중환자 영양집중지원에서 정주용 글루타민의 역할

박효정

삼성서울병원 약제부

Role of Parenteral Glutamine in Nutrition Support for Critically Ill Patients

Hyo Jung Park

Pharmaceutical Services, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Glutamine is the most abundant amino acid, composed of more than 50 percent of free amino acid in the human body. It had been regarded as a conditional essential amino acid and its concentration is markedly reduced in critically ill patients with trauma, burn, or sepsis. From the early 1990s, many parenteral glutamine studies on critical illness have reported the benefits in mortality, infection, and length of stay. However, its clinical efficacy was based on out-of-date, smaller, single-center studies. Clinical effects of parenteral glutamine have shown no benefits or even harms in recent clinical trials and meta-analysis. Furthermore, it has challenged the hypothesis that low plasma glutamine concentration was associated with poor outcomes in critically ill patients. Although many studies showing the efficacy of glutamine have been reported, parenteral glutamine supplementation may be harmful in patients with multiorgan failure or baseline kidney dysfunction. Further studies should be conducted to identify the use of glutamine supplementation in combination with parenteral and enteral nutrition or enteral/oral nutrition alone, specific adult or pediatric patients, the appropriate time and doses for administration of glutamine, cost-benefit analysis, and the exact mechanisms of action.

Key Words: Glutamine, Parenteral nutrition, Intensive care units

서 론

글루타민(glutamine, $C_5H_{10}N_2O_3$)은 심각한 스트레스 상태 즉 외상, 화상 패혈증 등의 중환자에서 체내 생산 가능한 양이 필요한 양보다 일시적으로 증가하여 조건부 아미노산으로 알려져 있다. 따라서 글루타민은 심각한 스트레스 상태의 중환자에

서 요구량이 증가하는 조건부 아미노산이다.¹ 일시적으로 부족한 글루타민을 외부에서 인위적으로 공급하는 것은 산화 스트레스 반응(oxidative stress reaction) 조절에 긍정적인 효과를 기대할 수 있으며 치사율과 감염, 재원기간의 감소와 같은 임상 효과를 향상시킬 것으로 간주되어왔다. 그러나 최근 여러 다기관 무작위 통제 글루타민 임상시험에서 기존의 긍정적인 치료 효과에 반대되는 임상효과가 부정적이거나 관련이 없다는 연구 결과들이 보고되고 있다.

글루타민을 사용한 임상 연구의 대부분이 정주용 글루타민 투여 후의 연구이므로,² 본 종설에서는 정주용 글루타민 투여에 대하여 지금까지 제시된 가이드라인, 메타분석, 중환자에서의 영양집중지원 시 정주용 글루타민 사용과 관련된 최신 다기관 연구를 검토하여 앞으로의 정주용 글루타민 사용에 대하여 제안하고자 한다.

Received Aug 3, 2015; Revised Aug 21, 2015; Accepted Aug 22, 2015

Correspondence to Hyo Jung Park

Pharmaceutical Services, Samsung Medical Center, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel: +82-2-3410-6091, Fax: +82-2-3410-6094, E-mail: hyoj.park@samsung.com

Conflict of interest: None.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

본 론

1. 글루타민의 역사

글루타민은 1883년, Schulze과 Bosshard가 사탕무(beet) 즙에서 분리하여 구조를 최초로 밝혀 내었으며,³ 1914년 Thierfelder와 Sherwin은 인체에서 글루타민 기능을 발견하였다. 20년 후 Krebs 등이 간 배양 모델의 체외실험에서 글루타민산(glutamic acid)과 암모니움 이온(ammonium ion)을 반응시켜 글루타민 합성을 성공하였다.⁴

글루타민은 체내에서 중요한 역할이 있음이 계속 밝혀져 왔으나 합성된 정주용 글루타민은 고온 살균 이후 보관할 때 주변 온도나 pH에 따라 화학적으로 매우 불안정하였으며, 20°C에서 용매 100 mL에 글루타민 3 g만 용해되므로 임상에서의 사용이 제한되었다. 그러나 1995년 Fresenius Kabi에서 글루타민의 용해도와 안정성이 크게 향상시킨 글루타민 전구체, 글라실 글루타민(L-glycyl-L-glutamine)을 생산하여 임상에 적용되었으며 1년 뒤 글라실 글루타민보다 용해도가 3.5배 높은 알라닐 글루타민(L-alanyl-L-glutamine)을 생산하였다. 국내에는 2002년에 Glamin과 2007년에 Dipeptiven이 발매되었다.

2. 글루타민의 기능

글루타민은 체내 유리된 아미노산의 50% 이상을 차지하는 혈액 내 가장 풍부한 아미노산이다. 음식을 하거나 체내 필요량이 급격히 증가한 상태에서 글루타민은 근육에 저장된 질소를 이동시켜 포도당신합성(gluconeogenesis)에 관여하며 글리코겐(glycogen) 합성에 이용되어 에너지를 만들고⁵ 인슐린 감수성(insulin sensitivity)에도 영향을 미친다.^{6,7} 또한, 산-염기 균형 유지에 관여하며 유리된 라디칼 제거제(free radical scavenger)인 글루타치온(glutathione)과 필수 단백질인 알지닌(arginine)의 합성에 관여한다.⁸ 림프구, 대식세포, 장세포 등과 같이 빠르게 분화하는 세포의 연료원으로 사용되며 장의 완전성(intestinal integrity)을 유지하여 장 밖으로 세균 전위(bacterial translocation)를 예방하고 위장관의 면역을 자극하여 소화관 위축을 예방한다.⁹ 글루타민은 열충격단백(heat shock protein)의 발현과 피리미딘과 퓨린의 전구체로 DNA와 전령 RNA 합성에 관여한다.¹⁰

3. 글루타민의 대사

정상인에서 기초 혈장 글루타민 교체속도(basal plasma turnover rate)는 약 $5 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 이며 혈액 내 평균 글루타민 농도는 $0.6 \mu\text{mol/L}$ 이다.⁶ 글루타민 혈장농도는 다양한 조직에서 혈장으로 방출되는 속도와 흡수되는 속도에 따라 상대적

으로 정해진다. 혈장으로 글루타민을 주로 방출하는 조직은 골격근, 폐, 간장, 지방조직이며 주로 흡수하는 조직은 창자와 간장, 신장이다. 간장과 근육이 글루타민의 혈액 내 항상성(homoeostasis)을 유지하는 주요 조절 장기로 두 장기 모두 글루타민의 방출과 흡수에 관여하는 것으로 알려져 있으나 인간에게 필요한 글루타민의 양은 아직까지 정확하게 확립되어 있지 않다. 정상 성인에서 글루타민의 체내 생산 속도는 $50 \sim 80 \text{ g/24 h}$ 로 생각되며 중환자의 경우에는 $10 \sim 30 \text{ g/24 h}$ 가 추가적으로 필요할 것으로 추정된다. 제약회사에 따르면 필요시 안전하게 혈액 내 글루타민 농도를 적절하게 유지하기 위해 1일 아미노산 공급량의 20%~40%를 알라닐 글루타민으로 공급할 것을 권고한다.

4. 중환자에서 정주용 글루타민 공급에 대한 가이드라인

2009년 미국, 유럽, 캐나다에서 글루타민 사용에 대한 임상 가이드라인을 발표하였다(Table 1).

미국중환자의학회와 미국정맥경장영양학회에서 공통으로 발표한 성인 중환자의 영양지원치료의 공급과 평가를 위한 지침(Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient)¹¹에서 경장이나 정맥 영양집중지원을 받는 중환자는 정주용 글루타민 투여를 고려할 것을 권고하였다.

유럽정맥경장영양학회¹²와 캐나다 중환자 영양그룹¹³에서는 중환자에서 정맥 영양집중지원이 필요한 경우 아미노산 공급 시 알라닐 글루타민, $0.2 \sim 0.4 \text{ g/kg/day}$ 를 포함하여 공급할 것을 강하게 권고하였다.

2011년에 발표된 미국정맥경장영양학회의 정주용 글루타민 공급에 관한 성명서¹⁴에서도 정주용 글루타민이 체내 유해하다는 증거가 없으며 관련 금기 사항도 없으므로 의료진의 전문적인 판단에 따라 사용할 수 있도록 해야 한다고 권고하였다.

그러나 최근 2015년 캐나다 중환자 영양그룹¹⁵에서는 지금까지의 정주용 글루타민의 긍정적 사용 권고와 반대로 중환자의 정맥 영양집중지원 시 정주용 글루타민을 공급하지 말 것을 권고하였다. 또한 근거가 부족하지만, 경장 영양집중지원 중인 중환자에서도 정주용 글루타민을 보조적으로 투여하지 않도록 권고하였다.

5. 다기관 무작위 통제 정주용 글루타민 임상시험 (Multi-Center Randomized Controlled Trial)

1990년대 중반부터 2000년대 초반까지 중환자에서 정주용 글루타민 투여 시 임상 효과가 긍정적으로 관찰된다는 논문들이 많이 보고되었으나 대부분의 논문은 적은 환자수를 대상으

Table 1. Summary of published clinical guidelines on parenteral nutrition glutamine supplementation in critically ill patients

Clinical guidelines	Guideline statement	Grade
2009 Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: SCCM and ASPEN	When PN is used in the critical care setting, consideration should be given to supplementation with parenteral glutamine. There are insufficient data to generate recommendations for intravenous glutamine in critically ill patients receiving enteral nutrition.	Grade: C
2009 ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care	When PN is indicated in ICU patients the amino acid solution should contain 0.2~0.4 g/kg/day of L-glutamine (e.g., 0.3~0.6 g/kg/day alanyl-glutamine dipeptide).	Grade: A
2009 Canadian Clinical Practice Guidelines for Nutrition Support in the Mechanically Ventilated, Critically Ill Adult, 9.4 Composition of PN: Glutamine (CCCN)	Based on 4 level 1 studies and 13 level 2 studies, when parenteral nutrition is prescribed to critically ill patients, parenteral supplementation with glutamine, where available, is strongly recommended. There are insufficient data to generate recommendations for intravenous glutamine in critically ill patients receiving enteral nutrition.	Strongly recommended
2011 ASPEN Position Paper: Parenteral Nutrition Glutamine Supplementation	To date, there is no evidence that parenteral glutamine is harmful. There are no absolute contraindications to the use of parenteral glutamine. A FDA-approved parenteral glutamine dipeptide solution should be made available for use based on the professional judgment of prescribers.	insufficient data
2015 Canadian Clinical Practice Guidelines for Nutrition Support in the Mechanically Ventilated, Critically Ill Adult, 9.4a Composition of PN: Glutamine (CCCN)	Based on 31 studies (10 level 1 studies and 21 level 2 studies), when parenteral nutrition is prescribed to critically ill patients, we recommend parenteral supplementation with glutamine NOT be used. There are insufficient data on the use of intravenous glutamine in critically ill patients receiving enteral nutrition but given the safety concerns we also recommend intravenous glutamine not be used in enterally fed critically ill patients.	NOT recommended

SCCM = Society of Critical Care Medicine; ASPEN = American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; PN = parenteral nutrition; ESPEN = European Society for Parenteral and Enteral Nutrition; ICU = intensive care unit; CCCN = Canadian Critical Care Nutrition group; FDA = Food and Drug Administration.

Table 2. Parenteral glutamine multicenter randomized controlled trials in intensive care unit (ICU)

Study	References	Study design	Patients	Intervention	Gln. outcome
Scandinavian glutamine trial ¹⁷	Acta anaesthesiol Scand 2011	• Double blinded, RCT • 11 Centers • 2003~2008	Adults EN±PN APACHE II ≥ 10 n=413	• IV Gln. (0.283 g/kg/day) • Saline • Within 72 h ~ ICU discharge	↓ ICU mortality (only per protocol; not ITT) No effect on 6 month mortality
Scottish Intensive care Glutamine or selenium Evaluative Trial ¹⁸	BMJ 2011	• Double blinded, factorial, RCT • 10 Centers • 2004~2008	Adults EN±PN Isonitrogenous, isocaloric (12.5 g nitrogen, 2,000 kcal) n=502	• IV Gln. (20.2 g/day) or selenium (500 µg/day), or both/standard • For up to 7 days	No effect on new infection in 1st 14 days/mortality/LOS
REducing Deaths due to OXidative Stress ¹⁹	NEJM 2013	• Double blinded, factorial, RCT • 40 ICU • 2005~2011	Adults EN±PN n=1,223	• IV+PO Gln. or IV+PO selenium (500 µg/day), or both/standard • For 28 days/ICU death	↑ 28 days mortality
Metaplus ²¹	JAMA 2014	• Double blinded, RCT • 14 ICU • 2010~2012	Adults EN (25 kcal/kg/day) n=301	• EN Gln. + W3 + selenium + antioxidant • Standard • Within 48 h ~ > 72 h	↑ 6 month mortality

RCT = randomized controlled trials; EN = enteral nutrition; PN = parenteral nutrition; APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; IV = intravenous; Gln. = glutamine; ICU = intensive care unit; ITT = intention to treat; PO = per os.

로 한 단일기관 연구로 한계가 있었다.¹⁶ 이 논문들에서 중환자는 혈액 내 글루타민 농도가 일시적으로 낮아져 추가로 글루타민을 외부에서 공급하면 큰 부작용이나 위험 없이 재원기간을 단축시키거나 감염률을 감소시킬 것이라는 가정을 기반으로 하고 있다. 그러나 최근 다기관 무작위 통제 임상시험에서 정주용 글루타민이 임상적 효과가 없거나 오히려 치사율을 증가시킨다는 결과를 보고하고 있다. 또한 중환자에서 혈액 내 글루타민 농도가 낮아져 일시적인 부족 상태라는 가설이 혈액 내 글루타민 농도를 분석하였을 때 일치하지 않다는 보고들이 있다.

최근 보고된 4개의 대규모 다기관 무작위 통제 임상시험을 고찰하고자 한다(Table 2).¹⁷⁻²¹

1) Scandinavian glutamine trial¹⁷

스웨덴의 9곳, 핀란드와 노르웨이에서 각각 1곳을 포함한 11개 센터가 참여한 이중맹검 무작위 통제 임상시험(randomized controlled trial, RCT)이다. 2003년부터 2008년까지 시행하였으며 APACHE II 점수 10 이상의 성인 중환자를 대상으로 입원 후 72시간 내에 정주용 글루타민 0.283 g/kg/day나 식염수를 무작위 배정하여 중환자실 퇴실 시점까지 투여하였다. 처음에는 1,000명의 환자를 목표로 연구를 시작하였으나 4년간 413명만이 등록되어 시험대상자 모집이 너무 지연되어 임상시험이 중단되었다. 프로토콜에 따른 분석(per-protocol analysis)에서는 중환자실 치사율의 감소가 관찰되었으나 처리 의향 분석(intent-to-treat)에서는 통계적인 의의가 없었다. 6개월 후 치사율도 정주용 글루타민 투여군과 비투여군 간의 차이가 없었다.

2) Scottish Intensive care Glutamine or selenium Evaluative Trial, SIGNET¹⁸

다기관, 2×2 요인설계(factorial design), 이중맹검 임상시험으로 2004년부터 2008년까지 경장 또는 정맥 영양집중지원으로 동일 열량(2,000 kcal/day)과 동일 질소량(12.5 g)을 공급받은 중환자 성인 502명을 대상으로 임상시험을 시행하였다. 정주용 글루타민 20.2 g/day 단독 투여군, 또는 정주용 셀레니움 500 µg/day 단독 투여군, 또는 정주용 글루타민과 정주용 셀레니움 동시 투여군, 또는 모두 투여하지 않은 군으로 임상시험군을 총 네 그룹으로 나누어 7일간 투여하였다. 시험 대상자에서 신대체요법을 시행하지 않고 사구체여과율(glomerular filtration rate), 10 mL/min 미만 환자는 제외하였다. 셀레니움 단독 투여군에서 첫 14일간 새로운 감염 발생의 감소(odds ratio [OR], 0.53; 95% confidence interval [CI], 0.31~0.93)가 관찰되었을 뿐 정주용 글루타민 단독 투여군이나 글루타민과 셀

레니움 동시 투여군에서는 14일째 감염 발생이나 병원 재원기간, 치사율에서 긍정적인 효과를 관찰하지 못하였다.

3) REDucing Deaths due to OXidative Stress, REDOXs study¹⁹

북미와 유럽의 40개 중환자실 1,223명이 참여한 다기관, 2×2 요인설계, 이중맹검 임상시험이다. 2년간의 글루타민과 셀레니움의 최대 용량 결정 임상시험과 단일기관에서의 예비실험 후 2005년에서 2011년, 7년간 진행되었다. 경장 또는 정맥 영양집중지원을 받은 성인 중환자를 대상으로 하여 정주용 글루타민 0.35 g/kg과 경장용 글루타민 30 g/day를 투여한 글루타민 투여군 또는 정주용 셀레니움 500 µg/day와 경장용 셀레니움 30 µg, 아연 20 mg, 베타카로틴 10 mg, 비타민 E 500 mg, 비타민 C 1,500 mg을 투여한 항산화제투여군, 글루타민과 항산화제 동시 투여군, 또는 모두 투여하지 않은 대조군으로 나누어 중환자실 입실 24시간 이내에 임상시험에 등록하여 최대 28일 또는 중환자실 퇴실 또는 사망시점까지 연구를 시행하였다. 정주용 글루타민 투여군에서 병원 치사율(37.2% vs. 31.0%; P=0.02)과 6개월 치사율(43.7% vs. 37.2%; P=0.02)이 모두 통계적으로 유의하게 높았다. 대상 환자의 대부분이 2개 이상의 기관 기능부전(organ failure)을 가지고 있었으며 특히 중환자실 입원 시기 저질환에 신장장애가 있는 환자군에서 28일 치사율이 높았다(OR, 3.91; 95% CI, 1.71~8.96).²⁰

4) MetaPlus study²¹

네델란드, 일본, 프랑스, 벨기에의 14개 중환자실에서 301명의 성인 환자를 대상으로 2010년에서 2012년까지 진행된 이중맹검 RCT로 동일 열량(25 kcal/kg/day) 경장유동식을 공급하고 면역조절영양소(immune-modulating nutrients)를 포함한 시험군과 포함하지 않은 대조군의 14일 내 새로 발생한 감염 빈도를 비교하였다. 면역조절영양소에는 글루타민, 알지닌, 핵산, 오메가-3 지방산, 셀레니움 등이 포함되었다. 두 군간 14일 내 새로 발생한 감염 발생 빈도의 차이는 없었으나 오히려 6개월 치사율이 면역조절영양소를 투여한 군에서 높았다(hazard ratio, 1.57; 95% CI, 1.03~2.39; P=0.04).

6. 중환자에서의 혈액 내 글루타민 농도

중환자에서 낮은 혈액 내 글루타민 농도는 병원 사망률을 높이고 치료효과를 감소시킬 것으로 생각되어, 글루타민을 외부에서 추가 공급하는 방법을 연구해왔다.

그러나 최근 낮은 혈액 내 글루타민 농도와 APACHE II 점수와 연관성이 없어 글루타민 농도와 환자의 중증도 여부가 관련

성이 없으며, 중환자에서 혈액 내 글루타민 농도가 일관성 있게 저하되어있지 않고 매우 다양한 농도로 관찰되는 것이 보고되었다.²² 통상적으로 정상 혈액 내 글루타민 농도는 420~700 $\mu\text{mol/L}$ 이며 420 $\mu\text{mol/L}$ 미만, 930 $\mu\text{mol/L}$ 이상의 글루타민 농도를 비정상적으로 판단한다.¹⁶

REDOXS 연구에서 1,223명의 성인 중환자 중 66명의 시험 대상자에서만 시험 참여 전 기준 혈액 내 글루타민 농도를 측정 한 결과, 혈액 내 글루타민 농도가 낮을 것이라는 예상과 다르게 31%의 시험 대상자에서만 글루타민 농도가 낮게 관찰되었다. 또한 Rodas 등⁸은 혈액 내 글루타민 농도 400 $\mu\text{mol/L}$ 미만과 930 $\mu\text{mol/L}$ 초과 시 중환자의 치사율이 증가하여 혈액 내 글루타민 농도 증가에 따라 치사율이 U자 형태(U shape)로 증가 되는 것을 확인하였다. 그러나 다른 연구에서는 혈액 내 글루타민 농도의 변화가 치사율 변화와 연관성이 없었다.²³

11명의 중환자를 대상으로 정주용 글루타민, 0.28 g/kg/day를 공급하였을 때 체내 글루타민 생산이 감소되지 않았으며²⁴ 중환자실 퇴실 직후 혈액 내 글루타민 농도의 정상 유무와 병원 치사율과는 통계적으로 연관이 없었으나 퇴실 시 높은 글루타민 농도의 환자군에서 1년 후 치사율이 통계적으로 유의하게 높았다.²⁵

7. 중환자에서 정주용 글루타민 투여 효과 메타분석

최근 정주용 글루타민 효과에 대한 메타분석은 2013년 Bollhalder 등,²⁶ 2014년 Wischmeyer 등,² 2015년 캐나다 중환자 영양그룹¹⁵이 보고하였다.

2002년 Novak 등²⁷의 14개 RCT의 메타분석에서 정주용 글루타민 추가 투여는 수술환자에서 감염 관련 부작용을 낮추고 병원 재원기간을 감소시키며, 중환자에서 부작용과 치사율을 낮추었으며 정주용 글루타민 용량이 많을수록 임상 효과가 더욱 증가하는 것으로 보고하였다.

2013년 Bollhalder 등²⁶은 40개 RCT를 대상으로 한 메타분석에서 정주용 글루타민의 공급이 기존 메타분석들과 다르게 중환자에서 치사율 감소를 확인할 수 없었으며 감염합병증과 병원 재원기간을 단축하는 결과를 보였으나 연구들이 오래되고 소규모이며 정주용 글루타민 사용 용량이 균일하지 않아 정주용 글루타민 투여로 인한 임상효과는 확실하지 않다고 보고하였다.

2015년 캐나다 중환자 캐나다 중환자 영양그룹¹⁵에서 정주용 글루타민을 사용할 경우 중환자 재원일수와 병원 재원일수의 감소, 기계환기의 감소가 관찰되었으나 통계적 이질성(statistical heterogeneity)으로 한계가 있음을 보고하였다. 또한 정주용 글루타민의 사용이 치사율과 감염 발생에 미치는 효과는 없었

며 REDOXS 연구결과를 바탕으로 2개 이상의 기관 기능부전이나 쇼크 상태의 중환자에서 정주용 경장 영양집중지원시 정주용 글루타민 사용을 추천하지 않았다. 본 메타분석에는 총 31개 연구를 포함하였으나 6개만 다기관 연구였으며 나머지는 모두 단일 기관연구인 한계가 있다. 병원 재원일수 감소관련 메타분석에서는 1997년 Griffiths와 1999년 Powell-Tuck에 의한 단일기관 연구의 가중치가 60%나 차지하였으며 평가된 15개 논문 중, 2개만 다기관에서 이뤄진 RCT였다. 다기관 임상연구에서는 병원 재원일수 감소도 통계적으로 유의하게 관찰되지 않아 2014년 Wischmeyer 등²의 메타분석과 동일한 경향을 나타내었다.

결론

중환자에서 추가적인 정주용 글루타민 투여는 체내 사용량이 증가되어 감소된 혈액 내 글루타민 농도를 정상화하여 감염 발생과 재원일수 단축 등의 긍정적인 임상 효과가 예상되었다. 과거 정주용 글루타민의 임상 효과는 통계적 유의성은 부족하지만 적어도 인체에 유해하지 않다는 주장이 우세하였다 그러나 정주용 글루타민 투여와 관련된 과거 가이드라인과 메타분석은 대부분 소규모 환자를 대상으로 한 단일기관 연구의 한계가 있었다.

최근 발표된 혈액 내 글루타민 농도 관련 연구들에서는 중환자의 혈액 내 글루타민 농도가 감소되었을 것이라는 가설을 확인할 수 없어 글루타민이 조진부 아미노산이라는 임상적 의미가 부족하게 되었다. 심지어 혈액 내 글루타민 농도와 임상효과는 관련이 없거나, 혈액 내 글루타민 농도가 정상치를 벗어날 경우 치사율이 증가된다는 보고들이 발표되어 실제 환자를 치료하는 임상에서는 중환자에서 정주용 글루타민 공급이 혼란스러운 상태이다.

최근 2011년 이후 발표된, Scandinavian glutamine trial, SIGNET, REDOXS 연구는 정주용 글루타민의 추가 투여가 중환자의 치사율과 관련이 없거나 치사율을 증가시키는 부정적 효과가 있음을 보고하였다. 이 연구들은 2003년부터 시작하여 약 10여 년간 진행된 대규모 다기관, 다국적 RCT로, 앞으로 수년간 이 연구들의 결과를 부정할 수 있는 연구 수행은 어려울 것으로 예상된다.

현재까지 보고된 정주용 글루타민 투여에 대한 가이드라인, 메타분석, 다기관 RCT의 결과를 바탕으로 중환자에서 정주용 글루타민 추가 공급로 인한 긍정적인 임상효과를 기대하기는 어렵다. 특히 대규모 환자를 대상으로 한 REDOXS 연구결과를 바탕으로 기저질환으로 신장장애가 있거나 2개 이상의 장기 기능

부전이 관찰되거나 쇼크 상태의 중환자는 정주용 글루타민을 일상적으로 추가 공급하는 것은 권고되지 않는다.

추후 정주용 글루타민 투여가 필요한 환자군에 대한 명확한 정의와 경장 영양집중지원에서의 정주용 글루타민의 역할, 글루타민 투여 시점과 투여 용량, 정확한 작용기전, 정주용 글루타민 투여에 대한 비용 효과 분석에 대한 연구가 필요하다.

REFERENCES

- Hankard R, Mauras N, Hammond D, Haymond M, Darmaun D. Is glutamine a 'conditionally essential' amino acid in Duchenne muscular dystrophy? *Clin Nutr* 1999;18(6):365-9.
- Wischmeyer PE, Dhaliwal R, McCall M, Ziegler TR, Heyland DK. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care* 2014;18(2):R76.
- Meister A. Metabolism of glutamine. *Physiol Rev* 1956;36(1):103-27.
- Cynober LA. Metabolic and therapeutic aspects of amino acids in clinical nutrition. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2004.
- Valerio A, D'Antona G, Nisoli E. Branched-chain amino acids, mitochondrial biogenesis, and healthspan: an evolutionary perspective. *Aging (Albany NY)* 2011;3(5):464-78.
- Stumvoll M, Perriello G, Meyer C, Gerich J. Role of glutamine in human carbohydrate metabolism in kidney and other tissues. *Kidney Int* 1999;55(3):778-92.
- Bakalar B, Duska F, Pacht J, Fric M, Otahal M, Pazout J, et al. Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients. *Crit Care Med* 2006;34(2):381-6.
- Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C, Norberg Å, Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci (Lond)* 2012;122(12):591-7.
- Wang X, Pierre JF, Heneghan AF, Busch RA, Kudsk KA. Glutamine improves innate immunity and prevents bacterial enteroinvasion during parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(6):688-97.
- Jordan I, Balaguer M, Esteban ME, Cambra FJ, Felipe A, Hernández L, et al. Glutamine effects on heat shock protein 70 and interleukines 6 and 10: Randomized trial of glutamine supplementation versus standard parenteral nutrition in critically ill children. *Clin Nutr* 2015. doi: 10.1016/j.clnu.2015.01.019. [Epub ahead of print]
- McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al; A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(3):277-316.
- Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2009;28(4):387-400.
- 9.4 Composition of Parenteral Nutrition: Glutamine Supplementation [Internet]. 2009 Jan 31. Available from: http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/9.4pnglu_FINAL.pdf.
- Vanek VW, Matarese LE, Robinson M, Sacks GS, Young LS, Kochevar M; Novel Nutrient Task Force, Parenteral Glutamine Workgroup; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. position paper: parenteral nutrition glutamine supplementation. *Nutr Clin Pract* 2011;26(4):479-94.
- 9.4a Composition of Parenteral Nutrition: Glutamine Supplementation [Internet]. Canadian Clinical Practice Guidelines; 2015 May. Available from: <http://www.criticalcarenutrition.com/docs/CPGs%202015/9.4a%202015.pdf>.
- van Zanten AR. Glutamine and antioxidants: status of their use in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18(2):179-86.
- Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B, Berthelson H, Ersson A, Friberg H, et al; Scandinavian Critical Care Trials Group. Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multi-centre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55(7):812-8.
- Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG, et al; Scottish Intensive care Glutamine or selenium Evaluative Trial Trials Group. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011;342:d1542.
- Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al; Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013;368(16):1489-97.
- Heyland DK, Elke G, Cook D, Berger MM, Wischmeyer PE, Albert M, et al; Canadian Critical Care Trials Group. Glutamine and antioxidants in the critically ill patient: a post hoc analysis of a large-scale randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(4):401-9.
- Van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(5):514-24.
- Park HJ, Park SJ, Lee YM, Park CM, Seo JM. Efficacy of parenteral nutrition with intravenous l-alanyl-l-glutamine (dipeptiven inj) in intensive care unit patients. *J Korean Soc Parenter Enteral Nutr* 2013;5(2):62-6.
- Hirose T, Shimizu K, Ogura H, Tasaki O, Hamasaki T, Yamano S, et al. Altered balance of the aminogram in patients with sepsis - the relation to mortality. *Clin Nutr* 2014;33(1):179-82.

24. Mori M, Rooyackers O, Smedberg M, Tjäder I, Norberg A, Wernerman J. Endogenous glutamine production in critically ill patients: the effect of exogenous glutamine supplementation. *Crit Care* 2014;18(2):R72.
25. Smedberg M, Grass JN, Pettersson L, Norberg Å, Rooyackers O, Wernerman J. Plasma glutamine concentration after intensive care unit discharge: an observational study. *Crit Care* 2014; 18(6):677.
26. Bollhalder L, Pfeil AM, Tomonaga Y, Schwenkglenks M. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr* 2013;32(2):213-23.
27. 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.