

췌장절제 후 내인성 고가스트린혈증 유발로 인한 췌장위축의 예방효과

서울대학병원 의과대학 외과학교실, ¹방사선과학교실

장진영 · 김선희 · 한준구¹ · 박상재 · 박윤찬 · 박용현

Induced Hypergastrinemia Can Prevent the Pancreatic Atrophy after Pancreatoduodenectomy in Human

Jin-Young Jang, M.D., Sun-Whe Kim, M.D., Joon-Koo Han, M.D.¹, Sang-Jae Park, M.D., Youn-Chan Park, M.D. and Yong-Hyun Park, M.D.

Purpose: Following a pancreatoduodenectomy, atrophy of the distal pancreas commonly occurs. It has been demonstrated that gastrin stimulates the regeneration of the pancreas in animals. This study was undertaken to determine whether gastrin has a similar effect in humans and in particular, whether it prevents the atrophy of the distal pancreas after a pylorus preserving pancreatoduodenectomy (PPPD).

Methods: Between March 1999 and May 2000, a randomized prospective study was performed in 56 patients who underwent PPPD for periampullary neoplasms. The patients were allocated to either a lansoprazole group (LG) or a control group (CG). The LG members were given oral lansoprazole (30 mg/day) over 12 weeks postoperatively to induce hypergastrinemia. During the study period, 19 patients were excluded for various reasons. Therefore, a total of 37 patients (LG: n=18; CG: n=19) were eligible for this study. The volume of the distal pancreas was determined using thin sectioned spiral CT data, the nutritional status, the endocrine (insulin level, glucose tolerance test) and exocrine function (stool elastase) of the pancreas. In addition, the serum gastrin level were measured prior to the operation and 3 months after the operation. The two groups were clinically comparable.

Results: The serum gastrin level was higher in the LG ($P < 0.05$). In this group, the mean volume of the distal pancreas was reduced by 10% ($63,954 \text{ mm}^3 \pm 57,069 \text{ mm}^3$) after PPPD, whereas severe pancreatic atrophy occurred in the CG ($71,446 \text{ mm}^3 \pm 39,753 \text{ mm}^3$) ($P < 0.01$). The postoperative

insulin and stool elastase levels were higher in the LG than in the CG (insulin: $21.1 \mu\text{U/ml}$ vs $6.9 \mu\text{U/ml}$; elastase: $59 \mu\text{g/g}$ vs $23 \mu\text{g/g}$).

Conclusion: Induced hypergastrinemia prevents pancreatic atrophy after PPPD. This is probably because of the stimulated regenerative activity of the pancreas by gastrin. This has never been previously demonstrated in humans. (*J Korean Surg Soc* 2001;61:95-104)

Key Words: Pancreas regeneration, Gastrin, Pylorus preserving pancreatoduodenectomy

중심 단어: 췌장 재생, 가스트린, 유문부보존 췌십이지장 절제술

Departments of Surgery and ¹Radiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

1935년 Whipple에 의해 현재와 유사한 췌십이지장절제술이 시도된 이후 췌장암을 비롯한 췌대부주위암의 치료에 있어서 이 술식은 거의 유일한 치료법으로 인정 받아, 근저적인 절제술로 지금까지 시행되어 왔다. 그러나 췌십이지장절제 후 설사, 지방변 등을 호소하거나 영양상태가 불량하게 되는 환자들이 드물지 않게 있다. 여기에는 여러 가지 원인이 있겠으나 상당부분 췌장기능의 약화 때문일 것으로 생각된다. 그러므로 췌십이지장절제술 후 잔류 췌장의 기능을 보존하기 위한 치료가 요망되지만 현재까지 임상적으로 알려진 바가 거의 없다.

췌장절제 후 잔류췌장의 재생이 있는지 그리고 그 재생의 조절인자가 무엇인지에 대해 많이 연구되지 않았다. 주로 설치류를 이용한 동물실험에서는 절제 후 췌장재생이 있으며 절제량에 따라 30~70%의 재생을 보였다고 한다. 재생시기는 대부분 초기여서 절제 후 2개월 내지 6개월에 대부분 이루어진다고 하였다.(1,2)

이러한 췌장재생에 관여하는 것으로 알려진 여러 가지 인자 중 소화기 호르몬의 일종인 CCK와 gastrin은 비교적 많은 동물실험을 통하여 췌장의 재생에 중요한 역할을 한다고 여겨진다. 1991년 Parekh 등은 백서췌장을 절제한 후

책임저자 : 김선희, 서울시 종로구 연건동 28
☎ 110-744, 서울대학교병원 일반외과
Tel: 02-760-2315, Fax: 02-745-2282
E-mail: sunkim@plaza.snu.ac.kr

접수일 : 2001년 4월 25일, 게재승인일 : 2001년 6월 15일
본 연구는 서울대학교병원 대형공동연구비(03-1999-080)의 지원으로 이루어졌음.

내인성 CCK를 증가시키기 위하여 항 트립신제제인 Foy를 27일간 투여한 후 잔존췌장의 무게와 DNA, RNA, 단백질 양이 대조군(췌장 비절제군)에 비해 유의하게 증가하였으며, 이는 췌장의 비후와 증식에 모두 관련이 있었다고 보고하였고, 1993년에는 CCK에 대한 길항제를 사용함으로써 췌장의 재생이 억제됨을 관찰하였다.(3,4)

1996년 Xu 등(5)은 백서에서 췌장절제 후 proton pump inhibitor인 lansoprazole을 투여하여 내인성 gastrin을 증가시켜 잔존췌장의 재생이 촉진되고 내분비, 외분비기능이 향상되는 것을 보고하였다.

저자들도 최근에 백서에서 내인성 고가스트린 혈증을 유도하여 췌장부분절제 후 췌장의 재생이 증폭되는 것을 확인하였다.(6) 이렇듯 동물실험에서 절제 후 췌장재생이 있는 것이 여러 연구에서 보고되었으나, 인체에서는 아직 증명된 바가 없다. 따라서 저자들은 본 연구를 통해 인체에서도 부분 췌장절제 후 췌장의 재생이 일어나는가를 확인하고 인체에서 내인성 고가스트린혈증을 유발하여 췌장의 재생이 증가되는지를 확인하기 위해 본 연구를 시행하였다.

방 법

1) 대상환자 및 약물투여

인체에서 췌장의 부분절제 후 췌장의 재생이 있고, gastrin이 췌장재생에 대해 자극효과가 있다는 것을 규명하기 위하여 수술 후에 내인성 gastrin을 인위적으로 변화시켜 잔여췌장의 재생이 촉진되는지 또는 위축이 감소되는지와 그로 인한 영향을 알아보기 위해 전향적 무작위

검사를 시행하였다. 연구에 포함된 환자들에게는 검사에 대한 동의서를 모두 받았다.

대상환자는 1999년 3월부터 2000년 5월까지 서울대학병원 일반외과에 팽대부주위암으로 진단 받은 환자를 대상으로 하였다. 연구기간 중 모두 56명의 환자가 수술 전 팽대부주위암으로 진단 받고 유문부보존 췌십이지장절제술을 시행받았다. 이중 11명의 환자가 연구에서 제외되었는데, 연구에 동의하지 않은 환자가 5명으로 가장 많았고, 수술 전 심한 췌장위축이 2명, 수술 후 합병증으로 인해 오랜 기간 동안 금식을 했던 환자 2명, 대장 동반 절제환자가 1명, 수술 후 조직검사가 췌장염으로 밝혀진 환자가 1명 있었다.

이들을 제외한 45명의 환자를 무작위로 2군으로 나누어 lansoprazole군은 수술 후 식이가 가능할 때부터 lansoprazole 30 mg/day을 12주간 복용 시켰고, 대조군에는 약물을 투여하지 않았다. 연구대상 환자 중 4명이 연고지 관계로 외래를 방문하지 않아 탈락되었고, 재발 환자 2명, 문맥혈전 1명, 조영제에 대한 과민반응이 생긴 환자 1명은 연구에서 탈락되어 최종 대상환자는 lansoprazole군이 18명, 대조군이 19명이었다(Fig. 1).

2) Gastrin의 측정

대상환자는 수술 전과 수술 후 식이를 시작하면서 약 1주째 gastrin을 측정했다. 최소 8시간 금식 후 채혈을 하고 다시 시험식이 투여 후 15분, 30분, 60분에 채혈했다. 식이는 액체식으로 변형된 Lundh test meal (300 ml, carbohydrate 75 g, protein 19.5 g, fat 18.5 g)을 투여했다. 혈액은 Trasylol과 EDTA로 처리된 튜브에 받아 원심분리하여 얻

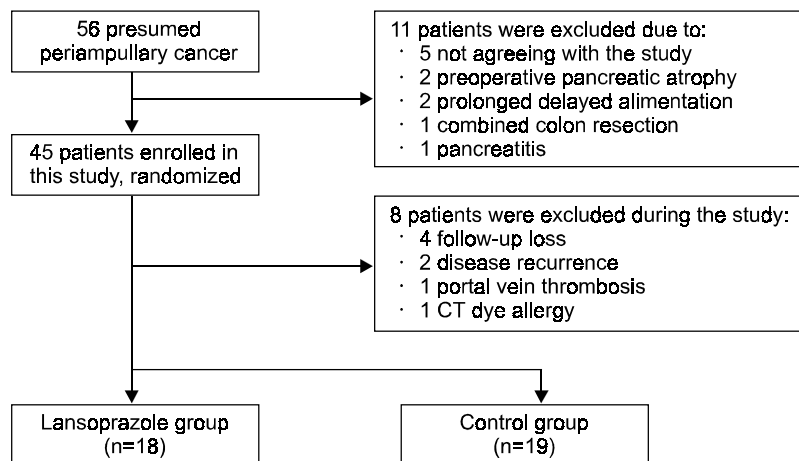


Fig. 1. This figure shows the allocation of patients in this study. Of 56 patients that underwent pylorus preserving pancreaticoduodenectomy (PPPD) with presumed periampullary neoplasms in Seoul National University Hospital between March 1999 and May 2000, 37 patients met the inclusion criteria and were enrolled. 19 patients were allocated to the control group and 18 patients to the lansoprazole group, and these patients received lansoprazole at 30 mg/day for 12 weeks postoperatively, to induce endogenous hypergastrinemia.

은 혈청을 호르몬 분석 전까지 -70°C 에 냉동 보관한 후, gastrin kit (GammaDab, DiaSorin, MN, USA)를 이용하여 혈청의 gastrin치를 방사선동위원소면역검사법으로 측정하였다.

3) 췌장용적의 측정(pancreas volumetry)

팽대부 주위암으로 진단되어 췌장절제가 예상되는 환자들은 수술 전 박층 나선식 컴퓨터단층촬영(Thin-section spiral CT)을 시행하고 3차원영상을 합성, 수술 전 췌장의 용적 및 향후 절제시 잔존할 췌장의 용적을 구하였다. 췌십이지장절제술시 예상되는 췌장의 절단선은 상간막정맥과 문맥의 정중을 따르는 선으로 하였다.

췌장용적을 CT volumetry로 측정하는 방법은 우선 3 cc/sec의 속도로 정맥내의 조영 증강제를 주입하고 30초에서 65초 사이에 이미 확인해 놓은 췌장 부위에 대하여 나선식 컴퓨터단층촬영을 시행하고 5 mm 간격으로 영상을 재건한 후, 재건된 영상을 Image-Pro Plus (Media Cybernetics, MD, USA)프로그램을 이용하여 수작업으로 췌장의 외연을 따라 테두리를 그린다. 췌장이 보이는 모든 slice에서 이와 같이 테두리를 그린 후 여기서 구해진 각 영역의 면적을 이용하여 MATLAB (The MathWorks, MA, USA)프로그램을 통한 3차원적인 용적을 구하였다.

같은 방법으로 췌장절제 후 3~4개월 사이에 연구에 포함된 환자를 대상으로 컴퓨터단층촬영을 시행하여 수술 전의 췌장의 용적과 비교하였다.

4) 전신 영양상태 비교

대상환자들은 수술 전과 수술 후 1개월, 수술 후 3개월 시점에서 전신적인 영양상태를 비교평가 하였다. 검사항목으로는 혈청 단백질, 알부민 수치와 transferrin을 측정하였고, 신체계측을 위해 체중과 상완 피부 두께(triceps skin-fold thickness)를 측정하였다. 체중의 변화는 신장에 의한 환자간의 오차를 줄이기 위해 상대적 체중으로 비교하였다.

* 상대적 체중(Relative body weight)

$$= \text{실제 체중} / \text{이상적 체중} \times 100$$

이상적 체중은 아래의 Broca씨 방식의 변형식을 사용한다.

$$\text{이상적 체중(kg)} = \{ \text{신장(cm)} - 100 \} \times 0.9$$

5) 췌장 기능의 비교

췌장의 내분비 기능을 확인하기 위해 수술 전에 당뇨병을 앓고 있는 환자는 제외하고 수술 전후의 혈청 인슐린(insulin) 수치와 경구당부하 검사(oral glucose tolerance)를

시행하였다.

췌장의 외분비 기능을 비교하기 위하여 환자의 대변을 검체로 하여 elastase I을 측정하여 수술 전후로 비교하였다. 측정방법은 elastase I에 대한 monoclonal antibody를 이용하여 ELISA를 시행하였고, 측정단위는 대변 1 g당 측정된 elastase I을 μg 단위로 표시하였다.

6) 췌장용적변화에 영향을 미치는 인자분석

본 연구에서 시행한 lansoprazole투여로 인한 내인성 고가스트린혈증에 의한 췌장용적의 변화 외에 췌장용적변화에 영향을 미치는 임상인자가 있는지 확인하기 위해 연령, 성별, 진단, 수술 전 황달 유무, 췌장문합방식, 수술 후 췌장루의 유무, somatostatin analogue사용 유무, 수술 후 항암방사선 치료 유무에 따른 췌장용적변화를 분석하였다.

7) 통계적 분석

두 군 사이의 각종 임상적 결과 및 췌장용적변화는 Mann-Whitney U-test와 chi square 검사를 통하여 통계적 유의성을 검증하였고, p-value 0.05 이하를 의미 있는 수치로 보았다. 데이터는 평균값 \pm 표준오차로 표시하였고, 모든 통계적 분석은 SPSS 통계 패키지를 이용하여 산출하였다.

결 과

1) 대상환자 및 약물투여

전체 대상환자의 평균 연령은 58.4세(범위: 33~81세)였고, 남녀비는 21 : 16이었다. 질환별로는 팽대부암이 가장 많아 16명이었고, 그 다음으로 담도암이 13명, 췌장암이 6명, 십이지장암이 2명이었다. 대상환자를 두 군으로 나누어 살펴보았을 때 무작위로 배정된 두 군에서 연령, 남녀비, 진단, 췌장 문합 방법, 수술 후 췌장루 발생, somatostatin analogue사용 유무, 수술 후 항암방사선 치료 유무에서 차이를 발견할 수 없었다(Table 1).

2) Gastrin의 측정

수술 전 두 군에서 시행한 혈청 가스트린 검사 결과상 두 군에서 차이를 발견할 수 없었다. 수술 후 lansoprazole을 투여한 군에서는 혈청 가스트린 수치가 수술 전에 비하여 약 2배 정도 상승되었으나($p < 0.05$), 대조군에서는 수술 전후로 차이를 보이지 않았다(Fig. 2).

3) 췌장용적의 측정(pancreas volumetry)

Table 2에서 보는 바와 같이 수술 전에는 대조군에서 췌장의 용적이 약간 컸으나 수술 후에 lansoprazole군에서는 약 10.7%의 췌장용적의 감소가 있었던 반면, 대조군에서는 44.4% 정도의 심한 췌장용적감소가 있었다(Fig. 3, 4).

4) 전신 영양상태 비교

전신적 영양상태를 비교하기 위해 검사한 혈청 단백질, 알부민, transferrin수치는 수술 전후로 두 군에서 차이를 발견할 수 없었다(Table 3). 수술 후에 두 군에서 모두 체중의 감소가 동반되어 수술 후 1개월 때는 수술 전에 비해 두 군에서 각각 9% 정도의 체중이 감소되었으나, 3개

Table 1. Clinical characteristics of the patients

	Lansoprazole group (n=18)	Control group (n=19)	p-value
Mean age	58.3±8.4	58.6±12.3	0.931
Male : Female	10 : 8	11 : 8	0.886
Diagnosis			0.809
Ampulla of Vater cancer	9	7	
Common bile duct cancer	6	7	
Pancreatic cancer	2	4	
Duodenal cancer	1	1	
PJ/PG anastomosis	16 : 2	13 : 6	0.131
Pancreatic leakage	4 (22.2%)	3 (15.8%)	0.332
Somato-statin analogue	4 (22.2%)	5 (26.3%)	0.772
Adjuvant therapy	10 (55.5%)	5 (26.3%)	0.070

PJ = pancreatojejunostomy, PG = pancreatogastrostomy; Somato-statin analogue = Sandostatine[®]; Adjuvant therapy: postoperative radiotherapy (5,040 rads) and chemotherapy (5-FU)

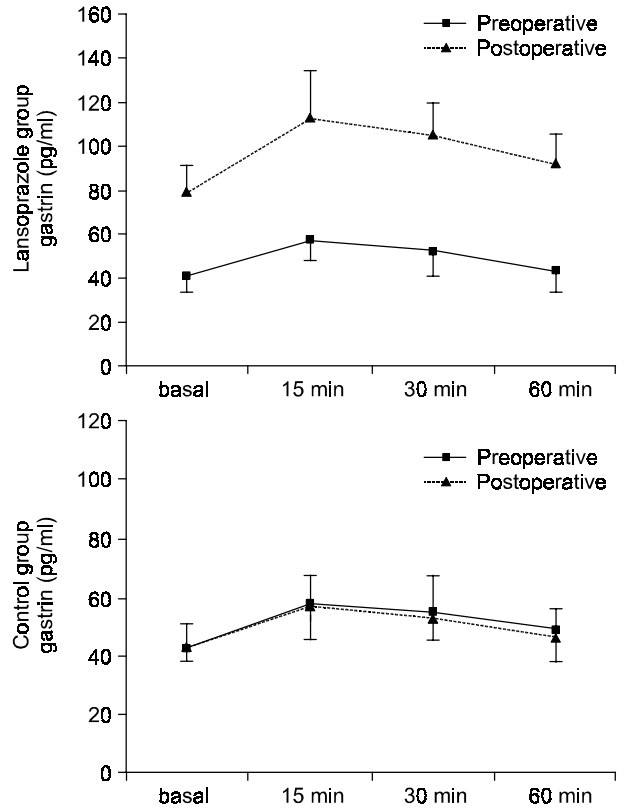


Fig. 2. Effect of lansoprazole (proton pump inhibitor) administration on serum gastrin level. After stimulation with a test meal, postoperative gastrin level of the lansoprazole group was significantly higher than the preoperative level (P<0.001). In the control group, gastrin concentrations were unaltered.

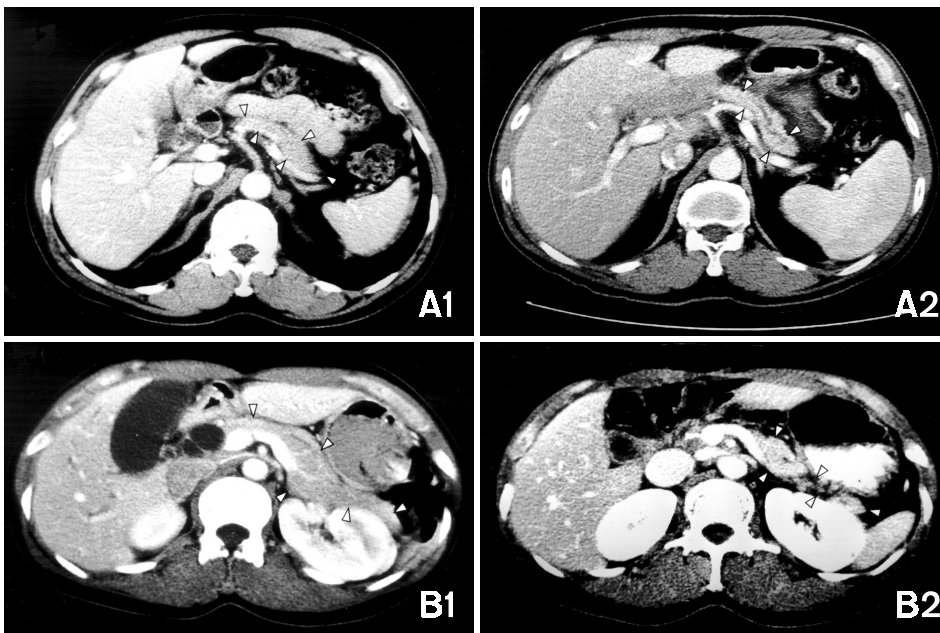
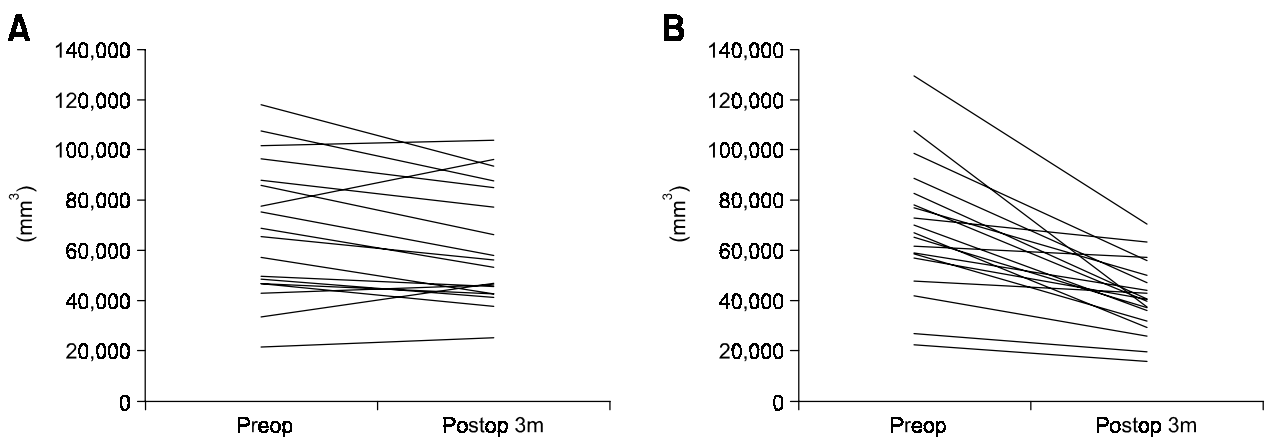


Fig. 3. Representative CT images of the lansoprazole group (A) (61-year-old man, ampulla of Vater cancer) and the control group (B) (39-year-old woman, ampulla of Vater cancer). (A1) Preoperative volume of distal pancreas (49,632 mm³), (A2) At postoperative 3 months, it shows a minimal change of pancreatic volume (45,288 mm³). (B1) Preoperative volume of distal pancreas (129,110 mm³) (B2) Diminished distal pancreatic volume is shown postoperatively (70,445 mm³)

Table 2. Comparison of volume change of the remnant pancreas between the Lansoprazole group and the control group

		Lansoprazole group (n=18)	Control group (n=19)	p-value
Remnant pancreas	preoperative	63,934±6,354	71,446±6,971	0.434
Volume* (mm ³)	postop-3mo	57,069±5,289	39,753±3,334	0.008
Volume change [†] (%)		-10.7	-44.4	<0.001

*Remnant pancreas volume = mean±SEM; [†]Volume change = (postoperative volume of remnant pancreas - preoperative volume of remnant pancreas) / preoperative volume of remnant pancreas × 100

**Fig. 4.** Individual volume changes of the distal pancreatic remnant in the lansoprazole group (A) and the control group (B).

월째는 lansoprazole군에서는 약 5%의 체중감소가 있었던 반면, 대조군에서는 10% 정도의 체중감소가 지속되었다($p < 0.007$)(Fig. 5). 이것을 수술 후 3개월째 수술 전 체중의 95% 이상을 회복한 환자의 수로 비교하였을 때는 lansoprazole군에서는 12명(67%)의 환자가 있었던 반면, 대조군에서는 7명(37%)만이 수술 전 체중의 95% 이상으로 회복하였다. 상완 피부두께 측정결과에서도 수술 후 3개월째에 대조군에서의 감소가 유의하게 있었음을 알 수 있었다(Table 3).

5) 췌장 기능의 비교

두 군의 췌장 내분비 기능평가를 위해 시행한 경구 당 부하 검사상 두 군에서 차이를 발견할 수 없었지만, 혈청 인슐린 수치는 수술 후 3개월째 lansoprazole군에서는 $21.1 \pm 12.1 \mu\text{U/ml}$ 로 대조군의 $6.9 \pm 1.6 \mu\text{U/ml}$ 에 비해 유의하게 높음을 알 수 있었다(Table 4).

췌장 외분비 기능을 비교하기 위해 시행한 대변 elastase 검사상 수술 전에는 대조군이 $233 \pm 46 \mu\text{g/g}$ 로 lansoprazole 군의 $203 \pm 38 \mu\text{g/g}$ 보다 약간 높았으나 수술 후 3개월째는 lansoprazole군이 $59 \pm 12 \mu\text{g/g}$ 로 대조군의 $24 \pm 6 \mu\text{g/g}$ 에 비해 유의하게 높음을 알 수 있었다($p=0.009$)(Fig. 6).

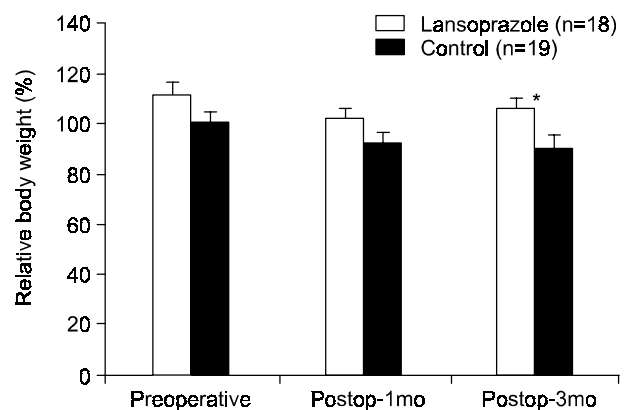
**Fig. 5.** Changes of relative body weight (RBW) in the lansoprazole group and the control group. No statistical difference was apparent in preoperative relative body weights of the lansoprazole ($112.1 \pm 4.1\%$) and control groups ($100.9 \pm 3.0\%$). 3 months after operation, a greater decrease in relative body weight was observed in the control group ($90.1 \pm 4.2\%$) than in the lansoprazole group ($106.6 \pm 3.5\%$). Results represent mean±SEM at each time point, asterisk shows significant difference between the groups ($p < 0.05$).

Table 3. Comparison of general and nutritional status between the Lansoprazole group and the control group

		Lansoprazole group (n=18)	Control group (n=19)	p-value		
Protein (g/dl)	preoperative	7.3±0.4	7.1±0.6	0.308		
	postop-1mo	6.6±0.7	6.3±0.6	0.139		
	postop-3mo	7.4±0.3	7.4±0.6	0.805		
Albumin (g/dl)	preoperative	3.7±0.3	3.6±0.4	0.233		
	postop-1mo	3.4±0.2	4.3±0.3	0.431		
	postop-3mo	3.9±0.3	3.8±0.3	0.392		
Transferrin (mg/dl)	preoperative	224±49	238±47	0.490		
	postop-1mo	190±38	166±43	0.097		
	postop-3mo	254±45	224±51	0.089		
TSF* (mm)	preoperative	16.1±8.4	13.5±5.3	0.136		
	postop-1mo	14.1±7.6	10.5±4.3	0.093		
	postop-3mo	14.7±7.5	10.6±4.4	0.047		
Weight gain (%)	1 month	≥95%	4 (22.2%)	5 (26.3%)	0.772	
		<95%	14 (77.8%)	14 (73.7%)		
	3 month	≥95%	12 (66.7%)	7 (36.8%)		0.072
		<95%	6 (33.3%)	12 (63.2%)		

*TSF = triceps skin fold thickness; Weight gain (%) = body weight at 1 month or 3 month/preoperative body weight × 100

Table 4. Comparison of endocrine function of the pancreas between the Lansoprazole group and the control group

			Lansoprazole group (n=16)	Control group (n=15)	p-value
Serum glucose (mg/dl)	Fasting	preoperative	80.1±11.4	82.2±10.2	0.792
		postop-1mo	93.5±17.3	88.5±14.6	0.444
		postop-3mo	94.7±12.4	92.7±8.5	0.276
	60 min	preoperative	144.1±27.8	140.4±42.8	0.736
		postop-1mo	143.6±25.3	136.9±30.0	0.490
		postop-3mo	154.6±35.0	157.0±32.9	0.832
	120 min	preoperative	138.1±30.4	136.4±32.6	0.739
		postop-1mo	145.4±21.2	139.4±35.9	0.359
		postop-3mo	140.2±40.4	139.5±33.5	0.527
Insulin (μ U/ml)	preoperative	20.9±13.1	14.5±2.9	0.563	
	postop-1mo	20.4±12.0	13.5±2.6	0.112	
	postop-3mo	21.1±12.1	6.9±1.6	0.005	

췌장의 용적감소와 췌장의 내분비 및 외분비기능 검사치 사이에 상관관계를 알아본 결과 유의성을 발견할 수 없었다.

6) 췌장용적변화에 영향을 미치는 인자분석

내인성 고가스트린혈증에 의한 췌장용적의 변화 외에 췌장용적변화에 영향을 미치는 임상인자가 있는지 확인

하기 위해 연령, 성별, 진단, 수술 전 황달 유무, 췌장문합 방식, 수술 후 췌장루의 유무, somatostatin analogue 사용 유무, 수술 후 항암방사선 치료 유무에 따른 췌장용적변화를 분석한 결과 통계적인 유의성이 있는 인자는 발견하지 못하였으나, 췌장문합방식에 따라서는 췌공장문합술을 시행하였을 경우에는 15,848±3,667 mm³의 췌장의 용적감소(25%)가 있었으나 췌위장문합술의 경우에는 32,451±

8,728 mm³의 용적감소(40%)가 일어나서 췌위장문합술의 경우에 췌장의 위축이 더 많이 발생하는 경향을 보였다 (Table 5).

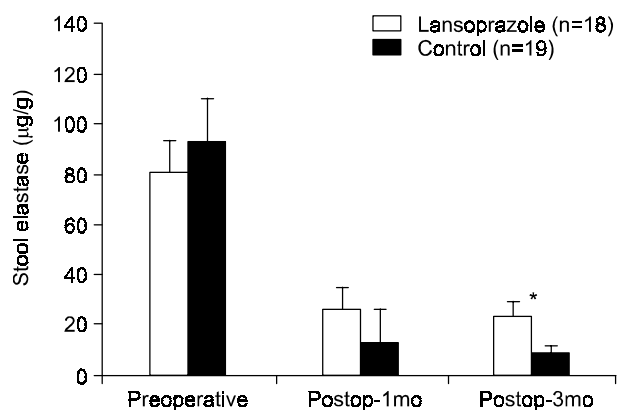


Fig. 6. Stool elastase I levels in the lansoprazole group and the controls. The preoperative stool elastase levels were similar in the control group ($233 \pm 46 \mu\text{g/g}$) and the lansoprazole group ($203 \pm 38 \mu\text{g/g}$) ($P=0.620$). At postoperative 3 months mean level of stool elastase of the lansoprazole group ($59 \pm 12 \mu\text{g/g}$) was higher than that of the control ($24 \pm 6 \mu\text{g/g}$) ($P=0.009$). Results represent mean \pm SEM at each time point, asterisk shows significant difference between the groups ($P < 0.05$).

고 찰

간세포는 수술적 절제나 여러 가지 자극에 의한 손상에 대해 간관세포의 재생과 증식에 의해 원래의 용적을 거의 회복한다는 것이 잘 알려져 있지만, (7) 췌장에서 그러한 일련의 과정이 일어나는가는 잘 알려져 있지 않다. 문헌에 의하면 1963년 Condorelli 등(8)이 최초로 췌장절제 후 췌장의 재생이 일어난다고 보고한 이래로, 실험동물을 이용한 췌장재생의 유무와 그 과정에 관련되는 인자들에 대한 연구가 많이 이루어져 왔다.(9-12)

췌장의 재생에 여러 소화기호르몬, 특히 CCK와 gastrin이 관여하리라는 것은 동물실험을 통하여 어느 정도 알려져 있다. 이 두 호르몬은 C-terminal의 5개의 단백질이 동일한 구조를 갖는 호르몬으로 호르몬에 대한 수용체도 상당부분 유사성을 가지는 것으로 알려져 있다. CCK는 동물실험에서 내인성, 외인성 호르몬 조절에 의해 췌장의 성장과 재생에 가장 확실한 자극효과를 보이는 호르몬이다. 1991년 Parekh 등(3)은 백서췌장을 절제한 후 내인성 CCK를 증가시키기 위하여 항 트립신제제인 Foy를 27일간 투여한 후 잔존췌장의 무게와 DNA, RNA, 단백질 양이 대조군(췌장 비절제군)에 비해 유의하게 증가하였으며, 이는 췌장의 비후와 증식에 모두 관련이 있었다고 보고하였다. 또한 CCK 증가에 의한 췌장의 재생은 CCK 수용체 길

Table 5. Postoperative volume change of remnant pancreas and its association with clinical factors

		Number	Volume change of pancreas (mm ³)	p-value
Age (years)	≥ 60	22	$-20,685 \pm 4,052$	0.712
	< 60	15	$-17,880 \pm 7,052$	
Sex	Male	21	$-16,437 \pm 4,195$	0.339
	Female	16	$-23,451 \pm 6,112$	
Diagnosis	Ampulla of Vater cancer	16	$-19,715 \pm 5,095$	0.582
	Common bile duct cancer	13	$-22,391 \pm 7,592$	
	Pancreatic cancer	6	$-9,249 \pm 5,541$	
	Duodenal cancer	2	$-28,576 \pm 9,063$	
Jaundice	No	8	$-20,933 \pm 9,554$	0.873
	Yes	29	$-19,377 \pm 3,948$	
Pancreatic anastomosis	Pancreatojejunostomy	29	$-15,848 \pm 3,667$	0.051
	Pancreatogastrostomy	8	$-32,451 \pm 8,728$	
Pancreatic leakage	No	30	$-20,812 \pm 4,173$	0.681
	Yes	7	$-17,404 \pm 7,019$	
Somatostatin analogue	No	28	$-18,951 \pm 7,336$	0.580
	Yes	9	$-21,568 \pm 4,136$	
Adjuvant chemoradiation	No	22	$-19,563 \pm 4,520$	0.979
	Yes	15	$-19,764 \pm 6,125$	

항제에 의해 차단됨을 보고하여 CCK가 췌장재생에 특이적으로 작용함을 증명하였다.(4)

이와 같은 사실을 바탕으로 인체에서도 혈청 CCK를 향상시켜 췌장의 재생이 일어나는가를 확인한 연구결과가 있는데 Friess 등(13)은 자원자를 대상으로 4주간 camostat을 복용시켜 내인성 고CCK 혈증을 유발시키고 췌장의 크기변화를 관찰한 결과 유의하게 췌장용적이 증가하였음을 확인하였고, 췌장의 외분비 기능도 증가하였다고 보고하였다.

이렇듯 CCK는 췌장재생에 있어 중요한 역할을 담당한다는 것은 상당히 증명되었지만 gastrin이 췌장재생에 어떠한 역할을 할 것인지에 대해선 아직 확실치 않다. 몇몇의 동물실험에서도 여러 상반된 결과가 있었다. Hakanson 등(14)이나 Niederau 등(15)은 동물실험을 통해 내인성 gastrin을 증가시켰으나 췌장의 성장은 이루어지지 않았다고 하였으나, Chu 등(16,17)은 햄스터와 백서에서 수술적 조작(위전정부 절제술)을 통해 각각 내인성 고가스트린 혈증을 유발시켰을 때 약 30% 가량의 췌장의 증식이 있었다고 보고하였다.

Mayston과 Barrowman(18)은 백서에서 pentagastrin을 장기간 투여 후 췌장의 재생이 일어남을 보고하였고, 1996년 Xu 등(5)도 백서에서 췌장절제 후 proton pump inhibitor인 lansoprazole을 투여하여 내인성gastrin을 증가시켰을 경우 잔존췌장의 재생이 촉진되고 내분비, 외분비기능이 향상되는 것을 보고하였다.

이와 같이 보고자들에 의한 차이가 있는 것 중의 하나는 췌장의 재생에 관여하는 인자로서 가스트린에 의한 효과를 관찰하는데 있어서 췌장에 어떠한 자극을 주었는가가 중요할 것으로 생각된다. Wank 등(19)과 Povoski 등(20)에 의하면 정상췌장에서 가스트린의 수용체는 거의 발현이 되지 않으나 췌장의 절제나 염증 등의 자극이 있는 경우에는 그 발현이 증가한다고 하였다. 따라서 gastrin은 정상적인 췌장에 대해 성장효과는 별로 없는 반면, 증식이 자극된 상태, 예를 들면 췌장절제후의 재생에 있어서는 상당한 역할을 할 것이라는 생각되며 저자들의 백서를 통한 실험 결과에서도 췌장의 부분 절제 후에 고가스트린을 유발한 군에서 절제를 동반하지 않은 군에 비해 유의하게 췌장의 재생이 촉진되었음을 확인할 수 있었다.(6)

이와 같이 실험동물에서는 상당히 많은 췌장재생에 대한 연구가 이루어졌고 그 작용인자에 대한 연구도 활발히 진행되고 있으나, 인체에서는 췌장의 재생이 이루어지는 지조차 명확히 밝혀져 있지 않다.

인체에서 췌장의 재생이 일어나는 가에 대한 명확한 보고는 아직 없지만, 최근에 Schlegel 등(21)은 췌장의 미부에 발생한 점액성 낭성종양(mucinous cystadenoma)을 가진 환자에서 췌미부절제술 후에 4개월과 12개월에 시행한 CT결과 췌장의 체부와 미부가 완전하게 재생되었다고 발

표하였고, Schonau 등(22)의 보고에 의하면 소아에서 nesidioblastosis로 88~95%의 췌장절제술을 시행받은 4명의 환자가 수술 후 대부분의 췌장용적이 회복되었다고 보고하였다. 또한 수술적 절제가 아닌 췌장염으로 인한 췌장조직의 파괴가 있는 후 회복되는 과정에서 인체에서도 췌장조직의 재생이 일어난다는 것이 일부 보고되고 있다.(23)

저자들의 이전 연구결과(24)와 Sato 등(25)과 Tsiotos 등(26)의 연구결과를 살펴보면 췌장절제 후, 특히 췌십이지장절제 후 대부분의 환자에서 췌장의 재생보다는 위축이 심하게 일어남을 확인할 수 있었다.

저자들은 이전의 연구결과에서 췌십이지장절제 후 컴퓨터 단층촬영을 통한 3차원 구성을 통해 췌장의 용적을 구하여 췌장의 용적이 수술 후에 상당히 감소하였음을 확인하였고 특히 췌장의 위축이 유문보존 췌십이지장절제시 보다는 고전적인 췌십이지장절제시 더욱 감소하였음을 알았고, 두 군에서 소화기 호르몬인 gastrin과 CCK를 비교한 결과 두 호르몬 모두 유문보존형태에서 증가함을 밝혔다.(24) 이와 같은 사실은 이들 소화기 호르몬이 사람에서도 췌장의 위축 또는 재생에 어떠한 관련이 있을 수 있다는 것을 시사한다고 할 수 있다. 또한 이런 췌장의 위축은 췌장의 내분비, 외분비 기능의 감소를 초래한다는 것을 또 다른 연구결과 확인할 수 있었다.(27)

본 연구 결과는 이전의 저자들의 연구결과를 바탕으로 인체에서의 췌장의 재생이 소화기 호르몬인 가스트린에 의해 발생하는가를 알아보기 위한 것이었는데, 결과에서 보인 바와 같이 인체에서는 백서에서 같은 췌장의 광범위한 재생은 일어나지 않았고, 췌장의 위축이 주로 발생하는 것을 알 수 있었다. 이러한 결과는 저자들이 이전에 CT를 통한 용적측정결과 췌십이지장절제술 후에는 췌장의 위축이 생기고 상당부분의 췌장의 내분비, 외분비 기능의 장애를 초래한다는 결과와 일치하는 것이다.(24)

하지만 고가스트린혈증을 유발했던 군에서는 대조군에 비해 유의하게 췌장의 위축이 적게 일어남을 알 수 있었고, 수술 후 3개월에 시행한 영양학적 소견에서도 체중의 회복 및 상완 피부 두께 등이 대조군에 비해 비교적 수술 전의 상태를 빨리 회복하였음을 확인할 수 있었다. 췌장의 외분비 기능 평가를 위한 대변 elastase 검사에서도 lansoprazole군에서 높은 수치를 보였다. 또한 췌장의 내분비기능을 알아보기 위해 시행한 내당능 검사에서는 유의한 차이는 없었지만 인슐린 수치는 수술 후 큰 차이를 보였다.

이와 같은 결과는 고가스트린혈증 유발군에서 췌십이지장 절제 후 췌장의 부분적인 재생으로 인한 위축의 예방 효과가 실제적으로 췌장기능의 회복에 보탬이 되고 그로 인해 전신영양상태에도 긍정적인 영향을 미친다고 할 수 있겠다.

본 연구결과 두 군 사이에서 췌장용적의 상당한 차이에

도 불구하고 췌장기능평가에서 전반적으로 lansoprazole 군에서 양호한 결과를 보이긴 했지만 췌장의 용적 변화와 비례하여 큰 기능의 차이를 보이지는 않았다. 이러한 사실은 췌장의 용적변화와 그로 인한 췌장기능의 감소와의 관련성에 대한 시사를 하는 것으로 전반적인 췌장의 기능 감소는 췌장의 용적감소에 따라 줄 수는 있지만 개인에 따른 편차가 많은 것 때문으로 생각된다. Lankisch 등(28)이나 Bozkurt 등(29)에 의하면 심한 췌장염에서 회복되는 과정에서 췌장의 기능변화를 살펴본 결과 개인에 따른 췌장기능의 회복에 많은 차이를 보이고, 인체에서는 췌선(pancreatic gland)의 약 10% 정도만 있을 경우에는 췌장의 내분비 및 외분비기능을 수행하는데 문제가 없다고 하였다. 따라서 50~60% 췌장의 절제가 시행되는 췌십이지장 절제와 같은 상당부분의 췌장의 용적감소가 있어도 사람에서는 췌장의 재생을 촉진하는 인자들이 상승하지는 않는다고 하였다.(26)

본 연구결과에서도 사람에서 수술 후 췌장의 재생은 크게 일어나지는 않는 것으로 보아 비록 수술 후 췌장기능의 저하가 어느 정도 오는 것은 사실이지만 췌장의 재생을 강력하게 촉진할 정도의 자극이 되지 않는 것으로 생각되어 상당수의 환자에서는 췌십이지장절제 후 남은 췌장의 용적으로 그 기능을 대체한다고 생각한다. 하지만 결과에서 보았듯이 내인성 고가스트린 혈증을 유발한 경우 췌장 위축의 예방 효과가 있는 것으로 보아 인체에서도 췌장 재생의 일련의 기전은 분명히 있는 것으로 생각되며 그 과정에 소화기 호르몬이 차지하는 역할이 클 것으로 생각된다.

동물에서는 췌장절제의 정도와 절제 시 동물의 연령 등이 췌장의 재생과 관계를 갖는다고 알려져 있으나, 인체에서는 췌십이지장 절제 후 췌장의 재생 또는 위축 예방에 영향을 주는 임상 인자들에 대한 연구는 별로 없고 인체에서 현재까지 췌십이지장 절제 후 췌장기능의 저하와 관련되어 알려진 것으로는 췌장염의 동반, 췌관의 개존성(patency), 수술방법 등이 있다.(30,31)

이 중 수술적 방법에 대한 것으로 고전적인 췌두부절제술인 휘플씨 술식과 유문보존 췌십이지장 절제술에 대한 비교가 가장 많이 이루어졌다. 여러 보고 들에 의하면 유문보존 췌십이지장 절제술을 시행할 경우에 전반적인 영양상태 및 췌장기능이 더 우수한 것으로 보고되고 이것에 영향을 미치는 것이 유문부 보존에 의한 위배출기능의 보존과 함께 secretin, CCK, gastrin 등의 소화기 호르몬의 보존이 관여한다고 알려져 있다. 즉 유문부를 보존함으로써 소화기 호르몬의 분비가 상당부분 보존되어 그로 인한 소화기관에 대한 영양화(trophic effect)를 유발한다는 것이다.(24,32-34)

본 연구에서 저자들은 췌장의 위축방지 또는 재생에 미치는 다른 임상적 인자가 있는지를 확인하기 위해 연령,

성별, 진단, 수술 전 황달유무, 췌장의 문합 방법, 췌장루의 발생유무, somatostatin 사용유무, 항암방사선 요법 유무 등과 췌장의 용적 변화를 비교한 결과 통계적으로 의미 있는 인자는 찾지 못하였으나, 췌장의 문합 방법에 따라 췌위장 문합술 후에 췌장의 위축이 췌공장 문합술에 비해 더 많이 발생하는 경향을 보임을 알 수 있었다. 이와 같은 결과는 이전에 저자들에 의해 췌십이지장 절제 후 췌장 문합 방법에 따른 췌장 기능비교에서 췌위장 문합술 후 췌장기능의 저하가 더욱 많이 생긴다는 보고를 기능적 뿐만 아니라 형태학적인 측면에서 뒷받침하는 것으로 생각한다.(27,35)

결론적으로 내인성 고가스트린혈증에 의해 췌십이지장 절제후 잔여 췌장위축이 어느 정도 감소될 수 있고 이는 췌장의 재생활동이 인체에서도 일어남을 시사한다고 생각되며 그 과정에 소화기 호르몬중의 하나인 가스트린이 역할을 한다고 하겠다. 이러한 사실을 바탕으로 향후 췌장절제 또는 췌장염으로 인해 상당수의 환자에서 발생하는 췌장의 위축으로 인한 췌장기능부전의 예방 및 치료에 가스트린을 이용한 생리적 치료가 적극적으로 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Pearson KW, Scott D, Torrance B. Effects of partial surgical pancreatectomy in rats. I. Pancreatic regeneration. *Gastroenterology* 1977;72: 469-73.
- 2) Oates PS, Morgan RG. Pancreatic growth after partial resection of normal and enlarged pancreas in rats fed soya flour. *Am J Physiol* 1988;255:G670-5.
- 3) Parekh D, Townsend CM Jr, Rajaraman S, Ishizuka J, Thompson JC. Pancreatic regeneration after partial pancreatectomy. *Am J Surg* 1991;161:84-9.
- 4) Parekh D, Ishizuka J, Townsend CM Jr, Rajaraman S, Thompson JC. The effect of endogenous cholecystokinin released by bombesin and trypsin inhibitor on the regeneration of the pancreas. *Ann Surg* 1993;218:735-41.
- 5) Xu G, Sumi S, Koike M, Tanigawa K, Nio Y, Tamura K. Role of endogenous hypergastrinemia in regenerating endocrine pancreas after partial pancreatectomy. *Dig Dis Sci* 1996;41: 2433-9.
- 6) Kim KH, Kim SW, Park SJ, Her KH, Jang JY, Park YH. Effect of Endogenous Gastrin on Pancreatic Growth and Regeneration in Rat. *J Korean Surg Soc* 2000;58:451-8.
- 7) Bernuau D. Liver regeneration. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17:361-3.
- 8) Condorelli A, Mancuso M, Ricceri R. Experimental study of the regenerative capacity of the pancreas after partial resection of the gland. *Policlinico (Chir.)* 1963;70:163-80.
- 9) Fitzgerald PJ, Herman L, Carol B, Roque A, Marsh WH, Rosenstock L, et al. Pancreatic acinar cell regeneration. *Am*

- J Pathol 1968;52:983-1011.
- 10) Vinter-Jensen L, Juhl CO, Teglbjaerg PS, Poulsen SS, Dajani EZ, Nexø E. Systemic treatment with epidermal growth factor in pigs induces ductal proliferations in the pancreas. *Gastroenterology* 1997;113:1367-74.
 - 11) Smith FE, Rosen KM, Villa-Komaroff L, Weir GC, Bonner-Weir S. Enhanced insulin-like growth factor I gene expression in regenerating rat pancreas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:6152-6.
 - 12) Sumi S, Tamura K. Frontiers of pancreas regeneration. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:286-94.
 - 13) Friess H, Kleeff J, Isenmann R, Malfertheiner P, Buchler MW. Adaptation of the human pancreas to inhibition of luminal proteolytic activity. *Gastroenterology* 1998;115:388-96.
 - 14) Hakanson R, Blom H, Carlsson E, Larsson H, Ryberg B, Sundler F. Hypergastrinaemia produces trophic effects in stomach but not in pancreas and intestines. *Regul Pept* 1986;13:225-33.
 - 15) Niederau C, Niederau M, Klonowski H, Luthen R, Ferrell LD. Effect of hypergastrinemia and blockade of gastrin-receptors on pancreatic growth in the mouse. *Hepatogastroenterology* 1995;42:423-43.
 - 16) Chu M, Franzen L, Sullivan S, Wingren S, Rehfeld JF, Borch K. Pancreatic hypertrophy with acinar cell nodules after longterm fundectomy in the rat. *Gut* 1993;34:988-93.
 - 17) Chu M, Kullman E, Rehfeld JF, Borch K. Effect of chronic endogenous hypergastrinaemia on pancreatic growth and carcinogenesis in the hamster. *Gut* 1997;40:536-40.
 - 18) Mayston PD, Barrowman JA. Influence of pentagastrin on the pancreas in hypophysectomized rats. *Gastroenterology* 1973;64:391-9.
 - 19) Wank SA, Plsegna JR, de Weerth A. Brain and gastrointestinal cholecystokinin receptor family: structure and functional expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:8891-3.
 - 20) Povoski SP, Zhou W, Longnecker DS, Jensen RT, Mantey SA, Bell RH Jr. Stimulation of in vivo pancreatic growth in the rat is mediated specifically by the way of cholecystokinin-A receptors. *Gastroenterology* 1994;107:1135-46.
 - 21) Schlegel RD, Tiscornia O, de Vedia y Mitre E, Lembeye AR, Coqui R, Macagno D, et al. Is there pancreatic regeneration? Morphological and functional certification after a corporo-caudal splenopancreatectomy. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2000;30:107-13.
 - 22) Schonau E, Deeg KH, Huemmer HP, Akcetin YZ, Bohles HJ. Pancreatic growth and function following surgical treatment of nesidioblastosis in infancy. *Eur J Pediatr* 1991;150:550-3.
 - 23) Pap A, Flautner L, Karacsonyi S, Szecseny A, Varro V. Recovery of pancreatic function after distal resection for chronic pancreatitis: regeneration or merely functional amelioration? *Mt Sinai J Med* 1987;54:409-12.
 - 24) Kim SW, Kim KH, Han JK, Park YH. Pylorus preservation decreases the extent of atrophy of the remnant pancreas after pancreatoduodenectomy. *HPB* 1999;1:65-70.
 - 25) Sato N, Yamaguchi K, Yokohata K, Shimizu S, Chijiwa K, Tanaka M. Long-term morphological changes of remnant pancreas and biliary tree after pancreatoduodenectomy on CT. *Int Sur* 1998;83:136-40.
 - 26) Tsiotos GG, Barry MK, Johnson CD, Sarr MG. Pancreas regeneration after resection: does it occur in humans? *Pancreas* 1999;19:310-3.
 - 27) Jang JY, Kim SW, Park SJ, Park YH. Comparison of the functional outcome after pylorus preserving pancreatoduodenectomy between pancreatogastrotomy and pancreatojejunostomy. *World J Surg* (in press).
 - 28) Lankisch PG, Lembcke B, Wemken G, Creutzfeldt W. Functional reserve capacity of the exocrine pancreas. *Digestion* 1986;35:175-81.
 - 29) Bozkurt T, Maroske D, Adler G. Exocrine pancreatic function after recovery from necrotizing pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1995;42:55-8.
 - 30) Sato N, Yamaguchi K, Chijiwa K, Tanaka M. Duct-parenchymal ratio predicts exocrine pancreatic function after pancreatoduodenectomy and distal pancreatectomy. *Am J Surg* 1998;176:270-3.
 - 31) Hyodo M, Nagai H. Pancreatogastrotomy (PG) after pancreatoduodenectomy with or without duct-to-mucosa anastomosis for the small pancreatic duct: short- and long-term results. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1138-41.
 - 32) Sato T, Imamura M, Matsuro S, Sasaki I, Ohneda A. Gastric acid secretion and gut hormone release in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 1986;99:728-34.
 - 33) Tangoku A, Nishikawa M, Adachi A, Suzuki T. Plasma gastrin and cholecystokinin response after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy with Billroth-I type of reconstruction. *Ann Surg* 1991;214:56-60.
 - 34) Pearlman NW, Stiegmann GV, Ahnen DJ, Schultz AL, Fink LM. Acid and gastrin levels following pyloric-preserving pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 1986;121:661-4.
 - 35) Lemaire E, O'Toole D, Sauvanet A, Hammel P, Belghiti J, Ruszniewski P. Functional and morphological changes in the pancreatic remnant following pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastric anastomosis. *Br J Surg* 2000;87:434-8.