한국췌장외과연구회 연구계획서 작성 방법

**1. 연구계획 요약**

|  |  |
| --- | --- |
| 연구과제명 | (국문) 췌십이지장절제술과 원위부췌장절제술 후 발생한 당뇨의 기전의 비교에 관한 연구 |
| (영문) A comparative study on the mechanism of development of postoperative diabetes mellitus after pancreatectomy (pancreatoduodenectomy vs distal pancreatectomy) |
| 연구목적 및 필요성 | 췌장 실질의 소실이 발생하는 췌장절제술이지만, 수술 종류별로 당뇨 발생률이 다름. 이에 따라 수술 종류별로 당뇨의 기전이 다를 수 있어, 정확한 기전의 규명 및 비교에 관한 연구가 필요함.  |
| 연구방법 | 췌장절제술 전/후의 Blood test 결과를 전향적으로 수집하여 연구기간 종료 후 통계 분석을 함. |
| 연구내용 | Endocrine function test (공복시 혈당, 인슐린, C-peptide 농도, HbA1c, 75g OGTT 후 30분, 60분, 120분의 혈중 혈당 농도 및 30분 후 인슐린, C-peptide 농도) 을 통해 수술 전 당뇨가 없는 환자 (내당능장애 포함)만을 대상으로 연구에 참여시킴.수술 전 진단으로, 췌장낭성종양, 췌장암을 제외한 팽대부주위종양 (원위부담도암, 십이지장암, AoV 암) 을 대상으로 하며, 수술 중 관찰된 severe pancreatitis, firm and hard pancreas 는 연구에서 제외함.Endocrine function test 에 해당하는 항목을 측정하여 수술 전/후 HOMA-IR, HOMA-beta, Insulinogenic index 등의 당조절평가 및 췌장세포기능평가를 위한 지표를 계산, 비교하고, 소화기관에서 발생하는 혈중 GLP-1, GIP 농도 측정 및 그 변화를 관찰하여, 수술 종류에 따른 당뇨 발생의 위험인자를 규명하고, 환자 몸의 수술 전/후 변화 및 당뇨 발생의 기전 차이를 연구함. |
| 기대효과 및활용방안 | 당뇨 발생 기전에 따라 수술 후 당뇨 관리 및 치료가 달라져서 효과적인 당뇨 관리를 가능하게 하고, 당뇨 발생 위험인자를 가진 환자에서 좀 더 적극적인 당뇨 관리를 시행하여 수술 후 환자의 삶의 질을 개선시킬 수 있음.췌장절제술 후 일괄적으로 시행하던 내분비기능 평가를, 수술 종류에 맞춘 평가로 바꿔서 효율적인 자원 이용을 할 수 있고, 표준화된 평가 프로토콜을 수립하여 추후 다른 후속 연구에도 체계화된 자료를 이용한 후향적 연구를 가능하게 하며, 전향적 연구 계획 수립에도 도움이 되게 함. |
| 연구기간 | 2020년 12월 14일 – 2021년 12월 13일 |
|  |  |

**2. 국내외 연구동향**

췌장절제술은 췌장 실질의 소실을 야기하는 수술로, 췌장 실질 부피의 감소에 따른 췌장의 외분비 및 내분비 기능이 감소할 수 밖에 없는 결과를 야기함. 그리하여, 최대한 췌장의 실질을 보존하려는 수술 (Parenchymal-preserving resection) 을 일부 양성 종양에서 시행하고 있으나, 악성 종양의 경우 종양학적 R0 resection 상태를 얻기 위해 췌장 기능의 감소를 감수하더라도 많은 부피를 희생할 수 밖에 없고, 이로 인하여 환자의 삶의 질은 떨어질 수 밖에 없음. 하지만, 췌장 병변의 발견이 증가하고 췌장절제술 빈도가 올라가면서 수술 성적도 좋아져서 장기간 환자의 삶의 질에 대해 관심이 증가하고 이로 인한 연구가 활발해지고 있음.

췌장절제술 후 발생하는 새로운 당뇨 (New onset diabetes mellitus, NODM) 는 type 3c DM 으로 분류되고 있음. 세계적으로 많이 시행되는 췌장절제술은 췌십이지장절제술 (Pancreatoduodenectomy, PD) 와 원위부췌장절제술 (Distal pancreatectomy) 을 들 수 있는데, NODM 의 발생률은 PD 의 경우 약 16-20%, DP의 경우 20-40% 정도 보고되고 있음. 이러한 차이는 수술 전/후 췌장 부피의 감소의 차이, 췌장 내 베타세포 분포의 이질성, 수술 후 재건 방식 등의 다양한 원인이 있을 수 있음. 특히 DP 의 경우, 췌장 내 베타세포가 췌장의 머리 부분보다는 꼬리 부분에 많이 분포하고 있기 때문에 같은 부피를 절제한다고 하더라도 더 많은 수의 베타 세포의 소실을 야기할 수 있고, 종양이 췌장 몸통에 있는 경우 전체 부피의 약 70% 까지도 췌장 절제를 할 수 있어, 비교적 일정한 췌장 부피의 손실을 야기하는 PD 에 비해 NODM 의 발생률이 상승할 수 있음.



**그림1. 췌장절제술 종류별 새로운 당뇨 (New onset DM) 발생률**

하지만 수술 전 내분비기능이 떨어져 있었던 일부 환자에서, 췌장절제술을 받은 후 내분비기능의 상승이 보고되었는데, PD 의 경우 40.4%, DP 의 경우 12.9% 를 보고한 연구도 있었음. 췌장 실질의 소실만 야기되는 DP 와 달리, Gastric bypass 와 비슷한 구조의 재건 방법, 음식의 소화, 흡수에 관여한 십이지장 및 공장의 제거에 따른 몸무게 감소 등의 Metabolic effect 가 있는 PD 수술의 효과를 고려할 때, 내분비기능의 변화가 꼭 췌장 실질의 변화 뿐만 아니라 다른 기전이 관여한다는 것을 시사함. 또한 췌장의 실질이 감소하였는데도 내분비기능의 변화가 없거나 호전되는 DP 받은 환자를 봤을 때도, 췌장절제술 후 NODM 에 관여하는 인자 및 호전시키는 인자가 있을 것으로 가설을 세울 수 있음.



**그림2. 췌장절제술 종류별 당뇨 호전 비율 및 발생율**

Incretin 은 소화기관에서 분비되는 호르몬으로, 경구 당 섭취로만 혈중 농도가 변화하는 호르몬인데, 대표적인 두가지로 Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) 은 십이지장 내 K cell 에서, Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 은 소장 전체의 L cell 에서 분비된다고 알려져 있음. 음식 섭취 후 GIP 및 GLP-1 의 혈중 농도가 올라가면 췌장의 베타 세포를 자극하여 인슐린 농도를 증가시키는 역할을 함.



**그림3. 경구 및 정맥으로 당 부하 검사 후 혈중 GIP 및 GLP-1 의 농도 변화**

한 연구에서는 PD 받은 20명, DP 받은 14명의 환자를 대상으로 Glucose metabolism 을 측정하는 지표 중 인슐린 저항성을 나타내는 HOMA-IR, 인슐린 분비 기능을 평가하는 120분간 인슐린 량 (AUCins), 그리고 경구 당 투여에 농도 변화를 보이는 Incretin 호르몬 (GLP-1, GIP) 의 혈중 농도를 수술 전, 수술 후 1개월 째 조사하여 그 변화를 관찰하였는데, HOMA-IR scale 의 경우 PD 환자에서는 수술 후 1개월 째 유의미하게 감소, DP 환자에서는 변화가 없었고, GIP 호르몬의 농도는 PD 환자에서 수술 후 1개월 째 유의미하게 감소, DP 환자에서는 변화가 없었으며, GLP-1 호르몬의 농도는 PD 환자에서 수술 후 변화가 없었으나, DP 환자에서는 유의미한 증가 소견을 보였음. 이는 췌장절제술 후 내분비기능의 변화가 단순히 췌장 실질 감소에 따른 베타 세포의 소실 뿐만 아니라, 인슐린 저항성, 체내 호르몬 변화와 관련된 복합적인 기전이 작용하고 있으며, 수술 종류별로도 다른 변화가 발생한다는 점을 시사함.



**그림4. PD 와 DP 후 인슐린 저항성 (HOMA-IR) 지표와 120분간 인슐린 량 (AUCins) 비교.**



**그림5. PD 와 DP 후 GLP-1 과 GIP 의 혈중 농도 변화**

하지만 이전에 있었던 연구들은 대부분 후향적으로 수집한 데이터를 대상으로 시행하였고, 비교적 짧은 기간의 경과 관찰 기간을 가졌으며, 당뇨 여부의 혼재, 만성 췌장염 여부의 혼재되어 있는 이질적인 환자를 대상으로 하였고, 분석된 환자의 수가 적은 한계가 있었음. 또한, 췌장절제술 후 Incretin 의 농도를 측정하는 연구는 많지 않은데, 아직 상용화된 진단 방법이 존재하지 않아 Enzyme immunoassay 를 이용한 실험적 방법으로만 농도를 측정할 수 있음.

**3. 연구목적 및 계획**

1) 연구의 목적

- 대표적으로 시행되는 PD 및 DP 를 시행한 환자에서, 내분비기능의 변화, 변화를 일으키는 기전 및 내분비기능 저하에 관여하는 인자를 규명함.

- 다른 기전으로 발생한 수술 후 당뇨 환자에 대해, 기전에 맞춘 효율적인 경과 관찰 프로토콜 및 당뇨 치료 체계를 확립하고자 함.

2) 연구 계획

- 수술 전, 수술 후 6개월 째 췌장의 내분비기능을 평가하는 여러 지표를 조사하고, 영양에 관련된 지표 (몸무게, BMI, albumin, total protein, triglyceride) 의 변화도 동일 시기에 같이 조사함.

- 동일한 시기에 Incretin 호르몬 농도를 측정하고 변화를 조사함.

- 수술하면서 얻은 조직으로 췌장의 베타세포의 분율을 조직학적 관점에서 조사함.

**4. 연구방법**

1) 선정 기준

- 수술 전 검사에서 당뇨 소견이 없는 환자. 당뇨의 기준은 American Diabetes Association (ADA) guideline 에 따름.

- 췌장 낭성 종양 (Pancreatic cystic tumor), 췌장암을 제외한 팽대부주위종양 (원위부담도암, 십이지장암, 바터씨 팽대부암) 으로 근치적 목적의 수술을 시행한 환자.

- 나이 : 20세 – 70세

2) 제외 기준

- 췌장암 환자

- 수술 전, 수술 중 확인된 hard pancreas, severe pancreatitis 있는 환자.

- BMI < 18 미만의 저체중 환자.

- 수술 전 항암치료, 방사선치료 시행한 환자.

3) 조사 항목

- 환자의 기본 항목 : 키, 몸무게, ASA score, 이전 수술력, 과거력, 당뇨 가족력

- 수술 시 조사 항목 : 수술 종류, operation time, intraoperative blood loss, Pancreas transection 시 자른 level

- Endocrine function test : 수술 전, 수술 후 POD #7, 수술 후 6개월

 \* 공복시 혈당, Insulin, C-peptide, HbA1c, GIP, GLP-1 농도

 \* 75g OGTT 후 30분에 혈당, Insulin, C-peptide 농도

 \* 75g OGTT 후 60분, 120분에 혈당, GIP, GLP-1 농도

- 인슐린 저항성 지표 조사 : HOMA-IR scale 을 이용하여, 수술 전/후 인슐린 저항성 지표의 변화가 있는지 확인.

$$HOMA-IR= \frac{Glucose ×Insulin}{405}$$

- 췌장 Beta 세포의 기능 평가 : HOMA-beta scale 을 이용하여, 수술 전/후 췌장 beta 세포의 기능을 평가함.

$$HOMA-β=\frac{360\*Fasting Insulin}{Fasting glucose-63}\%$$

 - Enzyme immunoassay (EIA) 를 이용한 혈중 GLP-1, GIP 농도 측정

 \* GLP-1 EIA kit (Yanaihara Institute Inc, Shizuoka, Japan)

 \* Human GIP assay EIA kit (Immuno-Biological laboratories Co, Ltd, Gunma, Japan)

 - 췌장 실질의 H&E stain 을 통한 beta 세포 밀집도의 관찰

 \* Pancreas head, body, tail 의 beta 세포 밀집도의 차이 여부

 \* Beta 세포의 차이에 따른 Endocrine function test, 인슐린 저항성 지표 및 췌장 beta 세포 기능 평가의 수술 전/후 변화 관찰

**5. 예상되는 연구결과 및 발전방향**

- PD 의 경우, Gastric bypass 의 metabolic effect 로 수술 후 당뇨 발생이 DP 에 비해 줄거나, 발생하여도 DP 보다 적게 발생할 것으로 예상하며, Duodenum 이 resection 되므로 이에 따른 GIP 호르몬이 감소되어 발생하는 DM 일 경우 GIP agonist 를 당뇨 관리 약제로 사용할 수 있는 가능성을 제시할 수 있음.

- Beta 세포의 소실이 많이 발생하는 DP의 경우, Positive feedback 으로 췌장 beta 세포의 기능 촉진을 위한 GLP-1 호르몬의 상승이 예상되며, GLP-1 호르몬이 오르지 않아 발생한 NODM 일 경우 GLP-1 agonist, 또는 DPP4 inhibitor 를 통한 당뇨 교정이 가능할 것으로 예상됨.

**6. 참고문헌**

1. Izumo W, Higuchi R, Yazawa T, et al. Evaluation of allowable pancreatic resection rate depending on preoperative risk factors for new-onset diabetes mellitus after distal pancreatectomy. 2020. Pancreatoogy. 20:1526-1533.

2. Kang MJ, Jung HS, Jang JY, et al. Metabolic effect of pancreatoduodenectomy: Resolution of diabetes mellitus after surgery. 2016. Pancreatology. 16;272-277.

3. Kusakabe J, Anderson B, Liu J et al. Long-Term Endocrine and Exocrine Insufficiency after Pancreatectomy. 2019. J Gastrointest Surg. 23:1604-1613.

4. Mori Y, Ohtsuka T, Tsutsumi K, et al. Different incretin responses after pancreatoduodenectomy and distal pancreatectomy. 2012. Pancreas. 41:455-460.

5. Nauck M, Meier J. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. 2016. Lancet Diabetes Endocrinol. 4:525-536.

6. Roeyen G, Jansen M, Hartman V, et al. The impact of pancreaticoduodenectomy on endocrine and exocrine pancreatic function: A prospective cohort study based on pre- and postoperative function tests. 2017. Pancreatology. 17:974-982.

7. Scholten L, Mungroop T, Haijtink S, et al. New-onset diabetes after pancreatoduodenectomy : A systemic review and meta-analysis. 2018. Surgery. 164:6-16.

8. Wu L, Nahm C, Jamieson N, et al. Risk factors for development of diabetes mellitus (Type 3c) after partial pancreatectomy: A systematic review. 2020. Clin Endocrinol. 92:396-406.

**7. 연구추진일정**

|  |  |
| --- | --- |
| **내용** | **2020년 01월 ~ 2021년 12월** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** |
| **연구 대상 모집** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **피검사 측정 통계 분석** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **결과 도출 및 연구자 회의** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **논문 초고 작성** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**8. 연구분담표**

|  |  |
| --- | --- |
|  **내용** | **연구자** |
| **성명** | **소속** | **직위** |
| **연구 설계****자료 모음****초고 Revision 및 승인** | **권우일** | **서울대학교병원** | **임상부교수** |
| **자료 모음****통계적 해석****초고 Revision 및 최종 승인** | **장진영** | **서울대학교병원** | **교수** |
| **자료 모음****통계적 해석****초고 Revision 및 승인** | **김홍범** | **서울대학교병원** | **임상조교수** |
| **자료 모음****통계 분석 및 해석****초고 작성** | **강재승** | **서울대학교병원** | **임상강사** |

**9. 소요예산**

 **(단위: 원)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **항목** | **내역** | **단가** | **수량** | **단위** | **합계** |
| 인건비(20%) | **연구원 실험비** | **1,000,000** | **2** | **명** | **2,000,000** |
| 재료비(40%) | **EIA 실험비** | **40,000** | **100** | **케이스** | **4,000,000** |
| 연구활동(20%) | **Database 유지** | **2,000,000** | **1** | **대** | **2,000,000** |
| 여비 (5%) | **출장비** | **100,000** | **5** |  | **500,000** |
| 회의비 (10%) | **회의실 사용료** | **500,000** | **2** |  | **1,000,000** |
| 자문비/자료수집비 (5%) | **논문 영문 교정료** | **500,000** | **1** |  | **500,000** |
| 기타 |  |  |  |  |  |
| 합계(100%) |  |  |  |  | **10,000,000** |

※ 위 사항을 기재하신 후 연구회 대표메일(kpsc2004@gmail.com)로 보내주시기 바랍니다.