

기관고유연구사업 최종보고서

연구분야(코드)	E-3	과제번호	1210551		지원 프로그램	창의 과제	
과제성격(기초,응용,개발)	응용	실용화 대상여부	실용화	공개가능여부 (공개,비공개)		공개	
연구과제명	(국문)조기위암으로 위절제술을 시행 받은 환자에서 내과적 만성질환에 미치는 영향						
	(영문)influence of gastrectomy on medial chronic illness in patients with early gastric cancer						
과제책임자	소속	폐암센터	직위	의사직			
	성명	이희석	전공	호흡기내과			
세부과제	구분	세부과제명		세부과제책임자			
				성명	소속(직위)	전공	
	1	조기위암으로 위절제술을 시행 받은 환자에서 잠복 결핵 치료의 필요성 확인 및 결핵약제에 대한 약동학 검사의 임상 적용		이희석	폐암센터 (의사직)	의학 (호흡기내과)	
2	조기위암환자에서 위절제 및 문합술이 당뇨, 고혈압의 만성 대사성 질환에 미치는 영향 연구		류근원	위암연구과 (책임연구원)	의학 (외과)		
총 연구기간	2012년 2월 ~ 2014년 12월 (총3년)		참여연구원수 (단위: 명, MY)		37 명 (6.8 MY)		
연구기간 및 연구비 (단위:천원)	구분	연구기간	계	국립암센터	기업부담금		
	계	2012.2~2014.12	300,000	300,000	소계	현금	현물
	제1차	2012.2~2012.12	100,000	100,000			
	제2차	2013.1~2013.12	100,000	100,000			
	제3차	2014.1~2014.12	100,000	100,000			
참여기업	명칭		전화		FAX		
<p>기관고유연구사업관리규칙에 따라 본 연구개발사업을 성실히 수행하였으며 아래와 같이 최종보고서를 제출합니다.</p> <p style="text-align: center;">2014년 10 월 31 일</p> <p style="text-align: center;">과제책임자 이희석 (서명)</p>							
국립암센터원장 귀하							
(첨부서류)							

목 차

< 요약 문 >

(한글)

(영문)

1. 연구의 최종목표
2. 연구의 내용 및 결과
3. 연구결과 고찰 및 결론
4. 연구성과 및 목표달성도
5. 연구결과의 활용계획
6. 참고문헌
7. 첨부서류

※ 여러개의 세부과제로 과제가 구성된 경우 위 목차와 동일하게 세부과제별로 작성함

(I. 총괄과제, II. 제1세부과제, III. 제2세부과제.....)

< 요약 문 >

연구목표 (200자 이내)	<p><최종목표></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 결핵 발생의 위험군인 위절제술 환자에서 잠복결핵 진단 후 활동성 결핵 발생을 확인하여 잠복결핵의 치료가 필요한지를 결정 2. 활동성 결핵이 발생한 위절제술 환자에서 약동학 검사를 시행하여 항결핵제의 흡수 장애 여부를 확인하고 결핵 치료 시 약물농도 감시가 필요한지를 결정 3. 당뇨 또는 고혈압의 만성대사성질환을 동반한 조기위암환자에서 위절제술, 또는 내시경 점막절제술 후 당뇨, 고혈압의 자연경과를 관찰하고, 그로 인한 장기적인 삶의 질을 변화를 측정하고, 당뇨조절에 관여하는 호르몬의 기전을 규명함 <p><당해연도목표></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 조기위암으로 위절제술을 시행받은 환자군과 위내시경적 절제술을 시행받은 대조군 총 210명에서 잠복결핵 여부를 확인하고 활동성 결핵이 발생하는지를 추적관찰 2. 활동성 결핵이 발생한 위절제술군과 대조군 총 10명에 대해 항결핵제에 대한 약동학 연구를 시행 3. 조기위암으로 수술 또는 내시경점막절제술을 시행한 60명을 등재하여 조기위암관련 시술 및 수술전후 당뇨, 고혈압의 조절과 당뇨관련 호르몬을 측정함 												
연구내용 및 방법 (500자 이내)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 조기위암 위절제술 환자군, 대조군에서 whole blood interferon-γ assay의 시행하여 잠복 결핵 여부를 확인하고 잠복결핵 환자에서 추후 활동성 결핵이 발생하는지를 확인. 2. 활동성 폐결핵이 발생한 위절제술군과 대조군에서 1차 항결핵제(HREZ)로 치료 1개월 이후 항결핵제의 혈중 약물 농도를 측정하고 약동학적 분석을 시행 3. 수술전 당뇨, 고혈압의 과거력을 동반한 조기위암을 대상 환자군으로 하며, 고혈압, 당뇨에 대한 추적관찰을 시행하며, 치료 효과와 수술 후 당뇨 관련 호르몬 변화를 분석 												
연구개발에 따른 기대성과	<p><정량적 성과¹⁾> 제2 세부과제 SCI 2편이 accepted</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">구분</th> <th style="width: 30%;">달성치/목표치¹⁾</th> <th style="width: 40%;">달성도(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCI 논문 편수</td> <td>2 / 2</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>IF 합</td> <td>6.376 / 8</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>기타 성과</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>제 1세부 과제의 경우</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) “Risk factors for tuberculosis in patients with early gastric cancer : Is gastrectomy a significant risk factor for tuberculosis?”이 현재 submission 중으로 2015년 상반기 채택 가능할 것으로 생각됨 2) “The Factors Related to Therapeutic Response of Pulmonary Tuberculoma” 현재 논문 작성 중으로 내년 submission 예정 3) 2014년 연말까지의 약동학 연구 결과로 2015년 논문 작성 가능 “Decreased absorption of anti-tuberculous drugs in gastrectomized patients” 4) 2015년 치료 반응 연구에 대한 등재를 마치면 2016년 논문 작성 가능 “Delayed response to anti-tuberculous treatment in gastrectomized patients” 	구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)	SCI 논문 편수	2 / 2	100	IF 합	6.376 / 8	80	기타 성과		
구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)											
SCI 논문 편수	2 / 2	100											
IF 합	6.376 / 8	80											
기타 성과													

		<p><정성적 성과></p> <p>1) 잠복결핵 연구: 2012년 2월부터 2014년 10월 16일까지 총 584명의 조기 위암환자를 연구에 등록하였고 연말까지 40명 정도를 더 등록하여 목표 등재 환자의 48% 정도로 등재 가능 예상됨</p> <p>2) 약동학 연구: 2012년 2월부터 2014년 10월 16일까지 총 19명의 조기 위암환자를 연구에 등록하였고 연말까지 5명 정도를 더 등록하여 목표 등재 환자의 92% 정도로 등재 가능 예상됨</p> <p>- IGRA 검사 결과의 특성 등 여러 개의 후향적 연구에 대한 논문을 계획하고 있음</p> <p>3) 만성 대사성질환 연구</p> <p>- 2014년 10월 24일까지 142명 등재하였음. 목표등재환자 94.7% 달성함. 2014년 12월까지 150명 이상 100% 등재 가능 예상됨.</p> <p>- 총 등재환자 중 연고지 관계로 중도탈락환자 65명 발생하여 현재 연구 참여 진행 환자는 모두 77명임. 목표등재환자 51.3% 진행중임.</p> <p>- 3개월 단기 효과에 대한 중간 분석에서 수술군에서 대조군에 비하여 현저한 당뇨, 고혈압 개선 효과를 보임. 단기 효과의 결과를 논문 발표 예정임.</p>		
색인어	국문	위절제술	결핵	잠복결핵
		흡수장애	약동학	당뇨
		조기위암	내시경적 절제술	고혈압
	영문	gastrectomy	tuberculosis	latent tuberculosis
		malabsorption	pharmacokinetics	DM
		EGC	EMR/ESD	Hypertension

※ 요약문의 총분량은 2page 이내로 제한함

Project Summary

Title of Project	Influence of gastrectomy on medical chronic illness in patients with early gastric cancer
Key Words	latent tuberculosis, tuberculosis, early gastric cancer, gastrectomy, interferon gamma assay, pharmacokinetic, ESD, DM, Hypertension, Chronic metabolic disease
Project Leader	HEE SEOK LEE
Associated Company	
<p>I. Development of active tuberculosis from latent tuberculosis in patients with early gastric cancer who underwent gastrectomy</p> <p>The study compared patients with early gastric cancer (EGC) who underwent gastrectomy (gastrectomy group) with those with EGC who underwent endoscopic submucosal dissection (control group). After being diagnosed with latent tuberculosis in each group via commercial interferon-γ assay (IGRA) the patients in each group were followed to identify whether they had active tuberculosis.</p> <p>From February 2012 to October 16 2014, 584 patients with EGC in total were enrolled in the study. Among them, 339 of gastrectomy group and 188 of control group underwent IGRA. The test results said that the diagnosis rate of latent tuberculosis in each group turned out 47.8% and 46.3%, respectively, which refers to no significant difference between the two groups regarding the rate ($P=0.568$).</p> <p>It is assumed that low number of patients enrolled to the study and short follow-up period contributed to no active tuberculosis. Thus, the study needs to be continued.</p> <p>II. Pharmacokinetic characteristics of anti-tuberculous drugs in gastrectomized patients</p> <p>As active tuberculosis was found at our hospital, pharmacokinetic testing was implemented to 15 of gastrectomy group and 10 of control group, to whom the first-line TB drugs (HREZ) had been administered. As for Rifampin, T_{max} was significantly extended in gastrectomy group ($P=0.005$), that also showed lower value in C_{max} ($P=0.055$). In pyrazinamide, the gastrectomy group had significantly low value in AUC_{last} ($P=0.021$). The study found for the first time that the treatment group had difficulties in absorbing anti-tuberculous drugs.</p> <p>III. Delayed response to anti-tuberculous treatment in gastrectomized patients</p> <p>The patients with pulmonary TB which was drug susceptible at our hospital, were divided into gastrectomy and control groups. Each group was set to receive treatment for a certain period of time (6mo vs 9 mo), respectively. Before the end of the period, lesions would be evaluated through LDCT. In case that more than 50% of the lesions disappear, treatment would stop. If more than 50% lesions remain, the treatment period would be extended to more than three months, depending on the patient's condition.</p> <p>Among 35 pulmonary TB patients, 16 and 19 were categorized into gastrectomy and control groups. Eight(50%) out of 16 in treatment group showed delayed response to the treatment during the designated period so their treatment was extended. In control group, 4(21.1%) out of 19 had extended period of the treatment ($P=0.072$).</p> <p>The results illustrated for the first time that the treatment group had delayed response to the treatment. Statistically significant outcome is expected as more patients will be registered to the study by next year.</p>	

IV. Influence of gastrectomy on chronic metabolic diseases

Gastric cancer is the one of the leading cause of cancer death in the world including Korea. The survival of gastric cancer patients is improved as the increase of early gastric cancer (EGC) patients proportion by screening program in Korea. As the long term survivors increased, the improved quality of life (QOL) is essential problem in these patients. One of the factor impairing the QOL in these patients is the chronic metabolic disease like diabetes mellitus (DM) and hypertension which are the also a health problem in the world. However, studies about the effect of gastrectomy on the DM and hypertension are few and most of them are retrospective fashion with small number of patients. In this study, the EGC patients with gastrectomy was compared patients with endoscopic submucosal dissection (ESD) patients as for the control group. The gastrectomy was divided as total, subtotal with gastroduodenostomy, subtotal with loop gastrojejunostomy and subtotal with Roux-en Y gastrojejunostomy group. Each group is planned for 30 patients and the DM and hypertension data was collected at preoperatively, 3 month and 1 year later after surgery. The enrolled patients was 142 but 65 patients were dropped out due to the reason of preference to local hospital and long distance from national cancer center. However, the analysis was done in available patients even in small number of patients in each subgroup. In DM patients the blood sugar was decreased in ESD and gastrectomy patients in 3 months but the ESD patient showed impaired as time goes on. The body weight was significantly decreased in gastrectomy group and the gastrointestinal hormonal change was not observed. In hypertension patients, body weight and blood pressure were significantly improved in gastrectomy patients in 3 months. The oral intake measured by diet diary showed no difference between ESD and gastrectomy patients even the body weight was significantly decreased in gastrectomy group. The the more data of completely enrolled patients are needed for analysis. In conclusion, the DM and hypertension are impred in short term period after the gastrectomy in EGC patients.

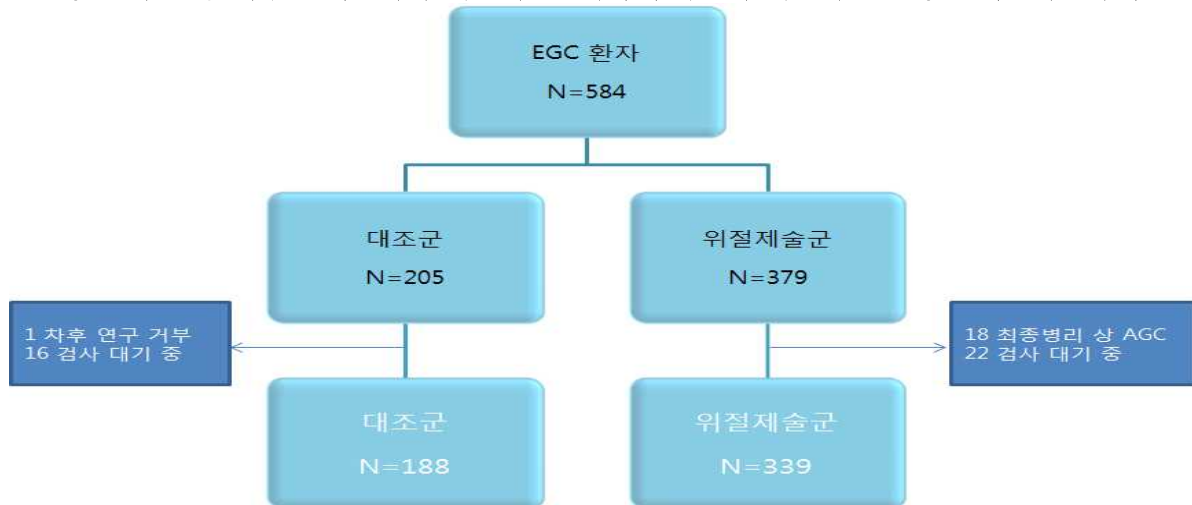
1. 연구의 최종목표

- 결핵 발생의 위험군인 위절제술 환자에서 잠복결핵 진단 후 활동성 결핵 발생율을 확인하여 위절제술 환자에서 잠복결핵의 치료가 필요한지를 결정
- 활동성 결핵이 발생한 위절제술 환자에서 약동학 검사를 시행하여 항결핵제의 흡수 장애 여부를 확인하여 위절제술 환자에서 결핵 치료 시 약물농도 감시가 필요한지를 결정
- 당뇨, 고혈압을 동반한 조기위암환자에서 위절제술 또는 내시경점막절제술 시행후 당뇨, 고혈압의 자연경과를 관찰하고, 그에 따른 삶의 질 평가 및 기전을 규명함

2. 연구의 내용 및 결과

1) 잠복 결핵 연구

① 조기 위암절제술군 및 대조군(내시경적 위점막절제술군)에서 **잠복결핵의 진단검사 (interferon-gamma release assay, IGR)**를 시행하고 이후 추적관찰하여 잠복결핵 환자에서의 활동성 결핵 발생 여부를 확인하여 위절제술군에서 잠복결핵 치료의 필요성을 확인하고자 함.



	total	대조군	위절제술군	P-value
등재환자수	584	205	379	
탈락환자	19	1	18	
검사 대기중	38	16	22	
잠복결핵검사 시행환자 수*	527	188	339	
남:여*	386:141	153:35	233:106	0.002
나이(평균, 표준편차)*	59.4±10.9	61.8±9.7	58.0±11.3	<0.001
잠복결핵 양성인 환자 수*	249 (47.2%)	87 (46.3%)	162 (47.8%)	0.568
추적관찰기간* (월, 중앙값, 범위)	15 (2-32)	12 (2-32)	16 (2-32)	0.001
검사 후 활동성 결핵 발생*	0	0	0	

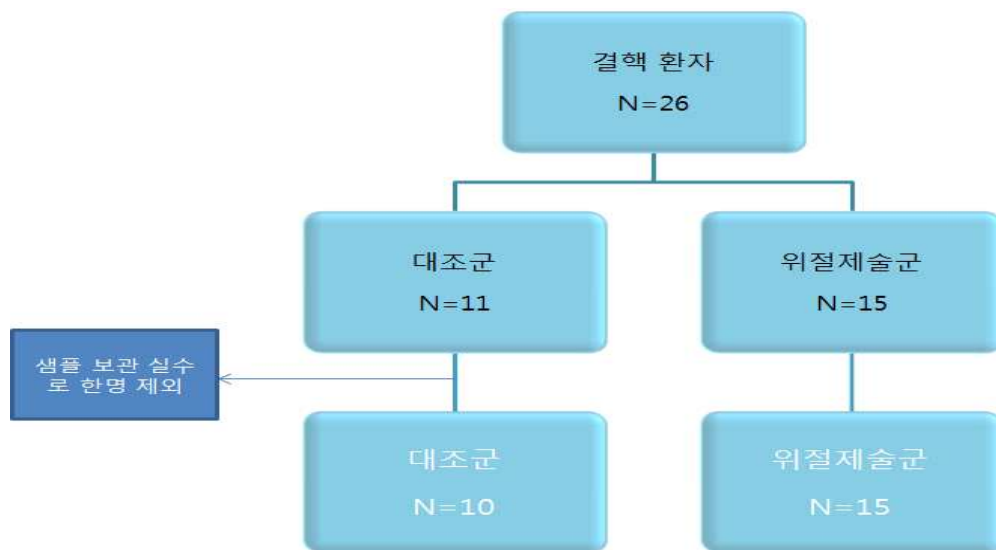
② 2012년 2월부터 2014년 10월 16일까지 총 584명의 조기 위암환자를 연구에 등록하였음

그 중 19명의 탈락환자를 제외하고, 아직 IGRA가 완료되지 않은 38명을 제외한 총 527명의 환자에서 IGRA 가 시행되었고 위절제술군에서의 잠복결핵 진단율은 47.8%, 대조군에서는 46.3% 로 두군간의 잠복결핵 진단율에는 유의한 차이는 없었음(P=0.568)

③ 환자 등록 후 2014년 10월 16일까지 추적관찰기간은 중앙값으로 15개월 정도로 현재까지 활동성 결핵이 발생한 환자는 없음

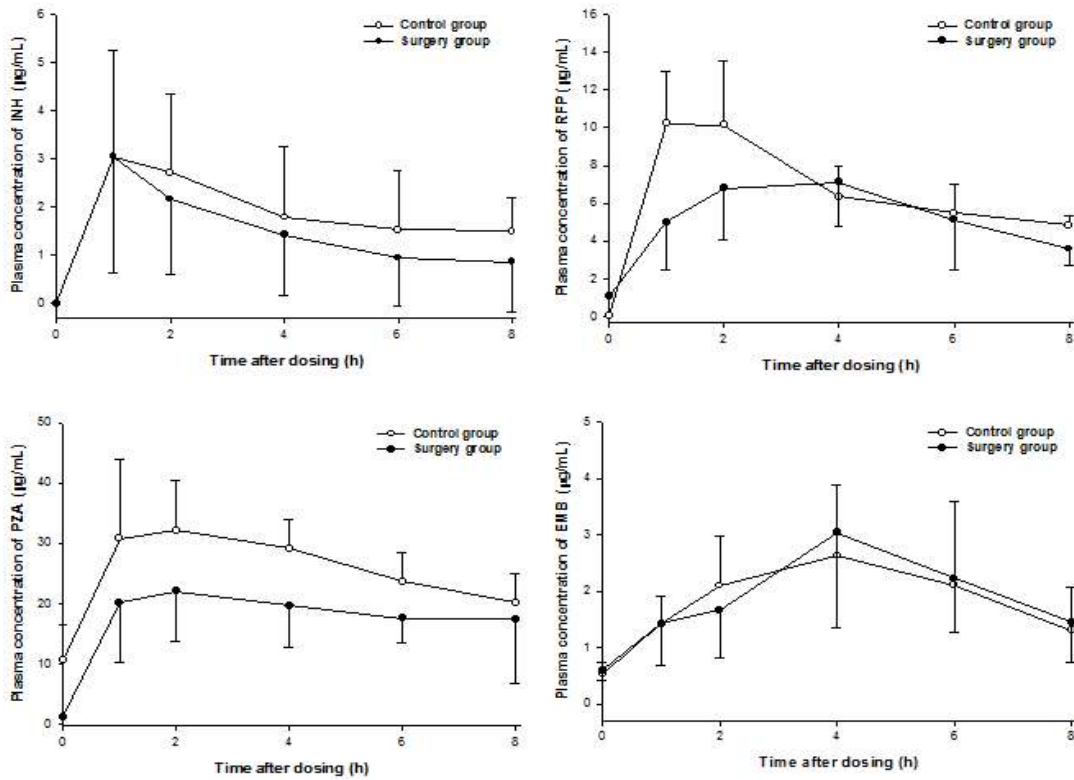
2) 약동학 연구

① 활동성 결핵이 발생한 위절제술 환자에서 약동학 검사를 시행하여 항결핵제의 흡수 장애 여부를 확인하여 위절제술 환자에서 결핵 치료 시 약물농도 감시가 필요한지를 결정하고자 함



	total	대조군	위절제술군	P-value
등재환자수	25	10	15	
남:여	19:6	7:3	12:3	0.653
나이(중앙값, 범위) [†]	58 (27-79)	56 (27-69)	61 (42-79)	0.173
몸무게 (kg) [†]	55 (47-79)	61.5 (52-79)	53.9 (47-69)	0.005

② 2014년 10월 16일까지 우선 활동성 결핵이 진단된 환자 중 과거 위절제술을 시행 받은 환자에서 약동학을 시행하고 이후 위절제술을 시행받지 않은 다른 활동성 결핵환자 중 성별, 나이를 고려하여 대조군을 뽑아 약동학 검사를 진행하였음. 총 26명의 활동성 결핵환자가 약동학 검사를 시행하였고, 1명의 샘플 보관 실수도 검사치를 믿을 수 없어 탈락하고, 총 25명의 환자의 검사 결과가 분석되었음



	parameter	control [¶] N=10	gastrectomy [¶] N=15	P-value*
Isoniazid	Tmax (h)	2 [1 - 4]	1 [1 - 4]	0.528
	Cmax (mcg/mL)	3.04 ± 1.45	3.37 ± 2.37	0.713
	AUClast (mcg*h/mL)	9.61 ± 9.69	8.14 ± 8.84	0.395
Rifampin	Tmax (h)	2 [1 - 4]	4 [2 - 8]	0.005
	Cmax (mcg/mL)	13.46 ± 4.81	9.47 ± 3.2	0.055
	AUClast (mcg*h/mL)	48.36 ± 23.37	33.76 ± 16.29	0.182
pyrazinamide	Tmax (h)	2 [1 - 6]	2 [1 - 8]	0.35
	Cmax (mcg/mL)	33.4 ± 10.5	27.24 ± 10.65	0.115
	AUClast (mcg*h/mL)	195 ± 61.87	136.17 ± 40.42	0.021
Ethambutol	Tmax (h)	4 [2 - 6]	4 [4 - 6]	0.305
	Cmax (mcg/mL)	3.62 ± 1.49	3.71 ± 1.57	0.701
	AUClast (mcg*h/mL)	18.12 ± 7.27	17.34 ± 7.26	0.848

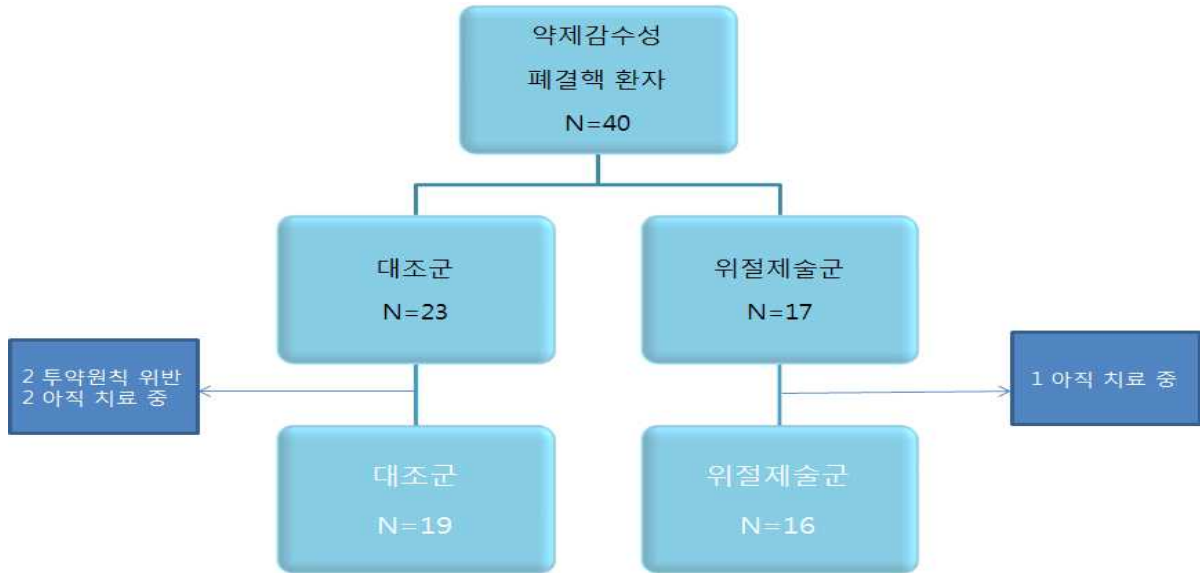
¶ mean ± SD

* Wilcoxon Two-sample test

③ 1차 항결핵약제 중 Rifampin 의 경우 Tmax 가 위절제술군에서 유의하게 연장되어 있으며 (P=0.005), Cmax 역시 낮은 경향을 보인다(P=0.055). 또한 pyrazinamide 의 경우 위절제술군에서 AUC_{last} 값이 유의하게 낮은 값을 보였음.(P=0.021)

3) 결핵치료반응 연구

① 폐결핵이 발생한 위절제술 환자에서, 대조군에 비해 결핵치료에 대한 반응이 차이가 나는지를 확인하여, 위절제술군에서 더 많은 약제 사용이나 충분한 치료 기간 연장이 필요함을 확인하고자 함



	total	대조군	위절제술군	P-value
등재환자수	35	19	16	
남:여	27:8	13:6	14:2	0.244
나이(중앙값, 범위)*	65 (35-82)	63 (35-82)	69 (52-80)	0.125
예정치료기간				0.723
6개월	10	6	4	
9개월	25	13	12	
치료반응 지연에 따른 치료기간 연장 환자	12 (34.3%)	4 (21.1%)	8 (50.0%)	0.072
추적관찰기간(월, 중앙값, 범위)	22 (7-59)	15 (7-33)	35 (7-59)	0.002
치료 종료 후 재발	2 (5.7%)	1 (5.3%)	1 (6.3%)	1.00

② 활동성 폐결핵 환자 중 약제 감수성 결핵으로 판명된 환자들 중 위절제술을 시행 받은 환자들을 우선 연구에 등록하고 이후 위절제술을 시행받지 않은 다른 활동성 폐결핵이면서 약제 감수성 결핵으로 진단된 환자 중 성별, 나이를 고려하여 대조군을 뽑아 연구에 등록하였음.

③ 환자에 따라 과거 결핵으로 치료를 받은 적이 있는 경우, 그리고 CT 상 공동이 있거나 섬유화 병변이 심한 경우, 치료 2개월까지 결핵균 배양이 지속되는 경우는 9개월 치료를 하기로 하고, 그렇지 않은 경우는 6개월 치료를 하기로 계획을 세우고 예정치료 기간이 마치기 전에 LDCT를 다시 시행하여 병변이 50% 이상 소실되면 치료를 중단하고 50% 이상 남아 있는 경우는 환자의 상

태에 따라 3개월 이상 추가로 치료하기로 함

④ 총 40명의 폐결핵 환자가 등록되었고, 대조군에서 2명이 치료 중 결핵약제를 2제만 투여하여 제외되었고, 1명은 아직 치료 중이며, 위절제술군에서도 1명이 아직 치료 지속 중으로 치료가 끝난 35명에 대해 분석하였음

위절제술군에서는 16명 중 8명(50%)이 예정치료기간에 치료 반응이 늦어 치료기간을 연장하였으며, 대조군에서는 19명 중 4명(21.1%)에서 치료기간이 연장되었다($P=0.072$). 치료 종료 후 재발한 경우는 위절제술군, 대조군 각각 1명으로 유의한 차이는 없었음.

4) 만성 대사성 질환 연구

① 내용

A. 적응증

- 수술전 진찰 및 문진상 당뇨, 고혈압의 과거력이 있으며, 조기위암으로 진단되어 수술 또는 내시경점막절제술 시행 예정인 환자.
- 연고지가 당뇨, 고혈압에 대하여 국립암센터 통원치료 가능한 환자.
- 수술후 병리검사상 위암 2기 이상으로 보조적 항암약물치료를 시행하는 경우는 중도탈락함으로써 항암제에 의한 효과를 차단.

B. 수술전 검사

- 수술전 검사는 위암수술을 위한 일반적이 검사방법으로, 내시경 및 생검, 복부단층촬영, 흉부방사선, 심전도, 폐기능검사 및 혈액검사를 시행함.
- 수술전 당뇨검사를 위하여 공복 및 경구 당부후 2시간 후 혈당 (FBS, PP2), 당화혈색소 (HbA1c), 지질검사 (Lipid profile), 호르몬 검사 (C-peptide, Ghrelin, GIP, GLP-1, Glucagon, Insulin)를 시행함.
- 수술전 고혈압 검사를 위하여 심장초음파, 24시간 혈압측정, 동맥경화도검사 (PWV)를 시행함.

C. 수술후 경과 관찰

- 위암치료후 외래 경과관찰은 수술후 한달, 3개월, 6개월, 이후 매 6개월 단위로 시행함.

- 당뇨에 대한 추적관찰은 3개월마다 FBS, PP2, HbA1c를 기본적으로 시행하되 수술전 호르몬 검사를 수술후 3개월, 1년에 시행하여 인슐린 저항성 정도를 평가함.
- 고혈압에 대한 추적관찰은 3개월마다 시행하며, 수술후 3개월, 1년에 심장초음파, 24시간 혈압 측정, 동맥경화도 검사를 시행하여 경과 관찰함.

D. 수술전후 설문조사

- 위절제술, 당뇨, 고혈압으로 인한 식이 및 생활습성의 변화에 관한 설문조사를 시행함. (식사일기조사 및 섭취도 분석)
- EORTC를 이용한 위암환자 삶의 질에 대한 설문조사를 시행함.
- 설문조사 시기는 수술전, 수술후 3개월, 1년에 설문조사를 시행함.
- 설문조사에서 얻어진 정보는 분석후 환자에게 정보제공 및 위절제술, 당뇨, 고혈압의 교육자료로 제공함.
- 수술후 경과관찰 시기에 체중, 복부둘레, CT를 이용한 내장지방을 측정함.

E. 당뇨, 고혈압의 자연경과 및 기전 평가

- 당뇨, 고혈압의 조절 상태를 수술전 상태와 비교 분석하고, 그 차이를 가져오는 인자를 분석함.
- 조기위암치료후 당뇨, 고혈압의 변화는 내시경위점막절제술 환자를 대조군으로하여, 위아전절제술후 위십이지장문합술, 루프위공장문합술, 루와이위공장문합술, 위전절제술후 루와이식도공장문합술의 환자군으로 분류하여, 수술방법에 따른 당뇨, 고혈압의 치료효과를 평가함. 한다.
- 수술후 당뇨조절 상태와 호르몬의 변화를 분석하여 당뇨조절의 기전을 규명함.

F. 통계학적 고려

- 대조군은 내시경점막절제술군, 비교군은 위아전절제술후 위십이지장문합술, 루프위공장문합술, 루와이위공장문합술, 위전절제술후 루와이 식도공장문합술로 함..
- 선행연구가 부재하여 대상환자군을 결정하기 어려우나, 비교하고자 하는 각군당 환자수를 30명으로 하였을 때 약 150명이 필요할것으로 판단됨.

② 결과

A. 연구 진행상황

- 2014년 10월 24일 까지 대상환자 224명중 연구에 동의한 142명의 환자를 등재하였음. 이들 환자중 연구 진행과정에서 중도탈락 및 연구부적격 등으로 65명을 제외한 77명의 환자가 연구 진행중임.

B. 수술 유형별 질병별 현황

- 등재 환자는 위전절제술 9명, 위아전절제술후 Billroth I 20명, Billroth II 36명, Roux en Y 16명, 내시경점막절제술 26명임.

- 등재 환자들중 현재까지 경과 관찰중인 환자는 위전절제술 6명, 위아전절제술후 Billroth I 11명, Billroth II 25명, Roux en Y 14명, 내시경점막절제술 20명임.

- 등재 환자중 당뇨 30명, 고혈압 76명, 당뇨와 고혈압 동반 36명이며, 이들중 현재까지 경과 관찰중인 환자는 당뇨 14명, 고혈압 40명, 당뇨와 고혈압 동반 23명임.

C. 등재환자의 지역별 분포 및 중도 탈락 원인 분석

- 등재환자중 서울 경기 지역으로 모두 90명 (63.4%)이며, 나머지는 지방환자임. 지방환자의 경우 연구초기 기본적인 검사 후 경과관찰 도중, 중도 탈락을 높음. 서울 경기인 지역역시 90명 등재 환자중 진행중인 환자는 50명 (55.6%)으로 약 45%의 중도탈락율을 보임. 중도탈락의 가장 큰 이유는 지역적으로 자주 방문하기 어려운점을 지적함.

D. 등재환자의 자료에 대한 분석

- 2014년 10월 24일까지 3개월, 1년 경과 관찰 완료된 환자는 각각 71명, 50명임. 고혈압 37명, 29명, 당뇨 12명, 8명, 당뇨고혈압 22명, 13명임. 위전절제술 6명, 3명, Billroth I 9명, 8명, Billroth II 25명, 25명, Roux-en Y 11명 2명, ESD 20명, 12명임.

- 당뇨에 대한 중간 분석;

; 수술전, 수술후 3개월, 1년 결과 분석 가능한 환자는 각각 49명, 32명, 22명임. 위전절제술 2명, Billroth I 2명, Billroth II 10명, Roux-en Y 1명, ESD 7명임.

; 수술군과 대조군 (내시경 시행군)의 치료후 3개월 째 혈당 호전율은 비슷하나, 시간이 지날수록 대조군의 경우 악화되는 경우가 많아짐.

; 수술방법에 따러서는 Billroth I 과 Billroth II에서 HbA1c 감소폭이 컸으나 통계적으로 유의하지는 않았고, 전반적으로 수술 방법별 환자수가 2-7명으로 적어서 통계적인 의미를 확인하지는 못함.

; 수술군에서 체중 감소 효과가 나타남.

; 다른 호르몬의 차이는 없었으나 leptin이 Billroth I 과 II에서 감소하는 경향을 보임.

; 추적 관찰 기간이 충분하지 않아 1년째 임상 상황과 GI hormone 호전의 통계적 유의성을 획득하지 못하였음.

; 수술 방법별 환자수가 충분하지 않아 치료방법에 따른 차이를 확인하지 못하였음.

; 수술군에서 대조군(내시경군)에 비하여 혈당과 체중이 감소함.

- 고혈압에 대한 중간 분석;

; 3개월 경과시 분석 가능한 환자수는 내시경 치료군 17명, 수술군 43명임.

; 수술전 기초자료에서 수술군이 대조군에 비하여 HDL cholesterol 이 낮고, LDL cholesterol 이 증가 되어 있는 소견보임.

; 수술후 3개월 시점에서 수술군이 대조군에 비하여 체중, BMI 현격하게 감소하며, 24hr SBP, DBP 모두 의미있게 감소함.

; 분석 대상 환자 중 완전 또는 부분 호전된 환자 (37명)와 변동없거나 악화된 환자 (23명)로 나누어 비교하였을 경우, 3개월 경과시, 호전된 환자가 수술군에서 의미있게 많았으며, 수술방법중 위전절제술 환자에서 많았음. 위아전절제술의 경우, 예상과 다르게 Billroth I에서 가장 많았으며 오히려 Roux-en Y 군에서는 호전된 환자의 비율이 낮았음.

- 식사일기에 의거한 식사패턴 및 영양섭취 중간 분석

; 당뇨병환자 3개월, 1년 분석 가능환자수는 각각 ESD 9명, 5명이며, 수술 23명, 9명이었음. 고혈압환자 3개월, 1년 분석 가능환자수는 각각 ESD 15명, 9명이며, 수술 41명, 22명이었음.

; 전체적으로 수술전에 비하여 3개월 및 1년 시점에서의 당뇨 고혈압의 영양섭취에는 차이가 보이지 않음. 단, 1년 시점에서의 vitamin A의 경우 ESD 군에서는 차이를 보이지 않으나, 위아전절제술군에서는 증가하는 반면, 위전절제술군에서는 감소하는 소견 보임.

; 분석 대상환자가 충분하지 않으며, 개인간의 차이가 큰 관계로, 좀더 정확한 분석을 위하여 추가 환자의 자료가 필요함.

3. 연구결과 고찰 및 결론

1) 잠복결핵 연구

- 예전부터 위절제술은 결핵 발생의 위험인자로 위절제술 후 결핵이 발생하는 빈도가 약 2% (0.4-5%) 정도로 알려져 있으나 이에 대해 잘 짜여진 연구가 없던 상태로, 우리 연구팀은 조기 위암환자의 후향적 코호트를 이용하여 조기 위암으로 인한 위절제술군에서 내시경적 위점막절제술군(대조군)에 비해 활동성 결핵이 많이 발생함을 세계 최초로 정리하였고 현재 submission 중인 상태임. 이 연구에 따르면 위절제술군에서 활동성 결핵 발생율은 418/100,000 person-year(PY) 이며 위절제술군의 위점막절제술군에 대한 hazard ratio 는 7.92 임 (P=0.042). 또한 위절제술 후 결핵이 발생하기까지 기간은 중앙값으로 38개월이며 대개 5년 이내에 발생하였음.
- 하지만 조기위암환자에서 위절제술군이 대조군에 대해 활동성 결핵에 대한 위험요인인지에 대해서는 전세계적으로 전향적 연구가 없는 실정으로 이에 이 전향적 연구를 계획하였고, 특히 위절제술군에서 새로운 결핵 감염에 의한 활동성 결핵 발생보다는 기존의 잠복결핵이 재활성화되어 활동성 결핵이 발생할 것이라는 가정 하에 위절제술군과 대조군에서 잠복결핵 검사로 IGRA 검사를 시행한 후 활동성 결핵 발생 여부를 추적관찰하기로 하였음.
- 현재 위절제술군과 대조군에서 진단율은 47.8%와 46.3%로 유의한 차이가 나지 않으며 추적관찰 기간은 중앙값이 15개월 정도로 아직 활동성 결핵은 관찰되지 않음. 아직 환자 수가 적고 추적관찰 기간이 짧아서 현재 715 person-year 밖에 되지 않아, 위의 결과에서처럼 후향적 코호트에서의 결핵 발생율을 고려하면 환자의 추가적 등재와 장기적 추적관찰이 필요한 상황임

2) 약동학 연구

- 위절제술을 시행 받은 환자에서 약물 흡수장애가 생길 수 있다는 것은 알려져 있으나 기본 1차항결핵제 4제(HREZ)에 대해 위절제술 환자에서 실제로 흡수장애가 존재하는지에 대한 연구는 전무함
- 이번 연구에서 Rifampin 의 경우 Tmax 가 위절제술군에서 유의하게 연장되어 있으며 (P=0.005), Cmax 역시 낮은 경향을 보였고(P=0.055), 또한 pyrazinamide 의 경우 위절제술군에서 AUC_{last} 값이 유의하게 낮은 값을 보였음
- 연말까지 5명 정도를 더 연구에 등재하면 통계적 유의성이 더 증가할 것으로 생각됨
- 이런 항결핵제의 흡수 장애가 위절제술군에서의 치료 반응 지연과 치료 후 재발에 영향을 미칠 가능성이 높으며, 위절제술군에는 항결핵제 투여 후 약동학 검사를 시행하여 약물 농도에 따라 약제 용량을 조절하는 것이 필요함을 시사하는 결과임

3) 치료반응 연구

- 결핵 환자에서 항결핵제의 흡수 장애가 있을 때 치료 지연이나 치료 실패와 내성결핵 등이 발생할 수 있다는 과거 여러 증례 등과, 위의 약동학 연구에서의 위절제술을 시행받은 환자에서의

항결핵제의 흡수 장애가 존재함을 고려하면, 위절제술을 시행 받은 환자에서 대조군에 비해 결핵의 치료 반응 지연, 치료 종료 후 재발, 내성결핵 발생 등이 더 문제가 될 가능성이 높음

- 이번 연구에서 약제 감수성 결핵인 폐결핵 환자에서 치료 후 늦은 치료 반응으로 인해 원래 예정했던 치료기간보다 치료기간을 연장해야 했던 경우는 위절제술군에서 대조군에 비해 더 많았음. (50% vs 21%, P=0.072)
- 현재 등재 환자 중에 치료가 종료되지 않은 환자가 3명이 있고, 내년까지도 추가적 환자 등재를 할 예정으로 내년에는 통계적으로 유의한 결과를 보일 것으로 예상됨
- 따라서 위절제술 환자에서는 약제 감수성 결핵의 경우에도 흡수 장애 가능성을 고려하여 약동학 검사를 시행하여 약물 농도에 맞춰 약물 용량을 조절하던지, 아니면 1차 항결핵제 4제를 치료 집중기에 시작하여 유지기에도 약제를 줄이지 않고 지속하며, 필요 시 치료 기간을 충분히 해야함을 시사하는 결과임

4) 만성 대사성 질환 연구

- 조기위암 수술후 만성 대사성 질환에 관련 기존의 보고는 대부분 당뇨에 한정된, 수술 전후 비교하는 방법으로 호전 여부를 관찰하는 연구임. 본연구와 같이 당뇨뿐만 아니라 고혈압까지 모두 포함한 만성 대사성 질환에 대한 연구는 매우 드문 것으로 되어 있음.
- 특히 대부분의 위암수술후 당뇨 연구는 후향적인 연구로서 임상적으로 정량적인 혈당수치, HbA1c 등의 자료가 부족한 상황이며, 그 기전을 설명할 수 있는 내분비 호르몬에 대한 자료는 매우 부족한 실정임. 본 연구의 경우 전향적으로 대조군을 비롯하여 여러 가지 위절제범위 및 문합방법에 따르는 세부 환자군으로 구성되어 있으며, 임상적으로 주요한 당뇨 및 고혈압 항목에 대하여 모든 자료를 획득하고 있을 뿐 아니라, 이에 대한 기전을 설명하기 위하여 위장관 내분비 호르몬에 대한 자료를 조사하고 있음.
- 대사 비만 수술의 관점에서 볼 때, 기존의 대상환자는 고도 비만 환자로서 이들에게 동반된 당뇨 고혈압의 만성 대사성 질환이 호전된다는 보고는 많이 있으나, 본 연구와 같이 정상 체중환자에서의 위절제술의 효과를 체계적으로 연구한 보고는 매우 드물어, 정상 체중환자에서의 대사비만 수술 여부에 대한 해답을 제시할수 있을것으로 생각됨.
- 본 연구의 특성상, 만성대사성질환 환자의 경우 대부분 기존의 치료받던 의료기관에 대한 의존도와 연고지 상의 거리 관계로 중도 탈락율이 높음. 계획된 환자 등재는 가능하였으나, 이러한 중도탈락의 문제점이 쉽사리 해결되지 않음으로 인하여 등재후 탈락환자를 제외한 진행환자의 비율이 저조한 문제점이 발견되어, 추가적인 환자 등재를 위한 후속 연구가 필요함.
- 본 연구의 중간분석 결과, 대조군인 내시경치료환자에 비하여 비교군인 위암 수술후 환자에서는 당뇨 고혈압에 변화 있음이 확인되었으며, 이러한 단기 분석 결과는 추후 논문으로 발표 예정임.
- 또한 수술후 1년까지의 자료가 모두 획득될 경우, 당뇨 고혈압 호전의 경향과 기전을 설명할수

있는 자료를 생성할수 있을것으로 예상되며, 추후 5년 경과 관찰이 종료되는 시점에서는 장기적인 효과를 제시할수 있을것으로 예상됨.

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

< 제1세부 >

1) 잠복결핵연구

Risk factors for tuberculosis in patients with early gastric cancer : Is gastrectomy a significant risk factor for tuberculosis?

현재 submission 중

2) 약동학 연구

Decreased absorption of anti-tuberculous drugs in gastrectomized patients

연말까지 등재된 환자들의 데이터를 정리하여 논문 작성 후 내년 발표할 예정임

3) 치료 반응 연구

Delayed response to anti-tuberculous treatment in gastrectomized patients

내년까지 환자 등재 후 논문 작성 후 발표할 예정임.

4) 결핵중 연구

The Factors Related to Therapeutic Response of Pulmonary Tuberculoma

현재 논문 작성 중으로 내년에 발표할 예정임

< 제2세부 >

5) 만성 대사성 질환 연구

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

논문명	저자 (저자구분 ¹⁾)	저널명(IF.)	Year; Vol(No):Page	구분 ²⁾	지원과제번호 ³⁾
Natural course of diabetes and hypertension after surgery in gastric cancer patients: a retrospective nationwide cohort study	이은경 (제1)	W o r l d Journal of Gastroenter ology (2.433)	in press	국외 SCI	1210552
Optimal submucosal invasion of early gastric cancer for endoscopic resection.	류근원 (교신)	Annals of S u r g i c a l Oncology (3.943)	in press	국외 SCI	1210552

1) 저자구분 : 교신, 제1, 공동

2) 구분 : 국내, 국내 SCI, 국내 SCIE, 국외, 국외SCI, 국외SCIE 등

3) 지원과제번호(Acknowledgement)

- 과제번호를 연차 표시(-1, -2, -3 등)를 생략하고 7자리로 기재하고, 과제와 관련성은 있으나 불가피하게 Acknowledgement가 누락된 경우에는 '없음'으로 기재

나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역 ¹⁾	지원과제번호
Following the natural course of diabetes and hypertension after surgery in gastric cancer patients: A retrospective nationwide cohort study	엄방울, 류근원, 등.	Korea International Gastric Cancer (KINGCA) Week 2014	국내	1210552
Following the Natural Course of Diabetes and Hypertension after Surgery in Gastric Cancer Patients: A Retrospective Nationwide Cohort Study	이은경, 김소영, 박종혁, 류근원	2013년 대한 내분비학회 춘계학술대회	국내	1210552

1) 지역 : 국내, 국외

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	연차별목표		달성내용	달성도(%)	
				연차	최종
잠복결핵연구 1300명 약동학 연구 26명 등재 만성 대사성 질환 연구 150명 등재 논문3편 IF 8.0	1차년도	잠복결핵연구 300명	149명 등재	50	11
		약동학연구 10명	4명 등재	40	15
		60명 환자등재	59명 환자 등재	98	39
	2차년도	잠복결핵연구 210명	210명 등재	100	28
		약동학연구 10명	5명 등재	50	35
		60명 환자등재	46명 환자 등재	77	70
	3차년도	잠복결핵연구 210명	225명 등재	107	45
		약동학연구 10명	10명 등재	100	73
		60명 환자등재	37명 환자 등재	80	90
		논문3편, IF 8.0	논문2편, IF 6.376	80	80

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
잠복결핵연구 1300명 등재	처음 목표는 3년간 조기위암 환자 1300명을 등재를 목표로 하였으나 실제 조기 위암의 경우 1년의 환자 수가 300명 정도 밖에 되지 않아 첫째 300명 등재에 실패하여, 2년차부터는 등재 목표를 210명으로 하향 조정하여 등재하였고, 현재까지 총 584명을 등재하여 3년 목표의 45%만을 달성하였으며, 금년 12월말까지 40명 정도를 더 등재할 수 있을 것으로 예상됨 (최종 달성률 48%) 따라서 본원에서 조기 위암으로 등재하는 최대치는 1년에 250명 정도로 생각되어 최종목표의 환자를 등재하기 위해서는 연구를 3년간 더 연구를 지속할 필요가 있으며, 위절제술 후 활동성 결핵의 발생까지 5년 정도의 추적관찰이 필요하므로 위절제술군에서 활동성 결핵의 발생을 관찰하기 위해서는 앞으로 장기적인 추적관찰이 필요함. 연

	<p>구의 특성 상 등재 및 추후 추적관찰에 시간이 오래 걸리는 단점이 있으나 아직 이에 관련된 전향적 연구가 전무한 실정으로 연구가 계속 된다면 좋은 연구 성과를 낼 수 있을 것으로 생각됨.</p> <p>대신 조기위암의 후향적 코호트에서 위절제술의 결핵 발생 위험도에 대한 논문을 작성하여 현재 게재 신청하여 심사 중으로 내년 중에는 게재가 가능할 것으로 생각됨</p> <p>또한 기존의 IGRA 결과를 분석하여 추가적인 논문 작성을 계획하고 있음</p>
약동학 연구 26명 등재	<p>기존의 pilot study 로 시행한 6명의 환자 외에 이번 연구 사업으로 26명을 추가해 총 32명을 등재할 예정이었으나 19명을 등재하여 3년 목표의 73%를 등재하였음. 금년 12월 연말까지 5명을 더 등재할 수 있을 것으로 생각되며(최종 달성률 92%) 금년까지 등재한 환자들의 약동학 연구 결과를 바탕으로 위절제술군에서의 항결핵제의 흡수장애 관련 논문을 내년에 작성하고 게재가 가능할 것으로 생각됨</p> <p>또한 약동학과 더불어 위절제술 환자에서의 항결핵제에 대한 치료 반응 연구도 진행하였고 내년까지 환자를 더 추가로 등재하면 유의한 결과를 보여 논문을 작성할 수 있을 것으로 생각됨</p> <p>위절제술 환자를 대상으로 한 항결핵제에 대한 약동학 연구 및 결핵의 치료 지연에 대한 연구는 이제까지 전무한 상태로 연구 결과가 유의한 차이를 보여 좋은 연구 성과가 있을 것으로 생각됨</p>
만성 대사성 질환 연구 150명 등재	<p>등재 환자의 중도 탈락율이 높음. 지역적인 문제 및 기존에 당뇨 고혈압으로 치료 받는 병원에서 지속적인 관리를 원하는 경우가 많음. 이에 따른 연구기간 연장 필요함.</p>
후향적 연구결과 논문	<p>두편의 후향적 연구 논문 성과 있음.</p>
전향적 연구결과 논문	<p>환자등재 지연에 따른 전향적 연구 단기결과 발표가 지연됨으로, 향후 단기 및 장기 결과 발표 예정임.</p>

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	6	호흡기 관련 국제학술지 3편 내분비 당뇨 관련 국제 학술지 1편 순환기 고혈압 관련 국제 학술지 1편 위암 및 영양 관련 국제 학술지 1편
결핵 치료 지침에 반영		위절제술을 시행 받은 환자에서 발생한 결핵의 치료에 대한 진료 지침에 반영
기 타		

(2) 연구성과의 활용계획

1) 약동학 및 치료 반응 연구

이 연구 결과에 따르면 위절제술 환자에서의 결핵의 치료에서 항결핵제의 흡수 장애가 발생할 수 있고 이로 인한 치료 반응 지연과 치료 후 재발에 영향을 미칠 가능성이 있으므로, 위절제술 환자에서의 결핵의 치료에서는 항결핵제에 대한 흡수 장애 가능성을 고려하여 약동학적 검사를 시행하여 약물 농도에 맞춰 약물 용량을 조절하거나, 아니면 항결핵제 갯수를 유지 기에도 줄이지 않고 지속하거나 치료 기간을 충분히 길게 하는 것이 필요하다. 따라서 이 결과를 위절제술 환자에서의 결핵 치료 지침에 반영할 수 있다.

2) 잠복결핵 연구

본 연구과제에서 조기 위암 후향적 코호트에서 위절제술이 결핵 발생의 위험인자임을 보였고, 또 이에 대한 전향적 연구는 전무한 상태로 본 연구만이 시행하고 있다. 이 연구를 지속한다면 위절제술이 결핵 발생의 위험인자임을 확실히 증명할 수 있고, 특히 IGRA 검사를 통해 잠복결핵 여부를 확인하고 활동성 결핵의 발생을 추적관찰함으로써, 위절제술 환자에서의 발생하는 활동성 결핵이 잠복결핵과 연관되어 있는지 확인할 수 있으며, 그런 연관성이 확인된다면 위절제술을 시행 받는 환자는 모두 IGRA 검사를 시행하고 잠복결핵이 확인될 경우 이를 치료함으로써, 추후 결핵의 발생을 예방할 수 있게 된다. 따라서 추후 이 결과를 잠복결핵 지침에 반영할 수 있다.

이 연구의 특성 상 등재 및 추후 추적관찰에 시간이 오래 걸리는 단점이 있으나 이 연구로 위절제술 환자에서의 잠복결핵의 진단 및 치료의 효용성을 확인하기 위해서는 이 연구를 지속하는 것이 꼭 필요하다.

3) 만성 대사성 질환 연구

- 본 연구에서 얻게 되는 연구 자료는 당뇨 및 고혈압을 동반한 위암환자에서 수술후 예상되는 혈당 및 혈압 변화의 표준으로 이용될 수 있으며, 이에 따른 혈당 강하제 및 혈압 강하제의 약물요법의 참고 자료로 이용할 예정이다. 또한 위암 수술후 당뇨 고혈압 환자의 식이 및 영양 교육자료로 사용할 예정이다.

6. 참고문헌

- 1세부

1. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. Archives of internal medicine 2003;163(9):1009-21.
2. Hong YP, Kim SJ, Lew WJ, Lee EK, Han YC. The seventh nationwide tuberculosis prevalence survey in Korea, 1995. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2:27-36.
3. Rouillon A, Perdriet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: The effects of

chemotherapy. *Tubercle* 1976;57(4):275-99.

4. Lönnroth K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008 Oct;29(5):481-91

5. Snider, D E Jr Tuberculosis and gastrectomy *Chest*. 1985 Apr;87(4):414-5.

6. Yokoyama T, Sato R, Rikimaru T, et al. Tuberculosis associated with gastrectomy. *J Infect Chemother* 2004; 10:299-302

7. Davies PD. Risk factors for tuberculosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005; 63:37-46

8. Ashino J, Ashino Y, Guio H, et al. Low antibody response against tuberculous glycolipid (TBGL) in elderly gastrectomised tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:1052-1053

9. 결핵진료지침 개발위원회.질병관리본부, 결핵진료지침(초판)

10. Choi CM, Kang CI, Kim DH, et al. The role of TST in the diagnosis of latent tuberculosis infection among military personnel in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(12):1342-6.

11. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356(9235):1099-104.

12. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *Jama* 2005;293(22):2756-61.

13. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep* 2000;49(RR-6):1-51.

14. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004;170(1):59-64.

15 Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet* 2004; 364:1244-1251

16 Kimerling ME, Phillips P, Patterson P, et al. Low serum antimycobacterial drug levels in non-HIV-infected tuberculosis patients. *Chest* 1998; 113:1178-1183

17 Mehta JB, Shantaveerapa H, Byrd RP, Jr., et al. Utility of rifampin blood levels in the treatment and follow-up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy. *Chest* 2001; 120:1520-1524

- 18 Weiner M, Burman W, Vernon A, et al. Low isoniazid concentrations and outcome of tuberculosis treatment with once-weekly isoniazid and rifapentine. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1341-1347
- 19 Weiner M, Benator D, Burman W, et al. Association between acquired rifamycin resistance and the pharmacokinetics of rifabutin and isoniazid among patients with HIV and tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1481-1491
- 20 Polasa K, Murthy KJ, Krishnaswamy K. Rifampicin kinetics in undernutrition. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17:481-484
- 21 Tappero JW, Bradford WZ, Agerton TB, et al. Serum concentrations of antimycobacterial drugs in patients with pulmonary tuberculosis in Botswana. *Clin Infect Dis* 2005; 41:461-469
- 22 Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:327-341
- 23 Gubbins PO, Bertch KE. Drug absorption in gastrointestinal disease and surgery. *Pharmacotherapy* 1989; 9:285-295
- 24 Gubbins PO, Bertch KE. Drug absorption in gastrointestinal disease and surgery. Clinical pharmacokinetic and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1991; 21:431-447
- 25 Pryor JP, O'Shea MJ, Brooks PL, et al. The long-term metabolic consequences of partial gastrectomy. *Am J Med* 1971; 51:5-10
- 26 Hagelund CH, Wahlen P, Eidsaunet W. Absorption of rifampicin in gastrectomized patients. Effect of meals. *Scand J Respir Dis* 1977; 58:241-246
- 27 Mattila MJ, Friman A, Larimi TK, et al. Absorption of ethionamid, isoniazid, and aminosalicylic acid from the post-resection gastrointestinal tract. *Ann Med Exp Biol Fenn* 1969; 47:209-212
- 28 Welsh CH. Drug-resistant tuberculosis after gastrectomy. Double jeopardy? *Chest* 1991; 99:245-247

- 2세부

1. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric Surgery. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292(14):1724-1728
2. Pories WJ, Mehoff JH, Staton KM. The surgical treatment of type two diabetes mellitus. *Surg Clin N Am* 2011;91(4):821-836
3. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular

events. JAMA 2012;307(1):56-65

4. Zervos EE, Agle SC, Warren AJ, et al. Amelioration of insuline requirement in patients undergoing duodenal bypass for reasons other than obestiy implicates foregut factors in the pathophysiology of type II diabetes. J Am Coll Surg 2010;210:564-574.

5. Yang J, Le C, Liu H, et al. Effects of subtotal gastrectomy and Roux-en-Y gastrojejunostomy on the clinical outcomes of type 2 diatetes mellitus. J Surg Res 2010;164:e67-e71.

6. Lee W, Ahn SH, Lee JH, et al. Comparative study of diabetes mellitus resolution according to reconstruction type after gastrectomy in gastric cancer patients with diatetes mellitus. Obes Surg 2011Dec17, online

7. Kim JW, Cheong JH, Hyung WJ, et al. Outcome after gastrecotmy in gastric cancer patients with type 2 diabetes. World J Gastroenterol 2012;18(1)49-54.

7. 첨부서류

- Acceptance e-mail from "World Journal of Gastroenterology"
- Acceptance e-mail from "Annals of Surgical Oncology"

II. 제1세부과제

세부과제명 : 조기위암으로 위절제술을 시행 받은 환자에서 잠복 결핵 치료의 필요성 확인 및 결핵약제에 대한 약동학 검사의 임상 적용

세부과제책임자(성명/소속) : 이 희석 / 폐암센터

기관고유연구사업 최종보고서

연구분야(코드)	E-3	과제번호	1210551		지원 프로그램	창의 과제	
과제성격(기초,응용,개발)	응용	실용화 대상여부	실용화	공개가능여부 (공개,비공개)		공개	
연구과제명	(국문)조기위암으로 위절제술을 시행 받은 환자에서 내과적 만성질환에 미치는 영향						
	(영문)influence of gastrectomy on medial chronic illness in patients with early gastric cancer						
과제책임자	소속	폐암센터	직위	의사직			
	성명	이희석	전공	호흡기내과			
세부과제	구분	세부과제명		세부과제책임자			
		성명	소속(직위)	전공			
	1	조기위암으로 위절제술을 시행 받은 환자에서 잠복 결핵 치료의 필요성 확인 및 결핵약제에 대한 약동학 검사의 임상 적용		이희석	폐암센터 (의사직)	의학 (호흡기내과)	
총 연구기간	2012년 2월 ~ 2014년 12월 (총3년)		참여연구원수 (단위: 명, MY)		16 명 (5.15 MY)		
연구기간 및 연구비 (단위:천원)	구분	연구기간	계	국립암센터	기업부담금		
					소계	현금	현물
	계	2012.2~2014.12	150,000	150,000			
	제1차	2012.2~2012.12	50,000	50,000			
	제2차	2013.1~2013.12	50,000	50,000			
제3차	2014.1~2014.12	50,000	50,000				
참여기업	명칭		전화		FAX		
<p>기관고유연구사업관리규칙에 따라 본 연구개발사업을 성실히 수행하였으며 아래와 같이 최종보고서를 제출합니다.</p> <p style="text-align: center;">2014년 10 월 31 일</p> <p style="text-align: center;">과제책임자 이희석 (서명)</p>							
국립암센터원장 귀하							
(첨부서류)							

목 차

< 요약 문 >

(한글)

(영문)

1. 연구의 최종목표
2. 연구의 내용 및 결과
3. 연구결과 고찰 및 결론
4. 연구성과 및 목표달성도
5. 연구결과의 활용계획
6. 참고문헌
7. 첨부서류

※ 여러개의 세부과제로 과제가 구성된 경우 위 목차와 동일하게 세부과제별로 작성함

(I. 총괄과제, II. 제1세부과제, III. 제2세부과제.....)

< 요약 문 >

<p>연구목표 (200자 이내)</p>	<p><최종목표></p> <ul style="list-style-type: none"> - 결핵 발생의 위험군인 위절제술 환자에서 잠복결핵 진단 후 활동성 결핵 발생을 확인하여 잠복결핵의 치료가 필요한지를 결정 - 활동성 결핵이 발생한 위절제술 환자에서 약동학 검사를 시행하여 항결핵제의 흡수 장애 여부를 확인하고 결핵 치료 시 약물농도 감시가 필요한지를 결정 <p><당해연도목표></p> <ul style="list-style-type: none"> - 조기위암으로 위절제술을 시행받은 환자군과 위내시경적 절제술을 시행받은 대조군 총 210명에서 잠복결핵 여부를 확인하고 활동성 결핵이 발생하는지를 추적 관찰 - 활동성 결핵이 발생한 위절제술군과 대조군 총 10명에 대해 항결핵제에 대한 약동학 연구를 시행 					
<p>연구내용 및 방법 (500자 이내)</p>	<p>▶ 조기위암으로 위절제술을 시행받은 환자군과 위내시경적 절제술을 시행받은 대조군에서 잠복결핵 검사인 whole blood interferon-γ assay를 시행하고 추후 활동성 결핵이 발생하는지를 확인한다.</p> <p>1) 잠복결핵의 진단</p> <ul style="list-style-type: none"> - 위절제술군과 대조군에서 commercial whole blood interferon-γ assay ELISA kit를 통해 잠복결핵을 진단 <p>2) 잠복결핵 환자의 활동성 결핵 발생 여부 확인</p> <ul style="list-style-type: none"> - 위암센터 외래 추적관찰 중 흉부 방사선 촬영 상 폐결핵 발생 여부와, 문진으로 추적 관찰 기간 중에 외부병원에서 결핵이 진단되었는지를 확인 <p>▶ 활동성 폐결핵이 발생한 위절제술군과 대조군에서 1차 항결핵제(HREZ)로 치료 1개월 이후 항결핵제의 혈중 약물 농도를 측정한다</p> <p>1) 약물농도 검사방법</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 약물 농도 측정은 high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry를 이용하며, 약제 투약 전과 투약 후 1, 2, 4, 6, 8 시간 췌에 채혈을 시행한다 <p>2) 약동학적 분석방법 및 평가</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 각 환자의 약물농도로부터 상용 소프트웨어인 WinNonlin® (Pharsight, CA, USA)을 사용하여, 비구획방법(noncompartmental method)으로 Cmax,ss, AUCt,ss, CLss/F, Tmax,ss 등의 약동학 파라미터들을 계산하고 두 군간의 차이를 평가한다. 					
<p>연구개발에 따른 기대성과</p>	<p><정량적 성과¹⁾></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; text-align: center;">구분</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">달성치/목표치¹⁾</td> <td style="width: 33%; text-align: center;">달성도(%)</td> </tr> </table>			구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)
구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)				

		SCI 논문 편수		
		IF 합		
		기타 성과		
		<p>1) 아직 등재된 논문은 없으나 현재 조기위암 후향적 코호트의 데이터를 정리한 “Risk factors for tuberculosis in patients with early gastric cancer : Is gastrectomy a significant risk factor for tuberculosis?”이 현재 submission 중으로 2015년 상반기 채택 가능할 것으로 생각됨</p> <p>2) 2014년 연말까지의 약동학 연구 결과로 2015년 논문 작성 가능 “Decreased absorption of anti-tuberculous drugs in gastrectomized patients”</p> <p>3) 2015년 치료 반응 연구에 대한 등재를 마치면 2016년 논문 작성 가능 “Delayed response to anti-tuberculous treatment in gastrectomized patients”</p> <p>4) 현재 결핵중 연구 논문 작성 중으로 내년 submission 가능 The Factors Related to Therapeutic Response of Pulmonary Tuberculoma <정성적 성과></p> <p>1) 잠복결핵 연구: 2012년 2월부터 2014년 10월 16일까지 총 584명의 조기 위암환자를 연구에 등록하였고 연말까지 40명 정도를 더 등록하여 목표 등재 환자의 48% 정도로 등재 가능 예상됨</p> <p>2) 약동학 연구: 2012년 2월부터 2014년 10월 16일까지 총 19명의 조기 위암환자를 연구에 등록하였고 연말까지 5명 정도를 더 등록하여 목표 등재 환자의 92% 정도로 등재 가능 예상됨 - IGRA 검사 결과의 특성 등 여러 개의 후향적 연구에 대한 논문을 계획하고 있음</p>		
색인어	국문	위절제술	결핵	잠복결핵
		흡수장애	약동학	항결핵제
		조기위암	내시경적 절제술	
	영문	gastrectomy	tuberculosis	latent tuberculosis
malabsorption		pharmacokinetics	anti-TB drugs	
early gastric cancer		EMR/ESD		

Title of Project	<p>I. Development of active tuberculosis from latent tuberculosis in patients with early gastric cancer who underwent gastrectomy</p> <p>II. Pharmacokinetic characteristics of anti-tuberculous drugs in gastrectomized patients</p> <p>III. Delayed response to anti-tuberculous treatment in gastrectomized patients</p>
Key Words	latent tuberculosis, tuberculosis, early gastric cancer, gastrectomy, interferon gamma assay, pharmacokinetic
Project Leader	HEE SEOK LEE
Associated Company	
<p>I. Development of active tuberculosis from latent tuberculosis in patients with early gastric cancer who underwent gastrectomy</p> <p>The study compared patients with early gastric cancer (EGC) who underwent gastrectomy(gastrectomy group) with those with EGC who underwent endoscopic submucosal dissection (control group). After being diagnosed with latent tuberculosis in each group via commercial interferon-γ assay (IGRA) the patients in each group were followed to identify whether they had active tuberculosis.</p> <p>From February 2012 to October 16 2014, 584 patients with EGC in total were enrolled in the study. Among them, 339 of gastrectomy group and 188 of control group underwent IGRA. The test results said that the diagnosis rate of latent tuberculosis in each group turned out 47.8% and 46.3%, respectively, which refers to no significant difference between the two groups regarding the rate ($P=0.568$).</p> <p>It is assumed that low number of patients enrolled to the study and short follow-up period contributed to no active tuberculosis. Thus, the study needs to be continued.</p> <p>II. Pharmacokinetic characteristics of anti-tuberculous drugs in gastrectomized patients</p> <p>As active tuberculosis was found at our hospital, pharmacokinetic testing was implemented to 15 of gastrectomy group and 10 of control group, to whom the first-line TB drugs (HREZ) had been administered. As for Rifampin, T_{max} was significantly extended in gastrectomy group($P=0.005$), that also showed lower value in C_{max} ($P=0.055$). In pyrazinamide, the gastrectomy group had significantly low value in AUC_{last} ($P=0.021$). The study found for the first time that the treatment group had difficulties in absorbing anti-tuberculous drugs.</p> <p>III. Delayed response to anti-tuberculous treatment in gastrectomized patients</p> <p>The patients with pulmonary TB which was drug susceptible at our hospital, were divided into gastrectomy and control groups. Each group was set to receive treatment for a certain period of time (6mo vs 9 mo), respectively. Before the end of the period, lesions would be evaluated through LDCT. In case that more than 50% of the lesions disappear, treatment would stop. If more than 50% lesions remain, the treatment period would be extended to more than three months, depending on the patient's condition.</p> <p>Among 35 pulmonary TB patients, 16 and 19 were categorized into gastrectomy and control groups. Eight(50%) out of 16 in treatment group showed delayed response to the treatment during the designated period so their treatment was extended. In control group, 4(21.1%) out of 19 had extended period of the treatment($P=0.072$).</p> <p>The results illustrated for the first time that the treatment group had delayed response to the treatment. Statistically significant outcome is expected as more patients will be registered to the study by next year.</p>	

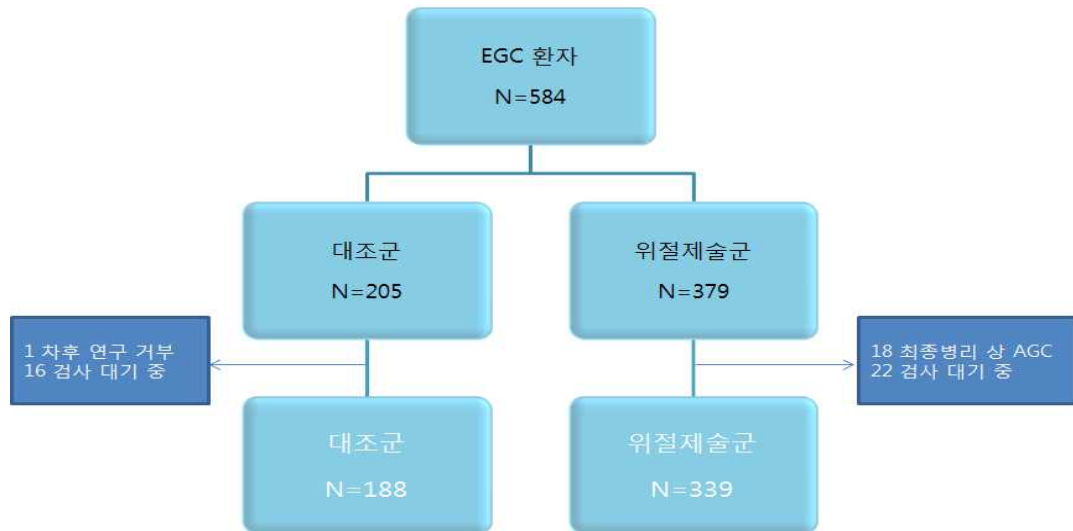
1. 연구의 최종목표

- 결핵 발생의 위험군인 위절제술 환자에서 잠복결핵 진단 후 활동성 결핵 발생율을 확인하여 위절제술 환자에서 잠복결핵의 치료가 필요한지를 결정
- 활동성 결핵이 발생한 위절제술 환자에서 약동학 검사를 시행하여 항결핵제의 흡수 장애 여부를 확인하여 위절제술 환자에서 결핵 치료 시 약물농도 감시가 필요한지를 결정

2. 연구의 내용 및 결과

1) 잠복 결핵 연구

① 조기 위암절제술군 및 대조군(내시경적 위점막절제술군)에서 **잠복결핵의 진단검사 (interferon-gamma release assay, IGRA)**를 시행하고 이후 추적관찰하여 잠복결핵 환자에서의 활동성 결핵 발생 여부를 확인하여 위절제술군에서 잠복결핵 치료의 필요성을 확인하고자 함.



	total	대조군	위절제술군	P-value
등재환자수	584	205	379	
탈락환자	19	1	18	
검사 대기중	38	16	22	
잠복결핵검사 시행환자 수*	527	188	339	
남:여†	386:141	153:35	233:106	0.002
나이(평균, 표준편차)†	59.4±10.9	61.8±9.7	58.0±11.3	<0.001
잠복결핵 양성인 환자 수†	249 (47.2%)	87 (46.3%)	162 (47.8%)	0.568
추적관찰기간†(월, 중앙값, 범위)	15 (2-32)	12 (2-32)	16 (2-32)	0.001
검사 후 활동성 결핵 발생†	0	0	0	

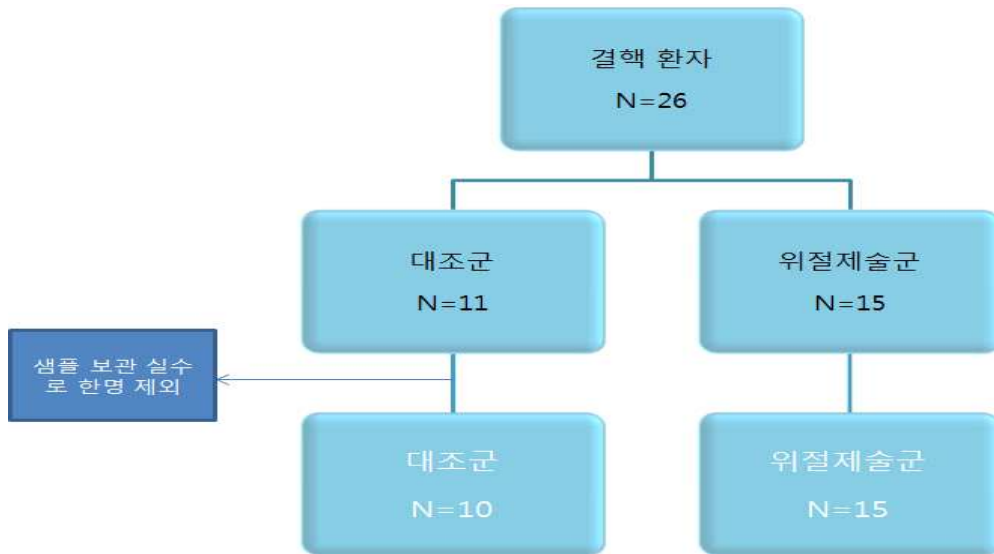
② 2012년 2월부터 2014년 10월 16일까지 총 584명의 조기 위암환자를 연구에 등록하였음

그 중 19명의 탈락환자를 제외하고, 아직 IGRA가 완료되지 않은 38명을 제외한 총 527명의 환자에서 IGRA가 시행되었고 위절제술군에서의 잠복결핵 진단율은 47.8%, 대조군에서는 46.3%로 두군간의 잠복결핵 진단율에는 유의한 차이는 없었음(P=0.568)

③ 환자 등록 후 2014년 10월 16일까지 추적관찰기간은 중앙값으로 15개월 정도로 현재까지 활동성 결핵이 발생한 환자는 없음

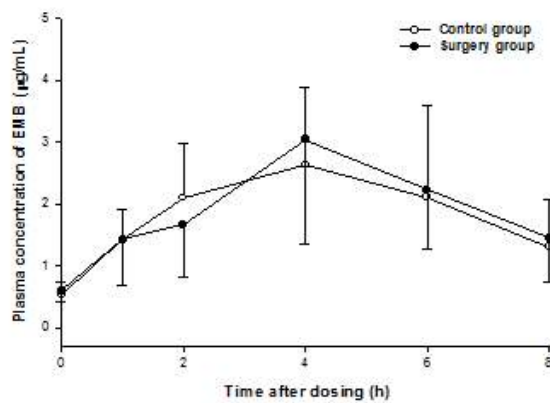
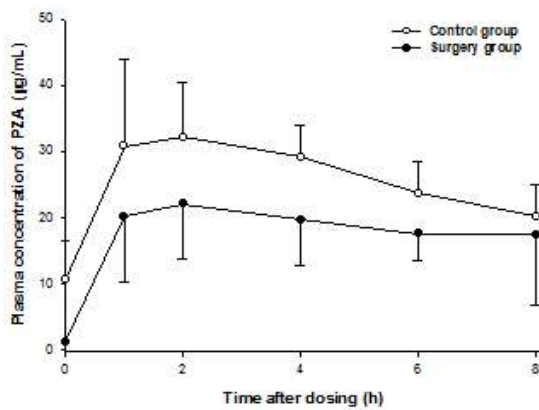
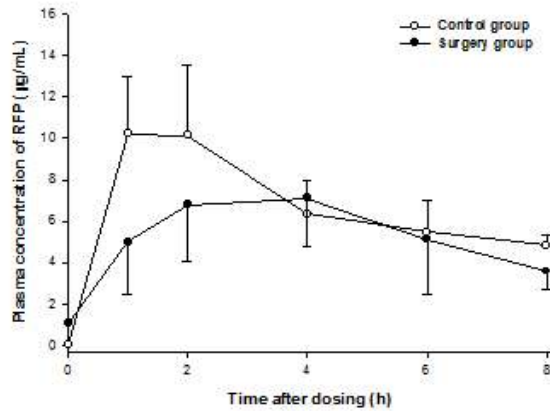
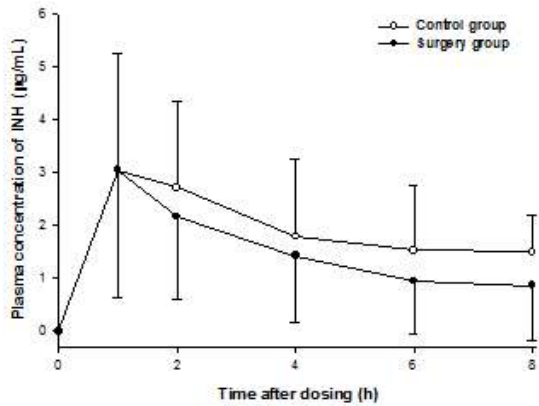
2) 약동학 연구

① 활동성 결핵이 발생한 위절제술 환자에서 약동학 검사를 시행하여 항결핵제의 흡수 장애 여부를 확인하여 위절제술 환자에서 결핵 치료 시 약물농도 감시가 필요한지를 결정하고자 함



	total	대조군	위절제술군	P-value
등재환자수	25	10	15	
남:여	19:6	7:3	12:3	0.653
나이(중앙값, 범위)*	58 (27-79)	56 (27-69)	61 (42-79)	0.173
몸무게 (kg)*	55 (47-79)	61.5 (52-79)	53.9 (47-69)	0.005

② 2014년 10월 16일까지 우선 활동성 결핵이 진단된 환자 중 과거 위절제술을 시행 받은 환자에서 약동학을 시행하고 이후 위절제술을 시행받지 않은 다른 활동성 결핵환자 중 성별, 나이를 고려하여 대조군을 뽑아 약동학 검사를 진행하였음. 총 26명의 활동성 결핵환자가 약동학 검사를 시행하였고, 1명의 샘플 보관 실수도 검사치를 믿을 수 없어 탈락하고, 총 25명의 환자의 검사 결과가 분석되었음



	parameter	control [¶] N=10	gastrectomy [¶] N=15	P-value*
Isoniazid	Tmax (h)	2 [1 - 4]	1 [1 - 4]	0.528
	Cmax (mcg/mL)	3.04 ± 1.45	3.37 ± 2.37	0.713
	AUClast (mcg*h/mL)	9.61 ± 9.69	8.14 ± 8.84	0.395
Rifampin	Tmax (h)	2 [1 - 4]	4 [2 - 8]	0.005
	Cmax (mcg/mL)	13.46 ± 4.81	9.47 ± 3.2	0.055
	AUClast (mcg*h/mL)	48.36 ± 23.37	33.76 ± 16.29	0.182
pyrazinamide	Tmax (h)	2 [1 - 6]	2 [1 - 8]	0.35
	Cmax (mcg/mL)	33.4 ± 10.5	27.24 ± 10.65	0.115
	AUClast (mcg*h/mL)	195 ± 61.87	136.17 ± 40.42	0.021
Ethambutol	Tmax (h)	4 [2 - 6]	4 [4 - 6]	0.305
	Cmax (mcg/mL)	3.62 ± 1.49	3.71 ± 1.57	0.701
	AUClast (mcg*h/mL)	18.12 ± 7.27	17.34 ± 7.26	0.848

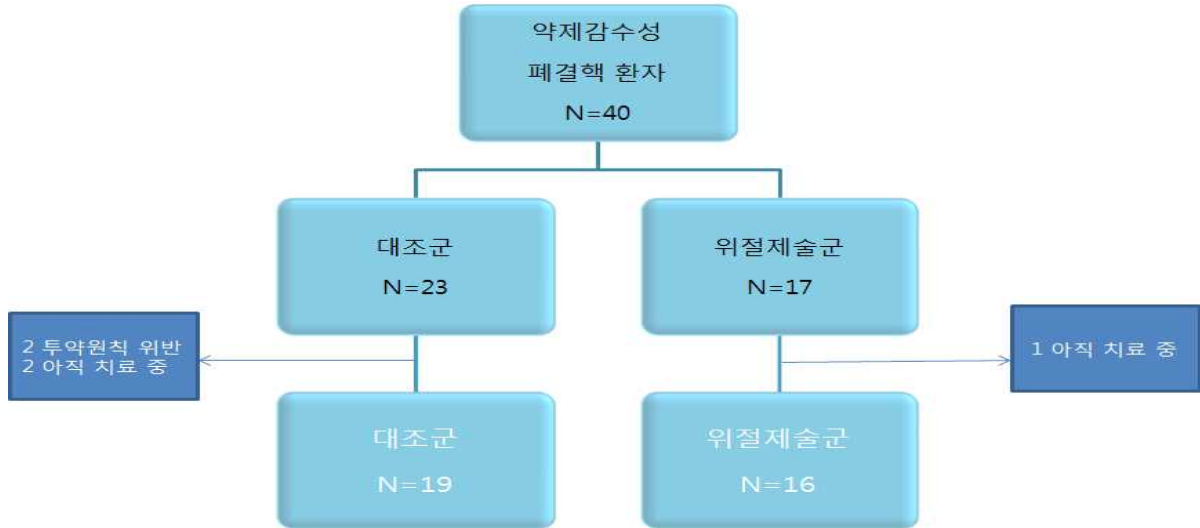
¶ mean ± SD

* Wilcoxon Two-sample test

③ 1차 항결핵약제 중 Rifampin 의 경우 Tmax 가 위절제술군에서 유의하게 연장되어 있으며 (P=0.005), Cmax 역시 낮은 경향을 보인다(P=0.055). 또한 pyrazinamide 의 경우 위절제술군에서 AUC_{last} 값이 유의하게 낮은 값을 보였음.(P=0.021)

3) 결핵치료반응 연구

① 폐결핵이 발생한 위절제술 환자에서, 대조군에 비해 결핵치료에 대한 반응이 차이가 나는지를 확인하여, 위절제술군에서 더 많은 약제 사용이나 충분한 치료 기간 연장이 필요함을 확인하고자 함



	total	대조군	위절제술군	P-value
등재환자수	35	19	16	
남:여	27:8	13:6	14:2	0.244
나이(중앙값, 범위)*	65 (35-82)	63 (35-82)	69 (52-80)	0.125
예정치료기간				0.723
6개월	10	6	4	
9개월	25	13	12	
치료반응 지연에 따른 치료기간 연장 환자	12 (34.3%)	4 (21.1%)	8 (50.0%)	0.072
추적관찰기간(월, 중앙값, 범위)	22 (7-59)	15 (7-33)	35 (7-59)	0.002
치료 종료 후 재발	2 (5.7%)	1 (5.3%)	1 (6.3%)	1.00

② 활동성 폐결핵 환자 중 약제 감수성 결핵으로 판명된 환자들 중 위절제술을 시행 받은 환자들을 우선 연구에 등록하고 이후 위절제술을 시행받지 않은 다른 활동성 폐결핵이면서 약제 감수성 결핵으로 진단된 환자 중 성별, 나이를 고려하여 대조군을 뽑아 연구에 등록하였음.

③ 환자에 따라 과거 결핵으로 치료를 받은 적이 있는 경우, 그리고 CT 상 공동이 있거나 섬유화 병변이 심한 경우, 치료 2개월까지 결핵균 배양이 지속되는 경우는 9개월 치료를 하기로 하고, 그렇지 않은 경우는 6개월 치료를 하기로 계획을 세우고 예정치료 기간이 마치기 전에 LDCT를 다시 시행하여 병변이 50% 이상 소실되면 치료를 중단하고 50% 이상 남아 있는 경우는 환자의 상

태에 따라 3개월 이상 추가로 치료하기로 함

④ 총 40명의 폐결핵 환자가 등록되었고, 대조군에서 2명이 치료 중 결핵약제를 2제만 투여하여 제외되었고, 1명은 아직 치료 중이며, 위절제술군에서도 1명이 아직 치료 지속 중으로 치료가 끝난 35명에 대해 분석하였음

위절제술군에서는 16명 중 8명(50%)이 예정치료기간에 치료 반응이 늦어 치료기간을 연장하였으며, 대조군에서는 19명 중 4명(21.1%)에서 치료기간이 연장되었다($P=0.072$). 치료 종료 후 재발한 경우는 위절제술군, 대조군 각각 1명으로 유의한 차이는 없었음.

3. 연구결과 고찰 및 결론

1) 잠복결핵 연구

- 예전부터 위절제술은 결핵 발생의 위험인자로 위절제술 후 결핵이 발생하는 빈도가 약 2% (0.4-5%) 정도로 알려져 있으나 이에 대해 잘 짜여진 연구가 없던 상태로, 우리 연구팀은 조기 위암환자의 후향적 코호트를 이용하여 조기 위암으로 인한 위절제술군에서 내시경적 위점막절제술군(대조군)에 비해 활동성 결핵이 많이 발생함을 세계 최초로 정리하였고 현재 submission 중인 상태임. 이 연구에 따르면 위절제술군에서 활동성 결핵 발생율은 418/100,000 person-year(PY) 이며 위절제술군의 위점막절제술군에 대한 hazard ratio 는 7.92 임 ($P=0.042$). 또한 위절제술 후 결핵이 발생하기까지 기간은 중앙값으로 38개월이며 대개 5년 이내에 발생하였음.
- 하지만 조기위암환자에서 위절제술군이 대조군에 대해 활동성 결핵에 대한 위험요인인지에 대해서는 전세계적으로 전향적 연구가 없는 실정으로 이에 이 전향적 연구를 계획하였고, 특히 위절제술군에서 새로운 결핵 감염에 의한 활동성 결핵 발생보다는 기존의 잠복결핵이 재활성화되어 활동성 결핵이 발생할 것이라는 가정 하에 위절제술군과 대조군에서 잠복결핵 검사로 IGRA 검사를 시행한 후 활동성 결핵 발생 여부를 추적관찰하기로 하였음.
- 현재 위절제술군과 대조군에서 진단율은 47.8%와 46.3%로 유의한 차이가 나지 않으며 추적관찰 기간은 중앙값이 15개월 정도로 아직 활동성 결핵은 관찰되지 않음. 아직 환자 수가 적고 추적관찰 기간이 짧아서 현재 715 person-year 밖에 되지 않아, 위의 결과에서처럼 후향적 코호트에서의 결핵 발생율을 고려하면 환자의 추가적 등재와 장기적 추적관찰이 필요한 상황임

2) 약동학 연구

- 위절제술을 시행 받은 환자에서 약물 흡수장애가 생길 수 있다는 것은 알려져 있으나 기본 1차항결핵제 4제(HREZ)에 대해 위절제술 환자에서 실제로 흡수장애가 존재하는지에 대한 연구는 전무함
- 이번 연구에서 Rifampin 의 경우 Tmax 가 위절제술군에서 유의하게 연장되어 있으며 ($P=0.005$), Cmax 역시 낮은 경향을 보였고($P=0.055$), 또한 pyrazinamide 의 경우 위절제술군에서 AUC_{last} 값이 유의하게 낮은 값을 보였음

- 연말까지 5명 정도를 더 연구에 등재하면 통계적 유의성이 더 증가할 것으로 생각됨
- 이런 항결핵제의 흡수 장애가 위절제술군에서의 치료 반응 지연과 치료 후 재발에 영향을 미칠 가능성이 높으며, 위절제술군에는 항결핵제 투여 후 약동학 검사를 시행하여 약물 농도에 따라 약제 용량을 조절하는 것이 필요함을 시사하는 결과임

3) 치료반응 연구

- 결핵 환자에서 항결핵제의 흡수 장애가 있을 때 치료 지연이나 치료 실패와 내성결핵 등이 발생할 수 있다는 과거 여러 증례 등과, 위의 약동학 연구에서의 위절제술을 시행받은 환자에서의 항결핵제의 흡수 장애가 존재함을 고려하면, 위절제술을 시행 받은 환자에서 대조군에 비해 결핵의 치료 반응 지연, 치료 종료 후 재발, 내성결핵 발생 등이 더 문제가 될 가능성이 높음
- 이번 연구에서 약제 감수성 결핵인 폐결핵 환자에서 치료 후 늦은 치료 반응으로 인해 원래 예정했던 치료기간보다 치료기간을 연장해야 했던 경우는 위절제술군에서 대조군에 비해 더 많았음. (50% vs 21%, P=0.072)
- 현재 등재 환자 중에 치료가 종료되지 않은 환자가 3명이 있고, 내년까지도 추가적 환자 등재를 할 예정으로 내년에는 통계적으로 유의한 결과를 보일 것으로 예상됨
- 따라서 위절제술 환자에서는 약제 감수성 결핵의 경우에도 흡수 장애 가능성을 고려하여 약동학 검사를 시행하여 약물 농도에 맞춰 약물 용량을 조절하던지, 아니면 1차 항결핵제 4제를 치료 집중기에 시작하여 유지기에도 약제를 줄이지 않고 지속하며, 필요 시 치료 기간을 충분히 해야함을 시사하는 결과임

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

1) 잠복결핵연구

Risk factors for tuberculosis in patients with early gastric cancer : Is gastrectomy a significant risk factor for tuberculosis?

현재 submission 중

2) 약동학 연구

Decreased absorption of anti-tuberculous drugs in gastrectomized patients

연말까지 등재된 환자들의 데이터를 정리하여 논문 작성 후 내년 발표할 예정임

3) 치료 반응 연구

Delayed response to anti-tuberculous treatment in gastrectomized patients

내년까지 환자 등재 후 논문 작성 후 발표할 예정임.

4) 결핵중 연구

The Factors Related to Therapeutic Response of Pulmonary Tuberculoma

현재 논문 작성 중으로 내년에 발표할 예정임

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	연차별목표		달성내용	달성도(%)	
				연차	최종
잠복결핵연구 1300명 약동학 연구 26명 등재	1차년도	잠복결핵연구 300명	149명 등재	50	11
		약동학연구 10명	4명 등재	40	15
	2차년도	잠복결핵연구 210명	210명 등재	100	28
		약동학연구 10명	5명 등재	50	35
	3차년도	잠복결핵연구 210명	225명 등재	107	45
		약동학연구 10명	10명 등재	100	73

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
잠복결핵연구 1300명 등재	<p>처음 목표는 3년간 조기위암 환자 1300명을 등재를 목표로 하였으나 실제 조기 위암의 경우 1년의 환자 수가 300명 정도 밖에 되지 않아 첫째 300명 등재에 실패하여, 2년차부터는 등재 목표를 210명으로 하향 조정하여 등재하였고, 현재까지 총 584명을 등재하여 3년 목표의 45%만을 달성하였으며, 금년 12월말까지 40명 정도를 더 등재할 수 있을 것으로 예상됨 (최종 달성률 48%) 따라서 본원에서 조기 위암으로 등재하는 최대치는 1년에 250명 정도로 생각되어 최종목표의 환자를 등재하기 위해서는 연구를 3년간 더 연구를 지속할 필요가 있으며, 위절제술 후 활동성 결핵의 발생까지 5년 정도의 추적관찰이 필요하므로 위절제술군에서 활동성 결핵의 발생을 관찰하기 위해서는 앞으로 장기적인 추적관찰이 필요함. 연구의 특성 상 등재 및 추후 추적관찰에 시간이 오래 걸리는 단점이 있으나 아직 이에 관련된 전향적 연구가 전무한 실정으로 연구가 계속 된다면 좋은 연구 성과를 낼 수 있을 것으로 생각됨.</p> <p>대신 조기위암의 후향적 코호트에서 위절제술의 결핵 발생 위험도에 대한 논문을 작성하여 현재 게재 신청하여 심사 중으로 내년 중에는 게재가 가능할 것으로 생각됨</p> <p>또한 기존의 IGRA 결과를 분석하여 추가적인 논문 작성을 계획하고 있음</p>
약동학 연구 26명 등재	<p>기존의 pilot study 로 시행한 6명의 환자 외에 이번 연구 사업으로 26명을 추가해 총 32명을 등재할 예정이었으나 19명을 등재하여 3년 목표의 73%를 등재하였음. 금년 12월 연말까지 5명을 더 등재할 수 있을 것으로 생각되며(최종 달성률 92%) 금년까지 등재한 환자들의 약동학 연구 결과를 바탕으로 위절제술군에서의 항결핵제의 흡수장애 관련 논문을 내년에 작성하고 게재가 가능할 것으로 생각됨</p> <p>또한 약동학과 더불어 위절제술 환자에서의 항결핵제에 대한 치료 반응 연구도 진행하였고 내년까지 환자를 더 추가로 등재하면 유의한 결과를 보</p>

	<p>여 논문을 작성할 수 있을 것으로 생각됨</p> <p>위절제술 환자를 대상으로 한 항결핵제에 대한 약동학 연구 및 결핵의 치료 지연에 대한 연구는 이제까지 전무한 상태로 연구 결과가 유의한 차이를 보여 좋은 연구 성과가 있을 것으로 생각됨</p>
--	--

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	3	호흡기 관련 국제학술지 3편
결핵 치료 지침에 반영		위절제술을 시행 받은 환자에서 발생한 결핵의 치료에 대한 진료 지침에 반영
기 타		

(2) 연구성과의 활용계획

1) 약동학 및 치료 반응 연구

이 연구 결과에 따르면 위절제술 환자에서의 결핵의 치료에서 항결핵제의 흡수 장애가 발생할 수 있고 이로 인한 치료 반응 지연과 치료 후 재발에 영향을 미칠 가능성이 있으므로, 위절제술 환자에서의 결핵의 치료에서는 항결핵제에 대한 흡수 장애 가능성을 고려하여 약동학적 검사를 시행하여 약물 농도에 맞춰 약물 용량을 조절하거나, 아니면 항결핵제 갯수를 유지 기에도 줄이지 않고 지속하거나 치료 기간을 충분히 길게 하는 것이 필요하다. 따라서 이 결과를 위절제술 환자에서의 결핵 치료 지침에 반영할 수 있다.

2) 잠복결핵 연구

본 연구과제에서 조기 위암 후향적 코호트에서 위절제술이 결핵 발생의 위험인자임을 보였고, 또 이에 대한 전향적 연구는 전무한 상태로 본 연구만이 시행하고 있다. 이 연구를 지속한다면 위절제술이 결핵 발생의 위험인자임을 확실히 증명할 수 있고, 특히 IGRA 검사를 통해 잠복결핵 여부를 확인하고 활동성 결핵의 발생을 추적관찰함으로써, 위절제술 환자에서의 발생하는 활동성 결핵이 잠복결핵과 연관되어 있는지 확인할 수 있으며, 그런 연관성이 확인된다면 위절제술을 시행 받는 환자는 모두 IGRA 검사를 시행하고 잠복결핵이 확인될 경우 이를 치료함으로써, 추후 결핵의 발생을 예방할 수 있게 된다. 따라서 추후 이 결과를 잠복결핵 지침에 반영할 수 있다.

이 연구의 특성 상 등재 및 추후 추적관찰에 시간이 오래 걸리는 단점이 있으나 이 연구로 위절제술 환자에서의 잠복결핵의 진단 및 치료의 효용성을 확인하기 위해서는 이 연구를 지속하는 것이 꼭 필요하다.

6. 참고문헌

1. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of internal medicine* 2003;163(9):1009-21.
2. Hong YP, Kim SJ, Lew WJ, Lee EK, Han YC. The seventh nationwide tuberculosis prevalence survey in Korea, 1995. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2:27-36.
3. Rouillon A, Perdriest S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: The effects of chemotherapy. *Tubercle* 1976;57(4):275-99.
4. Lönnroth K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008 Oct;29(5):481-91
5. Snider, D E Jr Tuberculosis and gastrectomy *Chest*. 1985 Apr;87(4):414-5.
6. Yokoyama T, Sato R, Rikimaru T, et al. Tuberculosis associated with gastrectomy. *J Infect Chemother* 2004; 10:299-302
7. Davies PD. Risk factors for tuberculosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005; 63:37-46
8. Ashino J, Ashino Y, Guio H, et al. Low antibody response against tuberculous glycolipid (TBGL) in elderly gastrectomised tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:1052-1053
9. 결핵진료지침 개발위원회. 질병관리본부, 결핵진료지침(초판)
10. Choi CM, Kang CI, Kim DH, et al. The role of TST in the diagnosis of latent tuberculosis infection among military personnel in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(12):1342-6.
11. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356(9235):1099-104.
12. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *Jama* 2005;293(22):2756-61.
13. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep* 2000;49(RR-6):1-51.
14. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004;170(1):59-64.
15. Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet* 2004; 364:1244-1251
16. Kimerling ME, Phillips P, Patterson P, et al. Low serum antimycobacterial drug levels in non-HIV-infected tuberculosis patients. *Chest* 1998; 113:1178-1183

- 17 Mehta JB, Shantaveerapa H, Byrd RP, Jr., et al. Utility of rifampin blood levels in the treatment and follow-up of active pulmonary tuberculosis in patients who were slow to respond to routine directly observed therapy. *Chest* 2001; 120:1520-1524
- 18 Weiner M, Burman W, Vernon A, et al. Low isoniazid concentrations and outcome of tuberculosis treatment with once-weekly isoniazid and rifapentine. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1341-1347
- 19 Weiner M, Benator D, Burman W, et al. Association between acquired rifamycin resistance and the pharmacokinetics of rifabutin and isoniazid among patients with HIV and tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1481-1491
- 20 Polasa K, Murthy KJ, Krishnaswamy K. Rifampicin kinetics in undernutrition. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17:481-484
- 21 Tappero JW, Bradford WZ, Agerton TB, et al. Serum concentrations of antimycobacterial drugs in patients with pulmonary tuberculosis in Botswana. *Clin Infect Dis* 2005; 41:461-469
- 22 Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:327-341
- 23 Gubbins PO, Bertch KE. Drug absorption in gastrointestinal disease and surgery. *Pharmacotherapy* 1989; 9:285-295
- 24 Gubbins PO, Bertch KE. Drug absorption in gastrointestinal disease and surgery. Clinical pharmacokinetic and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1991; 21:431-447
- 25 Pryor JP, O'Shea MJ, Brooks PL, et al. The long-term metabolic consequences of partial gastrectomy. *Am J Med* 1971; 51:5-10
- 26 Hagelund CH, Wahlen P, Eidsaunet W. Absorption of rifampicin in gastrectomized patients. Effect of meals. *Scand J Respir Dis* 1977; 58:241-246
- 27 Mattila MJ, Friman A, Larmi TK, et al. Absorption of ethionamid, isoniazid, and aminosalicic acid from the post-resection gastrointestinal tract. *Ann Med Exp Biol Fenn* 1969; 47:209-212
- 28 Welsh CH. Drug-resistant tuberculosis after gastrectomy. Double jeopardy? *Chest* 1991; 99:245-247

II. 제2세부과제

세부과제명 : 조기위암환자에서 위절제 및 문합술이 당뇨, 고혈압의 만성 대사성 질환에 미치는 영향 연구

세부과제책임자(성명/소속) : 류근원 / 위암연구과

목 차

< 요약 문 >

(한글)

(영문)

1. 연구의 최종목표
2. 연구의 내용 및 결과
3. 연구결과 고찰 및 결론
4. 연구성과 및 목표달성도
5. 연구결과의 활용계획
6. 참고문헌
7. 첨부서류

※ 여러개의 세부과제로 과제가 구성된 경우 위 목차와 동일하게 세부과제별로 작성함

(I. 총괄과제, II. 제1세부과제, III. 제2세부과제.....)

< 요약 문 >

<p>연구목표 (200자 이내)</p>	<p><최종목표> 당뇨 또는 고혈압의 만성대사성질환을 동반한 조기위암환자 약 150여명 에서 위절제술, 또는 내시경 점막절제술후 당뇨, 고혈압의 자연경과를 관찰하고, 그로 인한 장기적인 삶의 질을 변화를 측정하고, 당뇨조절에 관여하는 호르몬의 기전을 규명함.</p> <p><당해연도목표> 조기위암으로 수술 또는 내시경점막절제술을 시행한 60명을 등재하여 조기위암관련 시술 및 수술전후 당뇨, 고혈압의 조절과 당뇨관련 호르몬을 측정함.</p>
<p>연구내용 및 방법 (500자 이내)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 수술전 진찰 및 검사상 당뇨, 고혈압의 과거력을 동반한 조기위암을 대상 환자군으로 하며, 연고지가 국립암센터 통원치료 가능한 환자에 대하여 연구대상 환자로 등재함. - 수술전 일반적인 위암진단을 위한 내시경 및 생검, 복부단층촬영, 흉부방사선 촬영, 심전도, 폐기능검사 및 혈액검사를 시행함. - 수술전 당뇨검사를 위하여 공복 및 경구 당부하 2시간 후 혈당 (FBS, PP2), 당화혈색소 (HbA1c), 지질검사 (Lipid profile), 호르몬 검사 (C-peptide, Ghrelin, GIP, GLP-1, Glucagon, Insulin)를 시행함. - 수술전 고혈압 검사를 위하여 심장초음파, 24시간 혈압측정, 동맥경화도 검사 (PWV)를 시행함. - 식사일기조사 및 섭취도 분석, 삶의질 설문조사, 체중, 복부둘레, 내장지방을 수술전 측정함. - 위암치료후 경과관찰은 수술후 한달, 3개월, 6개월, 이후 매 6개월 단위로 시행함. - 당뇨에 대한 추적관찰은 3개월마다 FBS, PP2, HbA1c를 기본적으로 시행하되 수술전 호르몬 검사를 수술후 3개월, 1년에 시행하여 인슐린 저항성 정도를 평가함 - 고혈압에 대한 추적관찰은 3개월마다 시행하며, 수술후 3개월, 1년에 심장초음파, 24시간 혈압측정, 동맥경화도 검사를 시행하여 경과 관찰함. - 식사일기조사 및 섭취도 분석, 삶의질 설문조사, 체중, 복부둘레, 내장지방을 수술후 3개월, 1년에 시행함. - 수술후 병리검사상 위암 2기 이상으로 보조적 항암약물치료를 시행하는 경우는 중도탈락함으로써 항암제제 의한 효과를 차단함. - 조기위암치료후 당뇨, 고혈압의 변화는 내시경위점막절제술 환자를 대조군으로하여, 위아전절제술후 위십이지장문합술, 위공장문합술, 위전절제술후 루와이식도공장문합술의 환자군으로 분류하여, 수술방법에 따른 당뇨, 고혈압의 치료 효과를 평가함. - 수술후 당뇨조절 상태와 호르몬의 변화를 분석하여 당뇨조절의 기전을 규명함.

연구개발에 따른 기대성과		<정량적 성과 ¹⁾ >		
		구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)
		SCI 논문 편수	2 / 3	66.6
		IF 합	6.376 / 12	53.1
		기타 성과		
		<정성적 성과>		
		- 2014년 10월 24일까지 142명 등재하였음. 목표등재환자 94.7% 달성함. 2014년 12월까지 150명 이상 100% 등재 가능 예상됨.		
		- 총 등재환자 중 연고지 관계로 중도탈락환자 65명 발생하여 현재 연구 참여 진행 환자는 모두 77명임. 목표등재환자 51.3% 진행중임.		
		- 3개월 단기 효과에 대한 중간 분석에서 수술군에서 대조군에 비하여 현저한 당뇨, 고혈압 개선 효과를 보임. 단기 효과의 결과를 논문 발표 예정임.		
색인어	국문	조기위암	위절제술	내시경절제술
		당뇨	고혈압	만성대사성질환
	영문	EGC	Gastrectomy	ESD
		DM	Hypertension	Chronic metabolic disease

※ 요약문의 총분량은 2page 이내로 제한함

Project Summary

Title of Project	Influence of gastrectomy on medical chronic illness in patients with early gastric cancer
Key Words	EGC, Gastrectomy, ESD, DM, Hypertension, Chronic metabolic disease
Project Leader	Keun Won Ryu
Associated Company	

Gastric cancer is the one of the leading cause of cancer death in the world including Korea. The survival of gastric cancer patients is improved as the increase of early gastric cancer (EGC) patients proportion by screening program in Korea. As the long term survivors increased, the improved quality of life (QOL) is essential problem in these patients. One of the factor impairing the QOL in these patients is the chronic metabolic disease like diabetes mellitus (DM) and hypertension which are the also a health problem in the world. However, studies about the effect of gastrectomy on the DM and hypertension are few and most of them are retrospective fashion with small number of patients. In this study, the EGC patients with gastrectomy was compared patients with endoscopic submucosal dissection (ESD) patients as for the control group. The gastrectomy was divided as total, subtotal with gastroduodenostomy, subtotal with loop gastrojejunostomy and subtotal with Roux-en Y gastrojejunostomy group. Each group is planned for 30 patients and the DM and hypertension data was collected at preoperately, 3 month and 1 year later after surgery. The enrolled patients was 142 but 65 patients were dropped out due to the reason of preference to local hospital and long distance from national cancer center. However, the analysis was done in available patients even in small number of patients in each subgroup. In DM patients the blood sugar was decreased in ESD and gastrectomy patients in 3 months but the ESD patient showed impaired as time goes on. The body weight was significantly decreased in gastrectomy group and the gastrointestinal hormonal change was not observed. In hypertension patients, body weight and blood pressure were significantly improved in gastrectomy patients in 3 months. The oral intake measured by diet diary showed no difference between ESD and gastrectomy patients even the body weight was significantly decreased in gastrectomy group. The the more data of completely enrolled patients are needed for analysis. In conclusion, the DM and hypertension are impred in short term period after the gastrectomy in EGC patients.

※ 연구목표, 연구방법, 연구성과를 영문으로 요약하여 2쪽이내의 분량으로 작성

1. 연구의 최종목표

당뇨, 고혈압을 동반한 조기위암환자에서 위절제술 또는 내시경점막절제술 시행후 당뇨, 고혈압의 자연경과를 관찰하고, 그에 따른 삶의 질 평가 및 기전을 규명함.

2. 연구의 내용 및 결과

(1) 내용

A. 적응증

- 수술전 진찰 및 문진상 당뇨, 고혈압의 과거력이 있으며, 조기위암으로 진단되어 수술 또는 내시경점막절제술 시행 예정인 환자.
- 연고지가 당뇨, 고혈압에 대하여 국립암센터 통원치료 가능한 환자.
- 수술후 병리검사상 위암 2기 이상으로 보조적 항암약물치료를 시행하는 경우는 중도탈락함으로써 항암체제 의한 효과를 차단.

B. 수술전 검사

- 수술전 검사는 위암수술을 위한 일반적이 검사방법으로, 내시경 및 생검, 복부단층촬영, 흉부방사선, 심전도, 폐기능검사 및 혈액검사를 시행함.
- 수술전 당뇨검사를 위하여 공복 및 경구 당부후 2시간 후 혈당 (FBS, PP2), 당화혈색소 (HbA1c), 지질검사 (Lipid profile), 호르몬 검사 (C-peptide, Ghrelin, GIP, GLP-1, Glucagon, Insulin)를 시행함.
- 수술전 고혈압 검사를 위하여 심장초음파, 24시간 혈압측정, 동맥경화도검사 (PWV)를 시행함.

C. 수술후 경과 관찰

- 위암치료후 외래 경과관찰은 수술후 한달, 3개월, 6개월, 이후 매 6개월 단위로 시행함.
- 당뇨에 대한 추적관찰은 3개월마다 FBS, PP2, HbA1c를 기본적으로 시행하되 수술전 호르몬 검사를 수술후 3개월, 1년에 시행하여 인슐린 저항성 정도를 평가함.
- 고혈압에 대한 추적관찰은 3개월마다 시행하며, 수술후 3개월, 1년에 심장초음파, 24시간 혈압측정, 동맥경화도 검사를 시행하여 경과 관찰함.

D. 수술전후 설문조사

- 위절제술, 당뇨, 고혈압으로 인한 식이 및 생활습성의 변화에 관한 설문조사를 시행함. (식사일기조사 및 섭취도 분석)
- EORTC를 이용한 위암환자 삶의 질에 대한 설문조서를 시행함.
- 설문조사 시기는 수술전, 수술후 3개월, 1년에 설문조사를 시행함.
- 설문조사에서 얻어진 정보는 분석후 환자에게 정보제공 및 위절제술, 당뇨, 고혈압의 교육자료로 제공함.
- 수술후 경과관찰 시기에 체중, 복부둘레, CT를 이용한 내장지방을 측정함.

E. 당뇨, 고혈압의 자연경과 및 기전 평가

- 당뇨, 고혈압의 조절 상태를 수술전 상태와 비교 분석하고, 그 차이를 가져오는 인자를 분석함.
- 조기위암치료후 당뇨, 고혈압의 변화는 내시경위점막절제술 환자를 대조군으로 하여, 위아전절제술후 위십이지장문합술, 루프위공장문합술, 루와이위공장문합술, 위전절제술후 루와이식도공장문합술의 환자군으로 분류하여, 수술방법에 따른 당뇨, 고혈압의 치료효과를 평가함. 한다.

- 수술후 당뇨조절 상태와 호르몬의 변화를 분석하여 당뇨조절의 기전을 규명함.

F. 통계학적 고려

- 대조군은 내시경점막절제술군, 비교군은 위아전절제술후 위십이지장문합술, 루프위공장문합술, 루와이위공장문합술, 위전절제수술후 루와이 식도공장문합술로 함..
- 선행연구가 부재하여 대상환자군을 결정하기 어려우나, 비교하고자 하는 각군당 환자수를 30명으로 하였을 때 약 150명이 필요할것으로 판단됨.

(2) 결과

A. 연구 진행상황

- 2014년 10월 24일 까지 대상환자 224명중 연구에 동의한 142명의 환자를 등재하였음. 이들 환자중 연구 진행과정에서 중도탈락 및 연구부적격 등으로 65명을 제외한 77명의 환자가 연구 진행중임.

B. 수술 유형별 질병별 현황

- 등재 환자는 위전절제술 9명, 위아전절제술후 Billroth I 20명, Billroth II 36명, Roux en Y 16명, 내시경점막절제술 26명임.
- 등재 환자들중 현재까지 경과 관찰중인 환자는 위전절제술 6명, 위아전절제술후 Billroth I 11명, Billroth II 25명, Roux en Y 14명, 내시경점막절제술 20명임.
- 등재 환자중 당뇨 30명, 고혈압 76명, 당뇨와 고혈압 동반 36명이며, 이들중 현재까지 경과 관찰 중인 환자는 당뇨 14명, 고혈압 40명, 당뇨와 고혈압 동반 23명임.

C. 등재환자의 지역별 분포 및 중도 탈락 원인 분석

- 등재환자중 서울 경기 지역으로 모두 90명 (63.4%)이며, 나머지는 지방환자임. 지방환자의 경우 연구초기 기본적인 검사 후 경과관찰 도중, 중도 탈락을 높음. 서울 경인 지역역시 90명 등재 환자중 진행중인 환자는 50명 (55.6%)으로 약 45%의 중도탈락을 보임. 중도탈락의 가장 큰 이유는 지역적으로 자주 방문하기 어려운점을 지적함.

D. 등재환자의 자료에 대한 분석

- 2014년 10월 24일까지 3개월, 1년 경과 관찰 완료된 환자는 각각 71명, 50명임. 고혈압 37명, 29명, 당뇨 12명, 8명, 당뇨고혈압 22명, 13명임. 위전절제술 6명, 3명, Billroth I 9명, 8명, Billroth II 25명, 25명, Roux-en Y 11명 2명, ESD 20명, 12명임.

- 당뇨에 대한 중간 분석;

; 수술전, 수술후 3개월, 1년 결과 분석 가능한 환자는 각각 49명, 32명, 22명임. 위전절제술 2명, Billroth I 2명, Billroth II 10명, Roux-en Y 1명, ESD 7명임.

; 수술군과 대조군 (내시경 시행군)의 치료후 3개월 째 혈당 호전율은 비슷하나, 시간이 지날수록 대조군의 경우 악화되는 경우가 많아짐.

; 수술방법에 따라서는 Billroth I 과 Billroth II에서 HbA1c 감소폭이 컸으나 통계적으로 유의하지는 않았고, 전반적으로 수술 방법별 환자수가 2-7명으로 적어서 통계적인 의미를 확인하지는 못함.

; 수술군에서 체중 감소 효과가 나타남.

; 다른 호르몬의 차이는 없었으나 leptin이 Billroth I 과 II에서 감소하는 경향을 보임.

; 추적 관찰 기간이 충분하지 않아 1년째 임상 상황과 GI hormone 호전의 통계적 유의성을 획득하지 못하였음.

; 수술 방법별 환자수가 충분하지 않아 치료방법에 따른 차이를 확인하지 못하였음.

; 수술군에서 대조군(내시경군)에 비하여 혈당과 체중이 감소함.

- 고혈압에 대한 중간 분석;

; 3개월 경과시 분석 가능한 환자수는 내시경 치료군 17명, 수술군 43명임.

; 수술전 기초자료에서 수술군이 대조군에 비하여 HDL cholesterol 이 낮고, LDL cholesterol 이 증가되어 있는 소견보임.

; 수술후 3개월 시점에서 수술군이 대조군에 비하여 체중, BMI 현격하게 감소하며, 24hr SBP, DBP 모두 의미있게 감소함.

; 분석 대상 환자 중 완전 또는 부분 호전된 환자 (37명)와 변동없거나 악화된 환자 (23명)로 나누어 비교하였을 경우, 3개월 경과시, 호전된 환자가 수술군에서 의미있게 많았으며, 수술방법중 위전절제술 환자에서 많았음. 위아전절제술의 경우, 예상과 다르게 Billroth I에서 가장 많았으며 오히려 Roux-en Y 군에서는 호전된 환자의 비율이 낮았음.

- 식사일기에 의거한 식사패턴 및 영양섭취 중간 분석

; 당뇨병환자 3개월, 1년 분석 가능환자수는 각각 ESD 9명, 5명이며, 수술 23명, 9명이었음. 고혈압환자 3개월, 1년 분석 가능환자수는 각각 ESD 15명, 9명이며, 수술 41명, 22명이었음.

; 전체적으로 수술전에 비하여 3개월 및 1년 시점에서의 당뇨 고혈압의 영양섭취에는 차이가 보이지 않음. 단, 1년 시점에서의 vitamin A의 경우 ESD 군에서는 차이를 보이지 않으나, 위아전절제술군에서는 증가하는 반면, 위전절제술군에서는 감소하는 소견 보임.

; 분석 대상환자가 충분하지 않으며, 개인간의 차이가 큰 관계로, 좀더 정확한 분석을 위하여 추가 환자의 자료가 필요함.

3. 연구결과 고찰 및 결론

- 조기위암 수술후 만성 대사성 질환에 관련 기존의 보고는 대부분 당뇨에 한정된, 수술 전후 비교하는 방법으로 호전 여부를 관찰하는 연구임. 본연구와 같이 당뇨뿐만 아니라 고혈압까지 모두 포함한 만성 대사성 질환에 대한 연구는 매우 드문 것으로 되어 있음.

- 특히 대부분의 위암수술후 당뇨 연구는 후향적인 연구로서 임상적으로 정량적인 혈당수치, HbA1c 등의 자료가 부족한 상황이며, 그 기전을 설명할 수 있는 내분비 호르몬에 대한 자료는 매우 부족한 실정임. 본 연구의 경우 전향적으로 대조군을 비롯하여 여러 가지 위절제범위 및 문합방법에 따르는 세부 환자군으로 구성되어 있으며, 임상적으로 주요한 당뇨 및 고혈압 항목에 대하여 모든 자료를 획득하고 있을 뿐 아니라, 이에 대한 기전을 설명하기 위하여 위장관 내분비 호르몬에 대한 자료를 조사하고 있음.

- 대사 비만 수술의 관점에서 볼 때, 기존의 대상환자는 고도 비만 환자로서 이들에게 동반된 당뇨 고혈압의 만성 대사성 질환이 호전된다는 보고는 많이 있으나, 본 연구와 같이 정상 체중환자에서의 위절제술의 효과를 체계적으로 연구한 보고는 매우 드물어, 정상 체중환자에서의 대사비만 수술 여부에 대한 해답을 제시할수 있을것으로 생각됨.

- 본 연구의 특성상, 만성대사성질환 환자의 경우 대부분 기존의 치료받던 의료기관에 대한 의존도와 연고지 상의 거리 관계로 중도 탈락율이 높음. 계획된 환자 등재는 가능하였으나, 이러한 중도탈락의 문제점이 쉽사리 해결되지 않음으로 인하여 등재후 탈락환자를 제외한 진행환자의 비율이 저조한 문제점이 발견되어, 추가적인 환자 등재를 위한 후속 연구가 필요함.

- 본 연구의 중간분석 결과, 대조군인 내시경치료환자에 비하여 비교군인 위암 수술후 환자에서는 당뇨 고혈압에 변화 있음이 확인되었으며, 이러한 단기 분석 결과는 추후 논문으로 발표 예정임.

- 또한 수술후 1년까지의 자료가 모두 획득될 경우, 당뇨 고혈압 호전의 경향과 기전을 설명할수 있는 자료를 생성할수 있을것으로 예상되며, 추후 5년 경과 관찰이 종료되는 시점에서는 장기적인 효과를 제시할수 있을것으로 예상됨.

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

논문명	저자 (저자구분 ¹⁾)	저널명(IF.)	Year; Vol(No):Page	구분 ²⁾	지원과제번호 ³⁾
Natural course of diabetes and hypertension after surgery in gastric cancer patients: a retrospective nationwide cohort study	이은경 (제1)	W o r l d Journal of Gastroenter ology (2.433)	in press	국외 SCI	1210552
Optimal submucosal invasion of early gastric cancer for endoscopic resection.	류근원 (교신)	Annals of Surgical Oncology (3.943)	in press	국외 SCI	1210552

1) 저자구분 : 교신, 제1, 공동

2) 구분 : 국내, 국내 SCI, 국내 SCIE, 국외, 국외SCI, 국외SCIE 등

3) 지원과제번호(Acknowledgement)

- 과제번호를 연차 표시(-1, -2, -3 등)를 생략하고 7자리로 기재하고, 과제와 관련성은 있으나 불가피하게 Acknowledgement가 누락된 경우에는 '없음'으로 기재

나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역 ¹⁾	지원과제번호
Following the natural course of diabetes and hypertension after surgery in gastric cancer patients: A retrospective nationwide cohort study	엄방울, 류근원, 등.	Korea International Gastric Cancer (KINGCA) Week 2014	국내	1210552
Following the Natural Course of Diabetes and Hypertension after Surgery in Gastric Cancer Patients: A Retrospective Nationwide Cohort Study	이은경, 김소영, 박종혁, 류근원	2013년 대한 내분비학회 춘계학술대회	국내	1210552

1) 지역 : 국내, 국외

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	연차별목표		달성내용	달성도(%)	
				연차	최종
150명 환자등재 논문3편 IF 8.0	1차년도	60명 환자등재	59명 환자 등재	98.3	39.3
		2차년도	60명 환자등재	46명 환자 등재	76.7

	3차년도	60명 환자등재 논문3편, IF 8.0	2014-10-24 현재, 37명 환자 등재 논문2편, IF 6.376	80.0	90.0

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
대상환자 등재	등재 환자의 중도 탈락율이 높음. 지역적인 문제 및 기존에 당뇨 고혈압으로 치료 받는 병원에서 지속적인 관리를 원하는 경우가 많음. 이에 따른 연구기간 연장 필요함.
후향적 연구결과 논문 전향적 연구결과 논문	두편의 후향적 연구 논문 성과 있음. 환자등재 지연에 따른 전향적 연구 단기결과 발표가 지연됨으로, 향후 단기 및 장기 결과 발표 예정임.

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	3	내분비 당뇨 관련 국제 학술지 1편 순환기 고혈압 관련 국제 학술지 1편 위암 및 영양 관련 국제 학술지 1편
산업재산권 등록		
기 타		

(2) 연구성과의 활용계획

- 본 연구에서 얻게 되는 연구 자료는 당뇨 및 고혈압을 동반한 위암환자에서 수술후 예상되는 혈당 및 혈압 변화의 표준으로 이용될 수 있으며, 이에 따른 혈당 강하제 및 혈압 강하제의 약물 요법의 참고 자료로 이용할 예정임. 또한 위암 수술후 당뇨 고혈압 환자의 식이 및 영양 교육자료로 사용할 예정임.

6. 참고문헌

1. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric Surgery. A systematic review and meta-analysis. JAMA 2004;292(14):1724-1728
2. Pories WJ, Mehoff JH, Staton KM. The surgical treatment of type two diabetes mellitus. Surg Clin N Am 2011;91(4):821-836
3. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. JAMA 2012;307(1):56-65
4. Zervos EE, Agle SC, Warren AJ, et al. Amelioration of insuline requirement in patients undergoing duodenal bypass for reasons other than obesity implicates foregut factors in the pathophysiology of type II diabetes. J Am Coll Surg 2010;210:564-574.
5. Yang J, Le C, Liu H, et al. Effects of subtotal gastrectomy and Roux-en-Y gastrojejunostomy on the clinical outcomes of type 2 diabetes mellitus. J Surg Res 2010;164:e67-e71.
6. Lee W, Ahn SH, Lee JH, et al. Comparative study of diabetes mellitus resolution according to reconstruction type after gastrectomy in gastric cancer patients with diabetes mellitus. Obes Surg 2011Dec17, online
7. Kim JW, Cheong JH, Hyung WJ, et al. Outcome after gastrectomy in gastric cancer patients with type 2 diabetes. World J Gastroenterol 2012;18(1):49-54.

7. 첨부서류

- Acceptance e-mail from "World Journal of Gastroenterology"
- Acceptance e-mail from "Annals of Surgical Oncology"

보낸 사람: submission@wjgnet.com
보낸 날짜: 2014년 9월 16일 화요일 오후 2:48
제목: Manuscript acceptance-Express Submission and
Peer-review System- Ms NO: 11037

Dear Dr. Ryu,

Thank you very much for submitting your high-quality manuscript to the (.printISSN1007-9327,onlineISSN2219-2840,andDOI:10.3748).Wearepleasedtoinformyou thatyourpaperhassuccessfullypassedourveryrigorousreviewprocessandhasbeenaccepted forpublication.Congratulations!Thebasicinformationaboutthismanuscriptanditspublicati onisprovidedbelow.

11037

Improvement of diabetes and hypertension after gastrectomy: A nationwide cohort study

Eun Kyung Lee, So Young Kim, You Jin Lee, Mi Hyang Kwak, Hak Jin Kim, Il Ju Choi, Soo-Jeong Cho, Young Woo Kim, Jong Yeul Lee, Chan Gyo Kim, Hong Man Yoon, Bang Wool Eom, Sun-Young Kong, Min Kyong Yoo, Jong Hyock Park and Keun Won Ryu

Jong Hyock Park, MD, PhD, College of Medicine/Graduate, School of Health Science, Business Convergence, Chungbuk National University, 12 Gaesin-dong, Heungdeok-gu, Cheongju-si, Cheongju 361-763, South Korea. jonghyock@gmail.com

2014-04-30 19:34:25

2014-09-16 13:48

1398 USD

500 USD

The 500 USD covers the cost of 100 reprints and postage. Additional reprints may be purchased in blocks of 100.

1898 USD

Standard publication (1398 USD) + 1 set of reprints (100 with postage) = 1898 USD

If you need a signed Acceptance Letter (Word document) and Invoice (Word document), please click on the Author Track Manuscripts link: <http://www.wjgnet.com/esps/trackmanuscript.aspx> and login with your e-mail: d o c r y u @ k o r e a . c o m and user password: ncckorea031, then click on the "+" in front of the manuscript number to view the Files Download button. After clicking this button, you will be able to download the Acceptance Letter and Invoice.

The publication fee is necessary to support the peer reviewed, online, open access publication model of .andisrequiredforeachacceptedarticle.FormoredetailedinformationontheBaishidengPublishingGroup(BPG)policyregardingpublicationfees,pleasereadourInstructionstoAuthors.U ponreceiptofthetotalpublicationfee,wewillbeginthepublicationprocessforyourarticle.Onc

----- Original Message -----

From : info@asoeditorial.org

Sent : 2014-10-01 03:54:35.0

To : mckook@ncc.re.kr,

CC : [없음]

Subject : Manuscript Decision - ASO-2014-08-1567.R1

ASO-2014-08-1567.R1

Optimal submucosal invasion of early gastric cancer for endoscopic resection

30-Sep-2014

Dear Dr. Kook:

I am pleased to inform you that the Annals of Surgical Oncology has accepted your manuscript for publication.

Before your manuscript can be processed for publication, as corresponding author you must complete the attached Copyright Form on behalf of yourself and your co-authors. Please complete and email this form to info@asoeditorial.org .

As soon as we receive the author copyright form, we will forward the manuscript to the publisher, Springer, and you will receive electronic page proofs via e-mail directly from them. Please pay particular attention to the

1

figures of your manuscript in the proofs that you will be receiving. Thank you in advance for your prompt review and approval of your article proofs.

Thank you again for your support of the Annals of Surgical Oncology.

Sincerely,

Dr. Mark Roh

Executive Editor

Annals of Surgical Oncology

cc: Charles M. Balch, MD, Editor

enc.