

고도비만수술의 동물실험연구

한양대학교 의과대학 외과학교실

하태경

Animal Experimentation for Bariatric Surgery

Tae Kyung Ha

Department of Surgery, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Bariatric surgery is considered the most effective treatment for reducing and maintaining weight for morbid obesity. Moreover, this surgery not only reduces weight but also improves comorbidity. However, concern about the safety of the surgery has grown with the favorable effects and has been heightened by high-profile reports in the death of a famous singer after bariatric surgery in Korea. In the beginning of the era of bariatric surgery, animal experiments had been conducted to improve surgical techniques in bariatric surgery. Among animals, a large animal such as pig and rabbit was used to develop and assess surgical skill. Recently, many researchers have been trying to investigate the mechanism of bariatric surgery for the resolution of morbid obesity and related comorbidities. An experimental model employing small animal has been developed to study underlying mechanism. We expect that this experiment will pave the way for developing a novel morbid obesity treatment.

Key Words: Bariatric surgery, Animal experimentation, Morbid obesity

서론

외과영역분야에서 동물연구를 통해서 비약적으로 발전한 수술분야 중 하나인 고도비만수술은 현재 전 세계적으로 고도비만 환자들의 증가로 인해서 매우 많이 시행되고 있다. 하지만 침습적인 치료는 비만을 치료하기 위해서 동서양을 막론하고 일차방법으로 선택하지 않는 것은 마찬가지 일 것이다. 고도비만의 경우 수술이 다른 치료방법보다 매우 효과적이고 지속된다는 것은 이미 많은 연구에서 입증되었다[1]. 이로 인해서 수술의 안전성이 무엇보다도 다른 수술보다 중요하게 여겨지게 되었다. 고도

비만수술의 발전과정 중 초창기에는 동물을 이용하여 수술기법을 개발하고 발전시켜 수술의 성공률을 높이는데 기여하였다[2]. 비만수술개발을 시작하는 초기에는 설치류보다는 돼지와 토끼 같은 대동물을 사용하여 수술기법을 개발하는데 이용하였고, 이후 새로운 수술방법들을 개발하고 이를 인간에게 적용하기 위해서 선행적으로 동물실험을 통해서 수술의 위험성과 합병증 등 완벽한 술기를 개발해 나가는데 수많은 연구자에 의해서 다양한 동물을 사용하여 수술기법을 발전시켜왔다[2-4]. 대동물을 이용한 수술의 안정성을 달성한 후 점차적으로 수술 후 고도비만환자에게서 나타나는 동반질환의 변화기전을 찾아내기 위해서 차츰

투고일: 2017년 10월 26일, 심사일: 2017년 11월 22일, 게재확정일: 2017년 11월 22일

책임저자: 하태경, 서울시 성동구 왕십리로 222

한양대학교 의과대학 외과학교실 우: 04763

Tel: 02-2290-8443, Fax: 02-2281-0224, E-mail: missurgeon@hanyang.ac.kr

© 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.

초기의 동물실험과 달리 설치류를 이용한 연구가 다양한 방법으로 시행되었고 이를 통해서 그 메커니즘을 밝혀내는데 큰 역할을 하였다[1,5,6]. 고도비만수술분야에서 고도비만과 동반질환의 치료기전을 밝히기 위해서 실험동물을 사용하여 연구를 지속하고 있으며 특히 설치류를 이용한 연구는 실험동물 모델을 설립하는 것이 타 연구와 달리 수술에 따른 합병증이 매우 높고 동반질환의 종류에 따른 동물선정이 중요하므로 실험동물연구 준비단계에서 신중해야 한다.

본론

고도비만수술기법의 초기 모델인 흡수장애술식인 공장회장우회술(jejunoileal bypass)은 20세기 중반에 처음으로 시행되었으며 이들의 시도로 인해서 고도비만수술의 시초가 발생하였다[2,6,7].

조절형위밴드(gastric banding)에 대한 연구는 1980년에 시행되었으며 이 수술방법은 초기 저부주름술(gastric fundoplication) 후 비만환자의 체중감소결과를 기반으로 해서 처음 개발되었다. 밴드의 재질 및 크기는 수술의 성적을 좌우하는 중요한 요소라는 것을 알게 되었으며 이로 인한 합병증을 동물실험을 통해서 보고하였다[2]. 이 당시 복강경기술이 도입되면서 수술기법의 발전으로 조절형위밴드를 인간에게 적용하기 전 돼지를 이용한 복강경조절형위밴드 동물실험을 시행하였으며 이것이 랩밴드, Lap-Band[®]의 원형이 되었다[8].

루와이위우회술은 고도비만수술의 표준술식으로 알려져왔다. 이 수술방법도 90년대부터 돼지를 이용한 복강경수술방법으로 술기를 발전시켰다. Wittgrove 등[9]이 처음으로 복강경을 이용한 임상결과를 보고하였다. 1990년대 후반까지 동물을 이용한 특히 돼지를 사용하여 수술기법을 개발 및 발전시키는 노력을 많은 연구자들에 의해서 시도되었다. 이후 2000년 대에는 쥐를 이용하여 대사질환의 호전기전을 밝히는 연구를 다양하게 시행하였다. 쥐를 이용한 연구는 비교적 적은 비용으로 실험을 할 수 있고 고도비만수술의 기전을 밝히는데 유용한 모델로 이용되었다. 하지만 동물수술이 기술적으로 매우 어렵고 미세수술을 시행해야 하므로 인간에게서 시행하는 것과 같은 정확하고 동일한 방법으로 수술을 재현하기가 어려웠다. 하지만, 이 동물실험을 통해서 인간과 마찬가지로 체중의 변화를 확인할 수 있었으며 장호르몬의 변화 및 시상하부 신경화학물질변화, 유전적인자 등의 변화를 발견하게 되었다[10]. 동양에서 루와이위우회술 시행을 꺼려하는 원인 중 하나인 위암에 대한 연구도 쥐를 사용하여 시행하였으며 헬리코박터균 감염이 증가하지 않음을 보고하였고 위암발생 위험성이 오히려 감소하였음을 확인하였다[11,12]. 최근에는 생쥐모델을 사용하여 당대사의 변화 및 장호르몬

(GLP-1), 장포도당신생의 기전을 간으로 가는 신호에 의해서 조절됨을 밝혀내는 결과를 보고하였다[13].

Nicola Scopinaro가 시행한 췌담관전환술(biliopancreatic diversion)은 공장회장우회술의 합병증을 방지하면서 체중감량을 달성하기 위해서 시행된 대표적인 흡수제한 술식이다. 이 술식은 위를 수평으로 절제한 후 위공장문합술을 시행한 후 십이지장공장 췌담관부위를 말단회장에 연결하는 술식이다. 이 술기는 개를 사용하여 처음으로 시도되었으며 맹관(blind loop)에 의한 합병증이 생기지 않고 담즙, 수분 및 전해질에 흡수를 유지하면서 체중감소를 급격히 유발하게 만들었다. 이로 인해서 이 수술방법을 많은 외과의사들이 시행하게 되었고 특히 초고도비만환자에게 시행되었다. 하지만 위공장문합부위에 궤양이 발생하는 합병증으로 인해서 위와 십이지장을 연결한 상태로 루와이형태의 담즙전환술을 시행하여 알칼리성 담즙역류를 감소시키는 술식을 개발하였으며 이를 췌담관전환술 및 십이지장치환술(biliopancreatic diversion-duodenal switch)이라 하였다.

회장개입술(Ileal interposition)은 원위부 소장으로 영양소가 빨리 이동해서 접촉함으로써 인해서 체중감소가 일어난다는 가정으로 시행되는 술기로 쥐를 이용한 실험에서 십이지장 또는 공장 사이에 절제한 회장을 삽입시켜 체중감소가 일어난다고 보고하였다[14,15]. 특히 이 수술방법은 당뇨쥐를 이용한 연구에서 당뇨병이 호전되었음을 보고하였으나 인간에게서는 아직 많은 연구가 필요하다.

십이지장공장우회술(Duodenojejunal bypass)은 십이지장을 우회하는 경우 변연부궤양(marginal ulcer)의 발생위험이 높아 이를 예방하기 위해서 시행한 모델이다. 최근 앞창자이론(foregut theory)을 뒷받침해주는 연구모델로 많은 연구자들이 동물실험을 시행하였다. 앞창자부위에 당뇨병을 유발하거나 당대사장애를 유발하는 물질이 있을 것으로 가정하고 이 부위를 음식물이 거치지 않고 우회하는 경우 당뇨병에서 당조절이 호전될 수 있다는 가설이다. 대표적으로 Rubino와 Marescaux [16]는 마른 당뇨쥐를 사용하여 이 연구모델을 개발하여 당뇨병의 호전을 밝혀내 앞창자이론의 근거를 보고하였다. 최근에는 생쥐를 이용한 모델을 개발하여 당뇨병호전의 기전을 연구하는데 큰 기여를 하고 있다[17]. 십이지장공장우회술은 마른당뇨병 환자의 치료방법으로 연구되고 있으며 위소매절제술(sleeve gastrectomy)과 동시에 시행할 경우 체중감소 효과를 같이 얻을 수 있다.

위소매절제술(sleeve gastrectomy)은 1998년 췌담관전환술의 변형으로 처음 소개되었다[18]. 본 수술방법은 다른 비만수술방법과 달리 수술방법의 개발을 위해서 동물모델이 사용되지 않았다. 췌담관전환술 및 십이지장치환술의 두 가지 수술방법의 일부분으로 위소매절제술 자체만으로도 체중감소효과가 이 후 추가적인 수술을 시행하지 않고도 좋은 결과를 보고되었기 때문

에 수술의 일부분이 자체적으로 독립된 수술방법으로 인정되었다. 이후 설치류를 이용한 동물모델을 통해서 위소매절제술 자체만으로도 체중감소효과가 뛰어나다고 여러 연구에서 보고하였다.

비만수술실험을 위한 동물

동물모델을 이용한 임상수술기법의 발전과 더불어서 고도비만수술의 효과 중 특히 대사질환의 호전 및 관해와 관련된 분자생물학적, 유전적 요소의 규명을 위해서 다양한 동물을 이용하여 연구를 진행해 왔다. 그 중 고도비만수술이 특히 제2형 당뇨병에 미치는 기전에 대한 연구는 많은 연구자들에게 가장 큰 연구 주제로 부각되었다. 설치류를 이용한 비만관련 동물연구는 당뇨병유무 및 비만유무에 따른 종을 선택해서 실험을 계획하는 것이 중요하므로 비만과 당뇨병 유무에 따라 주로 분류한다.

1. Zucker diabetic fatty rat

이 종은 선택적 근친교배를 통해서 제2형 당뇨병을 발현시킨 쥐로서 출생 초기에 골격근에 인슐린저항성이 발현되며 이후 약 7-10주령이 되면 당뇨병이 발현되어 특히 제2형 당뇨병연구에 유용하게 사용되는 동물이다. 췌장베타세포가 불완전하여 세포자멸사가 발생됨으로써 인슐린을 생성할 수 있는 능력이 결핍됨으로써 당뇨병이 유발된다고 알려져 있다. 성별에 따라 인슐린저항성이 달라 수컷의 경우에만 인슐린생성이 결핍되어 있고 암컷의 경우에는 비만에 취약한 반면 인슐린생성능력은 유지되어 정상혈당을 유지하기 때문에 수컷이 제2형 당뇨병의 연구대상군으로 유용하게 사용된다. 이 종은 수술에 매우 취약하여 외과적 사망률이 매우 높다.

2. GK (Goto Kakizaki) rat

Goto Kakizaki (GK) 쥐는 일본에서 개발된 종으로 Wistar 쥐를 여러세대를 거쳐서 근친교배를 시행하여 포도당불내성을 가지게 만든 동물이다. 이 쥐는 말랐으며 췌장베타세포가 감소하여 인슐린농도가 낮아 공복 시 고혈당소견을 보이며 생애 초기 약 2주령경에 당뇨병관련 합병증이 발생한다[19]. 이 종이 다른 쥐와 틀린 특징적인 소견 중 하나는 간에서 인슐린저항성이 나타난다는 점이다[20]. 이 소견은 말초기관에서 인슐린저항성과 다른 기전을 연구하는데 유용하다. 또한 췌장베타세포와 당뇨병관련 신장병과의 관련성을 연구하는데 중요한 모델로 이용된다. 고도비만수술의 제2형 당뇨병관해에 체중감소와 흡수장애를 주요한 기전으로 일반적으로 알려져 있으나 이 동물모델을 이용한 연구는 신경내분비신호의 변화가 당대사에 미치는 중요한 기전으로 설명하고 있다[21-23].

3. Zucker fatty rat

이 쥐는 렙틴유전자의 변이로 과식증이 발생하여 비만과 관련 대사장애를 발생하는 종이다. 특히 간의 당대사장애가 발생하여 고혈당이 생기는 특징을 가지고 있다. 이 연구모델은 제2형 당뇨병의 약물치료를 위한 방법으로 사용되었으며 더불어서 고도비만수술을 이용한 초기연구모델로 루와이위공장문합술을 적용하였다[24]. 이후 루와이위우회술, 위소매절제술, 조절형위밴드삽입술을 적용한 동물모델을 만들었다[25-27].

4. Sprague-Dawley

이 쥐는 다양한 동물실험에서 대조군으로 사용되는 동물로서 비근교배(outbred)교배를 통해서 개체를 번식시키는 종이다. 전통적으로는 제2형 당뇨병연구 시 대사기능에 이상이 없어 대조군으로 사용되었다. 일부 연구에서는 비만을 유발하여 대사변화를 연구하는데도 사용되었다. 고지방식이를 지속적으로 주입할 경우에는 비만과 당불내성과 같은 대사질환이 발생한다. 동물실험을 통해서 신경호르몬의 변화 및 식이조절중추의 역할이 위우회술을 시행한 경우에 일어나는지를 연구하였다. 하지만 제2형 당뇨병은 유발되지 않아서 대사수술의 기전을 연구하는데에는 한계가 있다[28,29].

5. Wistar rat

이 동물은 동물실험모델을 만드는데 처음으로 사용된 쥐로 다른 종들을 추후 개발하는데 사용되었다. 고칼로리 지방식이를 주입하면 비만과 대사질환이 잘 발생하는 특징이 있어 당불내성과 제2형 당뇨병을 일으킬 수 있다. 식이조절을 통해서 비만한 쥐를 유발시킨 후 다양한 비만수술기법을 적용하여 대사수술 및 비만수술의 기전을 연구한 동물실험모델들이 많다[30-32].

위에 언급한 동물들을 이용하여 다양한 동물모델들을 만들어서 위장관신경호르몬의 기능을 규명하기 위해서 많은 연구가 시행되어 왔다. 여러가지의 장호르몬 중 인크레틴효과와 관련된 Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)과 GIP의 발견이 대표적이다. GLP-1은 원위부소장의 L 세포에서 만들어지고 GIP는 근위부소장의 K 세포에서 장내로 흡수된 영양소에 의해서 분비되어 당대사를 조절한다고 알려져 있다. 이 두 장호르몬의 의해서 앞창자이론(foregut theory)과 뒷창자이론(hindgut theory)이 대두되었다. 루비노는 대표적인 앞창자이론을 주장하고 있고 또 다른 연구자들은 원위부소장으로 소화되지 않은 음식물이 접촉되어 GLP-1을 자극하여 당대사를 호전시킨다고 주장하고 있다[33].

특정 병리학적 기전을 연구하기 위해서는 적절한 동물을 선정하여 진행하는 것이 매우 중요하다. 이들 연구결과를 기반으로

하여 임상적으로 적용을 할 수 있는 발판을 마련하기 때문이다. 특히 제2형 당뇨병의 외과적 치료를 위한 연구모델을 만들기 위해서는 각각의 쥐들의 선천적인 특성을 인지하고 동물실험을 추진하는 것이 매우 중요하다. 일례로 Zucker fatty rat은 수술에 따른 합병증과 사망률이 낮아 비만수술을 통해서 호르몬변화에 의한 체중과 식욕의 조절인자를 연구하는 게 유용하다. 하지만, Zucker diabetic fatty rat은 유사한 중임에도 불구하고 수술에 따른 합병증과 사망률이 매우 높다. 하지만 인슐린저항성과 관련된 비만의 기전을 연구하는데 유용하다. GK rat의 경우는 비비만형 제2형 당뇨병을 연구하는데 유용하다. Sprague-Dawley rat은 대조군으로 이용된다. 결론적으로 여러 수술적 모델을 이용한 대사효과를 연구하기 위해서는 적절한 동물을 선정하는 것이 가장 효과적이며 각기 다른 형질을 이용하여 제2형 당뇨병과 비만을 연구하는 것을 심사숙고해야 한다.

결론

동물을 이용한 고도비만연구는 초기에 임상에 적용하기에 알맞은 고도비만수술의 기법을 연구하기 위해서 대동물을 이용한 술기개발연구가 주를 이루었으며 이후 수술기법의 발전을 통해서 대사질환의 변화를 확인하기 위해서 소동물, 주로 쥐를 이용한 연구를 하였다. 포도당대사, 장호르몬, 식욕조절중추, 장내세균총 등에 대한 광범위한 연구가 시행되었으며 이를 통해서 분자생물학적 연구, 특정유전자결핍 생쥐를 이용한 유전자 연구를 통해서 고도비만수술의 궁극적인 조절기전에 대해서 최근에는 그 발전속도가 급속히 빨라지고 있다. 이 후 이들 연구를 바탕으로 언젠가는 수술에 의해서가 아니라 약물요법으로 고도비만과 관련된 동반질환을 치료할 수 있는 시대가 올 것으로 믿어 의심치 않는다. 하지만, 그 시기를 예측할 수 없고 더욱이 현재 전세계적으로 고도비만으로 생명단축과 사망률의 증가는 외과의사로 간과할 수 없는 심각한 현실임을 인지하고 고도비만으로 새로운 삶을 줄 수 있는 방법을 제시해야 한다. 이를 위해서는 임상연구 뿐만 아니라 동물실험을 통해서 기초와 임상의학의 협업을 통해서 고도비만수술의 기전을 밝히는 노력에 매진해야 한다.

REFERENCES

- Buchwald H, Buchwald JN. Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity 1950-2000. *Obes Surg* 2002;12:705-17.
- Coelho JC, Solhaug JH, Moody FG, Li YF. Experimental evaluation of gastric banding for treatment of morbid obesity in pigs. *Am J Surg* 1985;149:228-31.
- Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH. An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Ann Surg* 1954;140:439-48.
- Mason EE. Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg* 1982;117:701-6.
- Del Castillo Déjardin D, Sabench Pereferrer F, Hernández González M, Blanco Blasco S, Abelló Sala M. The evolution of experimental surgery in the field of morbid obesity. *Obes Surg* 2004;14:1263-72.
- Lutz TA, Bueter M. The use of rat and mouse models in bariatric surgery experiments. *Front Nutr* 2016;3:25.
- Buchwald H, Rucker RD, Schwartz MZ, Varco RL. Positive results of jejunoileal bypass surgery: emphasis on lipids with comparison to gastric bypass. *Int J Obes* 1981;5:399-404.
- Belachew M, Legrand MJ, Vincent V. History of lap-band: from dream to reality. *Obes Surg* 2001;11:297-302.
- Wittgrove AC, Clark GW, Tremblay LJ. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y: preliminary report of five cases. *Obes Surg* 1994;4:353-7.
- Suzuki S, Ramos EJ, Goncalves CG, Chen C, Meguid MM. Changes in GI hormones and their effect on gastric emptying and transit times after Roux-en-Y gastric bypass in rat model. *Surgery* 2005;138:283-90.
- Stenström B, Løseth K, Bevanger L, Sturegård E, Wadström T, Chen D. Gastric bypass surgery does not increase susceptibility to *Helicobacter pylori* infection in the stomach of rat or mouse. *Inflammopharmacology* 2005;13:229-34.
- Inoue H, Rubino F, Shimada Y, et al. Risk of gastric cancer after Roux-en-Y gastric bypass. *Arch Surg* 2007;142:947-53.
- Troy S, Soty M, Ribeiro L, et al. Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. *Cell Metab* 2008;8:201-11.
- Atkinson RL, Whipple JH, Atkinson SH, Stewart CC. Role of the small bowel in regulating food intake in rats. *Am J Physiol* 1982;242:R429-33.
- Koopmans HS, Sciafani A, Fichtner C, Aravich PF. The effects of ileal transposition on food intake and body weight loss in VMH-obese rats. *Am J Clin Nutr* 1982;35:284-93.
- Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg* 2004;239:1-11.
- Liu W, Zassoko R, Mele T, et al. Establishment of duodenojejunal bypass surgery in mice: a model designed for diabetic research. *Microsurgery* 2008;28:197-202.
- Marceau P, Hould FS, Simard S, et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg* 1998;22:947-54.
- Goto Y, Kakizaki M, Masaki N. Production of spontaneous diabetic rats by repetition of selective breeding. *Tohoku J Exp Med* 1976;119:85-90.
- Picarel-Blanchot F, Bertheliet C, Baillé D, Portha B. Impaired insulin secretion and excessive hepatic glucose production are both early events in the diabetic GK rat. *Am J Physiol* 1996;271: E755-62.
- Pacheco D, de Luis DA, Romero A, et al. The effects of duodenal-jejunal exclusion on hormonal regulation of glucose metabolism in Goto-Kakizaki rats. *Am J Surg* 2007;194:221-4.
- Wang TT, Hu SY, Gao HD, et al. Ileal transposition controls diabetes as well as modified duodenal jejunal bypass with better lipid

- lowering in a nonobese rat model of type II diabetes by increasing GLP-1. *Ann Surg* 2008;247:968-75.
23. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006;244:741-9.
 24. Young EA, Taylor MM, Taylor MK, McFee AS, Miller OL, Gleiser CA. Gastric stapling for morbid obesity: gastrointestinal response in a rat model. *Am J Clin Nutr* 1984;40:293-302.
 25. Xu Y, Ohinata K, Meguid MM, et al. Gastric bypass model in the obese rat to study metabolic mechanisms of weight loss. *J Surg Res* 2002;107:56-63.
 26. Pereferrer FS, González MH, Rovira AF, Blasco SB, Rivas AM, del Castillo Déjardin D. Influence of sleeve gastrectomy on several experimental models of obesity: metabolic and hormonal implications. *Obes Surg* 2008;18:97-108.
 27. Endo Y, Ohta M, Kai S, Kitano S. An obese rat model of bariatric surgery with gastric banding. *Obes Surg* 2007;17:815-9.
 28. Meguid MM, Ramos EJ, Suzuki S, et al. A surgical rat model of human Roux-en-Y gastric bypass. *J Gastrointest Surg* 2004;8:621-30.
 29. Romanova IV, Ramos EJ, Xu Y, et al. Neurobiologic changes in the hypothalamus associated with weight loss after gastric bypass. *J Am Coll Surg* 2004;199:887-95.
 30. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 2006;243:108-14.
 31. Borg CM, le Roux CW, Ghatei MA, Bloom SR, Patel AG. Biliopancreatic diversion in rats is associated with intestinal hypertrophy and with increased GLP-1, GLP-2 and PYY levels. *Obes Surg* 2007;17:1193-8.
 32. Bueter M, Löwenstein C, Olbers T, et al. Gastric bypass increases energy expenditure in rats. *Gastroenterology* 2010;138:1845-53.
 33. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2608-15.