiency, Total parenteral nutrition (TPN)

서 론

미량원소는 우리 몸 전체 무게의 0.01% 이하를 차지하는 요소로서 신체의 구성 성분 중 매우 작은 부분을 차지하고 있다. 하지만 이들의 기능은 다양하여 우리 몸의 대사와 면역작용 등에 매우 중요하며 건강을 유지하는데 필수적인 요소로 알려지고 있다. 특히 최근에는 미량원소의 대사 작용, 기능과 건강에 미치는 영향 등이 밝혀지면서 이들의 필요성에 대한 관심이 더욱 높아지고 있다. 미량원소의 결핍은 선진국 등 영양 공급이 충분히 이루어지는 환경에서는 흔히 나타나지는 않는다. 즉, 정상적인 소아에서는 일상적인 식사를 통해 적절한 미량원소가 공급될 수 있다. 그러나 개발도상국

등 영양분을 충분하게 공급받을 수 없는 환경에 있거나 지속적으로 정맥영양으로 영양분을 공급받아야만 하는 질환을 가진 경우에는 드물지 않게 발생한다. 특히 소아는 성장에 필요한 미량원소의 체내 요구량이 성인보다 더 많으며, 흡수장애를 유발하는 소화기 질환이 더 많이 발생할 수 있으므로 미량원소 결핍에 더욱 취약하다. 또한, 소아기에 어떤 특정한 미량원소(철, 요오드 등)의 결핍이 발생하게 되면 몇 가지 장기(특히, 뇌)에 영구적인 손상을 줄 수 있는 것이 보고되고 있어 중요성이 더욱 크다¹⁾.

흡수 장애, 짧은 창자 증후군, 심한 만성 장 질환, 만성 가성 장 폐쇄 등 장관의 영구적인 기능 상실을 보이는 환아는 지속적인 총정맥영양으로만 생명을 유지할 수 있으며 이런 환자들에게는 단백질, 탄수화물, 지방,

전해질, 비타민뿐만 아니라 미량원소도 적절하게 공급되어야 한다. 정맥 영양에 대한 가이드라인은 1979년도 Advisory Group of the American Medical Association에서 처음으로 공시되었고 그 이후 꾸준히 수정, 보완되고 있다. 이 가이드라인에서는 소아의 정상적인 성장뿐만 아니라 질병으로 인해 발생하는 소실량 등을 고려한 미량원소의 필요량에 대해서도 함께 제시되고 있다²⁾.

이 글에서는 지속적인 총정맥영양을 하고 있는 소아에서 발생할 수 있는 각 미량원소의 결핍 증상과 필요성 및 제시되고 있는 하루 권장량에 대해 기술하고자 한다.

본 론

1. 아연(Zinc)

아연은 에너지, 단백질, 탄수화물, 지방, 핵산의 대사에 모두 관여하고, 조직의 유착에 필수적인 미량원소이며, 200개 이상의 효소 성분의 없어서는 안 될 보조인자로 작용한다. 이것은 세포의 분열과 성장, 대사, 상처의 치유, 면역, 생식, 시각, 미각, 인지·행동 등에 중요한 역할을 한다. 또한 염색체의 복제와 유전정보 해독을 조절하는 작용을 한다. 아연을 필요로 하는 효소로는 DNA-, RNA- polymerases, carbonic anhydrase, carboxypeptidase, alkaline phosphatase 등이 있다. Zinc finger 라고 하는 손가락 모양의 구조는 zinc chelation center에 histidine과 cysteine 잔기를 포함하고 있는 구조를 가진 단백질로, 피부를 포함한 모든 조직을 형성하고 유지하게 하며 안정화 시킨다^{2~5)}.

혈청 내 아연은 여러 단백질에 의해 운반되는데, 70~80%는 알부민, 20%는 α 2-macroglobulin, 1~3%는 아미노산과 결합되어 있다. 아미노산과 결합된 형태는 매우 중요한 생리적 역할을 하는데, 아연이 histidine, threonine, lysine과 같은 아미노산과 결합하게 되면 신장의 여과 능력이 증가하게 되어 소변을 통한 배설이 증가된다²⁾.

아연의 결핍은 아연의 공급 부족, 동화작용과 관련된 이용량의 증가, 소변이나 대변을 통한 소실의 증가로 발생하는 것으로 설명되고 있다. 정맥영양을 공급 받아 온 환자에서 아연이 정맥영양 제제에 포함되어 있지 않은 경우 아연의 결핍은 흔히 발생한다. 아연이 포함되

어 있다 하더라도 정맥영양 제제에 들어있는 아미노산이 아연과 결합하여 소변으로의 배설을 증가시킨다. 또한 정맥영양이 필요한 흡수 장애나 전신적 영양 부족과 같은 질환을 앓고 있는 환자에서 정맥 영양을 시작하기 전부터 이미 아연 결핍증의 빈도가 높게 나타난다. 특히, 장관 내 아연의 분비가 많기 때문에 크론병, 궤양성 대장염, 만성 설사, 공회장에 장루를 가진 환자들에서 아연 결핍증이 발생한 사례들이 보고되고 있다^{6,7)}.

아연의 결핍 증상은 장관 내 아연의 흡수에 유전적 결함이 생겨 발생하는 질병인 장병성선단피부염(acrodermatitis enteropathica)과 유사한 피부 병변을 나타낸다. 이 피부 병변은 총정맥영양시 나타나는 아연 결핍증의 매우 특이적인 증상으로 홍반성 인설(Erythematous scaly plaques), 습진성(eczematous) 혹은 수포성(vesiculobullous) 병변 등이 비순구, 음낭 등의 회음 부위, 신전 부위에 주로 나타난다. 이런 피부 병변에는 곰팡이나 세균 등의 중복 감염이 잘 발생할 수 있다. 손발톱이상증(onychodystrophy), 손발톱박리증(onycholysis), 손발톱주위염(paronychia) 등이 손발톱 주위의 병변으로 나타나며 설염, 구각미란증(perleche), 안검염(blepharitis), 결막염(conjunctivitis), 눈부심(photophobia) 등 구강과 안구의 증상과 탈모가 나타난다. 소화기계 증상으로 구역, 설사, 신경정신학적 증상으로 정신력의 저하, 감정 둔마, 미각 감소, 수면의 감소 등이 나타날 수 있다. 또한 성장 부진, 면역 기능의 이상, 상처 치유의 이상, 생식선 기능 저하증, 사춘기의 지연 등도 발생하게 된다^{1~9)}. 한 보고에서는 아연이 제외된 정맥 영양을 6개월 이상 공급받은 환자에서 피부 병변, 탈모, 설염, 구순염 등의 증상이 먼저 나타나고 설사와 정신력의 저하 등은 3~6주 후에 나타났다고 하였다¹⁰⁾. 또 다른 실험적 논문에서는 아연이 결핍 되었을 때 미각저하증, 야맹증이 피부 병변 보다 먼저 나타났으며, 고암모니아혈증으로 인해 산-염기 장애나 간장애에 의한 뇌병증 등이 악화될 수 있다고 제시하였다¹¹⁾.

아연 결핍 환자에서 흉선 무형성증과 세포성 면역의 기능 손상으로 인해 감염에 더 취약한 것으로 보고되었다. 흉선에서 분비되는 thymulin 호르몬은 아연 결핍시에 감소하며, 이것은 장병성선단피부염, 신증후군, T 세포 기능저하 등의 질환을 증가시키는 데 중요한 역할을 하는 것으로 제시되었다. 총정맥영양을 하는 환자에

서도 아연이 부적절한 양으로 공급되면 림프구 감소증, T세포의 반응성 저하 등의 면역기능의 결핍을 낳게 된다.

아연은 비교적 독성이 없는 미량 원소로 장기간 정맥 영양을 했던 소아에서 독성이 발생한 보고는 없다. 한 연구에서 필요량의 50배 이상의 아연이 과도하게 공급되어 경한 체장염과 고아밀라아제 혈증이 발생한 사례를 보고하였다¹²⁾.

이처럼 아연 결핍증은 흔히 발생할 수 있으며 인체에 여러 가지 문제를 일으키므로 특히, 총정맥영양을 하는 소아에서 연속적인 아연의 상태를 확인하여 그에 따른 아연 농도의 변화 상태를 감시하는 것이 중요하다. 그러나 몸 안의 아연의 상태를 정확하게 평가할 수 있는 임상적 검사 방법은 없다. 혈청 알부민 농도가 낮거나 감염, 패혈증 등이 있는 경우, 혈장 아연 농도가 낮게 측정될 수 있으며 스트레스, 외상 등에 의해서도 수치가 변동될 수 있어 혈장 검사로 아연의 상태를 해석하기에는 제한점이 있다. 즉, 혈장의 아연이 조직이나 몸 전체에 저장되어 있는 아연의 양을 반영하지는 않는다. 여러 문헌들에서 보면 몸 안의 아연의 상태를 확인하는 지표로 혈청과 소변 내 아연의 농도를 이용해 왔으나, 이것은 단지 최근 아연의 섭취량만 반영된 것이다. 그러므로 신체 내 아연의 상태를 파악하는데 혈장이나 소변을 통한 검사는 추천되지 않고 있으며, 임상적 증상을 인식하는 것이 아연 결핍증을 진단하는데 더 중요하다고 하겠다^{2,6,7,9)}. 최근에는 손톱이나 모발 등을 통해 조직 내 아연의 농도를 측정함으로써 신체 내 아연의 상태를 파악하는 시도가 이루어지고 있으나 아직 정확한 기준이 확립되어 있지 않아 대규모의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

아연은 단기간 정맥영양을 하고 있는 환자에서도 필수적으로 공급해야 하는 유일한 미량원소로 그 필요량을 잘 숙지해야 한다. 미숙아는 성장 속도가 빠르기 때문에 만삭아에 비해 아연의 필요량이 더 많아 하루 체중 kg 당 450~500 µg을 공급할 것을 권장하고 있다. 미량원소 공급을 위해 만들어져 있는 제제는 이 정도의 양을 충족하기에 충분하지 않기 때문에 정맥영양에 의존하고 있는 미숙아에서는 보충이 더 필요하다. 미숙아 뿐만 아니라 설사나 장루 등 위장관을 통해 혹은 심한 피부 질환 등 기질을 통해 아연이 다량 소실되거나, 과도하게 대사 작용이 일어나는 상태일 때에도 아연은 추

가적으로 보충해 주어야 한다. 또한 histidine, cysteine 등의 아미노산에 의해 소변을 통한 아연의 배출이 증가되는 경우도 고려해야 한다. 아연의 하루 필요량은 미숙아에서 체중 kg 당 450~500 µg, 3개월 미만의 영아에서 체중 kg 당 250 µg, 3개월 이상의 영아에서 체중 kg 당 100 µg, 소아는 체중 kg 당 50 µg이 추천되고 있으며 소아에서 공급할 수 있는 하루 최대량은 5 mg 이다. 현재 사용되고 있는 유효한 아연 제제는 아연 단일제제 (ZnSO₄)와 여러 미량원소가 함께 들어 있는 복합제제 (Furtman[®])가 있으며, 복합 제제내의 양이 필요량에 못 미치는 경우 단일 제제를 통해 추가로 공급해야 한다³⁾.

2. 셀레늄(Selenium)

셀레늄은 중요한 필수 미량원소로 잘 알려져 있으며 인체의 두 가지 중요한 대사에 관여한다. 셀레늄은 활성화된 glutathione peroxidase (GSHPx)의 필수 구성 성분을 이루어 산화성 조직 손상에 대항하는 항산화제로 작용한다. Glutathione peroxidase는 peroxide를 파괴하는 효소로 4개 [세포 내(적혈구), 혈장, 위장관, phospholipid-hydroperoxide]의 다른 장기에 다른 형태로 존재한다⁶⁾.

셀레늄의 또 하나의 기능은 말초혈액의 갑상선 호르몬의 탈요오드화 효소 체계인 1,3형 iodothyronine deiodinase의 활성화 부위에 관여하는 것이다. 이것은 비활성화 형태의 갑상선 호르몬을 활성화된 형태로 전환시키는 것으로 셀레늄의 중요한 역할이 된다. 이러한 갑상선 호르몬 조절기능을 통해 소아의 정상적인 성장과 발달에 기여한다^{9,13)}.

최근에는 이 외에도 셀레늄이 암의 발병이나 감염, 면역 등에 긍정적 영향을 주는 것에 대해 여러 연구와 보고가 진행되고 있다.

대부분의 셀레늄은 십이지장에서 흡수되며, 흡수된 셀레늄은 간에서 selenocysteine으로 전환되어 glutathione peroxidase와 같은 selenoprotein 합성에 사용된다. 혈중 셀레늄은 주요 운반체인 selenoprotein P를 통해 각 조직으로 이동하게 된다. 전체 셀레늄의 40~50%는 골격의 근육에 분포되어 있으며, 신장을 통해 80~90%가 배설된다¹³⁾.

장기간 총정맥영양을 하는 환자에서 셀레늄 결핍증은 흔히 발생하며 소아와 성인의 사례가 지속적으로 보고되고 있다. 저장량이 상대적으로 적은 미숙아나 영아

가 셀레늄을 공급받지 못하는 경우나 전신 질환, 수술에 의해 생기는 다양한 대사성 스트레스가 많은 환자에서 셀레늄 결핍증의 위험성은 더 높다³⁾. 셀레늄의 결핍은 심장 근육의 질병, 골격의 비특이적 근육병, 거대 적혈구증, 손톱 바닥(nail bed)의 이상, 가성 색소 결핍증 등의 전신적 증상으로 나타날 수 있다. 특히, 셀레늄 결핍증이 있는 영아에서 성장 지연, 탈모, 머리카락의 탈색과 비틀림의 증상들이 나타날 수 있다. 탈색과 함께 나타나는 탈모는 셀레늄 결핍의 특징적인 초기 증상으로 매우 중요한 임상 소견이다^{2,6,7)}. 환경적인 영향에 의해 심한 셀레늄 결핍증을 있는 소아에서 Keshan 병이라고 하여 부정맥과 심근병 등의 심한 임상 증상이 나타난 사례가 보고되었다¹⁴⁾. 또한 장기간 정맥 영양을 하던 소아에서도 비슷한 증상이 나타난 보고들이 있었다^{15,16)}. 그러나 셀레늄의 결핍으로 신생아의 갑상선 기능 저하증이 발생하는 것은 아니라고 보고되기도 하였다⁹⁾.

미숙아에서 생후 1일째 발생하는 산화성 조직의 손상은 오랜 기간 후에 발생하는 합병증(기관지폐이형성증, 미숙아 망막증 등)의 중요한 인자이다. 이런 산화성 질환의 발생에 미숙아의 낮은 셀레늄 농도가 영향을 준 것으로 알려지고 있다^{3,13)}. 그 외에도 호흡기 질환의 증가, 지발형 패혈증, 신경관 결손증 등이 낮은 셀레늄 농도와 관련있다는 보고가 있다¹⁷⁾.

몇몇 저자들은 셀레늄 독성의 위험성 때문에 고용량의 셀레늄을 공급하는 데는 주의가 필요하다고 권고하고 있지만 셀레늄의 독성은 임상적으로 잘 발생하지 않는다. 독성 증상으로는 피부염, 탈모와 손톱의 소실, 두통, 구역, 피로, 호흡시 마늘 냄새, 말초 신경염 등이 있다^{3,6,7,9)}. 소아에서 셀레늄 독성이 발생된 사례에 대한 보고는 아직 없다³⁾.

신체 내 셀레늄의 상태를 잘 표현하는 유용한 지표로는 조직의 셀레늄 농도와 glutathione peroxidase의 활성도가 있다. 적혈구와 혈소판의 glutathione peroxidase의 활성도는 정맥영양을 하는 환자에서 매우 예민한 검사로 알려져 있으며, 셀레늄 결핍을 확인하기 위해서 혈장, 적혈구, 손톱과 머리카락 등의 셀레늄 농도와 셀레늄 의존 효소 glutathione peroxidase를 검사하는 것이 권장되고 있다^{2,3,6,7,9,13)}. 또한 최근 들어 아연과 마찬가지로 손톱이나 모발 등을 통해 신체 내 셀레늄의 상태를

확인하여 임상적으로 적용해 보는 시도가 이루어지고 있다.

영아와 소아에서 셀레늄의 하루 권장량은 체중 kg당 2 μ g이다. 미숙아 특히, 극소저출생 체중아는 권장량의 양의 두 배가 필요한 것으로 최근 보고되고 있다. 독성에 의한 임상적 위험성은 매우 적으며 오히려 결핍에 의해 치명적인 결과가 나타날 수 있다. 여러 연구들을 통해 셀레늄의 신체에 미치는 긍정적인 영향이 보고되면서 최근 셀레늄의 효과에 대한 관심이 높아지고 있으며, 셀레늄의 투여가 권장되고 있다³⁾. 국내에서 임상적으로 사용할 수 있는 셀레늄 제제는 sodium selenite 형태로 경구 혹은 정맥을 통해 공급할 수 있다.

3. 구리(Copper)

구리는 신체 대사에 필요한 산화 효소인 cytochrome oxidase, superoxide dismutase (SOD), monoamine oxidase, lysyl oxidase 등의 중요한 구성 요소이다^{2,3)}. 각 효소의 기능을 살펴보면, cytochrome oxidase는 산화성 인산화의 중심적인 역할을 하며, superoxide dismutase는 아연과 연관되어 항산화작용 및 항염증 작용을 하고, lysyl oxidase는 콜라겐의 교차결합을 도와주며, tyrosinase는 피부의 색소 침착에 관여한다²⁾.

장기간 정맥 영양을 하는 환자에서 구리 결핍증은 자주 보고되고 있다. 특히, 태아의 구리 저장이 임신 3기에 일어나기 때문에 미숙아는 구리 결핍증의 위험이 더 높다⁹⁾. 구리가 포함되지 않은 정맥영양을 지속적으로 하게 되면 혈장 내 구리 농도와 ceruloplasmin 농도는 급격하게 떨어지게 되고 5~8개월 정도 지속되면 임상적으로 명백하게 결핍 증상이 생기게 된다. 구리결핍이 생기게 되면 세포뿐만 아니라 골수에도 손상을 미치게 되어 조혈모세포의 증식과 분화가 감소하고 세포 청소율은 증가하게 된다. 그러므로 호중구감소증, 철분 치료에도 반응하지 않는 저색소성 소구성(hypochromic microcytic) 빈혈이 초기 증상으로 나타나게 된다. 심한 만성적 구리 결핍 상태가 되면 탈색소증, 머리카락의 꼬임과 탈색, 혈관의 변성, 골격의 이상, 골감소증 등이 나타날 수 있고, 그 외에도 저체온증, 근육긴장저하증, 신경계 이상 등이 발생할 수 있다^{2,6,7,18,19)}. 총정맥영양을 하고 있던 영아에서 골다공증 등으로 인한 골격의 이상, 뼈 성장의 지연 등의 증상이 보고되기도 하였다²⁰⁾.

정맥으로 공급된 구리는 80%에서 담즙으로, 20%는 소변으로 배출된다. 그러므로 담즙 정체를 나타내는 간 질환을 가진 환자에서는 오히려 구리 독성이 발생할 수 있어 정맥영양을 할 때 매우 주의해야 한다. 몸 안에 구리가 쌓이게 되면 진행성 근무력증, 근육긴장이상증 등의 증상이 나타날 수 있다^{2,3,7,9,19}).

몸 안의 구리 상태를 확인 할 수 있는 방법으로는 구리가 포함된 효소뿐 만 아니라 혈장과 세포의 구리 농도를 측정하는 것이다. 특히, 혈액 검사에서는 혈장의 구리 농도와 구리 수송 단백질로 알려져 있는 ceruloplasmin의 농도가 몸 안의 구리 상태의 지표가 되므로 정맥영양을 하는 동안 정기적인 검사가 필요하다. 적혈구 안에 있는 superoxide dismutase 활성도는 신체 내 구리 상태를 나타내는 다른 지표로서 혈장 구리 농도나 ceruloplasmin 농도보다 구리 결핍증을 나타내는데 더 예민한 것으로 알려져 있다. 또 다른 지표로는 중성구수, platelet cytochrome c oxidase 활성도, 혈소판 내 구리 농도 등이 있다^{2,3,6,7,9,19}).

총정맥영양을 하고 있는 영아와 소아에서 구리의 하루 권장량은 체중 kg 당 20 μ g이다. 심한 설사나 누공, 장루 등을 통해 구리의 과도한 유출이 있는 환자에서는 고농도의 구리가 필요하며 담즙 배액관을 가지고 있는 환자에서는 10~15 μ g 정도의 구리를 더 추가해서 공급해야 한다고 제시되고 있다. 화상을 입은 소아에서 혈장 구리와 ceruloplasmin의 농도는 항상 떨어져 있기 때문에 구리 결핍증을 예방하기 위해서는 하루에 체중 kg 당 20 μ g 이상의 구리를 정맥 영양을 통해 보충해 주어야 한다^{2,3,7,9}).

4. 철(iron)

철은 신체 내에서 산소를 혈액과 근육으로 이동시키는 중요한 역할을 한다. 철은 반 이상이 헤모글로빈에 존재하며, 페리틴, 마이오글로빈, 트랜스페린, 락토페린, 헤모시데린과 같이 철과 결합하는 단백질에 30% 이상 존재한다. 나머지는 사이토크롬, 백혈구의 myeloperoxidase 등과 같은 다양한 효소에 존재한다. 또한 우리 몸에는 골수의 망상내피(reticuloendothelial) 조직, 비장, 간 등과 같은 거대한 철 저장소가 존재한다. 조직에 존재하는 철은 재순환하면서 배출을 최소화하며 철의 결핍은 매우 서서히 진행된다. 그러므로 정상적인 철의

회전이 이루어지는 상태에서 철의 공급은 필수적이지 않다^{2,3}).

총정맥영양 시 철의 정규적인 공급의 필요성에 대해서는 아직 논란이 되고 있다. 높은 감염의 위험성 때문에 저출생 체중아에서는 더 중요한 쟁점이 되고 있다. 그러나 극소 저출생 체중아에서는 저장되어 있는 철의 양은 적으며 성장속도가 매우 빠르고 조혈작용을 할 때 철의 요구량이 더욱 많아지고, 반복적인 수혈 시 주의를 요하기 때문에 철의 공급은 긍정적으로 논의되고 있다³).

장기간 정맥영양을 하는 소아에서 철의 결핍은 흔히 발생한다. 이것은 정맥영양 자체 때문이 아니라 정맥영양을 필요로 하는 질환 때문에 발생한다. 그러므로 철의 공급 없이 장기간 정맥영양을 하게 되면 철 결핍, 철 결핍성 빈혈이 발생하게 된다. 그러나 철 결핍 이외에도 만성 질환, 아연결핍증, 비타민 E 결핍증, 용혈 등에 의해서도 빈혈이 발생할 수 있기 때문에 정맥영양 시 빈혈을 발생시킬 수 있는 다른 원인들도 조사해야 한다. 대변, 소변, 구토를 통한 만성 혈액의 소실이 있는 경우 철 결핍이 발생할 수 있으며 이때에는 소실된 양을 교정해 주어야 한다. 철의 결핍으로 저색소성 소구성 빈혈, 집중력, 운동 능력의 감소, 학습 장애 등이 나타나게 된다. 그러나 3주 이하 단기간 정맥 영양을 하는 소아에서 철의 공급은 꼭 필요한 것은 아니다.

철의 상태를 평가하는 데는 ferritin, free erythrocyte protoporphyrin, zinc protoporphyrin, transferrin saturation, transferrin receptors, 철 결합능, 혈색소, 헤마토크릿 등 여러 가지 유용한 지표들이 있다. 혈색소와 헤마토크릿은 이용하기 쉬우나 철 결핍이 심해져야 이상 소견을 나타낸다. Ferritin은 철 결핍을 가장 먼저 나타내는 지표로 간에서의 철의 저장량을 반영하지만 급성 염증기(acute phase reactant)를 반영하는 지표이기도 하므로 결과 해석에 주의해야 한다. 프로토포포르핀 수치의 변화는 조혈작용의 초기 변화를 반영한다. 총정맥영양을 받는 소아에서는 이 모든 지표들을 종합하여 철의 상태를 해석하는 것이 추천되고 있다.

철을 정맥으로 공급하는 것에 대해서는 논란이 제기되고 있다. 그 중 가장 큰 문제로 제시 되는 것이 철의 과도한 공급이다. 신체 내 철은 위장관의 흡수되는 정도에 따라 항상성이 유지되고 조절되는데, 정맥으로 철

을 공급하게 되면 그 기전을 사용하지 못하기 때문에 철의 과부하가 발생할 수 있다. 장기간 정맥영양을 공급받은 소아에서 철의 과다한 축적이 발생된 경험이 보고되어, 혈청 ferritin이 매우 상승하였고(>800 $\mu\text{g/ml}$) 철의 축적이 간세포와 Kupffer 세포에서 가장 현저하게 나타났다는 것을 제시하였다²¹⁾. 또한 철의 과부하는 면역체계의 변화를 주고, 철을 필요로 하는 병원체에 의한 감염의 위험률을 높일 수 있다고 보고하고 있다²²⁾. 그러나 아직 그 주장에 대한 근거는 많지 않은 상태이며 또 다른 보고들은 철 결핍이 몇 가지 면역반응의 감소를 초래한다고 주장하고 있다²³⁾.

정맥으로 철을 공급할 때 약제에 의한 알레르기 반응이 문제가 될 수 있다. 이것은 2~5% 정도에서 발생하며, 두 가지의 기전으로 발생한다고 보고되고 있다. 그 하나는 이미 생성되어 있던 dextran 항체가 IgE를 매개하여 1형 아나필락시스 반응으로 나타나는 것이다. 또 하나의 다른 기전은 1형 anaphylactoid 반응으로 트랜스페린의 일시적으로 과부하와 특이 IgG 항체에 의해 활성화된 면역 복합체에 의해 발생하는 것이다. 증상은 호흡곤란, 천명, 저혈압, 구역, 구토, 복통, 관절통, 근육통 등이 있으며 대부분은 경미하고 스스로 치유되는 경과를 거치게 된다. 이전에 알레르기 반응을 경험했던 환자들은 철 투여 전에 methylprednisolone, diphenhydramine, ephedrine 등의 전 처치로 철을 안전하게 정맥 투여할 수 있다³⁾. 몇몇 보고들에서 장기간 정맥 영양을 하는 소아를 대상으로 철분을 정맥으로 투여한 경험을 보고 하였는데 그로 인해 발생한 부작용은 거의 없었던 것을 제시하였다^{24~26)}.

또 하나의 문제점은 정맥으로 공급할 수 있는 적합한 철분 제제는 아직 확립되어 있지 않은 것이다. 철은 사용되고 있는 정맥 영양제제나 미량원소 제제에 포함되어 있지 않다. Iron dextran은 불안정성 때문에 지방 용액이나 all-in-one 복합 제제에 첨가시킬 수 없고, 아미노산과 포도당 제제와는 18시간 이상 함께 사용할 수 있다. Ferrous citrate는 18~24시간 주입하였을 때 침전물이 관찰되지 않은 것이 보고되었다³⁾. 최근에는 Iron sucrose 제제가 만성 염증성 장질환 소아에서 부작용 없이 사용되어 효과를 본 사례들이 보고되고 있으나 소아에서의 임상적 근거는 아직 부족한 상태이다^{27,28)}.

미숙아에서 추천되는 하루 철의 필요량은 체중 kg 당

200 μg 이며 이때 erythropoietin도 함께 공급해 주어야 한다. 3주 이상 오랜 기간 정맥 영양을 하는 만삭아, 영아, 소아의 철의 하루 권장량은 체중 kg 당 100 μg 이다. 총정맥영양을 받고 있는 영아와 소아에서 얼마나 빠른 시기에 정맥으로 철을 공급해야 하는 것인가 하는 것은 각자 가지고 있는 질환과 잠재적인 혈액의 소실 정도에 따라 달라진다. 장기간 정맥 영양을 하는 영아와 소아에서는 철의 결핍과 과부하가 모두 발생할 수 있으므로 정맥 영양을 하는 동안 혈중 철 및 ferritin 등의 지표를 정기적으로 점검하고 철의 상태를 면밀히 파악하여 공급량을 조절해야 한다³⁾.

5. 크롬(Chromium)

크롬은 탄수화물, 지방의 대사와 신경계 기능을 유지하는 데에 필요한 미량원소이다. 독성을 가진 5가 크롬과는 다르게, 3가 크롬은 내당력을 향상시키는데 필수적인 요소이다. 정상적으로는 우리 신체에서 순환하고 있는 크롬은 모두 3가이며 이것은 주로 혈중 트랜스페린과 결합하게 되며, 내당력의 중요한 인자(Glucose Tolerance Factor, Cr-nicotinic acid-amino acid complex)로 작용하여 인슐린의 활성도를 향상시키는 것으로 보고되고 있으나 확실한 기전은 아직 입증되지 않았다^{2,9,29)}. 그러나 오랜 기간 동안 크롬이 포함되지 않는 총정맥영양을 하던 환자에서 인슐린에도 반응을 하지 않는 내당력 부전이 발생하였고, 그들의 혈중, 모발 크롬 농도는 모두 저하되어 있는 것이 발견되었으며 2주간 크롬을 투여한 후 증상이 급격히 모두 소실되었던 증례들이 성인에서 몇 차례 보고된바 있다^{2,30~32)}. 그러나 총정맥영양을 하는 소아에서 크롬 결핍증을 보인 사례에 대한 보고는 아직 없다⁹⁾.

크롬의 결핍으로 나타날 수 있는 임상적 소견들은 당불내성, 유리 지방산의 증가, 고오스몰혈증, glucosuria, 탈수, 말초 신경병증, 뇌 병증, 질소 대사의 변화 등이 있다^{1~3,29)}.

3가 크롬은 정맥 영양에 사용되는 아미노산 제제를 조제할 때 미량 포함되기 때문에 단기간 정맥 영양을 하는 환자에게 꼭 공급해야 하는 것은 아니다. 오히려 장기간 정맥 영양을 하던 환자 중에 혈중 크롬의 수치가 증가되었다는 보고가 나오고 있다^{33~35)}. 3가 크롬은 세포막 투과성이 좋지 않기 때문에 핵산과의 상호작용

을 방해 하여 독성 효과를 나타내지 않게 한다는 가설이 제시되기도 하였으나³⁵⁾ 크롬의 혈장 내 수치가 증가하게 되면 철과 트랜스페린의 결합에 경쟁적으로 작용하여 철의 대사와 저장을 방해할 수 있는 것으로 알려졌다³⁶⁾. 그러므로 장기간 정맥 영양을 하는 환자에서 크롬의 혈장 농도를 주기적으로 확인하는 것이 필요하다^{2,3)}.

최근 제시된 보고에서는 지속적인 총정맥영양을 하는 영아와 소아에서 하루 권장량은 체중 kg 당 0.2 μg 이며 하루 최대 5 μg 을 넘지 않게 유지할 것을 제안하고 있다. 또한 정맥 영양 조제에 필요한 매우 미량의 크롬이 필요량을 만족시킨다면 더 추가적인 보충은 필요 없다는 것이 제시되고 있다³⁾.

6. 망간(Manganese)

망간은 모든 조직에 존재하는 필수 미량 원소로 정상적인 아미노산, 지방, 단백질 그리고 탄수화물 대사에 필수적이다. 망간은 oxidoreductases, transferases, hydro-lases, lyases, isomerases, ligases 등의 효소를 활성화 시키며, arginase, glutamine synthetase, phosphoenolpyruvate decarboxylase, Mn superoxide dismutase (Mn-SOD) 등의 구성 성분으로 작용한다. 즉, 망간은 여러 장기의 기능과 연관되어 있어 정상적인 면역기능, 혈액 내 포도당 조절, 세포내 에너지, 생식, 소화, 골의 성장, 자유 라디칼로부터의 방어 작용 등에 기여한다. 비타민 K와 함께 혈액의 응고 작용에도 관여하는 것으로 알려져 있다.

망간이 부족하게 되면 성장 부전뿐만 아니라 결합 조직, 연골, 골 형성의 결함, 내당능의 이상, 지방과 탄수화물 대사의 변화 등의 문제가 생기게 된다. 또한 피부염, 응고 인자의 감소, 손톱과 머리카락의 성장 감소, 머리카락 색의 변화 등이 망간의 결핍 증상으로 나타날 수 있다⁹⁾.

그러나 총정맥영양을 하는 환자에서 망간의 결핍이 발생한 예는 아직 보고되지 않았으며, 오히려 독성을 나타낸 환자에 대한 몇 가지의 보고들이 나오고 있다^{2,9,37)}. 보통 경구로 섭취된 망간은 소장의 효율적인 조절 기전에 의해 흡수되어 항상성을 유지하게 되는데 정맥을 통해 공급되면 이러한 기전이 작용하지 않아 망간의 과부하가 발생할 수 있다. 또한 망간은 공급되지 않더라도 정맥영양 제제로 쓰이는 용액에 포함되어 있어

결핍보다는 독성을 나타내는 이유가 된다. 망간은 98% 이상이 간에서 흡수되고 담즙을 통해 배출되기 때문에 담즙 정체나 폐쇄성 황달이 있는 경우 독성이 발생하게 되고 다른 장기에 침착 될 위험성이 매우 크기 때문에 이런 환자에서는 망간을 투여해서는 안 된다. 망간은 투여한 양과 기간에 비례하여 혈중 수치가 증가한다. 그러므로 총정맥영양을 장기간 하는 환자에서 망간의 과부하가 더 많이 발생할 수 있으며, 정맥 영양 관련 담즙 정체증과 간 기능 장애가 더 많이 나타날 수 있으므로 투여에 주의를 요한다. 망간에 의한 독성의 임상적 증상은 진행성 지속성의 신경학적 이상으로 파킨슨 병, 운동 감소증, 진전, 그리고 다양한 형태의 긴장 이상 등이 보고되고 있다^{2,9,38,39)}. 자기공명영상(MRI)을 통해 뇌의 기저핵, 시상, 뇌간, 소뇌에 나타난 이상으로 망간의 독성이 발견되어 망간의 공급을 중단하였고, 그 후 뇌의 병변이 정상으로 회복되었던 소아의 사례들이 보고되었다. 이것은 망간이 트랜스페린과 결합하여 혈관-뇌-장벽을 통과한 후 도파민 수용체와 결합하여 뇌의 병변을 나타내는 것으로 설명되고 있다. 망간이 중추 신경계에 침착 될 때 증상이 나타나지 않을 수도 있기 때문에 특히, 장기간 정맥 영양을 하는 소아에서 정기적으로 혈액 내 망간의 농도를 측정하는 것이 중요하며 그와 함께 세심한 신경 검진과 영상학적 검사 또한 필요하다^{2,3,41~43)}. 장기간 정맥 영양을 하는 영아와 소아에서 망간 공급의 하루 권장량은, 이러한 망간의 높은 농도에 대한 위험 때문에 체중 kg 당 1.0 μg 을 넘지 않도록 권장하고 있으며, 소아에서 하루 최대량은 50 μg 으로 제한하고 있다³⁾.

7. 요오드(Iodine)

요오드는 뇌의 발달, 세포의 대사와 신체 대사율을 유지하는데 필수적인 갑상선 호르몬, thyroxin (T4), triiodothyronine (T3) 합성에 가장 중요한 성분이다. 장기간 정맥영양을 하는 소아에서 요오드의 공급 없이도 갑상선 기능은 정상이며, 요오드의 혈중 수치도 감소하지 않는다. 이것은 정맥영양 제제를 조제할 때 소량의 요오드가 포함되기 때문이며, 또한 중심 정맥 삽입 부위에 사용하는 국소적 소독제에 함유되어 있는 요오드가 피부로 흡수되기 때문이다^{1~3,9)}. 총정맥영양을 하고 있는 소아에서 요오드 결핍증이 발생하였다는 보고는

아직까지 없으나, 한 연구에서⁴⁴⁾ 초미숙아에서 요오드의 negative balance를 보고하였다. 요오드의 결핍이 생기게 되면 갑상선 기능 저하증이 발생하여 정신과 신체 발달이 잘 이루어지지 않는다. 갑상선은 비대해지며, 성인에서는 갑상선종이 발생할 수 있다. 신체 내 요오드의 상태를 확인하기 위해 할 수 있는 검사는 갑상선 기능 검사와 소변에서 요오드와 크레아티닌의 비율을 측정하는 것이 도움이 된다^{1~3,9)}. 장기간 정맥영양을 하고 있는 영아, 소아에서 권장하고 있는 하루의 요오드 양은 체중 kg 당 1 μ g이다. 그러나 요오드가 포함된 피부 소독제를 흔히 사용하고 있지 않아 피부로 공급되는 요오드의 양이 일정하지 않고, 초미숙아에서 요오드의 negative balance가 나타나는 것 등을 고려하여 요오드의 하루 권장량에 대한 재평가가 필요할 것으로 제시되고 있다³⁾.

8. 몰리브덴(Molybdenum)

몰리브덴은 xanthine oxidase, aldehyde oxidase, sulfite oxidase 등의 효소에 필수적인 미량원소이다. Xanthine oxidase는 hypoxanthin을 요산으로 산화시키는데 촉매로 작용하며 aldehyde oxidase는 N-containing heterocycles의 산화에 필수적이며, sulfate oxidase는 sulfur기를 가지고 있는 아미노산(cystine, methionine)의 대사에 중요한 요소로 작용한다. 총정맥영양을 하는 환자에서 발생할 수 있는 몰리브덴의 불균형은 미약한 것으로 알려져 있다^{2,3,6,7,9)}. 장기간 정맥영양을 한 성인의 한 예에서 몰리브덴 결핍증이 보고되었으며⁴⁵⁾, 영아에서의 보고는 아직 없다. 그러나 최근에 저출생체중아가 몰리브덴 결핍증의 위험대상이 될 수 있다고 제시되고 있다. 저출생체중아는 몰리브덴의 저장량이 상대적으로 적고, 급속한 성장에 따라 필요량이 증가하고, 주로 몰리브덴이 포함되지 않은 정맥영양을 공급받기 때문이다⁴⁶⁾. 몰리브덴 결핍을 보였던 성인의 증상을 보면 빈맥, 빈호흡, 심한 두통, 중심 암점(central scotomas), 야맹증 등이 나타났으며, 점차 진행하여 혼미, 혼수도 발생하였다. 생화학적 이상소견으로는 경미한 고 methionine 혈증, 저요산혈증, 저요산뇨증, 소변을 통한 무기 sulfate의 극소량의 배출 등이 나타났다⁴⁵⁾.

몰리브덴 섭취는 위 장관에서 구리의 흡수를 방해하는 것으로 알려져 있어 과잉 되면 구리 결핍으로 인한

증상이 나타나게 된다. 그러므로 몰리브덴의 공급은 장기간 정맥 영양을 하는 환자에게만 필요하며, 저체중 출생아에서의 하루 필요량은 체중 kg 당 1 μ g, 영아와 소아에서는 체중 kg 당 0.25 μ g으로 하루에 최대 5.0 μ g 까지만 사용할 수 있다³⁾.

결 론

미량원소는 우리 몸에서 매우 적은 양을 차지하고 있지만 우리가 살아가는데 없어서는 안 될 중요한 요소이다. 미량원소가 결핍되면 다양한 질환이 발생할 수 있고, 또한 치명적인 결과를 초래하기도 한다. 장기간 총정맥영양을 하는 소아에서 미량원소 결핍 발생의 위험이 더 높기 때문에 정맥영양을 하는 동안 인체 미량원소 상태를 지속적으로 감시해야 한다. 따라서 각각 미량원소의 결핍이나 독성에 의해 발생하는 임상적 특징과 문제점을 고려하여, 소아의 하루 필요량을 숙지하고, 총정맥영양을 하는 소아에게 적절히 공급하는 것이 중요하겠다. 또한 인체 내 미량원소의 상태를 반영하는 방법으로 최근 제시되고 있는 손발톱, 모발검사의 효용성 확립을 위한 대규모의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed. Philadelphia: Saunders 2007:265-6.
- 2) Leung FY. Trace elements in parenteral micronutrition. Clin Biochem 1995;28:561-6.
- 3) Guidelines on paediatric parenteral nutrition; Iron, mineral and trace elements. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41 Suppl 2:S39-46.
- 4) Daniel J. Michael, Beth Ruben, Nasim Fazel. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism J Am Acad Dermatol 2007;56:116-24.
- 5) Maret W, Sandstead HH.J. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. Trace Elem Med Biol 2006;20:3-18.
- 6) Fleming CR. Trace element metabolism in adult patients requiring total parenteral nutrition. Am J Clin Nutr 1989; 49:573-9.
- 7) Frankel DA. Supplementation of trace elements in parenteral nutrition: rationale and recommendations. Nutr Res

- 1993;13:583-96.
- 8) Perafán-Riveros C, França LF, Alves AC, Sanches JA Jr. Acrodermatitis enteropathica: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2002;19:426-31.
 - 9) Walker WA. *Pediatric gastrointestinal disease*, 4th ed. BC Decker 2004:1958-80.
 - 10) Kay RG, Tasman-Jones C, Pybus J, Whiting R, Black H. A syndrome of acute zinc deficiency during total parenteral alimentation in man. *Ann Surg* 1976;183:331-40.
 - 11) Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model. *Am J Clin Nutr* 1991;53:403-12.
 - 12) Faintuch J, Faintuch JJ, Toledo M, Nazario G, Machado MC, Raia AA. Hperamylasemia associated with zinc overdose during parenteral nutrition. *JPEN* 1978;2:640-5.
 - 13) Masumoto K, Nagata K, Higashi M, Nakatsuji T, Uesugi T, Takahashi Y, et al. Clinical features of selenium deficiency in infants receiving long-term nutritional support. *Nutrition* 2007;23:782-7.
 - 14) Chinese Academy of Medical Sciences, Keshan Disease Research Group: Epidemiologic studies on the etiologic relationship of selenium and Keshan Disease. *Chin Med J* 1979;92:471-6.
 - 15) Johnson RA, Baker SS, Fallon JT et al. An occidental case of cardiomyopathy and selenium deficiency. *N Engl J Med* 1981;304:1210-2.
 - 16) Fleming CR, Lie JT, McCall JT, O'Brien JF, Baillie EE, Thistle JL. Selenium deficiency and fatal cardiomyopathy in a patient on home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1982;83:689-93.
 - 17) Makhoula IR, Sammoura RN, Diamondb E, Shohatc I, Tamird A, Shamire R. Selenium concentrations in maternal and umbilical and blood at 24-42 weeks of gestation: basis for optimization of selenium supplementation to premature infants. *Clin Nutr* 2004;23:373-81.
 - 18) Cordano A. Clinical manifestations of nutritional copper deficiency in infants and children. *Am J Clin Nutr* 1998;67 suppl:1012S-6S.
 - 19) Madsen E, Gitlin JD. Copper deficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:187-92.
 - 20) Karpel JT, Peden VH. Copper deficiency in long-term parenteral nutrition. *J Pediatr* 1972;80:32-6.
 - 21) Ben Hariz M, Goulet O, De Potter S, et al. Iron overload in children receiving prolonged parenteral nutrition. *J Pediatr* 1993;123:238-41.
 - 22) Patruta SI, Horl WH. Iron and infection. *Kidney Int Suppl* 1999;69 suppl: 125S-30S.
 - 23) Chandra RK, Saraya AK. Impaired immunocompetence associated with iron deficiency. *J Pediatr* 1975;86:899-902.
 - 24) Reed MD, Bertino JS, Halpin TC. Use of intravenous iron dextran injection in children receiving total parenteral nutrition. *Am J Dis Child* 1981;135:829-31.
 - 25) Hamstra RD, Block MH, Schock, et al. Intravenous iron dextran in clinical medicine. *JAMA* 1980;243:1726-31.
 - 26) Friel JK, Andrews WL, Hall MS, et al. Intravenous iron administration to very-low-birth-weight newborns receiving total and partial parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:114-8.
 - 27) Schroder O, Mickisch O, Seidler U, et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease-a randomized, controlled, open-label, multi-center study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2503-9.
 - 28) Akarsu S, Taskin E, Yilmaz E, et al. Treatment of iron deficiency anemia with intravenous iron preparations. *Acta Haematol* 2006;116:51-7.
 - 29) Wongseelashote O, Daly MA, Frankel EH. High insulin requirement versus high chromium requirement in patients nourished with total parenteral nutrition. *Nutrition* 2004; 20:318-20.
 - 30) Jeejebhoy KN, Chu RC, Marliss E, Greenberg GR, Bruce-Robertson A. Chromium deficiency, glucose intolerance and neuropathy reversed by chromium supplementation in a patient receiving long-term parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1977;30:531-8.
 - 31) Freund H, Atamian S, Fischer JE. Chromium deficiency during total parenteral nutrition. *JAMA* 1979;241:496-8.
 - 32) Brown RO, Forloines-Lynn S, Cross RE, Heizer WD. Chromium deficiency after long-term total parenteral nutrition. *Dig Dis Sci* 1986;31:661-4.
 - 33) Shenkin A, Fell GS, Halls DJ, Dunbar PM, Holbrook IB, Irving MH. Essential trace element provision to patients receiving home intravenous nutrition in the United Kingdom. *Clin Nutr* 1986;5:91-7.
 - 34) Malone M, Shenkin A, Fell GS, Irving MH. Evaluation of a trace element preparation in patients receiving home intravenous nutrition. *Clin Nutr* 1989;8:307-12.
 - 35) Ito Y, Alcock NW, Shils ME. Chromium content of total parenteral nutrition solutions. *JPEN* 1990;14:610-4.
 - 35) Beyersmann D. Biochemical speciation in chromium genotoxicity. *Toxicol Environ Chem* 1989;22:61-7.
 - 36) Bougle D, Bureau F, Deschrevel G, et al. Chromium and parenteral nutrition in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:72-4.
 - 37) Kurkus J, Alcock NW, Shiles ME. Manganese content of large volume parenteral solutions and of nutrient additives. *JPEN* 1984;8:254-7.

- 38) Aschner JL, Aschner M. Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Mol Aspects Med.* 2005;26:353-62.
- 39) Hsieh CT, Liang JS, Peng SS, Lee WT. Seizure associated with total parenteral nutrition-related hypermanganesemia. *Pediatr Neurol.* 2007;36:181-3.
- 40) Masumoto K, Suita S, Taguchi T, et al. Manganese intoxication during intermittent parenteral nutrition: report of two cases. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:95-9.
- 41) Ono J, Harada K, Kodaka R, et al. Manganese deposition in the brain during long-term total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:310-2.
- 42) Kafritsa Y, Fell J, Long S, et al. Long-term outcome of brain manganese deposition in patients on home parenteral nutrition. *Arch Dis Child* 1998;79:263-5.
- 43) Komaki H, Maisawa S, Sugai K, et al. Tremor and seizures associated with chronic manganese intoxication. *Brain Dev* 1999;21:122-4.
- 44) Ibrahim M, de Escobar GM, Visser TJ, Durán S, van Toor H, Strachan J et al. Iodine deficiency associated with parenteral nutrition in extreme preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:56-7.
- 45) Abumrad NN, Schneider AJ, Steel D, et al. Amino acid intolerance during prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy. *Am J Clin Nutr* 1981; 34:2551-9.
- 46) Friel JK, MacDonald AC, Mercer CN, et al. Molybdenum requirements in low-birth-weight infants receiving parenteral and enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23:155-9.
-