셀레늄 농도와 중증 화상환자 예후와의 관계

황승현 · 장태영 · 한혜정 · 우고운

한전의료재단 한전병원 외과

Relationship between Selenium Plasma Levels and Prognosis of Major Burn Patients

Seung Hyun Hwang, M.D., Tae Young Jang, M.D., Hye Jung Han, R.N., Go Woon Woo, M.D.

Department of Surgery, KEPCO Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: Selenium is an important trace element for antioxidative function. Low selenium plasma level in sepsis is associated with high oxidative damage and increasing consumption of selenium, which is thought to affect severity of burns. This study was conducted to investigate a relationship between selenium plasma levels and prognosis of burn patients.

Materials and Methods: In a retrospective review of 45 burn patients with more than 20% TBSA from January 2011 to May 2015, selenium plasma levels on days 2 to 7 after burn injury, abbreviated burn severity index (ABSI), mortality, length of stay in intensive care unit, and duration of intravenous antibiotics use were measured.

Results: Selenium plasma levels on days 2 to 7 after burn injury were fairly correlated with ABSI ($r=-0.640$, $P<0.001$), TBSA ($r=-0.640$, $P<0.001$), duration of intravenous antibiotics use ($r=-0.555$, $P<0.001$), and length of stay in intensive care unit ($r=-0.445$, $P=0.004$). In comparison between survivor and non-survivor, statistical difference was observed between two selenium plasma levels (66.2 ± 13.6 mcg/L versus 49.4 ± 14.5 mcg/L, $P=0.002$).

Conclusion: In this study, selenium plasma levels on days 2 to 7 after burn injury was related to prognosis of major burn patients. (*Surg Metab Nutr* 2015;6:28-32)

Key Words: Selenium, Major burn, Prognosis

서 론

중증 화상환자는 특징적으로 수상직후 24~48시간 동안 심박출량, 산소 소비량, 체온 등의 저하로 인한 저혈량증, 쇼크, 조직 저산소증을 보이는데 이를 쇠퇴기(Ebb phase)라고 하며 이후 수분과 산소공급이 정상적으로 회복된 후 심박출량, 산소 소비량, 체온, 에너지 소비량, 체단백질의 이화작용이 증가하는 흐름기(Flow phase)가 지속된다.[1] 흐름기에서는 특히 산화스트레스가 증가하며 대사율이 2배까지 증가한다. 그 기전은

창상유래성 염증 매개체 및 호르몬 매개체의 분비, 열손실, 화상부위나 장에서 유래한 세균의 전위 등으로 생각되고 있다.[2,3]

셀레늄은 세포매개 면역과 산화스트레스와 관련된 효소 기능에 중요한 역할을 하는 미량 원소이다.[4] 전신염증 반응증후군 및 패혈증에서 산화스트레스의 증가는 셀레늄 이용 증가 및 소모와 관련되어 있으며 패혈증 환자에서 합병증의 증가는 셀레늄 농도의 감소와 상관성이 있다는 연구가 보고되어 있다.[5-7]

중증 화상환자는 화상으로 손상된 넓은 범위의 피부를 통해 셀레늄이 손실되며 증가된 요배출을 통해 셀레늄 농도가 감소하게 되며,[8,9] 흐름기에 산화 스트레스가 증가에 더하여 패혈증 동반된 경우 산화 손상과 관련된 셀레늄 소모량의 증가로 셀레늄 농도는 더욱 감소하게 된다.[7]

Received June 20, 2015. Accepted August 10, 2015.

Correspondence to: Go Woon Woo, Department of Surgery, KEPCO Medical Center, 388-1 Ssangmun 3-dong, Dobong-gu, Seoul 01450, Korea
Tel: +82-2-901-3068, Fax: +82-2-901-3063
E-mail: cadebo@nate.com

중증 화상환자에서 패혈증은 주로 수상 후 2주 이내에 나타나며[10] 흐름기가 시작하는 수상 후 24~48시간 이후부터 2주 이내에 셀레늄 농도가 감소할 수 있으며 이때의 농도값이 중증 화상환자의 예후와 관련이 있을 것으로 가설을 설정하고 이를 검증하기 위해 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

후향적 연구에 의해 2011년 1월부터 2015년 5월까지 한전 병원 외과에 입원한 TBSA 20% 이상의 중증 화상환자 61명 중 셀레늄 농도 측정이 누락된 경우나 전원 등으로 치료가 중단된 경우를 제외한 45명을 대상으로 하였다.

대상 환자는 내원 후 중환자실 입실하여 48시간 동안 금식 및 Parkland 수액요법을 시행 받았으며 화상 수상 후 3일 이내에 가피절제술 및 피부이식 수술을 시행 받았다. 모든 환자는 수상 후 3일부터 경장영양을 시작하고 경구 영양제인 센트룸®(화이자, 캐나다) 복용하였으며 경구 섭취가 어려운 경우, 경정맥 영양을 시행하고 경정맥 미네랄 제제인 멀티블루5주®(한울 바이오파마, 한국)로 셀레늄을 공급하였다. 센트룸®에는 셀레늄 55 mcg이 멀티블루5주®에는 셀레늄을 327 mcg을 포함되어 있다. 식이, 경장영양, 경정맥 영양 및 수액, 수혈 혈액 내에 포함된 셀레늄은 고려하지 않았으며 센트룸® 또는 멀티블루5주®는 1일 요구량(100 mcg) 이상을 충족하여 2주 이상 유지하였다.

환자들은 내원 후 2~7일에 시행한 셀레늄 농도값 중 최소값을 선택하였고 생존자군과 사망자군에 대해 abbreviated burn severity index (ABSI), 중환자실 재원기간, 항생제 사용기간 등을 분석하였다.

결과 분석은 한양대학교 통계품질연구소의 eZ SPC 2.0 버전

을 이용하여 T 검정분석, 상관분석, 분산분석 등을 시행하였으며 수신자 조작 특성 곡선(Receiver operating characteristics, ROC curve) 분석을 위해 IBM SPSS Statistics 20을 이용하였다. $P < 0.05$ 시 통계적 유의성이 있는 것으로 하였다.

결 과

대상환자 45명 중 남자는 38명, 여자는 7명이었다. 평균연령은 48.3 ± 15.4 세였고 수상기전으로는 화염화상이 27명으로 가장 많았으며 전기화상, 열탕화상이 그 뒤를 이었다. 평균 TBSA는 $40.1 \pm 21.8\%$ 이며 평균 ABSI score는 9.22 ± 3.20 였다. 평균 정맥항생제 사용일수는 31.6 ± 31.3 일이며 평균 중환자실 재원일수는 13.4 ± 19.2 일이었다(Table 1). 대상환자 45명 모두는 2주 이내에 상처에 의한 패혈증을 보였으며 이중 26명은 폐렴, 13명은 중심정맥관 관련 감염, 1명은 요로감염이 동반되었다.

대상환자 중 2주 이내에 3회 이상 셀레늄을 측정한 14명을 대상으로 입원 후 혈중 셀레늄 농도 변화를 관찰하고 수상 후 2~7일, 7~14일에 셀레늄 농도의 최소값을 비교하였으며 수상 후 2~7일에 측정된 농도가 63.1 ± 13.6 mcg/L이며 수상 후 7~14일에 농도가 84.3 ± 28.2 mcg/L로 통계적으로 유의한 차이($P=0.017$)를 보였다(Fig. 1). 대상환자 45명의 수상 후 2~7일 평균 혈중 셀레늄 농도는 62.1 ± 15.5 mcg/L (정상범위 95~165 mcg/L)였다(Table 1).

혈중 셀레늄 농도와 ABSI, TBSA, 중환자실 재원일수, 정맥항생제 사용일수 간의 상관관계 분석에서 ABSI ($r=-0.640$, $P < 0.001$), TBSA ($r=-0.640$, $P < 0.001$), 정맥항생제 사용기간

Table 1. Demographics of patients

	Value
Age	48.3 ± 15.4
Sex (male/female)	38/7
Mode of injury (FB*/EB†/SB‡/CHB§)	27/12/5/1
TBSA§ (%)	40.1 ± 21.8
Selenium level(mcg/L)	62.1 ± 15.5
ABSI¶	9.22 ± 3.20
Duration of intravenous antibiotics use (days)	31.6 ± 31.3
Length of stay in intensive care unit (days)	13.4 ± 19.2

FB* = flame burn; EB† = electrical burn; SB‡ = scalding burn; CHB§ = chemical burn; TBSA§ = Total body surface area; ABSI¶ = abbreviated burn severity index. Normal range: Se 95~165 mcg/L.

Fig. 1. Analysis of variance between Selenium level of 2~7 day and 8~14 day after burn injury. Selenium level of PBD 2~7: 63.1 ± 13.6 mcg/L, PBD 7~14: 84.3 ± 28.2 mcg/L, PBD* = post burn day ($P=0.017$).

($r=-0.555$, $P<0.001$), 중환자실 재원기간($r=-0.445$, $P=0.004$) 모두 셀레늄 농도와 비교적 강한 음의 상관관계를 보였으며 연령과 셀레늄 농도와의 상관관계는 거의 없었다($r=0.137$, $P=0.187$) (Table 2). 사망자의 생존기간이 상대적으로 짧았던 이유로 Table 3 결과에서 보듯이 항생제 사용기간 및 중환자실 재원기간이 생존자의 기간에 비해 짧았다. 이것은 표본에 의한 통계적 오류를 일으킬 수 있으므로 셀레늄 농도와 항생제 사용기간 및 중환자실 재원일수와의 상관관계의 분석에서 사망자의 표본은 제외하였다.

생존자군(34명)과 사망자군(11명)의 T 검정 비교분석에서 혈중 셀레늄 농도는 66.2 ± 13.6 mcg/L와 49.4 ± 14.5 mcg/L로 통계적으로 유의한 차이($P=0.002$)를 보였으며 TBSA와 ABSI score에서도 유의한 차이를 보였다(Table 3). Table 4는

셀레늄 농도에 따른 생존자군과 사망자군의 분포이며 이를 수신자 조작 특성 곡선(Receiver operating characteristics, ROC curve)로 나타냈다(Fig. 2). ROC 곡선의 하단영역(Area Under the Curve; AUC)은 0.794로 중등도의 정확성을 보였으며 ($P=0.004$), Cut off값은 53.5, 민감도는 0.794, 특이도는 0.727였다.

고 찰

셀레늄은 인체에서 셀레늄 단백질(selenoprotein)인 글루타티온 과산화효소(glutathione peroxidase), 셀레늄 단백질 W(selenoprotein W), 셀레늄 단백질 P(selenoprotein P), 갑상선 호르몬 요드 제거 효소(iodothyronine deiodinase) 등 14가지 형태로 존재하며 항산화 작용에 관여하는 것으로 알려져 있다.[11] 셀레늄의 항산화 작용에 관한 정확한 기전은 밝혀져 있지 않으나 사이클로옥시지네이즈 경로(cyclooxygenase pathway)와 리폭시게나아제 경로(lipoxygenase pathway)의 중간 대사물인 과산화수소를 감소시켜 염증성 프로스타글란딘(prostaglandin)과 류코트리엔(leukotriene) 생산을 억제하며, 인지질과 지질의 과산화수소를 감소시킴으로써 활성산소와 자유라디칼의 과다 생산을 억제하여 세포손상을 최소화한다는 의견이 있다.[12]

전신염증반응 및 패혈증에서 산화스트레스가 증가하고 셀레늄이 소모되어 혈청 셀레늄 농도가 감소하는데[5-7] Forceville 등[13]

Table 2. Correlation with selenium plasma levels

	Correlation coefficient (Pearson)	P-value
Age	0.137	0.187
TBSA*	-0.640	<0.001
ABSI [†]	-0.640	<0.001
Duration of intravenous antibiotics use(days)	-0.555	<0.001
Length of stay in intensive care unit (days)	-0.445	0.004

TBSA* = Total body surface area; ABSI[†] = abbreviated burn severity index.

Table 3. Comparison between survivor and non survivor

	Survivor (n=34)	Non survivor (n=11)	P-value
Age	46.4±14.7	54.2±16.7	0.906
Sex (male/female)	28/6	10/1	
Mode of injury (FB*/EB [†] /SB [‡] /CHB)	18/11/4/1	9/1/1/0	
TBSA [§] (%)	33.1±13.5	61.6±28.7	0.004
Selenium plasma level (mcg/L)	66.2±13.6	49.4±14.5	0.002
ABSI	7.91±1.90	13.27±3.04	<0.001
Duration of intravenous antibiotics use (days)	39.2±32.5	8.1±5.1	<0.001
Length of stay in intensive care unit (days)	15.2±21.7	7.9±4.9	0.037
Inhalation injury (n)	3	9	

FB* = flame burn; EB[†] = electrical burn; SB[‡] = scalding burn; CHB^{||} = chemical burn; TBSA[§] = Total body surface area; ABSI^{||} = abbreviated burn severity index. Normal range: Se 95~165 mcg/L.

Table 4. Distribution of survivor and non survivor in selenium plasma levels

Selenium plasma level (mcg/L)	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~89	90~99
Survivor	0	3	7	13	2	8	1
Non survivor	4	1	4	0	2	0	0

Fig. 2. Receiver operating characteristics curve for survivor and non survivor in selenium plasma levels. Area under the ROC curve: 0.794, Cut off value=53.5, Sensitivity=0.794, Specificity=0.727 P=0.004.

은 폐렴이나 장기부전 등이 합병된 중환자에게서 더 낮은 셀레늄 농도를 나타낸다고 보고하였다. 셀레늄 보충하여 염증을 조절하고 중증도를 낮춘다는 시도에서 Mishra 등[14]은 패혈증 환자에게 셀레늄을 지속 정맥주입하여 셀레늄의 혈중 농도가 상승하고 SOFA (Sequential Organ Failure Assessment score) 점수가 호전되는 결과를 보고 하였다.

이번 연구에서 수상 후 어느 시기에 셀레늄 농도를 측정해야 하는지 결정하기 위해 대상환자 중 2주 이내에 3회 이상 셀레늄을 측정한 14명을 대상으로 수상 후 2~7일, 7~14일에 셀레늄 농도의 최소값을 비교하였으며 수상 후 2~7일에 측정한 농도가 통계적으로 유의하게 감소된 값으로 확인되었다(Fig. 1). 수상 후 7~14일에는 혈중농도가 증가하는 이유는 흐름기에 산화적 스트레스 증가로 인해 감소된 셀레늄이 수상 후 3일부터 영양치료 및 셀레늄을 비롯한 미량금속이 공급되어 혈중농도가 증가하는 한편, 조기의 수술적 치료로 노출된 화상피부가 덮여지므로 셀레늄 손실이 감소되기 때문인 것으로 생각된다.

혈중 셀레늄 농도와 ABSI, 중환자실 재원기간, 정맥항생제 사용기간과의 상관관계 분석에서 ABSI, TBSA, 정맥항생제 사용일 수, 중환자실 재원일수 모두는 셀레늄 농도와 통계적으로 비교적 강한 상관관계를 보였다(Table 2). 이 결과는 셀레늄이 화상의 중증도를 반영하는 ABSI, TBSA와 관련이 있으며 패혈증 및 감염 치료를 위해 정맥 항생제를 사용한 기간 및 중환자실에서의 중증 환자 재원기간과도 관련이 있는 것으로 해석된다. 생존자군과 사망자군의 혈중 셀레늄 농도는 66.2 ± 13.6 mcg/L 와 49.4 ± 14.5 mcg/L로 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 이는 셀레늄의 농도가 사망률에 관련하여 예후 인자로서

향후 연구 가치가 있다고 평가할 수 있다.

이번 연구결과에서 대상환자에게 셀레늄을 공급함에도 불구하고 수상 후 2~7일의 셀레늄 농도값이 화상환자 예후와 관련이 있는 것으로 나타난 이유는 셀레늄 공급량이 불충분하였거나 셀레늄의 흡수가 제대로 안되는 등의 공급방법에 문제가 있었거나, 셀레늄 공급이 충분하였어도 예후와 관련된 다른 인자가 작용했을 것을 생각할 수 있으며 이에 대해서는 추가적인 연구를 통해 보완이 필요하다. 화상환자를 대상으로 셀레늄의 공급방법과 투여용량에 대한 기준은 아직 정립되어 있지 않으나 Berger 등[15]의 연구에서 경정맥으로 셀레늄 315~380 mcg을 매일 공급하여 8일에서 21일 유지할 경우 호흡기 감염을 감소시킨다고 보고하였다. Wang 등[16]은 패혈증을 유발한 동물실험에서 일시정맥주사군이 지속정맥주사군 및 대조군에 비해 혈액학적 상태를 개선시키는 결과를 보였다. 이것은 일시에 정맥주사를 할 경우 투여 초기 무기화합물 형태의 셀레늄을 증가시켜 전구산화(pro-oxidant) 효과에 의한 nuclear factor kappa-B (NF- κ B) 억제제를 통해 전염증성 사이토카인의 합성을 억제하고, 활성화된 전염증성 세포의 세포자멸사를 유도하며, 병원균에 대한 직접적인 살균 작용을 하기 때문이라고 설명하였다. 전신염증 증후군 환자를 대상으로 Angstwurm 등[12]의 연구에서 셀레늄 1,000 mcg을 일시 정맥주사하고 14일간 매일 셀레늄 1,000 mcg을 지속정맥주사 하였으나 고용량 셀레늄 주입과 관련한 부작용은 관찰되지 않았다고 보고하였다.

이번 연구에서 제한점은, 첫째 셀레늄 농도 측정이 셀레늄이 공급되고 있는 가운데 이루어졌고, 둘째 셀레늄 농도 측정시기가 수상 후 2일에서 7일까지로 일정한 어느 시점이 아니며, 셋째 셀레늄 공급량이 대상마다 동일하지 않았다는 점이다. 이에 대해서는 향후 연구를 통해 보완이 필요하다. 하지만 흐름기가 시작되고 1주 이내의 혈중 셀레늄 농도 값이 화상의 중증도를 반영하는 ABSI, TBSA와 관련이 있고 항생제 사용기간 및 중환자실 재원기간과 상관관계를 보이는데 이는 셀레늄 농도 값이 중증 화상환자의 예후와 관련이 있는 것으로 해석된다는 점에서 이번 연구는 의미가 있었다고 평가한다.

중증 화상환자의 수상 후 2일에서 7일까지 셀레늄 농도는 예후와 관련이 있는 것으로 생각된다. 추후 연구를 통해 셀레늄의 적절한 공급량과 효과적인 공급방법을 모색하여 중증 화상환자의 사망률이 감소되기를 희망한다.

REFERENCES

1. Wilmore DW, Aulick LH. Metabolic changes in burned patients.

- Surg Clin North Am 1978;58:1173-87.
2. Deitch EA. The management of burns. *N Engl J Med* 1990; 323:1249-53.
3. Deitch EA, Rutan R, Waymack JP. Trauma, shock, and gut translocation. *New Horiz* 1996;4:289-99.
4. Holben DH, Smith AM. The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *J Am Diet Assoc* 1999;99:836-43.
5. Crimi E, Sica V, Williams-Ignarro S, Zhang H, Slutsky AS, Ignarro LJ, et al. The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radic Biol Med* 2006;40:398-406.
6. Goodyear-Bruch C, Pierce JD. Oxidative stress in critically ill patients. *Am J Crit Care* 2002;11:543-51.
7. Sakr Y, Reinhart K, Bloos F, Marx G, Russwurm S, Bauer M, et al. Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan failure. *Br J Anaesth* 2007;98:775-84.
8. Berger MM, Cavadini C, Chiolerio R, Guinchard S, Krupp S, Dirren H. Influence of large intakes of trace elements on recovery after major burns. *Nutrition* 1994;10:327-34.
9. Berger MM, Shenkin A. Trace elements in trauma and burns. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998;1:513-7.
10. Orban C, Tomescu D. The importance of early diagnosis of sepsis in severe burned patients: outcomes of 100 patients. *Chirurgia (Bucur)* 2013;108:385-8.
11. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000;356:233-41.
12. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, Abel P, et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:118-26.
13. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chappuis P. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;26:1536-44.
14. Mishra V, Baines M, Perry SE, McLaughlin PJ, Carson J, Wenstone R, et al. Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients. *Clin Nutr* 2007; 26:41-50.
15. Berger MM, Spertini F, Shenkin A, Wardle C, Wiesner L, Schindler C, et al. Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1998;68:365-71.
16. Wang Z, Forceville X, Van Antwerpen P, Piagnerelli M, Ahishakiye D, Macours P, et al. A large-bolus injection, but not continuous infusion of sodium selenite improves outcome in peritonitis. *Shock* 2009;32:140-6.