



중증 급성 췌장염의 영양치료 (Nutritional Support in Severe Acute Pancreatitis)

국민건강보험공단 일산병원 외과

권 국 환

서 론

급성췌장염은 국소적으로 시작되나 보통 전신적인 면역염증반응(systemic immunoinflammatory response)과 관계가 있으며 결국 과대사(hypermetabolism) 및 높은 단백질화작용(catabolism)을 초래한다. 결과적으로 저장된 영양분은 빠르게 고갈되고 증가된 영양요구량을 충족시키지 못하면 영양결핍이 올 수 있다. 급성영양결핍은 면역기능장애, 패혈증 위험의 증가, 상처회복의 부진, 다장기부전 등을 통해 이병률(morbidity) 및 사망률을 높일 것으로 예상된다. 그렇지만 급성췌장염에 있어서 영양치료는 병의 심한 정도에 따라 결정된다. 급성췌장염의 약 80%는 경증으로 단기간의 금식으로 장을 쉬게 하면서 일반적인 정맥을 통한 수액공급 및 진통제로 치료가 가능하기 때문에 기존에 영양결핍이 없는 경우 영양치료가 필요치 않다. 반면에 중증급성췌장염은 합병증 및 췌장괴사 발생가능성이 높고, 응급수술이 필요한 경우도 많아 입원기간도 길어지고 결국 심한 영양결핍이 초래될 수 있다. 따라서 중증급성췌장염의 경우 중재적인 영양치료가 병의 예후 및 생존에 영향을 줄 수 있다.

오랫동안 경구 및 경장영양이 췌장의 exocrine secretion을 자극하고, 결국 자가소화(autodigestion) 과정을 거침으로 병을 악화시킨다고 알려져 왔으며 따라서 정맥영양(parenteral nutrition, TPN)이 영양치료의 중심이 되어 왔다. 그러나 급성췌장염 시 금식이 오래되면 위 장관의 점막방어기전(mucosal barrier)을 유지할 수 없어 장 투과성(intestinal permeability)의 증가, 장내세균전이(translocation of intestinal flora), 내독소 분비에 따른 염증기전의 활성화(activated inflammatory pathway)가 암시되어 왔고 이것이 결국 췌장농양, 패혈증, 다장기부전으로 진행하는데 관여할 것이라고 보여진다. 최근 경장영양(enteral nutrition)이 정맥영양에 비해 싸고, 감염률이 적으며, 장의 integrity, 점막방어기전, 면역기능을 유지할 수 있다는 보고가 있고 공장관(jejunal tube)을 통해 췌장분비자극 등 다른 부작용 없이 사용할 수 있다는 보고가 많아 선호되는 추세이다.

급성췌장염에서 볼 수 있는 영양에 관여된 대사변화

급성췌장염은 국소적으로 발생하지만 광범위한 조직파괴는 가수분해효소(hydrolytic enzymes), 독소(toxins), cytokines를 유리하여 심한 전신적인 대사 이상을 초래하여 여러 장기에 악영향을 미치고 negative energy balance를 동반하는 과대사를 촉진시킨다. 이 대사 반응은 급성패혈증 때와 비슷하여 hyperdynamic changes, 과대사, 이화작용을 특징으로 한다.

급성췌장염의 경우 과대사는 indirect calorimetry로 측정한 resting energy expenditure (REE)의 증가로 알 수 있는데 Dikerson 등은 indirect calorimetry로 REE를 측정한 결과 Harris-Benedict equation을 사용하여 예상되는 REE (HBREE)의 약 77~139%의 범주를 보였다고 보고하였다. 이중 10%가 저대사, 38%가 정상대사, 52%가 과대사를 보였다고 하여 HBREE 는 믿을 수 없다고 하였고 특히 패혈증을 동반한 중증급성췌장염의 경우 HRREE의 120% 이상으로 열량소비가 늘어난다. 보고자에 따라 150%까지 보고한 문헌도 있다.

급성췌장염의 경우 이화작용과 평활근의 단백분해는 정상인에 비해 80%가 증가하고 높은 이화작용은 ureagenesis의 증가와 negative nitrogen balance로 특징지어 진다. ureagenesis의 증가로 urine urea nitrogen 배설이 20~40 g/day까지 증가한다. Aromatic amino acids (AAA)의 의의 있는 증가와 branched chain amino acids (BCAA)의 미미한 감소가 보고되어 왔고 이는 아마 간에서 AAA 제거 장애와 평활근에서 BCAA의 산화 증가에 의해 lean tissue의 단백질이화작용의 증가를 반영하는 것이다. 근육으로부터 유리되는 아미노산은 gluconeogenesis를 통한 에너지 생산의 기질(substrate)로, 또한 acute phase protein, 백혈구, 회복에 필요한 다른 물질(substance)의 생성을 위한 기질로 사용된다. 이는 질병 초기에는 유용하지만 단백질손이 지속되면 body cell mass 의 심각한 감소를 초래하고 죽음에 이르게 된다. 그러므로 염증 진행이 빨리 가라앉지 않으면 영양치료를 하는 것이 중요하게 되었다.

급성 췌장염에서는 포도당대사 이상이 보통이며 gluconeogenesis는 증가하고 반면에 포도당 제거(clearance)와 산화는 감소하여 40~90%의 환자에서 포도당내성(glucose intolerance)을 초래한다. ACTH, cortisol, glucagons, 그리고 glucagons/insulin 비의 증가를 동반한 insulin 상승이 정상인에서는 포도당 생산을 완전 억제하나 급성췌장염 환자에서는 부분 억제하는 것으로 믿어진다. 따라서 약 81%의 환자에서 insulin 투여가 필요하며 3 units/h 이상의 insulin 투여를 요하는 경우 높은 사망률과 연관이 있다.

중증으로 진행되는 경우 고혈당 및 hyperinsulinemia를 보이는데 패혈증 때와 같이 insulin이 지방분해(lipolysis) 및 산화를 증가시키고 제거는 감소시켜 12~15%에서 고지혈증을 초래할 수 있다. 한편으로 hypertriglyceridemia가 드물게 급성췌장염을 유발할 수 있는데 대부분의 경우가 가족성을 보이고 있으므로 lipemic serum이나 원인불명의 췌장염 환자에서 초기 serum triglyceride를 얻는 것이 중요하다.

Hypocalcemia는 병의 중증도에 관계가 있으며 40~60%의 환자에서 볼 수 있다. 첫 3일 동안 가장 많이 감소하며 이는 유리(free) 지방산과의 비누화(saponification), 저알부민증, 저마그네시움증,



calcitonin 분비 증가, 부갑상샘 호르몬 분비의 감소와 같이 다요인의 병인(multifactorial pathogenesis)에 의한 다. 다른 미세영양분(micronutrient) 결핍도 올 수 있고 특히 alcoholism 환자에서 Zinc, Thiamine, Forate 결핍 등이 잘 온다.

정맥영양이 췌장분비에 미치는 영향

Konturek 등 (Am J physiol 1979;23:E676-84)이 개에서 한 실험에서 경정맥 아미노산 및 지방 투여가 지속적인 췌장단백분비를 자극한다고 보고하였으나 사람에게 있어서는 이에 반대하는 결과 즉 췌장분비를 자극하지 않는다는 여러 논문들이 보고되어 졌다. Klein 등 (Am J Gastroenterol 1983;78:31-3)은 췌장누공 환자의 증례보고에서 경정맥 고농도 포도당(10~20%)은 췌장 아미라제 분비를 감소시키고 지방은 증가시키며 아미노산은 별 영향을 미치지 않는다고 보고하였고, 여러 보고에서 경정맥 포도당이 췌장분비를 억제한다고 하였는데 이는 serum osmolarity 증가로 인한 solvent drag에 의한 분비 방해일 것이다.

정맥영양시 주입되는 fat emulsion이 췌장염을 일으키지 않을까 하는 우려가 있다. 이는 지방 주입시 나타날 수 있는 hypertriglyceridemia 때문인데 이것이 췌장염을 일으킬 수 있는 요인이기 때문이다. Hypertriglyceridemia가 췌장염을 일으키는 기전은 불명확하지만 유리지방산의 방출을 통해 매개되는 것으로 대부분 선천적 혹은 후천적 지방대사 이상이 동반된다. 그러나 Edelman 등 (Gastroenterology 1983;85:1063)은 건강한 사람에게 5%, 10%, 20% 지방을 투여한 결과 췌장분비의 변화가 없음을 보고하였다.

O'Keefe 등 (J Parenter Enteral Nutr 1998;22:253-8)은 정상 건강한 지원자에서 경정맥 포도당 및 아미노산이 CCK-stimulated enzyme 분비를 억제한다고 보고하였고, 이는 소화산물이 췌장분비를 억제하는 것을 보여준다.

이 여러 보고의 결과로 정맥을 통한 탄수화물, 지방, 단백질 등 혼합물 주입(mixed substrate infusion)은 외분비 췌장의 분비를 자극하지 않는다.

경장영양이 췌장분비에 미치는 영향

외분비 췌장의 주기능은 소화효소 분비이다. 효소분비를 자극하는 기전은 basal, cephalic, gastric, intestinal 등 4기로 나눌 수 있는데 이는 신경, 호르몬 기전(neural and hormonal mechanism) 사이의 상호 작용에 의해 조절된다. 경장영양이 췌장분비를 얼마나 자극하는가는 위 장관에서의 feeding tube의 위치와 formula의 성분에 의존한다. 이론적으로 볼 때는 췌장효소의 분비는 경구섭취 시 최고로 많이 되고 소장내 직접 주입할 경우 최소로 되어야 하나 실지 임상실험에서는 더 복잡한 양상을 보인다.

Boivin 등 (Gastroenterology 1990;99:1763-71)은 건강한 지원자를 대상으로 탄수화물, 지방, 단백질의 조성을 달리하여 2주 동안 경구투여 후 실행한 검사에서 지방(40%)위주의 식이에서 휴식기(interdigestive) 및 식후 amylase, lipase, trypsin 분비가 가장 많고 탄수화물 위주의(70~80%) 식이에

서 가장 적음을 발표하였다.

Ragins 등 (Am J Surg 1973;126:606-14)은 elemental diet를 개의 위, 십이지장, 공장에 각각 주고 생리식염수를 투여한 군과 비교하였는데 위에 투여한 경우는 대조군에 비해 양(volume), 췌장효소, bicarbonate의 분비 증가를 보였고, 십이지장에 투여한 경우 양의 증가는 보이나 단백, bicarbonate 분비의 증가는 보이지 않았으며 공장에 준 경우는 양, 단백, bicarbonate 모두 유의 있는 증가는 없었다고 보고하였다.

DiMango 등 (J Lab Clin Med 1971;82:241-8)은 건강한 지원자에게 필수아미노산을 십이지장, 공장 근위부, 원위부에 주입한 결과 trypsin 분비의 증가를 보고하고 회장에 주입한 경우만 기초 분비 이상의 분비를 보이지 않았다고 보고하였다.

O'Keefe 등 (Gastroenterology 2000;118:4)은 12명의 건강한 지원자를 대상으로 complex polymeric diet의 경구섭취, elemental diet의 십이지장주입, 정맥영양을 투여 후 시행한 실험에서 정맥영양이 경구 혹은 십이지장 영양보다 췌장휴식(pancreatic rest)에 더 효과적이고 elemental diet가 경구영양보다 더 강력한 trypsin, lipase 분비의 자극제라 하였다.

Vu 등 (Eur J Clin Invest 1999;29:1053-9)은 8명의 건강한 지원자에게 mixed liquid diet를 준 결과 공장 원위부(Treitz ligament 하방 60 cm)에 준 경우 근위부(Treitz lig.)에 준 경우 보다 췌장분비가 덜 되었다고 보고하였다. 또한 분비속도가 basal rates와 비슷함을 보고하여 원위부 영양의 경우 췌장분비를 자극하지 않는다는 주장을 뒷받침하였다.

정맥영양이 어떤 형태의 경장영양보다 췌장분비 자극을 덜한다는 것이 일반적으로 인정되지만 Bodoky 등 (Am J Surg 1991;161:144-8)은 만성췌장염환자 에서 수술 후 TPN을 투여한 경우와 경장영양을 한 경우 췌장분비에 있어서 유의 있는 차이를 발견하는데 실패하였으며 이는 췌장염때 기존의 acinar cell 손상을 반영할 수도 있다고 하였다.

정맥영양 및 경장영양과 급성췌장염

췌장자극이 췌장효소의 생산을 유도하고 자가소화를 악화시켜 병을 악화시킨다는 걱정 때문에 오랫동안 정맥영양이 급성췌장염 환자에서 영양치료의 표준으로 여겨져 왔다. 그러나 최근까지 급성췌장염에서의 정맥영양에 관한 대부분의 논문이 nonrandomized, poorly controlled, retrospective study였고 환자의 예후에 미치는 영향에 대해서 조사한 논문은 별로 없었다. 1970대 초기의 몇몇 보고에서 정맥영양이 사망률을 줄였다는 보고가 있었으나 이후 catheter sepsis가 많이 발생한다는 보고가 많았다.

Sitzmann 등 (Surg Gynecol Obstet 1989;168:311-6)은 prospective, uncontrolled study에서 TPN을 투여한 환자 중 positive nitrogen balance를 이루지 못한 경우 사망률이 10배 높다고 보고하였는데, TPN 투여 2주 이내 19%에서 positive nitrogen balance를 이룰 수 없었다. 성분에 따른 결과를 보면 포도당 내성이 있어 지방을 위주로 한 경우 혼합 투여 군에 비해 3배 높은 15%의 사망률을 보이고 지방 내성으로 지방을 투여치 못한 경우는 가장 높은 33%의 사망률을 보였다.

Sax 등 (Am J Surg 1987;153:117-23)은 경증췌장염 환자에서 조기정맥영양을 한 경우와 고식적인



치료를 한 경우를 비교하여 정맥영양을 한 경우 입원기간이 더 길고 catheter sepsis가 훨씬 높음을 보고하였다.

Fong 등 (Ann Surg 1989;449-57)은 건강한 지원자에서 경장영양과 TPN을 7일간 한 후 E. coli 독소를 정맥 주사하여 본 결과 TPN 군에서 혈장 내 glucagons, epinephrine, C-reactive protein과 정맥 내 TNF가 높음을 보고하였다. 이는 사람에게 있어서 정맥영양이 급성감염이나 패혈증 시 counter-regulatory hormone response를 과장(exaggerate)하고 proinflammatory cytokines의 생산을 증가시켜 대사적응에 영향을 줄 수 있음을 보여준다.

정맥영양은 실질적으로 모든 필수 영양분을 줄 수 있는 좋은 방법이지만 또한 어쩔 수 없이 위험요소를 가진 침습적인 방법이다. catheter sepsis, 기흉 등 중심정맥 접근(access)에 의해 생길 수 있는 어쩔 수 없는 합병증이 있고, 경장영양에 비해 감염의 위험이 높고 고혈당 같은 대사성 합병증이 많다. 또한 장기간 장을 이용하지 않을 경우 장 위축(gut atrophy)이 올 수 있고 면역내성이 생기며, stress response가 심화되고 염증상태가 지속될 수 있으며. 장 위축은 세균전이를 증가시킬 수 있고 장 연관 хол몬의 감소, GALT (gut associated lymphoid tissue)와 연관된 면역기능 감소 등으로 병원감염, 패혈증, 장기부전 등 후기 합병증을 증가시킬 수 있다. 그러나 사람에게 있어서 확인된 보고는 많지 않아 정맥영양이 장내세균 전이를 증가시켜 감염의 위험이 늘었다고 확신할 수는 없다. 정맥영양을 한 환자에 감염 발생률이 높은 이유는 확실치 않으나 과섭취(overfeeding)에 의한 고혈당이 가장 중요한 원인으로 대두되고 있다.

급성췌장염 환자에서의 경장영양은 1970년대 Voitek 등이 수술이 필요한 중증급성췌장염 환자 6명에게 공장을 통해 elemental diet를 투여하여 췌장누공을 치료하고 패혈증 및 복수를 줄이고 positive nitrogen balance를 달성했다는 보고가 시작이며 최근 경장영양이 정맥영양에 비해 싸고, 감염률이 적으며, 장의 integrity, 점막방어기전, 면역기능을 유지할 수 있다는 보고가 있고 공장관을 통해 췌장분비자극 등 다른 부작용 없이 사용할 수 있다는 보고가 많아 선호되는 추세이다. 특히 조기경장영양(early EN)은 환자가 입원이나 수상 후 24~48시간 이내 혈액역동학적으로 안정(hemodynamically stable)이 되면 시작하는 것으로 수상 초기의 hypermetabolic stress response를 악화시키고 장점막의 integrity 및 면역을 유지하여 feeding tolerance를 향상시켜 특히 중환자에서 감염률 및 사망률이 지연경장영양 및 정맥영양에 비해 의의 있게 낮음이 보고되었다.

중증 급성 췌장염에서 정맥 및 경장영양의 비교

Kotani 등 (Arch Surg 1999;134:287-)은 급성췌장염을 유도한 쥐에 TPN 과 공장을 이용한 EN을 7일간 주고 한 실험에서 두 그룹간의 생존율과 췌장회복에 차이는 없었으나, 장간막 임파선의 colony-forming units와 내독소 치가 EN 군에서 의의 있게 낮았고, villi의 높이, 비장과 말초 혈액내의 CD4 : CD8 비, 공장 및 회장의 5-bromo-2-deoxyuridine uptake가 EN 군에서 의의 있게 높음을 보고하여 공장에 투여한 경장영양이 면역반응 및 장의 integrity를 유지시키고 세균 혹은 독소전이를 감소시킨다고 결론지었다.

Kalfarentzos 등 (BR J Surg 1997;84:1665-9)은 중증급성췌장염 환자 38명에 peptide based semi-

elemental diet를 이용하여 경장영양(18명)과 정맥영양(20명)을 비교하였는데 경장영양 군에서 의의 있게 낮은 이병률과 적은 감염률을 보고하였고 비용도 1/3이었으나 입원기간과 사망률의 차이는 없었다고 보고하였다.

Windsor 등 (Gut 1988;42;431-5)은 34명의 환자 중 APACHE II score로 분류한 중증급성췌장염 환자 6명에서 비공장관(nasojunal tube)을 통해 polymeric diet를 이용한 경장영양을, 7명에서 TPN을 7일간하여 비교하였다. 21명의 경증췌장염의 경우는 PPN (peripheral parenteral nutrition)과 경구영양을 하여 비교하였다. EN 군에서 C-reactive protein 과 APACHE II score의 감소가 더 빨리 나타났다. 영양치료 후 computed tomography상 의의 있는 차이는 없었으나 예후는 경장영양 환자에서 모두 향상되었고 total antioxidant capacity 의 증가도 보여준다. 입원기간의 차이는 없었으나 정맥영양 군에서 중환자실에 오래 있는 환자가 많았다.

최근 Marik 등이 상기 두 편의 논문을 포함한 급성췌장염에서 정맥, 경장영양을 비교한 여섯 편의 randomised clinical trials의 meta-analysis에서 정맥영양의 경우 경장영양을 받은 환자에 비해 감염률이 의의 있게 높았고, 췌장감염을 제거하기 위한 수술의 빈도도 많은 경향이며, 입원기간도 길다고 보고하였고, 감염을 제외한 다른 합병증 발생빈도와 사망률도 높은 경향이라고 하였다. 즉 경장영양을 한 경우에서 모든 예후가 더 좋았다.

결 론

급성췌장염 환자의 영양치료에 있어서 4가지 원칙은 1. 변화된 대사를 적절한 영양공급으로 교정해야 하고, 2. iatrogenic complications, 특히 과섭취에 의한 고혈당 등을 피해야 하며 3. 췌장 분비를 줄여야 하고 4. SIRS 등 합병증을 감소시켜야 한다

ASPEN 및 ESPEN 의 guideline에 따르면 췌장염환자는 모두 영양검진(screening)을 하여 실질적으로 영양평가(assessment)와 영양치료가 필요한 지 보아야 한다. 경증 췌장염의 경우 일상적인 영양치료는 필요 없으나 기초에 영양결핍이 있거나 5~7일간 경구 영양공급이 부적절할 것이 예상될 때는 고려해야 한다.

중증급성췌장염 환자는 조기영양치료가 필수적이다. 어떤 방법으로 할 지는 환자가 견딜 수 있는가에 좌우 되지만 심한 장마비도 공장관을 이용한 경장영양의 금기가 아니기 때문에 모든 환자에서 공장관을 통한 경장영양을 먼저 시도해야 하고 부작용이 있거나 요구량을 충족치 못할 경우 정맥영양과 같이하여 요구량에 도달할 수 있다. 총 열량, 단백 요구량의 20% 이상을 경장영양으로 줄 수 있으면 경장영양의 장점을 살릴 수 있으므로 소량의 elemental diet 혹은 immune-enhancing diet (10~30 ml/h)를 지속적으로 공장에 투여하여 그 목적을 달성할 수 있겠다. 경장영양을 할 수 없는 상태라면 정맥영양을 하여 영양결핍에 의한 부작용을 최소화 하여야 한다.

ESPEN 에서 추천하는 영양치료를 다시 보면 총 열량 ~25~35 kcal/kg/day, 단백질 1.2~1.5 g/kg/day, 탄수화물은 혈당을 200 mg/dL 이하로 유지하면서 3~6 g/kg/day, 지방은 혈중 triglyceride 가 400 mg/dL 이하라면 2 g/kg/day 까지 안심하고 사용할 수 있는데 정맥영양을 할 경우 2주 이상 400 mg/dL 이상을 보이는 경우라도 필수지방산 결핍을 예방하기 위하여 대략 1 g/kg를 1주에 두



번은 주어야 한다.

미 래

Glasgow 그룹에서 비위관(nasogastric tube)를 통한 경장영양도 비교적 안전하며 가능한 방법으로, 좋은 결과를 보았다는 보고를 하여 이에 대한 연구가 더 있어야 하고, glutamine, arginine, omega-3 fatty acids, nucleotides 등 소위 immune-enhancing nutrients와 antioxidants, probiotics 등의 적용이 예 후에 어떤 영향을 미칠 것 인가도 더 연구되어야겠다.

REFERENCES

1. A.S.P.E.N. Board of Directors and the Clinical Guideline Taskforce: Pancreatitis. In guideline for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN 2002;26(Suppl):pp 68-70.
2. Meier R, Beglinger C, Laver P, et al and ESPEN consensus group: ESPEN guideline on nutrition in acute pancreatitis. Clin Nutr 2002;21(2):173-183.
3. Avgerinos C, Delis S, Rizos S, Dervenis C: Nutritional support in acute pancreatitis. Dig Dis 2003;21:214-9.
4. Abou-Assi S, O'Keefe SJD: Nutrition in acute pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2001;32(3):203-9.
5. Dervenis C: Enteral nutrition in severe acute pancreatitis: future development. JOP.J Pancreas 2004;5(2):60-3.
6. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, et al: Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. Br J Surg 1997;84:1665-9.
7. Windsor AC, Kanwar S, Lim AG, et al: Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. Gut 1998;42:431-5.
8. Summary of the international symposium on acute pancreatitis. Atlanta, GA, September 11-13, 1992 Arch Surg 1993;128:586-90.
9. Seidner DL, Fuhrman MT: Nutrition support in pancreatitis. In The science and practice of nutrition support: A case-based parenteral and enteral nutrition. Kendall-Hunt Publishing, Dubuque, IA, 2001, pp 553-74.
10. Marik PE, Zaloga GP: Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition on patients with acute pancreatitis. BMJ.2004 June 12;328(7453):1407 or DOI:10.1136/bmj.38118.593900.55
11. Abou-Assi S, O'Keefe SJD: Nutrition support during acute pancreatitis. Nutrition 2002;18:938-43.
12. Eatock F, Brombacher G, Steven A, Imrie C et al: Nasogastric feeding in severe acute pancreatitis maybe practical and safe. Int J Pancreatol 2000;28:25-31.
13. Hey S, Walker L, Smith I, Eremin O: Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer. Ann Surg 1999;229:467-77.