정맥영양 요법 시 In-line Filter의 적용

김은정^{1,2}, 설은미^{1,2}

서울대학교병원 ¹영양집중지원팀, ²간호본부

In-line Filtration in Parenteral Nutrition

Eunjung Kim^{1,2}, Eun-Mi Seol^{1,2}

¹Nutrition Support Team, ²Department of Nursing, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Metabolic abnormalities and catheter-related infections are common complications of parenteral nutrition (PN). Particulate contamination is a catheter-related complication can occur when administering PN: mixing the electrolytes, trace elements, vitamins into the PN, or puncturing a rubber stopper at the PN formulation. In addition, the aggregation of the components of the PN solution by a drug incompatibility reaction could be related to particulate contamination. PN contaminated with precipitates, insoluble particles, and bacteria was reported as the cause of the death of a patient. The Food and Drug Administration recommended that the filters be used during PN administration. In-line filters can retain the bacteria and insoluble particles in PN solutions, and prevent their infusion into the patient. Therefore, in-line filters are recommended to prevent catheter-related complications that can occur during PN infusion. A 0.2 μ filter for lipid-free PN and a 1.2 μ filter for lipid-containing PN solutions can be used. On the other hand, when a filter is applied, the infusion rate can decrease and the economic burden will increase for patients requiring long-term PN. In addition, small particles, such as viruses, polymers, and proteins cannot be filtered out completely. In conclusion, in-line filters are recommended to prevent catheter-related complications that can occur during PN administration, but there are no international standardized guidelines. Therefore, standardized guidelines will be needed based on evidence accompanied by clinical trials. In addition, in-line filter applications should be considered in the clinical field depending on the patient's condition.

Key Words: In-line filter, Filtration, Parenteral nutrition, Particle

서 론

병원 입원 환자에서의 영양지원(nutritional support)은 단순한 영양 공급만을 위함이 아니라 스트레스에 대한 대사적 반응

감소, 세포 손상 예방, 면역 반응 조절 등의 임상적 예후 개선을 위한 중요한 치료 방법이다.¹ 영양지원 방법 중 정맥영양(parenteral nutrition, PN)은 경구 혹은 경장영양(enteral nutrition)을 통해 충분한 영양 공급이 불가능한 환자에서 우선적으로 고려할 수 있다. 하지만, PN 공급 시 대사적 이상 반응 및 카테터 관련 합병증이 발생할 수 있어 이에 대한 주의가 요구된다.

PN 공급 시 발생할 수 있는 카테터 관련 합병증의 하나로 미립자 오염(particulate contamination)이 있다.²⁻⁴ 이는 전해질, 미량원소, 비타민 등을 PN에 추가로 혼합하거나, PN 제제 주입구의 고무 마개(rubber stopper)를 천자하는 등의 과정에서 발생할 수 있다. 또는 약물 불화합 반응(drug incompatibility re-

Received Mar 21, 2019; Revised May 1, 2019; Accepted May 1, 2019

Correspondence to Eun-Mi Seol <https://orcid.org/0000-0003-0983-9876>
Nutrition Support Team, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-3133, E-mail: semo0119@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.

action)으로 인한 PN 제제의 구성 요소의 응집으로 인해 발생 가능하다.^{5,6} 이러한 미립자 오염은 체내 면역 반응을 교란하고, 모세혈관(capillaries) 밀도의 손실을 일으켜 혈액 순환을 악화시킨다.^{6,7} 이로 인하여 세동맥(small-diameter arterioles)과 모세혈관의 기계적 폐색(mechanical blockage), 혈소판 활성화(activation of platelets), 폐쇄성 미세 혈전증(occlusive micro-thrombi) 및 육아종 형성(granuloma formation)을 초래해 결과적으로 장기 손상(organ damage)을 일으킬 수 있다.^{2,8,9} 따라서, 이와 관련된 위험을 인식하고 미립자 오염으로 인한 부작용을 최소화하기 위해 주입 요법을 최적화하는 것이 중요하다.

인라인 필터(in-line filter)는 미립자(particle), 병원성 미생물(pyrogens), 공기 등의 주입을 차단함으로써 부적합한 침전물의 통과를 예방하는 것으로 알려져 있다.¹⁰ 최근 여러 임상 연구를 통해 인라인 필터 적용의 효과로 정맥염(phlebitis), 폐혈증, 혈전증, 장기 부전과 같은 심각한 합병증 발생률 및 재원기간이 감소되었다고 보고된 바 있다.¹¹⁻¹⁴ 하지만, 인라인 필터의 이러한 이점에도 불구하고 필터 적용 시 주입 속도 저하, 비용적 측면 등에서 임상적 한계가 있어 적용에 어려움이 따른다.

이에 본 종설에서는 인라인 필터 적용과 관련된 가이드라인을 살펴보고, 필터 적용 효과 및 관련 문제점에 대해 포괄적으로 검토하여 PN 적용 시 인라인 필터 사용에 대하여 제안하고자 한다.

본 론

1. 정맥영양 적용 시 고려해야 할 문제점

1) 약물 불화합 반응으로 인한 미세 침전물(calcium and phosphate)

PN 제제 내의 미세 침전물 형성은 비친화성 조합(incompatible combinations)에 의해 발생할 수 있다. 이와 관련하여 1994년 미국 FDA (Food and Drug Administration)는 PN 제제 투여 시에 발생한 호흡곤란 및 사망 사례를 통해 인산칼슘 결정체와 같은 불용성 또는 불안정성 중간산물(intermediate; calcium phosphate crystals)을 함유하고 있는 PN 제제 투여 시의 안전성에 대해 경고한 바 있다.^{15,16} 이 사례에서는 환자의 부검을 통해 인산칼슘에 의한 확산성 미세혈관 폐색전(pulmonary embolism)이 확인되었다.

이와 같이, 인산칼슘 용해도(solubility)는 PN 제제와 관련된 주요한 문제이다. 몇 가지 요인들이 PN 제제 내의 칼슘 및 인산염 용해도에 영향을 줄 수 있다(amino acid concentration, calcium and phosphate concentration, calcium salt form,

dextrose concentration, pH of formulation, temperature of formulation). 그중 PN 제제의 산도는 칼슘 및 인산염의 용해도를 결정 짓는 중요한 역할을 한다. 산도가 증가하면 자유 칼슘 이온(free calcium ions)과 결합이 가능한 이염기성 인산염(dibasic phosphate)의 가용성이 증가하고, 이에 침전의 가능성도 증가하게 된다. 따라서, PN 혼합물의 산도를 낮추면 칼슘 및 인산염의 침전 가능성이 낮아진다.¹⁷ 또한 칼슘 이온 및 인산 이온의 농도는 침전 위험과 직접적인 관련이 있어 미량 원소의 농도가 높아짐에 따라 침전이 더 많이 발생할 수 있다. 이에 다양한 자원을 이용하여 침전을 피하기 위한 적절한 칼슘 및 인산염의 농도를 결정하는 것이 임상적으로 중요하다.¹⁸

2) 박테리아(bacteria), 미립자(insoluble particles) 등

PN 제제의 준비 및 관리 시 박테리아 감염 및 미립자 오염 등이 발생할 수 있어 적절한 필터 사용이 강조된다. PN 제제 투여 시 *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* 및 *Candida albicans*와 같은 병원성 미생물에 감염될 우려가 있고, 실리콘 오일(silicon oil), 셀룰로오스 섬유(cellulose fibers), 면(cotton), 미세 유리 입자(glass micro-flakes), 고무(rubber), 플라스틱 또는 금속(metal) 등의 미립자 물질들이 PN 제제 내로 유입될 위험이 있다.¹⁹ 특히, 미립자 오염의 예로, 1977년 성인 PN 제제에서 2 μm 보다 큰 미립자 약 200만 개 이상이 발견된 사례가 있으며,¹⁰ 2004년에는 성인 중환자에게 24시간 동안 공급된 PN 제제를 통해 2 μm 보다 큰 미립자 약 100개 이상이 주입된 사례가 확인되었다.¹³ 이러한 미립자 오염은 눈, 폐, 신장, 비장, 위장과 같은 기관에 부정적인 영향을 미친다.^{9,20,21} 10 ~ 12 μm 정도로 크기가 큰 미립자는 폐에, 3 ~ 6 μm 정도의 미립자는 비장에, 그보다 크기가 작은 미립자는 전신 순환계(systemic circulation)로 순환하게 되어 장기 섬유화(organ fibrosis)를 초래하기 때문에 이를 예방하기 위한 필터 사용이 필요하다.^{20,22}

2. 인라인 필터 적용의 임상적 효과

1997년과 2000년 2차례에 걸쳐 인라인 필터의 정맥염 예방 효과를 확인하기 위한 전향적(prospective), 무작위 통제 임상 시험 연구(randomized controlled trial, RCT)가 시행되었다.²³ 항생제 또는 항암제를 투여 중인 성인 환자를 대상으로 시행된 이 연구는 인라인 필터 적용군과 대조군으로 분류하여 연구한 결과 1, 2차 모두 인라인 필터 적용군에서 정맥염 발생률이 유의하게 낮은 것으로 확인되었다(1차: 5% vs. 31%; 2차: 8% vs. 35%).

또한, 2005년부터 2008년까지 18세 미만 환자로 소아중환자

실(pediatric intensive care unit)에 입실한 환자 중 PN을 시행한 2,542명의 환자를 대상으로 전향적, RCT 연구가 시행되었다.^{14,20} 그 중 입실 48시간 이내에 사망한 환자를 제외하여 총 807명의 환자를 대상으로 인라인 필터 적용 효과를 비교한 결과 인라인 필터 적용군(n=401)에서 혈전증, 패혈증, 급성간부전, 급성신부전, 급성호흡부전을 포함한 총 합병증 발생률과 전신염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome) 발생률이 통계적으로 유의하게 낮았다. 뿐만 아니라, 중환자실 재원기간, 인공호흡기 적용기간 역시 인라인 필터 적용군에서 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 확인되었다.

이러한 이유로, FDA와 정맥간호협회(Intravenous Nurses Society)에서는 PN 제제 적용 시 인라인 필터 사용을 권장하고 있다.²⁴

3. 국제 학술대회에서 제안하는 정맥영양 적용 시 인라인 필터 사용 가이드라인

PN 적용을 위한 가이드라인은 대표적으로 미국정맥경장영양학회(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN)와 유럽정맥경장영양학회(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN)에서 제시하고 있다.

1) 미국정맥경장영양학회

ASPEN에서는 2005년 Nutrition Support Practice Manual을 통해 불순물, 미생물, 공기 등의 제거를 위해 PN 적용 시 인라인 필터 사용 가이드라인을 제시하였다.²⁵ 구체적으로 살펴보면, 지질을 함유하지 않은 PN 제제(2 in 1)의 경우 0.2 μ 필터를, 지질을 함유한 PN 제제(3 in 1)의 경우 1.2 μ 필터를 사용하도록 권고하고 있으며, 대안으로 모든 PN 제제 적용 시 1.2 μ 필터를 사용할 수 있다고 제시하고 있다(Table 1).²⁶ 또한 필터의 효과를 최대화하기 위해 인라인 필터 사용 시 정맥관 삽입 부위에 가능한 가깝게 위치하도록 권고하고 있고, 인라인 필터 교환은 수액세트 교환과 동시에 시행할 것을 제안하고 있다.

2) 유럽정맥경장영양학회

ESPEN에서는 2002년 가이드라인을 통해 인라인 필터 사용의 효과로 불순물 및 미세 침전물의 통과를 막아 색전증의 위험

을 감소시키고, 일부 미생물이 혈류로 들어가는 것을 방지하여 감염의 위험을 줄여주는 것에 대하여 기술하고 있다.²⁷ 하지만, 아직까지 인라인 필터 사용에 대한 표준화된 권고안은 제시하지 않고 있으며, 대신 각 센터에서 인라인 필터 적용에 대한 평가를 시행하고, 이에 따른 정책적 결정을 내리도록 제안하고 있다.

4. 인라인 필터 적용의 제한점

PN 적용 시 인라인 필터는 환자 안전을 위해서 고려되어야 할 사항이지만, 임상적으로 적용 시에 몇 가지 제한점이 있다.

첫 번째로, PN 제제 적용 시 필터 내 미립자의 응집으로 인해 정맥 주입 속도가 저하되어 정맥 주입 펌프(infusion pump)의 잦은 알람(alarm) 경고 발생의 우려가 있다.²⁵ 하지만, 이러한 알람 경고는 잠재적으로 발생할 수 있는 합병증에 대한 징후 중 하나로 이를 예방하기 위해 인라인 필터의 사용이 권고된다.²⁵

두 번째로, 인라인 필터의 적용은 박테리아 및 미립자 등과 같은 크기가 큰 오염물의 대부분은 걸러낼 수 있지만 바이러스(virus), 폴리머(polymer), 단백질(protein) 등과 같은 작은 미립자 오염물까지 완벽히 걸러내기에는 한계가 있다.²⁵ 이에 미국질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention)에서는 감염 예방을 위한 단독 목적으로는 인라인 필터를 사용하지 않을 것을 권고하고 있다.

마지막으로, 현재 국제 학술대회에서 PN 적용 시 인라인 필터 사용에 대한 가이드라인은 제시하고 있지만, 아직까지 학회 간에 합의된 표준화된 가이드라인은 제시되지 않고 있는 실정이다. 또한 인라인 필터의 효용성에 대한 임상 시험 연구가 아직까지 많이 이루어지지 않았고, 모든 환자에게 PN 적용 시 인라인 필터를 사용하는 것은 비용적인 측면에서 부담이 있어 선택적으로 적용되고 있는 실정이다.

결 론

이상에서 살펴본 바와 같이 PN 공급 시 발생할 수 있는 필터 관련 합병증 예방을 위해 인라인 필터 적용이 권고되고 있다. 지질을 함유하지 않은 PN 제제의 경우 0.2 μ 필터를, 지질을 함유한 PN 제제의 경우 1.2 μ 필터를 사용할 수 있다. 하지만, 필터 적용 시 정맥 주입 속도 저하 문제가 발생할 수 있고, 장기적으로 PN 제제 공급이 요구되는 대상자에게는 경제적 부담이 증가되며 바이러스, 폴리머, 단백질 등의 크기가 작은 미립자 오염물까지 완벽하게 걸러낼 수 없다는 단점이 있다. 따라서, 앞으로 활발한 임상 시험 연구를 바탕으로 국제 학술대회 간의 합의된 표준화된 가이드라인이 제시될 필요가 있고, 임상에서는 상황

Table 1. Type of in-line filters according to parenteral nutrition (PN) formulations

Type of PN formulation	Type of in-line filters
PN without lipid (2 in 1)	0.2 μ
PN containing lipid (3 in 1), Lipid emulsion	1.2 μ

에 맞는 적절한 필터 사용이 고려되어야 할 것이다.

REFERENCES

1. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. 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.
2. Hellinger A, Piotrowski J, Konerding MA, Burchard WG, Doetsch N, Peitgen K, et al. Impact of particulate contamination in crystalloid cardioplegic solutions: studies by scanning and transmission electron microscopy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997;45(1):20-6.
3. Oie S, Kamiya A. Particulate and microbial contamination in in-use admixed parenteral nutrition solutions. *Biol Pharm Bull* 2005;28(12):2268-70.
4. Yorioka K, Oie S, Oomaki M, Imamura A, Kamiya A. Particulate and microbial contamination in in-use admixed intravenous infusions. *Biol Pharm Bull* 2006;29(11):2321-3.
5. Schröder F. Compatibility problems in intensive care medicine. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994;21(1):52-8.
6. Jack T, Brent BE, Boehne M, Müller M, Sewald K, Braun A, et al. Analysis of particulate contaminations of infusion solutions in a pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 2010;36(4):707-11.
7. Lehr HA, Brunner J, Rangoonwala R, Kirkpatrick CJ. Particulate matter contamination of intravenous antibiotics aggravates loss of functional capillary density in postischemic striated muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(4):514-20.
8. Walpot H, Franke RP, Burchard WG, Agternkamp C, Müller FG, Mittermayer C, et al. Particulate contamination of infusion solutions and drug additives in the framework of long-term intensive therapy. 2. An animal model. *Anaesthesist* 1989;38(11):617-21.
9. Puntis JW, Wilkins KM, Ball PA, Rushton DI, Booth IW. Hazards of parenteral treatment: do particles count? *Arch Dis Child* 1992;67(12):1475-7.
10. Bethune K, Allwood M, Grainger C, Wormleighton C. Use of filters during the preparation and administration of parenteral nutrition: position paper and guidelines prepared by a British pharmaceutical nutrition group working party. *Nutrition* 2001;17(5):403-8.
11. Ball PA. Intravenous in-line filters: filtering the evidence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6(3):319-25.
12. Schäfer SC, Bison PA, Rangoonwala R, Kirkpatrick CJ, Lehr HA. 0.2 µm in-line filters prevent capillary obstruction by particulate contaminants of generic antibiotic preparations in postischemic muscle. *Chemother J* 2008;17(4):172-8.
13. van Lingen RA, Baerts W, Marquering AC, Ruijs GJ. The use of in-line intravenous filters in sick newborn infants. *Acta Paediatr* 2004;93(5):658-62.
14. Jack T, Boehne M, Brent BE, Hoy L, Köditz H, Wessel A, et al. In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med* 2012;38(6):1008-16.
15. Lumpkin MM. Safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Am J Hosp Pharm* 1994;51(11):1427-8.
16. Knowles JB, Cusson G, Smith M, Sitrin MD. Pulmonary deposition of calcium phosphate crystals as a complication of home total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989;13(2):209-13.
17. Eggert LD, Rusho WJ, MacKay MW, Chan GM. Calcium and phosphorus compatibility in parental nutrition solutions for neonates. *Am J Hosp Pharm* 1982;39(1):49-53.
18. Trissel LA. Trissel's calcium and phosphate compatibility in parenteral nutrition. Houston:TriPharma Communications;2001.
19. Mershon J, Nogami W, Williams JM, Yoder C, Eitzen HE, Lemons JA. Bacterial/fungal growth in a combined parenteral nutrition solution. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986;10(5):498-502.
20. Boehne M, Jack T, Köditz H, Seidemann K, Schmidt F, Abura M, et al. In-line filtration minimizes organ dysfunction: new aspects from a prospective, randomized, controlled trial. *BMC Pediatr* 2013;13:21.
21. Di Paolo ER, Hirschi B, Pannatier A. Quantitative determination of particulate contamination in intravenous administration sets. *Pharm Weekbl Sci* 1990;12(5):190-5.
22. Langille SE. Particulate matter in injectable drug products. *PDA J Pharm Sci Technol* 2013;67(3):186-200.
23. Chee S, Tan W. Reducing infusion phlebitis in Singapore hospitals using extended life end-line filters. *J Infus Nurs* 2002;25(2):95-104.
24. Kuramoto K, Shoji T, Nakagawa Y. Usefulness of the final filter of the IV infusion set in intravenous administration of drugs--contamination of injection preparations by insoluble microparticles and its causes. *Yakugaku Zasshi* 2006;126(4):289-95.
25. Merritt R, DeLegge MH, Holcombe B, Mueller C, Ochoa J, Smith KR, et al. The A.S.P.E.N. nutrition support practice manual. 2nd ed. Silver Spring:American Society for Parenteral and Enteral Nutrition;2005.
26. McKinnon BT. FDA safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 1996;11(2):59-65.
27. Jauch KW, Schregel W, Stanga Z, Bischoff SC, Brass P, Hartl W, et al. Access technique and its problems in parenteral nutrition--guidelines on parenteral nutrition, chapter 9. *Ger Med Sci* 2009;7:Doc19.