

위암 환자의 혈장 및 종양 조직에서 측정된 그렐린 농도의 임상적 의의

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과, ¹건국대학교병원 외과, ²동국대학교병원 외과

안지영 · 최민규 · 홍성권¹ · 백용해² · 노재형 · 손태성 · 김 성

목적: 그렐린은 위에서 주로 생산되며 체내 영양상태를 반영하고 에너지 항상성 유지에 관여한다. 위암으로 위 절제수술을 받은 환자의 혈장 및 조직의 그렐린 수치와 임상소견과의 관련성, 혈중 그렐린 수치와 위암 조직의 그렐린 수치의 상관성에 대해 알아보고자 한다.

대상 및 방법: 2004년 7월부터 9월까지 위암으로 진단받고 근치적 위전절제술과 위아전절제술을 시행 받은 환자를 대상으로 하였다. 수술 전 3개월 이내에 체중이 5% 이상 감소한 군과 5% 미만으로 감소한 군으로 나누어 임상적 특징, 생화학 검사소견, 체질량지수, 종양의 병기, 조직 유형, 혈액과 조직의 그렐린 펩타이드 농도를 측정하였다. 또한 수술 방법에 따라 수술 전후의 체질량지수, 생화학적 검사 소견, 혈중 그렐린 농도의 변화를 측정하였다.

결과: 체중 감소 정도에 따른 환자들의 임상 양상, 혈중 그렐린 농도, 종양 조직 및 정상조직의 그렐린 수치에는 유의한 차이가 없었고 이들 사이에 상호 연관성 역시 찾을 수 없었다. 그러나 두 군 모두에서 종양 조직의 그렐린 수치는 정상 조직의 그렐린 수치에 비해 유의하게($P < 0.0001$) 감소되어 있었고 종양의 분화도에 따라 종양 조직의 그렐린 수치에 유의한 차이가 있었다($P=0.007$). 위아전절제술을 시행 받은 환자들의 수술 후 7일째 혈장 그렐린 농도는 수술 전 농도의 $36.5 \pm 25.6\%$ 로, 위전절제술을 시행한 경우는 수술 전 농도의 $47.3 \pm 34.3\%$ 로 감소하였다. 절제 범위에 따른 수술 전 후의 혈중 그렐린 농도에는 유의한 차이가 없었다.

결론: 위암의 발생 및 종양의 분화도는 그렐린의 생성에 영향을 미치며 위 조직의 그렐린 수치는 체내 그렐린 생성량을 반영하지 못한다. 위는 그렐린 생성의 주요 장소이며 위 절제 범위에 따라 혈중 그렐린 농도에 유의한 차이가 없는 것으로 보아 위전절제술 후 다른 장기에서 그렐린이 대량적으로 더욱 증가하였음을 알 수 있다. 그렐린의 생성에 영향을 미치는 다른 인자들에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

중심 단어: 그렐린, 위, 위절제

책임저자 : 김 성, 서울특별시 강남구 일원동 50
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과, 135-710
Tel: 02-3410-0294, Fax: 02-3410-09291
E-mail: sungkimm@smc.samsung.co.kr

접수일 : 2005년 9월 2일, 게재승인일 : 2005년 9월 22일

서 론

그렐린(Ghrelin)은 성장호르몬 분비촉진 물질 수용체에 강한 결합력을 가지는 호르몬으로 성장(grow)을 의미하는 'ghre'와 분비(release)를 의미하는 'relin'이 합쳐져 명명되었다.(1) 이 호르몬은 28개의 아미노산으로 구성된 지용성 펩타이드로 식욕을 자극함으로써 음식의 섭취를 증가시키고 탄수화물 이용을 증가시키면서 지방 이용을 감소시켜 체질량 증가에 관여하며 위 운동과 위산 분비를 증가시키는데 기여한다.

그렐린은 주로 위의 기저부에 위치하는 산분비성 점막의 내분비 세포에서 생성되나 소장, 대장, 담낭, 간, 비장, 폐, 콩팥, 시상하부, 갑상선 등에서도 소량 분비된다고 하며(2-6) 내분비나 축분비, 자가분비의 형태로 체순환계로 분비된다.(3)

그렐린은 시상하부-뇌하수체 축에 작용하여 여러 가지 호르몬의 분비에 관여하는데, 시상하부에서 분비되는 성장호르몬 유리호르몬과는 다른 기전을 통해 강력하게 성장호르몬 분비를 자극하며,(7) 그렐린 및 성장호르몬의 분비는 소마토스타틴에 의해 억제된다.(8) 또한 외부에서 그렐린을 투여할 경우 시상하부에서 프로락틴, 부신피질 자극호르몬의 분비를 자극하여 코티솔과 알도스테론의 분비를 증가시키며(9,10) 갑상선 자극호르몬의 분비를 억제시킨다.(11)

그렐린의 기능에 관한 연구 결과들이 발표되면서(2,7-12,23,24) 암과 연관된 악액질, 비만, 섭식장애, 위 절제술 후 발생하는 체중 감소 등의 문제와 연관되어 그렐린에 대한 연구들이 활발히 진행되어 왔다.(11,13-16)

그렐린의 식욕 자극 효과는 음식이나 저혈당에 반응하여 말초 장기에서 생성된 그렐린이 혈류를 통해 시상하부의 궁상핵에 작용하여 식욕을 자극하는 효과가 있는 신경펩타이드인 neuropeptide Y와 argouti-related peptide의 분비를 자극함으로써 일어난다.(2,11-14) 그렐린은 단기적으로는 공복 시 혈중 농도가 감소하고, 식후 수시간 내에 증가되며(17) 장기적으로는 신체의 에너지 균형을 유지하는 데 관여한다. 그렐린은 위장관, 특히 위의 장내분비 세포(enteroen-

ocrine cell)에서 생성되어 혈중으로 분비되므로(3,12,16,18) 만성 위염에 의해 위 점막이 손상된 환자에서 혈중 그렐린 농도와 위 조직의 그렐린 발현이 감소되고,(19) 위암이나 비만으로 위 절제 수술을 시행 받은 환자에서 수술 후 혈중 그렐린 농도가 감소한다는 보고가 있다.(16)

악액질 상태는 체중감소, 체내 지방 및 골격근 단백질 소실, 식욕소실, 전신쇠약 등을 특징으로 하며 모든 암 환자의 약 반수 가량에서 동반되는 것으로 보고되고 있어 암환자의 삶의 질을 결정하는 요인이 되고 있다.(20) 암 환자에게 그렐린을 투여함으로써 치료반응 및 생존 기간, 사망률과 직접적으로 관계가 있는 악액질 상태(21,22)를 개선할 수 있었다는 보고를 통해(15) 식욕과 체중의 증가에 관여하는 그렐린에 대한 연구 및 임상적 적용이 암 환자의 삶의 질 향상에 기여할 것으로 생각할 수 있다. 위암이 발생한 경우, 그렐린 생성에 변화가 생길 수 있고 체중 감소 여부와 위 절제술 시행여부에 따라 혈중 그렐린 농도에 차이가 있을 수 있다. 위암으로 진단 받은 환자의 절제된 위 조직에서 종양 조직과 정상 조직의 그렐린 농도 차이에 대한 연구 결과는 아직 보고된 바가 없다.

그렐린이 위에서 생성되며 에너지 상태를 반영한다는 연구 결과에 근거하여 위암으로 위 절제수술을 받은 환자의 혈장 및 조직의 그렐린 수치가 위암 환자의 임상소견과 어떤 관련성이 있는지, 혈중 그렐린 수치가 위암 조직의 그렐린 수치가 서로 상관성이 있는지 알아보고자 한다.

방 법

1) 연구대상

2004년 7월부터 9월까지 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과에서 위암으로 진단받고 근치적 위전절제술과 위아전절제술을 시행 받을 환자를 대상으로 하였다. 최근 3개월 이내 수술 받은 병력이 있는 경우, 항암치료나 방사선 치료를 받은 적이 있는 경우, 당뇨, 갑상선 질환 등 내분비계 질환, 간질환, 심폐 질환, 신장 기능에 장애가 동반되어 있는 경우는 제외되었다. 총 80명의 환자들을 대상으로 수술 전 3개월 이내에 체중이 5% 이상 감소한 군과 5% 미만으로 감소한 군으로 나누어 임상적 특징, 생화학 검사소견, 체질량지수, 종양의 병기, 조직 유형, 혈액과 조직의 그렐린 펩타이드 농도를 측정하였다. 또한 수술 방법에 따라 수술 전후의 체질량지수, 생화학적 검사 소견, 혈중 그렐린 농도의 변화를 측정하였다. 채혈 및 체질량지수 측정은 수술 전날 아침과 수술 후 7일째 아침, 공복 시에 시행하였다. 섭취량 조사는 수술 전 마지막으로 식사한 날의 섭취량을 24시간 회상법으로 조사하였고 수술 후 7일째에는 병원에서 제공되는 식사의 섭취량 및 열량을 계산하였다.

2) 연구방법

(1) **혈액 채취 및 검체의 분석:** 위암으로 위 절제가 계획된 환자를 대상으로 수술 전날과 수술 후 7일째 오전 7~8시에 8시간 가량의 금식 상태에서 혈액을 채취하여 EDTA (ethylenediamine tetra-acetic acid) 용기에 수집하였다. 이를 4°C에서 원심분리(1,600 g, 15분)하여 혈장을 분리한 후 -70°C에 보관하였다.

(2) **위 조직 채취 및 펩타이드 추출:** 수술 직후 절제된 위 조직에서 종양 조직과 정상 조직을 각각 1 g씩 채취하였으며 종양 조직은 위암으로 생각되는 부위를 점막층을 포함하여 1×1 cm² 채취하였고 정상 조직은 위암과 가장 멀리 떨어진 부위에서 비교적 정상적인 점막 상태를 보이는 곳에서 점막층을 포함하여 같은 크기로 채취하였다. 채취된 조직 중 14.4±1.16 mg (wet weight)에 0.1 M acetic acid 200 (L를 첨가하여 10분간 100°C까지 끓인 후 4°C에서 식혀 펩타이드를 추출하였다. 펠렛(pellet)과 펩타이드 추출액의 총 단백질 농도를 측정하기 위해 펩타이드 추출액은 1/4로 희석하고 펠렛은 3 M NaOH 200 μl에 녹여 1/50로 희석한 후 bicinchoninic acid assay kit (Sigma, St.Louis, MO, USA)를 이용하여 총단백질을 정량하였다. 조성이 10 g BCA (1%), 20 g Na₂CO₃ H₂O (2%), 1.6 g Na₂C₄H₄O₆ 2 H₂O (0.16%), 4 g NaOH (0.4%), 9.5 g NaHCO₃ (0.95%)로 이루어진 용액 A (1 L)와 2 g CuSO₄ 5H₂O (4%)로 이루어진 용액 B (50 ml)를 각각 1/2로 희석하고 용액 A 49 ml에 용액 B 1 ml를 섞어 standard working reagent (SWR)를 만들었다. SWR과 펠렛 및 펩타이드 추출액에서 얻어진 샘플을 20 : 1 (2 ml : 100 μl)로 섞어 37°C에서 30분간 두었다가 실온으로 식히고 측광기(spectrophotometer)를 이용하여 562 nm에서 흡광도를 측정하였다. 측정된 값을 standard curve에 대입하여 총 단백질 농도를 계산하였다.

(3) **Enzyme-Linked Immunosorbent Assay 시행:** 혈액과 위 조직의 그렐린 농도를 측정하기 위해 분리된 혈장과 위 조직에서 추출된 상층액을 Ghrelin (Human), EIA Kit (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., California, USA)를 이용하여 Enzyme immunoassay를 시행하였다. 정량을 위한 standard curve는 제공되는 standard peptide를 assay buffer에 녹여 10 배의 농도의 간격으로 0.01~100 ng/ml의 농도로 준비된 peptide standard solutions을 이용해 얻었다. 먼저, peptide standard solutions과 혈장과 조직 상층액으로부터 얻어진 샘플 50 ml를 이미 2차 항체가 입혀져 있는 immunoplate의 지정된 well에 각각 주입한 후, 2차 항체에 결합하면서 다른 한쪽으로는 target peptide나 standard peptide 또는 biotinylated peptide와 결합하는 1차 항체 25 ml를 넣었다. 다음에는 target peptide나 standard peptide와 경쟁적으로 1차 항체에 결합하는 biotinylated peptide 25 ml를 이들 well에 넣어준 후 2시간 동안 실온에 둔 다음, assay buffer 300 ml를 이용해

씻어내고 건조시키기를 5회 반복하였다. Biotinylated peptide와 결합하며 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) and hydrogen peroxide로 구성된 substrate solution을 푸른 색을 띤 용액으로 변환시키는 streptavidin-horseradish peroxidase (SA-HRP) 용액 100 ml를 넣어준 후 1시간 동안 실온에 두고 assay buffer 300 ml를 이용해 씻어내고 건조시키기를 6회 반복하였다. 100 ml의 substrate solution을 넣은 후 다시 실온에서 1시간 동안 두고, 촉매반응을 정지시키기 위해 2N HCl을 넣은 후 70% ethanol로 immunoplate의 바닥을 씻어내고 microtiter plate reader를 이용해 450 nm에서 optical density (O.D.)를 측정하였다. 이렇게 얻어진 값을 peptide standard solutions을 이용해 얻은 standard curve에 대비시켜 그 농도를 계산하였다.

(4) 통계분석: 본 연구에서는 통계분석 패키지 SPSS for Windows를 이용하였다. 수치는 평균±표준편차로 표기하였다. 위 절제 전 체중 감소의 정도에 따라 신체조건, 혈액 검사 수치, 그렐린 농도, 종양의 병기 및 병리조직 소견을 비교하기 위해 Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test를 이용하였고 수술 방법에 따른 체질량지수 및 혈중 그렐린 농도의 변화를 비교하기 위해 repeated-measured ANOVA를 이용하였다. 혈장과 조직의 그렐린 농도의 상호연관성에 대해서는 Spearman's correlation을 이용하여 검증하였다. P 값이

0.05 미만인 경우를 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1) 수술 전 체중감소의 정도에 따른 환자들의 임상적 특징(Table 1, 2)

수술 전 3개월 이내에 체중의 5% 이상 감소한 환자는 27명, 5% 미만으로 감소한 환자는 53명이었다. 두 군간에 나이(58.92±11.78 vs 55.52±11.40), 성별(1.4 : 1 vs 2.7 : 1), 체질량 지수(22.89±2.81 kg/m² vs 23.44±2.75 kg/m²), 삼두근 피하지방두께(14.88±8.01 mm vs 13.58±5.76 mm), 상완 근육둘레(24.44±2.39 cm vs 22.91±3.55 cm), 수술 전 마지막으로 식사한 날의 섭취 열량(1,563.78±491.55 kcal vs 1755.21±523.42 kcal)에 유의한 차이는 없었으며 생화학 검사 소견에서 5% 이상의 체중 감소가 있었던 군에서 혈색소(11.36±3.13 mg/dl vs 13.40±1.82 mg/dl), 알부민(3.71±0.52 g/dl vs 3.94±0.28 g/dl), 콜레스테롤(160.03±29.57 mg/dl vs 179.86±42.28 mg/dl) 수치가 낮았고 중성구(3336.96±1150.49/mm³ vs 3330.05±1127.49/mm³), 총단백질(6.44±0.66 g/dl vs 6.64±0.46 g/dl), 혈당(98.48±17.78 mg/dl vs 96.13±14.67 mg/dl), 혈액노질소(13.28±4.31 mg/dl vs 14.11±3.90 mg/dl), 크레아티닌(0.85±0.23 mg/dl vs 1.03±1.30 mg/dl) 등의 수치에는 유의한 차이가 없었다. 종양의 병기에 있어서 5% 미만의 체중 감소가 있었던 군에서는 1기와

Table 1. Baseline characteristics according to the degree of weight loss

Weight loss	<5% (n=53)	≥5% (n=27)
Age	55.52±11.40	58.92±11.78
Sex (Male : Female)	39 : 14	16 : 11
Stage		
I	26	11
II	16	7
III	6	4
IV	5	5
Tumor depth		
T1	24	7
T2	23	15
T3	5	5
T4	1	0
Lymph node metastasis		
N0	25	11
N1	18	6
N2	6	6
N3	4	4
Histology		
WD*	8	3
MD [†]	16	9
PD [‡]	20	7
S [§]	6	6
mu	3	2

*WD = well-differentiated; [†]MD = moderately-differentiated; [‡]PD = poorly-differentiated; [§]S = signet-ring cell; ^{||}mu = mucinous.

Table 2. Nutritional status and biochemical markers of patients

Weight loss	<5% (n=53)	≥5% (n=27)	P-value
BMI* (kg/m ²)	23.44±2.75	22.89±2.81	
TSF [†] (mm)	13.58±5.76	14.88±8.01	
MAMC [‡] (cm)	22.91±3.55	24.44±2.39	
Intake calorie	1755.21±523.42	1563.78±491.55	
Neutrophil (count/mm ³)	3330.05±1127.49	3336.96±1150.49	
Hemoglobin (mg/dl)	13.40±1.82	11.36±3.13	0.014
Total protein (g/dl)	6.64±0.46	6.44±0.66	
Albumin (g/dl)	3.94±0.28	3.71±0.52	0.039
Glucose (mg/dl)	96.13±14.67	98.48±17.78	
Cholesterol (mg/dl)	179.86±42.28	160.03±29.57	0.038
BUN (mg/dl)	14.11±3.90	13.28±4.31	0.035
Creatinine (mg/dl)	1.03±1.30	0.85±0.23	

*BMI = body mass index; [†]TSF = triceps skin fold; [‡]MAMC = mid-arm muscle circumference.

2기가 79% (42/53)를 차지하였고 5% 이상의 체중 감소가 있었던 군에서는 66% (18/27)를 차지하여 체중 감소가 적었던 경우 비교적 병기가 낮은 환자들이 많았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 종양 세포의 침윤 깊이, 분화도, 임파선 전이 정도에 있어서도 두 군간에 유의한 차이는 없었다.

2) 혈장, 종양조직, 정상조직의 그렐린 농도

체중이 5% 이상 감소한 환자와 5% 미만으로 감소한 환자의 혈장 그렐린 농도는 두 군간에 유의한 차이가 없었고 (18.48 ± 6.90 ng/ml versus 20.35 ± 5.10 ng/ml, P=0.2) 종양 조직의 그렐린 농도(0.33 ± 0.31 ng/mg versus 0.29 ± 0.24 ng/mg,

P=0.53)와 정상 조직의 그렐린 농도(2.47 ± 2.45 ng/mg versus 2.72 ± 2.33 ng/mg, P=0.83) 역시 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 그러나 두 군 모두에서 종양 조직의 그렐린 농도는 정상 조직의 그렐린 농도에 비해 유의하게(P < 0.0001) 감소되어 있었다(Table 3). 혈장, 종양조직, 정상조직의 그렐린 농도 사이에 통계적으로 유의한 상호 연관성을 관찰할 수 없었고 환자들의 성별, 나이, 종양의 병기, 체질량지수 등에 따라서도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 만성 위축성 위염이 있는 경우에는 염증이 없는 경우에 비해 통계적으로 유의하지는 않았지만 혈장 및 조직의 그렐린 농도가 낮은 경향을 보였다. 분화도에 따른 혈장과 종양조직, 정상조직의 그렐린 농도는 종양 조직의 그렐린 농도에서 차이를 보였다(Table 4). 분화도가 좋은 종양 조직에서 측정된 그렐린 농도는 분화도가 나쁜 종양 조직의 그렐린 농도보다 통계적으로 유의하게 낮았다(0.24 ± 0.19 ng/mg versus 0.45 ± 0.40 ng/mg, P=0.007).

3) 위 절제 범위에 따른 혈장 그렐린 농도 및 영양 지수의 변화

80명의 대상 환자 중 64명은 근치적 위아전절제술을 시행 받았고 16명은 근치적 위전절제술을 시행 받았다. 위아전절제술을 시행 받은 환자들의 수술 후 7일째 혈장 그렐린 농도는 수술 전 농도의 36.5 ± 25.6%로 감소하였고(P <

Table 3. Plasma and tissue ghrelin levels according to weight loss

Weight loss	<5% (n=53)	≥5% (n=27)	P-value
Preoperative blood ghrelin (ng/ml)	20.35 ± 5.10	18.48 ± 6.90	
Normal tissue ghrelin (ng/mg)	2.72 ± 2.33	2.47 ± 2.45	<0.0001
Tumor tissue ghrelin (ng/mg)	0.29 ± 0.24	0.33 ± 0.31	

Table 4. Plasma and tissue ghrelin levels according to the histopathologic features of tumors

	No.	Preoperative blood (mg/ml)	P-value	Normal tissue (ng/mg)	P-value	Tumor tissue (ng/mg)	P-value	
Stage	I	37	19.92 ± 5.35	0.403	2.17 ± 2.38	0.504	0.35 ± 0.28	0.931
	II	23	21.57 ± 3.07		2.22 ± 2.21		0.36 ± 0.41	
	III	10	18.49 ± 5.08		3.58 ± 3.88		0.31 ± 0.29	
	IV	10	20.81 ± 2.95		2.38 ± 3.15		0.36 ± 0.36	
Tumor depth	T1	31	20.41 ± 5.00	0.101	2.21 ± 2.44	0.962	0.34 ± 0.28	0.925
	T2	38	20.97 ± 3.96		2.68 ± 3.01		0.36 ± 0.37	
	T3	10	17.00 ± 4.43		1.88 ± 1.61		0.38 ± 0.37	
	T4	1	21.83		1.22		0.14	
Lymph node metastasis	N0	36	19.7 ± 5.46	0.850	2.12 ± 2.44	0.664	0.34 ± 0.28	0.978
	N1	24	21.34 ± 3.08		2.33 ± 2.16		0.37 ± 0.41	
	N2	12	19.79 ± 4.90		2.96 ± 3.41		0.35 ± 0.29	
	N3	8	20.56 ± 3.29		2.37 ± 2.61		0.34 ± .37	
Histology	D*	37	21.16 ± 4.49	0.140	2.36 ± 2.85	0.970	0.24 ± 0.19	0.007
	U [†]	43	19.56 ± 4.47		2.38 ± 2.43		0.45 ± 0.40	
<i>H.pylori</i> infection	No	26	20.54 ± 4.28	0.692	1.23 ± 0.91	0.036	0.37 ± 0.07	0.235
	Yes	15	19.32 ± 7.06		3.91 ± 4.06		0.23 ± 0.14	
Chronic atrophic gastritis	No	30	20.65 ± 4.25	0.611	2.59 ± 2.59	0.249	0.41 ± 0.38	0.586
	Yes	24	19.95 ± 5.47		1.94 ± 1.31		0.35 ± 0.28	

*D = differentiated; [†]U = undifferentiated.

Table 5. Changes of plasma ghrelin level after subtotal and total gastrectomy

	Subtotal (64)	Total (16)	P-value
Preoperative day (ng/ml)	20.15 ± 5.55	17.98 ± 6.61	0.183
Postoperative day 7 (ng/ml)	6.42 ± 0.82	6.53 ± 0.67	0.623

0.0001) 위전절제술을 시행한 경우는 수술 전 농도의 47.3 ± 34.3%로 감소하였다($P < 0.0001$). 그러나 절제 범위에 따른 수술 전 후의 그렐린 농도 간에는 유의한 차이가 없었다 (Table 5). 동일한 범위의 수술을 시행한 경우 수술 전 체중 감소가 5% 이상 있었던 군과 5% 미만인 군에서 각각 수술 전과 후의 혈장 그렐린 농도를 측정하여 비교하였을 때 역시 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 체중, 체질량지수, 혈색소, 알부민, 콜레스테롤 수치 등 환자들의 영양 상태를 반영하는 수치들은 수술 후 7일째 모두 감소하는 소견을 보였으나 절제 범위가 커짐에 따라 감소하는 정도가 커지는 양상을 보이지는 않았다.

고 찰

그렐린은 식욕을 자극하며 기초 대사율을 감소시키고 지방이용을 억제함으로써 에너지 균형을 유지하는데 관여한다. 쥐의 뇌실이나 피하지방에 그렐린을 투여하였을 때 식욕을 자극하고 체중을 증가시킬 수 있었다는 보고가 있고, (23,24) 건강한 사람에게 그렐린을 정맥주사하였을 때 역시 음식 섭취를 증가시키고 기초 대사율을 감소시켜 체중 증가를 유발하였다는 보고도 있다. (12) 일반적으로 혈장 그렐린 농도는 양성 에너지 균형, 체질량 지수, 체지방비율, 지방세포의 파괴, 렙틴의 농도 등과 역상관계에 있어, 체중이 증가하거나 비만인 경우 혈중 농도가 감소되어 있고 (25,26) 저열량 섭취로 인한 체중 감소 상태, 암으로 인한 식욕부진 및 체중 감소, 심부전 및 간부전에 의한 악액질 상태, 신경성 식욕부진증 환자의 경우 증가되어 있어 (5,26-29) 그렐린 농도가 신체의 에너지 항상성을 유지하기 위한 생리적 적응과정을 반영한다고 볼 수 있다.

암 환자의 경우 체내 지방 및 골격근의 단백질이 소실되고 기초 대사량의 증가와 식욕부진으로 인해 종종 영양결핍 상태를 경험하게 된다. (20-22) 악액질 상태는 진행된 암 환자의 절반에서 나타나며 암이나 감염에 의해 사망하는 경우의 10~22%에서 사인에 직접적으로 관여하고 있어 삶의 질을 저하시킬 뿐 아니라 생존 기간을 감소시키고 사망률을 증가시키는 주요 원인이 된다. (20) 식욕부진은 진행된 암환자에서 나타나는 가장 흔한 증상 중 하나이며 동물 실험

에서 말초에서는 그렐린 생성의 감소와 cholecystokinin의 신경전달 축진이 관여하며 중추신경계에서는 neuropeptide Y와 Y1 수용체의 감소, pro-opiomelanocortin의 신경전달 축진 등이 관여하고 interleukine-1, interleukine-6, tumor necrosis factor- α , serotonin 등이 조절인자로 작용한다고 알려져 있으나 사람에서는 그 기전이 아직 확실히 밝혀진 바가 없다. (30)

위암은 우리나라에서 가장 흔한 암의 하나로 거의 모든 환자들이 암 자체뿐 아니라 위 절제수술 및 항암치료 등과 관련하여 체중 감소의 문제를 겪게 된다. 본 연구에서는 위암으로 수술을 시행 받은 환자들을 대상으로 수술 전 체중 감소가 5% 이상인 경우와 5% 미만인 경우로 나누어 혈장 그렐린 농도와 위 조직의 그렐린 농도에 차이가 있는지 관찰하였으며 두 환자군 간에 유의한 차이가 없다는 결과를 얻었다. 대상 환자의 절반 이상에서 체중 감소가 없었고 체중 감소가 있었다 하더라도 그 정도의 차이가 적었을 뿐 아니라, 체질량 지수, 삼두근 피하지방두께, 상완 근육둘레, 섭취 열량 등의 영양 지표에 유의한 차이가 없었던 점으로 미루어 영양 결핍의 정도가 두 군 간에 유의한 차이가 없어 그렐린 농도에 차이를 보이지 않았을 가능성이 있으며, 그렐린 생성에 대한 종양의 영향과 위 이외의 다른 장기에서 분비된 그렐린의 대상성 증가 등이 복합적으로 영향을 미쳤을 가능성도 있다. 그렐린의 분비에 영향을 미칠 수 있는 다른 인자들, 예컨대 인슐린, 렙틴, 성장 호르몬 등에 대한 측정이 이루어지지 않은 것도 연구 결과의 해석에 있어 한계점으로 생각한다. 정상인을 대조군으로 설정하여 환자군의 그렐린 수치와 비교하지 못하였으나 12명의 건강한 성인 남녀를 대상으로 같은 방법으로 본원에서 측정된 혈중 그렐린 농도의 평균값이 1.72 ng/ml (0.67~3.35 ng/ml)이었음을 고려한다면 이 연구에 포함된 환자들의 수술 전 혈장 그렐린 농도는 정상인보다 10배 이상 증가되어 있다고 볼 수 있다. 이는 위암의 발생이 인체의 에너지 대사에 영향을 미쳐 대상성으로 그렐린의 생성이 증가하였다고 설명할 수 있으며 폐암 환자의 혈중 그렐린 농도가 대조군의 1~2배로 보고되었던 (28) 것에 비하면 매우 높은 수치이다. 더 많은 수의 환자군 및 대조군을 설정해서 검사해야 할 필요가 있겠지만 위암 환자에서 그렐린 생성이 정상인보다 이미 대상성으로 많이 증가되어 있다면 식욕이나 체중이 감소한 환자라 할지라도 그렐린을 외부에서 투여하여 환자의 식욕 증진과 체중 증가의 효과를 얻을 수 있을지에 대해서는 논의의 여지가 있다.

그렐린의 주요 생성 장소가 위인만큼 위에 암이 발생한 경우 그렐린의 생성에 영향을 미칠 것이라 생각할 수 있다. *H. pylori*의 감염에 의해 만성 위염이 발생한 경우 혈중 그렐린 농도가 감소하였다가 균 박멸 후 다시 증가하였고, (31) 위점막에서 그렐린을 생성하는 세포의 수와 mRNA의 발현이 감소하였다는 보고가 있다. (19) 본 연구에서도

절제된 위에서 채취한 증양 조직과 정상 조직에서 각각 그렐린 농도를 측정하였을 때 증양 조직에서 유의하게 그렐린 농도가 감소하여 있음을 관찰할 수 있었고 이는 위암 세포의 증식이 위 조직에서의 그렐린의 생성 억제에 관여하였음을 시사한다. 위암 환자의 혈중 그렐린 농도가 정상인보다 증가되어 있고 위암 조직의 그렐린 농도는 위암 세포가 없는 위 조직의 그렐린 농도보다 감소되어 있다는 연구 결과에 근거한다면 위암과 관련된 음성 에너지 대사에 의해 위 및 기타 장기에서는 그렐린의 생성이 증가되지만 위암 조직 자체는 위의 그렐린 생성을 억제한다고 생각된다.

증양의 병기, 위치에 따른 위 조직 및 혈중 그렐린 농도간의 차이는 발견할 수 없었으나 암세포의 분화도에 따라 증양조직에서 나타나는 그렐린의 농도에 유의한 차이가 있어 증양세포의 분화도가 그렐린의 생성에 영향을 미치고 있음을 알 수 있다. 즉 위암 조직에서의 그렐린 생성 억제는 조직 분화도의 영향을 받으며 기전은 정확히 알 수 없으나 분화도가 좋은 증양이 분화도가 나쁜 증양보다 그렐린의 생성을 더욱 억제한다고 할 수 있다.

만성 위축성 위염의 동반 여부를 알 수 있었던 일부 환자들의 혈장 및 조직 그렐린 농도는 만성 위축성 위염이 동반되어 있는 경우에 더 낮은 경향을 보였다. 대조군으로 정상인의 위 조직을 채취한 후 그렐린의 농도를 측정하여 위암 환자의 위암 조직과 정상 위 조직의 그렐린 농도를 비교하고 환자들의 *H. pylori* 감염 여부 및 만성 위축성 위염의 정도를 같이 조사하였다면 더욱 새로운 결과를 얻을 수 있었을 것으로 생각된다.

위암 환자에서 위 절제 수술은 그렐린의 생성 억제 요인인 위암 조직을 제거하면서 그렐린의 주요 생성 장소인 위의 일부 또는 전부를 제거하게 됨을 의미한다. 위아전절제술을 시행한 군과 위전절제술을 시행한 군 모두에서 수술 후 7일째 혈중 그렐린 농도는 수술 전 농도의 $36.5 \pm 25.6\%$, $47.3 \pm 34.3\%$ 정도로 감소하였다. 이 결과는 순환 혈장 그렐린의 위 생성 분획이 60~70%라는 이전의 연구 결과들(5,16)과 일치하여 위가 그렐린의 주요 생성 장소임을 시사하며 위암 조직의 제거로 인한 그렐린 생성 억제 효과의 제거보다는 위 절제로 인한 그렐린 생성 장소의 축소가 혈중 그렐린 농도 형성에 크게 기여하였다고 생각할 수 있다. 조기 위암 환자에서 위 절제 수술 후 1시간 뒤, 수술 후 7일째 혈중 그렐린 농도를 측정하였으며 위아전절제술을 받은 군의 혈중 그렐린 농도는 수술 후 38.8%로 감소하였다가 수술 후 7일째 88.1%까지 증가하였고 위전절제술을 받은 군에서는 수술 후 24.5%까지 감소하였다가 수술 후 7일째 47.6%로 증가하였다고 보고가 있으나,(16) 본 연구에서는 수술 직후의 그렐린 농도를 측정하지 않고 수술 후 7일째 그렐린 농도만을 측정하였기 때문에 수술 직후의 그렐린 농도 변화 곡선에 대해서는 알 수 없었으며, 향후 그렐린의

농도 변화와 체중 변화에 대한 추가 연구가 필요할 것이라 생각한다. 또한 절제 범위에 따라 수술 후 7일째 그렐린 농도 및 농도변화 정도에 차이가 없는 것은 위전절제술을 시행한 군에서 위 이외의 장기에서 대상으로 그렐린의 생성이 더 많이 일어났기 때문으로 생각된다. 수술 후 체중 감소 및 영양 지표들의 변화는 7일째에도 유의하게 감소된 소견을 보였으며 위절제 범위에 따른 차이는 보이지 않았다.

결론

위암 조직에서 그렐린의 수치는 정상 조직에 비해 유의하게 감소되어 있으며 이는 위암의 발생이 그렐린의 생성에 영향을 미칠 수 있음을 의미한다. 증양 조직의 그렐린 농도가 위암 조직의 분화도에 따라 유의한 차이를 보인 것은 증양 세포의 분화도가 그렐린의 생성에 영향을 미치고 있음을 나타낸다. 그러나 증양 조직 및 정상 조직의 그렐린 농도와 혈중 그렐린 농도간에는 유의한 관련성을 보이지 않아 위 조직에서 측정된 그렐린 수치가 환자들의 체내 그렐린 생성량을 반영한다고 보기는 어렵다.

위 절제 수술 후 혈장 그렐린 농도는 수술 전 농도의 40% 정도로 감소하여 위가 그렐린의 주요 생성 장소임을 나타낸다. 그러나 절제 범위에 따라 그렐린 농도에 있어 통계적으로 유의한 차이가 나지 않는 것은 위전절제술을 시행한 경우 위 이외의 조직에서 그렐린의 생성이 대상으로 더욱 증가하였음을 의미한다. 위암 환자에서 그렐린은 에너지 균형을 유지하는데 관여하는 중요한 호르몬으로 위암과 관련하여 혈중 그렐린의 농도, 변화 양상 및 조직의 그렐린 농도, 그렐린의 생성에 영향을 미치는 인자들에 대해 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-660.
2. Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001;120:337-345.
3. Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000;141:4255-4261.
4. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2988.
5. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin*

- Endocrinol Metab 2001;86:4753-4758.
6. Papotti M, Ghe C, Cassoni P, et al. Growth hormone secretagogue binding sites in peripheral human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3803-3807.
 7. Tannenbaum GS, Epelbaum J, Bowers CY. Interrelationship between the novel peptide ghrelin and somatostatin/growth hormone-releasing hormone in regulation of pulsatile growth hormone secretion. *Endocrinology* 2003;144:967-974.
 8. Schaller G, Schmidt A, Pleiner J, Woloszczuk W, Wolzt M, Luger A. Plasma ghrelin concentrations are not regulated by glucose or insulin: a double-blind, placebo-controlled cross-over clamp study. *Diabetes* 2003;52:16-20.
 9. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1169-1174.
 10. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4908-4911.
 11. Wren AM, Small CJ, Ward HL, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000;141:4325-4328.
 12. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5992.
 13. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623-1630.
 14. Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G, et al. Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4227-4231.
 15. Hanada T, Toshinai K, Kajimura N, et al. Anti-cachectic effect of ghrelin in nude mice bearing human melanoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;301:275-279.
 16. Jeon TY, Lee S, Kim HH, et al. Changes in plasma ghrelin concentration immediately after gastrectomy in patients with early gastric cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5392-5396.
 17. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50:1714-1719.
 18. Neary NM, Small CJ, Wren AM, et al. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2832-2836.
 19. Osawa H, Nakazato M, Date Y, et al. Impaired production of gastric ghrelin in chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:10-16.
 20. Tisdale MJ. Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1763-1773.
 21. Lanzotti VJ, Thomas DR, Boyle LE, Smith TL, Gehan EA, Samuels ML. Survival with inoperable lung cancer: an integration of prognostic variables based on simple clinical criteria. *Cancer* 1977;39:303-313.
 22. Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. Proceedings: Causes of death in cancer patients. *Cancer* 1974;33:568-573.
 23. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-198.
 24. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407:908-913.
 25. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50:707-709.
 26. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001;145:669-673.
 27. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001;104:2034-2038.
 28. Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, et al. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 2003;9:774-778.
 29. Tacke F, Brabant G, Kruck E, et al. Ghrelin in chronic liver disease. *J Hepatol* 2003;38:447-454.
 30. Davis MP, Dreicer R, Walsh D, Lagman R, LeGrand SB. Appetite and cancer-associated anorexia: a review. *J Clin Oncol* 2004;22:1510-1517.
 31. Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, Randeva HS. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2003;52:637-640.

= Abstract =

Clinical Significance of the Ghrelin Concentrations in Plasma and Tumor Tissue from Patients with Gastric Cancer

Ji Yeong An, M.D., Min Gew Choi, M.D., Seong Kweon Hong, M.D.¹, Yong Hae Baik, M.D.², Jae Hyung Noh, M.D., Tae Sung Sohn, M.D. and Sung Kim, M.D.

Departments of Surgery, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, ¹KonKuk University Hospital, and ²Dong Guk University International Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Ghrelin, produced primarily in the gastrointestinal tract, including the stomach, has been reported to reflect nutritional status and to control homeostasis by influencing food intake and adiposity. The purpose of this study is to evaluate nutritional status, as well as plasma and gastric tissue ghrelin levels, in patients with gastric cancer who underwent a gastrectomy.

Materials and Methods: Eighty patients were analyzed by the degree of weight loss (weight loss $\geq 5\%$ or $< 5\%$) and the extent of gastrectomy (subtotal or total gastrectomy). Blood samples were collected from all patients preoperatively and postoperatively especially at seven days. Gastric tissues, including tumor and normal tissues, were obtained from the resected stomach. Levels of plasma and tissue ghrelin were measured with a commercial ELISA kit.

Results: There were no significant differences in the clinical characteristics and ghrelin levels of plasma, gastric tumor tissue and normal tissue by the degree of weight loss. The ghrelin levels in plasma and tumor tissue showed no correlations with each other while the ghrelin level in tumor tissue was significantly lower than that in normal tissue. The degree of cellular differentiation also had an association with ghrelin production. A gastrectomy proved to decrease significantly plasma ghrelin levels, body mass index, and biochemical markers, regardless of the extent of gastric resection.

Conclusion: These results show that gastric cancer affects the production of ghrelin in the gastric mucosa and that ghrelin is mainly produced in stomach even though it could be partially covered by endogenous ghrelin from other organs following a gastrectomy. However, we should further investigate which other factors have an impact on energy consumption, ghrelin secretion, and changes in ghrelin levels after a gastrectomy. (**J Korean Gastric Cancer Assoc 2005;5:238-245**)

Key Words: Ghrelin, Stomach, Gastrectomy