간이식 환자에서의 영양지원

서울대학교병원 약제부, ¹서울대학교 의과대학 외과학교실

문미라 · 이남준¹

Nutrition Support in Liver Transplantation Patients

Mira Moon, B.S., Nam-Joon Yi, M.D., Ph.D.¹

Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital,
¹Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Malnutrition is common in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. It has been associated with a high risk of postoperative complications and mortality rates in patients undergoing surgery. Studies have shown that nutrition therapy may improve the clinical outcomes in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. This study focuses on the role of nutrition support, including immunonutrition such as branched-chain amino acids and n-3 fatty acid, vitamins and long-term consideration of nutritional status. (JKSPEN 2013;5(1):20-23)

Key Words: Nutrition support, Liver transplantation, Branched-Chain amino acids, n-3 Fatty acids, Glutamine
중심 단어: 영양지원, 간이식, 분지사슬아미노산, 어유, 글루타민

서 론

만성간질환 환자의 영양 결핍은 약 65~100%의 빈도로 매우 흔한 현상이다.¹⁻³ 말기간질환 환자들은 간의 대사기능 장애로 인해 단백질영양결핍과 아미노산 불균형이 특징적으로 나타나며, 중등도의 간경화 환자들의 경우 심한 이화상태에서 지방산을 열량원으로 사용하는 현상도 나타나기도 한다. 상당수의 간이식 대기환자들은 이와 같은 영양 결핍이나 불균형을 보이는데, 이러한 영양 결핍은 이식 후 감염 관련 질환의 빈도를 높이고 각종 합병증의 위험 인자로 작

용하며, 중환자실 체류기간을 연장시키고 사망률을 높이며, 나아가 장기적인 관점에서 환자의 삶의 질과도 연관되어 있다. 간이식 환자들의 영양상태 개선의 필요성이 대두되면서 다양한 연구들이 진행되었다. 특히, 간경화 환자들에게서 영양불균형 개선을 위해 사용되는 분지사슬아미노산이나, 중환자나 수술환자의 임상상황을 개선할 목적으로 사용되는 glutamine, ω -3 지방산의 투여가 간이식 수혜자의 영양상태 불균형에 따른 임상상태 개선에 도움이 되는지에 대한 연구들이 화두로 떠오르고 있어 이에 대해 소개해 보고자 한다.

본 론

1. 간이식 환자의 영양지원 기준

고형장기이식환자에 대한 영양지원 기준은 각 센터나 국가별로 다양한 기준이 있겠으나, 인지도가 높은 지침 중 미국 정맥경장영양학회 지침(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN guideline)에 고형장기이식환자의 영양지원이 제시되고 있으며,⁴ 이식환자가 복용하는 면역억제제와 관련된 영양학적 고려 사항이나 기저 질환에 따른 영양상태가 제시되어 있어 수혜자의 실질적인 영양관리에 많은 도움이 된다. 유럽 정맥경장영양학회 지침(European Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ESPEN guideline)에서도^{5,6} 간이식 후 필요한 영양 요구량에 대해 언급하고 있으므로 이를 참고해 볼 수 있겠다. 다만, 상기 지침서에서 제시하는 기준은 절대적인 것이 아니므로, 수혜자의 기저 질환이나 초기에 사용하는 고용량의 면역억제제 요법을 감안하여 적절한 개별 영양 지원을 계획해야 한다.

2. 영양지원 경로

경장영양(enteral nutrition)을 통해 영양지원을 하는 경우, 담즙이나 문맥혈류를 개선시키며 장관 구조나 기능을 보존, 장관 점막의 위축을 예방하는 등 여러 이점이 알려져 있다. 또한, 장관은 인체의 상재균(bacterial flora)이 가장 많은 부위이며, 세균 감염에 대항하는 장벽의 역할과 면역 기

교신저자 : 이남준, 서울대학교 의과대학 외과학교실
☎ 110-799, 서울시 종로구 대학로 103
Tel: 02-2072-2990, Fax: 02-766-3975
E-mail: gsleenj@hanmail.net

접수일 : 2013년 1월 25일, 수정일 : 2013년 4월 1일
게재승인일 : 2013년 4월 3일

능을 담당하고 있다.⁷ Swartz⁸와 Ikegami 등⁹은 간이식 환자에게 문제가 되었던 감염질환의 원인 균주가 주로 장관에서 기인한다는 결과를 발표하였으며, 조기 경장영양은 장관기능 작용에 유리하게 작용할 것이라는 연구들이 진행되었다. Hasse 등¹⁰은 간이식 후 적극적인 경장영양 공급이 세균 감염증을 29%에서 14%로 감소시켰다고 보고하였으며, 이식 후 48시간 이내의 조기 경장영양 공급은 패혈증(bacterial sepsis)을 감소시킬 수도 있다는 보고도 있어, 이식 후 빠른 경구-경장영양 공급이 필요하겠다.⁹

장 폐색이나 위장관 출혈 등 경구-경장영양을 시도할 수 없는 경우 정맥영양을 통한 영양지원을 고려해야 한다. 한 연구에 따르면,¹¹ 간이식 후 경장영양이나 정맥영양 모두 영양상태 유지 측면에서 효과, 비용 등은 동등하다는 결과가 알려져 있다. 그러나, 정맥영양은 고혈당의 위험이 있고 카테터와 연관된 감염성 합병증이 증가할 우려가 있다는 점을 감안하여 경구-경장영양 지원을 우선 순위로 두어야 하겠다.

3. 면역영양분(Immunonutrition)

특정 영양소를 공급함으로써 면역기능에 작용하리라 예상되는 물질을 면역영양분이라고 총칭하며, 역할에 따라 장점막의 울타리 기능(barrier function)이나 세포 저항력(cellular defense), 국소 혹은 전신적인 염증반응 조절 등에 관여하는 것으로 알려져 있다.¹² 면역영양분은 주로 중환자나 수술 환자의 임상상황을 개선할 목적으로 사용되어 연구되고 있으며, 특히 수술 후 면역억제제를 복용해야 하는 고형장기이식 수혜자들에게서도 주목 받고 있는 영양소이다.⁶ 면역영양분의 대표적인 물질로는 arginine, glutamine, branched chain amino acids (BCAA), n-3 fatty acids, nucleotides 등이 있으며, 간이식 수혜자들을 대상으로 진행한 임상 논문들이 있어 이에 대해 소개해 보고자 한다.

1) BCAA

말기 간질환 환자들은 대부분 간의 대사기능 장애로 영양

결핍이 나타나는데, 특히 단백질영양 불균형이 대표적인 현상이다.¹³⁻¹⁸ BCAA는 필수아미노산의 일종으로 간에서의 단백질 합성에 관여하며, 글리코겐의 합성이나 면역반응을 조절하는 것으로 알려져 있다(Fig. 1).¹¹ BCAA의 공급은 이러한 간의 단백질영양 불균형 해소에 도움이 되는 것으로 알려져 있어, 이미 대부분의 영양지원 지침에서 간경변증 환자, 특히 간성 혼수가 있는 경우 BCAA의 공급을 추천하고 있다.^{5,6} 간이식 수혜자의 경우에서도 기저질환으로 인한 단백질영양 불균형이 우려되기 때문에 이식 전 혹은 이식 후 BCAA의 공급이 수혜자의 대사불균형을 조절하거나, 영양 불균형 해소로 감염성 합병증을 예방하는 것에 도움이 될 것이라는 연구들이 수행되었다.

Kaido 등¹⁴은 생체 간이식 시행 2주 전부터 BCAA를 투여한 군과 공급하지 않은 군의 이식 후 감염성 합병증 발생 빈도에 대해 조사하였는데, 이식 전 BCAA를 투여받지 않은 환자군에서 감염성 합병증의 발생 빈도가 유의하게 높게 나타난 결과를 발표하였다(52% vs. 26%, P=0.015).

또한 Yoshida 등¹³은 생체간이식 시행 전후로 BCAA를 투여함으로써 이식 후 대사성 불균형 회복에 영향을 주는지 조사해 보았다. 이들은 BCAA를 투여한 군에서 단백질의 전환이 유의하게 개선되었으며, 에너지 대사 또한 개선된 것을 발표하였다. 그러나 이들의 연구에서는 감염성 합병증이나 이식간의 재생 속도에는 큰 차이가 없었다.

2) N-3 (ω -3) fatty acid

어유(fish oil)에서 유래한 n-3 (ω -3) fatty acid는 필수지방산이며 복수불포화지방산(polyunsaturated fatty acid, PUFAs) 중의 하나로, 주로 eicosapentaenoic acid (EPA)와 docosahexaenoic acid (DHA)로서 구성된다. EPA와 DHA 모두 소염 작용이 있으며, n-3 fatty acid의 공급은 pro-inflammatory cytokine의 생성을 감소시키거나 eicosanoid의 합성을 조절하는 것으로 알려져 있다.^{15,19} 또한, n-3 fatty acid의 공급은 또한 수술 후 감염성 합병증의 발생을 감소시키고, 수술 후 재원

Fig. 1. Activities of branched-chain amino acids (BCAA).

기간의 단축에도 영향을 주는 것으로도 알려져 있다.²⁰

이식간은 불가피하게 수술 중 발생하는 허혈 및 재관류 손상을 입게 된다. 허혈/재관류 과정에서 흔히 산화물질(oxidative burst)이라 불리는, 활성산소를 비롯한 여러 염증 유도성 사이토카인(tumor necrosis factor- α , interleukin [IL]-6, endothelin, prostanoids 등)이 방출 되는데,²¹ n-3 fatty acid의 투여로 이러한 사이토카인의 생성을 조절할 수 있을 것이라는 기대로 연구들이 시행되었다. 간이식 수혜자에게 n-3 fatty acid 단독제제를 공급함으로써 이식간의 손상 정도를 비교한 연구는 2013년 Zhu 등²⁰이 발표한 것을 참고해 볼 수 있겠다. 이들은 각각 medium chain triglyceride와 PUFA (n-3 fatty acid) 투여군으로 나누어 간기능의 회복 정도를 조사하였고, PUFA (n-3 fatty acid) 투여군에서 이식간 손상이 확연하게 줄어든다는 결과를 발표하였다.

3) Glutamine

Glutamine은 혈류와 골격근에 풍부한 아미노산으로 단백질 전환에 중요한 역할을 하며, 산-염기 평형, 장점막 세포의 열량원으로 작용하여 기능 및 구조 유지, 핵산합성이나 유전자 발현, 면역반응 조절기능 및 체내 조직의 항산화 물질로서 필수적인 역할을 담당한다.¹⁶ 심한 이화상태의 환자들에게서 glutamine의 고갈은 전형적인 현상으로 나타나며, 수술 또는 중환자에게 정맥 영양을 통해 glutamine을 공급 시 사망률의 감소가 알려져 있어, 중환자들을 위한 영양지원 지침에는 glutamine의 투여가 추천되고 있다.^{15,22}

간이식 수혜자를 대상으로 한 glutamine의 연구 결과는 많지 않아 임상적인 의미를 설명하기는 어렵다. 다만, 간이식 수혜자를 대상으로 한 연구에서는¹⁵ glutamine의 공급이 간의 단백질합성능력을 개선시키며 재관류 손상을 감소시킬 수 있다는 결과도 있으나, 대조군인 BCAA 투여군과 임상상으로 큰 차이는 보이지 않았다. 간이식 수혜자에서의 glutamine의 작용은 향후 더 많은 임상연구의 결과를 토대로 판단해야 하겠다.

4. Vitamins

알코올성 간경화 환자들은 단백질영양 결핍 이외에도 싸이아민(비타민 B1, thiamine), 엽산, 지용성 비타민군, 피리독신(비타민 B6, pyridoxine), 아연, 마그네슘, 셀레늄 등 여러 영양소들의 결핍을 동반한다. 이러한 영양소의 결핍은 환자의 섭취 감소 또는 흡수나 저장 감소로 인하여, 알코올이 비타민의 활성형태로의 전환을 방해하기 때문에도 나타난다. 특히, 알코올성 간경화 환자의 싸이아민의 결핍은 일부 신경학적 질환과도 연관이 있는 것으로 알려져 있어, 이식 전 싸이아민 결핍이 예상되는 환자에게 적절한 공급을 해야 한다는 의견도 있다.²³

5. 장기적인 영양상태의 개선

대부분의 간이식 수혜자들이 이식 전 기저질환으로 인하여 영양이 결핍된 상태이기 때문에, 이식 후 이들의 영양상태가 얼마나 개선되는지 알아보는 연구들이 진행되었다. 이식 전 단백질 영양 결핍은 이식 직후, 수술로 인한 스트레스로 더욱 감소하게 된다. 이렇게 감소한 체단백은 이식 후 1년이 경과하여도 완전히 회복되지 않는 경우가 많다.²⁴ 그러나 체지방의 경우 이식 후 3개월이면 이식 전 수준으로 회복되는 경향을 보이며,^{17,24} 이식 후 장기 생존자들이 과체중이나 비만으로 진행되는 경우도 있다는 결과도 보고된 바 있다.^{17,18,25}

이식 후 심각한 비만은 대사질환이나 심혈관계 합병증이나 사망률의 증가와도 연관이 있어, 장기적인 영양관리는 더욱 중요한 부분이다. 더욱이 수혜자들은 면역억제제를 평생 복용해야 하기 때문에 약제 부작용에 따른 문제점들도 고려하여야 한다. 잘 알려진 steroid로 인한 비만, 그 외에 calcineurin inhibitor, m-TOR inhibitor의 부작용인 여러 대사 관련 합병증(전해질 불균형, 고지혈증, 이식 후 당뇨 등)을 감안하여 체계적이고 전문적인 개별 영양관리가 필요하겠다.^{17,25}

결론

간이식 수혜자는 대부분 이식 전 기저질환으로 인하여 영양 결핍 상태이며, 이로 인한 합병증의 발생 예방을 위해 충분한 영양지원이 필요하다. 이식 수술 전 적극적인 영양지원과 더불어, 이식 직후, 나아가 장기적인 영양 관리는 환자의 임상상황 개선에 도움을 주어 삶의 질 개선에 긍정적인 영향을 주리라 예상된다.

REFERENCES

1. Ferreira LG, Anastácio LR, Lima AS, Correia MI. Assessment of nutritional status of patients waiting for liver transplantation. Clin Transplant 2011;25(2):248-54.
2. Plank LD, McCall JL, Gane EJ, Rafique M, Gillanders LK, McIlroy K, et al. Pre- and postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a pilot study of safety and efficacy. Clin Nutr 2005;24(2):288-96.
3. Sanchez AJ, Aranda-Michel J. Nutrition for the liver transplant patient. Liver Transpl 2006;12(9):1310-6.
4. ASPEN Board of Directors and the clinical Guideline Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN 2002;26(1 suppl): 1SA-138SA.
5. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M,

- Kondrup J; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Ferenci P, Holm E, Vom Dahl S, Müller MJ, Nolte W; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006;25(2):285-94.
6. 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.
7. Moore FA, Moore EE. The evolving rationale for early enteral nutrition based on paradigms of multiple organ failure: a personal journey. *Nutr Clin Pract* 2009;24(3):297-304.
8. Swartz MN. Hospital-acquired infections: diseases with increasingly limited therapies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(7):2420-7.
9. Ikegami T, Shirabe K, Yoshiya S, Yoshizumi T, Ninomiya M, Uchiyama H, et al. Bacterial sepsis after living donor liver transplantation: the impact of early enteral nutrition. *J Am Coll Surg* 2012;214(3):288-95.
10. Hasse JM, Blue LS, Liepa GU, Goldstein RM, Jennings LW, Mor E, et al. Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995;19(6):437-43.
11. Masuda T, Shirabe K, Yoshiya S, Matono R, Morita K, Hashimoto N, et al. Nutrition Support and Infections Associated With Hepatic Resection and Liver Transplantation in Patients With Chronic Liver Disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012 [Epub ahead of print].
12. Calder PC. Immunonutrition. *BMJ* 2003;327(7407):117-8.
13. Yoshida R, Yagi T, Sadamori H, Matsuda H, Shinoura S, Umeda Y, et al. Branched-chain amino acid-enriched nutrients improve nutritional and metabolic abnormalities in the early post-transplant period after living donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19(4):438-48.
14. Kaido T, Mori A, Ogura Y, Ogawa K, Hata K, Yoshizawa A, et al. Pre- and perioperative factors affecting infection after living donor liver transplantation. *Nutrition* 2012;28(11-12):1104-8.
15. Qiu Y, Zhu X, Wang W, Xu Q, Ding Y. Nutrition support with glutamine dipeptide in patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc* 2009;41(10):4232-7.
16. Jiang JW, Ren ZG, Chen LY, Jiang L, Xie HY, Zhou L, et al. Enteral supplementation with glycyl-L-glutamine improves intestinal barrier function after liver transplantation in rats. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011;10(4):380-5.
17. Schütz T, Hudjetz H, Roske AE, Katzorke C, Kreymann G, Budde K, et al. Weight gain in long-term survivors of kidney or liver transplantation--another paradigm of sarcopenic obesity? *Nutrition* 2012;28(4):378-83.
18. Wagner D, Adunka C, Kniepeiss D, Jakoby E, Schaffellner S, Kandlbauer M, et al. Serum albumin, subjective global assessment, body mass index and the bioimpedance analysis in the assessment of malnutrition in patients up to 15 years after liver transplantation. *Clin Transplant* 2011;25(4):E396-400.
19. Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev* 2010;68(5):280-9.
20. Zhu X, Wu Y, Qiu Y, Jiang C, Ding Y. Effects of ω -3 fish oil lipid emulsion combined with parenteral nutrition on patients undergoing liver transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37(1):68-74.
21. Vardanian AJ, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Molecular mediators of liver ischemia and reperfusion injury: a brief review. *Mol Med* 2008;14(5-6):337-45.
22. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P; Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27(5):355-73.
23. Bemeur C. Neurological complications post-liver transplantation: impact of nutritional status. *Metab Brain Dis* 2012 [Epub ahead of print].
24. Plank LD, Metzger DJ, McCall JL, Barclay KL, Gane EJ, Streat SJ, et al. Sequential changes in the metabolic response to orthotopic liver transplantation during the first year after surgery. *Ann Surg* 2001;234(2):245-55.
25. Hoppe B, Schaar B. The impact of nutrition and physical activity on long-term survival after pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Transplant* 2012;16(7):675-7.