

REVIEW ARTICLE

췌장암에서 영양 치료

정민규^{1,2}

경북대학교 의과대학 내과학교실¹, 경북대학교병원 소화기내과²

Nutritional Support for Patients with Pancreatic Cancer

Min Kyu Jung^{1,2}

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University¹, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital², Daegu, Korea

Pancreatic cancer is the ninth common malignancy in South Korea. It has a dismal prognosis with a 5-year overall survival rate of less than 10%, and pancreatic cancer is associated with cancer cachexia, which is defined as the loss of muscle mass that is not reversible by conventional nutritional support. Cachexia is noted in over 85% of all pancreatic cancer patients and it is strongly related with the disease's mortality. Nearly 30% of pancreatic cancer deaths are due to cachexia rather than being due to the tumor burden. Therefore, it is crucial to discover the mechanisms behind the development of muscle wasting in pancreatic cancer patients and find novel therapeutics for targeting cachexia. This review deals with the current understanding about the development of cachexia and nutritional support in those patients suffering with pancreatic cancer. (Korean J Gastroenterol 2019;74:87-94)

Key Words: Nutritional support; Pancreatic neoplasms; Cachexia

서론

췌장암은 2016년 국가암등록통계에 따르면 현재 9번째로 흔한 악성 질환으로, 일반인들의 평균 수명이 늘어나면서 췌장암의 발생과 유병률이 증가하고 있고, 다른 암종에 비하여 불량한 5년 생존율로 인하여 암에 의한 사망의 중요 원인이다. 췌장암은 다른 암종과 달리 특이적인 선형 증상이 없기 때문에 진단 당시에 85% 이상의 환자들에서 이미 전이나 진행된 병기로 진단된다.^{1,2} 한편, 전이성 췌장암 환자의 평균 생존 기간은 3-6개월이고 5년 생존율 또한 2%에 불과하다.^{1,3} 낮은 생존율의 원인들 중 암성 악액질이 중요한 원인으로 생각되며, 췌장암 환자 85% 이상에서 암성 악액질이 관찰된다.⁴ 영양 결핍이나 암성 악액질을 가진 췌장암 환자는 죽음에 이

르기까지 삶의 질이 나빠지고, 술 후 합병증이 높아지며, 재원 기간이 길어지고 항암 치료의 효과가 불량해진다.⁵⁻⁸ 여러 보고에 따르면 췌장암 사망의 원인으로 약 1/3에서 종양 자체에 의한 사망보다 암성 악액질에 의한 사망이라고 하였다.⁹⁻¹¹

악액질은 여러 만성 질환에서 발생하며 식욕부진을 동반한 5% 이상의 체중 감소, 근육량 및 체지방의 감소, 염증 반응 등을 특징으로 하는 만성 소모성 복합 증후군이다.¹²⁻¹⁴ 한편 악액질과 유사한 개념인 근감소증은 주로 사지에 분포한 골격근의 감소를 의미하며, 나이가 증가함에 따라 발생하는 근력의 저하를 포함한 근육량의 감소로 최근 사용된다.¹⁵ 특히 암성 악액질은 종양과 관련된 여러 물질들로 근육 내 단백질의 분해를 초래하는 이화작용이 동화작용에 비하여 많이 생기게 되는 것이다. 특기할 만한 점으로 암성 악액질을 가진 환자에

Received July 17, 2019. Revised July 29, 2019. Accepted August 1, 2019.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정민규, 41944, 대구시 중구 국채보상로 680, 경북대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Min Kyu Jung, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, 680 Gukchaebosang-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea. Tel: +82-53-200-5514, Fax: +82-53-426-8773, E-mail: minkyu1973@knu.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8749-408X>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

서 근육 소실이 발생하며, 통상적인 영양 지원으로는 근육이 회복되지 않는다.¹⁶ 따라서 저자는 췌장암에 의하여 발생하는 암성 악액질의 병리 기전을 이해하고, 현재까지의 영양 치료에 대하여 소개하고자 한다.

본 론

1. 암성 악액질의 기전

1) 염증 cytokine과 ubiquitine의 활성화

췌장암에서는 암세포, 암 주변 미세 환경에 속하는 기질세포와 염증세포들의 상호작용에서 염증 cytokine을 생산하거나 생산을 유도하여 암 성장과 전이를 유발하는 신생 혈관을 만드는 과정이 촉진되어서 궁극적으로 세포 자멸이나 세포 유도 면역체계를 피하게 된다.^{16,17} 암성 악액질에서 cytokine은 단백 분해를 유도하고 단백 합성은 줄이도록 하는 대사 과정을 활성화하여 근육 소실을 유도한다.¹⁸ 암성 악액질과 관련되는 염증 cytokine들로는 tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin (IL)-1, IL-6와 IL-8들이 흔하다. 췌장암에서 IL-6가 과발현하게 되면 암성 악액질이 생기고 생존 기간이 줄어든다는 것이 밝혀졌다.¹⁹⁻²³ IL-6 mRNA 발현은 암성 악액질이 있는 환자들의 종양과 혈청에서 암성 악액질이 없는 환자들과 달리 증가되어 있다.¹⁹ 게다가 악액질의 유발인자인 TNF- α 는 췌장암 환자 혈청에서 증가되어 있고 환자들의 영양 결핍

과 관련이 있다.²⁴ 여러 cytokine들이 골격근 단백 분해를 초래하는 신호 전달체계를 활성화시키고 있다. 이러한 과정을 모식화하면 Fig. 1과 같으며, 주된 기전으로는 Jak2/STAT3와 the nuclear factor κ B가 잘 알려져 있다.

대표적인 cytokine 중 하나인 IL-6는 종양 주변 미세 환경에 속하는 대식세포와 그외 세포들에서 만들어지고 결국 간을 자극하여 급성기 반응을 유도한다.¹⁶ 또한 IL-6는 IL-6Ra와 결합하여 Jak2를 활성화시키고 STAT3를 자극하여, STAT3가 인산화되어 핵으로 이동한 후 DNA와 결합하여 전사인자로 활동하게 된다.²⁵ 인산화된 STAT3가 증가하면 근육 소실, 즉 암성 악액질의 필요충분조건이 만족된다.^{16,26}

STAT3를 시험관 내 혹은 생체 내 실험 환경에서 약제를 이용하여 억제하면 암성 악액질을 유도하는 IL-6에 의한 근위축 발생이 감소한다는 결과를 보여주었다.²⁵ 한편, Jak/STAT 경로의 활성화는 췌장암 환자의 나쁜 예후와 관련이 있었다.²⁰ 그러나 용해력이 나빠서 STAT3를 직접 치료 목표로 한 임상 연구에서 그 결과가 좋지는 않았다.

IL-6와 TNF- α 는 NF- κ B를 활성화시키고 전사인자는 골격근 분해를 억제시키게 되는데, 이러한 긍정적 되먹이 기전이 작동하면서 NF- κ B는 과자극이 일어나 이화작용에 관여하는 cytokine 생성을 통하여 근육 단백 분해가 초래된다.^{24,27,28} NF- κ B는 ubiquitin proteasome 시스템의 E3 리가제인 muscle atrophy F box protein과 muscle RING finger-containing protein 1 (MuRF1)의 조절을 통하여 암성 악액질에

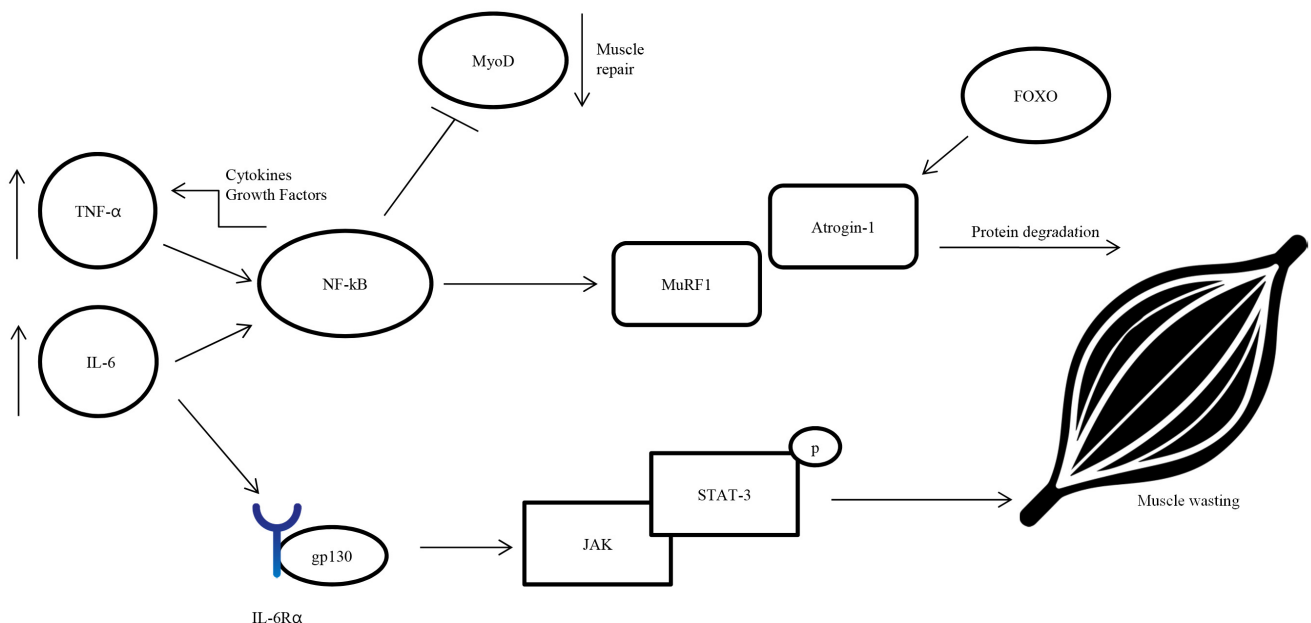


Fig. 1. Proinflammatory cytokines are drivers of cancer-induced cachexia. Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α activate downstream signaling of NF- κ B and this results in overstimulation of NF- κ B and degradation of muscle proteins through the production of catabolic cytokines. Cytokines can also activate the Jak2/STAT3 signaling pathways that can lead to degradation of skeletal muscle protein. TNF- α , tumor necrosis factor α ; MuRF1, muscle RING finger-containing protein 1; IL, interleukin.

서 골격근 단백 분해에 중요한 역할을 한다.²⁹ 리가제들은 골격 근절을 파괴하여 단백 합성을 방해한다. 특히 MuRF1은 골격 근절의 두꺼운 섬유의 ubiquitine을 조절한다.¹⁶

활성화된 NF- κ B는 근육 손상을 일으키는 위성세포의 활성화와 이와 관련된 단백질인 MyoD의 전사를 억제하는 전사인자들을 증가시켜서 근육 재생을 막는다.²⁷ 저용량 항염증제로 proteasome 억제를 통하여 NF- κ B의 억제시키거나 IL-6와 TNF- α 의 생산을 줄이는 과정을 거쳐 체중 감소와 근위축을 예방할 수 있다는 연구 결과들이 있다.^{24,28}

덧붙여 급성기 반응 단백질인 fibrogen- α , α 1-antitrypsin과 α 2-macroglobulin과 같은 염증표지자 유전자 발현이 증가되는 현상이 췌장암 악액질 환자의 골격근에서 발견되었고, 게다가 최근에는 미드카인인 chemokine ligand 16, IL-6, TNF- α , IL-1 β 의 증가가 췌장암으로 새롭게 진단된 환자들의 체중 감소와 관련이 있다는 연구가 발표되었다.³⁰ 이러한 여러 결과들을 종합해보면 Fig. 1과 같이 염증 반응이 췌장암 악액질의 병리 기전에 매우 중요한 역할을 한다는 것을 보여주었다.

2) 단백 분해 증가

Myostatin과 activin은 transforming growth factor beta 슈퍼패밀리 리간드들로 골격근 분해와 관련이 있다. Myostatin은 근육세포에서 분비되어 중요한 근육의 성장에 억제 조절자로 역할을 한다.³¹ 또한 Activin A는 세포의 성장과 분화에 관여한다.³² 리간드들은 수용체와 결합하여 Smad2, Smad3를 인산화시키고 Smad4와 함께 핵으로 이동하여 근육 소실을 유도하는 전사 반응을 조절하게 된다.³³ 대장암과 직장암에서도 암성 악액질을 가진 환자에서 혈청 activin과 myostatin이 증가되어 있다고 보고하였다.³⁴ 2형 activin 수용체에 대한 길항제가 myostatin과 activin 매개의 Smad2/3 전달체계를 막아서 암성 악액질 동물모델에서 근육 단백 소실에 대한 예방 효과가 알려졌다.³⁵ 췌장암 환자에서 암성 악액질을 일으키는 과정에서 activin과 myostatin의 역할이 보다 많이 알려져야 하겠지만 초기에 이루어진 연구들에서는 췌장암 환자의 혈중 activin A가 높은 경우 종양이 진행하게 되기까지의 기간이 짧고, MIAPaCa-2 췌장암을 이용한 동물모델에서 inhibin β 가 과발현되는 경우에는 체중이 줄고 심근이 위축된다는 결과를 보여주었다.³⁶ 덧붙여서 췌장암 악액질을 유도한 동물모델에서 단일사슬항체를 이용하여 transforming growth factor beta를 억제하였을 때 실체중, 제지방체중(lean body mass, LBM)과 골밀도가 향상되는 결과가 알려졌다.³⁷

3) 단백 합성 감소

Insulin-like growth factor 1/PI3K/Akt 신호체계는 근육 형성과 재생에 관여하는 중요한 동화작용 체계이다. Insulin-like

growth factor 1은 수용체와 결합하여 PI3K를 활성화시키고 Akt 신호체계를 활성화시킨다. mTOR 억제를 막아서 Akt는 단백 분해를 막고, 단백 생성이 되도록 한다. 한편, Akt는 forkhead box O protein들을 비활성화시켜서 궁극적으로 단백 ubiquitine을 유도하거나 근육세포들의 분해를 저해한다.^{38,39} 또, ubiquitine 리가제인 atrogen-1과 MuRF1의 발현을 증가시킨다.⁴⁰ 췌장암 환자의 암성 악액질과 관련한 근육 연구를 살펴보면 암성 악액질이 없는 환자들과 비교하여 Akt 단백질이 55%가 감소하고 mTOR 인산화가 82%로 줄어들어 있었다. 췌장암 환자에서 Akt와 관련된 단백 합성과 분해 억제 조절자들의 활성도를 줄여서 골격근 신호체계가 소실된다는 것이 알려졌다.⁴⁰ 또 다른 연구에서는 췌장암 환자의 암성 악액질이 있는 경우에 AKT1의 다형 유전자 변이가 있다는 것이 알려졌다.⁴¹ 이상을 종합해보면 myostatin과 activin은 Akt를 억제하고 FoxO3를 탈억제시키며, ubiquitine proteasome 기전의 E3 리가제들인 MuRF1과 atrogen-1의 발현을 높였다.^{38,42}

4) 지방 대사의 변화

암성 악액질을 찾기 위하여 시행한 췌장암 환자의 혈청 분석 연구에 따르면 glucagon-like peptide-1, apolipoprotein C-II, apolipoprotein C-III가 악액질 환자에서 높다.¹¹ 이 중에서 glucagon-like peptide-1은 시상하부에서 음식 섭취를 억제하고 포만감을 촉진시키는 역할을 한다.⁴³ 지질단백들은 지방 대사 조절을 하는데 지방 생성을 줄이고 음적 에너지 균형에 관여한다.⁴⁴ Zinc- α 2-glycoprotein 증가는 지방세포에서 지방 분해를 촉진시키고 음식 섭취량의 감소 없이 체중 감소를 가져왔다.⁴⁵ 결국 단백 대사의 변화와 함께 지방 대사 조절 장애가 췌장암 악액질의 병리 기전 중 하나인 것이다.

5) 식욕부진과 부차 효과

염증 cytokine과 단백 생성과 분해의 불균형과 관련된 조절 장애 이외에도 췌장암 환자는 체중 감소 발생에 많은 인자들이 관여하고 있다. 영양 섭취의 감소는 십이지장의 협착과 관련이 있을 수 있고 소화불량이 췌장 외분비 기능부전, 위마비, 위배출 기능 장애에 의하여 발생할 수 있다. 포만감, 입맛의 변화, 오심 등도 영양 결핍과 관련된다.^{46,47} 게다가 악액질 발생과 관련된 cytokine인 TNF- α , IL-1과 IL-6는 음식 섭취 촉진과 억제를 조절하는 신호체계를 통하여 식욕부진이 발생하도록 한다. 비록 에너지 결핍을 시사하는 신호가 시상하부로 보내지더라도, cytokine들은 시상하부가 식욕을 촉진하도록 하는 것을 막는다.⁴⁸ 결국 췌장암 환자들은 음식 섭취가 줄어들게 되고 음적 에너지 균형과 암성 악액질로 이어져 병적인 체중 감소, 골격근과 지방의 소실을 경험하게 된다.⁴⁹ 암

성 악액질, 식욕부진, 인슐린 저항성, 빈혈과 만성 염증들은 결국 환자를 피곤하게 만들고 면역 상태를 떨어뜨리며, 항암 치료를 받기 힘들게 하면서 심한 경우 호흡근의 약화로 인한 사망에까지 이르게 한다.

2. 영양 지원

1) 진단 당시 영양 상태 평가

체중 감소는 췌장암 진단 시점에서 흔하며, 영양 결핍의 중요한 표지자로 췌장 두부암 환자의 80%에서 나타난다.^{50,51} 췌장암 환자에서 식욕부진과 악액질이 종종 함께 나타나므로 악액질과 체중 감소만 생긴 영양 결핍의 구분이 어려운 경우가 많다. 그러나 근육 및 지방의 소실, 대사 관련 표지자의 변화를 자세히 살펴보면 암성 악액질과 영양 결핍이나 흡수 장애에 의한 단순 체중 감소를 구분할 수 있다.⁴⁶ 영양 결핍, 체중 감소 정도, 술 후 합병증 및 사망률과 관련된 다양한 영양 점수표를 이용한 연구들이 있다. 체중 감소의 정도는 영양 결핍과 관련이 높지만 생존 기간이나 병기와는 관련이 없었다.⁵² 체질량지수(BMI)는 영양 결핍 여부나 췌장암의 예후와 관련이 적었다.⁵²⁻⁵⁴ 즉, 영양 불균형의 정도가 과소평가되는 경우가 많았다. 암으로 진단 전에 높은 BMI를 가진 환자에서 기존 연구에서는 체중 감소가 많이 발생하였다. 또 낮은 BMI를 가진 췌장암 환자의 전체 생존 기간도 나쁘지 않았다.⁵² 5% 이상의 체중 감소가 수술 창상 감염과 입원 기간 연장과 연관된다는 연구 결과가 있으며, 특히 평균 5%의 의도하지 않은 체중 감소가 Malnutrition Universal Screen Tool (MUST)의 예측인자로 합병증과 사망률의 증가와 관련이 있었다. 혈청 알부민이 2.1-3.5 mg/dL에 해당하는 저알부민혈증은 술 후 합병증 발생과 밀접한 관계가 있었는데, Prognostic Nutrition Index (PNI)와 혈청 알부민을 함께 이용하면 술 후 합병증의 발생을 잘 예측할 수 있었다.

PNI와 MUST는 내과와 외과에서 모두 사용할 수 있는 영양 결핍의 정도 평가에 흔히 사용하는 영양 점수표이다. PNI에 혈청 알부민과 말초혈액 림프구수를 함께 이용하면 임상적으로 의미 있는 영양 결핍 환자를 찾을 수 있고, 장단기 수술 성적을 예측하기에도 유용하다. 술 전 PNI가 불량한 경우 췌장루를 포함하여 수술 전후 합병증 발생률이 높았다. 하지만 장기 생존율을 예측하는 데는 실패하였다.⁵² MUST에 체중 감소, BMI, 급성병증을 함께 이용하면 입원 환자에서 영양 결핍의 고위험군과 저위험군을 구분하는데 유용하였다. 높은 MUST를 보인 췌장암 환자에서 30일 수술 합병증과 사망률이 높은 결과를 보여주었다.⁵⁴ 2.1 mg/dL 이하의 저알부민혈증은 영양 결핍의 표지자이며, 창상 감염과 같은 술 후 합병증과 관련이 높았고, 술 후 사망률과 관련을 보였다.^{52,54-56} 3.0

혹은 3.5 mg/dL 이하의 저알부민혈증은 췌장암과 췌장 수술의 성적을 예측할 수 있는 취약성이나 적합성을 평가할 수 있는 수술 전후 예측 점수표 항목으로 이용한다.⁵⁷⁻⁵⁹ 최근 외상, 수술, 감염들과 같은 급성 염증기에는 혈청 알부민이 쉽게 변화할 수 있는 문제가 있다. 이러한 문제들이 영양 점수표의 개발을 어렵게 만들고 있지만 전체적인 환자 영양 상태의 경향성을 파악하는 데에는 여전히 역할을 하고 있다.

2) 췌장 외분비 기능부전(pancreatic exocrine insufficiency, PEI)

췌장은 인체에서 내분비 및 외분비 기능을 담당하는데, 내분비 기능으로 인슐린과 글루카곤의 생성을 통하여 인체 대사를 조절하고, 외분비 기능으로 영양소 흡수에 필수적인 소화액을 만든다. 췌장암 환자에서는 결국 이러한 내분비 및 외분비 기능에 장애가 발생하게 된다. PEI는 체중 감소와 지방변을 야기하며, 반면에 내분비 기능부전은 당뇨병을 만든다.

췌장암에서 체중 감소와 영양 결핍을 일으키는 병리 기전으로 PEI와 관련이 있다. PEI는 췌장이 소화효소를 만들지 못하거나 십이지장으로 배출을 하지 못하는 등의 이유로 소화효소가 부족하여 흡수 장애를 초래한다.^{51,60} 췌장선암의 절반 이상에서 PEI가 생기며 대변 엘라스타제를 측정하여 진단할 수 있다.⁶⁰ 췌장 리파제가 5-10% 이하로 떨어진 경우 PEI가 생기며 항상은 아니지만 지방변이 발생한다.⁵¹ 췌장 소화효소를 공급하면 지방변은 호전되며 영양 상태도 결국 호전된다.^{50,61}

3) 췌장 내분비 기능부전

내분비 대사 불균형은 췌장암 진단 시 당뇨병으로 흔히 발견된다.⁶² 진단 당시 50%의 환자가 당뇨병이 있거나 인슐린 결핍을 보이며 이들 중 절반이 3년 이내에 당뇨병으로 진단된다.⁶³⁻⁶⁵ 20년 이상 장기 당뇨병은 췌장선암의 위험인자로 발생 위험을 1.5배 증가시킨다.⁶⁵ 이러한 연관성에도 불구하고 당뇨병과 췌장암의 관계는 아직 잘 밝혀져 있지 않고 복잡한 관계에 있다. 12개월 이내에 새롭게 진단된 당뇨병은 췌장암과 2배 이상의 연관성을 보이며,⁶⁶ 40대 후반에 발생하는 경향과 10% 이상의 체중 감소가 발생하는 경향을 보였다.⁶⁷

전체 당뇨병의 8%를 차지하는 췌장형 당뇨병은 췌장 질환의 결과로 발생하고 만성 췌장염이 주된 원인이다. 이는 영양소에 의하여 분비, 자극이 되는 췌장 폴리펩타이드의 분비가 잘 되지 않아서 발생하게 된다. 흔한 2형 당뇨병과의 차이는 소화불량과 영양 결핍이 흔히 보이며, 이것은 외분비 기능부전이 동반되어서 지방 용해성 비타민, 지방 흡수 장애, 인크레틴 분비 장애가 발생하기 때문이다. 인크레틴은 인슐린 분비를 자극하고, 글루카곤을 억제하는 호르몬이다.⁶⁷

4) 영양 공급 방법

췌장암 환자 관리에서 영양 지원은 굉장히 중요한 부분으로, 영양 결핍은 재원 기간의 연장과 합병증 및 사망률을 높이고 치료 반응률을 떨어뜨리며, 삶의 질도 나쁘게 한다.⁷ 영양 결핍 상태는 결국 인체가 영양소 섭취를 잘 하지 못하고 영양소 이용도 적절하게 하지 못하는 병적인 상태이다.

전통적으로 정맥 영양 지원은 위장관 수술 환자의 영양 지원 방법으로, 술 후 장마비 상태에서 위장관 기능이 회복하기 전까지 우선 사용되어 왔다.⁶⁸ 십이지장췌절제술 후 정맥 영양 지원과 경장 영양 지원에 관한 무작위 배정 비교 연구가 이루어졌는데, 경장 영양 지원이 총정맥 영양 지원보다 췌장암 수술 후에 더 유리한 결과를 보여주었다.⁶⁹⁻⁷¹ 체중 감소, 술 후 위장관 기능의 회복, 합병증을 줄여줄 뿐만 아니라 영양 상태도 호전시키기 때문에 가능한 빨리 경장 영양 지원을 하는 전략을 추천하고 있다.^{68,72} 특히 면역을 증강시키는 경장 영양으로 지방산과 비타민을 포함한 영양 공급이 술 후 합병증, 재원 기간과 사망률을 줄여주었다.^{73,74} 장기적인 측면에서 췌장암 수술을 받고 3개월 후에는 영양 상태를 반영하는 혈청표지자들인 트랜스페린, 알부민, 총단백 등이 대개 회복하고 6개월 후에는 체중이 회복된다.⁷⁵ 그러나 지방 용해 비타민이나 무기질의 결핍이 지속되는 경우가 있을 수 있다. 또한 전통적인 십이지장췌절제술은 비타민 B12와 아연의 결핍 위험률이 높아지고, 술 후 췌장 외부비 기능부전이 흔하여 소화제의 추가 공급이 필요하다. 하지만 아직까지 소화제의 충분한 공급 여부를 관찰할 수 있는 표지자는 부족하다. 또한 수술 후 환자들을 지속적으로 괴롭히는 당뇨병의 발생을 예측하기는 매우 어렵지만 절제 후 남게 될 췌장의 양으로 짐작할 수 있다. 만성 췌장염이나 술 전 당뇨병이 있는 경우에는 술 후에도 당뇨병이 대부분 지속되지만, 수술 후에 간혹 당뇨병이 없어지는 경우도 있다. 그러나 이런 술 후 내분비 기능이 술 후 1년 생존율과 관련이 있는지에 관해서는 여러 의견이 있다. 한편, 술 후 공장관을 이용하거나 비공장관을 이용하여 영양 지원을 조기에 시행하는 것이 도움이 되는 환자들도 있지만 간혹 술 후 췌장루 등의 합병증을 만들기도 한다.⁷⁶

정맥 영양은 영양 지원 방법으로 여전히 유용하며, 심한 악액질이나 영양 결핍 상태가 심한 경우 우선 적용하는 것이 좋다.⁷⁷⁻⁷⁹ 심한 암성 악액질이 있는 환자에서 정맥 영양 지원의 효과에 관한 연구로 재택 정맥 영양 지원을 하였을 경우에 전체적인 삶의 질(37.1→49.2; $p=0.02$), 주관적 평가 지표, 체중(57.6→60.0 kg; $p=0.04$)이 치료 2개월 후에 호전이 있었고, 전체적인 삶의 질(30.6→54.4; $p=0.02$), 주관적 평가 지표, 체중(61.1→65.9 kg)이 치료 3개월 후에 호전을 보여주었다.⁷⁹ 보조 정맥 영양 지원의 효과를 보여준 연구로는 BMI의 호전(19.7→20.5)과 체성분 분석에서도 median phase an-

gle (3.6→3.9), extracellular mass/body cell mass index (1.7→1.5)로 여러 지표가 향상되는 것을 보여주었다.⁷⁸

경구 보충 요법과 관련한 연구로 8주간 보충을 해주었을 때 LBM의 차이를 보이지는 않았지만 체중이 500 g 증가하였다. 체중이 줄어드는 경우의 생존 기간(평균 164일, 97-231일)이 체중이 유지된 경우의 생존 기간(평균 259일, 229-289일)과 차이를 보여주었고, 체중이 유지되는 경우에 보다 좋은 삶의 질을 나타냈다.⁸⁰

생선에서 유래한 지방산인 eicosapentaenoic acid (EPA)는 여러 연구가 이루어졌는데, 대부분 대상 환자들은 보충 전에 체중 감소를 보이는 경우였다. 체중 감소가 현저히 발생하는 진행성 췌장암에서 고용량의 EPA를 보충해 주었을 때 4주 후부터 체중 감소가 현저히 줄어들었고, 8주와 12주 후에는 체중이 유지되었다. 체성분 분석과 수행평가 능력에서는 차이를 보여주지 않았다.⁸¹ EPA를 보충해준 경우 혈중 EPA 수치와 체중과 LBM의 증가와의 관련성을 보여주었고, 삶의 질도 향상되는 결과를 보여주었다.⁸²

정맥 영양 지원에서 생선기름과 콩기름을 비교한 연구에서 5일간 사용하였을 때, 생선기름을 사용하는 경우 간 및 췌장 지표들이 우수하고 체중 유지가 잘 된다는 보고가 있다.⁸³ 또 진행성 췌장암의 치료로 젤시타빈을 사용하는 환자에서 생선기름을 정맥 주사해준 경우 활동력과 삶의 질이 우수하다고 보고하였다.⁸⁴ 췌장암에서 이루어진 위약 대조군 연구에서 L-carnitine을 보충해준 경우 체중 감소를 줄이고 BMI를 높이며, 영양 상태를 향상시키고 삶의 질이 우수해진다는 것이 보고되었다.⁸⁵

결론

췌장은 외분비와 내분비 기능을 담당하는 장기로 소화, 영양소의 섭취, 혈당의 조절을 맡는 중요한 장기이다. 영양 결핍은 위장관암 환자의 다수에서 관찰되며, 나쁜 결과와 재원 기간이 길어지는 것과 관련이 높다.^{86,87} 수술 전 영양 상태를 최적화시키는 것은 매우 중요하며, 술 후에도 내분비 기능과 외분비 기능의 부전 여부를 잘 관찰하고, 인체 필요 열량뿐만 아니라 미세 영양소와 지방 용해 비타민의 결핍 유무도 살펴야 한다.

지금까지 저자는 췌장암에 의하여 발생하는 암성 악액질의 병리 기전과 이와 관련된 잠재적인 치료 목표에 대하여 살펴보았지만 아직까지 암성 악액질에 효과적인 약제는 제한적이다.⁴⁶ 앞으로 췌장암을 치료하는 여러 연구들도 중요하지만 암성 악액질을 치료하면서 췌장암 치료 효과를 높이는 연구들도 지속적으로 필요할 것이다.

REFERENCES

1. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691-1703.
2. Koutsounas I, Giaginis C, Patsouris E, Theocharis S. Current evidence for histone deacetylase inhibitors in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2013;19:813-828.
3. Kneuert PJ, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Palliative surgical management of patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma: trends and lessons learned from a large, single institution experience. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1917-1927.
4. Wigmore SJ, Plester CE, Richardson RA, Fearon KC. Changes in nutritional status associated with unresectable pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1997;75:106-109.
5. Gärtner S, Krüger J, Aghdassi AA, et al. Nutrition in pancreatic cancer: a review. *Gastrointest Tumors* 2016;2:195-202.
6. Fearon KC, Baracos VE. Cachexia in pancreatic cancer: new treatment options and measures of success. *HPB (Oxford)* 2010;12:323-324.
7. Kyle UG, Pirlich M, Lochs H, Schuetz T, Pichard C. Increased length of hospital stay in underweight and overweight patients at hospital admission: a controlled population study. *Clin Nutr* 2005;24:133-142.
8. Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1193-1201.
9. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793-799.
10. Bachmann J, Ketterer K, Marsch C, et al. Pancreatic cancer related cachexia: influence on metabolism and correlation to weight loss and pulmonary function. *BMC Cancer* 2009;9:255.
11. Felix K, Fakelman F, Hartmann D, et al. Identification of serum proteins involved in pancreatic cancer cachexia. *Life Sci* 2011;88:218-225.
12. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12:489-495.
13. Skipworth RJ, Stewart GD, Dejong CH, Preston T, Fearon KC. Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumour interaction? *Clin Nutr* 2007;26:667-676.
14. Stewart GD, Skipworth RJ, Fearon KC. Cancer cachexia and fatigue. *Clin Med (Lond)* 2006;6:140-143.
15. Metter EJ, Conwit R, Tobin J, Fozard JL. Age-associated loss of power and strength in the upper extremities in women and men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997;52:B267-B276.
16. Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab* 2012;16:153-166.
17. Mace TA, Ameen Z, Collins A, et al. Pancreatic cancer-associated stellate cells promote differentiation of myeloid-derived suppressor cells in a STAT3-dependent manner. *Cancer Res* 2013;73:3007-3018.
18. Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention. *Curr Opin Pharmacol* 2015;22:100-106.
19. Martignoni ME, Kunze P, Hildebrandt W, et al. Role of mononuclear cells and inflammatory cytokines in pancreatic cancer-related cachexia. *Clin Cancer Res* 2005;11:5802-5808.
20. Denley SM, Jamieson NB, McCall P, et al. Activation of the IL-6R/Jak/stat pathway is associated with a poor outcome in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2013;17:887-898.
21. Mitsunaga S, Ikeda M, Shimizu S, et al. Serum levels of IL-6 and IL-1 β can predict the efficacy of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2013;108:2063-2069.
22. Pop VV, Seicean A, Lupan I, Samasca G, Burz CC. IL-6 roles - molecular pathway and clinical implication in pancreatic cancer - a systemic review. *Immunol Lett* 2017;181:45-50.
23. Farren MR, Mace TA, Geyer S, et al. Systemic immune activity predicts overall survival in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22:2565-2574.
24. Zhou W, Jiang ZW, Tian J, Jiang J, Li N, Li JS. Role of NF-kappaB and cytokine in experimental cancer cachexia. *World J Gastroenterol* 2003;9:1567-1570.
25. Bonetto A, Aydogdu T, Jin X, et al. JAK/STAT3 pathway inhibition blocks skeletal muscle wasting downstream of IL-6 and in experimental cancer cachexia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;303:E410-E421.
26. Bonetto A, Aydogdu T, Kunzevitzky N, et al. STAT3 activation in skeletal muscle links muscle wasting and the acute phase response in cancer cachexia. *PLoS One* 2011;6:e22538.
27. Guttridge DC, Mayo MW, Madrid LV, Wang CY, Baldwin AS Jr. NF-kappaB-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science* 2000;289:2363-2366.
28. Zhang L, Tang H, Kou Y, et al. MG132-mediated inhibition of the ubiquitin-proteasome pathway ameliorates cancer cachexia. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:1105-1115.
29. Melstrom LG, Melstrom KA Jr, Ding XZ, Adrian TE. Mechanisms of skeletal muscle degradation and its therapy in cancer cachexia. *Histol Histopathol* 2007;22:805-814.
30. Fogelman DR, Morris J, Xiao L, et al. A predictive model of inflammatory markers and patient-reported symptoms for cachexia in newly diagnosed pancreatic cancer patients. *Support Care Cancer* 2017;25:1809-1817.
31. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 1997;387:83-90.
32. Chen YG, Wang Q, Lin SL, Chang CD, Chuang J, Ying SY. Activin signaling and its role in regulation of cell proliferation, apoptosis, and carcinogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006;231:534-544.
33. Sartori R, Milan G, Patron M, et al. Smad2 and 3 transcription factors control muscle mass in adulthood. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;296:C1248-C1257.
34. Loumaye A, de Barsey M, Nachit M, et al. Role of activin A and myostatin in human cancer cachexia. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2030-2038.
35. Zhou X, Wang JL, Lu J, et al. Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell* 2010;142:531-543.

36. Togashi Y, Kogita A, Sakamoto H, et al. Activin signal promotes cancer progression and is involved in cachexia in a subset of pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2015;356(2 Pt B):819-827.
37. Greco SH, Tomkötter L, Vahle AK, et al. TGF- β blockade reduces mortality and metabolic changes in a validated murine model of pancreatic cancer cachexia. *PLoS One* 2015;10:e0132786.
38. Miyamoto Y, Hanna DL, Zhang W, Baba H, Lenz HJ. Molecular pathways: cachexia signaling-a targeted approach to cancer treatment. *Clin Cancer Res* 2016;22:3999-4004.
39. Calnan DR, Brunet A. The FoxO code. *Oncogene* 2008;27:2276-2288.
40. Schmitt TL, Martignoni ME, Bachmann J, et al. Activity of the Akt-dependent anabolic and catabolic pathways in muscle and liver samples in cancer-related cachexia. *J Mol Med (Berl)* 2007;85:647-654.
41. Avan A, Avan A, Le Large TY, et al. AKT1 and SELP polymorphisms predict the risk of developing cachexia in pancreatic cancer patients. *PLoS One* 2014;9:e108057.
42. Sackeck JM, Ohtsuka A, McLary SC, Goldberg AL. IGF-I stimulates muscle growth by suppressing protein breakdown and expression of atrophy-related ubiquitin ligases, atrogin-1 and MuRF1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E591-E601.
43. Abbott CR, Monteiro M, Small CJ, et al. The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain Res* 2005;1044:127-131.
44. Kim SY, Park SM, Lee ST. Apolipoprotein C-II is a novel substrate for matrix metalloproteinases. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;339:47-54.
45. Russell ST, Zimmerman TP, Domin BA, Tisdale MJ. Induction of lipolysis in vitro and loss of body fat in vivo by zinc-alpha2-glycoprotein. *Biochim Biophys Acta* 2004;1636:59-68.
46. Ronga I, Gallucci F, Riccardi F, Uomo G. Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent advances and new pharmacological approach. *Adv Med Sci* 2014;59:1-6.
47. Uomo G, Gallucci F, Rabitti PG. Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent development in research and management. *JOP* 2006;7:157-162.
48. Ramos EJ, Suzuki S, Marks D, Inui A, Asakawa A, Meguid MM. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuro-peptides. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:427-434.
49. Mueller TC, Burmeister MA, Bachmann J, Martignoni ME. Cachexia and pancreatic cancer: are there treatment options? *World J Gastroenterol* 2014;20:9361-9373.
50. Sikkens EC, Cahen DL, de Wit J, Looman CW, van Eijck C, Bruno MJ. Prospective assessment of the influence of pancreatic cancer resection on exocrine pancreatic function. *Br J Surg* 2014;101:109-113.
51. Hackert T, Schütte K, Malfertheiner P. The pancreas: causes for malabsorption. *Viszeralmedizin* 2014;30:190-197.
52. Kanda M, Fujii T, Kadera Y, Nagai S, Takeda S, Nakao A. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Br J Surg* 2011;98:268-274.
53. Loh KW, Vriens MR, Gerritsen A, et al. Unintentional weight loss is the most important indicator of malnutrition among surgical cancer patients. *Neth J Med* 2012;70:365-369.
54. La Torre M, Ziparo V, Nigri G, Cavallini M, Balducci G, Ramacciato G. Malnutrition and pancreatic surgery: prevalence and outcomes. *J Surg Oncol* 2013;107:702-708.
55. Billingsley KG, Hur K, Henderson WG, Daley J, Khuri SF, Bell RH Jr. Outcome after pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer: an analysis from the veterans affairs national surgical quality improvement program. *J Gastrointest Surg* 2003;7:484-491.
56. Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the national VA surgical risk study. *Arch Surg* 1999;134:36-42.
57. Augustin T, Burstein MD, Schneider EB, et al. Frailty predicts risk of life-threatening complications and mortality after pancreatic resections. *Surgery* 2016;160:987-996.
58. Imaoka H, Mizuno N, Hara K, et al. Evaluation of modified glasgow prognostic score for pancreatic cancer: a retrospective cohort study. *Pancreas* 2016;45:211-217.
59. Lucas DJ, Schexneider KI, Weiss M, et al. Trends and risk factors for transfusion in hepatopancreatobiliary surgery. *J Gastrointest Surg* 2014;18:719-728.
60. Sikkens EC, Cahen DL, de Wit J, Looman CW, van Eijck C, Bruno MJ. A prospective assessment of the natural course of the exocrine pancreatic function in patients with a pancreatic head tumor. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:e43-e46.
61. Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: prevalence and diagnostic use. *Pancreatol* 2015;15:589-597.
62. Roeyen G, Jansen M, Chapelle T, et al. Diabetes mellitus and pre-diabetes are frequently undiagnosed and underreported in patients referred for pancreatic surgery. A prospective observational study. *Pancreatol* 2016;16:671-676.
63. Illés D, Terzin V, Holzinger G, et al. New-onset type 2 diabetes mellitus—a high-risk group suitable for the screening of pancreatic cancer? *Pancreatol* 2016;16:266-271.
64. Gupta S, Vittinghoff E, Bertenthal D, et al. New-onset diabetes and pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1366-1372.
65. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008;134:981-987.
66. Giovannucci E, Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology* 2007;132:2208-2225.
67. Hart PA, Baichoo E, Bi Y, Hinton A, Kudva YC, Chari ST. Pancreatic polypeptide response to a mixed meal is blunted in pancreatic head cancer associated with diabetes mellitus. *Pancreatol* 2015;15:162-166.
68. Cooperman AM, Chivati J, Chamberlain RS. Nutritional and metabolic aspects of pancreatic cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000;3:17-21.
69. Klek S, Sierzega M, Szybinski P, et al. The immunomodulating enteral nutrition in malnourished surgical patients - a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Clin Nutr* 2011;30:282-288.

70. Gianotti L, Braga M, Gentilini O, Balzano G, Zerbi A, Di Carlo V. Artificial nutrition after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas* 2000;21:344-351.
71. Di Carlo V, Gianotti L, Balzano G, Zerbi A, Braga M. Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition. *Dig Surg* 1999;16:320-326.
72. Karagianni VT, Papalois AE, Triantafillidis JK. Nutritional status and nutritional support before and after pancreatectomy for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Indian J Surg Oncol* 2012;3:348-359.
73. Park JS, Chung HK, Hwang HK, Kim JK, Yoon DS. Postoperative nutritional effects of early enteral feeding compared with total parental nutrition in pancreaticoduodenectomy patients: a prospective, randomized study. *J Korean Med Sci* 2012;27:261-267.
74. Liu C, Du Z, Lou C, et al. Enteral nutrition is superior to total parenteral nutrition for pancreatic cancer patients who underwent pancreaticoduodenectomy. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011;20:154-160.
75. Park JW, Jang JY, Kim EJ, et al. Effects of pancreatectomy on nutritional state, pancreatic function and quality of life. *Br J Surg* 2013;100:1064-1070.
76. Nussbaum DP, Zani S, Penne K, et al. Feeding jejunostomy tube placement in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: an ongoing dilemma. *J Gastrointest Surg* 2014;18:1752-1759.
77. Richter E, Denecke A, Klapdor S, Klapdor R. Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer—improvement of the nutritional status and the therapeutic outcome. *Anticancer Res* 2012;32:2111-2118.
78. Pelzer U, Arnold D, Gövercin M, et al. Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer. Results of a phase II study. *BMC Cancer* 2010;10:86.
79. Vashi PG, Dahlk S, Popiel B, Lammersfeld CA, Ireton-Jones C, Gupta D. A longitudinal study investigating quality of life and nutritional outcomes in advanced cancer patients receiving home parenteral nutrition. *BMC Cancer* 2014;14:593.
80. Davidson W, Ash S, Capra S, Bauer J, Cancer Cachexia Study Group. Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr* 2004;23:239-247.
81. Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KC. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 2000;36:177-184.
82. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003;52:1479-1486.
83. Heller AR, Rössel T, Gottschlich B, et al. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. *Int J Cancer* 2004;111:611-616.
84. Arshad A, Isherwood J, Mann C, et al. Intravenous ω -3 fatty acids plus gemcitabine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017;41:398-403.
85. Kraft M, Kraft K, Gärtner S, et al. L-carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN)—a randomized multi-centre trial. *Nutr J* 2012;11:52.
86. Corish CA, Kennedy NP. Protein-energy undernutrition in hospital in-patients. *Br J Nutr* 2000;83:575-591.
87. Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:514-527.