

면역 지원 영양소

이 재 길

연세대학교 의과대학 외과학교실

Immuno-supportive Elements

Jae Gil Lee, M.D., Ph.D.

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Immunonutrients can modulate the immune system after infection, surgery, and trauma. They can modulate inflammation and oxidative stress and help to maintain immune function, thus having beneficial effects on the body when used properly. This article reviews immunosupportive macronutrients, such as glutamine, arginine, and ω -3 fatty acids. (SMN 2010;1:21-25)

Key Words: Nutritional support, Immunonutrients, Immunonutriton

서 론

우리 몸은 외상이나 감염, 수술 등에 의해 손상이 가해지면 정상적으로 면역 체계가 활성화되면서 사이토카인이 분비되고 활성산소 및 염증에 관여하는 여러 물질들이 활성화되어 염증 반응이 일어난다. 이와 더불어 염증 반응 후에는 항염증 물질이 분비되면서 면역이 억제되는 항염증반응후군(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)이 나타나게 된다. 과도한 염증 반응은 체내 과도한 이화상태를 유발하며, 반대로 과도한 항염증반응은 면역을 억제하여 감염에 대한 저항성을 떨어뜨리게 한다.(1-3) 따라서 과도한 염증 반응과 항염증반응을 억제하여 체내 항상성을 최대한 유지하는 것이 손상에 의한 이화 반응을 최소화하고, 감염에 대한 위험성을 낮출 수 있다. 염증반응과 항염증반응을 줄이기 위한 많은 노력들이 시도되고 있으며, 이 중 영양소를 이용하여 염증반응과 면역반응을 조절하기 위한 방법으로 면역영양학의 개념이 시작되었다.(3-7)

면역을 담당하는 세포의 활성화에 영향을 주어 면역 반응을 조절할 수 있는 영양소를 면역지원영양소(immuno-supportive nutrition) 또는 면역영양소(immuno-nutrients)라고 하며, 이를 위한 영양지원을 면역영양(immunonutrition)이라 한다. 이러한 면역영양을 통해 체내 면역 체계를 조절하여 환자의 상태를 호전시킬 수 있는 것으로 제시되고 있다(Fig. 1). 본 영양소들은 세포중개면역 반응에 주로 관여하는 것으로 알려져 있고, 최근 들어 임상적으로 활발히 사용되고 있으며, 이에 대한 연구가 지속되고 있다.

본 글에서는 면역지원영양소의 종류와 그 기전, 임상적 유용성에 대해 알아보려고 한다.

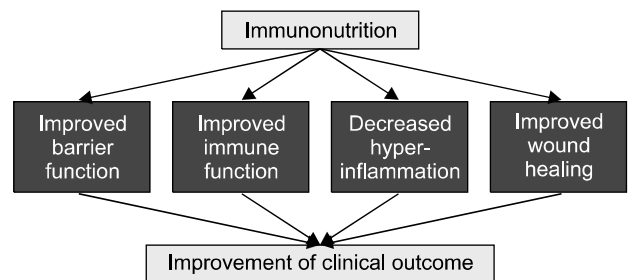


Fig. 1. The roles of immunonutrition.

책임저자: 이재길, 서울시 서대문구 성산로 250
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실, 중환자관리 및 외상
Tel: 02-2228-2127, Fax: 02-313-8289
E-mail: jakii@yuhs.ac

Table 1. Possible immunonutrients and action mechanisms

Glutamine	Nutrient for immune cells (T-cells) Improve gut barrier function (major fuel of the enterocytes)
Arginine	Precursor of glutathione (most important endogenous radical scavenger) Precursor for nitric oxide (blood flow mediator) Involved in nucleotide synthesis and ATP generation Enhances T lymphocyte numbers and function (proliferation) Stimulates growth hormone production
Nucleotides	Precursors of RNA and DNA
ω -3 fatty acids	Improve T lymphocytes functions, antibody responses Produce anti-inflammatory eicosanoides and cytokines Produce anti-inflammatory resolving
Antioxidant vitamins	Reverse immunosuppression Maintain antioxidant defence Prevent oxidative stress and lipid peroxidation
Trace elements	Major component of the antioxidant enzymes (Zinc, cooper, selenium) Maintain antioxidant defence
Branched-chain amino acids	Precursor of glutamine Improve immune function
N-acetyl cysteine	Glutathione synthesis - enhance T lymphocytes, cell mediated immune function

본 론

1. 면역지원영양소의 종류

면역지원영양소로 많은 물질들이 제시되고 있으나(Table 1), 실제로 임상적인 유용성이 입증된 것은 많지 않다. 따라서 주로 논란이 되고 있고, 임상적인 연구 결과들이 많은 아르기닌 (arginine), 글루타민(glutamine), ω -3 지방산에 대해 간략히 정리해 보고자 한다.

1) 글루타민: 글루타민은 세포질에서 가장 풍부한 아미노산으로 T 림프구, 장점막세포, 폐내피세포 및 심근세포의 주된 에너지원으로 작용한다. 스트레스나 병적인 상태가 되면 횡문근이 분해되면서 공급되는 아미노산의 약 70% 정도는 글루타민이 차지한다. 손상이 발생하면 많은 세포들, 특히 세포분열이 활발히 일어나는 세포들에서 글루타민의 소모가 많아지면서 체내 글루타민 양은 감소하게 된다. 따라서 평소에는 필수아미노산이 아니지만, 손상이나 스트레스 상황에서는 필수적으로 공급해 주어야 하는 아미노산이다.

글루타민은 체내에서 강력한 활성산소제거제(scavenger)로 작용하는 글루타치온을 합성하는 전구체로 항산화작용에 중요한 역할을 한다. 또한 장점막세포의 에너지원으로 사용되어 장 점막의 위축을 방지하고, 장내 세균의 전치(translocation)를 억제하여 소화관에 의한 감염을 방지하여, 추가적인 감염 및 패혈증이 발생하는 것을 방지한다. 글루타민은 림프구의 에너지원으로 사용되며, 림프구의 활성 및 기능을 유지시키고, 열쇼크단백(heat shock protein, HSP)의 발현을 촉진하여 염증성 사이토카인의 분비를 억제하는 등 항염증 작용과 면역지원효

Table 2. Possible effects of glutamine

	Effects of glutamine
Trauma patients	Lower infection rate Higher HLA-DR expression Reduced insulin resistance Lower cytokine production
Burn patients	Lower infection rate Lower mortality
Surgical patients	Lower infection rate Reduced length of stay Improved nitrogen balance
Critical patients	Less infectious complications Less insulin requirement Lower mortality (?)

과를 가지고 있다.

글루타민은 수술 후 환자나 중환자에서 감소되어 있으며, 글루타민의 감소는 환자의 결과로 밀접한 관련성을 가지고 있어, 감소된 환자는 감염의 위험성이 증가되고 사망률이 높은 것으로 알려져 있다.

Novak 등(8)은 중환자에서 글루타민의 정맥 내 투여는 감염성 합병증을 감소시키며, 입원 기간을 단축시키고, 사망률을 낮출 수 있는 것으로 보고하였으나, 수술 후 환자에서는 사망률과의 연관성은 없는 것으로 보고하였다. Avenell(9)은 글루타민에 대한 메타분석을 통해 글루타민을 공급한 환자들에서 사망률이 감소되는 경향이 있는 것으로 보고하였다.

글루타민의 공급은 중환자 및 외과 환자에서 감염성 질환의 합병증과 입원기간을 줄일 수 있으며, 사망률을 감소시킬 수도 있는 것으로 알려져 있으나, 현재에도 연구가 지속적으로 이루어지고 있으며, 큰 효과가 없다는 보고들도 있어, 좀 더 많은 연구가 있어야 할 것이다. 글루타민의 효과에 대해서는 Table

2에 정리하였다.

2) 아르기닌(Arginine): 아르기닌은 필수 아미노산은 아니지만 스트레스나 손상 후에는 체내 사용량이 증가하여 쉽게 결핍되는 아미노산으로, 글루타민과 더불어 조건적인 필수아미노산으로 분류된다.

프롤린과 글루타메이트(glutamate), polyamine의 전구체가 되고, 암모니아의 해독에 사용되며, 산화질소(nitric oxide)의 전구체이다. 활성산소의 생성을 감소시키는 작용이 있으며, T림프구의 수와 기능을 활성화시켜 면역을 증강시키는 역할을 한다. 그러나 반대로 유도성 산화질소합성효소(inducible NO synthase, iNOS)의 생성을 촉진하여 미세순환 장애를 일으켜 장기부전을 유발할 수 있다.

수술이나 외상 환자에서 아르기닌의 보충은 감염의 위험성을 줄이고, 인공호흡 기간과 중환자실 입원 기간 및 재원 기간을 줄일 수 있는 것으로 보고되었으나, 중환자에서는 별다른 이득은 없으며 iNOS의 과발현에 의한 장기부전을 발생시키는 등 해로운 결과를 보일 수 있다.(10-12)

3) ω -3 fatty acids: 지방제제는 적은 양으로 고에너지를 공급할 수 있어 정맥 영양 시 흔히 사용된다. 지방 용해성 비타민의 운반체 역할을 하며, 세포막의 인지질을 구성하는 중요한 요소이다. 세포막에 포함된 아라키돈산(archidonic acid)은 cyclooxygenase (COX)와 lipooxygenase (LOX)에 대사되어 트롬복산, 프로스타글란딘, 류코트리엔을 합성하며, 이 합성체들은 염증 반응을 유발하는 전구물질로 작용하여 사이토카인 분비를 촉진하게 된다.

ω -3 지방산은 생선에 많으며, docosahexaenoic acid

(DHA)와 eicosapentaenoic acid (EPA) 등이 있다. 아라키돈산과는 달리, DHA와 EPA는 COX-2와 5-LOX에 의해 항염증효과가 있는 resolvin과 염증반응을 다소 약하게 일으키는 프로스타글란딘 합성을 유도하여, 항염증작용을 가지며 면역반응을 조절할 수 있는 것으로 알려져 있다(Fig. 2).

복부 수술 환자에서 ω -3 지방산을 정맥내로 투여한 경우 인공호흡기간과 재원기간이 더 짧고 사망률도 낮다고 보고되었다.(13) 또한 급성폐손상 환자 또는 급성호흡부전증후군 환자에서 경구/정맥내 ω -3 지방산 투여는 인공호흡기간을 단축시키고, 생존율을 높이는 등 긍정적인 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

2. 면역영양 지침

지금까지 캐나다 그룹, 유럽경장정맥영양학회(Europenal Society of Parenteral and Enteral Nutrition, ESPEN), 미국 중환자의학회-영양학회에서 영양지원에 대한 지침을 발표하였다. 이 중 ESPEN 지침을 간략히 소개하고, 다른 학회와 비교해 보았다(Table 3).(14-19)

1) 유럽경장정맥학회 지침

(1) 경장영양

① 복부 악성종양으로 대수술을 시행받거나 중증 외상 환자에서는 영양 위험과 관계없이 면역 조절 영양소(아르기닌, ω -3 지방산, nucleotide)를 포함하여 경장영양을 우선적으로 고려한다.

② 다음 환자에서는 면역 조절 영양소(아르기닌, ω -3 지방

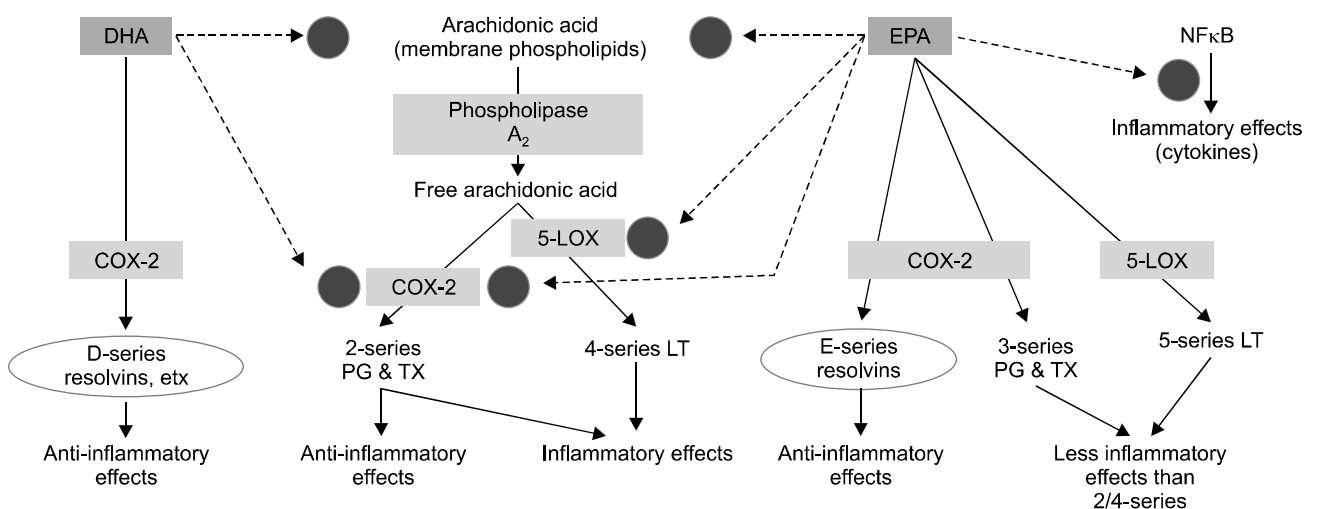


Fig. 2. Action mechanisms of ω -3 fatty acids. DHA = docosahexaenoic acid; EPA = eicosapentaenoic acid; COX = cyclooxygenase; LOX = lipooxygenase; PG = prostaglandin; TX = thromboxane; LT = leukotriens.

Table 3. Comparison of current guidelines about immuno-supportive elements

	Canadian	ESPEN	SCCM/ASPEN
Arginine	Do not use in critical ill pts	Enteral Major GI surgery Sever trauma Mild sepsis	Enteral Major GI surgery Trauma/sepsis MV
Glutamine	Enteral Burn/trauma Parenteral Critically ill pts with PN	Enteral Burn/trauma Parenteral Critically ill pts with PN	Enteral (EN) Burn/trauma Parenteral Critically ill pts with PN
ω -3 fatty acids	ARDS pts	Enteral GI surgery/trauma Mild sepsis/ARDS Parenteral Critically ill pts with PN	Enteral (EN) ARDS/ALI Caution in severe sepsis
Nucleotides		Enteral Major GI surgery Sever trauma Mild sepsis	Enteral Major GI surgery Trauma/sepsis MV

ESPEN = European Society of Parenteral and Enteral Nutrition; SCCM = Society of Critical Care Medicine; ASPEN = American Society of Parenteral and Enteral Nutrition; GI = gastrointestinal; MV = mechanical ventilation; pts = patients; PN = parenteral nutrition; ARDS = acute respiratory distress syndrome; ALI = acute lung injury.

산, nucleotide)를 포함한 경장영양이 더 우수한 효과를 보인다.

* 상부위장관 수술 환자, 경중의 패혈증(APACHE II < 15), 외상 환자, 급성호흡부전증 환자(ω -3 지방산과 항산화제가 포함된 식이)

* 중증 패혈증환자는 해가 될 수 있으므로 추천하지 않음.

③ 글루타민은 화상 및 외상 환자에서 경장 영양 시 보충해 주어야 한다. 단, 수술 후 또는 중환자에서는 환자군이 다양하여 충분한 결과를 보이지 못하고 있다.

(2) 정맥영양

① 지방 제제에 EPA와 DHA를 첨가한 경우 세포막과 염증 반응에 좋은 효과를 보이며, 생선 지방이 풍부한 지방 제제는 중환자에서 재원기간을 줄일 수 있다.

② 중환자에서 정맥 영양의 적응증이 된다면, 아미노산 제제는 L-글루타민으로 0.2~0.4 g/kg/day (0.3~0.6 g/kg/day, alanyl-glutamine dipeptide)를 포함하여야 한다.

③ 외과 중환자에서 적절한 정맥영양제는 ω -3 지방산을 포함하고 있어야 한다.

결 론

최근 들어 면역지원영양에 대한 관심이 많아지면서 다양한 제품들이 개발되고 임상에 응용되고 있으나, 향후에도 지속적인 임상 연구와 데이터가 필요한 상태이다. 영양 지원을 통해 공급되는 각각의 면역영양소들은 아직도 연구 중에 있으므로,

임상 적용 시 각각의 장단점과 적응증에 대한 숙지가 필요하다.

REFERENCES

1. Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost* 2009;101:36-47.
2. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:235-43.
3. Calder PC. Immunonutrition in surgical and critically ill patients. *Br J Nutr* 2007;98(Suppl 1):S133-9.
4. Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2011; 98:37-48.
5. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008;34:1980-90.
6. Mizock BA. Immunonutrition and critical illness: an update. *Nutrition* 2010;26:701-7.
7. Xu J, Yunshi Z, Li R. Immunonutrition in surgical patients. *Curr Drug Targets* 2009;10:771-7.
8. 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;30:2022-9.
9. Avenell A. Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc* 2006;65:236-41.
10. Suchner U, Heyland DK, Peter K. Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. *Br J Nutr* 2002;87(Suppl 1): S121-32.
11. Zhou M, Martindale RG. Arginine in the critical care setting. *J Nutr* 2007;137(6 Suppl 2):S1687-92.
12. Jones NE, Heyland DK. Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:215-22.
13. Mayer K, Seeger W. Fish oil in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:121-7.
14. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr* 2009;28:378-86.
15. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P; Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in

- mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:355-73.
16. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2006;25:210-23.
 17. 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;33:277-316.
 18. 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;28:387-400.
 19. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006;25:224-44.