

## 비만 환자들에서 Roux-en-Y 위 우회로조성술이 혈장 Motilin 수치 및 배고픔에 미치는 영향

김성은, 박무인

고신대학교 의과대학 내과학교실

### Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery on Plasma Motilin Levels and Hunger in Obese Patients

Sung Eun Kim and Moo In Park

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

**Article:** Higher Plasma Motilin Levels in Obese Patients Decrease after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery and Regulate Hunger (*Gut* 2015. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309242. [Epub ahead of print])

**요약:** 공복 시에 발생하는 주기적인 위장관 운동을 migrating motor complex (MMC)라 하고 그 중 위의 phase III는 사람에게서 배고픔을 유발한다.<sup>1,2</sup> 위장관 펩타이드인 motilin은 위에서 phase III의 시작을 조정하는 역할을 하는데, 혈장 motilin 수치의 변화는 위 phase III 활동성과 밀접한 연관이 있으며, 외부에서 주입한 motilin이나 motilin 작용제인 erythromycin 역시 위의 phase III 활동을 유도할 수 있다.<sup>3</sup> 이 연구<sup>4</sup>는 비만 환자들에서의 배고픔을 유발하는 인자인 motilin의 역할과, Roux-en-Y 위 우회로조성(Roux-en-Y gastric bypass, RYGB) 수술이 혈장 motilin 수치와 배고픔 지수(hunger scores) 및 쾌락 허기(hedonic hunger)에 미치는 영향을 알아보기 위해 시행되었다. RYGB 수술을 앞둔 16명의 고도 비만 환자군과 15명의 건강 대조군에서 한 번의 완전한 MMC 주기 동안의 혈장 motilin과 ghrelin 수치를 측정하였으며, 비만 환자군의 경우 RYGB 수술 시행 전과 RYGB 수술 시행 6개월 후, 12개월 후로 나누어 각 수치를 측정하였다. 비만 환자군에서는 erythromycin 40 mg를 정맥으로 투여하였으며, 배고픔 지수는 visual analogue scale을, 배고픔과

무관하게 맛있는 음식을 먹으려는 강한 욕구를 뜻하는 쾌락 허기는 power of food scale 설문지를 이용하여 평가하였다.

연구 결과, 수술을 앞둔 비만 환자군에서 대조군에 비해 위에서 시작하는 phase III 수축 횟수가 유의하게 적었으며( $p < 0.05$ ), phase III 동안의 배고픔 지수 역시 수술 전 비만 환자군에서 대조군에 비해 유의하게 낮았다( $p < 0.005$ ). 혈장 motilin 수치를 측정하였을 때, 수술 전의 비만 환자군에서 MMC 동안의 motilin 수치가 대조군에 비해 유의하게 높았다( $p < 0.001$ ). 그리고, 수술 전 비만 환자군에서 대조군에 비해 낮았던 phase III 동안의 배고픔 지수가 erythromycin 투여 후에는 투여 전에 비해 의미 있게 증가하였고( $p < 0.0001$ ), 위의 phase III 수축도 증가하는 것이 확인되었다( $p < 0.005$ ). RYGB 수술 후, 혈장 ghrelin 수치 및 배고픔 지수는 유의한 변화가 없었으나, 혈장 motilin 수치 및 쾌락 허기 점수는 의미 있게 감소하였다( $p < 0.005$ ,  $p < 0.001$ , respectively).

이러한 결과를 통해 motilin은 비만의 발병기전과 연관된 중요한 조절인자로 생각되었고, motilin 수용체 길항제는 향후 비만 환자들에게서 식욕을 떨어뜨리고 체중 감소에까지 영

© 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 © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박무인, 49267, 부산시 서구 김천로 262, 고신대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Moo In Park, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea. Tel: +82-51-990-6719, Fax: +82-51-990-5055, E-mail: mipark@kosinmed.or.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

향을 미칠 가능성이 있는 새로운 치료 대안이 될 수 있을 것으로 고려된다.

**해설:** MMC는 4단계로 구성되어 있는데, phase I은 수축이 없는 휴지기, phase II는 간헐적이고 불규칙적인 낮은 진폭의 수축기, phase III는 규칙적인 높은 진폭의 수축이 있는 짧은 돌발파(burst)로 이루어져 있으며, phase IV는 phase I의 휴지기로 가기 위한 짧은 이행기(transition period)를 뜻한다.<sup>1,5</sup> 정상 성인의 경우 phase III 수축은 90-120분의 주기로 나타나는데,<sup>1</sup> 혈장 motilin 수치의 상승은 위의 phase III 수축을 유도하고, motilin에 의해 유발된 위의 phase III 수축은 정상 성인에게서 배고픔을 느끼게 하는 신호(hunger signal)의 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>2</sup>

비만 환자가 증가함에 따라 RYGB 수술은 비만의 효과적인 치료 방법 중 하나로 제시되는데, 수술 자체로 인한 식이의 제한과 흡수 장애를 일으킬 뿐 아니라, 체중 감량에 앞서 위장관 호르몬 분비의 변화를 일으키고,<sup>6</sup> 식이와 관련된 쾌락 허기에도 영향을 주어 체중을 감량시킨다고 보고된 바가 있다.<sup>7</sup>

하지만, 비만 환자들을 대상으로 MMC와 motilin, 그리고 배고픔의 연관성 여부를 복합적으로 확인한 연구는 지금까지 이루어진 바가 없었다. 이번 연구에서는 배고픔을 유발하는 혈장 motilin 수치가 비만 환자군에서 대조군에 비해 의미 있게 높았으나, RYGB 수술 후에는 정상화되는 것으로 나타났다. 또한, 비만 환자들에서는 phase III 수축의 시작이 위에서 십이지장으로 전환됨을 확인하였다. 이로 인해 위에서 시작하는 phase III 수축 횟수가 줄어들긴 하지만, motilin 작용제인 erythromycin을 투여하였을 때 비만 환자군에서 위 phase III 수축 및 배고픔 지수가 투여 전에 비해 의미 있게 상승함으로써, 비만 환자들의 motilin 수용체가 외부에서 주입하는 erythromycin에 반응을 한다는 것을 알 수 있었다. RYGB 수술 후에는 erythromycin이 새로 만들어진 루 장관(Roux limb)에서 phase III 수축을 유도하지는 못하였는데, 이는 이미 알려진 바와 같이 erythromycin이 위의 phase III 수축을 유도한다는 것을 고려하면, RYGB 수술로 인해 erythromycin이 위에 영향을 미치지 못하게 된 결과라 하겠다. 배고픔과 관련된 부분에서는 이전의 다른 연구결과들<sup>7,8</sup>과 마찬가지로 이번 연구에서도 RYGB 수술 후 쾌락 허기가 유의하게 감소하였다. 이를 종합하면, RYGB 수술 후에는 erythromycin이 가지고 있던 운동 인덱스(motility index)와 배고픔을 증가시키는 능력을 발휘할 수 없는 상황으로 바뀌었다고 생각할 수 있다. 혈장 ghrelin의 경우, 쾌락 허기를 자극시키는 데 관여하는 것으로 알려져 있지만,<sup>9,10</sup> 이번 연구에서는 수술 후 환자들에게서 ghrelin 수치의 변화는 관찰되지 않았다.

이 연구의 가장 중요한 제한점은 MMC를 확인하는 man-

ometry가 수술 전에는 길이의 제한으로 인해 manometry의 카테터가 십이지장의 근위부까지 위치하였으나, RYGB 수술 후에는 구조의 변화로 인해 공장에 연결된 루 장관에 위치하여, 수술 전과 수술 후의 MMC의 움직임과 기간을 직접적으로 비교하기에는 한계가 있다는 것이다. 그 외에, 혈장 motilin은 나이가 증가할수록 수치가 증가하는 것으로 알려져 있는데,<sup>11</sup> 이번 연구에 포함된 비만 환자군( $40\pm3$ 세)의 평균 나이가 대조군( $28\pm2$ 세)에 비해 유의하게 많아 나이 보정을 하였음에도 불구하고 결과에 영향을 주었을 가능성성이 있다. 또한, 혈장 motilin이 혈장 progesterone 수치에도 영향을 받는다고 하는데,<sup>12</sup> 연구에 포함된 참가자들이 대부분 여자였음에도 불구하고 발정 주기(estrous cycle)를 확인하지 못하였다. 마지막으로, 수술 후 12개월까지 연구가 진행되었는데 수술을 받은 비만 환자들 중 7명만이 끝까지 연구에 참여하였다.

하지만, 이 연구는 대조군 및 RYGB 수술을 앞둔 비만 환자들을 대상으로 대조군 및 비만 환자군에서의 MMC, 호르몬(motilin, ghrelin), 배고픔과 관련된 요인들(배고픔 지수, 쾌락 허기)의 평가와 더불어 이러한 변수들에 대해 RYGB 수술 후 1년까지의 변화를 포함하여 연구하였다는 점과, manometry와 호르몬 변화, 설문지 등의 다양한 연구 방법을 통해 혈장 motilin 수치와 변동이 MMC의 phase III와 관련하여 비만 환자들에서 배고픔과 쾌락 허기의 변화에 중요한 요인임을 논리적으로 보여주고, 비만 환자에서 motilin 수용체 길항제의 치료적 역할을 제안하였다는 점에서 의의가 있다고 하겠다.

MMC와 motilin, ghrelin, 그리고 배고픔과의 관련성에 대한 부분은 아직도 많은 연구가 필요한 실정이며, 특히 현재까지 아시아인을 대상으로 이러한 연구가 시행된 바는 없는 것으로 알려져 있다. 향후 보다 많은 환자들을 대상으로 MMC와 호르몬, 식이 조절 등의 관계를 밝힐 수 있는 잘 설계된 대규모 전향적 연구들의 시행이 요구된다.

## REFERENCES

1. Takahashi T. Mechanism of interdigestive migrating motor complex. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:246-257.
2. Tack J, Deloose E, Ang D, et al. Motilin-induced gastric contractions signal hunger in man. *Gut* 2014. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308472. [Epub ahead of print]
3. Peeters TL, Vantrappen G, Janssens J. Fasting plasma motilin levels are related to the interdigestive motility complex. *Gastroenterology* 1980;79:716-719.
4. Deloose E, Janssen P, Lannoo M, Van der Schueren B, Depoortere I, Tack J. Higher plasma motilin levels in obese patients decrease after Roux-en-Y gastric bypass surgery and regulate hunger. *Gut* 2015. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309242. [Epub ahead of print]
5. Itoh Z, Takeuchi S, Aizawa I, et al. Changes in plasma motilin con-

- centration and gastrointestinal contractile activity in conscious dogs. Am J Dig Dis 1978;23:929-935.
6. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;366:1577-1585.
  7. Schultes B, Ernst B, Wilms B, Thurnheer M, Hallschmid M. Hedonic hunger is increased in severely obese patients and is reduced after gastric bypass surgery. Am J Clin Nutr 2010;92: 277-283.
  8. Ullrich J, Ernst B, Wilms B, Thurnheer M, Schultes B. Roux-en Y gastric bypass surgery reduces hedonic hunger and improves dietary habits in severely obese subjects. Obes Surg 2013;23: 50-55.
  9. Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Dagher A. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. Cell Metab 2008;7:400-409.
  10. Monteleone P, Piscitelli F, Scognamiglio P, et al. Hedonic eating is associated with increased peripheral levels of ghrelin and the endocannabinoid 2-arachidonoyl-glycerol in healthy humans: a pilot study. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:E917-E924.
  11. Bonora G, Vezzadini P, Fradà G, Toni R, Sangiorgi GB, Labò G. Interdigestive plasma motilin concentrations in aged adults. J Gerontol 1986;41:723-726.
  12. Holst N, Jenssen TG, Burhol PG, Haug E, Forsdahl F. Plasma gastrointestinal hormones during spontaneous and induced menstrual cycles. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:1160-1166.