



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

Master of Medicine

**외과계 중환자의 영양재개증후군  
발생빈도 및 예후에 대한 분석**

The Graduate School  
of the University of Ulsan  
Department of Medicine  
Sang Woo, Ha

외과계 중환자의 영양재개증후군  
발생빈도 및 예후에 대한 분석

Supervisor : Suk-Kyung, Hong

A Dissertation

Submitted to

the Graduate school of the University of Ulsan

In partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Medicine

by

Sang Woo, Ha

Department of Medicine

Ulsan, Korea

February 2022

# 외과계 중환자의 영양재개증후군 발생빈도 및 예후에 대한 분석

This certifies that the master of medicine  
of Sang Woo Ha is approved.

Committee Chair Dr. Jung-Man, Namgoong

Committee Member Dr. Suk-Kyung, Hong

Committee Member Dr. Hak-Jae, Lee

Department of Medicine

Ulsan, Korea

February 2022

## 국문요약

**서론** - 영양재개증후군은 중환자 치료 과정에서 영양공급 중 발생할 수 있는 대표적인 열량공급 관련 합병증이다. 무증상, 호흡부전, 심정지 등 다양한 임상양상으로 발현될 수 있으나 중환자 특성상 장기부전의 원인이 다양하고 복잡한 치료가 동반되는 경우가 많아 그 중요성이 간과되고 있는 것이 현실이다. 최근 2020년에 ASPEN 은 “ASPEN consensus recommendations for Refeeding syndrome”을 통해 영양재개증후군 위험도 평가 기준을 새로이 제시하고 새로운 진단 기준 제시를 통해 중증도를 분류하였으며 새로운 영양공급 프로토콜을 제안하였다. ASPEN의 새로운 가이드라인을 통해 영양재개증후군 위험군을 더 확실히 선별하고 구체적인 전해질 교정 범위를 계획할 수 있을 것으로 기대되나 현재까지 새로운 권고안이 적용된 연구가 부족한 것이 현실이다. 따라서 본 연구에서는 “ASPEN consensus recommendations for Refeeding syndrome” 이 영양재개증후군 발생과 예후 예측에 있어 얼마나 효용성이 있는지를 외과계 중환자를 대상으로 분석하였다.

**방법** - 2020년 6월부터 2021년 1월까지 총 8개월 동안 서울아산병원 외과계중환자실에 입실했던 환자들 중 영양공급 과정에서 신대체요법을 받았던 환자와 관찰기간 중 재입실했던 환자를 제외한 총 86명의 환자가 연구에 참여되었다. 분석을 위해 각각 포도당 수액 투여 시작 시점과 균형된 영양공급 투여 시작 시점을 기준으로 해당 환자들의 열량공급 시작 후 5일 동안의 열량공급량과 전해질 수치 변화량을 조사하여 영양재개증후군의 발생빈도를 비교하였다. 또한 영양재개증후군 위험도 및 중증도를 평가하여 그 연관성을 분석하였다. 1차 결과(6개월 사망률)와 2차 결과(중환자실 총 재원일수, 인공호흡기 유지기간, 28일 이내 인공호흡기 비(非)유지기간)가 영양재개증후군 중증도와 어떤 연관이 있는지 분석하였고 실제로 각 결과에 영향을 끼치는 영양 관련 요인이 무엇인지 조사하였다.

**결과** - 각 시점으로부터 분석한 영양재개증후군의 발생빈도 분포를 비교한 결과 통계학적으로 유의한 차이가 있었고( $p\text{-value} < 0.021$ ), 적극적으로 균형된 영양공급이 시행되기 전 초기 수액공급 개시 시점에서 평가하였을 때 오히려 영양재개증후군 발생률이 더 높았다. 영양재개증후군 위험도와 중증도 간의 연관성을 조사한 교차분석에서, ASPEN 가이드라인 진단기준에 따라 4개의 군으로 분류하였을 때와 질환 발생 및 미발생의 2개의 군으로 분류하였을 때 모두 통계적 유의성은 도출되지 않았다. 1차 결과(6개월 사망률)와 2차 결과(중환자실 총 재원일수, 인공호흡기 유지기간, 28일 이내 인공호흡기 비(非)유지기간) 모두 영양재개증후군 중증도와 유의한 연관성은 없었고 1차 결과의 경우 다변수회귀분석에서 고도 위험군으로 분류된 환자에서 유의하게 6개월 내 사망률이 높았으며 (HR 9.65, 95% CI 1.83-50.90) 2차 결과의 경우 모두 통계학적으로 유의하게 분석된 영양 관련 요인은 없었다.

**결론** - 작은 규모의 후향적 연구에서 “ASPEN consensus recommendations for Refeeding syndrome”의 영양재개증후군 발생과 예후 예측에 대한 효용성을 통계학적으로 분석하기에는 한계가 있었으나 중환자 치료 중 균형된 영양 치료가 시작되기 전 수액요법과 진정제 투여만으로도 영양재개증후군이 촉발된다는 사실을 확인할 수 있었다. 또한 ASPEN 가이드라인을 기준으로 고위험군으로 평가된 환자는 실제 6개월 내 사망률의 직접적인 기여인자로서 작용한다는 결과를 도출하였다. 따라서 영양재개증후군에 대하여 중환자 치료 초기에 집중적인 관리가 필요하다는 사실을 알게 되었으며 향후 대규모 전향적 연구 혹은 정교하게 통제된 후향적 연구를 통해 통계학적으로 유의한 효용성 검증이 충분히 가능할 것으로 기대한다.

**Keywords:** 영양재개증후군, ASPEN consensus recommendations for Refeeding syndrome

## 목 차

국문요약 .....	i
그림 목차 및 표 목차 .....	iv
서론 .....	1
연구방법 .....	4
1. 연구목표 .....	4
2. 연구대상 .....	4
3. 조사항목 .....	8
4. 임상결과 .....	10
5. 통계분석 .....	10
결과 .....	13
1. 환자 기본정보 .....	13
2. 포도당 수액 투여 시작 시점과 균형된 영양공급 시작 시점에서 분석한 영양재개증후군 발생빈도 .....	14
3. ASPEN 가이드라인과 NICE 가이드라인을 기준으로 평가한 영양재개증후군 위험도와 영양재개증후군 중증도 간의 연관성 .....	18
4. ASPEN 가이드라인으로 평가한 영양재개증후군 중증도와 임상결과 간의 연관성.....	20
5. 1 차 결과(6 개월 사망률)과 2 차 결과(중환자실 총 자원일수, 인공호흡기 유지기간, 28일 이내 인공호흡기 비(非)유지기간)에 영향을 미치는 요인 .....	22
고찰 .....	22
결론 .....	27
참고문헌 .....	28
English abstracts .....	31

## Lists of figures & tables

Table 1. ASPEN Consensus Criteria for Identifying Adult Patients at Risk for Refeeding Syndrome	5
Table 2. Diseases and Clinical Conditions Associated With an Increased Risk of Refeeding syndrome (ASPEN guideline)	6
Table 3. Criteria for determining people at high risk of developing refeeding problems (NICE guideline)	7
Table 4. Diagnostic Criteria for Refeeding Syndrome (ASPEN guideline)	8
Table 5. Baseline characteristics	11
Table 6. Prevalence of RS assessed from the beginning of ‘Dextrose infusion’ and ‘Balanced nutrition support’	14
Table 7. Relevance between RS risk groups and RS diagnosed groups based on ASPEN guideline (Between each group)	15
Table 8. Relevance between RS risk groups and RS diagnosed groups based on ASPEN guideline (Non Severe RS group vs Severe. RS group)	16
Table 9. Relevance between RS risk groups and RS diagnosed groups based on ASPEN guideline (No RS group vs. RS group)	16
Table 10. Relevance between RS risk groups and RS diagnosed groups based on NICE guideline (Between each group)	17
Table 11. Relevance between RS risk groups and RS diagnosed groups based on NICE guideline (No RS group vs. RS group)	17
Table 12. Primary outcome and secondary outcomes analyzed according to the severity of RS (Between each group)	19
Table 13. Factors associated with primary outcome by logistic regression analysis (Unadjusted HR and adjusted HR)	21
Table 14. Factors associated with length of ICU stay and duration of MV by univariable logistic regression analysis	21
Figure 1. Patient selection flow	5



## 1. 서론

중환자들은 여러 외부적 요인, 감염, 수술, 외상 등으로 인해 항상성이 깨진 상태로 대사적불균형이 발생하게 된다. 적절한 초기 소생술 후에는 장기부전의 호전과 함께 대사적 안정화를 찾아가게 된다. 이 때 환자의 생존에 필요한 영양치료는 환자의 대사상태에 맞추어 진행되어야 한다.<sup>1</sup> 환자의 대사상태를 모니터링하며 영양치료를 개시하고 환자가 감당할 수 있는 열량을 공급하며 이를 공급하는 방식을 결정하는 것은 결코 쉬운 일이 아니다.<sup>2,3</sup> 무리한 영양공급으로 인해 오히려 관련된 합병증이 발생할 수 있는데, 경장영양 관련 소화장애(구토, 설사, 변비) 및 정맥영양 관련 간질환, 도관감염 등이 대표적이고 열량공급과 관련하여 고혈당증, 영양재개증후군 등이 발생할 수 있다.

‘영양재개증후군’은 영양실조 환자에서 영양공급이 본격적으로 시작되거나 혹은 영양공급량을 증량하는 과정에서 세포수준에서의 전해질 불균형이 유발되고 결국 장기부전으로 이어져 사망에까지 이를 수 있는 치명적인 합병증이다.<sup>6,7</sup> 무증상에서 호흡부전 및 심정지까지 매우 다양하며 중환자의 특성 상 중증상태에 의한 장기부전 및 다양한 치료의 효과가 복합적으로 작용하여 그 중요성이 상대적으로 간과되고 있는 것이 현실이나 집중치료 시 영양재개증후군의 고위험환자인 영양실조가 동반된 경우에는 철저한 감시를 통해 예방해야 할 합병증 중 하나이다.<sup>2,4-6</sup>

2020년 4월 “Nutrition in Clinical practice Volume 35(2)”에 게재된 “ASPEN consensus recommendations for Refeeding syndrome”은 영양재개증후군의 잠재적 위험군으로서 중환자를 포함한 거식증 환자, 정신건강 장애가 있는 환자, 알콜이나 약물 오남용 환자, 운동선수, 악성종양을 치료받은 환자, 투석을 받은 환자 등 다양한 종류의 환자군을 보고하고 있다.<sup>8-11</sup> 따라서 실제 임상에서는 중환자 중에서도 영양재개증후군 발생 가능성이 높은 환자를 선별하고 선별된 환자에 대해 전해질 수치 변화를 철저히 감시하고 필요시 충분한 전해질 보충을 시행하는 것이 영양재개증후군 발생을 예방하고 환자의 예후를 개선

하는 데 매우 중요하다.<sup>2,3,11</sup>

전통적으로 영양재개증후군(RS)은 저인산혈증 혹은 이를 동반한 장기부전 여부를 기준으로 진단되었다.<sup>6,12,13</sup> 수 년에 걸쳐 National Institute for Clinical Excellence(NICE), Irish Society for Clinical Nutrition & Metabolism(IrSPEN), Comprehensive Nutrition Survey in Gujarat(CNSG) 등의 많은 그룹에서 영양재개증후군의 위험인자를 제시하고 진단기준을 고안하며 이를 예방하기 위한 여러가지 영양공급 프로토콜을 제시한 바 있다.<sup>1,3,14</sup> Friedli 등은 2017년에 십 수년간의 영양재개증후군 관련 보고와 연구들에 대한 체계적 문헌고찰(Systemic review)을 시행하였고 현재 임상에서 각 기관마다 사용하는 영양재개증후군의 정의가 다르고 그로 인해 생기는 영양재개증후군 발생빈도의 차이와 같은 현실적인 문제를 지적한 바 있다.<sup>15</sup> Friedli 등은 그 다음 해에 이와 같은 문제를 해결하기 위해 2006년에 National Institute for Clinical Excellence(NICE)에서 발표한 영양재개증후군 위험도 평가 기준을 좀 더 구체화하였고 그에 따라 감시기준과 치료 방향을 새로이 제시하였다.<sup>16</sup> 이러한 영양재개증후군 진단과 치료의 통일화 작업에 대한 노력에도 불구하고 이전의 대부분의 연구가 거식증 환자들을 대상으로 했던 연구이며 중환자 치료가 필요한 환자에게 일괄적으로 적용 가능한 별도의 진단기준과 치료방향이 제시된 적은 없었다. 현재까지도 각 기관마다 중환자 치료의 임상 경험을 바탕으로 개별적 프로토콜을 적용하여 영양 치료를 하는 것이 현실이다.

최근 영양재개증후군과 관련된 새로운 가이드라인이 제시되었는데 2020년 American society for Parenteral and Enteral Nutrition(ASPEN)에서 발표한 “ASPEN consensus recommendations for Refeeding syndrome”이 바로 그것이다.<sup>11</sup> APSEN은 현재까지의 모든 영양재개증후군 관련 연구 결과 및 최근 5년 내 중환자 치료를 받은 환자들을 대상으로 시행한 몇몇 전향적, 후향적 연구 결과들을 바탕으로 영양재개증후군 발현의 위험도 평가기준, 영양재개증후군의 진단기준, 그리고 영양재개증후군 위험군에 대한 영양공급 프

로토콜 권고안을 새로이 제시하였다.<sup>11</sup> 위험도 평가를 위해 6가지 위험인자(BMI, 체중감소, 열량섭취량, 영양공급 전 인, 칼륨, 마그네슘의 이상 수치 여부, 피하지방 손실 여부, 근손실 여부, 고위험의 동반질환 여부)를 구체화하였고 진단기준에는 영양재개증후군 발생 시 인 외에 칼륨과 마그네슘 수치의 변화를 추가하여 수치 감소의 정도를 기준으로 경도, 중등도, 고도 영양재개증후군으로 구분하는 등 그 발생의 중증도를 세분화하였다.<sup>11</sup> 또한 영양공급방식과 관련하여, 이전에 제시된 프로토콜에서는 균형된 영양공급 시작 시점에서의 최소 공급량 및 열량 증량 방식에 대한 권고에만 집중했다면 ASPEN 기준에서는 영양공급의 시작 시점으로서 포도당 수액의 투여가 따로 언급되었다는 점이 주목해야 될 부분 중 하나이다.<sup>2,3,11,14</sup> 활력징후가 불안정한 소생(Resuscitation)의 시작 단계에서는 '균형된 영양공급(Balanced nutrition)'에 앞서 '포도당 수액 투여(Dextrose infusion)'가 수액치료의 근간이 되며 본 센터에서의 다년간의 중환자 치료 경험상 전해질 수치의 급격한 변화는 초기 수액치료 시점부터 시작될 것이라는 추측이 ASPEN 기준의 권고안 내용과 일치한다.<sup>11</sup> 본 센터에서는 이러한 경험을 바탕으로 실제 임상에서 이미 오래 전부터 균형된 영양공급의 시작 시점에 앞서 소생(Resuscitation)의 시작 단계에서부터 영양재개증후군 예방을 위한 적극적인 처치를 하고 있다.

ASPEN의 새로운 권고안에 포함된 위험도 평가기준과 진단기준을 적용하면 영양재개증후군 발생 위험이 높은 환자군을 좀 더 구체적으로 선별하고 전해질 수치 변화를 예측하여 영양공급과 전해질 교정 범위를 계획하는 데 유리할 것으로 기대된다. 하지만 현재까지 새로운 가이드라인을 적용하여 분석한 영양재개증후군 관련 연구와 새로운 위험도 평가기준과 진단기준의 민감도와 특이도는 보고된 바 없다. 본 센터에서는 이미 ASPEN의 새로운 권고안대로 영양재개증후군 예방을 위한 적극적인 치료를 시행하고 있었으므로 영양재개증후군의 예방과 치료에 있어 새로운 가이드라인의 실제적 효용성을 밝히는 연구를 진행하는 데 본 센터의 환자군이 매우 적합한 연구대상일 것이라고 생각한다.

본 연구는 대한민국 서울의 상급종합병원의 중환자실에서 치료받은 외과계 중환자를 대상으로 분석한 후향적 연구이며 “ASPEN consensus recommendations for Refeeding syndrome” 이 영양재개증후군 발생과 예후 예측에 있어 얼마나 효용성이 있는지를 분석하고자 하였다.

## 2. 연구방법

### 2.1. 연구목표

본 연구에서는 총 4가지의 결과를 분석하고자 하였다. 첫째로 균형된 영양공급 전 중환자 치료 초기의 수액 치료 및 진정치료로 인한 진정제, 특히 Propofol에 의한 열량공급이 영양재개증후군 발생에 각각 미치는 영향을 분석하고자, ASPEN 권고안을 바탕으로 포도당 수액 투여 시작 시점과 균형된 영양공급 시작 시점을 기준으로 영양재개증후군의 발생 빈도를 조사 분석하였다. 둘째로 ASPEN 가이드라인과 NICE 가이드라인에 따라 각각 영양재개증후군 위험도를 평가하고 ASPEN 가이드라인에 따라 평가한 영양재개증후군 중증도와 연관성을 조사하였다. 이를 통해 실제로 중환자에게 적용 시 어떤 권고안이 영양재개증후군 발생 예측에 더 효용적일지 알아보하고자 하였다. 셋째로, ASPEN 가이드라인으로 평가한 영양재개증후군 중증도와 임상결과와의 연관성을 조사하였고, 마지막으로 앞서 평가한 위험도와 중증도를 포함한 몇 가지 영양 관련 요인을 중심으로 1차 결과(6개월 사망률)와 2차결과(중환자실 총 재원일수, 인공호흡기 유지기간, 28일 이내 인공호흡기 비(非)유지기간)에 대해 조사 분석하였다.

### 2.2. 연구대상

2020년 6월부터 2021년 1월까지 8개월의 기간동안 서울아산병원 외과계중환자실에 입

실행했던 환자 456명 중 중환자실 총 재원기간이 72시간 이상인 121명이 선별되었고, 입실 후 5일 이내에 신대체요법(혈액투석, 복막투석, 지속적 신대체요법)을 시행했던 환자 31명, 관찰기간 중 재입실을 했던 환자 4명을 제외 후 총 86명의 환자가 최종적으로 분석되었다. (Figure 1)

Figure 1. Patient selection flow

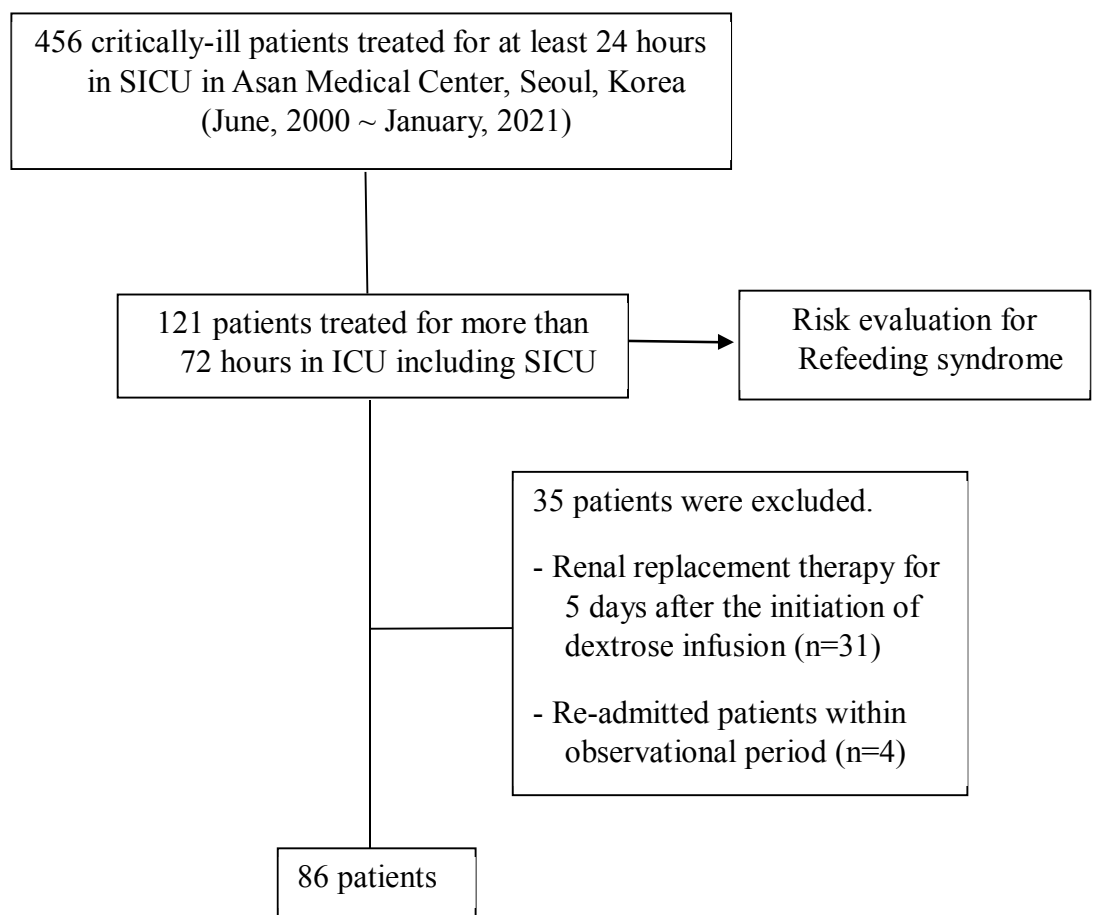


Table 1. ASPEN Consensus Criteria for Identifying Adult Patients at Risk for Refeeding Syndrome

	Moderate Risk : 2 Risk Criteria Needed	Significant Risk : 1 Risk Criteria Needed
BMI	16–18.5 kg/m <sup>2</sup>	<16 kg/m <sup>2</sup>

Weight loss	5% in 1 month	7.5% in 3 months or >10% in 6 months
Caloric intake	None or negligible oral intake for 5–6 days	None or negligible oral intake for >7 days
	<b>OR</b>	<b>OR</b>
	<75% of estimated energy requirement for >7 days during an acute illness or injury	<50% of estimated energy requirement for >5 days during an acute illness or injury
	<b>OR</b>	<b>OR</b>
Abnormal prefeeding potassium, phosphorus, or magnesium serum concentrations	<75% of estimated energy requirement for >1 month	<50% of estimated energy requirement for >1 month
	Minimally low levels or normal current levels	Moderately/significantly low levels or
	and recent low levels necessitating minimal or single-dose supplementation	minimally low or normal levels and recent low levels necessitating significant or
		multiple-dose supplementation
Loss of subcutaneous fat	Evidence of moderate loss	Evidence of severe loss
Loss of muscle mass	Evidence of mild or moderate loss	Evidence of severe loss
Higher-risk comorbidities	Moderate disease	Severe disease

---

BMI, Body Mass Index

Table 2. Diseases and Clinical Conditions Associated With an Increased Risk of Refeeding syndrome (ASPEN guideline)

---

Acquired immunodeficiency syndrome

Chronic alcohol or drug use disorder

Dysphagia and esophageal dysmotility (eg, eosinophilic esophagitis, achalasia, gastric dysmotility)

Eating disorders (eg, anorexia nervosa)

Food insecurity and homelessness

Failure to thrive, including physical and sexual abuse and victims of neglect (particularly children)

Hyperemesis gravidarum or protracted vomiting

Major stressors or surgery without nutrition for prolonged periods of time

Malabsorptive states (eg, short-bowel syndrome, Crohn's disease, cystic fibrosis, pyloric stenosis, maldigestion, pancreatic insufficiency)

Cancer

Advanced neurologic impairment or general inability to communicate needs

Postbariatric surgery

Postoperative patients with complications

Prolonged fasting (eg, individuals on hunger strikes, anorexia nervosa)

Refugees

Protein malnourishment

---

Table 3. Criteria for determining people at high risk of developing refeeding problems (NICE guideline)

---

Patient has one or more of the following:

- BMI less than 16 kg/m<sup>2</sup>
- unintentional weight loss greater than 15% within the last 3–6 months
- little or no nutritional intake for more than 10 days
- low levels of potassium, phosphate or magnesium prior to feeding.

---

Or patient has two or more of the following:

- BMI less than 18.5 kg/m<sup>2</sup>
  - unintentional weight loss greater than 10% within the last 3–6 months
  - little or no nutritional intake for more than 5 days
-

- 
- a history of alcohol abuse or drugs including insulin, chemotherapy, antacids or diuretics.
- 

BMI, Body Mass Index

Table 4. Diagnostic Criteria for Refeeding Syndrome (ASPEN guideline)

- 
- A decrease in any 1, 2, or 3 of serum phosphorus, potassium, and/or magnesium levels by 10%–20% (mild RS), 20%–30% (moderate RS), or >30% and/or organ dysfunction resulting from a decrease in any of these and/or due to thiamin deficiency (severe RS).
  - And occurring within 5 days of reinitiating or substantially increasing energy provision.
- 

RS; Refeeding syndrome

### 2.3. 조사항목

연구에 참여한 환자들의 기본정보로 나이, 성별, 중환자실 입실경로, 중환자실 입실사유, 입실형태, 입실 당시 진단명, APACHE-IV 점수, 동반질환, 인공호흡기 적용여부, 체외막산소요법(ECMO) 적용여부를 조사하였다.

위험도 평가의 경우 ASPEN 가이드라인과 NICE 가이드라인에서 제시한 기준에 따라 각각 위험도를 조사 분석하였다. ASPEN 권고안(ASPEN Consensus Criteria for Identifying Adult Patients at Risk for Refeeding Syndrome)에는 다음의 6가지 요소, BMI, 체중감소, 열량섭취량, 영양공급 전 인, 칼륨, 마그네슘 혈중농도, 피하지방 손실 여부, 근손실 여부, 고위험의 동반질환 여부 등이 포함된다. 이들 항목을 종합적으로 통합하여 무위험, 중등도 위험, 고도 위험으로 분류하였다. (Table 1) BMI는 중환자실 입실 당시의 키와 몸무게로 평가하였고 체중감소와 열량섭취량의 경우 보호자 면담을 통해 일정기간 내의 체중변화와 식사량에 대한 정보를 획득하였다. 영양공급 전 전해질 수치, 임상의 판단 하에 중환자치료가 시작되기 직전의 인, 칼륨, 마그네슘 수치를 평가하였고 저인산혈증은 2.5



mg/dL 미만, 저칼륨혈증은 3.5mmol/L 미만, 저마그네슘혈증은 1.8 mg/dL 미만으로 정의하였다. 고위험 기저질환(Table 2)의 동반 여부는 본원 진료기록이 있는 환자는 기록 및 보호자 면담을 통해, 본원 진료기록이 없는 환자는 보호자 면담만을 통해 평가되었다. 피하지방 손실 여부와 근손실 여부는 평가기준이 모호하여 본원 영양집중관리팀(NST, Nutritional Support Team)의 기록지를 참고하였다. NICE 권고안(Criteria for determining people at high risk of developing refeeding problems)은 BMI, 체중감소, 영양결핍 기간, 영양공급 전 인, 칼륨, 마그네슘의 혈중농도, 알코올 및 약물 오남용 과거력에 대한 평가로 구성되어 있고 평가 결과에 따라 위험군과 비위험군으로 분류하였다. (Table 3) BMI는 중환자실 입실 당시의 수치로 평가하였고 체중감소, 영양섭취량, 알코올 및 약물 오남용 여부는 최근 1주, 3주, 혹은 1개월 등 특정기간 동안의 변화량에 대해 보호자 면담을 통해 관련 정보를 수집하였다. 영양공급 전 전해질 수치의 경우 ASPEN 가이드라인을 토대로 평가할 때와 동일한 기준을 적용하였다.

시기별 영양재개증후군 발생빈도를 분석하기 위해서 포도당 수액 투여 시작 시점과 균형된 영양공급 시작 시점을 기준으로 나누어 각각 조사하였다. 영양재개증후군의 발생 빈도를 비교 분석하기 위하여 각 시점으로부터 5일 동안의 매일의 열량공급량과 전해질 수치를 조사하였다. 중환자실 입실 직후 5일 간은 수액 요법과 진정목적으로 사용한 진정제 Propofol을 통한 열량공급량을 조사하였으며, 균형된 영양공급 개시 후에는 포도당 수액과 Propofol 투여, 경장영양, 비경장영양을 통한 열량공급량을 합산하였다. 전해질 수치는 5일 동안 인, 칼륨, 마그네슘 수치 중의 가장 최소값을 조사하고 초기값과의 변화량을 계산하여 ASPEN 권고안에 따라 경도, 중등도, 고도, 이렇게 세 단계로 중증도를 분류하였다. (Table 4) 이 때 20% 저하는 중등도 영양재개증후군에, 30% 저하는 고도 영양재개증후군에 포함시켜 분류하였다.

## 2.4. 임상결과

1차 결과로는 6개월 사망률을, 2차 결과로는 중환자실 총 재원기간, 인공호흡기 유지기간, 28일 이내 인공호흡기 비(非)유지기간을 평가하였다. 사망 여부는 본원에서 치료 중 사망한 경우는 사망기록을 통하여, 그 외의 경우는 본원 전산에 기록된 보험만료 여부를 통해 확인하였다.

## 2.5 통계분석

연구에 포함된 환자들에 대한 변수는 모두 기술 통계에 의한 자료로서 정리되었고 분포의 정규성은 모두 시각화되어 평가되었다. 범주형 변수는 빈도와 비율로서 표현되었고 환자 기본정보에 대한 자료 분석 및 위험도와 중증도 간의 연관성을 밝히기 위한 교차분석에서 선형 대 선형 결합 및 Fisher의 정확한 검정이 사용되었다. 연속형 변수는 평균과 표준편차 혹은 중위수와 사분위수로 표현되었고 분석에는 Kruskal-Wallis 검정이 사용되었다. 등분산검정은 Levene 검정을 통해 이루어졌다.

중증도와 임상결과 간의 연관성은 Kruskal-Wallis 검정으로 분석되었다. 1차 결과와 2차 결과에 영향을 끼치는 요인에 대한 분석 과정에서 단변수 로지스틱 회귀분석과 다변수 로지스틱 회귀분석이 사용되었다. 변수는 나이, 성별, BMI, APACHE-IV 점수, 영양재개증후군 위험도, 영양재개증후군 중증도로 설정하였고 분석에는 95% 신뢰수준이 사용되었으며 각 요인마다 교차비를 표시하였다. 자료분석에 SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC)가 이용되었다. 모든 분석 결과의 통계학적 유의성은 유의확률 0.05 미만을 기준으로 평가되었다.

Table 5. Baseline characteristics

	Total	No RS (n = 9)	Mild RS (n = 16)	Moderate RS (n= 15)	Severe RS (n = 46)	p- value
Age (years, mean±SD)	68.27 ± 13.13	68.33 ± 11.35	66.50 ± 13.67	64.20 ± 20.85	70.21 ± 9.72	0.595
Gender (%)						0.539
Male	60(69.8)	8(88.9)	11(68.7)	9(60.0)	32(69.6)	
Female	26(30.2)	1(11.1)	5(31.3)	6(40.0)	14(30.4)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> , mean±SD)	23.56 ± 4.21	25.33 ± 3.79	22.51 ± 3.21	23.20 ± 3.15	23.69 ± 4.82	0.439
BMI ≥18.5 (%)	80(93.0)	9(100)	14(87.5)	14(93.3)	43(93.5)	0.847
BMI 16-18.5 (%)	6(7.0)	0(0)	2(12.5)	1(6.7)	3(6.5)	
BMI <16 (%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
Initial 5-day average caloric intake from 'Dextrose infusion' (kcal, mean±SD)	695.81±2 45.40	781.16±4 31.51	717.70±2 58.45	711.81±20 3.10	662.50±1 96.67	0.535
Route of ICU admission (%)						0.524
Emergency room	7(8.1)	0(0)	2(12.5)	0(0)	5(10.9)	
General ward	15(17.4)	4(44.4)	3(18.8)	2(13.3)	6(13.0)	
Transfer from other ICU	38(44.2)	2(22.2)	6(37.5)	9(60.0)	21(45.7)	
Operating room	26(30.2)	3(33.3)	5(31.3)	4(26.7)	14(30.4)	
Admission type (%)						0.117

Emergency operation	29(33.7)	4(44.4)	4(25.0)	2(13.3)	19(41.3)	
Elective surgery	21(24.4)	0(0)	3(18.8)	5(33.3)	13(28.3)	
Critical care without surgery	36(41.8)	5(55.6)	9(56.2)	8(53.3)	14(30.4)	
Cause of ICU admission (%)						0.167
Postoperative monitoring	45(52.3)	2(22.2)	7(43.8)	7(46.7)	29(63.0)	
Trauma	5(5.8)	1(11.1)	1(6.2)	2(13.3)	1(2.2)	
Septic shock	8(9.3)	0(0)	2(12.5)	2(13.3)	4(8.7)	
Hypovolemic shock	4(4.6)	1(11.1)	0(0)	0(0)	3(6.5)	
Respiratory failure	21(24.4)	5(55.6)	6(37.5)	3(20.0)	7(15.2)	
Hepatic failure	1(1.2)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.2)	
CNS change	1(1.2)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.2)	
Others	1(1.2)	0(0)	0(0)	1(6.7)	0(0)	
Diagnosis (%)						0.808
Malignancy	50(58.1)	6(66.7)	10(62.5)	9(60.0)	25(54.3)	
Bowel complication	17(19.8)	1(11.1)	3(18.8)	2(13.3)	11(23.9)	
AAA	3(3.5)	0(0)	0(0)	1(6.7)	2(4.3)	
Transplantation	2(2.3)	0(0)	1(6.2)	0(0)	1(2.2)	
Trauma	6(7.0)	2(22.2)	0(0)	2(13.3)	2(4.3)	
Others	8(9.3)	0(0)	2(12.5)	1(6.7)	5(10.9)	
APACHE-IV score (mean±SD)	71.40 ± 18.85	75.66 ± 19.41	68.87 ± 16.55	62.00 ± 24.48	74.52 ± 16.76	0.123

Underlying disease							
DM		28(32.6)	4(44.4)	5(31.3)	4(26.7)	15(32.6)	0.840
HTN		20(23.3)	5(55.6)	3(18.8)	1(6.7)	11(23.9)	0.066
Heart disease		6(7.0)	0(0)	1(6.3)	0(0)	5(10.9)	0.637
Respiratory disease		5(5.8)	0(0)	0(0)	0(0)	5(10.9)	0.320
Renal disease		6(7.0)	1(11.1)	2(12.5)	2(13.3)	1(2.2)	0.126
Liver disease		5(5.8)	1(11.1)	1(6.3)	0(0)	3(6.5)	0.685
Neurological disease		13(15.1)	1(11.1)	1(6.3)	1(6.7)	10(21.7)	0.422
Other tumorous condition		33(38.4)	5(55.6)	10(62.5)	6(40.0)	12(26.1)	0.045
Transplant		1(1.2)	0(0)	1(6.3)	0(0)	0(0)	0.465
Others		6(7.0)	1(11.1)	1(6.3)	2(13.3)	2(4.4)	0.398
Ventilator application (%)		84(97.7)	9(100.0)	15(93.8)	15(100.0)	45(97.8)	0.716
ECMO application (%)		1(1.2)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.2)	>0.99

Values are expressed as mean  $\pm$  SD or n (%).

RS, Refeeding syndrome; BMI, Body Mass Index; ICU, Intensive care unit; CNS, Central nervous system; AAA, Abdominal Aortic Aneurysm; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; DM, Diabetes mellitus; HTN, Hypertension; ECMO, Extracorporeal membrane oxygenation

### 3. 결과

#### 3.1 환자 기본정보

총 86명의 중환자가 최종적으로 분석에 포함되었다. Table 5에는 영양재개증후군의 중증도에 따라 환자들의 기본정보가 정리되어 있다. 평균 나이는 68.27세(표준편차 13.13), 평균

BMI는 23.56(표준편차 4.21), BMI 16이상 18.5 미만인 환자는 전체 환자의 6.9%를 차지하였고 BMI 16 미만의 환자는 없었다. 입실경로의 경우 8.1%의 환자는 응급실에서, 17.4%는 일반병실에서, 44.2%는 타 중환자실에서, 30.2%는 수술실을 통해 중환자실에 입실하였다. 입실형태의 경우 정규수술을 받고 입실한 경우 24.4%, 응급수술을 받고 입실한 경우 33.7%, 그 외의 형태의 중환자치료를 받고 입실한 경우가 41.8%를 차지했다. 중환자실 입실사유의 경우 수술 후 감시 목적으로 입실한 경우가 52.3%로 제일 많았고 호흡부전(24.4%), 패혈증(9.3%)이 그 뒤를 이었다. 진단명에 있어 악성종양 환자가 58.1%로 가장 많았고 기저질환으로는 종양으로 치료받은 병력을 가진 환자가 38.4%, 당뇨병(32.6%), 고혈압(23.3%)이 그 뒤를 이었다. 평균 APACHE-IV 점수는 71.04(표준편차 18.85), 84%의 환자가 인공호흡기 치료를 받았으며 오직 1%의 환자만이 체외막산소요법(ECMO) 치료를 받았다.

Table 6. Prevalence of RS assessed from the beginning of ‘Dextrose infusion’ and ‘Balanced nutrition support’

	Dextrose infusion	Balanced nutrition support	p-value
No RS (%)	9(10.5)	19(22.1)	0.021
Mild RS (%)	16(18.6)	21(24.4)	
Moderate RS (%)	15(17.4)	18(20.9)	
Severe RS (%)	46(53.5)	28(32.6)	

RS; Refeeding syndrome

### 3.2. 포도당 수액 투여 시작 시점과 균형된 영양공급 시작 시점에서 분석한 영양재개증 후군 발생 빈도

영양공급시점에 대한 정의를 2가지로 달리 하여 각 시점에서 평가한 영양재개증후군 발생 빈도를 비교한 결과가 Table 6에 제시되어 있다. 포도당 수액 투여 시작 시점을 기준으로 하였을 때, 9명(10.47%)은 영양재개증후군에 진단되지 않았고, 16명(18.6%)은 경도 영양재개증후군으로, 15명(17.4%)은 중등도 영양재개증후군으로, 46명(53.4%)은 고도 영양재개증후군으로 진단되었다. 반면 균형된 영양공급 시작 시점을 기준으로 하였을 때, 19명(22.0%)은 영양재개증후군에 진단되지 않았고, 21명(24.4%)은 경도 영양재개증후군으로, 18명(20.9%)은 중등도 영양재개증후군으로, 28명(32.5%)은 고도 영양재개증후군으로 진단되었다. 서로 다른 기준에서 도출된 빈도에 따른 환자분포를 비교 분석한 결과 p-value <0.021 로 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 밝혀졌다. 즉 적극적으로 균형된 영양공급이 시행되기 전 초기 수액공급 개시 시점에 오히려 영양재개증후군 발생률이 높았다. 이와 더불어 Table 5에서 보듯이 중등도에 따라 분류한 각 군마다 초기 수액공급 개시 시점일로부터 5일 이내 평균 열량공급량을 별도로 계산하였고, 그 결과 전체환자에서 평균 659.81kcal(표준편차 245.40), 영양재개증후군에 진단되지 않은 군에서 평균 781.16kcal(표준편차 431.51), 경도 영양재개증후군에 진단된 군에서 평균 717.70kcal(표준편차 258.45), 중등도 영양재개증후군에 진단된 군에서 평균 711.81kcal(표준편차 203.10), 고도 영양재개증후군에 진단된 군에서 평균 662.50kcal(표준편차 196.67) 공급된 것으로 확인되었으며 군 간의 유의한 차이를 보이지는 않았다. (p-value = 0.535)

Table 7. Relevance between RS risk groups and RS diagnosed groups based on ASPEN guideline (Between each group)

	Total	No RS (n = 9)	Mild RS (n = 16)	Moderate RS (n = 15)	Severe RS (n = 46)	p-value
Without RS risk (%)	30(34.9)	1(3.3)	7(23.3)	4(13.3)	18(60.0)	0.211

Moderate Risk (%)	41(47.7)	8(19.5)	5(12.2)	8(19.5)	20(48.8)
Significant Risk (%)	15(17.4)	0(0)	4(26.7)	3(20.0)	8(53.3)

Values are expressed as n (%).

RS; Refeeding syndrome

Table 8. Relevance between RS risk groups and RS diagnosed groups based on ASPEN guideline (Non-Severe RS group vs Severe. RS group)

	Total	Non-Severe RS (n = 40)	Severe RS (n = 46)	p-value
Without RS risk (%)	30(34.9)	12(40.0)	18(60.0)	0.645
Moderate Risk (%)	41(47.7)	21(51.2)	20(48.8)	
Significant Risk (%)	15(17.4)	7(47.7)	8(53.3)	

Values are expressed as n (%).

RS; Refeeding syndrome

Table 9. Relevance between RS risk groups and RS diagnosed groups based on ASPEN guideline (No RS group vs. RS group)

	Total	No RS (n = 9)	RS (n = 77)	p-value
Without RS risk (%)	30(34.9)	1(3.3)	29(96.7)	0.052
Moderate Risk (%)	41(47.7)	8(19.5)	33(80.5)	



Significant Risk (%)	15(17.4)	0(0)	15(100.0)
----------------------	----------	------	-----------

Values are expressed as n (%).

RS; Refeeding syndrome

Table 10. Relevance between RS risk groups and RS diagnosed groups based on NICE guideline (Between each group)

	Total	No RS (n = 9)	Mild RS (n = 16)	Moderate RS (n = 15)	Severe RS (n = 46)	p-value
Without RS risk (%)	12(14.0)	1(8.3)	3(25.0)	1(8.3)	7(58.3)	0.842
With RS risk (%)	74(86.1)	8(10.8)	13(17.6)	14(18.9)	39(52.7)	

Values are expressed as n (%).

RS; Refeeding syndrome

Table 11. Relevance between RS risk groups and RS diagnosed groups based on NICE guideline (No RS group vs. RS group)

	Total	No RS (n = 9)	RS (n = 77)	p-value
Without RS risk (%)	12(14.0)	1(8.3)	11(91.7)	>0.999
With RS risk (%)	74(86.1)	8(10.8)	66(89.2)	

Values are expressed as n (%).

RS, Refeeding syndrome

### 3.3. ASPEN 가이드라인과 NICE 가이드라인을 기준으로 평가한 영양재개증후군 위험도

## 와 영양재개증후군 중증도 간의 연관성

ASPEN 권고안에 따라 평가한 영양재개증후군 위험도와 중증도 간의 관련성을 밝히고자 시행한 교차분석의 결과는 Table 7, Table 8, Table 9에 제시되어 있다. 86명 중 영양재개증후군 위험군으로 분류되지 않는 환자는 30명(34.8%), 중등도 위험도를 가진 환자 41명(47.6%), 고도 위험도를 가진 환자 15명(17.4%)으로 평가되었다. 중등도 위험군으로 분류된 그룹 중 8명(19.5%)이 중등도 영양재개증후군에, 20명(48.8%)이 고도 영양재개증후군에 진단되었다. 고도 위험군으로 분류된 그룹 중 4명(26.7%)이 경도 영양재개증후군에, 3명(20.0%)이 중등도 영양재개증후군에, 8명(53.3%)이 고도 영양재개증후군에 진단되었다. 위의 도출된 결과에도 불구하고 위험도와 중증도 간의 유의한 관계를 찾을 수는 없었는데 이는 위험군으로 분류되지 않은 환자들 중에서도 고도 영양재개증후군 18명(60.0%)을 포함한 전체 영양재개증후군 진단율이 높았기 때문이라고 생각된다. (p-value = 0.211) 앞서 언급한 환자의 분포를 고려하여 고도 영양재개증후군과 그 이외의 그룹, 그리고 영양재개증후군에 진단된 그룹과 그 이외의 그룹, 이렇게 전체 환자를 위의 2가지 기준으로 이원화하여 추가로 교차분석을 시행하였다. 분석 결과 Table 8 과 Table 9에서 보듯이 결국 초기 위험도 평가를 통한 영양재개증후군 진단율은 통계학적으로 유의하지 않은 것으로 확인되었다. (Non-Severe RS vs. Severe RS: p-value = 0.645, No RS vs. RS: p-value = 0.052)

NICE 가이드라인에 따라 평가한 영양재개증후군 위험도와 중증도 간의 관련성을 밝히고자 시행한 교차분석의 결과가 Table 10 과 Table 11에 기술되어 있다. 86명 중 영양재개증후군 위험군으로 분류되지 않는 환자는 12명(13.9%), 위험군으로 분류되는 환자 74명(86.0%)로 평가되었다. 위험군으로 분류된 그룹 중 13명(17.5%)에서 경도 영양재개증후군에, 14명(18.9%)에서 중등도 영양재개증후군에, 39명(52.7%)에서 고도 영양재개증후군에 진단되었다. 하지만 ASPEN 기준으로 분석하였을 때와 마찬가지로 위험군으로 분류되지 않은 그룹 중 7명(58.3%)이 고도 영양재개증후군에 진단되어 유의미한 연관성을 보이지는

못했다. (p-value = 0.842) 영양재개증후군으로 진단된 그룹과 진단되지 않은 그룹으로 이원화하여 추가 분석한 결과, Table 11에서 보는 바와 같이 위험군으로 분류되지 않은 그룹 중 11명(91.7%)에서, 위험군으로 분류된 그룹 중 66명(89.2%)에서 고도 영양재개증후군으로 진단되었다. 추가 분석에서도 통계학적 유의성은 보이지 않았다. (p-value > 0.999)

Table 12. Primary outcome and secondary outcomes analyzed according to the severity of RS (Between each group)

	No RS (n = 9)	Mild RS (n = 16)	Moderate RS (n = 15)	Severe RS (n = 46)	p-value
<b>Primary outcomes</b>					
6-month mortality (%)	2(22.2)	3(18.7)	3(20.0)	15(32.6)	0.711
<b>Secondary outcomes</b>					
Length of ICU stay					
in days (Median[IQR])	18[10-37]	14[8-29.5]	10[6-22]	12[9-25]	0.472
Duration of MV					
in days (Median[IQR])	13[8-40]	13[6.5-28]	9[4-22]	11[7-26]	0.576
VFDs at 28 day					
in days (Median[IQR])	15[0-20]	15[3-21.5]	19[6-24]	17[2-21]	0.458

Values are expressed as n(%) or Median[IQR].

RS, Refeeding syndrome; ICU, Intensive care unit; MV, Mechanical ventilation; VFDs, Ventilator free days

### 3.4. ASPEN 가이드라인으로 평가한 영양재개증후군 중증도와 임상결과 간의 연관성

Table 12는 영양재개증후군 중증도와 임상결과와의 연관성을 분석한 결과이다. 1차 결과의 경우, 본 연구에 포함된 환자들 중 중환자치료 시작 후 6개월 내 총 23명이 사망하였다. 각 군에서의 사망 환자 수는 영양재개증후군에 진단되지 않은 그룹에서 2명, 경도 영양재개증후군 그룹에서 3명, 중등도 영양재개증후군 그룹에서 3명, 그리고 고도 영양재개증후군 그룹에서 15명이었다. 고도 영양재개증후군 그룹에서 사망한 15명은 전체 사망 환자의 65.2%를 차지했고 고도 영양재개증후군으로 평가된 환자 중에서는 32.6%를 차지했다. 고도영양재개증후군 그룹에서 다른 군에 비해 사망 환자 수가 많았으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. (p-value = 0.711)

2차 결과 중 중환자실 총 재원일수의 경우 영양재개증후군에 진단되지 않은 그룹에서 중위수 18일(사분위수[10-37]), 경도 영양재개증후군 그룹에서 중위수 14일(사분위수[8-29.5]), 중등도 영양재개증후군 그룹에서 중위수 10일(사분위수[6-22]), 고도 영양재개증후군 그룹에서 중위수 12일(사분위수[9-25])로 조사되었다. 군 간의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. (p-value = 0.472) 인공호흡기 유지일수의 경우 영양재개증후군에 진단되지 않은 그룹에서 중위수 13일(사분위수[8-40]), 경도 영양재개증후군 그룹에서 중위수 13일(사분위수[6.5-28]), 중등도 영양재개증후군 그룹에서 중위수 9일(사분위수[4-22]), 고도 영양재개증후군 그룹에서 중위수 11일(사분위수[7-26])로 조사되었다. 마찬가지로 군 간의 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. (p-value = 0.576) 28일 이내 인공호흡기 비(非)유지기간의 경우 영양재개증후군에 진단되지 않은 그룹에서 중위수 15일(사분위수[0-20]), 경도 영양재개증후군 그룹에서 중위수 15일(사분위수[3-21.5]), 중등도 영양재개증후군 그룹에서 중위수 19일(사분위수[6-24]), 고도 영양재개증후군 그룹에서 중위수 17일(사분위수[2-21])로 조사되었다. 이 또한 군 간의 통계학적으로 유의미한 차이는 없었다. (p-value = 0.458)

Table 13. Factors associated with primary outcome by logistic regression analysis (Unadjusted HR and adjusted HR)

Primary outcome (6-month mortality)				
	Univariable		Multivariable	
	HR(95% CI)	p-value	HR(95% CI)	p-value
Age	1.00(0.97-1.04)	0.729		
Gender	1.01(0.36-2.87)	0.980		
BMI	0.85(0.73-0.99)	0.040	0.90(0.76-1.07)	0.265
APACHE-IV score	1.01(0.98-1.03)	0.486		
Risk : Moderate	3.3(0.83-13.09)	0.089	3.68(0.90-15.03)	0.089
Risk : Significant	13.5(2.78-65.40)	0.001	9.65(1.83-50.90)	0.007
Severe RS	1.93(0.72-5.20)	0.191		

Table 14. Factors associated with length of ICU stay and duration of MV by univariable logistic regression analysis

Secondary outcome				
	Length of ICU stay		Duration of MV	
	HR(95% CI)	p-value	HR(95% CI)	p-value
Age	0.98(0.95-1.02)	0.408	0.99(0.95-1.02)	0.624
Gender	0.60(0.20-1.73)	0.344	0.41(0.13-1.24)	0.115
BMI	1.04(0.93-1.16)	0.415	1.04(0.93-1.16)	0.434
APACHE-IV score	0.97(0.95-1.00)	0.079	0.98(0.95-1.00)	0.129
Risk : Moderate	0.96(0.34-2.70)	0.946	0.92(0.34-2.53)	0.885
Risk : Significant	1.16(0.30-4.40)	0.820	0.72(0.18-2.87)	0.649
Severe RS	0.81(0.32-2.05)	0.669	0.73(0.29-1.82)	0.502

### 3.5. 1차 결과(6개월 사망률)과 2차 결과(중환자실 총 재원일수, 인공호흡기 유지기간, 28일 이내 인공호흡기 비(非)유지기간)에 영향을 미치는 요인

1차 결과, 즉 6개월 사망률에 영향을 끼치는 요인을 분석하기 위해 단변수 및 다변수 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과가 Table 13에 제시되어 있다. 통계적인 검정력을 위하여 영양재개증후군 위험도의 경우 고도 영양재개증후군 환자군과 그렇지 않은 환자군을 이원화하여 분석하였다. 단변수 분석에서 BMI와 영양재개증후군 고도 위험군이 유의미한 요인으로 분석되었고 BMI는 교차비 0.85 (95% 신뢰구간 0.73-0.98,  $p=0.032$ ), 영양재개증후군 고도 위험군의 경우 교차비 13.5 (95% 신뢰구간 2.78-65.4,  $p=0.001$ )의 결과를 보였다. BMI, 영양재개증후군 위험도, 이 2가지 요인으로 다변수 분석을 실시한 결과 BMI는 유의미한 결과를 보이지 못했고 위험도의 경우 중등도 위험군의 경우 교차비 3.68 (95% 신뢰구간 0.90-15.03,  $p=0.089$ ), 고도 위험군의 경우 9.65 (95% 신뢰구간 1.83-50.90,  $p=0.007$ )의 결과를 보였다. 2차 결과, 즉 총 중환자실 재원일수, 기계환기 유지기간, 28일 이내 인공호흡기 비(非)유지기간에 대한 회귀분석에서는 단변수 분석에서부터 어떤 요인도 유의미한 관계를 보이지 못하는 결과를 보였다. (Table 14)

## 4. 고찰

본 연구는 중환자를 대상으로 최근 진단기준에 따라 평가한 영양재개증후군의 위험군 현황 및 영양재개증후군 발생빈도를 조사한 연구이다. 중환자실 환자를 대상으로 시행했던 영양재개증후군 관련 이전의 연구들과는 달리 영양재개증후군 발생 시점을 2가지로 나누어 조사하였다는데 그 차별성이 있다.

또한 본 센터의 임상경험을 바탕으로 소생 시작단계에서 영양공급 목적이 아닌 진정 목적으로 투여하는 Propofol 투여로 인한 칼로리 공급량도 매일의 총 영양공급량에 추가하

였다. 본 연구는 칼로리 공급량이 실제로는 중환자실 입실 당시부터 좀 더 철저히 감시되어야 한다는 점에 집중하여 분석했다는 점에서 그 가치가 매우 크다.<sup>17-19</sup>

영양공급의 개시 시점을 다르게 정의 후 영양재개증후군의 발생 빈도를 비교 분석한 결과 포도당 수액 투여 시작을 기준으로 고도 영양재개증후군에 진단된 환자는 53.4%, 균형된 영양공급 시작을 기준으로 산정했을 때는 32.5%의 결과를 보였다. 영양재개증후군에 진단되지 않은 환자는 각각 10.4%, 22.0% 였다. 이처럼 ASPEN 가이드라인을 토대로 분석한 결과 두 군의 환자 분포에서 유의미한 차이를 보였고 이는 실제 중환자 치료 중 중환자실 입실 단계부터 질환 발생에 대한 적극적인 감시가 필요함을 시사한다. 즉 영양재개증후군 위험군 환자에 대해서는 중환자 치료 개시 단계에서부터 포도당 수액 투여 및 Propofol 투여로부터의 열량공급량을 철저히 계산하고 열량공급이 예상보다 과다할 경우 전해질 수치를 자주 확인하여 필요시 적극적으로 전해질 보충을 적극적으로 해야 한다.

ASPEN 가이드라인 효용성 평가의 핵심은 “ASPEN consensus criteria for identifying adult patients at risk for refeeding syndrome” 이 영양재개증후군의 발생을 실제로 얼마나 예측할 수 있는지를 밝히는 데 있다. Friedli 등은 2018년에 NICE 가이드라인을 바탕으로 위험도 평가기준을 새로이 디자인하여 무위험군, 저위험군, 고위험군, 초고위험의 4개의 군으로 나누어 각 군에 대한 치료 방향을 구체화하여 제시한 바 있다.<sup>16</sup> 위의 기준에 따라 위험군을 세분화하여 위험도와 예후와의 연관성을 밝히려는 시도는 있었으나 위험도와 질환 발생 빈도 사이의 연관성을 제시하지는 않았다.<sup>20</sup> 최신의 가이드라인으로 분석한 본 연구에서는 실제 2/3 의 환자에서 영양재개증후군 위험군 환자로 분류되었고 그 중 1/4 정도의 환자는 고도 위험군으로 평가되었다. Table 7, 8, 9에서 보는 바와 같이 어떤 기준으로 군을 나누어 교차분석 해보아도 위험도와 질환 발생의 유의미한 연관성이 보이지는 않았다. 무위험군으로 분류된 환자 중 무려 96.7%에서 영양재개증후군으로 진단되었기 때문

에 환자 분포를 고려했을 때 해당 분석에서는 기대했던 결과를 도출할 수 없었다. Table 10, 11에서 보듯이 NICE 가이드라인 또한 마찬가지로 질환의 발생을 유의미하게 예측하지 못했다. 그러나 ASPEN 가이드라인을 기준으로 분석한 결과를 다시 살펴보면 80% 이상의 위험군 환자에서 영양재개증후군에 진단되었고 그 중 고위험군 환자는 전부 영양재개증후군에 진단되었다. 연관성에 대한 통계 분석에서 유의성을 밝히지는 못하였으나 최신 가이드라인을 바탕으로 위험군으로 분류된 환자에서 매우 높은 확률로 10% 이상의 전해질 수치 변화가 동반될 것이라는 예측이 가능하고 이에 따라 적절한 전해질 보충도 가능하다는 사실을 확인할 수 있다. 동일한 방식의 분석을 더 큰 규모의 환자군에 적용할 때 분명 유의미한 연관성을 보일 수 있을 것으로 기대한다.

영양재개증후군에 진단된 중환자의 예후, 특히 사망률에 관련해서는 이미 여러 연구들이 보고되었는데, Friedli 등은 EFFORT trial 의 이차 분석을 통해 영양재개증후군에 진단된 환자군이 그렇지 않은 환자군에 비해 유의하게 높은 6개월 사망률(Adjusted OR 1.53(95% CI 1.02 to 2.29, p-value < 0.05)과 중환자실 입실률(Adjusted OR 2.71, p-value < 0.05)을 보였음을 보고한 바 있다.<sup>21</sup> 반면 Laura E.Olthof 등이 진행한 연구에서는 영양재개증후군의 진단 여부가 6개월 사망률에 영향을 끼치지 못하는 것으로 확인되었다.<sup>19</sup> 신경중환자치료를 받은 환자를 대상으로 연구를 진행한 Ruiqi Xiong 등은 해당 환자들에서도 영양재개증후군의 빈도가 작지 않았으며 해당 질환이 뇌손상을 동반한 6개월 사망률을 예측하는 독립적인 인자임을 보고한 바 있다.<sup>22</sup> Fabio Bioletto 등은 2021년에 영양재개증후군이 예후에 끼치는 영향에 대한 메타분석 결과를 보고한 바 있고 해당 연구에 따르면 영양재개증후군에 진단된 환자군에서 6개월 내 사망할 확률이 유의하게 높았으나 진단 이후 적극적인 소생과 처치가 이루어지는 1개월 내의 기간 동안에는 진단되지 않은 군과 비교했을 때 사망률에 유의한 차이가 없었다.<sup>23</sup> 본 연구에서는 1차 결과로서 6개월 사망률을, 2차 결과로서 중환자실 재원일수, 인공호흡기 유지기간, 28일 이내 인공호흡기 비(非)유지기간을



영양재개증후군 중증도에 따라 교차분석을 시행한 결과 그 어떤 임상결과도 통계학적인 유의성을 보여주지는 못했다.

6개월 사망률에 영향을 끼치는 요인들을 분석한 회귀분석에서는 주목할 만한 결과가 있었다. 단변수 분석 결과를 보면 BMI와 영양재개증후군 위험도가 통계학적으로 유의하게 분석되었고, 위험도의 경우 중등도 위험군의 결과는 통계학적으로 유의하지 않았고 고도 위험군에서는 통계학적으로 유의하게 무위험군에 비해 6개월 내 사망할 확률이 13.5배 높았다. 그러나 본 연구에서 결과적으로 도출하고자 기대했던 고도 영양재개증후군 환자에서의 불량한 예후는 끝내 밝혀지지 않았다. 다변수 분석 회귀모델에서 BMI는 통계학적으로 유의하지 않았고 위험도의 경우 통계학적으로 유의하게 무위험군보다 9.6배만큼 6개월 내 사망할 확률이 높은 결과를 보였다. 중등도 위험군의 경우 통계학적으로 유의하지는 않았지만 교차비 3.685(95% 신뢰구간 0.903-15.036)의 결과를 보여 분석 결과의 경향성을 볼 때 향후 더 큰 규모의 연구에서는 단계적으로 위험도가 올라갈수록 6개월 사망률이 유의하게 높아짐을 증명할 수 있을 것으로 기대된다.

영양재개증후군 발생의 병태생리학적 과정을 고려하였을 때 기계환기 유지 기간 및 중환자실 치료 기간이 길어질 것이란 임상적인 추론 하에 영양재개증후군과의 연관성을 증명하고자 했던 시도가 있었으나 유의한 결과를 도출한 연구는 현재까지 없었다. 본 연구에서 또한 2차 결과에 대한 교차분석 및 회귀분석에서 질환과 결과의 연관성을 밝히지 못했고 영향을 끼치는 유의한 요인 또한 발견하지 못했다. 그만큼 중환자를 대상으로 하는 정교하게 통제된 연구가 어렵다는 반증일 것이고 2차 결과에 대해서도 또한 향후 대규모 전향적 연구를 통한 분석을 통해 유의한 결과를 도출할 수 있을 것으로 기대된다.

결국 우리는 본 연구를 통해서 “ASPEN consensus recommendations for Refeeding syndrome”를 진단 기준으로서 임상에 적용할 때 전해질 수치 변화 정도를 미리 예측할 수 있다는 이점을 가질 수 있다는 것을 확인하였다. 즉 새로운 가이드라인을 적용하면 중환자

치료 시 중환자실 입실 직후부터 각 환자의 영양재개증후군 발생 위험도를 평가하고 전해질 수치 변화를 예측하여 적극적인 감시와 적절한 전해질 보충을 통해 장기부전 발생을 예방하는 것이 가능해진다. 위험도와 중증도 간의 통계적 유의성, 중증도의 질환 예측인자로서의 유의성을 밝히지는 못하였으나 위험군으로 분류되면 10% 이상의 전해질 수치 변화는 반드시 동반되는 경향성을 확인할 수 있었다. 또한 위험도가 올라감에 따라 불량한 예후를 보일 것이라는 경향성 또한 확인할 수 있었다. 위험도, 중증도, 그리고 예후 간의 선형의 연관성은 분명 정교하게 통제된 대규모 연구에서의 통계분석을 통해서 유의미하게 밝혀질 것으로 기대된다.

본 연구는 몇 가지 한계점을 가지고 있다. 첫째, 환자군이 너무 적어서 발생하는 통계 분석의 어려움, 분석 결과의 신뢰도 저하의 문제를 가지고 있다. 특히 임상결과 분석에서는 분석에 포함된 모집단의 환자수도 적은 상황에서 사망한 환자의 수도 많지 않아 분석 모델 자체가 불안정했다는 큰 결점을 가지고 있다. 둘째, 중환자를 대상으로 한 후향적 분석이며 중환자 치료의 특성상 수많은 교란변수가 있어 이를 모두 보정한 회귀모델을 만들 수 없었다. 셋째, 환자군 설정 당시 영양재개 후 5일 이내에 투석치료를 받은 환자를 제외하였으나 스테로이드 치료, 이뇨제 치료 등의 처치 또한 전해질 변화에 영향을 끼칠 수 있어 이와 같은 후향적 분석이 가지고 있는 문제는 향후 대규모 전향적 연구를 통해 해결해야 할 것으로 생각한다. 넷째, ASPEN 가이드라인에서 제시한 위험도 평가기준에는 고도 위험도 평가 시 영양재개 후 5일 이내의 장기부전 환자도 고도 위험군으로 분류할 것을 권고하고 있으나 본 후향적 연구에서는 환자들의 장기부전 여부를 평가하는 별도의 작업을 거치지 않아 분석결과에 선택편향이 생겼을 것으로 생각한다. 마지막으로 더불어 위험도 평가기준에 포함된 티아민 결핍의 경우 또한 본원 중환자 치료 중 티아민 수치 검사를 시행하지 않는 경우가 대부분이어서 후향적 분석인 본 연구에는 포함시킬 수 없었다.<sup>24</sup>

## 5. 결론

본 연구를 통해 외과계 중환자의 영양재개증후군 발생률이 89.5%로 매우 높은 것을 확인할 수 있었다. 발생시점에 관해서는 영양치료가 본격적으로 시작되기 이전에 중환자실 입실 후 시행하는 수액요법과 진정제 투여 자체가 영양재개증후군을 촉발시켜 초기부터 집중적인 관리가 필요하다는 것을 알 수 있었다. 또한 영양재개증후군 고위험환자는 사망률의 직접적인 기여인자로서 작용하는 것으로 분석되었다. 영양재개증후군에 대하여 조기에 집중적인 관리가 필요하다는 사실을 알게 되었으며 향후 대규모 전향적 연구 혹은 정교하게 통제된 후향적 연구를 통해 통계학적으로 유의한 효용성 검증이 충분히 가능할 것으로 기대한다.

## 참고문헌

1. Care NCCfA. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. 2006.
2. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical nutrition*. 2019;38(1):48-79.
3. Boland K, Solanki D, O'Hanlon C. Prevention and treatment of refeeding syndrome in the acute care setting. *Irish Society for Clinical Nutrition & Metabolism*. 2013.
4. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS. Review of the refeeding syndrome. *Nutrition in clinical practice*. 2005;20(6):625-633.
5. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *Bmj*. 2008;336(7659):1495-1498.
6. Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, et al. Nutrition in clinical practice—the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *European journal of clinical nutrition*. 2008;62(6):687-694.
7. Hammami S, Aref HL, Khalifa M, Kochtalli I, Hammami M. Refeeding syndrome in adults with celiac crisis: a case report. *Journal of medical case reports*. 2018;12(1):1-4.
8. Marinella MA. Refeeding syndrome: an important aspect of supportive oncology. *The journal of supportive oncology*. 2009;7(1):11-16.
9. Vignaud M, Constantin J-M, Ruivard M, et al. Refeeding syndrome influences outcome of anorexia nervosa patients in intensive care unit: an observational study. *Critical Care*. 2010;14(5):1-6.
10. Silk Z, Jones L, Heath D. Refeeding syndrome: an important complication after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2011;7(5):e21-e23.
11. da Silva JS, Seres DS, Sabino K, et al. ASPEN consensus recommendations for refeeding syndrome. *Nutrition in Clinical Practice*. 2020;35(2):178-195.

12. Coşkun R, Gündoğan K, Baldane S, Güven M, Sungur M. Refeeding hypophosphatemia: a potentially fatal danger in the intensive care unit. *Turkish journal of medical sciences*. 2014;44(3):369-374.
13. Srivastava S, Shen M, Bowman A, Seres D. Characterizing the Clinical Impact of Refeeding Syndrome: Serum Phosphorus Decrement Does Not Impact Length of Stay (P12-038-19). *Current developments in nutrition*. 2019;3(Supplement\_1):nzz035. P012-038-019.
14. Hamilton A, Allsopp K. CNSG East Cheshire NHS Trust Guidelines for Prevention and Management of Refeeding Syndrome in Adults. In:2018.
15. Friedli N, Stanga Z, Sobotka L, et al. Revisiting the refeeding syndrome: results of a systematic review. *Nutrition*. 2017;35:151-160.
16. Friedli N, Stanga Z, Culkin A, et al. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition*. 2018;47:13-20.
17. Rio A, Whelan K, Goff L, Reidlinger DP, Smeeton N. Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. *BMJ open*. 2013;3(1):e002173.
18. Doig GS, Simpson F, Heighes PT, et al. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(12):943-952.
19. Olthof LE, Koekkoek WK, van Setten C, Kars JC, van Blokland D, van Zanten AR. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: a retrospective study. *Clinical nutrition*. 2018;37(5):1609-1617.
20. Yoshida M, Izawa J, Wakatake H, et al. Mortality associated with new risk classification of developing refeeding syndrome in critically ill patients: A cohort study. *Clinical Nutrition*. 2021;40(3):1207-1213.
21. Friedli N, Baumann J, Hummel R, et al. Refeeding syndrome is associated with increased mortality in malnourished medical inpatients: secondary analysis of a randomized trial. *Medicine*. 2020;99(1).
22. Xiong R, Huang H, Wu Y, et al. Incidence and outcome of refeeding syndrome in neurocritically ill patients. *Clinical Nutrition*. 2021;40(3):1071-1076.

23. Bioletto F, Pellegrini M, Ponzo V, et al. Impact of refeeding syndrome on short-and medium-term all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Medicine*. 2021.
24. Manzanares W, Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2011;14(6):610-617.

## English abstract

**Background:** ‘Refeeding syndrome (RS)’ is critical care-related complication with nutrition support. Critically-ill patients with RS might have no sign, while some of them might be supposed to have respiratory failure or cardiac arrest. However, clinicians quite often overlook occurrence of RS because there are too many other factors associated with organ failure and various kinds of treatment modalities during critical care. A new guideline for RS, “ASPEN consensus recommendations for Refeeding syndrome” was proposed at 2020 and there were new guidelines for risk evaluation, diagnostic tools and feeding protocols. With this newest guideline, we can expect detailed selection for risky patient and planned treatment for electrolyte supplement, but there were few studies to which it has been applied yet. In this study, we analyzed the effectiveness of “ASPEN consensus recommendations for Refeeding syndrome” in predicting the occurrence of RS and outcomes of critically-ill patients.

**Methods:** Total 456 critically-ill patients who had been admitted to the surgical intensive care unit No.1 (SICU1) in Asan Medical Center in Seoul, Korea and treated for at least 24 hours were candidates for this study. Among them 121 patients treated for more than 72 hours at ICU between June, 2000 and January, 2021 were performed risk evaluation based on based on two criteria, one is “ASPEN guideline” and another is “NICE guideline”. Consequently 86 patients were included in this study except patients who got renal replacement therapy and re-admitted to ICU in observational period. We investigated the amounts of caloric intake and electrolyte levels for 5 days after the initiation of ‘Dextrose infusion’ and “Balanced nutrition support”, respectively, to evaluate the RS severity and confirm the occurrence of RS. Then we compared the prevalence of RS between two groups defined by two different start date of nutrition support. We also analyzed the relevance between risk and severity of RS. Primary outcome (6-month mortality) and secondary outcomes (Duration of ICU stay in days, Duration of mechanical ventilation in days, and Ventilator free days at 28<sup>th</sup> day) were assessed with severity of RS and factors associated with them were additionally analyzed.

**Results:** There was statistical difference associated with prevalence of RS between two groups defined by the beginning of nourishment. (p-value < 0.021) The proportion of RS diagnosed patients was rather higher if RS was diagnosed based on the start date of dextrose infusion before balanced nutrition support. There was no statistically significant relation between risky groups and RS diagnosed groups when patients were separated as four groups conventionally or two groups, which was classified as ‘No RS group’ and ‘RS group’. No significant relation between outcomes of critically-ill patients and severity of RS was confirmed. The significant factor associated with primary

outcome as 6-month mortality was the patient with significant risk in multivariable analysis. (HR 13.50, 95% CI 1.83-50.90) No significant factors associated with secondary outcomes were verified.

**Conclusions:** “ASPEN consensus recommendations for Refeeding syndrome” cannot precisely predict the occurrence of RS in our study, but risky patients assessed based on this newest criteria have a tendency to be diagnosed as RS. Also patients with significant risk had poor outcome in terms of 6-month mortality, so considering such tendency between risk of RS and severity RS it is essential for clinicians to monitor closely for RS while treating risky patients to lower expire rate within 6-month. Further study will be required with large population of patients.

Key words: Refeeding syndrome(RS), ASPEN consensus recommendations for Refeeding syndrome