외과 환자에 있어서의 면역영양

서울대학교병원운영 서울특별시 보라매병원 외과

안혜성 · 허승철

Immunonutrition in Surgical Patients

Hye Seong Ahn, M.D., Ph.D., Seung Chul Heo, M.D., Ph.D.

Department of Surgery, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul, Korea

Patients undergoing major surgery are at increased risk of developing post-operative complications. In the last years, several clinical studies and meta-analyses focused on the potential clinical benefits of perioperative immunonutrition in surgical patients and showed contradictory results with regard to complications. The aim of this study is to summarize the concept of immunonutrition and the results of those clinical trials and to draw recommendations about the current indications of immunonutrition in surgery. A range of nutrients, including several amino acids, antioxidant vitamins and minerals, long-chain n-3 fatty acids, and nucleotides have been shown to upregulate the host immune function, modulate inflammatory response, and improve gut barrier function after surgery. Several experimental studies have been carried out that support potential benefits of these nutrients in the surgical patients. The majority of the randomized trials found that perioperative immunonutrition improved short-term outcomes in patients who underwent elective major gastrointestinal (GI) surgery. Five meta-analyses including a large number of randomized clinical trials showed that perioperative immunonutrition is associated with a reduction in both the infection rate and the length of hospital stay. These results have been demonstrated in all patients undergoing both the upper and lower GI surgery, regardless of their baseline nutritional status. Promising results have been obtained also in head and neck surgery. Considering these findings, perioperative immunonutrition should be implemented in patients undergoing elective major GI surgery. The use of perioperative immunonutrition could reduce both postoperative morbidity and costs for healthcare systems. However, large-scale trials

are required before recommending the routine use of immunonutrition in head and neck surgery. (JKSPEN 2013; 5(1):10-14)

Key Words: Surgical patients, Immunonutrition, Postoperative complication

중심 단어: 외과 환자, 면역영양, 수술 후 합병증

서론

영양실조는 수술 후 합병증 특히 감염성 합병증의 중요 위험인자로, 세포매개 면역 및 체액성 면역 모두를 저하시키는 것으로 알려져 있어, 수술 후 합병증과 그에 따르는 비용을 줄이기 위해 수술 후 조기 경장 영양을 시행하는 것이 영양실조 환자와 고위험 수술 환자의 수술 전후 관리에 중요한 부분을 차지하고 있다. 최근에는 단순히 필요한 에너지와 질소만을 보충하는 인공영양이 아니라 목적에 맞게 영양소를 선택적으로 공급하는 것에 관심이 모아지고 있다. 이 중 특히 면역영양은 각광을 받는 분야로, 수술 전후 환자들에게 임상적 효과를 입증하기 위해 많은 임상 연구들이 이루어지고 있다. 이 중설을 통해 면역영양의 개념 및 포함된 여러 영양소의 과학적 근거를 정리하고, 여러 임상 연구들의 결과를 요약하여, 수술 환자들에 대한 면역영양의 적응증을 마련하고자 한다.

본론

1. 면역영양의 개념과 포함된 영양소들의 면역 작용¹

처음에는 단순히 면역계의 세포 활동에 영향을 주는 영양소들을 면역영양이라 칭하였지만, 지금은 환자의 면역 기능을 향상시키고, 염증반응을 조절하고 장의 장벽기능을 향상시켜 세균의 성장을 억제하는 것을 목표로 하는 인공영양을 면역영양이라 일컫게 되었다(Fig. 1). 면역영양에 포함되는 영양소들로는 글루타민(glutamine), 아르기닌(arginine), N-아세틸 시스테인(N-acetyl cysteine), 분지사슬 아미노산

교신저자 : 허승철, 서울대학교병원운영 서울특별시 보라매병원 외과
☎ 156-707, 서울시 동작구 보라매로 5길 20
Tel: 02-870-2273, Fax: 02-831-2826
E-mail: heosc3@snu.ac.kr

접수일 : 2013년 2월 18일, 수정일 : 2013년 3월 21일
게재승인일 : 2013년 3월 21일

Fig. 1. The concept of immunonutrition in the surgical patients.

Table 1. Functions of nutrients in immunonutrition¹

Glutamine	Glutamine, the most abundant amino acid in the free amino acid pool, is an important fuel for cells of the immune system and the intramuscular and plasma concentrations were known to be decreased after surgery. In animal experiments, glutamine improved T cell function and resistance to infectious pathogens, and increased the weight and cellularity of gut-associated immune tissues and the intestinal integrity.
Arginine	Arginine is involved in protein, urea, nucleotide and ATP synthesis and a precursor of nitric oxide, a potent immunoregulatory and blood flow mediator, which is cytotoxic to tumor cells and some microorganisms. And arginine is a precursor for synthesis of polyamines, which have a key role in DNA replication, regulation of the cell cycle and cell division. In animal experiments, arginine decreased thymus involution associated with trauma, promoted thymus cellularity, lymphocyte proliferation, natural killer cell activity, and macrophage cytotoxicity, and improved delayed-type hypersensitivity, resistance to bacterial infections, and wound healing. In healthy human, arginine supplementation increased blood lymphocyte proliferation in response to mitogens and promoted wound healing.
Cysteine	Cysteine is a component of the antioxidant glutathione. Glutathione concentrations in the liver, lung, small intestine and immune cells fall in response to inflammation and this fall can be prevented in some organs by provision of cysteine. Glutathione enhances the activity of T cells, improves cell-mediated immune function and decreases production of inflammatory cytokines.
Branched-chain amino acid	Branched-chain amino acid is a precursor of glutamine. There were some limited evidence of improved immune function and increased resistance to infection from animal studies.
Nucleotide	Nucleotides are involved in DNA and RNA structure, energy metabolism, signal transduction, synthesis of phospholipids, and regulation of enzyme activity; Activation of lymphocytes causes a rapid increase in demands for nucleotides to cover an early increase in energy requirements and a later need to synthesize RNA for protein production and DNA for cell division. In animal experiments, nucleotides improve T cell functions, antibody responses, delayed-type hypersensitivity and resistance to pathogens.
Long chain n-6 fatty acid	Long-chain n-3 fatty acids oppose the action of arachidonic acid (long-chain n-6 fatty acid). Excessive arachidonic acid may promote inflammatory processes and suppress cell-mediated immunity. Arachidonic acid-derived eicosanoids are associated with trauma, burns and acute respiratory distress syndrome. <i>In vitro</i> , animal and healthy volunteer experiments show that they are anti-inflammatory and in animal experiments, long chain n-6 fatty acids increased resistance to endotoxin.
Antioxidant vitamins	Antioxidant vitamins maintain the antioxidant defences and prevent oxidative stress and lipid peroxidation. And vitamin E has been shown to improve T cell responses and cell-mediated immunity.
Trace elements	Zinc, copper and selenium are components of the major antioxidant enzymes and maintain the antioxidant protective mechanisms. In post-surgical and critically ill patients, trace elements were usually insufficient. The deficiencies in zinc, copper or selenium are associated with immune impairments and increased susceptibility to infections, while zinc, copper and selenium have all been shown to improve immune function in individuals with a low status.
Taurine	Taurine is highly concentrated in most tissues and particularly in cells of the immune system. It contributes 50% of the free amino acid pool within lymphocytes and is the most abundant free nitrogenous compound therein. Animal studies show that taurine prevents the decline in T cell number seen with ageing and enhances the proliferative responses of T lymphocytes. In neutrophils, taurine maintains phagocytic capacity and microbicidal action through interaction with myeloperoxidase.

ATP = adenosine triphosphate.

(branched-chain amino acids), 뉴클레오티드(nucleotides), 긴 사슬 n-3 지방산(long-chain n-3 fatty acids), 항산화 비타민(antioxidant vitamins), 미량원소(trace elements), 타우린(taurine) 등이 있으며, 면역 기능에 대한 작용은 Table 1과 같다.

2. 수술 환자에 있어 면역영양에 관한 임상 시험들

글루타민은 수술 후 환자에게 공급되면, 혈액 내 림프구의 수를 증가시키고, 순환하는 단핵구의 인체백혈구 항원-DR 발현을 잘 유지하며, 소화관 장벽의 기능을 증진하여, 장내 세균의 번식을 막아 중요 감염원이 제거될 수 있다. Novak 등²이 외과 환자 및 중환자에 대해 경정맥 또는 경장 글루타민 공급에 대한 14개 연구를 메타 분석한 결과에 따르면, 외과 환자에서 글루타민의 사용은 감염성 합병증과 재원 기간을 의미 있게 단축시켰지만, 사망률에는 영향을 주지 못하였다. 한편, 아르기닌을 수술 후 7일 동안 경구 보충하는 연구에서, 아르기닌군은 위약군에 비해 임상적인 결과의 차이가 없었다.³

리놀레산(linoleic acid)가 지방산의 50%를 차지하는 콩기름(soybean oil)을 기본으로 지방 공급을 시행한 임상 연구에서는 면역 기능에 대한 상충된 연구 결과가 나왔지만, 리놀레산의 함량이 높은 콩기름을 줄이고 긴사슬 n-3 지방산의 함량을 높은 생선 기름(fish oil)을 기본으로 지방 공급을 시행하면, 수술 후 환자의 면역 매개 물질 합성이 감소하고, 면역 기능이 좀 더 잘 보존되어 수술 후 중환자실 체류 기간 및 재원기간을 단축할 수 있다는 연구 결과가 있다.^{4,5} 이 연구들에서는 감염률과 사망률의 감소를 보여주지는 못하였지만, 다른 연구에서는 수술 전후 생선 기름의 사용이 수술 후 기계 호흡, 중환자실로의 재입원, 사망률, 재원기간을 감소시켰다.^{6,7}

Heyland 등⁸은 수술 후, 화상 및 중환자에 항산화 미량영양소를 경정맥 또는 경장으로 공급하는 것에 대한 11개의 임상연구를 메타분석을 하였다. 이에 따르면, 항산화 미량영양소는 사망률을 감소시켰지만, 감염성 합병증에는 영향이 없었고, 경정맥 항산화제는 사망률 감소를 보였지만, 경장에서는 사망률이 감소하지 않았으며, 사망률 감소는 셀레니움이 포함되었을 때만 나타났었다.

3. 수술 환자에 있어 면역영양 복합 제제에 관한 임상 실험들

정규 수술 환자에게 대한 면역 영양의 임상적 효과를 보기 위한 많은 무작위 배정 임상 시험이 시행되고 있지만, 환자군, 투여 일정에 차이를 보이고 있고, 대조군에서도 표준 경장 영양, 경정맥 영양을 받거나, 영양 치료가 없는 등 다양함을 보였다. 면역영양의 조제에 있어서도 함유 성분

에 차이를 보이고 있는데, Impact (Novartis Nutrition, Bern, Switzerland)나 Stresson (Nutricia, Zoetermeer, the Netherlands) 등과 같은 상용화된 제품의 개발로 아르기닌, 긴사슬 n-3 지방산 및 뉴클레오타이드를 함유한 면역영양이 가장 많이 쓰이고 있다. 이런 연구들의 차이에 따라 면역영양의 임상적 효과를 확실하게 하기 위해서는 체계적인 메타 분석이 필요하게 되었다.

이전에 시행되었던 Waitzberg 등⁹의 연구에 의하면, 아르기닌, 긴사슬 n-3 지방산 및 뉴클레오타이드를 함유한 식이를 정규 소화기 수술 전후 환자들에게 공급하면, 수술 후 감염 및 재원기간이 단축되지만, 수술 후 사망률은 변화가 없었다. 하지만 이 메타 분석에 포함된 연구들은 경장 면역영양과 표준 경정맥 영양을 비교한 연구들이 포함되는 등 일관되지가 않아서 최선의 결과가 도출되지 않은 면이 있다. 이에 최근의 메타 분석 연구 다섯 가지를 소개하고자 한다.

Cerantola 등¹⁰은 21개의 무작위배정 임상연구를 포함하여 2,730명의 상부 위장관 또는 하부 위장관 질환으로 주요 수술을 받는 환자들을 분석하였다. 모집된 환자의 70% 이상이 영양상태가 좋았으며, 모든 연구의 대조군 환자들은 동일 에너지, 동일 질소가 포함된 표준 경장 영양을 받았다. 연구 결과 수술 후 사망률은 비슷했지만, 면역영양을 받은 군에서는 수술 후 합병증, 특히 수술 후 감염성 합병증과 재원기간이 유의하게 감소하였다.

Marik과 Zaloga¹¹는 위의 연구와 일부 중복되는 21개의 무작위배정 연구를 포함하여, 1,908명의 환자를 분석하여, 면역영양이 수술 후 감염성 합병증과 재원기간을 단축시키지만, 수술 후 사망률에는 영향이 없음을 보여주었다. 면역영양을 아르기닌만 보충한 군과 긴사슬 n-3 지방산만 보충한 군 및 아르기닌과 긴사슬 n-3 지방산을 같이 보충한 군으로 나누어 분석하였을 때, 같이 투여한 군에서 가장 좋은 결과가 나왔으며, 이를 통해 아르기닌과 긴사슬 n-3 지방산이 서로 상승 작용하여 수술 후 면역 반응 및 염증 반응을 조절하는 것을 유추할 수 있다. 또한 이 분석에서는 영양 실조 환자뿐 아니라 영양상태가 정상인 환자에서도 모두 면역영양이 효과가 있음을 보여주었다.

Drover 등¹²은 35개의 무작위배정 연구를 포함하여 정규 위장관 또는 위장관 외 주요 수술을 받은 환자 3,000명 이상을 분석하여, 이전 연구들과 마찬가지로 면역영양이 수술 후 감염성 합병증과 재원기간을 단축시키지만, 수술 후 사망률에는 영향이 없음을 확인하였다. 이외에도 연구자들은 수술 유형과 소화기 질환의 위치, 면역영양의 종류 및 면역영양의 시기에 따른 세부 분석을 시행하였는데, 면역영양이 아르기닌, 긴사슬 n-3 지방산 및 뉴클레오타이드를 모두

함유하고, 수술 전부터 시작되면, 위장관 수술 및 비위장관 수술 모두에서, 상부 위장관 질환 및 하부 위장관 질환 모두에서 감염률과 재원기간을 단축시키는 효과를 나타내었다. 또한 수술 후 초기에 아르기닌을 소진하는 아르기네이즈-1를 발현하는 골수 유래 세포들이 증가한다는 것을 밝혔다. 아르기닌을 부족하게 섭취하면 수술 후에는 아르기닌 결핍 상태가 되어 결과적으로 T 림프구의 기능을 저하시키게 된다.

Zhang 등¹³도 19개의 무작위배정 임상연구를 포함하여 2,331명의 위장관 암으로 수술을 받은 환자들을 분석하여, 면역영양이 수술 후 감염성 합병증, 재원 기간뿐 아니라, 비감염성 합병증 또한 감소시킴을 보여주었다. 연구자들이 수술 전 면역영양 공급과 수술 후 면역영양의 공급으로 나누어 분석하였을 때는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

또한 Marimuthu 등¹⁴은 수술 후 면역영양이 주요 복부 수술뿐 아니라 두정부 수술을 받는 환자에서도 수술 후 감염성 합병증 및 재원 기간을 줄일 수 있음을 보고하였다.

4. 수술 환자에 있어 면역영양에 관한 의료비 분석들

면역영양이 무작위배정 임상 연구나 메타 분석을 통해 좋은 결과를 보이더라도 비용이 높다면, 이를 사용하는 데 장애가 되므로, 새로운 치료를 받아 들이기 위해서는 임상적 이득과 위험뿐 아니라 비용 효과에 대한 고려도 필요하다. 이 때문에 Braga 등¹⁵과 Senkal 등¹⁶은 수술 후 면역영양을 시행한 전향적 무작위 배정 연구의 자료들을 모아 눈가림된 경제학자들에게 분석을 시행하여, 면역 영양이 비용 효과를 보임을 보고하였다. 사실 면역영양 공급으로 수술 후 감염성 합병증이 감소되어 발생한 전체 의료 비용 절감은 상당 부분이 영양 보충을 위한 비용으로 상쇄가 되고 있어, 이런 경제 분석은 수술 종류와 증례 수, 합병증 비율이 비슷한 병원에만 적용할 수 있다는 것을 생각해야 한다.¹⁷ 또한 나라마다 의료보험 체계의 차이가 있기 때문에 경제 지표는 차이가 날 수 있는 제한점이 있다.

5. 수술 환자에 대한 면역영양의 적응증

경장 면역영양에 대한 미국의 권고안에 따르면, 경장 면역영양은 1) 정규 위장관 수술을 받는 환자에게 효과가 있고, 2) 정규 주요 수술을 받은 환자에서는 효과가 아마도 있으나, 3) 5일 내에 경구 섭취를 시작하거나, 관찰만을 위해 중환자실에 체류하는 환자에서는 효과가 없을 것이라 하였다.¹⁸ 또한 유럽정맥경장영양학회(European Society for Parenteral and Enteral Nutrition)에서는 암으로 주요 복부 수술 및 경부 수술을 시행 받는 환자에게 수술 후 아르기닌, 긴사슬 n-3 지방산 및 뉴클레오타이드를 함유한 면역영양

을 수술 후 경구로 공급할 것을 권고하고 있다.¹⁹

다른 나라들의 권고안과 여러 임상 연구 및 메타 분석을 검토한 결과, 면역영양을 주요 위장관 수술을 받는 환자에게, 환자의 영양 상태와 무관하게, 수술 후에도 공급하는 것이 권장된다고 하겠다.

결 론

수술 후 면역영양은 정규 위장관 수술을 받는 환자에서 면역 기능을 향상시키고, 염증반응을 조절하고 장의 장벽기능을 향상시켜, 수술 후 합병증 및 재원기간을 유의하게 단축시켰다. 위장관 이외 수술, 특히 두정부 수술에서도 면역영양에 대한 효과를 보고하는 많은 연구들이 있지만, 권고안에 포함되기 위해 큰 임상 연구가 필요할 것으로 보인다. 여러 연구를 검토한 결과, 면역 영양은 주요 위장관 수술을 받는 환자에서 환자의 영양 상태와 무관하게 수술 후에도 공급되어야 할 것이라 생각한다.

REFERENCES

- Calder PC. Immunonutrition in surgical and critically ill patients. *Br J Nutr* 2007;98:S133-9.
- Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002;30(9):2022-9.
- Daly JM, Reynolds J, Thom A, Kinsley L, Dietrick-Gallagher M, Shou J, et al. Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. *Ann Surg* 1988;208(4):512-23.
- Calder PC. n-3 fatty acids, inflammation, and immunity--relevance to postsurgical and critically ill patients. *Lipids* 2004;39(12):1147-61.
- Calder PC. Use of fish oil in parenteral nutrition: Rationale and reality. *Proc Nutr Soc* 2006;65(3):264-77.
- Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, Drover JW. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA* 1998;280(23):2013-9.
- Koch T, Heller AR. Auswirkungen einer parenteralen ernahrung mit n-3-fettsauren auf das therapieergebnis - eine multizentrische analyse bei 661 patienten. *Akt Ernahrungs* 2005;30:15-22.
- Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005;31(3):327-37.
- Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, Jamieson GG, Jagannath P, Hwang TL, et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg* 2006;30(8):1592-604.
- Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2011;

- 98(1):37-48.
11. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34(4):378-86.
12. Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer PE, Ochoa JB, Heyland DK. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg* 2011;212(3):385-99.
13. Zhang Y, Gu Y, Guo T, Li Y, Cai H. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Surg Oncol* 2012;21(2): e87-95.
14. Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of the impact of enteral immune modulating nutrition cocktails on postoperative outcomes after major abdominal and head and neck surgery. Abstract presented at the ESPEN Meeting 2011 (Goteborg, Sweden). *Clinical Nutrition Suppl* 2011;30:13-14.
15. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Schmid A, Nespoli L, Di Carlo V. Hospital resources consumed for surgical morbidity: effects of preoperative arginine and omega-3 fatty acid supplementation on costs. *Nutrition* 2005;21(11-12):1078-86.
16. Senkal M, Zumbobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G, Frei A, et al. Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch Surg* 1999;134(12):1309-16.
17. Braga M. Perioperative immunonutrition and gut function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15(5):485-8.
18. Consensus recommendations from the US summit on immune-enhancing enteral therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25(2 Suppl):S61-3.
19. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Jauch KW, Kemen M, Hiesmayr JM, Horbach T, Kuse ER, Vestweber KH; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006;25(2): 224-44.