창상 치유를 위한 영양지원

박치민^{1,2}

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 ¹중환자의학과, ²외과

Nutritional Support and Wound Healing

Chi-Min Park^{1,2}

¹Department of Critical Care Medicine, ²Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Wound healing is a coordinated process of sequential events consisting of four phases: hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling. Many factors can affect each phase of this process and have a harmful or beneficial effect on wound healing. Nutrition is closely associated with the wound healing process and is one of the major influencing factors on the outcomes of wound healing. Malnutrition and nutrient deficiencies could adversely affect wound healing and delay it. Many kinds of nutrients can enhance the healing process. Physicians should always assess every patient's nutritional status to determine nutritional deficiencies. This will enable supplementation, thereby enhancing wound healing. Herein, we review the relationship between nutrition and wound healing, and the effects and mechanisms of each nutrient that is closely related to the wound healing process.

Key Words: Nutrition therapy, Wound healing, Nutritional deficiencies, Nutrients

서 론

창상 치유는 여러 단계에 거쳐서 이루어지는 복잡한 과정이며 이러한 치유 단계에 여러 가지 요소가 작용을 하게 된다. 이러한 창상 치유에 영향을 주는 인자는 연령, 빈혈, 조직관류, 약제, 대사질환, 영양, 전리방사선, 그리고 감염 등을 들 수 있다.¹

이러한 요소 중 창상 치유에 있어 영양 상태의 중요성은 이미 오래 전부터 잘 알려져 있다. 불량한 영양 상태인 경우 창상 회복이 오래 걸리며 충분한 영양을 섭취 못하거나 특정 영양소가

부족할 경우 치유가 지연될 수 있다.² 창상 치유는 보통 지혈과 염증반응(hemostasis and inflammation), 증식 반응(proliferation), 기질 형성, 성숙과 리모델링 등의 단계로 이루어져 있으며 각각의 단계에서 호중구(neutrophile), 섬유아세포(fibroblast)의 역할이나 교원질(collagen) 형성, 섬유 기질(fiber network)의 형성 등에 영양이 미치는 영향이 매우 크다. 특히 교원질은 창상 치유에 매우 중요한 역할을 하며 영양불량에 의하여 기능적 영향을 받을 수 있다. 그러므로 전체적인 영양불량 더불어 각각의 영양소들의 결핍 또한 치유 과정에 중요한 영향을 미치게 되므로 전체적인 영양 지원과 더불어 특정 영양소의 결핍이나 추가 공급 등의 세심한 영양 지원이 중요하다.

본 종설에서는 창상 치유에 영향을 미치는 영양관련 요소와 영양소 등을 살펴보고 실제 임상 현장에서 창상 치유를 향상시키기 위한 공급 방법과 영양지원 방법에 대하여 살펴보고자 한다.

Received Dec 17, 2020; Accepted Dec 18, 2020

Correspondence to Chi-Min Park <https://orcid.org/0000-0002-8496-3546>
Department of Critical Care Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel: +82-2-3410-1096, Fax: +82-2-3410-6980, E-mail: dr99.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. 영양불량(malnutrition)

병원 입원 환자의 영양상태에 대한 조사에서는 많은 수의 환자들이 영양불량 상태인 것으로 보고하고 있다. 일반 환자군에서는 46% 정도의 환자군이 영양불량 상태이며 외과 환자에서도 27% 정도의 영양불량을 보고하고 있다.^{3,4} 국내 보고에서도 종합병원 환자의 20% 이상의 환자에서 영양불량을 동반하고 있다고 한다.⁵ 이러한 손상 전에 이미 영양불량 상태인 환자들은 이미 손상에 의한 창상 치유 과정에서 많은 부정적인 영향을 받게 된다.⁶ 또한 영양 상태가 정상인 환자들도 수술이나 외상 등의 손상이 발생한 후 대사 과정에서 매우 쉽게 영양불량 상태에 처하게 된다.⁷ 기본적으로 치료 과정에서 다양한 원인에 의한 부적절한 영양 공급에 의하여 영양불량에 빠질 수 있으며 또한 손상 과정 자체는 신경호르몬계의 변화로 인하여 대사적 변화가 발생하게 되며 특히 과도한 대사나 이화 상태에 빠지게 되며 이러한 변화는 손상의 정도에 비례하여 손상이 심할수록 더욱 심한 대사적 변화가 발생한다.⁸ 또한 신체는 주요 장기의 회복을 위하여 대사적 변화의 방향이 주요 장기 회복이나 보전을 우선시하게 되고 피부 창상의 회복은 더욱 지연될 수가 있다. 그러므로 심한 손상에서는 대사적 변화에 의한 영양불량, 그리고 주요 장기 보존의 우선을 위한 창상에 대한 지원 감소 등으로 인하여 더욱 심한 창상 회복 지연이 발생하게 된다. 그러므로 입원 환자에서 우선적으로 영양상태에 대한 정확한 평가가 우선시 되어야 하며 영양불량을 동반한 경우 세밀한 지원이 동반되어야 한다. 또한 정상 영양 상태일지라도 손상의 정도가 심할 경우 쉽게 영양 상태가 불량하게 변할 수 있음을 인지하고 이러한 변화를 막기 위한 노력이 동반되어야 한다.

2. 에너지(energy)

이상적인 창상 치유를 위한 필요 열량은 환자의 특성에 따라 다르겠지만 일반적인 경우 미국정맥경장영양학회에 따르면 30~35 kcal/kg/day를 권고하고 있다.⁹ 여기에 그 환자의 여러 임상적인 면을 고려해서 결정해야 한다. 이러한 요소에는 연령, 기저질환, 체중, 비만 여부, 대사와 영양 상태, 창상의 크기와 중증도 등이 있다. 이러한 요소 등을 고려하여 최종 목표 에너지를 결정해야 한다. 환자의 영양 상태가 매우 불량할 경우에는 금기 사항이 없다면 40 kcal/kg/day까지 고려할 수 있다. 또한 결정된 영양 공급량이 실제 잘 공급이 되는지, 환자가 잘 섭취를 하는지 지속적으로 평가해야 하고 환자의 상태가 변동할 때마다 일정 간격으로 반복적으로 재평가하는 것이 필수적이다.

3. 당질(carbohydrate)

당질은 창상 치유 과정에 사용되는 가장 기본적인 영양소로 신체가 손상을 당하게 되면 당신생(gluconeogenesis)이 활성화되며 이 과정에서 적절한 당질이 공급되지 않을 경우 근단백질이 더욱 분해되고 아미노산과 단백질의 부족이 초래되는 것은 잘 알려져 있다.¹⁰ 그러므로 창상 치유를 촉진하기 위해 충분한 당질의 공급이 필요하다. 그러나 과도한 당질은 고혈당을 유발할 수 있는데 고혈당은 창상 치유에 매우 나쁜 영향을 미칠 수 있다. 고혈당이 발생할 경우 초기 염증 반응에 영향을 미치고 섬유아세포와 백혈구의 기능을 감소시킴으로 교원질의 축적과 창상 치유를 더디게 할 수 있다.¹¹ 특히 당뇨 환자나 당뇨족을 가지고 있는 환자에서는 매우 주의해야 하며 철저하게 혈당 조절을 할 수 있도록 하는 것이 중요하다.

4. 지질(lipid)

창상 치유에서의 지질의 역할은 많은 연구가 되어 있지 않다. Linoleic acid와 arachidonic acid는 필수지방산으로 phospholipid와 prostaglandin의 전구체로, 부족할 경우 세포대사와 염증 반응에 장애를 일으켜 창상 치유에 문제를 일으킬 수 있다.¹² 또한 신체 손상이 발생했을 경우 이러한 필수지방산의 요구도가 증가하여 상대적인 결핍을 유발할 수 있다. 10일 이상 지질이 공급되지 않을 경우 필수지방산의 결핍이 시작되며 특히 지질 없이 정맥영양이 공급될 경우 정맥영양에 의하여 지방분해와 필수지방산 배출이 감소하여 결핍이 더 빨리 나타날 수 있다.

Omega-3는 여러 임상분야에서 도움이 되는 것으로 많이 연구가 되고 있다. 창상 치유의 측면에서는 omega-3의 항염증 효과로 인해 창상 치유에 부정적인 영향을 줄 수 있으나 감염을 줄이고 리모델링에 긍정적인 영향을 줄 수 있는 것으로 보고되고 있다.¹³

5. 단백질(protein)과 아미노산(amino acid)

단백질은 창상 치유에 가장 중요한 영양소이다. 단백질은 창상 치유, 세포와 교원질의 증식, 결합조직의 형성에 관여하는 효소의 생성에 매우 필수적이다.¹⁴ 단백질의 공급이 부족할 경우 모세혈관 형성, 섬유아세포의 증식, 교원질의 형성 등 창상 치유의 모든 단계에 부정적인 영향을 미치며 감염에도 취약하게 된다.¹⁵

단백질의 공급량은 일반적인 경우에 비하여 높게 공급해야 한다. 만성 창상의 경우에는 1.2~1.5 g/kg/day, 영양상태가 불량하고 여러 창상이 있거나 3~4단계의 욕창이 있는 경우에는 1.5~2.0 g/kg/day까지 공급해야 한다.¹⁶ 또한 창상의 종류와 중

증도에 따라 창상 자체에 의한 단백질 손실이 동반될 수 있기 때문에 이에 대한 평가가 반드시 동반되어야 한다.

창상 치유를 촉진시킬 수 있는 아미노산에 대한 연구가 많이 되고 있으며 대표적으로 glutamine과 arginine을 들 수 있다. Glutamine은 체내 가장 많은 아미노산 중 하나로 섬유아 세포와 대식세포를 포함한 세포의 뉴클레오타이드(nucleotides) 생성의 중요한 전구체이다. Glutamine은 림프구의 에너지원으로 사용되며 림프구 증식에 필수적이다. 또한 창상 치유의 과정에서 염증 면역 반응을 자극하는데 필수적인 역할을 한다. 동물실험에서 수술 후 glutamine의 공급은 창상의 강도와 교원질의 양을 향상시키는 것으로 보고하고 있다.^{17,18} 일반적으로 창상 치유를 위하여 0.57 g/kg/day 정도의 공급을 제안하고 있으나 아직 이에 대한 증거는 부족하다. Arginine은 조건부 필수 아미노산으로 면역반응, 혈관생성, 상피화와 육아조직의 형성 등의 여러 대사 작용에 필수적인 요소이다. 특히 스트레스와 손상이 심할 경우 상대적인 결핍이 발생할 수 있으며 arginine의 공급 부족은 동물 모델에서 창상의 강도의 감소와 관련 있는 것으로 보고하고 있다.¹⁹ 또한 정상인을 대상으로 한 연구에서도 arginine의 공급은 교원질과 관련된 hydroxyproline의 축적 증가와 관련이 있다고 보고하고 있다.^{20,21} 이러한 arginine의 효과는 몇 가지 가설로 설명하고 있는데 교원질 생성의 필수 기질 제공, 성장호르몬 유사 효과, T 세포 기능 향상 등으로 설명하고 있다.²²⁻²⁴

창상 치유를 위한 arginine 공급량은 아직 임상적 증거가 부족하지만 치유를 위한 경우 arginine 연구에 사용되는 공급량은 보통 17~30 g/day 이다.²⁵

6. 비타민(vitamin)

창상 치유를 위해서는 복합 비타민 제제와 미네랄의 공급을 권고하고 있다. 창상 치유와 관련된 주된 비타민은 비타민A와 비타민C가 있다.

비타민A는 염증 반응을 증가시켜 대식세포의 활성을 증가시키고 교원질의 생성을 자극하는 역할을 한다. 또한 스테로이드의 항염증작용을 역전시켜 장기 스테로이드 치료로 인하여 창상 치유가 지연되는 것을 막아주며 당뇨, 종양, 방사선 등에 의하여 손상된 창상 치유를 회복시키는데 도움이 된다.¹⁶ 창상 치유에서의 비타민A의 역할에 대한 기전은 명확하게 밝혀지지는 않았으나 창상 치유에서 중요한 역할을 하는 것은 틀림없다.²⁶ 고 용량의 비타민A 공급의 효과는 아직 명확하지 않으며 장기간 과도한 섭취는 독성 작용이 있을 수 있다. 그러나 심한 외상을 받은 경우에는 혈중 농도가 감소하며 비타민A의 요구량이 증가하여 외상 환자의 창상 치유를 촉진시키기 위해서는

10,000~50,000 IU/day를 권고하고 있다.²⁷ 또한 스테로이드 장기 투여하는 환자에서는 10,000~15,000 IU/day를 권고하고 있다.²⁸

비타민C는 교원질 결합조직의 생성과 관련된 기능을 하며 섬유아세포의 증식과 미세혈관 생성, 중성구의 활성화와 관련되어 있다. 비타민C의 부족은 창상 치유의 지연을 유발시킨다. 1~2단계의 욕창에서는 100~200 mg/day를 권고하며 중증 화상이나 3~4단계의 욕창, 중증 외상에서는 1~2 g/day를 권고한다. 그러나 고 용량의 비타민C는 신결석의 위험성이 증가할 수 있으며 창상 치유에 대한 증거는 아직 부족하다.²⁷

그외 비타민 중 비타민E는 항염증 작용으로 초기 창상 치유가 저하될 수 있으나 과도한 유리기(free radicals)에 의한 창상 손상을 줄일 수 있어 비타민E의 부족은 만성 창상의 회복 지연과 관련이 있다.²⁹ 비타민K는 지혈 작용과 관련이 많으며 창상 치유와 직접적인 관련은 없으나 응고 작용과 관련하여 초기 과정에 영향을 미칠 가능성이 있으나 임상적인 효과는 알려져 있지 않다.

7. 미량영양소(micronutrients)

미량영양소는 창상 치유에 직접적인 영향은 없으나 치유 과정과 관련된 효소의 보조인자(cofactor)로서 간접적인 영향을 미칠 수 있다. 특히 정맥영양에는 적절한 미량영양소가 포함되어 있지 않기 때문에 장기간 공급할 경우 창상 치유에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.

마그네슘은 창상 치유에 필수적으로 단백질 생성 과정에 관여되면 여러 많은 효소의 보조인자이다.²⁹ 구리는 cytochrome oxidase와 cytosolic antioxidant superoxide dismutase의 보조인자로 교원질의 구조/framework의 교차연결과 강도 유지에 매우 중요한 역할을 한다.³⁰ 철은 proline과 lysine의 hydroxylation에 필수적이며 결핍 시 교원질 생성에 문제가 발생하게 된다. 또한 철결핍성 빈혈이 동반되었을 경우 창상으로의 산소 운반 저하로 치유에 장애가 발생할 수 있다. 아연은 창상 치유와 관련된 가장 중요하고 잘 알려진 미량영양소이다. 아연은 과거부터 많은 피부 질환과 관련이 되어 있으며 창상 치유와 관련이 되어 있는 것으로 알려져 왔다. 아연은 100여가지 효소의 활성에 필요하며 RNA, DNA polymerase의 보조인자로 단백질 생성, 세포 증식과 관련되어 있다. 아연 결핍은 이러한 각 과정이 창상 치유에 미치는 중요한 역할에 장애를 일으킨다. 100 µg/100 mL 미만의 아연 농도는 섬유아세포의 증식과 교원질 합성이 감소하여 창상의 강도가 감소하고 상피화가 지연된다.²⁹ 또한 면역 기능의 저하가 동반되어 감염의 발생 위험이 증가하여 추가적인 창상 치유 지연을 야기할 수 있다. 이러한

장애는 아연의 공급으로 회복될 수 있다.¹⁰ 창상 치유를 향상시키기 위해서는 40 mg의 아연을 10일 정도 공급할 것을 권고하고 있으나 주의 깊은 관찰이 필요하다. 또한 정맥 영양 중에는 일반적인 경우에는 2.5~4 mg/day, 심한 외상 환자인 경우에는 4.5~6 mg/day를 권고하고 있다. 미량영양소의 경우 장기 입원 환자에서는 주기적으로 혈중 농도를 측정하며 부족하지 않도록 공급해 주는 것이 중요하다.

결 론

환자의 영양과 창상 치유와의 관계는 과거부터 많은 연구를 통해 증명되어 왔고 여러 영양소와 창상 치유의 각 단계와의 연관성이 밝혀졌으나 많은 부분은 아직도 명확하지 않다. 특히 적절한 공급량에 대하여는 더욱 많은 연구가 필요하다. 임상 현장에서는 창상 치유가 필요한 환자에서 영양상태에 대하여 특히 관심을 가지고 창상 치유의 과정에 중요한 영양소들이 부족하지 않고 충분히 공급될 수 있도록 많은 관심을 가지고 이상적인 영양공급을 통해 창상 치유를 촉진할 수 있도록 노력해야 한다.

ORCID

Chi-Min Park, <https://orcid.org/0000-0002-8496-3546>

REFERENCES

- Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010;89(3):219-29.
- Arnold M, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(7 Suppl):42S-58S.
- Coats KG, Morgan SL, Bartolucci AA, Weinsier RL. Hospital-associated malnutrition: a reevaluation 12 years later. *J Am Diet Assoc* 1993;93(1):27-33.
- Corish CA, Flood P, Kennedy NP. Comparison of nutritional risk screening tools in patients on admission to hospital. *J Hum Nutr Diet* 2004;17(2):133-9; quiz 141-3.
- Lee YM, Kim SH, Kim YS, Kim EM, Kim JY, Keum MA, et al. Nutritional status of Korean hospitalized patients: a multi-center preliminary survey. *J Clin Nutr* 2014;6(2):71-8.
- Dickhaut SC, DeLee JC, Page CP. Nutritional status: importance in predicting wound-healing after amputation. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66(1):71-5.
- Cuthbertson D. Nutrition in relation to trauma and surgery. *Prog Food Nutr Sci* 1975;1(4):263-87.
- Crowley LV, Seifter E, Kriss P, Rettura G, Nakao K, Levenson SM. Effects of environmental temperature and femoral fracture on wound healing in rats. *J Trauma* 1977;17(6):436-45.
- Mueller CM. The ASPEN adult nutrition support core curriculum. 3rd ed. Silver Spring: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2017:427.
- Barbul A, Purtil WA. Nutrition in wound healing. *Clin Dermatol* 1994;12(1):133-40.
- Goodson WH 3rd, Hunt TK. Wound collagen accumulation in obese hyperglycemic mice. *Diabetes* 1986;35(4):491-5.
- Hulsey TK, O'Neill JA, Neblett WR, Meng HC. Experimental wound healing in essential fatty acid deficiency. *J Pediatr Surg* 1980;15(4):505-8.
- Shingel KI, Faure MP, Azoulay L, Roberge C, Deckelbaum RJ. Solid emulsion gel as a vehicle for delivery of polyunsaturated fatty acids: implications for tissue repair, dermal angiogenesis and wound healing. *J Tissue Eng Regen Med* 2008;2(7):383-93.
- Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. *Clin Dermatol* 2007;25(1):19-25.
- Irvin TT. Effects of malnutrition and hyperalimentation on wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 1978;146(1):33-7.
- Stechmiller JK. Understanding the role of nutrition and wound healing. *Nutr Clin Pract* 2010;25(1):61-8.
- da Costa MA, Campos AC, Coelho JC, de Barros AM, Matsumoto HM. Oral glutamine and the healing of colonic anastomoses in rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27(3):182-5; discussion 185-6.
- Gonçalves CG, Groth AK, Ferreira M, Matias JE, Coelho JC, Campos AC. Influence of preoperative feeding on the healing of colonic anastomoses in malnourished rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(1):83-9.
- Seifter E, Rettura G, Barbul A, Levenson SM. Arginine: an essential amino acid for injured rats. *Surgery* 1978;84(2):224-30.
- Barbul A, Lazarou SA, Efron DT, Wasserkrug HL, Efron G. Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans. *Surgery* 1990;108(2):331-6; discussion 336-7.
- Farreras N, Artigas V, Cardona D, Rius X, Trias M, González JA. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Clin Nutr* 2005;24(1):55-65.
- Albina JE, Mills CD, Barbul A, Thirkill CE, Henry WL Jr, Mastrofrancesco B, et al. Arginine metabolism in wounds. *Am J Physiol* 1988;254(4 Pt 1):E459-67.
- Kowalewski K, Yong S. Effect of growth hormone and an anabolic steroid on hydroxyproline in healing dermal wounds in rats. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1968;59(1):53-66.
- Barbul A, Fishel RS, Shimazu S, Wasserkrug HL, Yoshimura NN, Tao RC, et al. Intravenous hyperalimentation with high arginine levels improves wound healing and immune function. *J Surg Res* 1985;38(4):328-34.

25. Thompson C, Fuhrman MP. Nutrients and wound healing: still searching for the magic bullet. *Nutr Clin Pract* 2005;20(3): 331-47.
26. Seifter E, Rettura G, Padawer J, Stratford F, Kamposos D, Levenson SM. Impaired wound healing in streptozotocin diabetes. Prevention by supplemental vitamin A. *Ann Surg* 1981; 194(1):42-50.
27. Stechmiller JK, Cowan L, Logan K. Nutrition support for wound healing. *Support Line* 2009;31:2-8.
28. Wicke C, Halliday B, Allen D, Roche NS, Scheuenstuhl H, Spencer MM, et al. Effects of steroids and retinoids on wound healing. *Arch Surg* 2000;135(11):1265-70.
29. Fischer JE. Nutrition and metabolism in the surgical patient. 2nd ed. Boston:Little, Brown;1996.
30. Demling RH, DeBiasse MA. Micronutrients in critical illness. *Crit Care Clin* 1995;11(3):651-73