성인 정맥 영양 중의 미량 원소 보충에 대한 실질적 측면 고찰

분당서울대학교병원 약제부

최수안

Practical Considerations in Trace Element Supplementation via Adult Parenteral Nutrition

Sooan Choi

Department of Pharmacy, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Parenteral nutrition (PN) became an established hospital pharmacy in the 1960s. Some of the early patients on long-term PN developed micronutrient deficiency syndromes, emphasizing the importance of a complete nutritional formula. Trace elements currently considered essential for humans are the metals, copper, chromium, iron, manganese, molybdenum, zinc, and the metalloid selenium. Supplementation of PN regimens with trace elements is now mandatory. Interactions between micronutrients and macronutrients can affect their availability and the correct chemical balance must be attained for achievement of maximum stability, metabolic function, and clinical efficacy. A complex relation exists among individual trace elements, where symptoms of toxicity of one element can often be attributed to the resulting deficiency of another, due to enhanced excretion of that metal. Routine measurement of most trace elements is not essential in short-term PN. However, careful observation and monitoring of trace element levels is important in patients with renal or hepatic dysfunction, those on long-term PN, or when pharmacologic doses over the normal nutritional recommendations are given. Continual monitoring and reassessment of clinical symptoms is important to determination of any additional micronutrient requirements. Contamination of PN products with significant amounts of trace elements and absorption to con-

tainer surfaces can significantly affect actual dosage, with clinical repercussions over time. Therefore, in 2009, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition concluded that changes were needed in the recommendations for the daily requirements for these micronutrients in PN. In this review, I provide recent guidelines for the use of trace elements in nutrition therapy. This should be helpful to nutritional professionals in understanding the important role as a critical component, without negative outcome due to inadequate supplementation. (J Korean Soc Parenter Enter Nutr 2013;5(3):102-109)

Key Words: Trace elements, Parenteral nutrition, Contamination, Chromium, Manganese, Selenium

중심 단어: 미량 원소, 정맥 영양 오염, 크롬, 망간, 셀레늄

서론

영양 지원에 관한 많은 연구나 발표들은 여전히 탄수화물, 단백질, 지방 같은 거대영양원을 강조하고 있으나 비타민과 미량 원소 같은 미소영양원 역시 영양 치료에 있어 매우 중요한 구성 요소이다. 지난 20년간 임상 영양(clinical nutrition)은 환자의 필요량을 보충하는 영양지원에서 환자의 질환 상태에 따라 적극적으로 요구량을 달리하는 영양 치료의 개념으로 진화해왔다. 이제 면역영양(immunonutrition)의 영역은 각 단일 성분의 생리적 효과뿐만 아니라 적절한 투여(용량, 투여 경로, 투여 시기 및 기간)로 특정 환자군에서 효과를 최적화하기 위한 약물영양(pharmacutrition) 접근으로 그 경향을 바꾸며 실질적 적용을 꾀하고자 하고 있다.¹

미량 원소는 체내 정상적 대사 기능을 위해 필수적으로 효소나 보조인자의 주요한 구성 성분이므로 개별 성분 치료(component therapy)로서의 그 역할이 중요하다 하겠다. 이는 영양 치료 중에도 부적절한 공급이나 요구량 증가, 체내 소실 증가로 결핍이 일어날 수 있으며 주요 기관의 기능 부전, 상처 치유 지연, 면역 상태 변화 등 다양한 체내 생화학적 과정과 효소 기능에 악영향을 미치게 된다.² 따라서 미량 원소에 대해서도 끊임없이 적절한 요구량에 대한 논

Received October 7, 2013 Revised November 1, 2013

Accepted November 15, 2013

Correspondence to **Sooan Choi**

Department of Pharmacy, Seoul National University Bundang Hospital, 82, Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: +82-2-740-8556, Fax: +82-2-766-8556, E-mail: taijino2@hanmail.net

Copyright © 2013. The Korean Society for Parenteral and Enteral Nutrition. All Rights Reserved.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

의가 진행되고 새로운 지침들이 나오고 있다.

권장 허용량(recommended dietary allowance)³은 미국 농업 부 산하 식품-영양국(U.S. Food and Nutrition)에서 50년 전에 발표한 이래로 경구로 섭취하는 영양원들의 요구량에 대한 지침으로 여겨왔으나 10년 전 의학 협회에서 식이섭취기준(dietary reference intake)으로 알려진 새로운 요구량을 제시 하면서 이제 예상 평균섭취량(estimated adequate intake), 적정 섭취량(adequate intake), 허용 상한 섭취량(tolerable upper limit)으로 세분화된 개념으로 구분하여 적용하고 있다. 이는 안정된 환자에서의 경구 섭취량에만 해당하는 것으로 여전히 중증의 환자들에서는 요구량에 대한 정확한 지침들이 없으며 혈중 농도의 저하는 급성의 결핍보다 재분포를 반영하는 경우가 많으므로 이에 대한 해석에도 주의가 필요하다.⁴

미소영양원 중 비타민은 1984년부터 미국 식품의약국(U.S Food and Drug Administration)에 의해 인체의 기본 방어기전 등을 유지하기 위한 기본 요구량을 비경구 영양을 통해 반드시 투여할 것을 법으로 권고하였고 2000년에는 비타민 B₁, B₆, C, folic acid의 용량 증가와 K의 추가를 발표하였으나⁵ 미량 원소에 대한 비경구 추천량은 전무한 상태이다. 과거와 달리 복합 미량 원소 제형들이 개발되고 정맥 영양을 통한 보충이 일반화되면서 결핍은 거의 보고되지 않으나 장기간 정맥 영양을 받은 환자에서 구리, 망간, 크롬의 혈중 농도 상승 및 과량에 대한 연구들이 발표되면서 이전에 발표되었던 미국 의학협회-영양 자문단(National Advisory Group of American Medical Association)의 추천량이 조금씩 변화하고 있는 실정이다.⁶ 또한, 정맥 영양 제품들의 오염에 의한 다양한 중금속, 미량 원소의 공급에 여전히 우려가 있으며 셀레늄 등은 용량에 따라 약물학적 접근을 펴하는 연구들이 활발히 진행되고 있다.⁷ 이에 본 종설에서는 최근까지 알려진 미량 원소의 비경구를 통한 권장량에 대한 변화를 이해하고 실질적이고 임상적 측면에서 적절한 투여에 대해 고찰해 보고자 하였다.

본 론

1. 아연(zinc)

1) 기능과 체내 동태

아연은 모든 미량 원소 중 가장 광범위한 기능을 가지고 있는 것으로 알려져 있으며 이는 크게 촉매적, 구조적, 조절적 기능으로 분류할 수 있다. 6개의 효소계, 약 200개 이상의 효소에 대한 촉매제로 중요한 역할을 하며 다양한 금속 효소들(metalloenzymes)과 단백질(예, zinc-finger proteins)의 구조적 기능을 담당하고 유전자 발현에 조절 기능을 수행

한다.⁸ 이외에도 지질 과산화, 자동 세포사멸(apoptosis), 세포의 증식과 분화, 면역 기능 등 인체의 여러 생리학적 과정들에 필수적인 요소이다. 이처럼 대부분의 기능들이 단백질 합성과 연관이 있어 체내 아연 결핍 시 성장 지연, 세포 면역 저하, 불임, 생기능 장애, 상처 치유 지연, 탈모, 피부 질환, 식욕 저하, 설사, 미각 변화 등 다양하고 비특이적인 증상과 징후를 동반한다.⁹ 아연의 부족은 고령, 알코올 중독, 수술, 화상, 장절제 환자들에서 보고되고, 상처 배액이나 위장관 소실의 경우에도 아연의 감소에 큰 영향을 미칠 수 있다. 이외에도 아연이 부족하면 근육의 수행 능력이 저하되어 호흡근의 기능이 악화될 수 있으며 간기능을 악화시키거나 포도당 내성을 초래할 수도 있다.

아연은 흡수되기 전에 위산과 소장의 효소들에 의해 분해되고 아연의 흡수는 체내 아연 상태에 유의한 영향을 미쳐 항상성이 유지되도록 한다.⁸ 이는 포화 과정을 따르므로 흡수의 효율은 많은 양의 아연 섭취 시 감소하게 된다. 혈중 아연 농도는 음식물의 섭취, 단식, 급성 감염과 같은 자극에 반응하여 달라진다. 단식 시에는 혈중 아연 농도는 증가하나 감염은 아연을 재분포시켜 저아연혈증을 초래한다. 특히, 손상을 입은 수시간 이내에 혈중 아연 농도는 10%까지 감소하고 설사나 누공 등은 급성인 환자에서 비정상적인 소실의 한 경로가 된다. 또한, 과이화상태의 환자나 아미노산의 주입은 소변을 통한 아연 소실을 증가시킨다.¹⁰

2) 요구량과 측정

한마디로 아연의 체내 상태를 측정할 만한 정확한 방법은 없다. 혈중 아연 농도는 80~120 mcg/L 내에서 조절되고, 수주이상 섭취하지 않은 경우에도 유지되므로 실질적으로 과부족 상태를 반영한다고 보기 어렵다. 그럼에도 불구하고, 혈중과 24시간 뇨중 아연 값은 표본 수집의 장점으로 가장 많이 사용되는 지표들이다. 현재 아연의 상태를 평가하는 가장 좋은 방법은 혈중 농도뿐 아니라 임상적 징후, 아연 보충이 필요한 질환 요인들을 함께 고려하는 다각적 임상 자료를 통해서 판단하는 것이다.²

흡수되는 분율과 내인성 소실은 섭취량의 증가에 따라 감소하므로 흡수와 소실이 동일한 지점에서 음식물로 섭취할 아연의 요구량을 측정한다면 성인에서 8~11 mg/d 정도이고 임신이나 수유로 인한 12~13 mg/d까지 증가된다. 정맥 영양을 받는 경우에는 섭취와 대변, 소변, 배액 등을 통한 소실과의 대사적 균형을 고려하였을 때 설사 없이 약 2.5 mg/d가 요구되며 이화상태는 2.5~4 mg/d를 추가적으로 보충하고 위장관 소실을 고려하였을 때 소장으로는 12 mg/L, 대변으로는 17 mg/L를 보충하는 것이 요구된다.¹¹ 화상을 입은 환자에서는 1일 36 mg을 주입하여 피부 중의 아연 농

도를 증가시키고 감염의 합병증이 감소하였다는 연구가 있다. 이처럼 소실을 보충하기 위한 경우뿐 아니라, 유아는 성장을 위해서도 아연이 필요하다. 신생아는 체내 아연의 2/3를 임신 마지막 10~12주 동안 산모로부터 받게 되므로 미숙아는 특히, 요구량이 증가되어 300~500 mcg/kg/d에 달하고, 3개월 이후에는 100 mcg/kg/d 정도로 감소하게 된다.

3) 고려할 사항

아연은 국내외에 출시되어 있는 미량 원소 복합 제제로서 대체적으로 정맥 영양 중의 요구량을 충족하며 혼합 안정성이 보장된 sulfate, chloride, gluconate처럼 다양한 염제제의 단독 성분 제품도 있어 필요 시 추가적인 혼합도 가능하다.² 다만, 복합 제제의 경우 크롬이나 망간 등 다른 성분의 용량으로 투여할 수 있는 아연의 용량은 제한될 수 있으며 국내에서 시판되는 단독 주사제는 비급여로 급여 가능한 총 정맥 영양의 전체 가격보다 미량원소 단독 제제의 가격이 더 큰 비중을 차지할 수 있어 비용-효율적인 측면을 고려해야 한다. 또한, 정확한 체내 상태에 대한 평가 방법이 부재한 상태에서 이화 요인이 증가되어 있는 환자의 요구량을 예상하기 어려우며 장기간 투여에 대한 이익과 손해에 대한 결정 등 아직 연구되거나 확정되어야 할 것들이 많으므로 추가적 투여를 결정하는 일이 간단한 것은 아니다.

2. 구리(copper)

1) 기능과 체내 동태

구리는 몇몇 금속효소의 구성 요소로 산화-환원 반응과 전자 전달 반응을 담당한다. 또한, metallothionein에 대한 유전자 발현의 조절에 관여하며 ceruloplasmin의 보조인자로 철(iron) 이용률의 유지, transferrin 형성, 적혈구에서 헤모글로빈 생성에 밀접한 관련이 있다.¹⁰ 이외 콜레스테롤 및 포도당 대사, melatonin과 같은 색소 형성에 필수적이다. 구리

는 체내 동태학적인 측면에서 아연과 유사한 점이 많은 미량 원소로 대부분 소장에서 흡수되며 포화성의 능동수송과 비포화성의 수동확산을 통해 이루어진다. 구리의 항상성 기전은 아연과 달리 일차적으로 흡수보다는 배설과정에 의해 유지된다.¹¹ 많이 섭취할수록 흡수능은 낮아지며 흡수의 효율은 체내 구리 상태를 조절하는 배설능에 따라 달라진다. 즉, 체내 구리 저장량이 증가함에 따라 담즙을 통한 구리의 배설은 증가하게 된다.

구리의 결핍은 임상적으로 사람에서 드물게 나타나며 장기간 심한 흡수부전, 미숙아, 구리 보충 없이 정맥 영양을 받은 경우에 보고되었다. 임상적 양상은 저색소성 소구성 빈혈, 백혈구감소증, 범혈구감소증, 골다공증을 포함하는 뼈 이상, 상처 치유 지연 등이 있다. 구리의 독성 역시 드물게 나타나는데, 이는 앞에서 언급하였듯이 담즙 배설을 통해 체내 구리 저장량을 조절하기 때문이다.¹² 따라서 담즙을 체 같은 담즙 배설의 장애는 간세포나 조직에 구리의 축적을 가져와 독성이 나타날 수 있다.

2) 요구량과 측정

1979년에 미국의사협회에서 최초로 정맥 영양 중의 구리 보충을 체계적으로 제안하였으며 이는 경구 섭취, 위장관 흡수, 일반적인 생리적 고려 사항들을 바탕으로 결정한 것이다. 0.5~1.5 mg/d의 넓은 허용 범위는 이후 세부 연구를 통해 1981년 Shike는 위장관 소실능이 정상인 환자에서 구리의 요구량은 0.3 mg/d가 적절한 것으로 제안하였다(Table 1). 간질환이 있는 경우에는 평균 0.15 mg/d 정도의 반응량을 추천하며 설사처럼 소실이 증가된다면 체내 균형을 유지하기 위해 요구량의 상위 기준에 해당하는 0.4~0.5 mg/d가 필요하다.¹⁰ 정맥 영양으로 과량의 구리 보충은 간에 축적되어 조직 손상을 가져올 수 있으므로 주의해야 한다. 최근 가정용 정맥 영양을 평균 14년간 받았던 8명의 환자들의 부

Table 1. Historical changes in recommendations for parenteral trace elements for adults

Guideline	Zinc (mg) ^a	Copper (mg) ^b	Chromium (mcg) ^c	Manganese (mcg) ^b	Selenium (mcg) ^c
NAG-AMA, 1979	2.5~4.0	0.5~1.5	10~15	150~800	-
AMA; NY Ac Med, 1984	2.5~4.0	0.3~0.5	10~20	400~800	50~60
Mod Nurt H-D 9th ed, 1994	2.5~4.0	0.3~0.5	10~15	60~100	40~80
ASPEN, 1998/2004	2.5~5.0	0.3~0.5	10~15	60~100 ^d	20~60 ^e

^aIncrease with abnormal intestinal loss. ^bDecrease or omit with increasing cholestasis. ^cDecrease or omit with increasing renal dysfunction. ^dRecommended the decrement as 55 mcg/day at ASPEN position paper 2012. ^eRecommended the increment as 60~100 mcg/day at ASPEN position paper.

NAG-AMA = Nutrition Advisory Group of the American Medical Association; AMA = American Medical Association; NY Ac Med = New York Academy of Medicine; Mod Nurt H-D = Modern Nutrition in Health & Disease; ASPEN = American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.

검을 통한 연구에서 약 1.4 mg/d의 구리를 투여하였고 간이 나 신장 조직의 구리 함량이 건강한 성인에 비해 매우 높게 측정되었다.^{13,14} 이는 1979년의 추천량을 투여하였던 예로 이후 감량된 추천량이 더욱 적절함을 보여준다 할 수 있겠다. 그 후 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) 등의 추천량도 변하지 않고 유지되고 있으며 정맥 영양 조성 중에 오염으로 혼입되는 구리의 양은 미미하나 0.1 mg/d 정도로 예상되므로 간기능 부전이 있거나 심한 담즙울체의 경우에 대폭 감량하거나 생략하는 것이 좋겠다. 이외에 심한 화상 환자에서 요구량이 증가한다는 연구가 있으나 명확한 투여 지침은 확립되지 않았으며 미숙아를 포함하는 신생아는 체중에 기초한 20 mcg/kg/d 추천량이 오랜 기간 변치 않고 유지되고 있다.

구리의 체내 평가는 혈중 구리나 ceruloplasmin 농도를 측정하여 결정한다. 물론, 혈중 농도가 간의 구리 저장 상태를 반영하는 것은 아니나 심각한 간질환을 동반하거나 장기간 정맥 영양중인 환자의 경우에는 추천할 만한 모니터링 방법이다.

3) 고려할 사항

현재 아연과 마찬가지로 복합 미량원소 제품이 있어 정맥 영양중인 환자에서 기본적으로 제공되므로 결핍이 문제되는 경우는 매우 드물며 단독 성분의 개별 제품이 시판되지 않아 추가적 보충이 필요하거나 개별적 요구량을 만족하지 못하는 단점이 있다. 또한, 그 양이 미미한 것으로 알려져 있으나 정맥 영양 조성 중의 오염에 의한 구리의 혼입에 대해 여전히 자료가 부족하고 다른 영양원들과의 상호작용이나 생체이용률도 영향을 줄 수 있다. 이에 체내 구리 양을 측정할 수 있는 정확한 지표가 확립되어야 하고 간질환과 구리 요구량과의 관계가 정립되어 정맥 영양 중의 오염을 고려한 적절한 구리 양을 결정할 수 있어야 하겠다.

3. 크롬(chromium)

1) 기능과 체내 동태

크롬은 탄수화물과 지질 대사에 필수적인 미량 원소로 특히, 인슐린의 작용을 조절하는 기능을 한다. 자연에 존재하는 매우 흔한 원소이나 2~6가의 다양한 산화 상태로 존재하고 이 중 3가 크롬만이 생물학적으로 공급되는 형태이다.⁸ 음식물 중의 크롬은 소장에서 빠르게 흡수되나 0.4~2.5% 정도로 흡수율이 매우 나빠져 나머지는 대부분 그대로 배설된다. 실제 3가 크롬의 흡수기전은 거의 알려져 있지 않으며, 혈중에서 transferrin에 경쟁적으로 결합하여 이동하므로 혈색소침착증과 같은 과도한 체내 철 상태는 크롬의 이러한 결합을 방해하여 혈당의 상승을 초래하기도

한다. 이는 크롬이 인슐린의 활성을 증가시키는 역할에 기인하는 것으로 인슐린이 상대적으로 부족하더라도 적절한 크롬 농도가 유지된다면 혈당의 유지가 가능하다. 크롬의 결핍에 대한 증거는 미약한 편이나 인간에서 크롬의 결핍으로 인한 말초 신경병증, 체중 감소와 고혈당의 예들이 보고되었으며 크롬의 보충으로 이러한 이상은 모두 교정되었다.¹⁴ 크롬의 독성은 특별히 보고된 바가 없으나 1992년에 소아에서 연구된 바에 의하면 9년 이상 장기간 정맥 영양을 투여 받은 환자에서 혈중 크롬 농도와 사구체여과율이 서로 반비례하였으며 크롬의 공급을 중단함에도 사구체여과율은 회복되지 않았다.¹⁵ 이 연구는 장기간 과도한 정맥 영양은 신장에 손상을 줄 수도 있음을 제안하고 있으나 크롬의 농도 자체가 연령에 비례하여 감소하며 신장 기능에 대한 영향이 명확히 밝혀지지 않아 이에 대해서는 논란의 여지가 있다.

2) 요구량과 측정

ASPEN과 European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)에서 발표한 지침들은 모두 정맥 영양 중의 크롬 성인 권장량을 10~15 mcg/d로 제안하나 감염, 외상, 수술 같은 급성의 스트레스 상태에서 뇨중 소실 증가가 관찰되므로 20 mcg까지 추천하기도 한다.¹⁰ 최근에 식품-영양국(Food and Nutrition Board)은 음식물로 섭취할 크롬의 적정량을 발표하였으며 성인 남녀에서 각각 35 mcg/d와 25 mcg/d로 크롬의 경구 흡수율(0.4%~2.5%)을 고려할 때 약 0.14~0.87 mcg/d, 0.1~0.55 mcg/d이므로 이 양은 위에서 언급한 정맥 권장량을 기준으로 본다면 10~100배 정도의 차이를 보인다고 할 수 있다.¹⁴ 또한, Pluhator-Murton의 연구에 따르면 2 L의 정맥 영양 조성 중에 오염으로 혼입되는 양이 약 15 mcg/d이고¹⁶ 계획한 투여량은 11 mcg/d로 이로 총 공급되는 크롬 양 역시 위를 기준으로 한다면 약 30~60배에 해당한다. 따라서 일부에서는 정맥 영양 중의 오염 혼입 양만으로도 1일 권장량을 충분히 초과하므로 크롬의 추가 보충은 필요하지 않다는 주장도 있다.

체내 크롬 상태를 평가할 만한 정확한 방법은 없으며 실제 평가와 모니터링이 어렵다. 혈중 크롬 농도는 조직의 농도를 반영하지 않으며 결핍보다는 급성의 질환기에 감소가 더욱 뚜렷하다.¹⁴ 3가의 크롬은 적혈구막을 투과할 수 없으므로 적혈구 중의 농도도 6가의 크롬만을 나타낸다. 크롬의 뇨중 배설은 음식물로 섭취한 크롬 양이 많은 경우 비례적으로 증가하므로 뇨중 농도가 높다면 크롬의 조직 농도를 표시하는 것이 아니라 과다한 섭취를 나타내는 좋은 지표가 된다. 이처럼 현재는 크롬의 결핍을 진단하는 데 있어 인슐린 내성이나 비정상적 혈당 상승이 크롬 보충 후에 개

선되는 것으로 입증하는 것이 가장 적절한 상태이다.¹⁰

3) 고려할 사항

크롬은 위에서 언급하였듯이 최근 섭취량에 대한 연구와 정맥 영양 중에 오염으로 혼입된 양 등을 고려하여 정맥 영양으로 공급할 필요가 없다는 의견이 대두되고 있다. 그러나 아직 성인에서 장기간 정맥 영양을 공급함에도 독성이 보고된 바가 없으며¹⁴ 이는 고농도에 노출 시에도 독성이 발현되지 않을 수 있다는 것으로 받아들여진다. 또한, 많은 임상사들이 경험적으로 크롬의 결핍은 당 조절에 문제를 야기할 수 있음을 이야기하고 최근의 정제된 정맥 영양 제품들에 대한 오염 연구는 진행되지 않은 것 등을 고려시 현재로서는 복합 미량원소 제품으로 권장량을 공급하는 것이 적절하겠다. 안전한 투여를 고려한다면 장기간 투여시 성인에서는 혈중 크롬 농도와 당화 혈색소를 소아에서는 신장 기능을 정기적으로 모니터링 하는 것이 필요하겠다. 다만, 향후 크롬 결핍에 대한 좀 더 실질적인 진단법, 크롬의 대사와 특정 환자군(임신, 수유, 고령 등)에 대한 요구량, 크롬의 흡수를 고려한 요구량 변화를 정맥 영양에 고려하는 것이 적절한지에 대해 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

4. 망간(manganese)

1) 기능과 체내 동태

망간은 다양한 금속효소의 구성 성분으로 항산화 작용 및 에너지 대사에 주요한 역할을 한다. 흡수에 관한 기전은 명확히 밝혀지지 않았으나 철의 기전과 유사한 것으로 보여진다. 음식물로 섭취한 망간은 흡수율이 5%를 넘지 못하며 다른 미량 원소들처럼 포화 기전이 관여하여 섭취량과 흡수율은 반비례한다. 이는 망간의 독성을 예방할 수 있는 일종의 보호기전으로 작용하나 90% 이상이 담즙으로 배설되므로 간기능이 저하되거나 신생아에서는 망간이 조직에 축적되어 독성이 나타날 수 있다.¹⁷ 망간의 결핍은 사람에서 거의 보고되지 않으며 장기간 정맥 영양을 받은 경우에도 사례들이 없었다.

2) 요구량과 측정

Table 1에서 보듯이 망간의 성인 권장량에 관한 과거의 지침들은 꽤 고용량으로 장기간 투여하기에 독성의 가능성이 매우 높을 것으로 보인다. 이후 ASPEN과 ESPEN의 지침들은 60~100 mcg/d로 대폭 추천량을 감량하였으나 Takagi 등¹⁸의 연구에서 55 mcg/d를 초과하지 않을 것을 제안하며 2012년 발표한 ASPEN position paper는 이 용량을 준수할 것을 권고하고 있다. 2001년에 Dickerson¹⁹는 17개 보고, 389

명의 결과에서 과망간혈증을 발견하였고 2008년에 Hardy 등²⁰은 이후 11개 연구를 추가 분석하여 229명의 환자에서 과망간혈증을 보고하였다.²⁰ 장기간 가정용 정맥 영양을 받거나, 담즙 배설이 저하된 소아에서 그 위험성이 높았으며 이는 망간이 축적되어 나타나는 것으로 보인다. 다른 미량 원소에 비해 독성이 치명적으로 중추신경계에 영향을 미쳐 과민장애, 폭력적 행동, 환각, 운동 실조, 파킨슨 같은 운동 장애 등의 신경독성을 보이고 가역적으로 회복되기까지 6~9개월 이상 걸린다. 정맥 영양과 관련된 담즙 정체나 폐쇄성 황달은 망간의 배설 기전에 손상을 가져오고 흡수로 조절되는 항상성 기전도 적용되지 않아 정맥 영양 자체가 망간의 축적에 큰 위험인자로 여겨진다. 또한, 적절치 못한 용량뿐만 아니라 정맥 영양 조성과 투여 기구들에 의한 오염으로 혼입된 망간 역시 고려되어야 한다. 여러 연구들에서 계획된 망간 양을 제외하고 5~310 mcg/L의 다양한 망간 오염 양이 보고되었으며 이는 추천된 양을 투여하더라도 실제 훨씬 높은 용량에 노출됨을 알 수 있다.

독성의 위험성으로 장기간 투여 중인 환자에서 정기적인 모니터링이 추천되나 체내 망간 상태를 결정할만한 적절한 생화학지표가 없으며 혈장이나 혈청 분석은 좋은 자료가 되지 못한다. 망간의 60~80%는 적혈구내에 존재하므로 적혈구나 전혈 중의 망간 농도를 보는 것이 가장 정확하고 재현성이 높은 것으로 받아들여진다. 뇌중에 침착된 망간은 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging)을 통해 발견할 수 있으며 전혈 중의 망간 농도와 자기 공명 영상의 신호 강도는 연관성을 보인다. 따라서 장기간 가정용 정맥 영양을 투여 중인 환자에서 망간 축적의 가능성이 있다면 전혈 농도와 자기 공명 영상을 함께 확인하는 것이 추천된다.

3) 고려할 사항

현재 망간은 복합 미량원소 제품으로만 투여가 가능하며 실제 정맥 영양 중인 환자에서 이 제품의 용량을 제한하게 되는 대표적인 성분이 된다. 사람에서 결핍은 보고된 예가 없으며 축적되었을 때 치명적인 신경독성을 보이고 정맥 투여 중 여러 경로로 오염되어 혼입되는 양만으로도 이미 추천량을 초과하므로 더 이상 복합 미량원소 성분으로 일정한 보충이 필요하지 않다는 의견이 현재 많이 대두되고 있다. 다만, 현실적으로 이런 제형이 없으며 망간의 투여를 제한하기 위해 복합 제제를 생략한다면 다른 필수 미량원소의 결핍이 예상되고 비급여의 단독 성분으로 별도 투여해야 하는 여러 문제들이 있어 위에서 언급한 위험성을 기준으로 투여를 제한할 필요가 있는 환자군을 결정하는 것이 바람직하겠다.

Table 2. Daily recommended requirement of trace elements

Trace element	Oral ^a	Parenteral ^b	Infants ^c	Children ^c
Zinc	11 mg (M); 8 mg (F); 11 mg (preg); 12 mg (lact)	2.5~5 mg	Premature: 450~500 mcg/kg/d Infants <3 mo: 250 mcg/kg/d Infants >3 mo: 50 mcg/kg/d (max 5,000 mcg/d)	50 mcg/kg/d (max 5,000 mcg/d)
Copper	900 mcg 1,000 mcg (preg); 1,300 mcg (lact)	0.3~0.5 mg	20 mcg/kg/d (no max stated)	20 mcg/kg/d (max 500 mcg/d)
Chromium	Age 19~50 years: 35 mcg (M); 25 mcg (F) Age >51 years: 30 mcg (M); 20 mcg (F); 30 mcg (preg); 45 mcg (lact) (AI)	10~15 mcg 20 mcg	0.2 mcg/kg/d (max 5 mcg/d) ^d	0.2 mcg/kg/d (max 5 mcg/d) ^d
Manganese	2.3 mg (M); 1.8 mg (F); 2.0 mg (preg); 2.6 mg (lact) (AI)	0.06~0.1 mg	1 mcg/kg/d (max 50 mcg/d)	1 mcg/kg/d (max 50 mcg/d)
Selenium	55 mcg; 60 mcg (preg); 70 mcg (lact)	20~60 mcg	Premature; 2~3 mcg/kg/d Infant; 1~3 mcg/kg/d (no max stated)	1~3 mcg/kg/d (max 100 mcg/d)

^aEnteral recommendations are the recommended dietary allowance unless one is not established, in which case the AI is listed and so noted in the table. ^bFluoride (0.57~1.45 mg), iodine (10~130 mcg), iron (1~1.95 mg), molybdenum (10~25 mcg), cobalt (0~1.47 mcg) are routinely added to parenteral nutrition (PN) products in Europe. ^cDaily parenteral recommendations. ^dChromium contaminates in PN products satisfies requirements; therefore, additional supplementation is unnecessary.

M = male; F = female; preg = pregnancy; lact = lactation; AI = adequate intake; max = maximum.

5. 셀레늄(selenium)

1) 기능과 체내 동태

셀레늄은 체내 glutathione, iodine, thyroid 대사에 기능을 갖는다. 대표적으로 산화 환원 반응에 작용하여 산화적 스트레스에 방어기전을 가지며 이는 면역계, 뇌기능, 갑상선, 노화 방지, 심장질환과 심근병증에 관련된다.¹⁰ Selenoproteins이라 불리며 대부분의 셀레늄은 cysteine이나 methionine과 결합된 유도체 형태로 동식물로부터 섭취할 수 있다. 약 50%~100% 정도의 흡수가 예상되나 실제 장내 다양한 요인에 영향을 받을 것으로 보이며, 흡수된 후에는 selenoprotein P라 불리는 단백질에 결합하여 이동한다. 셀레늄의 체내 항상성은 배설에 의해 유지되어 과도한 양을 섭취한 다면 신장으로 배설이 증가하게 된다.

셀레늄의 결핍은 토양에 특이적으로 부족한 중국의 Keshan 지역에서 최초로 발견되어 Keshan병이라 불렸으며, 이후 장기간 정맥 영양을 투여하며 보충하지 않았던 환자들에서도 사례들이 보고되면서 가역적 심근 병증, 골격근 병증, 거대성 빈혈, 손/발톱 이상과 같은 증상을 보였다.⁷ 이는 셀레늄 보충 시 가역적으로 회복되며 혈중 농도가 낮더라도 일부의 환자에서만 증상이 발현되어 다른 요인이나 스트레스가 영향을 미칠 것으로 보고 있다. 이외에도 셀레늄이 갖는 대사적 역할로 인해 암, 심장 질환, 인지기능 저

하, 생식기 질환 같은 만성 질환에서도 결핍과의 관계를 밝히기 위한 많은 연구들이 진행되고 있다.

2) 요구량과 측정

최초의 Keshan병과 관련한 연구에서 최소한의 경구 섭취 유지량으로 20 mcg/d가 필요하다고 보았고 이후 뉴질랜드와 중국에서 수행된 연구를 통해 68~90 mcg/d, 52 mcg/d가 적절함을 제안하였다. 또한, Table 2에서 보듯이 비경구 추천량도 20~60 mcg/d로 되어 있으나 2012년 발표된 ASPEN position paper에 따르면 이는 너무 적은 양으로 60~100 mcg/d로 증량하는 것이 적절하다고 발표하였다. 이는 장기간 가정용 정맥 영양을 투여 받는 환자에서 63~85 mcg/d로 공급 시 결핍을 예방할 수 있었으며 상처나 누공을 통해 소실이 가능한 수술 후 환자에서도 최소한 동일량 이상으로 공급하는 것이 적절하다고 제안한 연구들을 기초로 제안되었다. 중증 질환과 관련해서는 화상 환자에서 정맥 영양으로 최대 400 mcg/d까지 2~3주간 안전하게 투여하였다는 연구가 있다.⁷ 또한, 아직 논란의 여지가 있음에도 중증, 패혈증, 화상과 같이 산화적 스트레스가 증가된 질환에서 요구량이 매우 높음을 보여주는 최근의 다른 연구들도 기전과 기대 효과에서는 차이가 있으나 셀레늄 용량에 대한 다양한 주장들을 뒷받침하고 있다.²¹

셀레늄은 selenosis 혹은 Se toxicosis라 불리는 과량 섭취

에 대한 독성 증상으로 알려져 미량 원소 중에서는 독성이 큰 것으로 생각된다. 이는 오심, 구토, 손발톱 소실, 치아 부패, 피부병, 과민증, 말초 신경병증 등을 특성으로 하나 토양에 셀레늄이 고농도인 지역에서 장기간 노출 시 관찰되었고 정맥 영양이나 중질환에서 단기간 고용량 투여했을 때는 아직 보고된 바가 없다. 다만, 75% 이상이 신장으로 배설되므로 신부전시에는 주의해야 할 것으로 생각된다.

셀레늄은 미량 원소 중 체내 상태에 대한 평가가 가장 유효한 성분으로 혈장 농도 측정은 가장 널리 사용되는 평가법이다.⁷ 또한, 혈중의 selenoprotein 양을 반영하고 혈장 glutathione peroxidase와 높은 상관관계를 보인다. 다만, 최근 섭취량의 영향이 크므로 지난 3~4개월간의 상태를 보기 위해서는 전혈이나 적혈구 중의 glutathione peroxidase를 측정하는 것이 좋으나 단기간 정맥 영양 환자에서 현재의 셀레늄 상태를 나타내는 최적의 지표로 신부전이나 장기간 정맥 영양을 투여 받는 환자에서 혈중 농도의 정기적인 모니터링을 추천하고 있다.

3) 고려할 사항

셀레늄은 모든 정맥 영양에 반드시 추가되어야 한다고 강력히 추천되고 있는 미량 원소이다. 20년 이상 국내에서는 복합 제제로 투여 가능한 제품이 없었으며 2010년 시판된 제품은 비급여에 벤질 알코올을 함유하고 있어 사용이 제한적이다(Table 3). 또한 무기, 유기 형태의 성분으로 이용 가능한 단독 제품이 있으나 selenite 성분의 무기 제제는 용액의 산도(pH)와 아스코르빈산, 구리와 반응에 의해 안정성이 저하되므로 정맥 영양에 직접 혼합하는 것에 많은 제약이 있다. 이는 최근 연구가 활발히 진행되고 있는 전신 염증반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome), 패혈증 등을 동반한 중증의 중환자에서 단기간 고용량(800~1,000 mcg/d)으로 연구되었던 제형으로, 2,000 mcg 정도의

초회 대량주입으로 체내 nuclear factor-kappa B를 저해함으로써 염증 전구물질들의 조절에 관여하는 약리적 효과를 갖는다.¹⁰ 즉, 셀레늄은 생리적 농도에서 미량 원소로서 항산화 기능을 가지나 고농도에서 산화촉진제(pro-oxidant)로 작용하는 약물치료학적 효과를 보이므로 정맥 영양 중에 보충시 용량과 안정성, 투여 목적 등에 대한 확인이 필요하겠다.

결론

비타민이나 미량 원소 같은 미소영양원은 영양 치료적 측면에서 반드시 포함되어야 하는 구성 요소이다. 위에서 살펴보았듯 개별 미량 원소의 역할은 거대영양원뿐만 아니라 인체 내 다양한 대사 과정에 필수적이다. 대부분 용량-의존적으로 흡수를 통한 항상성 기전을 유지하므로 경구로 섭취 시 과량에 대한 우려가 거의 없으나 정맥 영양의 경우 이러한 보호 기전이 적용되지 않으며 동반된 질환의 영향에 대한 요구량 산정이 어렵고 명확한 측정 지표가 없어 최근 마강 등 독성이 우려되는 미량 원소의 일상적 보충에 대한 의문이 제기되고 있다.²² 이에 2012년 ASPEN에서 발표한 position paper는 시판되는 정맥용 복합 미량 원소 제제의 조성이 다음과 같이 변경되어야 한다고 권고하고 있다.

- 구리: 0.3~0.5 mg/d로 감량
- 망간: 55 mcg/d로 감량
- 크롬: 복합 제형에서 삭제
- 셀레늄: 모든 복합 제형에 포함시키고 60~100 mcg/d로 증량

과거와 달리 정맥 영양으로 미량 원소의 일상적인 보충은 결핍이 아닌 독성에 대한 우려와 연구를 촉진시켰고 실제 조제 및 투여과정 중에 혼입되는 미량 원소의 양이 현재 고려되지 않고 있으므로 권장량이 작고 오염의 가능성이 높은 망간, 크롬 등의 성분은 주의가 필요하다. 다만, 오염

Table 3. Commercial multi-trace element products in Korea

	Zinc (mg)	Copper (mg)	Chromium (mcg)	Manganese (mg)	Selenium (mcg)	Note
Multi-trace elements product (supplemental dosage/mL)						
Furtman, Mineall, Trayman, Tracemin	5 ^a	1 ^a	10 ^a	0.5 ^a	-	Within insurance coverage
Mutiblu5	1	0.4	4	0.1	20	Out of insurance coverage
Single trace element products (supplemental dosage/mL)						
Zincure ^b	1	-	-	-	-	Containing benzyl alcohol
Selecure ^b	-	-	-	-	40	Out of insurance coverage
Selenase ^c	-	-	-	-	50	

^aZinc (1~2.5 mg), copper (0.2~0.5 mg), chromium (2~5 mcg), manganese (0.1~0.25 mg) as daily supplement (0.2~0.5 mL). ^bParenteral nutrition product. ^cSelenium supplement product.

에 대한 우려는 최근 사용되는 시판제품들을 대상으로 연구된 바가 없고, 조제 및 정제 기술, 투여 제품들의 질적 향상을 위해서는 해당 연구가 수반되어야 할 것으로 생각된다.

정맥 영양은 최적의 치료를 위한 수단으로 지속적으로 발전하고 있으며 질소 균형, 저열량영양(hypocaloric feeding), 글루타민(glutamine), 리보핵산(ribonucleic acid, RNA), 오메가-3 지방산 (omega-3 fatty acids)에 대한 연구들에서 최근 항산화제에 대한 관심이 급증하고 있다. 셀레늄은 이런 측면에서 정맥 영양 중의 역할이 강조되고 있으며 반드시 처음부터 투여하도록 권고하고 있으나 국내에서는 적절한 제형과 급여 문제, 투여 및 배합 안정성 등의 문제로 거의 공급을 못하고 있는 실정이다. 현재 국내에서 시판되는 복합 미량원소 제형은 급여 품목에서 선택 시 셀레늄의 보충을 할 수 없으며 무엇보다 망간의 양이 과거 추천량의 범위를 유지하고 있어 최근의 지침인 55 mcg/d에 기준한다면 약 5배 정도가 과량 투여되고 있다. 또한, 미량 원소 개별 성분 투여를 위한 제형 및 셀레늄 포함 복합 미량원소는 비급여 품목으로 임상에서 적용하기에 비용-효과적인 문제가 있다. 이에 미량 원소 전반에 대한 투여 지침과 권장량, 임상적으로 투여 가능한 복합 제형 및 질환이나 대사적 변화에 맞추어 개별 조절할 수 있도록 단독 미량 원소 제품이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Dupertuis YM, Meguid MM, Pichard C. Advancing from immunonutrition to a pharmaconutrition: a gigantic challenge. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12(4):398-403.
- Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(5):548-62.
- AMA Department of Foods and Nutrition. Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use. A statement by an expert panel. *JAMA* 1979;241(19):2051-4.
- Elia M. Changing concepts of nutrient requirements in disease: implications for artificial nutritional support. *Lancet* 1995;345(8960):1279-84.
- Food and Drug Administration. Parenteral multivitamin products; drugs for human use; drug efficacy study implementation; amendment. *Federal Register* 2000;65(77):21200-1.
- ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26(1 Suppl):ISA-138SA.
- Shenkin A. Selenium in intravenous nutrition. *Gastroenterology* 2009;137(5 Suppl):S61-9.
- Clark SF. Vitamins and minerals. In: Gottschlich MM ed. The ASPEN nutrition support core curriculum. Silver Spring, MD:American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2007:130-62.
- King JC. Zinc. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Philadelphia, PA:Lippincott Williams & Wilkins; 2006:271-85.
- Hardy G, Menendez AM, Manzanares W. Trace element supplementation in parenteral nutrition: pharmacy, posology, and monitoring guidance. *Nutrition* 2009;25(11-12):1073-84.
- Jeejeebhoy K. Zinc: an essential trace element for parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009;137(5 Suppl):S7-12.
- Shike M. Copper in parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009;137(5 Suppl):S13-7.
- Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al; Novel Nutrient Task Force, Parenteral Multi-Vitamin and Multi-Trace Element Working Group; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract* 2012;27(4):440-91.
- Moukarzel A. Chromium in parenteral nutrition: too little or too much? *Gastroenterology* 2009;137(5 Suppl):S18-28.
- Moukarzel AA, Song MK, Buchman AL, Vargas J, Guss W, McDiarmid S, et al. Excessive chromium intake in children receiving total parenteral nutrition. *Lancet* 1992;339(8790):385-8.
- Pluhator-Murton MM, Fedorak RN, Audette RJ, Marriage BJ, Yatscoff RW, Gramlich LM. Trace element contamination of total parenteral nutrition. 1. Contribution of component solutions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23(4):222-7.
- Hardy G. Manganese in parenteral nutrition: who, when, and why should we supplement? *Gastroenterology* 2009;137(5 Suppl):S29-35.
- Takagi Y, Okada A, Sando K, Wasa M, Yoshida H, Hirabuki N. Evaluation of indexes of in vivo manganese status and the optimal intravenous dose for adult patients undergoing home parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 2002;75(1):112-8.
- Dickerson RN. Manganese intoxication and parenteral nutrition. *Nutrition* 2001;17(7-8):689-93.
- Hardy JJ, Gillanders L, Hardy G. Is manganese an essential supplement for parenteral nutrition? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11(3):289-96.
- Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, Abel P, et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35(1):118-26.
- Buchman AL, Howard LJ, Guenter P, Nishikawa RA, Compher CW, Tappenden KA. Micronutrients in parenteral nutrition: too little or too much? The past, present, and recommendations for the future. *Gastroenterology* 2009;137(5 Suppl):S1-6.