

단장증후군환자에서 Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) 작용제의 사용

*이화여자대학교 의학전문대학원, †연세대학교 의과대학 외과학교실

류지아* · 장지영† · 심홍진† · 김형원† · 이재길†

Experience of the Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Agonist for the Treatment of Short Bowel Syndrome

Jia Ryu, M.S.*, Jiyoung Jang, M.D.†, Hongjin Shim, M.D.†, Huyngwon Kim, M.D.†, Jae Gil Lee, M.D., Ph.D.†

*Ewha Womans University School of Medicine,

†Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

책임저자: 이재길
서울시 서대문구 연세로 50,
120-752, 연세대학교 의과대학
외과학교실
Tel: 02-2228-2127
Fax: 02-313-8289
E-mail: jakii@yuhs.ac

광범위한 장절제술이 시행된 환자에서는 단장증후군이 발생할 수 있다. 단장증후군은 수술 후 외과적 질환에서 회복하였다 하더라도 이에 따른 합병증과 식습관의 변화, 영양분의 흡수 장애 등으로 삶의 질을 낮추는 등 또 다른 문제점이 되고 있다. 본 증례는 상장간막 혈전증으로 소장의 대량절제술 후에 생긴 단장증후군으로 실험적으로 GLP-1 작용제를 사용한 경험이다. 본 증례를 통해 단장증후군환자에서 지속적인 설사를 조절하기 위한 GLP-1 작용제의 효과에 대해 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다. (J Surg Crit Care 2012;2:11-13)

Key Words: 단장증후군, GLP-1 작용제, 설사

서론

외과 환자에서 광범위한 장 절제를 시행하는 경우에 단장증후군이 발생할 수 있으며, 이에 따른 수술 후 영양 결핍, 체중감소 및 잦은 설사 등으로 환자의 삶의 질이 저하되게 된다. 이중에서 잦은 설사는 환자의 불편감을 심하게 하는 것으로, 이를 조절하여 영양분과 수분의 흡수를 촉진하고 영양결핍을 해결하기 위해 여러 약제들이 개발되어 사용되고 있다. 최근에는 GLP-2 작용제가 단장증후군 환자에서 긍정적인 효과를 보이면서, 단장증후군의 치료에 GLP-2의 사용은 권고되고 있다. 그러나 국내에서 GLP-2 작용제는 사용하지 않고 있지만, 당뇨병환자에서 사용하는 GLP-1 작용제가 단장증후군 환자에서 도움이 된다는 보고가 있어 이를 바탕으로 GLP-1을 사용한 경험에 대해 보고하고자 한다.

증례

고혈압 외에 특이 과거력이 없는 44세 남자가 일주일전부터 시작된 복통으로 응급실을 내원하였다. 복부를 쥐어짜는 듯한 통증이 진통제에도 효과가 없을 정도로 심하게 지속되었다. 혈압은 171/99 mmHg, 호흡수는 22회/분이었다. 복부진찰시 전반적으로 부드러웠으나 팽창되어 있었고, 배꼽 주변으로 약간의 압통은 있었으나 반발통은 없었다. 백혈구 수는 16,320/mm³, 혈색소 13.7 g/dl, 적혈구용적 40.6%, 혈소판 140,000/mm³이었다. 혈액 응고검사서 PT-INR은 1.29였으며, 그외 검사상 소견은 정상이었다. 복부 전산단층촬영에서 상장간막동맥내에 혈전색전증을 동반한 장허혈이 관찰되었으며(Fig. 1), 상장간막동맥조영술에서 우결장동맥과 근위부 공장동맥을 제외한 다른 부위의 혈류가 관찰되지 않았다(Fig. 2). 회복하였을 때 소장 대부분이 허혈 손상과

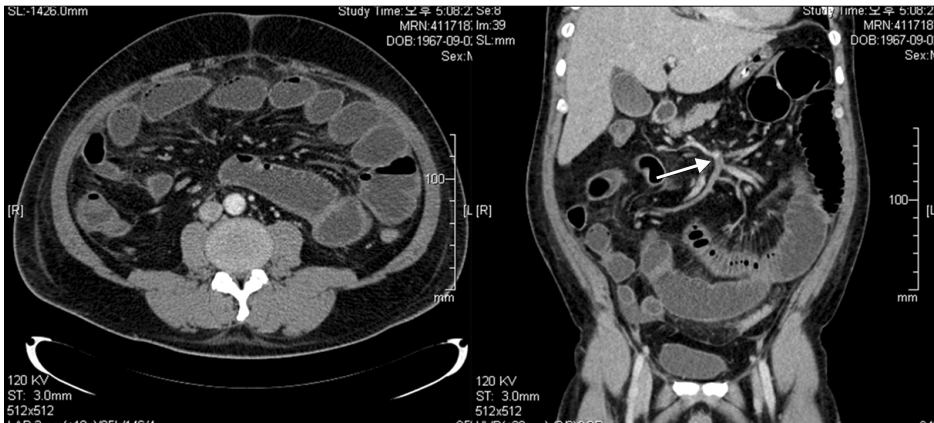


Fig. 1. Abdominal computed tomography shows small bowel ischemic change with intestinal obstruction, caused by SMA thrombus occlusion.



Fig. 2. Occlusion of SMA at proximal level and no perfusion to the ileocecal and ileal artery.

경색이 동반되어 있었으며(Fig. 3A), 소장간막정맥은 혈전으로 인해 완전 차단되어 있었다(Fig. 3B). Treitz 인대 하방 50 cm에서 회맹관 상방 50 cm 지점까지 소장을 절제하였으며, 남아있는 소장의 허혈성 변화가 동반되어 있어 임시 봉합 하였으며, 1일 후 재수술 시행하였다. 회맹관 상방의 회장 말단부도 경색이 진행되어 절제한 후 공장-상행결장 단-측 문합을 시행하였다. 환자는 수술 후 중환자실에서 안정화 되었으며, 6일째 일반병실로 전동하였다. 경구 섭취 시작 후 단장증후군으로 인해 하루 10회 이상의 설사와 지속적인 체중감소가 동반되었다. 설사를 조절하기 위해 지사제(BTK 및 loperamide)로 조절되는 양상을 보였으나 점심 식사 후에는 설사가 악화되었다. 이후 외래 경과 관찰 중에 GLP-1 작용제(Byetta®, Sanofi-Aventis)에 대한 정보를 듣고 환자 동의 하여 5 μ g으로 시작하여 10 μ g까지 증량하였다. 상기 약제의 사용 후 오전과 저녁 시간의 설사는 조절되는 양상이었으나, 환자의 불규칙한 식사, 고지방식 및 순응도 부족으로

점심 식사 후의 설사는 지속적으로 진행되었다. 약제의 사용 적응증과 보험상의 한계로 3개월 투여 후 중단 하였으나, GLP-1 작용제도 단장증후군 환자에서 설사를 조절할 수 있는 약제로써 가능성이 있을 것으로 보인다.

고찰

단장증후군의 근원적인 치료는 소장이식을 시행하거나, 식이 요법과 더불어 정맥 영양 공급을 시행하여 영양을 지원하는 것이다. 또한 소장이식 이외에 여러가지 수술 방법이 단장증후군의 치료에 이용되고 있으며, 소장의 표면적을 넓혀 영양분의 흡수를 증가시키는 방법으로 STEP (Serosal Transverse Enteroplasty procedure)이나 Bianchi 술식 등이 도움을 주기도 한다.¹ 소장을 대량절제하게 되면 감소된 흡수면적을 보상하기 위한 적응과정이 초기 1, 2년간 진행되면서, 구조와 운동성 및 기능이 변하게 된다.² 장세포(crypt cell)의 증식, 용모의 길이증가, 상피표면의 미세융모의 증가 등이 특징적으로 일어나고, 근육층의 길이와 두께가 증가하게 된다. 그리고 운동성에 있어서도 첫 몇 주에 저하된 장 운동에 적응이 일어나 장 통과 시간의 증가를 가져오게 된다고 보고하고 있다.^{2,3} 이렇게 짧아진 소장의 적응기전에도 불구하고 대부분의 환자는 잦은 설사로 인한 수분 및 영양분의 흡수장애를 호소하게 된다. 따라서 이런 증상을 완화시키기 위해 여러 약물요법이 사용되고 있다. 위산의 과분비를 억제하기 위해 H₂차단제나 양성자펌프억제제 등이 사용되며, 말단 회장이 100 cm 이하로 절제된 경우에는 수용성 담즙에 의한 설사 억제를 위해 콜레스티라민이 사용될 수 있다.⁴ 그리고 소마토스타틴 유사체인 옥트레오타이드 등이 임상적으로 사용되고 있다. 또한 장운동을 억제하거나, 대장이 남아있는 경우에는 점막하층의 Myenteric 신경총에 작용하여 장운동을 억제하는 로페라마이드나 코데인

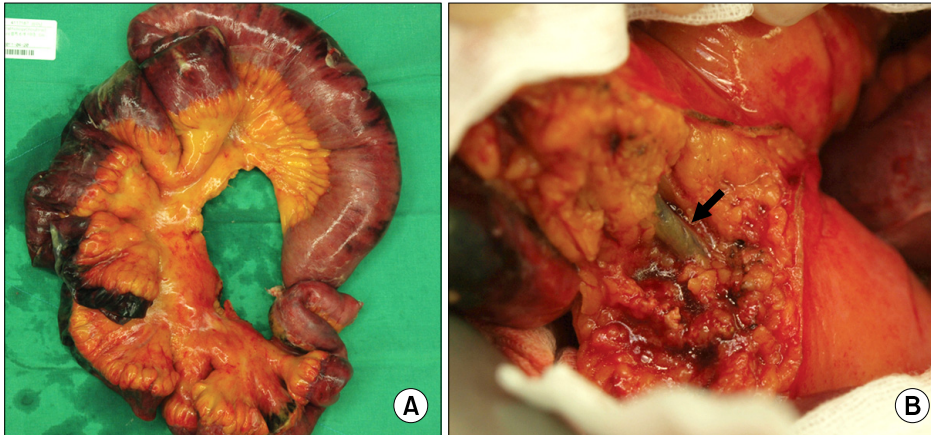


Fig. 3. Findings of operative field. (A) Resected segment of small bowel. It showed the massive infarcted segment with surrounding ischemic segment. (B) showed the thrombotic superior mesenteric vein (arrow).

같은 약을 사용하기도 한다. 그러나 대부분의 환자에서는 약으로 는 잘 조절되지 않는 경우가 흔히 발생하게 된다.

GLP-1 (Glucagon-like peptide-1)은 회장의 L세포에서 생성되어 근위부 장 통과를 억제하는 것으로 알려져 있으며, 특히 위배출 (gastric emptying)을 강하게 억제하는 작용을 한다.⁵ 그러나 회장의 대량 절제로 인해 그 생성이 감소하게 되면 위배출시간과 장통과시간이 짧아지면서 설사를 유발할 수 있게 된다. 본 증례에서 사용한 Byetta[®]는 GLP-1 작용제로 원래 2형 당뇨병치료제로 승인되었는데, 췌장에서 인슐린의 분비를 증가시키고 위 배출을 느리게 하여 혈당을 낮추게 된다. 이와 함께 글루카곤의 분비를 감소시키고 식욕을 억제시키는 작용도 있다. Kunkel 등의 연구에서는 단장증후군이 있는 5명의 환자에서 GLP-1 작용제를 사용하여, 설사 횟수 및 경정맥 영양공급을 성공적으로 중단 할 수 있었다고 보고하였다.⁶

현재 단장증후군의 새로운 치료제로 GLP-2의 사용이 권고되고 있으나, 국내에서는 사용이 불가능하며, 비슷한 작용을 하는 GLP-1도 새로운 치료제로 가능성은 있을 것으로 생각되지만 향후 지속적인 연구가 필요하다.

결론

단장증후군에서 GLP-1 작용제의 효과는 증례보고 정도로 발

표되고 있으나, 국내에서는 사용 가능한 약제로서 임상적으로 적용이 가능할 것으로 보인다. 그러나 이에 대한 추가적인 임상 연구가 있어야 할 것이다.

참고문헌

1. Bianchi A. Longitudinal intestinal lengthening and tailoring: results in 20 children. J R Soc Med 1997;90:429-32.
2. Schmidt T, Pfeiffer A, Hackelsberger N, Widmer R, Meisel C, Kaess H. Effect of intestinal resection on human small bowel motility. Gut 1996;38:859-63.
3. Wilmore DW, Byrne TA, Persinger RL. Short bowel syndrome: new therapeutic approaches. Curr Probl Surg 1997; 34:389-444.
4. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 1. Am J Gastroenterol 2004;99:1386-95.
5. Little KH, Schiller LR, Bilhartz LE, Fordtran JS. Treatment of severe steatorrhea with ox bile in an ileectomy patient with residual colon. Dig Dis Sci 1992;37:929-33.
6. Kunkel D, Basseri B, Low K, Lezcano S, Soffer EE, Conklin JL, et al. Efficacy of the glucagon-like peptide-1 agonist exenatide in the treatment of short bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil 2011;23:739-e328.