동종 조혈모세포이식을 받은 환자군에서의 Fish Oil을 함유하는 정맥지방유제 공급의 효과

최지형¹, 이영주¹, 배혜정¹, 정선희¹, 한현주¹, 고영일²

서울대학교병원 ¹약제부, ²혈액종양내과

Effect of Fish Oil-based Intravenous Fat Emulsion with Parenteral Nutrition in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Ji Hyeong Choe¹, Young Joo Lee¹, Hye Jung Bae¹, Sun Hoi Jung¹, Hyeon Joo Hahn¹, Yungil Koh²

¹Department of Pharmacy, ²Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Omega-3 fatty acid is known for immunonutrition in that it has anti-inflammatory properties and improves the patients' immune function. The objective of this study was to determine the effects of a fish oil-based lipid emulsion for adult patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Methods: This was a retrospective study of 90 adult allogeneic HSCT patients from July 2011 to June 2015. The patients were divided into two groups according to the lipid type provided; fish oil group (FO group, n=55) and non-fish oil group (NFO group, n=35). The demographics, parenteral nutrition and lipid emulsion duration, length of hospital stay (LOS), weight change, 30 day mortality, survival period, incidence of acute graft-versus-host disease (aGVHD), neutropenic fever, sepsis, and re-hospitalization were collected from the electronic medical records.

Results: The patients' characteristics including age, sex, body mass index, and underlying disease were similar in the two groups. The incidence of aGVHD and infectious complications, mortality, LOS, re-hospitalization were also similar. The FO group showed weight gains, whereas the NFO group showed weight loss (FO vs. NFO=0.34% vs. -1.08%, P=0.245).

Conclusion: The clinical outcomes were similar in the two groups but there was a tendency for gain weight in the FO group. A large, well designed study, and a dosing study will also be needed to determine the optimal dose range for HSCT patients.

Key Words: Fatty acids, Fish oils, Hematopoietic stem cell transplantation, Parenteral nutrition, total

Received Apr 5, 2016; Revised Apr 21, 2016; Accepted Apr 21, 2016

Correspondence to Yungil Koh

Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-2114, Fax: +82-2-2072-7379, E-mail: youngilerica@gmail.com

Sun Hoi Jung

Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-3123, Fax: +82-2-766-1443, E-mail: shojung@snuh.org

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.

서론

조혈모세포이식 환자는 그들의 기저질환, 전처치, 그 외의 치료와 관련한 독성으로 영양결핍상태에 빠지기 쉽다. 이식 후에 동반되는 구내염, 오심, 구토, 식욕부진 및 설사 등의 위장관 이상은 경구섭취를 부족하게 하며, 따라서 상당수의 환자에서 정맥영양(total parenteral nutrition, TPN)을 필요로 하게 된다.¹⁻³

최근 TPN의 구성성분 중 fish oil을 함유하는 4세대 정맥지방유제(intravenous fat emulsion)의 효과에 대한 관심이 커지고 있으며, 활발한 연구가 진행되고 있다. Fish oil은 오메가-3 지

방산인 eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid를 풍부하게 함유하고 있으며, 오메가-3 지방산은 환자의 면역기능 향상과 염증반응 조절에 도움을 주는 면역영양의 한 종류로 알려져 있다.^{4,6} 현재 fish oil을 함유하는 정맥지방유제의 효과에 대한 연구는 주로 중환자와 외과적 수술 환자를 대상으로 진행되었고, 그 외 질환에 대한 연구는 아직 부족한 상태이다.

반면 경장영양에 포함된 오메가-3 지방산은 immune enhancing diet로써 외과적 수술 환자나 중환자에서 면역세포기능을 향상시키고, 염증을 조절하여 감염합병증을 감소시키는 효과를 갖는다는 결과를 얻었을 뿐 아니라,^{7,9} 암환자를 대상으로 한 다양한 연구에서 경구 또는 경장으로의 오메가-3 지방산의 공급은 암 악액질 상태의 환자에서 체중감소, 식욕부진, 생존율과 삶의 질 향상에 영향을 미친다는 결과를 보였다.^{7,8}

Takatsuka 등¹⁰의 연구에서는 조혈모세포이식을 받은 환자군을 대상으로 경구 EPA를 공급하였을 때, 이식편대숙주병(graft-versus-host disease, GVHD)이나 거대세포바이러스 감염합병증의 발생이 적고 사망률 또한 감소한다고 보고하였으나, 조혈모세포이식 환자를 대상으로 정맥으로의 오메가-3 지방산 공급에 대한 연구는 거의 진행된 바 없다.

본 연구에서는 정맥영양으로의 fish oil 공급이 동종 조혈모세포이식 환자에서의 임상적 결과에 어떤 효과를 갖는지 확인하고 정맥영양을 지원하는 데 도움이 되고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구대상 및 기간

2011년 7월부터 2015년 6월까지 서울대학교병원에 입원하여 동종 조혈모세포이식을 받은 19세 이상의 성인환자 중 지방을 포함하는 정맥영양을 3일 이상 투여 받은 환자를 대상으로 하였다. 다음의 경우는 제외하였다.

1) 2회 이상 동종 조혈모세포이식을 받은 경우, 2) 외국인, 3) 사망원인이 자살인 경우, 4) acute lymphocytic leukemia, acute myeloblastic leukemia, Hodgkin lymphoma, myelo-dysplastic syndrome (MDS), severe aplastic anemia (SAA) 이외의 기저질환을 가진 경우, 5) human leucocyte antigen (HLA) type이 $\leq 5/6$, $< 8/10$ 인 경우, 6) 공여자가 자녀, 부모, 또는 제대혈인 경우

본 연구는 서울대학교병원 임상연구윤리심의위원회 승인 하에 시행되었으며, 후향적 연구로 연구대상자에 대한 동의서는 면제되었다(IRB no. H-1509-002-698).

2. 연구 방법

전자의무기록을 후향적으로 검토하여 대상 환자의 기본정보(나이, 성별, 키, 체중, body mass index [BMI]), 이식에 대한 정보(기저질환, 이식원, HLA type, 이식 전 질환상태), TPN 투여기간, fish oil 투여기간 및 투여용량 자료를 수집하였다. 환자의 임상적 결과로는 급성 이식편대숙주병(acute GVHD, aGVHD), neutropenic fever, 패혈증 발현유무와 30일 사망률, 재원기간, 재입원을, 체중변화, 생존기간을 조사하였다.

대상 환자는 투여된 지방유제의 종류에 따라 fish oil을 공급한 군을 FO군(fish oil group), fish oil 이외의 지방을 공급한 군을 NFO군(non-fish oil group)으로 분류하였다.

환자의 임상적 결과는 이식 이후 100일 이내의 aGVHD, neutropenic fever, 패혈증 발생여부를 확인하였다. GVHD는 동종 조혈모세포이식 이후 나타나는 주요 합병증으로, 피부발진, 간 수치 이상, 설사와 복부통증을 동반한 위장관이상 등의 증상을 동반하며¹¹ 이식 후 100일을 기점으로 그 이전에 나타난 경우를 aGVHD로 분류하였다.¹² 항진균제로서 amphotericin B, liposomal amphotericin B, voriconazole, caspofungin 4종류 중 하나 이상의 약제를 사용한 경우 neutropenic fever가 발생하였다고 정의하였으며, 혈액 배양 검사상 균이 동정된 경우를 패혈증으로 정의하였다. Transplant-related mortality로 30일 사망률을 확인하였으며, 재입원율은 이식일 기준으로 100일 이내에 혈액종양내과로 재입원한 경우로 하였다. 체중변화는 조혈모세포이식을 위해 무균실에 입실한 시점을 기준으로 하였고, 이식 후 14일 시점에서의 체중과 그 변화율을 분석하였다.

3. 통계분석

연속형 변수에 대해서는 정규분포를 따르는 경우는 Student's t-test, 정규분포를 따르지 않는 경우는 Mann-Whitney U test를 사용하였고, 범주형 변수는 chi-square test, Fisher's exact test를 사용하였다. 생존분석은 Kaplan-Meier 방법으로 분석하였다.

자료의 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 23.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였으며, P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 일반적 특성

2011년 7월부터 2015년 6월까지 서울대학교병원에 입원하여 동종 조혈모세포이식을 받은 19세 이상의 성인환자는 275명이었으며, 그 중 3일 이상 지방을 포함하는 TPN을 투여 받은 환

자는 146명이었다. 이 중 제외기준에 해당되는 환자 56명을 제외한 90명의 환자군을 대상으로 연구를 진행하였다. 투여된 지방의 종류에 따라 fish oil을 공급한 FO군이 55명, fish oil 이외의 지방을 공급한 NFO군이 35명으로 분류되었으며, 대상 환자의 특성은 Table 1과 같다. 대상 환자의 나이는 FO군과 NFO군에서 각각 46세(21~64세) vs. 42세(22~62세)였고, 성비는 남성이 각각 61.8% vs. 62.9%로 많았다. BMI는 두 군에서 각각 22.80 ± 4.10 vs. 23.51 ± 3.29 였으며, 기저질환으로는 급성 백혈병이 78.2% vs. 82.9%로 가장 많은 비율을 차지했다. 키 이외의 대상환자 특성은 두 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

관해 여부와 상관없이 이식을 진행하는 MDS와 SAA를 제외하고 나머지 기저질환에 대하여 이식 이전의 질병상태를 확인하였고, FO군과 NFO군에서 모두 complete remission (CR)이 79.5% vs. 83.9%로 가장 높은 비율을 차지했으며 두 군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다($P=0.171$, Fisher's exact test).

2. 영양지원상태

TPN 투여기간의 중앙값은 FO군이 23일(3~144일), NFO

군이 17일(3~68일)로 FO군에서 유의하게 길게 나타났다($P=0.010$). FO군에서 투여한 fish oil을 함유하는 TPN의 종류와 오메가-3 지방산의 함량은 Table 2와 같으며, NFO군에서는 지방유제로 대두유, 중쇄지방산, 올리브유 제제를 사용하였다. 지방유제 투여기간의 중앙값은 두 군간 유의한 차이가 없었으며(FO vs. NFO=14 (3~95) vs. 14 (3~46); $P=0.587$), 지방유제의 투여용량은 체중당 일일 공급량으로 계산하였을 때 FO군에서는 $0.218 \sim 1.193$ g/kg, NFO군에서는 $0.364 \sim 1.451$ g/kg 범위였다. FO군에서 오메가-3 지방산으로서의 공급량은 $0.033 \sim 0.240$ g/kg 범위였다(Table 3).

Table 2. Content of omega-3 triglyceride (n=55)

	Volume (mL)	Omega-3 triglyceride (g)
Smoflipid 20% ^a	100	3.00
Smof Kabiven central ^a	1,477	8.43
Smof Kabiven peripheral ^a	1,206	5.10
Winuf central ^b	1,820	13.84
Winuf peripheral ^b	1,085	6.12

^aFresenius Kabi, Frankfurt, Germany. ^bJW Pharma, Seoul, Korea.

Table 1. Patients' characteristics (n=90)

Characteristic	Fish oil group (n=55)	Non-fish oil group (n=35)	P-value
Age (y)	46 (21~64)	42 (22~62)	0.266
Sex (male/female)	34/21 (61.8/38.2)	22/13 (62.9/37.1)	0.921
Height (cm)	165.59 ± 8.08	168.96 ± 7.10	0.046
Weight (kg)	62.71 ± 12.98	67.56 ± 12.88	0.087
Body mass index (kg/m ²)	22.80 ± 4.10	23.51 ± 3.29	0.390
Disease			0.125
Acute lymphocytic leukemia	12 (21.8)	15 (42.9)	
Acute myeloblastic leukemia	31 (56.4)	14 (40.0)	
Hodgkin lymphoma	1 (1.8)	2 (5.7)	
Myelo-dysplastic syndrome	8 (14.5)	2 (5.7)	
Severe aplastic anemia	3 (5.5)	2 (5.7)	
Transplantation source			0.389
Peripheral blood	55 (100.0)	34 (97.1)	
Bone marrow	0	1 (2.9)	
Donor HLA typing			0.191
Full match	38 (69.1)	20 (57.1)	
1 locus mismatch	13 (23.6)	8 (22.9)	
2 loci mismatch	4 (7.3)	7 (20.0)	
Disease status (n=75)			0.171
CR1	26 (59.1)	21 (67.7)	
CR2	9 (20.5)	5 (16.1)	
Partial remission	0	2 (6.5)	
Persist	8 (18.2)	2 (6.5)	
Progressive disease	0	1 (3.2)	
Relapse	1 (2.3)	0	

Values are presented as median (range), number (%), or mean $\pm$ standard deviation.

CR = complete remission.

Table 3. Nutrition support state (n=90)

	Fish oil group (n=55)	Non-fish oil group (n=35)	P-value
Total parenteral nutrition duration (d)	23 (3~144)	17 (3~68)	0.010
Lipid duration (d)	14 (3~95)	14 (3~46)	0.587
Lipid dose (g/kg)	0.218~1.193	0.364~1.451	-
ω -3 dose (g/kg) (n=55)	0.033~0.240	0	-

Values are presented as median (range) or range only.

Table 4. Clinical outcomes (n=90)

	Fish oil group (n=55)	Non-fish oil group (n=35)	P-value
Acute graft-versus-host disease	26 (47.3)	19 (54.3)	0.517
Neutropenic fever	35 (63.6)	23 (65.7)	0.841
Sepsis (culture)	22 (40.0)	9 (25.7)	0.164
30 days mortality	2 (3.6)	1 (2.9)	1.000
Length of stay	44 (24~323)	43 (23~107)	0.474
Rehospitalization (n=71)	14/40 (35.0)	12/31 (38.7)	0.748

Values are presented as number (%) or median (range).

Table 5. Weight change (n=90)

	Fish oil group (n=55)	Non-fish oil group (n=35)	P-value
Weight change (%)	+0.34±5.61	-1.08±5.57	0.245

Values are presented as mean±standard deviation.

3. 임상적 결과

두 환자군에서의 임상적 결과는 Table 4과 같다. aGVHD는 FO군에서 더 낮은 비율로 발생하였지만, 그 유의성은 없었다 (FO vs. NFO=47.3% vs. 54.3%; $P=0.517$). 감염 합병증의 지표로 확인한 neutropenic fever의 경우 두 군에서 차이를 보이지 않았고 (FO vs. NFO=63.6% vs. 65.7%; $P=0.841$), 패혈증의 발생도 유의한 차이를 보이지 않았으나 FO군에서 더 높은 경향을 보였다 (FO vs. NFO=40.0% vs. 25.7%; $P=0.164$). 30일 사망률 (FO vs. NFO=3.6% vs. 2.9%; $P=1.000$)과 재원기간 (FO vs. NFO=44 (24~323) vs. 43 (23~107); $P=0.474$) 또한 통계적 유의성은 없었다. 이식 후 100일 이상 생존한 환자 71명의 100일 이내의 재입원율을 확인하였으며, 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다 (FO vs. NFO=35.0% vs. 38.7%; $P=0.748$) (Table 4).

체중변화는 FO군에서 0.34%의 체중증가를 보인 반면 NFO군에서는 1.08%의 체중감소를 보였다 ($P=0.245$) (Table 5).

생존기간의 경우에도 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았고, 이식일을 기준으로 100일 이내에 재입원한 환자 26명을 대상으로 생존기간을 분석 결과 FO군에서 생존기간이 더 긴 경향

을 보였으며 (FO vs. NFO=675.45±132.74 vs. 481.33±128.99; $P=0.473$), FO군은 50% 이상이 생존하고 있음을 확인할 수 있었다 (Fig. 1).

고 찰

본 연구에서는 정맥영양으로의 fish oil 공급이 동종 조혈모세포 이식 환자에서의 임상적 결과에 어떤 효과를 갖는지 확인하고자 하였다.

연구 결과 fish oil을 포함하는 정맥영양을 공급받은 군에서 체중이 증가하는 경향을 보였지만 통계학적인 유의성을 보이지는 않았으며, aGVHD, 감염합병증이나 재원기간 감소에는 차이를 보이지 않았다. 30일 사망률이나 생존기간에도 유의한 차이를 보이지 않았지만, 재입원한 환자를 대상으로 한 subgroup 분석에서는 FO군에서 생존기간이 긴 경향을 보였다.

오메가-3 지방산인 EPA는 오메가-6 지방산의 한 종류인 아라키돈산(arachidonic acid, AA)을 감소시키며, EPA의 대사산물인 류코트리엔(leukotriene, LT) B5와 프로스타글란딘(prostaglandin, PG) I3는 AA의 대사산물이자 염증반응을 일으키는

Fig. 1. (A) Survival period of total patients, (B) survival period of re-hospitalized patients. FO = fish oil, NFO = non-fish oil.

LTB₄, PGI₂, PGE₂ 등과 경쟁적으로 작용하여 항염증 효과를 갖는다고 알려져 있다.^{4,5,13} 실제로 중환자를 대상으로 한 메타분석 연구에서는 오메가-3 지방산을 포함하는 정맥지방유제를 공급하였을 때, 감염합병증과 ventilation 기간이 감소하였고,^{9,14} 재원기간이 단축되었다는 결과를 얻었다.^{9,14,15} 수술 환자를 대상으로 한 연구들에서도 정맥으로의 오메가-3 지방산을 공급받은 환자에서 극명한 감염합병증 감소와 재원기간 감소를 보였다.¹⁶⁻¹⁸

Takatsuka 등¹⁹의 연구에서는 이러한 항염증 반응을 갖는 EPA가 조혈모세포이식에서의 주요한 합병증 중 하나인 GVHD의 치료에 이점이 있을 수 있다고 제시하고 있다. GVHD는 주로 조혈모세포이식에 앞서 시행하는 전처치에 의한 세포손상이 원인이 되어 나타나게 되는데, Takatsuka 등¹⁹은 감염에 의한 염증 사이토카인의 분비로 혈관내피세포가 손상되면서 GVHD 증상이 나타나는 것으로 보고있으며 이를 전신염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)으로 정의하였다. 연구자는 이런 가설을 기반으로 하여 EPA는 염증 사이토카인의 분비를 억제하고 SIRS로 인한 혈관내피세포 손상을 감소시켜 GVHD의 치료에 사용될 수 있다고 설명하였다. 실제로 조혈모세포이식을 받은 환자군에서 경구 EPA를 공급하였을 때 GVHD, cytomegalovirus (CMV) 감염합병증이 적고 사망률을 감소시키는 것으로 보고되었으나 그 표본수가 매우 작아(n=16) 임상적 유의성을 판단하기에는 어려움이 있다.

한편 암 환자에서는 약 50%에서 암 악액질이 나타나며, 그로

인한 영양결핍과 체중감소는 사망의 주요 원인이 된다.² 따라서 암 환자에서의 영양지원이 중요하게 생각되며, 상대적으로 다양한 연구가 진행되었다. 암 악액질은 tumor necrosis factor- α , interleukin (IL)-6, IL-1 등 염증사이토카인의 증가를 동반하는 염증반응과 그에 의한 단백질분해와 지방분해로 발생한다.²⁰ *In vitro* 실험을 통해 EPA는 유비퀴틴-프로테아좀 단백질분해 과정의 활성을 감소시켜 골격근량 감소를 억제할 수 있음을 확인하였으며, 또한 당질코르티코이드의 신호전달을 방해하여 Zinc- α 2-glycoprotein의 발현을 감소시키고, 지방분해를 억제함으로써 악액질로부터 지방조직을 보호한다는 결과를 얻었다.²¹ The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition clinical guideline에서는 경구로의 오메가-3 지방산의 보충은 암 환자에서의 체중 안정화에 도움이 되며, 오메가-3 지방산을 포함하는 immune enhancing enteral formula는 주요한 암 수술을 시행한 영양결핍 환자에게 이점을 갖는다고 제시되어 있다.² 이런 연구에서는 대부분 체중감소나 영양결핍을 보이는 진행성 암 환자를 대상으로 하였으며, 경구로 오메가-3 지방산을 공급하였다. 본 연구에서는 혈액암 환자를 대상으로 하였고, 상당수의 환자가 CR 상태(FO vs. NFO=79.5% vs. 83.9%)였다는 점, BMI (FO vs. NFO=22.80 ± 4.10 vs. 23.51 ± 3.29)가 정상범위였다는 점에서 암 악액질 상태의 가능성이 낮았고, 따라서 체중변화의 효과가 적었을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 두 환자군의 특성을 유사하게 하여 비교가능성

을 높였다는 데 의의가 있다. 조혈모세포이식 결과에 부정적인 영향을 주는 주요한 위험인자로는 크게 3가지가 있는데, 이식 시점에서의 질환 상태, 환자의 나이, HLA 일치 정도이다. 질환 상태는 기저질환의 종류나 공여자의 종류 등과 관계없이 가장 주요한 위험인자이며, 2세 이상의 환자에서는 나이가 증가할수록 이식 후의 사망률이 증가하고, HLA type 또한 일치 정도가 떨어질수록 부정적인 결과를 야기한다.²² 본 연구에서는 두 군의 기저질환, 이식원과 공여자뿐만 아니라 질환상태, 연령, HLA 일치 여부를 유사하게 하여 환자의 임상적 결과에 영향을 미칠 수 있는 인자를 최대한 배제하고자 하였다. 또한 이전에 연구된 바 적은 조혈모세포이식 환자를 대상으로 정맥으로의 fish oil 공급에 대한 연구라는 점에서 의의가 있다.

그러나 본 연구는 다음과 같은 한계를 갖는다. 서울대학교병원에서는 2011년 11월 처음 fish oil을 함유한 정맥지방유제를 사용하기 시작하였으며, 이후 fish oil을 함유한 TNA 제제의 사용량이 증가하였다. 이 시점을 전후로 하여 약 4년간의 환자군을 대상으로 연구를 진행하였고, 충분하지 못한 표본수로 인해 검정력이 감소하여 통계적 유의성을 확인하기 어려웠다. 또한 후향적 연구인 점에서 임상적 결과와 fish oil 공급과의 관계를 명확하게 규정하는 데 한계가 있었다. 오메가-3 공급량의 경우, 환자의 임상상태 또는 식이상태 변화에 따라 공급되는 TPN의 용량이 변화했을 가능성이 있으며 다양한 용량범위로 사용되었다. Heller 등²³과 Heller²⁴는 중환자를 대상으로 한 연구에서 fish oil로서 0.05 g/kg/day 미만으로 공급받은 군에 비하여 0.1~0.2 g/kg/day 투여한 군에서 생존율이 더 높았다는 결과를 얻었으며, 하루 0.15~0.2 g/kg 수준으로 fish oil을 공급하였을 때, 항생제치료의 필요성을 낮출 수 있다는 결론을 내렸다. 본 연구에서는 임상적으로 효과를 보일 것이라고 예상되는 0.1 g/kg 용량 미만을 공급한 환자가 20명(36.4%)으로 상당수 포함되어 있어, fish oil의 효과를 확인하는 데 제한점이 있을 것으로 생각된다. 또한 경구나 경장영양을 섭취하는 환자에서의 영양 공급에 대한 정보가 충분하지 못하여 경구로서의 fish oil 공급은 고려되지 못했다.

한편 FO군에서 패혈증의 발생률이 더 높은 경향성을 나타내었는데, 이는 TPN 투여기간과 관련이 있을 것으로 생각된다. TPN 기간이 길어질수록 패혈증이나 감염 합병증의 발병률은 증가한다고 알려져 있으며,²⁵ FO군에서의 TPN 투여기간이 NFO군과 비교하여 유의하게 길었다. 이는 환자의 임상상태, 질병의 중증도, 임상경과 등에 영향을 받았을 것으로 추정된다.

향후 보다 많은 표본수의 전향적 무작위임상연구를 통해 동종 조혈모세포이식 환자에서 정맥으로의 fish oil을 공급하는 것이 GVHD 발생률, 감염합병증 예방과 체중변화 등 임상적 결과에

유의한 효과를 나타내는지에 대한 확인이 필요하며, 또한 오메가-3 지방산의 용량에 따른 임상적 결과를 연구해 보는 것도 의미가 있을 것이다.

결론

본 연구에서는 동종 조혈모세포이식 환자에서 fish oil을 포함하는 정맥지방유제의 공급이 환자의 임상적 결과에 유의한 영향을 미치지 못하였다. 그러나 fish oil을 투여한 군(FO군)에서 체중증가 양상을 보였으며, 재입원 환자를 대상으로 한 생존기간 분석에서 FO군의 생존기간이 더 긴 것을 확인하였다. 따라서 동종 조혈모세포이식 환자에서의 fish oil의 임상적 유용성을 평가하기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Charuhas PM, Lipkin A, Lenssen P, McMillen K. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Merritt R, ed. A.S.P.E.N Nutrition support practice manual. 2nd ed. Silver Spring:ASPEN;2005: 187-99.
- August DA, Huhmann MB; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009;33(5):472-500.
- Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. Clin Nutr 2009;28(4):445-54.
- Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistran B, Collier S, Gura K, et al; Novel Nutrient Task Force, Intravenous Fat Emulsions Workgroup; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. position paper: clinical role for alternative intravenous fat emulsions. Nutr Clin Pract 2012;27(2):150-92.
- Calder PC. Immunonutrition in surgical and critically ill patients. Br J Nutr 2007;98 Suppl 1:S133-9.
- Ahn HS, Heo SC. Immunonutrition in surgical patients. JKSPEN 2013;5(1):10-4.
- Marian M, Carlson SJ. Enteral formulations. In: The A.S.P.E.N nutrition support practice manual. 2nd ed. Silver Spring: ASPEN;2005:63-75.
- van der Meij BS, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Langius JA, Brouwer IA, van Leeuwen PA. n-3 PUFAs in cancer, surgery, and critical care: a systematic review on clinical effects, incorporation, and washout of oral or enteral compared with parenteral supplementation. Am J Clin Nutr 2011;94(5):1248-65.
- Manzanares W, Langlois PL, Lemieux M, Heyland DK. Fish

- oil-containing emulsions: when fat seems to improve clinical outcomes in the critically ill. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(3):305-7.
10. Takatsuka H, Takemoto Y, Iwata N, Suehiro A, Hamano T, Okamoto T, et al. Oral eicosapentaenoic acid for complications of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(8):769-74.
 11. Socié G, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside. *Blood* 2009;114(20):4327-36.
 12. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(12):945-56.
 13. Jho DH, Cole SM, Lee EM, Espat NJ. Role of omega-3 fatty acid supplementation in inflammation and malignancy. *Integr Cancer Ther* 2004;3(2):98-111.
 14. Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, Heller AR. n-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. *Crit Care* 2012;16(5):R184.
 15. Palmer AJ, Ho CK, Ajibola O, Avenell A. The role of ω -3 fatty acid supplemented parenteral nutrition in critical illness in adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013; 41(1):307-16.
 16. Li NN, Zhou Y, Qin XP, Chen Y, He D, Feng JY, et al. Does intravenous fish oil benefit patients post-surgery? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr* 2014;33(2): 226-39.
 17. Wei C, Hua J, Bin C, Klassen K. Impact of lipid emulsion containing fish oil on outcomes of surgical patients: systematic review of randomized controlled trials from Europe and Asia. *Nutrition* 2010;26(5):474-81.
 18. Chen B, Zhou Y, Yang P, Wan HW, Wu XT. Safety and efficacy of fish oil-enriched parenteral nutrition regimen on postoperative patients undergoing major abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34(4):387-94.
 19. Takatsuka H, Iwasaki T, Okamoto T, Kakishita E. Intestinal graft-versus-host disease: mechanisms and management. *Drugs* 2003;63(1):1-15.
 20. Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Matsubara H, Takabe K. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol* 2015;7(4):17-29.
 21. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009;89(2):381-410.
 22. Rzepecki P, Barzal J, Oborska S. Blood and marrow transplantation and nutritional support. *Support Care Cancer* 2010;18 Suppl 2:S57-65.
 23. Heller AR, Rössler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R, et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med* 2006;34(4):972-9.
 24. Heller AR. Intravenous fish oil in adult intensive care unit patients. *World Rev Nutr Diet* 2015;112:127-40.
 25. Sacks GS, Mayhew S, Johnson D. Parenteral nutrition implementation and management. *A.S.P.E.N Nutrition support practice manual*. 2nd ed. Silver Spring:ASPEN;2005:108-17.