

위암환자에 있어서 위절제후의 칼슘대사

—수술후 단기간의 전향적 연구—

연세대학교 의과대학 내과학교실

이영식 · 김원호 · 신현승 · 강진경 · 박인서

외과학교실

김 충 배

서 론

위절제술후 후기합병증으로 대사성 골질환이 발생할 수 있는데 발생율은 보고자에 따라 차이를 보여 1~42%로 다양하다. 총 500여명의 환자군과 대조군을 비교한 연구결과에 따르면¹⁾ 수술받지 않은 대조군에서는 대사성 골질환이 5%에 불과한 반면에 여러가지 이유로 위아전절제술을 시행받고 평균 7.4년이 지난 환자군에서는 30%로 위아전절제술후 대사성 골질환의 빈도가 높다고 한다. 위절제후 골질환의 주원인으로 칼슘이나 비타민 D 결핍상태 혹은 양자가 함께 관여하리라 생각되는데, 위절제후 장관의 칼슘흡수가 감소한다는 주장과 정상이라는 주장이 상반되며 칼슘이나 비타민 D를 보충공급하더라도 골다공증을 예방하지 못한다고 한다²⁾.

근래에 우리나라에서 위암환자의 위절제술후 장기생존예가 증가함에 따라 위절제와 연관된 골질환이 증가하리라 생각되나 이에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 따라서 저자 등은 위절제술이 칼슘대사에 있어서 어떤 영향을 미치는지에 대하여 알아보기 위하여 수술전과 수술 30일후에 각각 장관을 통한 칼슘흡수, 소변을 통한 칼슘배설, 혈청 비타민 D 대사물질 그리고 이온화 칼슘과 칼슘대사에 연관된 호르몬들의 식사후 변화양상을 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

위암으로 진단되고 병기판정의 결과 위아전절제술이 가능하다고 판단된 50대와 60대의 남자환자 7명을 대상으로 선택하였으며 골대사에 영향을 끼칠 수 있는 습관적인 음주자, 알코올성 간경변증, 담도폐쇄가 동반된 경우, 만성체장염이 동반된 경우, 장기간의 사지운동을 못하고 누워 있었던 환자 그리고 요독증이 있는 환자 등은 대상에서 제외하였다.

2. 방 법

수술전에 5일간 그리고 수술후 추적기간중 일정한 식사를 공급할 수 있도록 칼슘대사의 실험을 위한 표준화된 혼합식이의 식단체획표를 준비하였고 1일 식단에는 칼슘 800 mg과 염분 10 g이 함유되면서 이상체중의 유지를 위한 칼로리가 포함되었다.

1) 칼슘대사에 관련된 혈청검사 및 24시간 소변검사

공복시 채혈하여 혈청의 칼슘, 인, BUN, 크레아티닌 및 alkaline phosphatase를 측정하였고, 24시간 소변을 모아서 크레아티닌, 칼슘, 인, 및 소디움을 측정하였다.

2) 장관을 통한 분할칼슘흡수 및 소변을 통한 칼슘배설검사

음식상태에서 아침에 ^{45}Ca 5 μCi (Amersham International pl., Buckinghamshir, England)를 종류수 70 ml에 혼합하여 경구투여한후 1시간 간격으로 3회 채혈하고 3시간 동안의 소변을 모아서 방사능을 β -counter

접 수 : 1993년 9월 9일

통 과 : 1993년 11월 30일

*이 논문은 1992년도 연세대학교 학술연구비의 보조로 이루어졌음.

로 측정하여 장관을 통한 칼슘흡수량과 소변을 통한 칼슘배설량을 구하였다.

3) 비타민 D 대사물질의 측정

공복시 채혈하여 비타민 D 대사물질인 25-hydroxycholecalciferol (이하 25-OH-D₃로 약함)과 1, 25-dihydroxycholecalciferol (이하 1,25-(OH)₂-D₃로 약함)의 농도를 측정하였다.

4) 혼합식이 후의 혈중 이온화 칼슘과 칼슘관련 호르몬들의 변화양상

수술 3일 전과 수술후 30일째 elemental calcium 1500 mg이 함유된 혼합식이를 섭취하게 한후 1시간 간격으로 3회 채혈하여 이온화 칼슘을 측정하였고 분리한 혈청을 냉동보관(-70°C)하였다가 가스트린, 칼시토닌과 부갑상선 호르몬의 측정에 이용하였다.

5) 측정 방법

혈청의 칼슘, 인, BUN, 크레아티닌 및 alkaline phosphatase, 소변의 크레아티닌, 칼슘, 인 및 소듐은 atomic absorption과 spectrophotometric method를 이용하여 측정하였다.

혈청 이온화 칼슘은 selective electrode를 이용하였고 가스트린, 칼시토닌, 부갑상선 호르몬 및 25-OH-D₃는 RIA kit(INCSTAR, MN USA)를 1,25-(OH)₂-D₃는 radioreceptor assay(INCSTAR, MN USA)를 이용하여 측정하였다.

(1) 25-OH-D₃ 농도 측정

혈청 25-OH-D₃ 농도는 혈청으로부터 acetonitrile을 이용하여 25-OH-D₃를 비롯한 수산화 대사물질 추출과정을 거친 후 평형방사면역 측정법을 이용하여 측정하였다.

① 추출 : 시험관에 25-OH-D₃ 표준액 0.5 ml를 넣고 여기에 환자의 혈청 25 µl를 가한 후 10초간 와동시킨 다음 실온에서 1200G로 10분간 원심분리시키고 상층액에서 25 µl씩 이중으로 취하였다.

② 측정 : 25 µl의 추출표본에 50 µl의 [³H]25-OH-D₃와 1.0 ml의 양 25-OH-D₃의 항체를 넣은 후 거품이 생기지 않도록 조심스럽게 와동시키고 실온에서 1시간 동안 배양시킨 다음 100 µl의 미리 혼합된 목탄 현탁액을 추가하여 섞어서 실온에서 다시 20분간 원심분리하여 상층액을 scintillation vial에 따라 넣은 후 5.5 ml의 scintillation cocktail을 추가하고 잘 혼합한 다음 β-scintillation counter로 방사활성을 측정하였다. 표

준시료 0, 0.37, 0.58, 0.97, 2.10, 5.10의 6개 농도에서 전술한 방법으로 방사활성을 측정하여 얻어진 표준곡선에서 환자의 혈청 25-OH-D₃ 농도를 구하였다.

(2) 1,25-(OH)₂-D₃ 농도 측정

① 비타민 D 대사물질 추출 및 1,25-(OH)₂-D₃ 순수분리과정 : 환자의 혈청 1 ml에 [³H]1,25-(OH)₂-D₃ 50 µl와 1 ml의 acetonitrile을 첨가하여 10분동안 흔들며 섞어준 후 760G로 원심분리하고 상층액을 취하여 0.4N potassium phosphate (pH 10.5) 1 ml과 섞어 다시 760 G로 원심분리하였다. 이 과정에서 사용된 물질들인 [³H]1,25-(OH)₂-D₃ recovery, acetonitrile, potassium phosphate은 각각 순수분리과정에서 비타민 D의 recovery rate를 보정하기 위한 tracer로서, assay 방해물질인 단백질과 지질을 제거하기 위한 목적으로, acetonitrile로도 제거되지 않은 지질을 제거하기 위하여 사용하였다. 이어지는 과정에서 SAP-PAK C18 OH cartilage (INCSTAR, MN USA)를 이용하여 전술한 과정에서 추출된 상층액에 존재하는 비타민 D 대사물질들로부터 1,25-(OH)₂-D₃만을 순수분리하였다.

② Radio-Receptor Assay : 시험관에 순수분리액 50 µl와 1,25-(OH)₂-D₃의 수용체 400 µl를 첨가하여 섞어준 후 18°C에서 1시간 동안 방치하고 [³H]1,25-(OH)₂-D₃ 50 µl를 첨가하여 섞은 후 다시 18°C에서 1시간 동안 방치하였다. 각 시험관을 ice-bath에서 10분간 방치한 후 cold-charcoal 현탁액 100 µl를 첨가하여 ice-bath에서 다시 25분간 방치한 후 4°C에서 1800G로 15분간 원심분리하였다. Scintillation vial에 얻어진 상층액과 5 ml의 scintillation cocktail을 첨가하여 잘 섞은 후 β-scintillation counter로 ³H의 활성도를 측정하였다. 표준농도 곡선에 각 sample의 활성도를 적용하여 1,25-(OH)₂-D₃의 농도를 구한 다음 각각의 recovery rate를 이용하여 실제 농도를 보정하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특징

대상환자의 평균연령은 62.1±4.8세이었고, 평균신장은 168±5 cm이었다. 전원이 위아전절제술을 시행받았는데 수술전 평균체중은 57±5 kg이었고 수술 30일후의 평균체중감소는 5 kg이었다 (Table 1).

2. 식이조사

입원 기간중에 영양교육을 통하여 칼슘섭취를 적극적

으로 권유하였음에도 불구하고 수술후의 칼슘섭취량은 수술전과 비교할 때 24% 감소하였고 열량, 탄수화물, 단백질과 지방의 섭취량은 40~50% 감소하였다(Table 2).

Table 1. Age, Height and Change of Weight in the Pre- and Postoperative Periods.

	Preoperative period	Postoperative period
Age (year)	62.1 ± 4.8	
Height (cm)	168 ± 5	
Weight (kg)	57 ± 5	52 ± 6*

Data are expressed as mean ± SD.

*p < 0.01.

3. 혈청 생화학적 검사 및 24시간 소변 검사

골대사에 관련된 혈청 생화학적 검사 및 24시간 소변 검사상 크레아티닌에 대한 칼슘과 인의 배설비는 수술전 후에 차이가 없었다(Table 3).

4. 장관을 통한 칼슘흡수 및 소변을 통한 칼슘배설

⁴⁵Ca를 이용하여 장관에서의 분할칼슘흡수검사의 결

Table 2. Estimated Daily Nutrient Intake in the Pre- and Post Operative Periods.

	Preoperative period	Postoperative period	Percent of decrease
Calorie (Kcal)	1879 ± 303	1031 ± 513	45%**
Carbohydrate (g)	314 ± 34	161 ± 91	49%**
Protein (g)	71 ± 26	41 ± 14	42%**
Fat (g)	38 ± 11	25 ± 13	34%**
Calcium (mg)	652 ± 203	497 ± 218	24%*

Data are expressed as mean ± SD.

*p < 0.05, **p < 0.01.

Table 3. Biochemical Findings Related with Bone Mineral Metabolism in the Pre- and Postoperative Periods.

	Preoperative period	Postoperative period
<i>Serum values</i>		
Calcium (mg/dl)	9.2 ± 0.4	9.2 ± 0.4
Phosphorus (mg/dl)	3.6 ± 0.6	3.6 ± 0.6
BUN (mg/dl)	13.8 ± 0.4	13.7 ± 3.9
Creatinine (mg/dl)	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.1
Na (mEq/l)	140 ± 3	142 ± 3
Magnesium (mg/dl)	1.73 ± 0.13	1.80 ± 0.19
Protein (g/dl)	6.5 ± 0.4	6.8 ± 0.2
Albumin (g/dl)	4.2 ± 0.2	4.3 ± 0.3
Alkaline phosphatase (IU/l)	92 ± 24	85 ± 17
<i>Urine values</i>		
Na/Cr	0.09 ± 0.05	0.12 ± 0.07
Ca/Cr	0.16 ± 0.06	0.17 ± 0.06
P/Cr	0.32 ± 0.20	0.19 ± 0.11

Data are expressed as mean ± SD.

과를 보면, 혈청 ^{45}Ca 치는 수술전에서 섭취후 1시간째에 최고치($2.06 \pm 0.45\%$)를 보이고 이후 점차 감소하는

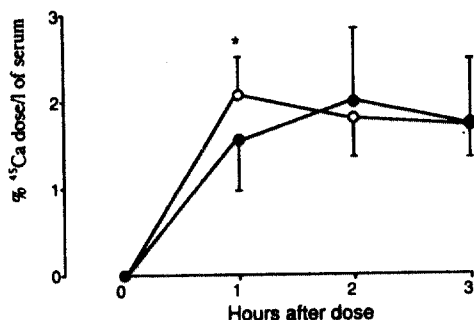


Fig. 1. Fractional calcium absorption in the preoperative (○—○) and postoperative (●—●) periods. Values are expressed as mean $\pm$ SD.

* $p < 0.05$.

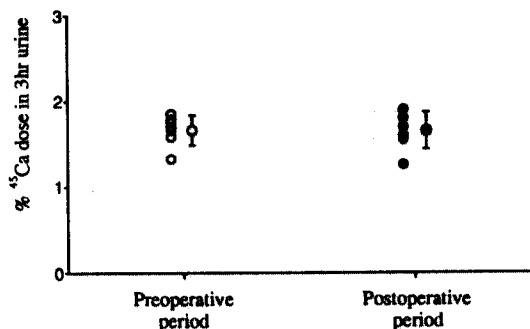


Fig. 2. Fractional urinary excretion of calcium for 3 hours in the preoperative (○—○) and postoperative (●—●) periods. Values are expressed as mean $\pm$ SD.

양상을 보였으나, 수술후에는 섭취후 2시간째에 비슷한 최고치를 보여 흡수가 지연되는 양상을 보였다. 그러나 섭취후 3시간 동안의 분할칼슘흡수량은 수술전에 4.73%이고 수술후에 4.43%로 비슷하였으므로 흡수가 지연되기는 하지만 흡수량이 감소하는 것은 아님을 알 수 있었다(Fig. 1). 동시에 시행한 섭취후 3시간동안의 소변을 통한 ^{45}Ca 배설량도 수술전후에 차이를 보이지 않았다(Fig. 2).

5. 혼합식이전후의 이온화 칼슘과 칼슘대사에 관련된 호르몬들의 변화양상

수술전후를 비교해 보면 공복시의 가스트린은 감소하였으나 이온화 칼슘, 부갑상선 호르몬 및 칼시토닌은 유의있는 차이를 보이지 않았고, 비타민 D 대사물질인 25-(OH)- D_3 와 1,25-(OH) $_2$ - D_3 도 차이를 보이지 않았다(Table 4).

복합식사와 함께 경구로 칼슘을 투여한후 3시간 동안의 상기한 호르몬들의 변화양상을 수술전후에 비교한 결과, 혈청 가스트린은 수술전에 비하여 수술후 현저히 낮아졌고 식이에 대한 반응도 없어졌으나, 이온화 칼슘, 칼시토닌 및 부갑상선 호르몬은 수술전후에 뚜렷한 차이를 보이지 않았다(Fig. 3).

고 찰

일생동안 골조직은 형성과 재흡수를 동시에 꾸준히 행하는 매우 동적인 상태를 유지하며 형성보다 재흡수의 속도가 빠르면 골질량이 결국 감소하게 되는데, 20대 중반까지는 계속 형성하지만 이후부터는 재흡수가 더 빠르

Table 4. Fasting Levels of Ionized Calcium and Hormones Related to Calcium Metabolism in the Pre- and Post-operative Periods.

	Preoperative period	Postoperative period
Ionized calcium (mg/dl)	4.1 $\pm$ 0.5	4.4 $\pm$ 0.7
Gastrin (pg/ml)	49.00 $\pm$ 42.71	17.52 $\pm$ 11.58*
Parathyroid hormone (pg/ml)	21.64 $\pm$ 5.18	23.94 $\pm$ 5.05
Calcitonin (pg/ml)	45.35 $\pm$ 7.49	47.13 $\pm$ 15.97
25-OH- D_3 (ng/ml)	16.57 $\pm$ 6.39	12.92 $\pm$ 2.6
1.25-(OH) $_2$ - D_3 (pg/ml)	131.7 $\pm$ 66.38	131.57 $\pm$ 24.51

1 Data are expressed as mean $\pm$ SD.

* $p < 0.05$.

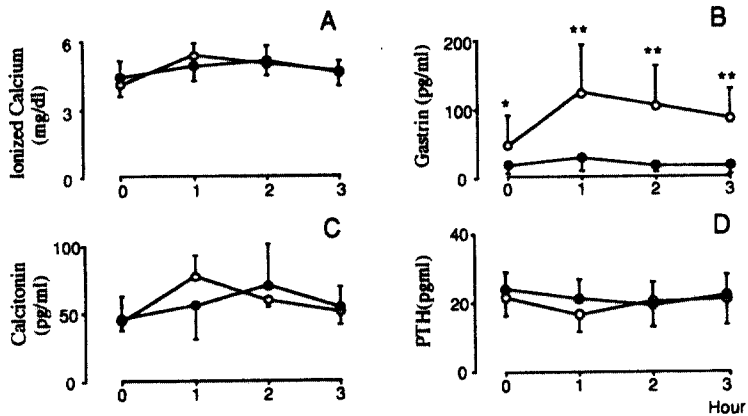


Fig. 3. Changes of ionized calcium (A), gastrin (B), calcitonin (C) and parathyroid hormone (D) by oral calcium load in the preoperative (○—○) and postoperative (●—●) periods. Values are expressed as mean $\pm$ SD.

게 진행되므로, 젊어서 최대한 형성한 골질량이 많으면 많을수록 유리하다. 그러나 생리적으로나 병적인 상태 또는 수술이 골소실을 더 촉진시키는데, 위절제술을 시행받으면 골다공증의 빈도가 높아진다. 최근 내시경적 진단방법의 발달로 조기위암의 진단율이 높아지고 위절제후 환자의 생존기간이 길어짐에 따라 위절제의 장기적인 합병증인 골다공증으로 인한 문제가 중요성을 가지게 되었다. 따라서 본 연구는 위절제가 칼슘대사에 미치는 영향을 알아보기 위하여 가능한 다른 요인에 의한 영향을 배제하고자 50~60대 연령의 남자 환자만을 대상으로 하여 수술전과 수술 30일후에 칼슘흡수와 칼슘대사에 영향을 주는 호르몬들의 변화를 조사하였다.

위절제가 칼슘대사에 미치는 영향은 위산분비가 저하되고 본래의 위가 가지는 저장소 기능을 상실하여 음식이 부적절한 상태로 소화되고 효과적으로 칼슘을 흡수하는 상부소화관을 통한 통과가 보다 더 신속히 진행하여 장관에서 칼슘흡수가 감소하리라 생각되는데, 실제로 부분위절제를 시행받고 평균 7.4년(범위 2~20년)이 경과한 342명의 환자군과 180명의 수술받지 않은 소화성 궤양 환자군을 대상으로 비교연구한 결과에 따르면¹¹⁾ 위절제군의 30%에서 칼슘대사의 장애가 발생하였고, 주된 골병변은 골연화증으로서 25%에서 나타났다고 하며 대변의 지방배설과 여러가지 칼슘대사에 관한 이상소견들(혈청 alkaline phosphatase, 골생검상 osteoid seam width, calcium excretion, skeletal retention of calcium) 사이에 통계학적인 상관관계가 있어서 흡수장

애가 주된 원인적 기전임을 뒷받침하였다.

음식내 대부분의 칼슘은 다른 식이성분들과 복합체를 이루고 있다. 이러한 복합체가 파괴되어 유리된 칼슘이 용해되고 이온화되어야 흡수에 용이하다고 한다³⁾. 또한 위산은 칼슘복합체의 용해도를 높이며⁴⁾, 이 복합체에서 칼슘을 유리시키는 대부분의 소화효소들은 pH에 의존적인데, 식사후 소장의 pH가 근위공장에서 약 6.0, 중간소장이후에서 7.6정도이고⁵⁾ 칼슘은 pH가 6.1이상일 때 침전되는 경향이 있으므로⁶⁾ 주로 십이지장과 근위공장에서 칼슘용해도가 높다. 추가로 소장의 칼슘 결합단백(calcium-binding protein)이 주로 십이지장에서 발견되고 근위공장에 소량 그리고 이보다 원위부에는 전혀 발견되지 않는다⁷⁾. 따라서 산성 pH와 칼슘결합 단백질의 존재로 말미암아 십이지장과 근위공장에서 효율적으로 칼슘흡수가 이루어지는데 본 연구에서도 분할칼슘흡수량을 조사한 결과로 섭취후 1시간째에 흡수된 값이 수술 후에 의외있게 감소하였으므로 위아전절제후 칼슘흡수가 둔화됨을 알 수 있었다. 그러나 흡수에 있어서 더 중요한 것은 장관내에 칼슘이 머무는 시간이다. ⁴⁵Ca를 이용한 연구의 결과를 보면 정상인은 십이지장과 공장 원위부에서 칼슘흡수율이 높긴 하지만 머무는 시간이 짧았던 반면에 회장에서는 칼슘이 머무는 시간이 훨씬 더 길기 때문에 회장에서의 칼슘흡수량이 더 많다고 한다⁸⁾. 역시 본 연구의 결과에서도 식후 3시간 동안의 전체적인 분할칼슘흡수량은 수술전후에 차이가 없었으므로 비록 흡수가 지연되기는 하지만 흡수량이 감소하지 않음을 알

수 있었다. 이밖에도 담즙이 칼슘의 용해도를 증가시키는 효과가 있고⁹⁾, 담즙 자체가 장관으로 칼슘을 배설시키는 중요한 경로이긴 하지만 거의 모두 재흡수되기 때문에 별로 문제가 되지 않는다.

칼슘의 생체이용률과 흡수에 관한 연구의 결과로 성인에 있어서 일일 칼슘섭취 권장량은 800 mg인데 이는 대실험에 근거하여 산출되었다. 즉, 대변으로 소실되는 칼슘량은 장관에서 흡수되지 않은 칼슘량과 하루에 100~130 mg 정도의 내재적 대변 소실량의 합이다. 소변으로 소실되는 양은 하루에 150 mg 정도이고 발한으로 소실되는 양은 하루에 15 mg 정도이다. 따라서 식사에 무관하게 소실되는 강제적인 내재적 소실량은 250~280 mg 정도이다¹⁰⁾. 신체내의 총칼슘량은 주로 칼슘흡수에 의해 조절되고 있는데 벨런스 연구의 결과를 보면 정상흡수량이 식사량의 20~40%로 대부분이 흡수되지 않고 대변으로 배설됨을 알 수 있다. 그래서 추천된 800 mg의 30%가 흡수되어야만 강제적인 내재적 소실량인 250 mg을 보상할 수 있다고 한다¹¹⁾.

본 연구에서는 1일 식단에 칼슘 800 mg과 염분 10 g이 함유되면서 이상체중의 유지를 위한 칼로리가 포함된 식사를 공급하면서 수술전과 수술후에 실제로 섭취된 식사량을 분석한 결과 위아전절제후에 탄수화물, 단백질과 지방의 3대 영양소와 칼로리의 섭취가 현저히 감소하였다. 칼슘섭취량은 영양교육을 통하여 권장하였음에도 불구하고 수술전후에 의의있는 차이를 보였고 각각 평균 650 mg과 500 mg으로 일일권장량에는 미치지 못하였기에 강제적인 내재적 소실량을 보상할 수 없으리라 생각된다. 더우기 본 연구에서는 영양교육을 실시하여 칼슘섭취를 장려하였지만 일반적으로는 이보다 더 낮은 수준의 칼슘을 섭취하리라 생각된다. 많은 양의 칼슘을 섭취하기 위해서는 칼슘이 많이 함유된 식품으로 우유를 비롯한 요구르트, 치즈 등과 같은 유제품의 소비를 늘려야 하는데 참고적으로 우유 200 g에는 칼슘이 250 mg 들어 있다.

칼슘대사의 연구방법으로서 벨런스를 연구하는 것은 정상흡수량이 식사량의 20~40%로 대부분이 흡수되지 않고 대변으로 배설되고 대변을 정확히 모으기가 힘들어 오차가 발생하기 쉬운 단점이 있다. 반면에 칼슘 동위원소를 이용한 연구는 비교적 간편하기 하지만 실질적으로 흡수된 칼슘량을 계산할 수는 없다는 단점이 있다. 또한 이는 식이성 단백질량과 비타민 D 상태 등에 많은 영향

을 받는다. 칼슘흡수의 효율은 식이의 장관내 존재, 체내 칼슘과 비타민 D의 상태 그리고 성장, 고령, 임신과 수유와 같은 생리적 상태에 의해 영향을 받는다. 본 연구에서는 칼슘흡수에 영향을 주는 요인으로 연령과 성별의 차이를 없애기 위해 50~60대 남자 환자만을 대상으로 하였을 뿐만 아니라 호르몬들의 영향도 고려하여 칼시토닌, 부갑상선 호르몬과 비타민 D 대사물질도 함께 분석하였다. 수술전후를 비교해 보면 공복시의 비타민 D 대사물질인 25-OH-D₃와 1,25-(OH)₂-D₃는 차이를 보이지 않았다. 그리고 복합식이와 함께 경구로 칼슘을 투여한후 3시간 동안의 상기한 호르몬들의 변화양상을 수술전후에 비교한 결과로 이온화 칼슘, 칼시토닌 및 부갑상선 호르몬은 수술전후에 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. 따라서 칼슘흡수에 영향을 주는 다른 요인들의 변화는 없었으며 칼슘흡수는 위아전절제후 1시간째 흡수량이 지연되기는 하였지만 전체적으로 볼 때 차이가 없음을 알았다. 3시간 동안의 소변을 통한 배설량도 수술전후에 차이가 없었지만 배설량의 대부분을 차지하는 대변을 통한 배설량을 조사하지는 않았다. 위아전절제후 장관으로부터의 칼슘흡수가 감소하고 이에 대한 보상적인 기전으로 호르몬들의 변화가 동반되리라 생각되었지만 본 연구의 결과로 수술 30일후의 비교적 단기간의 전향적인 연구에서는 칼슘흡수에 차이를 발견할 수 없었다.

실험적으로나 임상적으로 이미 알려진 바와 같이 위절제가 골밀도를 감소시키는 원인이 저하된 생체이용률 때문에 야기되는 칼슘 결핍과 비타민 D 결핍이라면 이것들의 보충공급은 골다공증을 예방할 수도 있을 것이다. 그러나 위절제후의 칼슘대사의 장애는 위절제가 아마도 칼슘흡수장애와 무관하다는 견해로 더욱 이해하기 어렵게 되었다. 따라서 위는 칼슘대사에 있어 장관에서의 칼슘흡수에 관여하는 것 외에 또 다른 기전으로 관여하는 것 같다.

골대사 장애의 또 다른 원인적 요인으로 혼합식이에 대한 칼시토닌의 저하된 분비반응이 위절제후의 환자들을 대상으로 한 연구에서¹²⁾ 제안되었는데 이는 식후의 감소된 가스트린과 직접적으로 연관되어 있다는 것이다. 칼시토닌은 파골세포의 기능을 억제함으로써 골격량을 유지하는 역할을 하는데, 이것이 식사후 칼슘부하, 가스트린 혹은 타 분비자극인자에 반응하여 유리되면서 식후에 파골세포의 골흡수를 억제함으로써 장관으로부터 흡수된 칼슘을 골조직으로 공급하는 역할을 한다. 따

라서 가스트린이 식후의 고칼슘혈증에 맞추어 칼시토닌 분비자극인자로 작용함으로써 증가된 칼시토닌이 뼈에서 파골세포의 골흡수를 억제하여 칼슘의 항상성을 유지한다고 생각되었다. 그러나 본 연구에서는 복합식이와 함께 경구로 칼슘을 투여한후 3시간 동안의 호르몬들의 변화양상을 수술전후에 비교한 결과, 혈청 가스트린은 수술전에 비하여 수술후 현저히 낮아졌고 식이에 대한 반응도 없어졌으나 칼시토닌은 수술전후에 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. 그러므로 가스트린이 칼슘대사에 미치는 영향을 불확실하다고 하겠다.

근래에 동물실험의 경우 쥐에서 gastrin-17은 칼시토닌과 유사하게 저칼슘혈증(hypocalcemia)을 유발하는데, 이 효과는 부갑상선 절제후 칼시토닌이 없어도 나타나나, 위전절제술 또는 fundectomy 후에는 소실되므로, 가스트린에 의한 저칼슘혈증은 칼시토닌에 매개되지 않는다고 하며 위산을 분비하는 부위의 위추출물을 투입하면 다시 나타나므로 위산을 분비하는 부위의 위에서 유리되는 가스트로칼신(gastrocalcin)이라는 어떤 펩타이드에 의한 간접효과라는 주장이 있다¹³⁾. 따라서 위는 칼슘항상성을 유지하는데 있어서 적어도 두가지 점에서 중요함을 알 수 있다. 첫째는 전술한 바와 같이 식이중의 불용성 복합체로부터 칼슘을 유리시켜서 소장에서 칼슘흡수를 촉진시키는 작용과 식후에 분비되는 가스트린이 음식섭취에 대한 반응으로 분비되는데 이때 가스트로칼신(gastrocalcin)이라는 펩타이드 호르몬을 위에서 분비시키는 작용이 있어 이를 통해서 칼슘이 골조직으로 들어갈 수 있도록 하는 작용이다¹⁴⁾. 동물실험에서 밝혀진 새로운 위 펩타이드 호르몬(gastrocalcin)에 대한 연구가 사람에서는 아직 이루어지지 않았지만, 소위 가스트로칼신이란 물질이 위산을 분비하는 부위에서 유리되는 것이라면 위는 칼슘대사에 있어 호르몬을 분비하는 장기로서 이해되어야 한다.

이런 가정으로 본다면 위절제술의 유형에 따라 칼슘대사에 다른 영향을 미칠 수 있는데 이는 칼슘 밸런스를 조사하고 그리고 가스트린 결핍상태에서의 칼슘대사와 관련된 호르몬들의 변화양상을 알아봄으로써 파악할 수 있다. 칼슘은 위산에 의해 흡수가 용이하게 되는데 위전절제술은 위산분비를 불가능하게 하므로 장관의 칼슘흡수에 있어서 위아전절제술보다 불리하리라 생각된다. 또한 위전절제술은 가스트린은 분비하는 위전정부 뿐만 아니라 가스트로칼신을 분비하는 곳으로 생각되는 위저부

도 함께 절제하기 때문에 가스트린에 의한 칼시토닌의 분비촉진효과와 부재뿐만 아니라 가스트로칼신도 생성되지 않아서 흡수된 칼슘의 골조직내로의 섭취를 저하시키리라 생각된다. 반면에 위아전절제술후에는 비록 가스트린이 감소하지만 가스트로칼신을 분비하는 위저부가 남게되므로 가스트로칼신이 가스트린에만 의하지 않고 다른 기전으로도 분비될 수 있으면 가스트로칼신의 칼슘대사에 대한 작용을 보존하게 된다. 그러므로 위전절제술은 위아전절제술보다 칼슘흡수 뿐만 아니라 식후의 칼슘이 골조직으로 이용되는데 있어서 더욱 불리하리라 예상된다. 따라서 위절제가 필요한 경우에 가급적 전체보다는 위산을 분비하는 부위를 보존해 주는 위아전절제술이 골대사질환을 예방하는데 더욱 유리할 것이다.

본 연구의 결과 위아전절제후 현저히 감소한 식후 가스트린의 반응이 칼시토닌의 반응에 변화를 초래하지 못하고 이온화 칼슘의 농도가 거의 일정하게 유지됨을 보여 가스트린의 칼슘대사에 대한 영향이 미약하다는 것을 알 수 있었다. 일부 동물실험에서 주장되어온 가스트로칼신이 사람에서도 존재한다면 위저부를 보존하는 위아전절제술은 칼슘 밸런스의 불균형을 극복할 수 있으리라 유추되는데 본 연구에서처럼 위아전절제후에도 칼슘의 항상성이 유지되는 중요한 기전이 아닌가 생각된다. 그러나 가스트로칼신의 개념은 일부 동물에서는 인정되고 있지만 사람에서는 아직 존재가 실증된 보고가 없다. 본 연구를 통하여 간접적으로 가스트로칼신의 존재의 가능성이 제기된다면 더 나아가 위전절제후에 위저부 조직을 얻고 동물실험을 통해 가스트로칼신의 존재를 확인할 수도 있을 것이다.

결론적으로 위아전절제 전후에 있어서 칼슘흡수에 대한 연구의 결과는 수술후에 칼슘흡수가 약간 지연되는 경향은 있으나 흡수되는 정도는 차이가 없었다. 이때 흡수에 영향을 미칠 수 있는 인자들도 분석하였지만 칼시토닌, 부갑상선 호르몬과 비타민 D 대사물질 등의 차이를 발견할 수 없었다. 그러나 수술전후의 칼슘섭취가 강제적인 내재적 소실을 극복할 정도에 미치지 못하였으므로 불충분한 칼슘섭취가 골다공증의 원인적 인자로 작용하리라 생각된다. 앞으로 보다 장기적인 전향적 연구가 필요한데 칼슘과 비타민 D의 보충공급을 통한 예방적 시도도 장기적으로 연구할 가치가 있으며 또한 위아전절제와 위전절제와의 비교연구를 함으로써 위절제가 칼슘대사에 미치는 영향을 규명하는데 필요하리라 본다.

요 약

목적 : 위절제술후 후기합병증으로 대사성 골질환이 발생할 수 있는데 주원인으로는 첫째 칼슘과 비타민 D의 장관을 통한 흡수가 감소하고, 둘째 가스트린의 결핍으로 야기되는 식후 칼시토닌의 저하된 분비반응으로 장관에서 흡수된 칼슘이 골조직으로 원활하게 공급되지 못함에 따라 골밀도가 감소하게 된다고 요약할 수 있다. 근래에 우리나라에서 위암환자의 위절제술후 장기생존예가 증가함에 따라 위절제와 연관된 골질환이 증가하리라 생각되지만 이에 대한 연구가 거의 없는 실정이라서 저자들은 위절제술이 칼슘대사에 미치는 영향을 연구하기 위하여 수술전과 수술 30일후에 칼슘대사의 변화를 조사하였다.

방법 : 저자들은 위암으로 진단되고 병기판정의 결과 위아전절제술이 가능하다고 판단된 50대와 60대의 남자 환자 7명을 대상으로 수술전과 수술 30일후에 각각 장관을 통한 칼슘흡수, 소변을 통한 칼슘배설, 혈청 25-OH-D₃과 1,25-(OH)₂-D₃, 그리고 혈청 이온화 칼슘과 칼슘대사에 연관된 호르몬인 가스트린, 칼시토닌과 부갑상선 호르몬의 식사후 변화양상을 조사하였다.

결과 :

1) 대상자의 평균연령은 62.1±4.8세, 평균신장은 168±5 cm, 수술전 평균체중은 57±5 kg이었고, 수술후 30일간의 평균체중감소는 5 kg이었다.

2) 수술후의 칼슘섭취량은 수술전 (652±203 mg/d)과 비교할 때 24% 감소하였고 열량, 탄수화물, 단백질과 지방의 섭취량은 40~50% 감소하였다.

3) 골대사에 관련된 혈청 생화학적 검사 및 24시간 소변검사상 크레아티닌에 대한 칼슘과 인의 배설비는 수술전후에 차이가 없었다.

4) ⁴⁵Ca를 이용한 분할칼슘흡수검사 결과를 보면, 혈청 ⁴⁵Ca치는 수술전에는 섭취후 1시간째에 최고치 (2.06±0.45%)를 보이고 이후 점차 감소하는 양상을 보였으나, 수술후에는 섭취후 2시간째에 비슷한 최고치를 보여 흡수가 지연되는 양상을 보였다. 그러나 섭취후 3시간 동안의 분할칼슘흡수량은 수술전후에 비슷하였다. 동시에 시행한 섭취후 3시간 동안의 소변을 통한 ⁴⁵Ca 배설량도 수술전후에 차이를 보이지 않았다.

5) 혈청 25-OH-D₃와 1,25-(OH)₂-D₃의 농도는 수술

전후에 비슷하였다 (16.57±6.39 vs. 12.92±2.6 ng/ml, 131.7±66.38 vs. 131.57±24.51 pg/ml).

6) 수술전후를 비교하면, 공복시의 가스트린 (49.00±42.71 vs. 17.52±11.58 pg/ml)은 감소하였으나, 이온화 칼슘 (4.1±0.5 vs. 4.4±0.7 mg/dl), 부갑상선 호르몬 (21.64±5.18 vs. 23.94±5.05 pg/ml) 및 칼시토닌 (45.35±7.49 vs. 47.13±15.97 pg/ml)은 유의있는 차이를 보이지 않았고, 복합식사와 함께 경구로 칼슘을 투여한후 3시간 동안에 상기 호르몬들의 변화양상을 수술전후에 비교한 결과, 혈청 가스트린은 수술전에 비하여 수술후 현저히 낮아졌고 식이에 대한 반응도 없어졌으나, 이온화 칼슘, 칼시토닌 및 부갑상선 호르몬은 수술전후에 뚜렷한 차이를 보이지 않았다.

결론 : 위아전절제 30일후 장관을 통한 칼슘흡수는 지연된 양상을 보이나 전체적인 흡수량은 수술전후에 비슷하였고, 소변을 통한 칼슘배설도 차이가 없었으며 혈청 25-OH-D₃와 1,25-(OH)₂-D₃의 농도도 비슷하였다. 가스트린은 수술전에 비하여 수술후 현저히 낮아졌으나, 이온화 칼슘, 칼시토닌 및 부갑상선 호르몬은 수술전후에 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. 칼슘섭취는 칼슘섭취를 장려하였음에도 불구하고 부족하였으므로 위아전절제 30일후에는 불충분한 칼슘섭취가 칼슘불균형을 초래한다고 생각되는데 앞으로 더 장기적인 전향적 연구 및 위전절제와 위아전절제 환자군의 비교연구가 필요하다고 생각된다.

감사의 글

본 논문이 완성될 수 있도록 많은 도움을 주신 본원 중앙연구실 천민석 선생님과 영양과 김정남 선생님께 깊은 감사를 드린다.

— Abstract —

**Calcium Metabolism after Gastrectomy
in Patients with Stomach Carcinoma**

—A Short-term Prospective Study—

Young Sik Lee, M.D., Won Ho Kim, M.D.,
Hyun Seung Shin, M.D., Jin Kyung Kang, M.D.
and In Suh Park, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Yonsei University, Seoul, Korea*

Choong Bai Kim, M.D.

Department of General Surgery

Objectives: Metabolic bone disease may occur as a late complication of gastrectomy. The main causes are decreased absorption of dietary calcium and vitamin D in the gastrointestinal tract and disturbances in calcium uptake of bone related to lower level of gastrin which are supposed to stimulate postprandial secretion of calcitonin. We tried a short-term prospective study to identify the early metabolic effects of gastrectomy including calcium absorption and changes of hormones related to calcium metabolism.

Methods: We studied fractional calcium absorption, urinary calcium excretion and serum levels of 25-OH-D₃ and 1,25-(OH)₂-D₃, as well as changes in postprandial patterns of ionized calcium, gastrin, calcitonin and parathyroid hormone between the pre- and 30 days post-operative periods after subtotal gastrectomy in 7 male patients with stomach carcinoma.

Results:

1) The mean age of subjects was 62.1 ± 4.8 years, the mean height was 168 ± 5 cm, the preoperative mean weight was 57 ± 5 kg, and the mean loss of weight was 5 kg.

2) Daily calcium intake in the postoperative period was decreased by 24% compared to the preoperative period (652 ± 203 mg/d) and intakes of calorie, carbohydrate, protein and fat were also decreased by 40 ~ 50%.

3) Serum biochemical tests related to calcium metabolism and the ratios of calcium and phosphorus to creatinine in 24-hour urine were not different between two periods.

4) Fractional calcium absorption test using ⁴⁵Ca showed delayed peak serum level at 2 hour in the postoperative period while at 1 hour in the preoperative period. However, areas under the curve for 3 hours were similar between two periods (4.73% vs. 4.43%). At the same time, urinary excretions of ⁴⁵Ca for 3 hours were also not different.

5) Serum levels of 25-OH-D₃ (16.57 ± 6.39 vs. 12.92 ± 2.6 ng/ml) and 1,25-(OH)₂-D₃ (131.7 ± 66.38 vs. 131.57 ± 24.51 pg/ml) were similar.

6) The preprandial level of gastrin (49.00 ± 42.71 vs. 17.52 ± 11.58 pg/ml) was decreased but those of ionized calcium (4.1 ± 0.5 vs. 4.4 ± 0.7 mg/dl), calcitonin (45.35 ± 7.49 vs. 47.13 ± 15.97 pg/ml) and parathyroid hormone (21.64 ± 5.18 vs. 23.94 ± 5.05 pg/ml) were not changed after gastrectomy. The postprandial changing patterns of ionized calcium, calcitonin and parathyroid hormone were also not different except for absent response of gastrin.

Conclusion: Fractional calcium absorption and serum levels of 25-OH-D₃ and 1,25-(OH)₂-D₃ were similar and postprandial patterns of ionized calcium, calcitonin and parathyroid hormone were not changed although gastrin was deficient. Calcium intake was decreased in spite of encouraged high calcium diet and so it may be concluded that calcium balance is not maintained due to inadequate oral calcium intake rather than poor calcium absorption in 30 days after subtotal gastrectomy. We need long-term follow-up study and also comparative study between total and subtotal gastrectomy to clarify the effects of gastrectomy on calcium metabolism.

Key Words: Gastrectomy, Calcium absorption, Gastrin, Calcitonin, Vitamin D

REFERENCES

- 1) Eddy RL: *Metabolic bone disease after gastrectomy.* *Am J Med* 50:442, 1971
- 2) Alhava EM, Aukee S, Karjalainen P, Kettunen K, Juuti M: *The influence of calcium and calcium vitamin D₂ treatment on bone mineral after partial gastrectomy.* *Scand J Gastroenterol* 10:689, 1975
- 3) Schachter D, Dowdle E, Schenker H: *Active transport of calcium by the small intestine of the rat.* *Am J Physiol* 198:263, 1960
- 4) Mahoney AW, Holbrook RS, Hendricks DG: *Effects*

- of calcium solubility on absorption by rats with induced achloridia. *Nutr Metab* 18:310, 1975
- 5) Fordtran JS, Locklear TW: Ionic constituents and osmolarity of gastric and small-intestinal fluids after eating. *Am J Dig Dis* 11:503, 1966
- 6) Albright F, Reifenshtein EC: *The parathyroid glands and metabolic bone disease*. Baltimore: Williams & Wilkins Co, 1948
- 7) Gleason WA Jr, Grimme NL, Avioli LV, Alpers DH: Intestinal calcium binding protein in uremia. *Calcif Tiss Intl* 27:205, 1979
- 8) Birge SJ, Peck WA, Berman M, Whedon GP: Study of calcium absorption in man. A kinetic analysis and physiologic model. *J Clin Invest* 48:1705, 1969
- 9) Wills MR: Intestinal absorption of calcium. *Lancet* 1:820, 1973
- 10) Nordin BEC, Horsman A, Marshall DH, Simpson M, Waterhouse GM: Calcium requirement and calcium therapy. *Clin Orthop Rel Res* 140:216, 1979
- 11) Allen LH: Calcium bioavailability and absorption: a review. *Am J Clin Nutr* 35:783, 1982
- 12) Filipponi P, Gregorio F, Cristallini S, Mannarelli C, Blass A, Scarponi AM, Vespasiani G: Partial gastrectomy and mineral metabolism: effects on gastrin-calcitonin release. *Bone Miner* 11:199, 1990
- 13) Persson P, Hakanson R, Alexon J, Sundler F: Gastrin releases a blood calcium-lowering peptide from the acid-producing part of the rat stomach. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:2834, 1989
- 14) Persson P, Gagnemo-Persson R, Chen D, Alexon J, Nylander AG, Jognell O, Hakanson R: Gastrectomy causes bone loss in the rat: Is lack of gastric acid responsible? *Scand J Gastroenterol* 28:301, 1993
-