근감소증이 췌장절제술 환자에게 미치는 영향

한 인 웅

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과

Effect of Sarcopenia in Patients after Pancreatectomy

In Woong Han, M.D., Ph.D.

Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Sarcopenia is characterized as a syndrome involving the progressive or generalized loss of skeletal muscle mass and strength with or without increased fat mass. This is one of well-known risk factors for adverse treatment outcomes in patients with various medical and surgical diseases. Sarcopenia itself, independent of the body mass index, is a powerful prognostic factor for cancer cachexia, liver cirrhosis, and even all causes of mortality. In terms of gastrointestinal surgery, sarcopenia is a significant prognostic factor in patients with gastric or colorectal cancers. Sarcopenia is related to postoperative complication, 30-day mortality, overall survival, and disease-free survival after gastrointestinal surgery. For patients with hepatic surgery, sarcopenia is also a significant prognostic factor. Several studies, including meta-analysis, proved sarcopenia to be waiting-list mortality and post-transplantation mortality in liver transplantation patients. Similarly, preoperative sarcopenic obesity was an independent risk factor for death and hepatocellular carcinoma recurrence after a hepatectomy. In cases of pancreatic cancer, several studies proposed that sarcopenia was an objective measure of patient frailty that was strongly associated with the long-term outcome independent of tumor-specific factors. In addition, sarcopenia or sarcopenic obesity has been reported to be a strong predictor of major complications after pancreatectomy. As a result, sarcopenia could be used to improve patient selection before a pancreatectomy. The next step to solve the questions to manage sarcopenia and improve the post-pancreatectomy outcomes would be to determine the role of nutrition and physical activity in the prevention or treatment of sarcopenia, and to develop specific medications with an evidence-based treatment of sarcopenia in patients with pancreatectomy. (*Surg Metab Nutr* 2018;9:31-35)

Key Words: Sarcopenia, Sarcopenic obesity, Pancreatectomy, Prognostic factor

서 론

근감소증(sarcopenia)은 나이의 증가에 따른 체내 근육량의 감소를 뜻하는 용어로, 최근 이의 임상적 중요성이 강조되고 있다.[1,2] 근감소증에 기여하는 인자로는, 시간의 흐름에 따른 노화과정, 부적절한 식이 및 영양불량, 질병 및 노화에 따른 운동량 부족, 만성 소모성 질환, 약제, 스테로이드 사용 및 갑상선 기능장애, 당뇨 등의 내분비 기능 장애 등 다양한 원인이 제시되어 왔다.[1,3]

췌십이지장절제술(Pancreatoduodenectomy; PD) 또는 유문보존췌십이지장절제술(pylorus-preserving PD; PPPD)는 다양한 유두부 주위 종양(periapillary tumor)의 표준적인 술기이다. 원위부 췌장절제술은 췌장의 몸통 및 꼬리에 발생하는 질환에 대한 대표적인 술기이며, 이는 비장 또는 비장혈관을 보존하는 술식, 복강동맥을 합병절제하는 술식(distal pancreatectomy with celiac axis resection; DP-CAR), 근치적 전향적 췌미부-비장절제술(Radical Antegrade Modular Pancreato-Splenectomy; RAMPS) 등의 다양한 변형술식이 임상에 적용

Received September 5, 2018. Accepted September 28, 2018.

Correspondence to: In Woong Han, Division of Hepato-biliary and Pancreatic Surgery, Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-0772, Fax: +82-2-3410-6980, E-mail: cardioman76@gmail.com

This study was supported by grant from the KSSMN and JW-pharma 2018 (중외학술상).

© 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.

Copyrights © The Korean Society of Surgical Metabolism and Nutrition

되어 왔다.[4-7] 이러한 체절제술은 최근 수술 술기 및 수술 전후 관리의 발달로 인해, 수술 경험이 많은 기관의 경우 수술 후 사망률은 1~5%로 상당히 감소하였으나 여전히 타 장기 수술에 비해 높은 수준이며, 또한 수술 전 환자들의 영양상태가 불량한 경우가 많고, 수술적 절제 범위가 타 수술에 비해서 광범위해 수술 후 합병증률은 현재에도 40~60%에 이르고 있다.[8,9] 따라서 수술 후 성적을 향상시키고자 이에 관계되는 예후인자를 발굴하려는 노력은 아무리 강조해도 지나치지 않다.

최근 여러 연구에서 근감소증이 다양한 임상상에서의 예후 인자로 잘 알려져 있다.[2,10] 이는 비단 내과적 질환뿐만 아니라, 복부 수술 환자에서도 수술 후 합병증, 재원 기간, 생존률 등의 핵심지표에서 불량한 예후인자임이 밝혀지고 있다.[11,12] 그러나 상대적으로 체장 수술에 있어서는 소수의 보고를 제외하고는 그 임상적 중요성이 잘 알려져 있지 않다.[13,14] 따라서 본 종설에서는 수술 전 근감소증이 체절제술후 환자에게 미치는 임상적 영향 및 예후 인자로써의 가치에 대해 논하고자 한다.

본 론

1. 근감소증의 정의, 진단, 분류 및 임상적 측정법

근감소증은 그리스어로 근육(flesh)을 뜻하는 'sarx'와 상실(loss)을 뜻하는 'penia'가 합쳐진 용어로, 1980년대 후반에 도입되어 현재 널리 사용되고 있다.[1] 현재까지 널리 받아들여지는 정의는 없으나, 대부분 연령이 증가함에 따라 나타나는, 보통 지방량의 증가를 동반한 체내 근육량의 감소로 받아들여지고 있다.[3,15,16] 이는 여러 연구에서 신체 활동 및 삶의 질, 생존 기간 등에 대한 불량한 예후인자로 밝혀져 있으며, 체내 근육량 감소, 근육 강도 감소, 신체 활동(physical performance) 감소의 3가지 요건으로 진단한다.[3,15,16] 일차성 근감소증은 특별한 구조적 원인 없이 연령 증가 자체로 나타나는 근감소증을 뜻하며, 이차성 근감소증은 그 원인인자가 뚜렷하게 밝혀졌을 때로 분류하며, 보통 이차성 근감소증은 다발성 원인에 의해서 발생하는 것으로 알려져 있다.[3,15,16] 이러한 근감소증은 그 중등도에 따라 단계(grade)적으로 분류하며, 이는 임상상에 따라 치료 방침을 세우는데 도움이 된다.[3]

유럽의 근감소증 연구단체 (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP)에 따르면, 근감소증의 측정법은 Table 1과 같다.[3,17,18] 근육량은 CT (Fig. 1), MRI, Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) 등의 영상학적 검사와 생체 전기저항(Bioimpedance analysis, BIA)으로

측정하며, 근육 강도는 악력 강도 측정, 신체 활동은 Short Physical Performance Battery (SPPB)이나 정해진 시간 안에서 일정한 거리를 이동하는 Timed get-up-and-go test 등을 이용하는 것이 대표적이다. 이를 이용한 근감소증의 진단 기준(cut-off) 값은 Table 2와 같다.[17-19]

체내 근육량의 감소와 더불어, 지방량의 증가를 반영하는 근감소성 비만(sarcopenic obesity) 역시 여러 연구에서 그 임상적 의미를 밝혀내고 있다. 이는 내장 지방면적(visceral fat area)을 총근육량으로 나눈 값으로, 이 값이 클수록 여러 질환에서 불량한 예후를 보고하였다.[2,20]

2. 내과적 및 외과적 질환에서의 근감소증의 임상적 의의

전술한 바와 같이, 현재 근감소증의 연구는 내과적, 외과적 질환을 망라하여 활발히 연구되고 있다. 2013년 소화기계 및 호흡기계 암환자 1473명을 대상으로 한 연구에서는 근감소증이 환자 몸무게와 상관없이 생존기간의 불량한 예후인자로 보고한 바 있다.[21] 또한 간경변증에 이환된 환자의 메타분석에서는 근감소증이 간경변증 합병증 발생의 불량한 예후인자이며, 이는 특히 서양 환자들에 비해 우리나라를 포함한 아시아계 환자들에서 높다고 보고한 바 있다.[10] 이를 바탕으로, 최근 보고된 대규모의 메타분석에서는 근감소증이 고령층을 대상으로 한 모든 종류 사망의 예측인자이며, 이를 사전에 진단해서 치료하는 것이 예후 개선에 도움이 될 것이라고 주장하였다.[2,22]

위장관계 암으로 이환된 환자들에게 있어 근감소증이 미치는 영향은 활발히 진행되고 있다. 위암 환자를 대상으로 한 메

Table 1. Diagnostic methods for sarcopenia. EWGSOP guideline, 2010 [3]

Variable	Research	Clinical practice
Muscle mass	Computed tomography (CT)	BIA
	Magnetic resonance imaging (MRI)	DXA
	Dual energy X-ray absorptiometry (DXA)	Anthropometry
	Bioimpedance analysis (BIA)	
Muscle strength	Total or partial body potassium per fat-free soft tissue	
	Handgrip strength	Handgrip strength
	Knee flexion/extension	
	Peak expiratory flow	
Physical performance	Short Physical Performance Battery (SPPB)	SPPB
	Usual gait speed	Usual gait speed
	Timed get-up-and-go test	Get-up-and-go test
	Stair climb power test

Fig. 1. Diagnostic method using CT scan for sarcopenia (A-F). Visualization of skeletal muscle and intraperitoneal fat volume.

Table 2. Cut-off values for sarcopenia. EWGSOP guideline, 2010 [3]

Criterion	Measurement	Cut-off points by gender	Reference group defined
Muscle mass	DXA, CT, MR	Skeletal muscle mass index (SMI) Men: 7.26kg/m ² , Women: 5.5 kg/m ²	<2 SD of mean of young adults
	BIA	SMI Men: 8.87 kg/m ² , Women: 6.42 kg/m ²	<2 SD of mean of young adults
Muscle strength	Handgrip strength	Men: <30 kg Women: <20 kg	Based on statistical analysis of study group
Physical performance	SPPB	SPPB ≤8	Epidemiologic Studies of the Elderly data
	Gait speed	6 meters course: GS <1 m/s 15 ft (4.572 m) course: Men: Ht 173 cm: ≥7 s, Ht>173 cm: ≥6 s Women: Ht≤159 cm: ≥7 s, Ht>159 cm: ≥6 s	Health ABC participant data Based on quartiles of study group (n=5,317)

타분석에서는 근감소증이 수술후 합병증, 재원기간의 유의미한 불량한 예후인자임을 보고하였다.[11,23] 이러한 영향은 대장암의 경우에도 마찬가지이며, 술전 근감소증은 대장암 환자에서의 수술후 합병증, 재원기간, 의료비용, 생존 기간 등의 불량한 예후인자라는 여러 보고가 있다.[23-25] 이를 종합하여, 2017년에 보고된 메타분석은 영상학적으로 진단된 술전 근감소증은 복부수술에 있어서 수술후 합병증, 재원기간 내 사망률, 암 사망률에 대해 독립적인 불량한 예후인자임을 보고하였다.[12]

간이식을 시행받은 환자들에 대해서도, 술전 근감소증이 불량한 예후인자임은 주지의 사실이다. 이식전 근감소증은 간이식을 시행받기 전 사망률(Waiting list mortality)과 이식 후 사망률(Post-transplantation mortality)에 모두 악영향을 끼치는 것으로 알려져 있다.[26] 간이식 이외에, 간세포암으로 인한 간절제술에도 근감소성 비만이 생존률, 간세포암 재발에 있어

불량한 예후인자임을 보고하는 연구도 있다.[20]

3. 췌장절제술 후 술전 근감소증의 임상적 의의

위장관계 및 간암에 대한 근감소증이 활발히 연구되고 있는 반면, 췌장절제술 및 췌장암에 대한 근감소증에 대한 연구는 상대적으로 많이 알려져 있지 않다. 다른 장기 수술에 비해 수술 후 사망률 및 합병증 빈도가 현저히 높은 췌장암 및 췌장수술의 특성상, 예후인자로써의 근감소증은 상당한 가치를 가질 수 있다. 미국외과학회 합병증데이터베이스(ACS-NSQIP database)에 따르면 근감소증은 술 후 주요 지표인 재원기간, 감염성 합병증, 위배출 지연 등에 독립적인 불량한 예후인자임을 보고하였다.[14] 이러한 영향은 근감소증 자체보다는 지방량을 반영한 근감소성 비만에서 더욱 뚜렷한 경향을 보이는데, 2016년 한 연구에서는 CT를 이용하여 근감소증 및 근감소성 비만을

측정한 후, 근감소증 자체보다는 근감소성 비만이 체집이지장 절제술 후 주요 합병증의 유일한 결정인자(determinant)라고 주장하였다.[27]

근감소증은 수술 후 합병증 등에 미치는 결과와는 별도로, 종양학적 결과 자체에도 영향을 미칠 수 있다. 2012년도의 한 연구에 따르면 췌장선암(pancreatic adenocarcinoma)에 대해 총허리근(total psoas muscle)을 이용하여 근감소증을 정의한 후 3년 생존률을 비교해 본 결과 술전 근감소증이 종양 특이적인 여러 변수와 별개로 독립적인 예후인자임을 보고하였고, 따라서 이를 환자의 허약함(frailty)을 측정하는 객관적인 지표로 이용할 수 있다고 하였다.[13] 또한 2015년에 존스홉킨스 그룹에서는 근감소증 측정시 단일 CT 영상보다는 총허리근을 적분한 값이 근감소증을 더 정확히 반영하며, 앞 선 연구와 마찬가지로 다변량분석후 근감소증이 생존률에 유의미한 영향이 있다고 하였다.[13] 이러한 경향은 췌장암뿐만 아니라 췌대부 주위암 등으로 인한 췌절제술에서도 찾아 볼 수 있으며, 이는 여자보다는 남자에게서 경향성이 뚜렷하다는 연구도 있다.[28] 따라서 이를 종합하면 근감소증은 췌장선암 및 췌절제술을 시행 받은 환자들에서 합병증 및 생존률에 대한 독립적인 예후인자 중 하나라고 생각되며,[28-30] 조만간 메타분석 등으로 확인해 볼 필요가 있다.

4. 췌절제술 환자에서의 술전 근감소증에 대한 향후 연구 방향

전술한 바와 같이, 술전 근감소증은 췌장암 및 췌절제술에 대해 재원기간, 합병증 등의 술 후 초기 결과(early post-operative outcome)과 종양학적 후기 결과(late oncologic outcomes)에 모두 영향을 미치는 것으로 밝혀지고 있다. 이를 바탕으로, 술전 근감소증을 조절하기 위한 연구방향으로는 가장 중요한 것이 스크리닝을 통해 근감소증을 확인하고, 이를 영양학적으로 교정하는 것이다. 또한 환자의 신체 활동을 증진시켜 개선해 나가는 것 역시 간과할 수 없으나, 이의 구체적인 방법, 이를테면 어떤 운동을, 어떤 강도로, 얼마나 지속해나가야 하는지에 대한 세부사항에 대한 연구가 필요하다. 당연하지만, 이를 개선시킬 수 있는 약제의 개발 역시 중요한 연구의 한 축이 될 것임은 자명하다.[3,15,16]

결 론

근감소증은 체내 지방량의 증가를 보통 동반하는, 골격근의 양과 강도가 진행적으로 감소하는 것으로 정의한다. 근육량 및

강도를 영상학적으로 진단하며, 신체 활동량의 감소가 동반되면 진단에 도움이 된다. 근감소증은 여러가지 내과적, 외과적 질환에 있어 생존률 등에 불량한 예후인자이며, 이는 췌장암 및 췌절제술 환자에게도 같은 결과를 보인다. 따라서 근감소증을 동반한 수술전 환자에게서 이를 개선할 수 있는 영양학적, 신체적, 약물적 치료법에 대한 연구가 시급하다.

REFERENCES

1. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127(5 Suppl):990S-15S.
2. Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16:155-66.
3. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010;39:412-23.
4. Rutz DR, Squires MH, Maithel SK, Sarmiento JM, Etra JW, Perez SD, et al. Cost comparison analysis of open versus laparoscopic distal pancreatectomy. *HPB (Oxford)* 2014;16:907-14.
5. Ome Y, Hashida K, Yokota M, Nagahisa Y, Michio O, Kawamoto K. Laparoscopic radical antegrade modular pancreatosplenectomy for left-sided pancreatic cancer using the ligament of Treitz approach. *Surg Endosc* 2017;31:4836-7.
6. Drymoussis P, Raptis DA, Spalding D, Fernandez-Cruz L, Menon D, Breitenstein S, et al. Laparoscopic versus open pancreas resection for pancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2014;16:397-406.
7. Yamamoto T, Satoi S, Kawai M, Motoi F, Sho M, Uemura KI, et al. Is distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection effective for patients with locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma? -multicenter surgical group study. *Pancreatol* 2018;18:106-13.
8. La Torre M, Ziparo V, Nigri G, Cavallini M, Balducci G, Ramacciato G. Malnutrition and pancreatic surgery: prevalence and outcomes. *J Surg Oncol* 2013;107:702-8.
9. Bozzetti F, Mariani L. Perioperative nutritional support of patients undergoing pancreatic surgery in the age of ERAS. *Nutrition* 2014;30:1267-71.
10. Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0186990.
11. Shen Y, Hao Q, Zhou J, Dong B. The impact of frailty and sarcopenia on postoperative outcomes in older patients undergoing gastrectomy surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2017;17:188.
12. Jones K, Gordon-Weeks A, Coleman C, Silva M. Radiologically determined sarcopenia predicts morbidity and mortality following abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 2017;41:2266-79.
13. Peng P, Hyder O, Firoozmand A, Kneuerz P, Schulick RD, Huang D, et al. Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2012;16:1478-86.
14. Joglekar S, Asghar A, Mott SL, Johnson BE, Button AM, Clark E, et al. Sarcopenia is an independent predictor of complications following pancreatectomy for adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2015;111:771-5.
15. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and conse-

- quences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:249–56.
16. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15: 95–101.
 17. Chien MY, Huang TY, Wu YT. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1710–5.
 18. Kyle UG, Genton L, Hans D, Karsegard VL, Michel JP, Slosman DO, et al. Total body mass, fat mass, fat-free mass, and skeletal muscle in older people: cross-sectional differences in 60-year-old persons. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1633–40.
 19. Kang MJ, Jung HS, Jang JY, Jung W, Chang J, Shin YC, et al. Metabolic effect of pancreatoduodenectomy: resolution of diabetes mellitus after surgery. *Pancreatol* 2016;16:272–7.
 20. Kobayashi A, Kaido T, Hamaguchi Y, Okumura S, Shirai H, Yao S, et al. Impact of sarcopenic obesity on outcomes in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2017. doi: 10.1097/SLA.0000000000002555. [In press].
 21. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013;31:1539–47.
 22. Liu P, Hao Q, Hai S, Wang H, Cao L, Dong B. Sarcopenia as a predictor of all-cause mortality among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017;103:16–22.
 23. Endo T, Momoki C, Yamaoka M, Hachino S, Iwatani S, Kiyota S, et al. Validation of skeletal muscle volume as a nutritional assessment in patients with gastric or colorectal cancer before radical surgery. *J Clin Med Res* 2017;9:844–59.
 24. Choi MH, Oh SN, Lee IK, Oh ST, Won DD. Sarcopenia is negatively associated with long-term outcomes in locally advanced rectal cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9: 53–9.
 25. van Vugt JLA, Buettner S, Levolger S, Coebergh van den Braak RRJ, Suker M, Gaspersz MP, et al. Low skeletal muscle mass is associated with increased hospital expenditure in patients undergoing cancer surgery of the alimentary tract. *PLoS One* 2017;12:e0186547.
 26. van Vugt JL, Levolger S, de Bruin RW, van Rosmalen J, Metselaar HJ, IJzermans JN. Systematic review and meta-analysis of the impact of computed tomography-assessed skeletal muscle mass on outcome in patients awaiting or undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2016;16:2277–92.
 27. Sandini M, Bernasconi DP, Fior D, Molinelli M, Ippolito D, Nespoli L, et al. A high visceral adipose tissue-to-skeletal muscle ratio as a determinant of major complications after pancreatoduodenectomy for cancer. *Nutrition* 2016;32:1231–7.
 28. Onesti JK, Wright GP, Kenning SE, Tierney MT, Davis AT, Doherty MG, et al. Sarcopenia and survival in patients undergoing pancreatic resection. *Pancreatol* 2016;16:284–9.
 29. Amini N, Spolverato G, Gupta R, Margonis GA, Kim Y, Wagner D, et al. Impact total Psoas volume on short- and long-term outcomes in patients undergoing curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a new tool to assess sarcopenia. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1593–602.
 30. Pecorelli N, Capretti G, Sandini M, Damascelli A, Cristel G, De Cobelli F, et al. Impact of sarcopenic obesity on failure to rescue from major complications following pancreaticoduodenectomy for cancer: results from a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2018;25:308–17.