

종합 아미노산수액 투여에 의한 Nitrogen balance의 임상적 검토

서울대학교 의과대학 약리학교실

박 찬 응 · 임 정 규

원자력병원 내과

이 장 규 · 이 진 오 · 박 귀 원

=Abstract=

Nitrogen Sparing Effect of Intravenous Amino Acid Solutions

C.W. Park and J.K. Lim

Department of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University

J.K. Lee, J.O. Lee and K.W. Park

Cancer Hospital, Korea Atomic Energy Research Institute

The nitrogen sparing effect of intravenous 3% amino acid solution was compared with 5% dextrose solution in 30 patients who were undergoing surgical operations or radiation therapy.

Infusion of 3% amino acid solution or 5% dextrose solution was given before and immediately after operations or irradiation and continued for 6 days.

Infusion of solutions through peripheral vein was well tolerated and not experienced any specific hematologic or blood chemistry change in all patients subjected throughout the experiment.

The patients received 3% amino acid solution showed low blood glucose and insulin level, but significantly high blood urea nitrogen and ketone body

In patients receiving amino acids, as compared with those receiving dextrose, mean cumulative six day nitrogen losses were significantly lower (63.95 ± 2.12 Gm and 79.12 ± 2.43 Gm respectively).

The nitrogen sparing effect of amino acids is probably due to decreased glucose and insulin levels allowing greater endogenous fat mobilization.

서 론

환자의 영양상태는 질병의 경과와 환부의 치유에 지대한 영향을 미친다^{1,2,3)}.

생체는 탄수화물, 단백질, 지방질의 세요소로 이루어지며 이중 탄수화물과 지방질은 생체기능을 유지하기 위한 연료로서의 역할을 주로 담당하며 단백질은 연료역할보다는 효소, 수축단백, 세포구조 단백질의 역

한이 주 기능이 된다⁴⁾. 여러가지 조건에서 영양의 공급이 충분치 못하면 생체기능유지를 위한 에너지 원으로서의 탄수화물의 이용이 제한되고 지방 조직에서의 지방질의 동원과 근육단백의 이용이 증가한다. 질병상태에서는 이화작용이 촉진되므로 더욱 대사성손실을 증가 시키므로 근육소모, 체중감소, 감염에 대한 저항력저하, 상처 치유의 지연등을 일으키게 된다.

이와 같은 대사성 손실을 막기 위하여 경구적인 영양공급이 불충분하거나 불가능할 경우 비경구적으로 영

Table 1. Primary diagnosis of subjected patients

Diagnosis	A3A No.	D5W No.
Esophageal cancer	1	—
Stomach ca.	10	7
Duodenal u.	1	—
Colon ca.	1	—
Rectal ca.	3	—
Pancreatitis	—	1
Cecal fistula	1	—
Adhesive ileus	1	—
Hepatic stone	1	—
Lung ca.	1	1

양분을 공급할 수 있다. 비경구적인 영양공급이 이상적으
 를 이루어지려면 경구적으로 섭취되는 모든 영양
 소가 적절하게 고루 배합되어야 할 것이다. 그러나 실

Table 2. The characteristics of subjected patients

	A3A	D5W
	Mean±S.D.	Mean±S.D.
Age	50.6±12.0	47.9±12.0
Height	163.25±6.77	160.40±4.14
Body weight		
Pre.	55.76±7.77	54.27±8.15
D+3	53.55±7.24	51.68±7.96
D+6	52.33±7.19	50.05±7.98
Sex	11 M, 9 F(20)	3 M, 7 F(10)

Table 3. The composition of 3% amino acid

Ingredients	Concentration		Mixing ratio %	Nitrogen mg/dl
	w/v%	mg/500ml		
L-Isoleucine	0.170	850	5.3	18.1
L-Leucine	0.379	1,895	11.8	40.5
L-Lysine HCl	0.333	1,665	10.3	51.1
Methionine	0.106	530	3.3	9.9
L-Phenylalanine	0.283	1,415	8.8	24.0
L-Threonine	0.197	985	6.1	23.2
L-Tryptophane	0.039	195	1.2	5.3
L-Valine	0.136	680	4.2	16.3
Total	1.643	8,215	51.0	188.4
Essential AA				

Table 3.

Ingredients	Concentration		Mixing ratio%	Nitrogen mg/dl
	w/v%	mg/500ml		
L-Alanine	0.188	940	5.8	29.5
L-Arginine HCl	0.289	1,445	9.0	6.8
L-Aspartic acid	0.115	575	3.6	2.1
L-Cysteine HCl	0.044	220	1.4	3.5
L-Glutamic acid	0.197	985	6.1	18.8
L-Histidine HCl	0.246	1,230	7.6	49.3
L-Proline	0.100	500	3.1	12.2
L-Serine	0.067	335	2.1	8.9
L-Tyrosine	0.011	55	0.3	0.8
Aminoacetic acid	0.324	1,620	10.0	60.4
Total				
Non-essential AA	1.581	7,905	49.0	272.3
Amino Acid Total	3.224	16,120	100.0	460.7

제적으로는 그와 같은 비경구적인 주사제란 제제상에 있어서나 투여방법 등에 있어서 현실적이 못된다⁴⁾.

영양공급이 중단되었을 경우 생체가 이용하는 에너지의 75% 이상이 지방동원에 의한다⁴⁾. 따라서 지방질주사제는 에너지공급원으로서 가장 효과적인 것이라하겠으나 역시 제제상의 난점을 가지며 우리나라에서는 아직 제제화되어 있지 않다. 또 최근 정맥내 과영양공급(hyperalimentation)이 시행되기도 하나⁵⁾ 이것 역시 투여방법에 있어 말초혈관의 이용이 힘들므로 임상적으로 흔히 이용되기 곤란하다. 임상적으로 이용되고있는 것은 등장성 또는 저장성 포도당액의 말초정맥을 통한 주입이 일반적인 것이다.

정상적으로 절식 상태에서는 지방동원이 활발하여지며 이는 케톤체를 발생시켜 에너지를원으로 이용하므로서 근육단백 분해에 의한 아미노산으로부터의 포도당신생을 억제할 수 있는 것이다. 그러나 포도당액의 주입은 인슐린분비를 자극하며 결과적으로 지방동원이 억제되므로 단백소모를 촉진시킬 것으로 생각된다⁴⁾.

근래에 이와 같은 단백소모를 보충하기 위하여 결정성 아미노산 수액이 개발되어 사용되고 있다.

저자들은 종합 아미노산 수액과 포도당수액의 질소비축 효과를 관찰하기 위하여 임상적으로 경구적인 영

Table 4. Hematologic changes in subjected patients

	A3A	D5W
Hemoglobin		
Pre	12.9±1.5	12.2±0.9
D+2	12.1±0.8	12.0±0.6
D+6	12.3±0.7	11.8±0.5
Hematocrit		
Pre	37.8±5.4	35.5±3.1
D+2	35.5±2.7	35.2±2.4
D+6	35.6±2.7	34.5±2.0
WBC count		
Pre	7393±2523	5970±1622
D+2	8513±1195	
D+6	6780±1543	7130±1345
Differential count(mean range)		
Neutrophil	66.3-72.3	64.4-71.2
Eosinophil	3.15-3.6	2.7-3.4
Basophil	0.5-0.6	0.3-0.5
Lymphocyte	23.4-25.3	21.2-27.1
Monocyte	4.1-4.3	4.1-4.9

Table 5. Blood chemistry in subjected patients

	A3A	D5W
Bilirubin		
Pre	0.87±0.19	1.46±2.42
D+2	1.14±0.21	1.33±0.24
D+6	0.79±0.19	1.05±0.21
s-GOT		
Pre	30.1±7.02	31.3±10.05
D+2	32.9±4.04	35.2±5.83
D+6	33.4±4.74	33.5±6.95
s-GPT		
Pre	31.2±6.25	34.7±9.66
D+2	35.8±5.14	37.9±6.99
D+6	34.0±5.10	35.6±6.79
Alkaline phosphatase		
Pre	3.24±0.37	3.18±1.27
D+2	3.19±0.60	3.55±0.53
D+6	3.09±0.39	3.14±0.48
Creatinine		
Pre	0.83±0.19	0.96±0.28
D+2	1.03±0.16	1.18±0.17
D+6	0.95±0.18	1.07±0.18
Uric acid		
Pre	4.17±1.62	4.19±1.73
D+2	3.99±1.05	5.26±1.93
D+6	3.99±1.24	5.13±2.23

양 섭취가 불가능한 환자들에서의 nitrogen balance 를 검토하여 보았다.

실험 방법

원자력병원에서 수술 또는 방사선 치료를 받아 경구적으로 영양섭취가 곤란한 환자 30명을 대상으로 하였다(표 1). 이 중 10명의 환자에게는 5%포도당액을 정맥내 주사하였으며 20명의 환자에게는 3%종합 아미노산주사액을 사용하였다(표 2). 5%포도당액은 시판정주액을 1일 2000 ml씩 6일간 정맥내에 주입하였다. 3%아미노산 수액도 역시 시판품으로서 완전성 결정 필수 및 비필수아미노산을 함유하는 복합 아미노산 수액을 일본 모리시대의 분석 검정을 거쳐 사용하였으며, 1일 2000 ml씩 6일간 정맥내로 주입하였다.

질소형형(nitrogen balance)은 매일 공급된 질소량과 소변으로의 질소소실 및 기타 질소소실량으로부터 산

출하였다^{6,7)}. 동시에 수액투여 전후의 체중변화 혈액상의 변화 혈액화학적 검사를 시행하였으며 혈중 케톤체와 인슐린함량을 측정하였다.

실험결과

1. 일반소견

5%포도당액 및 3%복합 아미노산 수액의 말초정맥을 통한 주입으로 투약에 지장을 초래할만한 아무런 부작용도 없었다. 또한 투약전후에 있어서의 체중의 변동은 표 2에서와 같이 양자 모두 약간의 체중감소를 보였으나 양자간의 차이는 보이지 않았다. 그리고 혈액상(표 4)과 혈액화학적 검사소견(표 5)도 양자 모두가 투약 전후에 있어 특기 할만한 변화를 보이지 않았다.

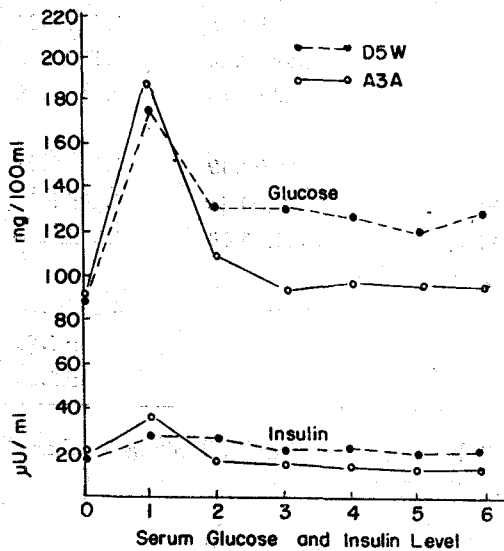


Fig. 1.

2. 혈중 포도당과 인슐린 함량

3%복합 아미노산 수액을 투여한 환자들은 그림 1에서와 같이 투여 제 2일째부터 혈당량이 5%포도당 투여군에 비하여 현저하게 낮았다. 그러나 3%복합 아미노산 투여군에서 저혈당증의 증세를 나타낸 경우는 없었다. 혈중 인슐린함량은 3%복합 아미노산 투여군이 5%포도당수액 투여군에 비하여 낮았다. 매일 매일에서의 양자간의 차이는 유의하지는 않았으나 투약 6일간의 혈중 인슐린함량의 함은 3%복합 아미노산 투여군이 현저하게 낮았다.

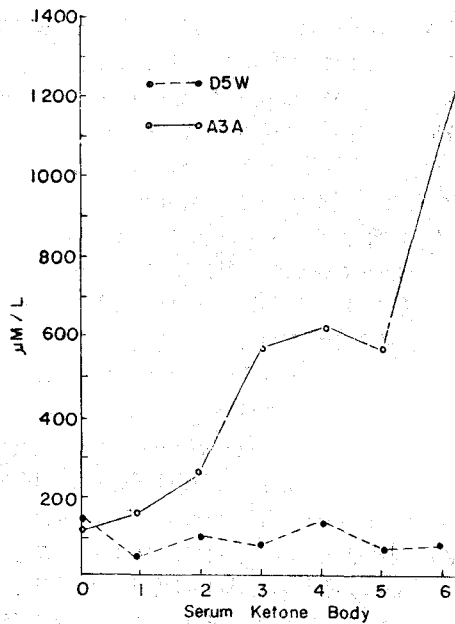


Fig. 2.

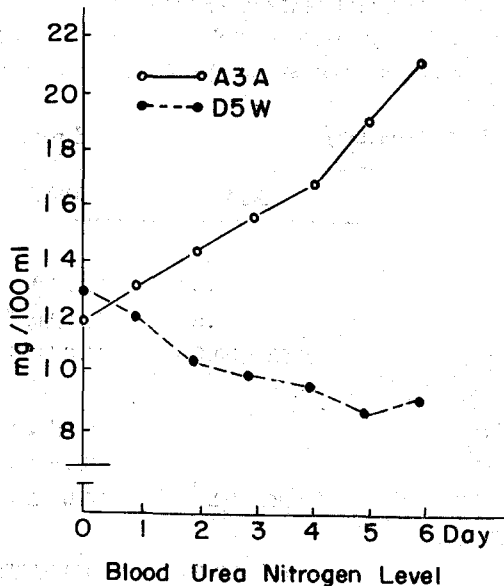


Fig. 3.

3. 혈중케톤체 함량

3%복합 아미노산 수액 주입으로 투약 제 1일째부터 혈중 케톤체함량의 증가를 보였으며 제 3일째부터는 현저한 증가를 보였다. 한편 5%포도당수액 투여군에서는 전실험기간 동안에 혈중 케톤체 함량에 큰변화를 나타내지 않아 실험 제 6일째는 3%복합 아미노산

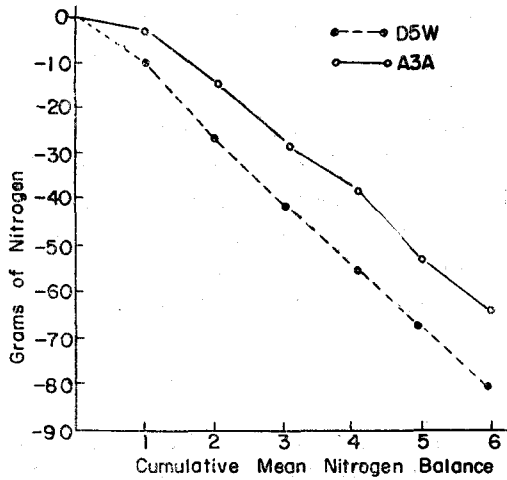


Fig. 4.

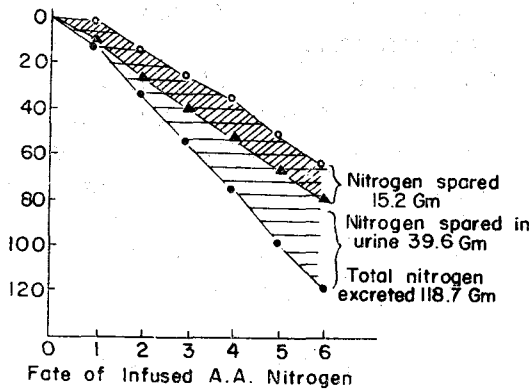


Fig. 5.

수액 투여군의 혈중 케톤체함량은 5%포도당수액 투여군의 약 14배에 달하였다(그림 2). 그러나 이같은 혈중 케톤체의 상승이 산-염기 평형에 영향을 미치지지는 않았다.

4. 혈중 요소질소함량과 질소평형

3%복합 아미노산수액 투여군에서는 현저한 혈중 요소질소 함량의 증가를 보였다. 반면 5%포도당수액 투여군에서는 오히려 혈중 요소질소 함량의 감소를 나타내었다(그림 3). 그러나 혈중 단백질함량은 양자간에 의미있는 변화가 없었다. 3%복합 아미노산수액 투여 또는 5%포도당수액 투여군에서 질소 소실을 측정 계산하여 질소평형을 산출하였다. 매일 매일의 질소평형에 있어 양군간의 차이는 현저하지 않았으나 이를 축적하여 볼 때 그림 4에서와 같이 3%복합 아미노산 투여군에서의 질소소실은 5%포도당수액 투여군에 비하여 현

저하게 적었다.

3%복합 아미노산수액 또는 5%포도당수액 투여에 의한 체내 질소의 특질을 살펴보면 3%복합 아미노산수액 투여군에 있어 6일간 투여된 총아미노산중의 질소량은 55 Gm이었으며 질소배설량은 118.7 Gm이었다. 5%포도당수액 투여군의 질소배설량은 79.1 Gm인데 반하여 3%아미노산 수액 투여군은 63.9 Gm으로서 투여한 질소중 소실량은 39.6 Gm이 되며 따라서 3%복합 아미노산 투여로 15.2 Gm의 질소가 비축되었거나 체내에서 이용된 것으로 간주될 수 있다(그림 5).

고 찰

정상적으로 성인은 기본적으로 하루 1800칼로리를 소모한다. 정상성인이 절식 상태에서 1800칼로리를 이용하려면 75 Gm의 단백질이 주로 근육으로부터 소모되고 160 Gm의 지질이 지방조직으로부터 동원되며 약 180 Gm의 포도당이 동원되어 이중 144 Gm은 주로 뇌에서 완전 산화되어 탄산가스화 물이 된다고 한다⁴⁾.

수술등 급성스트레스하에서 단백질 이화작용은 더욱 증가하여 하루 200 Gm 이상의 단백질이 소모될 수 있다. 심한 단백질의 손실은 감염증, 패혈증, 창상등 여러 질병 상태의 경과 및 예후에 지대한 영향을 미치므로 이와 같은 과도의 단백질 손실을 억제하는 것이 비경구적 영양공급요법의 일차적인 목적이 되는 것이다.

하루 100내지 150 Gm의 포도당공급은 단백질 소모를 경감시키기는하나⁸⁾ 절식상태에서 조직에서의 포도당 이용율은 낮다. 즉 조직에서 포도당은 일부만이 탄산가스와 물로 산화가 되며 대부분은 염기성 해당경로를 통하여 젖산을 발생시켜 포도당형성에 재이용되는 것이다.

따라서 단백질 이화작용과 지질동원에 의한 케톤체의 발생으로 에너지의 수요를 증대하게 된다⁹⁾.

또한 대부분의 포도당을 이용하는 뇌에서는 유리 지방산이 직접 이용될 수 없으므로 케톤체를 주로 이용하게 되고 이는 근육 단백질로부터의 아미노산을 이용한 당신생을 자극하게 되는 것이다¹⁰⁾. 따라서 절식 상태에서의 케톤체의 증가는 에너지 원으로서의 중요한 역할을 담당하는 것이다.

혈중 포도당 및 케톤체의 상승은 인슈린 분비를 자극하며 인슈린은 지방산동원을 억제하고 케톤체 발생을 억제하게 된다. 따라서, 절식상태에서 포도당의 주입은 인슈린분비를 자극함으로써 지방 이용을 억제하고 따라서 단백질 소모를 통한 당신생을 크게 할 수

있겠다.

한편 아미노산의 투여는 인슈린분비 자극 효과를 배제할 수 있으며, 또한 투여된 아미노산 이용에 의하여 근육 단백질분해에 의한 당신생을 억제하므로써 단백질 소모를 경감할 수 있을 것이다.

실험 결과에서 보이는 바와 같이 복합 아미노산 투여에 의하여 혈중 포도당 함량이 낮았으며 인슈린함량도 낮았고 또한 혈중 케톤체의 현저한 증가를 나타내었다. 즉 복합 아미노산의 질소비축효과는 상기한 효과들과 연관성이 있는 것으로 생각된다. Blackburn 등(1973)⁴⁾도 복합 아미노산수액 또는 포도당수액을 각각 투여한 경우와 이들을 병용하였을 경우를 비교하고 포도당 수액의 투여는 환자의 상태에 따라 질소 비축 효과에 차이가 있으나, 수술 화상등 스트레스하에서 환자의 포도당 내성이 저하하여 인슈린 분비를 자극하므로써 포도당 수액의 장기간의 투여는 오히려 질소비축에 대하여 역효과를 초래할 수 있을 것이라고 지적하고, 복합 아미노산 투여는 인슈린 자극효과가 적고 단백질 이화 작용을 감소시키므로써 질소 비축 효과를 가져올 것이라고 시사한 바 있다.

또 Hoover 등(1975)¹²⁾도 역시 5%포도당 수액 또는 3%아미노산 수액을 수술후 경구적 영양공급이 제한된 환자에 사용하여 질소 비축 효과를 비교 관찰하고 역시 본 실험 결과와 같이 복합 아미노산에 의하여 인슈린 분비억제 케톤체의 상승을 관찰하고 질소 평형검토를 통하여 복합 아미노산 투여는 현저한 질소 비축 효과가 있음을 보고한 바 있다. 복합 아미노산의 투여로 현저한 케톤체의 상승을 보였으나(그림 2) 혈액의 산염기 평형 장애에 의한 증상을 볼 수 없었다. 그러나 결정성 아미노산을 투여할 경우 과염소성 대사성 산혈증을 일으킨다고 하며¹⁰⁾ 이는 투여한 아미노산이 이용되는 과정에서 염소이온 또는 염산을 발생시키는 것에 기인한다고 하며¹³⁾ 이와 같은 산혈증은 정상적인 콩팥 기능을 가진 환자에서 NaHCO_3 를 사용하므로써 쉽게 방지할 수 있다고 지적하였다.

결 론

경구적인 영양섭취가 불가능한 수술 또는 방사선 치료를 받고 있는 환자들에서 비경구적인 영양공급에 의한 질소 비축 효과를 검토하기 위하여 5%포도당 수액 또는 3%종합 아미노산 수액을 말초 정맥을 통하여 6일간 투여하고 그들의 질소 평형을 비교 검토하였다.

대상 환자들은 모두가 수액 투입으로 특별한 부작용을 나타내지 않았으며 혈액상 및 혈액 화학적 소견에

특별한 이상을 보이지 않았다.

3%아미노산 투여군에서 혈당과 인슈린 함량의 저하를 보였으며 반면 혈중 노소질소 함량과 케톤체의 현저한 상승을 보였다.

아미노산 투여군은 포도당 투여군에 비하여 질소 손실량이 현저하게 낮아서 질소 비축 효과를 나타내었다 이것은 아미노산 투여에서 인슈린 분비의 저하로 지방질 동원을 원활히 한 것에 기인하는 것으로 사료된다. (본 연구에 사용한 종합 아미노산 제조에 협조하여 주신 한국화이자 주식회사에 감사드립니다.)

REFERENCES

- 1) Steiger E., Daly J.M., Allen T.R., et al.: *Postoperative intravenous nutrition; effects on body weight, protein regeneration, wound healing, and liver morphology. Surgery* 73: 686-691, 1973.
- 2) Law D.K., Dudrick S.J., Abdow N.I.: *Immuno-competence of patients with protein calorie malnutrition: the effects of nutritional repletion. Ann. Inter. Med.* 79:545-550, 1973.
- 3) Cannon P.R.: *The importance of proteins in resistance to infection. J. A.M.A.* 128:360-362, 1945.
- 4) George F.C. Jr.: *Starvation in man. New Eng. J. Med.* 282:668-675, 1970.
- 5) Dudrick S.I., Long J.M., Steiger E., Rhoads J. E.: *Intravenous hyperalimentation. Med. Clin. N. Amer.* 54:577-589, 1970.
- 6) Doris H. C., Sheldon M.: *Variation in endogenous nitrogen excretion and dietary nitrogen utilization as determinants of human protein requirement. J. Nutr.* 101:205-216, 1971.
- 7) Ellen R.S., Skeldon M., Dorio H.C.: *Effects of reduced protein intake on nitrogen loss from the human integument. Amer. J. Clin. Nutr.* 20:1158-1165, 1967.
- 8) Randall H.T.: *Fluid electrolyte therapy, Manual of preoperative and postoperative care. Edited by Randall H.T., Hardy J.D., Moore F.D., Philadelphia, Harvey Lect., 247-273, 1946-47.*
- 9) Owen O.E., et al.: *Brain metabolism during fasting. J. Clin. Invest.* 46:1589-1595, 1967.

- 10) Dudrick S.J., et al: *Parenteral hyperalimentation, Metabolic problems and solutions. Ann. Surg. 176:259-264, 1972.*
 - 11) Blackburn G.L., et al: *Peripheral intravenous feeding with isotonic amino acid solutions. Amer. J. Surg. 125:44-454, 1973.*
 - 12) Hoover H. C., et al: *Nitrogen sparing intravenous fluids in postoperative patients. New Eng. J. Med. 293:172-175, 1975.*
 - 13) Heird W.C., et al: *Metabolic acidosis resulting from intravenous alimentation mixtures containing synthetic amino acids. New Eng. J. Med. 287:943-948, 1972.*
-