

소아의 면역영양

서울대학교 의과대학 분당서울대병원 소아과학교실
양 혜 란

Immunonutrition in Children

Hye Ran Yang, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital,
Seoul National University College of Medicine

Immunonutrition is the provision of specific nutrients that modulate the activity of the immune system. Several nutrients including arginine, glutamine, nucleotides, omega-3 fatty acids, vitamins, minerals, and prebiotics can be provided to enhance immunity in critically ill patients. Supplying immunonutrition to critically-ill children, better prognosis and shortening of the hospital stay are expected from its immuno-modulating effects. Therefore, immune-enhancing enteral and parenteral formulas can be recommended in children with severe illness. [Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 11(Suppl 1): 111~116]

Key Words: Immunonutrition, Immunonutrient, Alanine, Glutamine, Fatty acid, Children

서 론

예전에는 식품에 대해 단순히 영양 공급 측면만을 고려하였으나, 최근 들어서는 식품이 건강에 미치는 영향에 대한 관심이 늘고 있다. 이 중에서 면역영양(immunonutrition)이란 면역체계 및 기타 기능에 유익한 특정 영양소를 환자에게 제공하는 것으로 정의된다¹⁾.

수술, 심한 외상 등으로 인해 중환자실에 입원한 환자들은 면역기능 저하로 인하여 감염의 위험성이 높다. 면역영양은 심한 질병에 이환된 환자들의 면역 반응을 향상시킴으로써 예후를 호전시키고 재원기간을 단축시키는 데 목표를 두고 있다.

많은 특정 영양소가 손상, 염증, 감염에 대한 인체 반

응을 조절하는 것으로 인식되고 있으며, 이 중 대표적인 면역항진 기능을 보이는 영양소에는 아미노산과 오메가-3 지방산, 미량 영양소(미네랄, 비타민, 미량 원소)들이 포함되는데, 특히 글루타민, 오메가-3 지방산, 아르기닌, 그리고 항산화제들은 면역조절제(immunomodulating agent)로 간주되고 있어 다양한 장관영양제에 선택적으로 포함되고 있으며²⁾, 최근에는 정맥영양에도 이러한 면역영양소들을 포함하려는 시도가 늘고 있다.

본고에서는 소아 환자의 면역체계에 영향을 미침으로써 임상적 효과를 기대해 볼 수 있는 면역영양의 임상 적용에 대해 검토하고자 한다.

면역영양(Immunonutrition) & 면역영양소(Immunonutrients)

영양결핍(malnutrition)은 세포면역과 체액면역 모두에 악영향을 미치는 것으로 알려져 있다³⁾. 칼로리 섭취 부족뿐만 아니라 특정 영양소의 결핍도 면역반응 장애를 유발할 수 있는데, 이와 같이 면역반응에 관여하는 영양소들을 면역영양소(immunonutrient)라고 일컫는다. 기존의 영양공급이 단순히 부족한 칼로리, 단백질 등의 보충을 위해 이루어졌다면, 최근 들어 영양의 면역학적 측면이 부각되면서 면역 향진 효과를 보이는 특정 영양소들을 함유한 경장영양액(immune modulating formula 또는 immune-enhancing diet)이나 정맥주사제가 개발되어 임상에서 적용되고 있다. 이러한 면역영양의 목적은 심한 질병 또는 만성 질병에 이환된 환자들에서 나타나는 면역반응의 저하를 회복시킴으로써 예후를 호전시키고 재원기간을 단축하는데 있다⁴⁾.

지금까지 알려진 면역영양소들은 Table 1에서 제시된 바와 같다.

Table 1. Immunonutrients in Clinical Practice

Nutrient	Comments
Arginine	Decreased endogenous synthesis in sepsis and trauma
Glutamine	Synthesised mainly in skeletal muscle Marked decline in skeletal muscle and plasma concentrations in catabolic conditions
Branched chain amino acids	Precursors of glutamine
Nucleotides	Impaired de novo synthesis in catabolic states
N-3 fatty acids	Readily incorporated into cell membranes, often at the expense of the n-6 arachidonic acid Important to maintain appropriate antioxidant status
Micronutrients	Vitamin A, E & Fe, Zn, Se
Prebiotics	Selectively favor the colonization and growth of colonic normal flora

아미노산(amino acids)

1. 아르기닌(arginine)

아르기닌은 비필수 아미노산이지만, 심한 질병에 이환된 환자에서는 조건적 필수 아미노산(conditionally essential amino acid)으로 간주되고 있다. 아르기닌은 polyamine과 핵산, nitric oxide (NO), 결합조직 합성에 관여하는 아미노산의 전구체이며 T 임파구의 기능 향진과 상처 회복 향진에 중요한 역할을 하고 성장호르몬, 프로락틴, 인슐린양 성장인자(insulin-like growth factor) 분비를 자극하여 인체에서 중요한데, 손상이나 패혈증과 같은 상태에서는 체내 합성이 감소하므로 문제가 될 수 있다. 이에 따라 패혈증과 같은 상태에서 arginine의 공급은 감염 합병증을 줄이는 데 도움이 된다²⁾.

특히, 아르기닌은 NO의 생성에 필요한 기질이기 때문에 아르기닌의 적절한 공급은 NO 대사에 영향을 미친다⁵⁾(Fig. 1). NO는 체내에서 평활근 이완, 혈류조절 등에 관여하는 물질로서^{6,7)}, 위장관 분비, 위식도 역류 등 위장관에도 영향을 미치며, NO 흡입 치료가 신생아 중환자실이나 소아중환자실에서 폐 고혈압이나 호흡부전 증후군 등을 치료하는 데에 적용 될 만큼 이환된 환자에서 중요한 물질이다¹⁾.

2. 글루타민(glutamine)

글루타민은 근육에 풍부하게 존재하며, purine, pyrimidine 생합성에 필요한 ammonia기를 제공하는 중요한 아미노산이다(Fig. 2)⁸⁾. 항산화작용을 갖는 glutathione의 전구체이며 장세포와 GALT (gut-associated lymphoid tissue)의 일차적인 영양소이기 때문에 장관 면역에 중요하다. 글루타민은 심각한 질병에 이환되거나 스트레스 상황에서 생성이 제한되어 부족해질 수 있으므로 조건적 필수 아미노산으로 간주된다.

동물실험 결과에 의하면 글루타민 공급이 부족해지면 장 점막의 위축이 초래되는데, 이러한 소견은 글루타민 공급으로 가역적으로 호전된다⁹⁾. 임상에서도 수술을 받거나 항암치료 중인 환자의 총정맥영양 제제에 글루타민을 충분히 공급해 주는 것이 위장관 기능 유지에 도움이 되는 것으로 보고되었다¹⁰⁾. 또한 글루타민은

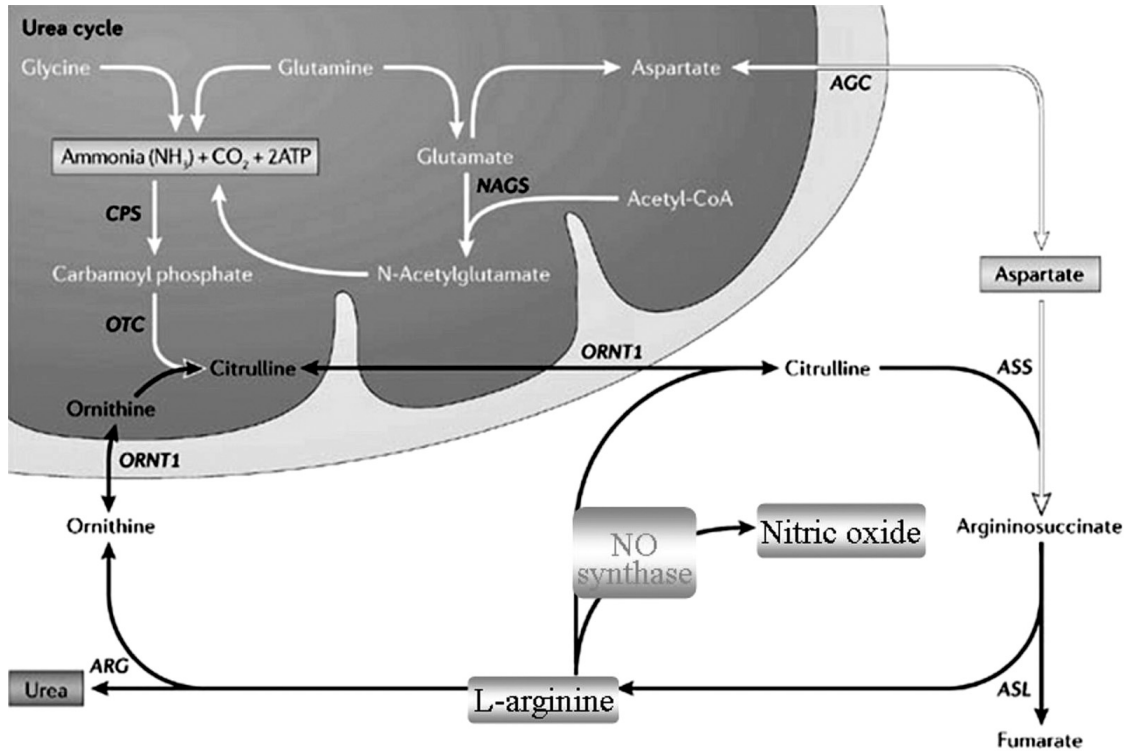


Fig. 1. Arginine metabolism and nitric oxide production.

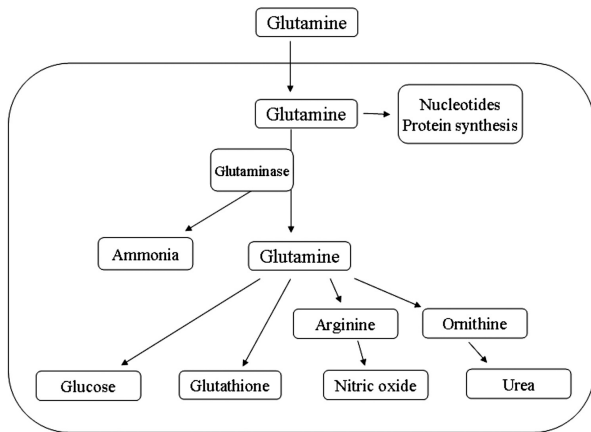


Fig. 2. The schematic overview of glutamine metabolism.

장관 내 혈류를 증가시킴으로써 장내 세균 변화에 대한 저항력을 높이며¹¹⁾, 단장 증후군 환자의 경우 용모 기능을 향상시키고 점막 비후와 적응을 촉진시킴으로써 총정맥영양 기간을 단축시키는 효과도 갖는다¹²⁾. 따라서 미숙아나 단장 증후군, 항암치료를 받는 소아 환자, 면역저하 환자의 경우 글루타민의 충분한 공급이 필요

할 것으로 추정되나 아직까지는 이에 대한 연구가 거의 없어 실제 임상에서의 효과를 단정하기는 어렵다.

뉴클레오티드(nucleotide)

뉴클레오티드는 RNA와 DNA 전구물질로서, 세포 면역과 관련되어 면역기능 향진 및 유지 기능을 보이며, 장 점막의 구조와 기능 보호에 관여하는 것으로 알려져 있어 성장과정에 있는 소아에게 중요한 영양소이다¹³⁾.

현재까지 소아에서 경장영양이나 정맥영양에 뉴클레오티드를 첨가하는 면역영양의 경험은 많지 않으며 성장 및 감염에 대한 효과는 뚜렷하게 입증되지 않았으나, 적어도 뉴클레오티드 보충은 자연세포독성세포(natural killer cell)의 세포독성 및 대식세포에 의한 interleutin-2 생성에 영향을 주는 것으로 알려져 있다¹⁴⁾. 또한 뉴클레오티드는 적혈구막의 지질 성분으로 중요한 필수지방산 생성을 조절한다¹⁵⁾.

따라서 뉴클레오티드는 특히 미숙아, 영아에서 중요한 면역영양소로서 대사조절, 면역반응 조절, 장 성장

촉진 등에 영향을 줄 것으로 여겨진다.

오메가-3 지방산

n-3 지방산(linolenic acid)과 n-6 지방산(linoleic acid)의 대사산물들은 면역반응을 조절하는 것으로 알려져 있다³⁾. Linoleic acid는 아라키돈산으로 대사된 후 prostaglandin-2, leukotriene-4를 만드는데, 이들은 proinflammatory mediator들로서 염증반응을 유발하며 면역반응은 감소시킨다. 반면, 오메가-3 지방산인 linolenic acid는 eicosapentanoic acid (EPA)와 docosahexanoic acid (DHA)를 형성하는데, 이들은 생물학적으로 활성도가 낮은 prostaglandin-3, leukotriene-5의 전구체이므로 n-3 eicosanoid들은 n-6 지방산에 비해 면역저하 효과가 적으며 염증반응을 일으키지 않는다¹⁶⁾.

이에 따라 환자의 항염 효과와 면역증강을 위해 오메가-3 지방산의 보충이 도움이 될 것으로 여겨지나 지금까지의 연구는 오메가-3 지방산 단일제제보다는 오메가-3 지방산이 포함되어 있는 면역영양제의 투여효과에 대한 연구결과가 대부분이므로 질병에 이환된 환자들에서의 오메가-3 지방산 보충의 면역증강 효과에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요할 것이다.

미네랄, 미량원소, 비타민

1. 철분(iron)

철분은 부족 시 철결핍성 빈혈을 유발하며, 성장발달에 중요한 역할을 갖는 미네랄이다¹⁷⁾. 또한, 철결핍은 소아에서 자연세포독성세포 기능을 감소시키고 IL-2 생성을 저하시키는 등 세포면역에 변화를 초래하여 살균작용을 방해한다¹⁸⁾.

반면, 체내에서 살균작용 및 정균 작용은 혈장 transferrin, lactoferrin과 같은 비포합 철결합단백이 충분히 존재해야 유지되며, 철분 과다에 의한 유리 철분의 증가는 오히려 세균의 독력(virulence)을 증가시켜 세균 증식을 촉진하는 요인이 될 수 있으므로 주의해야 한다.

2. 아연(zinc)

아연은 DNA 생산과 재생, 적혈구 보전성, 뼈, 간 대

사 및 다양한 dehydrogenase, carboxypeptidase 반응에 관여하는 metalloenzyme들의 중요한 성분으로 알려져 있다¹⁹⁾.

동물실험 결과 아연결핍은 T 림프구 기능과 B 림프구의 항체 형성에 장애를 초래하며²⁰⁾, 개발도상국의 소아에서 아연 보충은 설사질환에 도움이 되는 것으로 알려져 있다²¹⁾. 아연결핍은 임상적으로 흡수장애나 장기간의 총정맥영양에 의해 종종 발생하는데, 영양불균형에 의한 아연결핍은 성장발육에 영향을 미치며, 감염위험성을 높이는 것으로 보고되고 있다. 따라서 아연결핍이 예상되는 소아 환자, 특히 장기간 총정맥영양을 투여 받는 경우에는 추가적인 아연보충을 고려하여야 한다.

3. 셀레늄(selenium)

셀레늄은 항산화작용을 갖는 glutathione-peroxidase complex의 중요한 미량원소로서, 비타민 C, E와 상승작용을 갖는다. 근육, 신경계에 대한 영향과 더불어 면역기능에 대한 영향이 알려져 있다²²⁾.

4. 비타민(vitamins)

비타민들은 항산화제로서 대식 작용, 사이토카인 생성, 세포 면역 반응, 면역글로블린 생성 등의 모든 면역반응에 영향을 미친다²³⁾.

비타민 E인 α -토코페롤은 세포막 결합 항산화제로서 지질과산화 손상으로부터 보호해주는 자유기(free radical) 제거 작용을 갖는다. 국소 염증반응과 과다 생성된 자유기에 의한 산화 스트레스 및 세포손상은 괴사성 장염 등과 관련 있으므로 특히 미숙아에서 비타민 E의 보충은 중요하다.

비타민 A는 세포 분화, 항암작용, 면역조절기능 등을 갖는 비타민으로 알려져 있다. 임상적으로 비타민 A는 바이러스 감염에 대한 예방효과가 입증되어 있으며, 비타민 A에 의해 IgG 생성과 림프구 수가 증가하는 것으로 보고되었다²⁴⁾.

Prebiotics

Prebiotics는 대장내 정상 균무리의 집락형성과 성장에 선택적으로 도움이 되는 소화되지 않는 식품성분으

로서 oligofructose와 inulin 같은 fructooligosaccharide는 대장세포, 근육, 간 조직의 여러 조절 경로에서 사용되는 장쇄지방산의 전구체로서 최근 주목받고 있다²⁵⁾. 임상에서는 괴사성 장염, 단장 증후군, 염증성 장질환 등에서 면역영양으로서 적용될 수 있다.

면역영양의 임상적용 효과

중환자실에 입원한 표준 경장영양액과 아르기닌, 오메가-3 지방산 등의 면역영양소가 포함된 경장영양액에 대한 대규모의 전향적 연구의 결과 감염 합병증 빈도가 감소하였으며 재원 기간이 단축되는 효과를 보였다²⁶⁾. 또한 표준 경장영양액과 면역 경장영양을 비교하였던 Daly 등의 연구에서도 면역 반응 호전, 감염 합병증 감소와 재원기간 단축의 효과가 확인되었다²⁷⁾.

아르기닌, 오메가-3 지방산 외에 측쇄 아미노산(branched chain amino acid)이 첨가된 면역 증강 식이(immune-enhancing diet)와 표준 경장영양액 투여효과를 비교한 연구에서는 세포면역의 호전이 확인되었으나 재원일수나 사망률의 차이는 보이지 않았다²⁸⁾. 이에 비해, 좀 더 보강된 Kudsk 등의 연구결과에서는 유의한 감염 합병증의 감소와 항생제 사용의 감소, 재원기간의 단축이 확인되었다²⁹⁾.

지금까지 소아에서의 면역영양제 치료에 대한 연구는 거의 없다. Briassoulis 등³⁰⁾에 의하면 성인에서의 보고와는 다르게 표준경장영양제를 공급받은 소아환자들과 면역영양소를 포함한 경장영양제를 공급받은 환자군 간에는 감염 합병증 감소, 재원기간 단축, 사망률 감소 등의 차이가 유의하지 않았으나, 적어도 면역영양제 투여군에서는 복부팽만, 역류 등의 증세가 유의하게 감소하고 그람양성균과 칸디다의 위 집락화가 감소하였다고 보고한 바 있어 향후 소아에서 추가적인 연구가 필요하다고 하겠다.

결 론

면역영양(immunonutrition)은 앞서 언급한 바와 같이 임상적으로 환자의 면역 상태를 호전시키고 염증 반응을 감소시킴으로써 질병 경과에 도움이 된다. 심한 질병에 이환된 소아 환자에서 영양지원은 영양학적 측면

과 더불어 면역증강의 측면, 면역영양을 고려하는 것이 환자의 회복과 예후를 호전시키는 데 도움이 될 것이다. 따라서 향후 병원 내에서 소아 환자에 대한 영양지원을 계획함에 있어 면역영양을 고려하여 임상에 적용하는 것이 권장된다.

참 고 문 헌

- 1) Levy J. Immunonutrition: the pediatric experience. *Nutrition* 1998;14:641-7.
- 2) Btaiche IF, Marik PE, Ochoa J, Martindale R, Salon JE. Nutrition in critical illness, including immunonutrition. *ASPEN nutrition support practice manual* 2nd ed.
- 3) Keith ME, Jeejeebhoy KN. Immunonutrition. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997;11:709-38.
- 4) Calder PC. Immunonutrition. *BMJ* 2003;327:117-8.
- 5) Davies MG, Fulton GJ, Hagen PO. Clinical biology of nitric oxide. *Br J Surg* 1995;82:1598-610.
- 6) Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38: 87-104.
- 7) Kubes P. Nitric oxide affects microvascular permeability in the intact and inflamed vasculature. *Microcirculation* 1995;2:235-44.
- 8) Newsholme, EA, Newsholme P, Curi R. The role of the citric acid cycle in cells of the immune system and its importance in sepsis, trauma, and burns. *Biochem Soc Symp* 1988;54:145-162.
- 9) Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev* 1990;48:297-309.
- 10) Tremel H, Kienle B, Weilemann LS, Stehle P, Furst P. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition maintains intestinal function in the critically ill. *Gastroenterology* 1994;107:1595-601.
- 11) Houdijk AP, Van Leeuwen PA, Boermeester MA, Van Lambalgen T, Teerlink T, Flinkerbusch EL, et al. Glutamine enriched enteral diet increases splanchnic blood flow in the rat. *Am J Physiol* 1994;267:G1035-40.
- 12) Byrne TA, Morrissey TB, Nattakom TV, Ziegler TR, Wilmore DW. Growth hormone, glutamine, and a modified diet enhance absorption in patients with severe short bowel syndrome. *J Parenter Enteral Nutr* 1995;19: 296-302.
- 13) Jyonouchi H. Nucleotide actions on humoral immune responses. *J Nutr* 1994;124:S138-43.
- 14) Carver JD, Pimentel B, Cox WI, Barness LA. Dietary nucleotides effects upon immune function in infants.

- Pediatrics 1991;88:359-63.
- 15) Pita ML, Fernandez MR, De-Lucchi C, Medina A, Martinez-Valverde A, Uauy R. Changes in the fatty acid pattern of red blood cell phospholipids induced by type of milk, dietary nucleotide supplementation, and postnatal age in preterm infants. *J Pediatr Gastroenter Nutr* 1988; 7:740-7.
 - 16) Goodwin JS, Webb DR. Regulation of the immune response by prostaglandins. *Clin Immunol and Immunopathol* 1980;15:106-22.
 - 17) Pollitt E. Functional significance of the covariance between protein-energy malnutrition and iron deficiency anemia. *J Nutr* 1995;125:S2272-7.
 - 18) Thibault H, Galan P, Selz F, Preziosi P, Olivier C, Badoual J, et al. The immune response in iron-deficient young children: effect of iron supplementation on cell-mediated immunity. *Eur J Pediatr* 1993;152:120-4.
 - 19) Sandstead HH. Understanding zinc: recent observations and interpretations. *J Lab Clin Med* 1994;124:322-7.
 - 20) Ripa S, Ripa R. Zinc and immune function. *Minerva Med* 1995;86:315-8.
 - 21) Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Bhandari N, Sinha A, Jalla S. Zinc supplementation in young children with diarrhea in India. *N Engl J Med* 1995;333:839-44.
 - 22) Litov RE, Combs GF Jr. Selenium in pediatric nutrition. *Pediatrics* 1991;87:339-51.
 - 23) Chandra RK, Kumari S. Nutrition and immunity: an overview. *J Nutr* 1994;124:S1433-5.
 - 24) Rumore MM. Vitamin A as an immunomodulating agent. *Clin Pharm* 1993;12:506-14.
 - 25) Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401-12.
 - 26) Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, Licari JJ, Hoyt DB, Jensen GL, et al, Adelsberg BR. Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:436-49.
 - 27) Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, Shou J, Weintraub F, Rosato EF, et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery* 1992;112:56-67.
 - 28) Moore FA, Moore EE, Kudsk KA, Brown RO, Bower RH, Koruda MJ, et al. Clinical benefits of an immune-enhancing diet for early postinjury enteral feeding. *J Trauma* 1994;37:607-15.
 - 29) Kudsk KA, Minard G, Croce MA, Brown RO, Lowrey TS, Pritchard FE, et al. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg* 1996;224:531-40.
 - 30) Briassoulis G, Filippou O, Hatzi E, Papassotiropoulos I, Hatzis T. Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children: results of a blinded randomized controlled clinical trial. *Nutrition* 2005;21:799-807.