

중환자관리에서의 영양과 항산화 물질의 이용

윤 여 규

서울대학교병원 일반외과

서 론

호흡부전 또는 패혈증등에 의한 중환자실의 환자나 화상, 외상등의 손상후에 야기되는 다발성장기손상의 환자의 경우, 병리생리학적기전이 주로 염증성 중간매개체에 의한다고 알려지고 있으며 이는 인체의 각 장기 특히 폐, 간, 장장기 등에 침윤되어 다발성 장기손상을 유발시키고, 나아가서는 심각한 결과를 초래한다. 이러한 장기손상 및 호흡부전등에 대한 신체방어는 외부적인 도움에 의하여서도 치료에 도움을 받으나 주로 조직의 괴사 및 재급류에 의한 산소손상, 외손상에 의한 식세포의 활성화에 의한 매체분비 등에 대한 인체내의 효소적인 방어가 주된 작용기전으로 작용한다. 이러한 간장기나 폐, 심장등에서의 항산화적인 대응은 정상적인 아미노산 및 단백질등의 영양공급과 연계되어 규명되고 있고 아직도 많은 활발한 연구가 진행되고 있다.

패혈증은 외상이나 속 상태에서서의 성공적인 치료에도 불구하고 가장 많은 사망원인이다. 계속되는 염증에 대한 신체의 방어 기전 이상으로 생각되는 패혈증이 계속 된다면 패혈증적인 속이나 또는 다발성장기부전증을 유발할 수 있다. 최근 기술되는 장기 부전의 경향은 수주간에 걸쳐서 진행되며 한 장기로부터 시작되어 다른 장기로 파급되는 연속성의 경향을 띤다. 이러한 과정의 사망율은 매우 높아서 화상환자의 경우 사망율이 100%에 가까우며, 계속적인 중환자치료의 경비도 가히 천문학적인 숫자에 이른다.

이러한 다발성장기손상의 병리학적인 과정은 아직 잘 알려지지 않고 있으며 따라서 예방과 치료에 대한 방침도 모호한 실정이다. 그러나 최근

중요한 몇가지 개념이 발견되어 치료에 도움이 되고 있다. 첫째, 외상후 다발성장기 손상을 유발하는 생리학적, 조직학적 및 생화학적인 변화는 감염 및 감염매개체에 의하며, 감염이 염증을 유발하는 최초의 인자라 할 지라도, 감염없이 조직의 손상만으로도 이러한 장기손상을 유발하며 지속시킨다. 둘째, 두가지 과정이 이러한 병변진행에 관여하는데 국소적인 손상후 수시간내의 전신적인 감염상태로의 전환은 조직 백혈구 파괴에 의한 영향이며 계속 하여 염증이내 내독소혈증은 증폭된 전신적인 감염반응과 함께 심한 심폐기능장애와 세포괴사를 유발한다. 외상이나 화상환자의 다발성장기손상과 패혈증의 경우 비외상성 환자에 비해 높은 발병율 및 사망율이 이러한 사실을 말하여 준다. 셋째, 염증성신체반응은 조직에 따라 각기 다른 혈액공급을 하게되며 이로인하여 허혈성 조직손상을 일으키게 된다. 인지되지 않은 산소부채(unrecognized O₂ debt)는 비록 혈액학적으로 충분히 소생시켰다고 하여도 내장에서서의 경우 외상후 초기에도 나타나며 많은 중환자의 경우 다발성장기손상으로 이어지게 된다.

산화제(oxidants)는 외상후 초기의 전신적인 염증반응을 유발함으로써 이어지는 세포막에서의 지질과산화현상에 의한 이병용 및 사망율에 결정적인 역할을 하게된다. 폐, 간, 순환산화물 및 전신적인 염증반응은 xanthine oxidase inhibitors, allopurinol & lodaxamide 등의 항산화제로 예방적인 치료를 할 수 있으며 외상후의 치료 또한 상당한 효과를 거둘 수 있다.

항산화제 치료법은 항산화제의 외부투여 방법도 있지만 내부의 항산화 효소의 항산화능력을 증진 시킴으로써 치료를 할 수 있다. 이러한 목적으로

많은 항산화제가 지금 사용되고 있으며 속이나 외상환자에 있어서 외상후 소생기 치료에서부터 임상 산화제가 투여된다.

소생치료기(resuscitation period)

초기의 부적절한 관류는 허혈성 손상, 재관류성 손상 및 염증성 반응을 일으키며 특히 외상이나 화상환자의 경우 소생치료시기의 순환 지질산화물의 증가 및 적혈구 세포막의 지질과산화 변화는 조직의 산화적 변이를 의미한다. 적혈구 취약성 증가, 변형가능성감소 및 생존기간의 감소등은 산화성변화의 증거라도 생각되며 국소적 외상이나 화상환자에서 심한 속현상이 없더라도 전신적인 염증반응으로 산화성 손상을 알 수가 있다. 외상환자의 경우 저혈류상태 지속시간의 중요성 및 빠른 수액 보충으로 충분한 관류가 필요하다는 것은 잘 알려진 치료법이다. 그러나 혈압 및 혈류의 측정등에 의한 혈류역학적 지표만 가지고는 주로 내장 순환기에서 일어나는 지속적인 산소부채를 해결하기가 어려우며 아울러 다발성 장기손상을 유발하게 된다. 각 장기에의 산소 공급을 늘려 산소 소비량을 증가 시킴으로써 허혈성 손상에 의한 계속적인 세포 손상을 방지할 수가 있다.

고농도의 생리적 식염수는 세포간의 수액 이동으로 빠르게 혈액용량은 물론 미세혈관의 혈액 순환을 증가시킴으로써 초기의 허혈성 손상을 방지시킨다. 적혈구는 자체의 풍부한 내인의 항산화제의 효과로 비교적 적은 적혈구의 양이라도 산체에서 산소의 소비량에 적응할 수가 있다. 또한 단백질 및 비단백질의 교질 역시 산소 radical scavengers로 작용한다.

최근 점차 사용빈도가 늘어난 베타-작용물질인 dobutamine은 초기의 소생치료 및 패혈증에서의 저혈류 상대시에 세포의 사이클릭 AMP를 증가 시킴으로써 항염증성 효과 및 백혈구의 안정을 유도시킨다. 또한 세포막의 과산화변화는 세포막의 베타 수용체의 양과 활성도를 약화시킨다. 이러한 작용으로써 항산화효과를 기대하게 된다.

많은 항산화제가 초기의 허혈성 손상 및 재관류 손상을 감소시키며 임상적으로 사용되고 있다.

Dcleroxamine은 철분 chelator로써 조직손상의 주역인 OH 유리를 방지한다. 더우기 Hetestarch와 결합하여 사용할 시에는 반감기의 증가 및 저혈압등의 부작용을 감소시킨다. 외상이나 화상환자의 혈류역학적 안정을 유지하는데는 경이적인 역할을 한다. Lazaroids(6-aminosteroids)는 뇌 허혈성 손상시 정맥주사를 하면 재관류에 의한 산화제 유출을 획기적으로 감소시키며 번역학적 장애없이 철분 chelator로 작용한다. Ibuprofen은 NSAID로 cyclooxygenase 차단 및 항산화제로 작용하며 패혈증시 장기 손상을 막아준다. 더우기 Ibuprofen, flurbiprofen, lazaroids등의 연고는 항생제와 병합하여 사용하면 탁월한 효과를 나타낸다.

소생치료후기 및 염증후기(post resuscitation-inflamtion period)

외상후의 염증성 반응이나 장기부전이 바로 나타나지는 않지만 손상의 진행은 외상후 바로 시작된다. 이때 부적절한 치료를 하면 이병을 및 사망율이 증가하며, 화상이나 장골골절시 수액보충 및 과사조직의 제거등 적극적인 방법에 의하여 폐등에의 패혈증 및 장기부전증을 예방할 수가 있다. 염증 매개체는 비록 충분한 산소공급을 하더라도 조직세포의 기능을 장애시키나 이 시기에 항산화제를 쓰면 소생치료시기와 같이, 좋은 효과를 얻을 수 있다. 항산화제의 투여시기는, 산화제 손상이 생리적 변패가 나타나는 때보다 이르기 때문에, 패혈증의 조기후기가 나타나면 ibuprofen'등을 정맥 투여한다.

영양의 역할

산화제에 의한 조직변화는 산화제의 유출과 항산화제의 활성에 좌우되기 때문에 영양상태는 특히 내인항산화 활성에 매우 중요한 역할을 한다. 산화제는 아라키돈산의 양과 비례하며 지방수액체의 중요 인자인 리노레익산의 증가시 즉 1gm/kg/day(500cal) 이상 투여시 아라키돈산의 대사가 증가된다. 많은 영양분이 직접 산소 scavenger나 내인항산화제의 역할을 하기도 한다. 바이타민 E (토코페롤)는 지용성으로 모든 세포막에 존재하지만 이의 결핍은 조직의 지질과산화작용을 유발

한다. 바이타민 C는 수용성으로 사이토졸에 존재하며 직접 산소 scavenger로 작용하며 결핍시 산화성 변화를 한다. 바이타민 A의 전구물질인 B-carotene도 항산화작용을 하며 이외 여러 인자(trace elements)들이 항산화효과를 가지고 있다. 사이토졸과 미토콘드리아에 존재하는 superoxide dismutase의 활동에는 zinc, copper & manganese등의 요소가 필요하며, selcnium은 H₂O₂와 지질 산화물의 분해에 필요한 glutathione peroxidase 필수 인자이다. 철분은 catalase의 구성 요소이며, 바이타민 A, C, E등은 외상, 화상이나 중환자에서 많은 양이 소실된다. 최근에 알려진 바로는 그루타민산이 세포의 항산화 작용하는 glutathione의 중요 성분이다.

항산화제는 조직의 산화현상을 예방하거나 막음으로써 우리가 알고있는 정도 이상의 손상을 줄이고 패혈증이나 다발성장기 손상으로의 병변 진행을 차단할 수가 있다. 이제부터는 항산화제 치료에 눈을 돌려 시대에 적응 하여야 한다.

항산화작용의 영양소

영양소	작용기전
비타민 C (ascorbic acid)	사이토졸의 항산화작용
비타민 E (alpha 토코페롤)	세포막에서의 작용
B-케로틴 아 연	세포막 지질에서의 작용 사이토졸의 superoxide dismutase(SOD)의 구성성분
망 간	미토콘드리아의 SOD의 구성성분
구 리	SOD와 ceruloplasmin의 구성성분
철	catalase의 구성성분
셀레늄	Glutathione peroxidase의 구성성분
글루타민	강력한 항산화작용의 내성 glutathione의 구성성분

요 약

항산화제는 조직의 산화현상을 예방하거나 막음으로써 우리가 알고 있는 정도 이상의 손상을 줄이고 패혈증이나 다발성장기손상의 병변진행을 차단할 수가 있다. 이제부터는 항산화제 치료에

눈을 돌려 새로운 시대에 적응하여야 한다.

Literature cited

- 1) Carrico G, Meakins J, Marshall J, et al. Multiple organ failure syndrome. Arch Surg 121 : 196-204, 1986
- 2) Cerra F. Hypermetabolism, organ failure, and metabolic support. Surgery 191 : 1-9, 1987
- 3) Marshall W, Dimick A. The natural history of major burns with mutiple subsystem failure. J Trauma 23 : 102-106, 1983
- 4) Madoff R, Sharpe S, et al. Prolonged surgical intensive care. Arch Surg 12 : 698-702, 1986
- 5) Gans R, Boekhorst P. et al. Multiple organ failure : generalized autodestructive inflammation. Arch Surg 120 : 1109-1113, 1985
- 6) Demling R, LaLonde C. Effect of a body burn on endotoxin induced Lipid peroxidation : comparison with physiologic and histologic change. Surgery 1990(In press)
- 7) Nuytinck H, Goris J, et al. Whole body inflammation in trauma patients. Arch Surg 123 : 1519-1523, 1988
- 8) Rackow E, Astiz M, Weil M. Cellular oxygen metabolism during sepsis and shock : relationship of oxygen consumption to oxygen deliery. JAMA 259 : 1989-1994, 1988
- 9) Bihari D, Smithes M, et al. The effect of vasodilatation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. N Engl J Med 317 : 397-402, 1987
- 10) Schirmer W, Fry D, et al. Femur fracture with associted soft tissue injury produces hepatic ischemia. Arch Surg 128 : 412-415, 1988
- 11) Henson P, Johnston R. Tissue injury in inflammation : oxidants, proteinases, and cationic proteins. J Clin Invest 79 : 669-674, 1987
- 12) Ward P, et al. Cytolines and oxygen radical mediated tissue injury. In : Multiple Organ Failure. Bihari D, Cerra F(Eds), SCCM, Fullerton, CA, pp93-99, 1989
- 13) Demling R, LaLonde C. Early post burn lipid peroxidation : effect of ibuprofen and allopurinol.

중환자관리에서의 영양과 항산화 물질의 이용

- Surgery 107 : 85-93, 1990
- 14) Sugeno K, Dohi K, Yamada K, et al. The role of lipid peroxidation in endotoxin induced hepatic damage and the protective effects of antioxidants. Surgery 101 : 746-752, 1987
- 15) Halliwell B. Oxidants and human disease, some new concepts. FASEB 1 : 358-364, 1987
- 16) Demling R, LaLonde C, et al. Fluid resuscitation with deferoxamine prevents systemic burn induced oxidant injury. J Trauma 1990(In press).
- 17) Friedl H, Till G, Ryan U, Ward P. Mediator induced activation of xanthine oxidase in endothelial cells. FASEB 3 : 2512-2528, 1989
- 18) Takeda K, Shimada Y, et al. Plasma lipid peroxides and alpha-tocopherol in critically ill patients. Crit Care Me. 12 : 957-961, 1984
- 19) Machiedo G, Powell R, et al. The incidence of decreased RBC deformability in sepsis and the association with oxygen free radical damage and multiple system organ failure. Arch Surg 124 : 1386-1389, 1989
- 20) Vincent J, DeBarker D. Initial management of circulatory shock as prevention of MSOF. Crit Care Clinics 5 : 369-378, 1989