

Vol. 31 • Supplement IV • December 2015



2015년 대한대장항문학회 연수강좌

일시 | 2015년 12월 13일(일) 08:30~17:40

장소 | 가톨릭의대 성빈센트병원 별관 5층 빈센트홀

2015년 대한대장항문학회 연수강좌 일 정 표

08:30~ 등록
08:50~09:00 개회사

대한대장항문학회 회장 김남규

Session I. Colonoscopy

좌장 : 옥익곤

09:00~09:20	Quality Indicator : ADR, Withdrawal Time, Intubation Time	(서울의대) 김덕우	07
09:20~09:40	How to Train a Beginner?	(한사랑병원) 최동현	10
09:40~10:00	대장내시경 수련병원 지정과 지도전문의 자격에 대한 현 규정과 앞으로의 방향	(대항병원) 이성대	14
10:00~10:20	Questions and Answers		
10:20~10:40	<i>Coffee Break</i>		

Session II. Fundamentals for Practising Surgeons

좌장 : 장용석

10:40~11:00	Surgical Principles of Colonic Diverticular Disease	(연세의대) 민병소	18
11:00~11:20	Current Issues of IBS	(가톨릭의대 소화기내과) 조영석	24
11:20~11:40	Problems in Geriatric Colorectal Disease	(고려의대) 광정면	27
11:40~12:00	Questions and Answers		
12:00~13:00	<i>Lunch</i>		

Session III. Colorectal Surgeons Must Know ; Colorectal Cancer

좌장 : 김남규

13:00~13:20	The Genetic Landscape of Colorectal Cancer	(순천향의대) 백무준	32
13:20~13:40	Overview of Current Chemotherapy and Targeted Agents	(연세원주의대) 김익용	34
13:40~14:00	Survivorship	(연세의대 종양내과) 박지수	36
14:00~14:20	Questions and Answers		

2015년 대한대장항문학회 연수강좌 일 정 표

Session IV. Special Lecture

좌장 : 채기봉

14:20~14:50	Prebiotics and Probiotics : Focused on Intestinal Disorders	(고려의대 소화기내과) 구자설	39
14:50~15:00	Questions and Answers		
15:10~15:30	<i>Coffee Break</i>		

Session V. Video Session for Core Subjects

좌장 : 이두한, 임석원

15:30~16:10	Hemorrhoids Conventional Hemorrhoidectomy 1 Conventional Hemorrhoidectomy 2 Stapled Hemorrhoidopexy Minor Procedures at OPD Including Hemorrhoids	(서울송도병원) 류재현 (웰니스병원) 강동완 (좋은아침외과) 김진섭 (항상쾌한외과의원) 이광렬
16:10~16:40	Anal Fistula Sphincter Dividing Procedure Sphincter Saving Procedure New Modalities	(강남송도외과) 김건욱 (항도외과) 이철호 (대항병원) 송기호
16:40~17:10	Rectal Prolapse Perineal Approach for Prolapse Altemeier's Operation Laparoscopic Rectopexy	(부산항운병원) 김형래 (한솔병원) 조용걸 (순천향의대) 신응진
17:10~17:30	Rectocele Transanal Approach 1 Transanal Approach 2	(구병원) 정진식 (양병원) 신현근
17:30~17:40	폐회사	대한대장항문학회 이사장 박규주

2015 대한대장항문학회 연수강좌

Session I

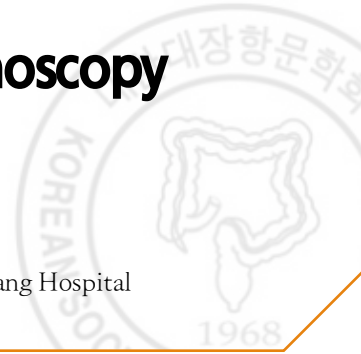
Colonoscopy

좌장 : 육의곤

Quality Indicators for Colonoscopy

Duck-Woo Kim

Department of Surgery, Seoul National University Bundang Hospital



Colorectal cancer is one of the most common causes of cancer-related death, and its incidence has been increasing over the past few decades. Colonoscopy is the best diagnostic modality for investigation of symptoms suspected to be related to the colon and for the detection of polyps and colorectal cancer (CRC). Colonoscopy with polypectomy has been shown to reduce both the incidence and mortality of CRC. The purpose of colonoscopy in most cases is the detection and removal of neoplastic lesions developed in the colon and rectum. However, despite it is estimated that up to 25% of polyps are missed during colonoscopy. In addition, up to 8% of CRCs occur within 3 years after a previous colonoscopy. Despite technical advancements, this miss rate has not decreased over time. In an effort to optimize general performance of colonoscopy and to decrease inter-individual variation between physicians performing colonoscopy, several quality indicators have been suggested in recent years.

In this review, we summarize and review the current quality indicators for colonoscopy with detailed review on supporting evidence and potential flaws of each indicator.

Table. Current quality indicators for colonoscopy

Quality indicator	Proposed standard	Shortcoming
Bowel preparation	<ul style="list-style-type: none"> - Each endoscopy report should state the quality of the bowel preparation - $\geq 90\%$ of patients should have a bowel preparation rated as excellent or at least adequate 	<ul style="list-style-type: none"> - No evidence to support a cut-off of $\geq 90\%$ - No clear and generally accepted definition of adequate bowel preparation - No clear policy on how to proceed in case of inadequate bowel preparation
Cecal intubation rate	<ul style="list-style-type: none"> - Overall rate of $\geq 90\%$ - Rate in all screening persons of $\geq 95\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> - No robust scientific evidence to support a cut-off of $\geq 90\%$ - No evidence supporting an association between cecal intubation rate and the occurrence of interval CRC

<i>Withdrawal time</i>	- ≥ 6 min	- Conflicting reports on the association between withdrawal time and the number of detected polyps - No evidence supporting an association between withdrawal time and the occurrence of interval CRC - Better endoscopic withdrawal technique is not necessarily associated with withdrawal time - An indirect measure to quantify the proportion of the colonic mucosa that is adequately visualized
<i>Adenoma detection rate</i>	- $\geq 25\%$ (M), $\geq 15\%$ (F) over 50 yr - $\geq 35\%$ of all screening colonoscopies in patients with a positive fecal occult blood testing	- The only quality indicator that has been shown to be directly associated with interval CRC - Does not discriminate between subjects in whom the endoscopist detects one vs more than one adenoma
<i>Patient comfort and sedation</i>	- Routinely reporting and monitoring of patient comfort and sedation dosages	- No validated patient comfort score - No gold standard regarding sedation - No validated score to assess the level of sedation during colonoscopy
<i>Complication rate</i>	- Perforation in $< 1:1000$ colonoscopies - Post-polypectomy bleeding in $< 1:100$ colonoscopies with polypectomy	- Consensus based - Complication rate is mainly dependent on the number of therapeutic colonoscopies

References

1. Pullens HJM, Siersema PD. Quality indicators for colonoscopy: Current insights and caveats. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6:571-583.
2. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329:1977-1981.

3. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:343-350.
4. Pullens HJ, Leenders M2, Schipper ME3, van Oijen MG2, Siersema PD. No Decrease in the Rate of Early or Missed Colorectal Cancers After Colonoscopy With Polypectomy Over a 10-Year Period: A Population-Based Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; Epub ahead of print [PMID: 24815328 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.032]
5. Rex DK, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE, Hoffman B, Jacobson BC, Mergener K, Petersen BT, Safdi MA, Faigel DO, Pike IM. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: S16-S28.

How to Train a Beginner?

최동현

한사랑병원



우리나라에서 대장암의 발생률은 지난 10여 년 간 급증하는 추세이다. 대장암으로 인한 사망률을 낮추기 위한 노력으로 수술, 항암치료, 방사선 치료와 같은 치료법의 발달도 꾸준히 이루어져야 하겠지만 무엇보다 중요하고 효과적인 방법은 대장암을 조기 발견하여 완치율을 높이고 대장암의 전구 병변인 대장의 선종을 제거함으로써 대장암의 발생률 자체를 낮추는 것이라 하겠다. 이러한 대장암의 조기진단 및 예방을 위해 가장 좋은 방법이 대장내시경의 시행임은 두 말할 필요가 없다. 그러나 이와 같은 목적의 진단적, 치료적 대장내시경을 전 국민을 대상으로 시행하기 위해서는 국가의 재정적 지원이 필요할 뿐만 아니라 대장내시경 검사가 천공이나 출혈 등의 심각한 부작용을 초래할 수 있는 침습적 검사이기 때문에 훈련된 인적 자원 역시 충분해야 하는데 아직은 이 두 가지 모두 부족한 상태이다.

훈련된 인적 자원이란 숙련된 대장내시경 전문의를 뜻하는데 현재 우리나라에서 대장내시경을 전문적으로 교육하는 프로그램은 국립암센터에서 운영하는 대장내시경 아카데미(Colonoscopy Academy National Cancer Center : CAN) 등이 있으며 학회 차원에서 대장내시경자격을 부여하는 경우는 대한소화기내시경학회의 소화기내시경 세부전문의 제도, 대한대장항문학회의 대장내시경 세부전문의 제도가 있다.

훈련된 인적 자원, 즉 숙련된 대장내시경 전문의가 만들어지기 위해서는 누구나 거쳐가야 하는 과정이 수련 단계이다. 그렇다면 대장내시경 수련 단계에는 무엇을 어떻게 가르쳐야 하는가? 대장내시경은 자동차 운전과 같이 대장내시경이라는 기계를 조작하는 것이므로 내시경을 다루는 동적인 부분, 즉 기술을 몸으로 익히게 하는 것이 기본이지만 운전을 할 때 각종 교통 법규와 도로 표지판 등에 대한 지식이 필요한 것처럼 대장의 구조와 용종의 종류, 환자의 전반적인 문제, 치료의 선택과 같은 지식적인 측면의 교육이 반드시 동반되어야 한다. 이번 강의에서는 이러한 두 가지 측면에서 초보 단계에서 반드시 가르쳐야 하는 항목들에 대해 간략히 다루어 보고자 한다.

지식적인 측면의 교육

1) 검사 전의 교육

- 대장의 내시경적 해부학, 장정결, 내시경의 적응증/금기증, 내시경의 선택, 의식하 진정내시경

대장내시경을 잡게 하기 전에 위의 사항들을 각종 교과서와 강의를 통하여 반드시 숙지하게 한다. 이를 위해서는 정기적이며 체계적인 교육 프로그램을 미리 계획하고 이행하는 것이 도움이 된다. 또한 내시경실에서 검사 전에 피교육자로 하여금 환자의 병력에 대한 리뷰를 하게 하여 환자의 수술력이나 영상 검사, 이전 내시경 소견에서 대장의 해부학적 특징이 있었는지를 파악하여 다양한 대장내시경 중에서 어떠한 종류(내시경의 경도, 길이, 직경 등)를 선택하는 것이 좋을 지 고려하는 과정을 공유한다. 또한 환자가 이번에 대장내시경을 왜 하는지, 약물 복용력에 따른 출혈 소인이 있는지, 장정결제는 어떤 종류를 어떻게 복용하였는지, 검사에 대한 설명과 동의가 잘 이루어진 상태인지, 의식하 진정내시경을 선택하였다면 어떤 약을 어느 용량으로 주는 게 적절할 지 파악하게 한다.

2) 검사중의 교육

- 환자 다루기, 의식하 진정내시경, 심폐 소생술, 치료 방법과 기구의 선택

대장내시경 과정에서 의사와 환자, 보조자와의 관계가 얼마나 중요한 것인지를 몸소 보여준다. 검사 과정에서 있을 수 있는 통증도 의사가 환자에게 미리 설명('이제 좀 아플 수 있어요.', '쿵 찌르는 것 같을 거예요.', 또는 '좀 당기는 느낌이 있어서 불편할 겁니다.' 등)하면 환자는 갑작스런 통증에 대한 불안감이 많이 줄기 때문에 통증을 훨씬 잘 이겨낼 수 있고 또 의사가 검사의 과정을 잘 알고 본인의 고통을 이해해 준다는 점에 안도를 하게 되므로 의식하 진정 내시경이라 할지라도 검사 중에 계속 환자에게 이러한 설명을 하면서 검사를 진행하며, 피교육자에게는 이러한 대화의 중요성을 강조하고 한편으로는 통증이 생기는 기전과 통증을 줄이는 방법을 교육한다.

또한 적절한 정도의 진정을 유도하고 유지시키는 방법을 검사 중에 환자를 모니터링(산소포화도, 질문과 응답, 통증에의 반응 등)하면서 직접 보여주며 교육을 시키는 것이 효과적이며 심폐 기능의 모니터링 방법과 해석, 산소포화도가 떨어졌을 때의 대처, 심폐소생술 교육도 필수적이다.

검사 중에 병변이 발견되면 치료 방법의 선택과 기구 선택에 있어 앞서 교과서적으로 배웠던 지식을 활용하고 응용할 수 있게 한다.

3) 검사 후의 교육

- 내시경 결과 기술, 추가 치료 계획, 추적 검사

검사를 마치고 나면 결과지 작성을 함께 하면서 관찰하였던 소견을 다른 의사들이 모두 이해할 수 있는 약속된 명료한 용어를 사용하여 기술하는 방법을 교육시킨다. 또한 병변의 병리결과에 따라 향후 추가적 치료는 어느 시점에 어떤 종류의 시술, 또는 수술을 하는 것이 적절한지, 또 내시경적 추적 검사를 한다면 어느 정도의 간격을 두고 하는 것이 좋을 지에 대하여 환자마다 병력과 가족력, 장정결 정도 등을 고려하여 맞춤형으로 하는 것을 교육한다.

기술적인 측면의 교육

1) 초기 교육

환자에게 대장내시경을 직접 하기에 앞서 대장내시경의 구조를 숙지한 상태에서 내시경을 올바르게 잡고

조종하는 방법을 익히게 한다. 내시경을 다루는 방법은 환자에게 직접 해보면서 익히는 것이 가장 효과적이다. 초보자가 환자에게 미치는 유해성을 고려하여 대장 모형을 통한 연습을 충분히 하게 하는 것이 우선이다. 대장 모형은 대개 고무로 만들어진 튜브 형태로 내부에 폴드와 용종 등이 실제 대장과 유사하게 구현되어 있고 길이와 굴곡을 변화시켜 삽입의 난이도 조절이 가능한 제품이 나와 있고 널리 쓰이고 있다. 모형 실습을 통하여 기본적인 삽입 기술을 익히는 한편, 루프가 생기는 기전과 복부 압박이나 체위 변환의 기전을 눈으로 보면서 익힐 수 있어 많은 도움이 된다. 요사이에는 컴퓨터 가상 프로그램으로 기존의 대장모형을 대신하여 연습을 하는 경우도 있으나 토크나 루프 생성 시의 느낌이 실제와 조금 다르고 비용이 고가여서 널리 보급되지는 않았다.

2) 환자 실습

실제 내시경을 환자에게 삽입해보는 단계로 교육 기관에 따라 단계의 순서가 조금 다르다. 에스결장경 삽입을 시작으로 기본 삽입법을 익히게 하고 나서 내시경을 빼면서 관찰하는 단계로 진행되는 경우도 있고 빼면서 관찰하기를 먼저 수십 케이스 경험해보고 에스결장경 삽입, 전대장경 삽입으로 진행되는 경우도 있다. 하지만 어떤 경우라도 피교육자가 삽입, 관찰을 하는 과정에 교육자가 상주하여 주의를 기울이고 있어야 함은 필수이다. 두 경우 모두 장단점이 있으나 빼면서 관찰하는 단계는 반드시 교육자가 피교육자가 빼기를 진행한 후 다시 삽입을 하여 한번 더 관찰을 하여야 놓치는 병변을 최소화 할 수 있으며 삽입하는 과정에 있어서도 환자가 심한 통증을 호소하거나 시간이 지나치게 많이 걸리거나 기술적으로 많이 힘들다고 판단되면 교육자와 손을 바꾸어야 한다. 이러한 과정을 거치며 교육자는 피교육자에게 본인의 실력에 따라 향후에도 어떤 경우에 진단 또는 치료 내시경을 본인이 해결할 단계가 아니므로 상급자, 상급 의료기관으로 전원시켜야 할 지 빠르고 정확하게 판단하는 능력을 키우도록 강조해야 한다.

내시경을 고통없이 빠른 시간 내에 잘 삽입할 수 있는 기술이 중요한 이유가 빼면서 관찰하고 시술을 하는데 있어서 중요하기 때문이라는 점을 항상 강조하여 초보자의 경우에 무조건 맹장까지 삽입하는 그 자체를 중요하게 생각하는 것을 바로잡아 주는 것도 중요하다.

삽입 중에 복부 압박의 기전을 이론에 따라 응용하여 시행해 보고, 적절한 타이밍에 체위 변환이 도움이 됨을 실제 적용해 보고 익히게 한다. 때로는 내시경의 경도 조절을 복부 압박이나 체위 변환에 앞서 시도해 볼 수 있음을 실제 예를 보여주면서 교육한다.

빼면서 관찰하는 과정에서 폴드의 뒷면이나 사각지대를 빠짐없이 관찰하기 위해서 사용되는 기술들을 교육하고 대장 내부에 묻어있는 담즙이나 남아있는 찌꺼기를 세척하는 방법, 때로는 체위 변환을 통하여 가려지는 부위가 최소화 되는 방법을 보여준다.

초보자라 할지라도 간단한 용종 절제나 조직 검사의 기술은 위험성이 크지 않으므로 어느 정도 삽입이 되는 단계에서는 시작해 볼 수 있다. 용종 절제의 경우에도 작은 용종이라 할지라도 완전하게 절제하기 위해서는 내시경의 회전이나 조절 스위치를 통한 위치 선정, 나누어 떼는 경우에는 어느 쪽부터 접근할 것인지에 대한 교육이 필요하고, 조직 검사의 경우에도 어느 부위를 몇 개나 절제하는 것이 좋은지를 교육한다.

이상의 지식, 기술적인 측면을 다 숙지하고 익숙하게 수행할 수 있게 수련을 하고 나면 열검자절제법, 점막 절제술, 점막하 박리술, 스텐트 삽입 등의 더 많은 기술적인 교육이 필요하나 금일은 초보자에 대한 교육 항목

을 다루는 것으로 마무리하며 지식과 기술의 교육이 중요하나 무엇보다 환자를 존중하고 수련의 기회를 제공해 주는 환자에게 감사하며, 내가 지금 하는 대장내시경 검사가 어찌면 이 환자에게 있어서 평생 한 번 밖에 없는 대장내시경 검사일 수도 있으므로 최선을 다해서 검사에 임하는 마음을 초보자 단계에서부터 깊이 새기는 것이 중요하겠다.

대장내시경 수련병원 지정과 지도전문의 자격에 대한 현 규정과 앞으로의 방향

이성대
대항병원



대장내시경 전문의라 함은 대장항문학회 회원으로서 대한대장항문학회가 인정하는 수련병원에서 수련을 완료하고, 소정의 자격인정 시험에 통과된 자로, 내시경을 이용한 진단 및 치료술의 능력을 갖추고 환자에 대한 자문 및 진료를 수행하는 데에 있어 전문적인 지식을 갖춘 임상의를 말한다. 대한대장항문학회 인증 대장내시경 전문의 제도는 2009년 1회 전문의를 배출한 이래 2015년도 5회 전문의를 배출 예정이다. 대장내시경 전문의가 자격을 얻기 위해서는 대한대장항문학회 지정 수련병원에서 수련을 받아야만 하는데, 수련병원으로 등록신청하기 위해서는 다음과 같은 조건을 충족하여야만 한다.

대한대장항문학회 인증 대장내시경 전문의 수련병원 조건에 관한 규정

1. 외과 수련병원 (다음 각 조항을 모두 만족하여야 한다)

- (1) 지도전문의 1인 이상
- (2) 외과 단독으로 1주일에 1회 이상 대장내시경 세션이 있어야 함.

2. 병. 의원 (다음 각 조항을 모두 만족하여야 한다)

- (1) 지도전문의 2인 이상
- (2) 지도전문의 당 연 300례 이상의 대장내시경 시행
- (3) 지도전문의 당 연 100례 이상의 치료내시경 시행

3. 상기 1), 2)의 조건을 만족하지 못하는 경우에도 학회에 자격 심사를 요청할 수 있으며 학회의 심사에 따라 수련 병원이 될 수 있다.

- 외과 단독 session이 없어 타과에 내시경 교육을 위탁하는 경우에는 위탁을 받은 의사의 서면 동의 (별지 제2호)가 필요하며 위탁 받은 의사의 지도하에 수련의 1인당 1년에 150 case 이상의 대장내시경을 시행하여야 한다.

1) 현황

: 2009년부터 대한대장항문학회 인증 대장내시경 전문의 자격을 인정받은 회원은 442명이다. 대장내시경 전문의 자격을 취득하기 위해서는 대한대장항문학회 평생회원이며 대장항문학회 지정 수련병원에서 수련등록을 미리 한 뒤, 1년간 소정의 수련을 받아야 한다. 수련의를 교육시키는 지도전문의를 대한대장항문학회의 대장내시경 전문의 자격을 취득한 자로, 외과 수련병원인 경우 외과 단독으로 1회/주 이상 대장내시경을 실제로 시행하고 있어야 하며, 병의원인 경우 지도전문의 2인 이상이 진단과 치료를 위해 대장내시경을 시행해야만 한다. 하지만, 외과 단독 내시경 session이 없는 경우에는 타과에 내시경 위탁교육을 의뢰하여 수련을 진행하는 경우 수련병원 등록신청을 할 수 있다.

수련병원 등록신청을 한 경우에는 상기 항목에 충족하는지 여부를 확인하기 위해 수련병원 실사를 통해 내시경 전문의 현황과 내시경실 장비, 내시경 장부를 확인하여 실제 대장내시경 시행여부를 확인 받은 후 수련병원으로 지정된다. 2015년도 수련병원으로 등록 신청한 곳은 총 46개 병원으로 외과 전공의 수련병원 27, 전문병원 5, 의원 14곳이다.

2) 문제점

① 지도전문부의 부재

: 양질의 대장내시경 전문의를 배출하기 위해서는 대장내시경 수련병원의 수련환경 관리는 필수적이다. 수련병원의 지정에 있어 외과에서 대장내시경을 시행하는 것은 반드시 필요한 조건이다. 현재, 외과에서 대장내시경 검사를 시행하지 못하는 경우 부득이하게 타과에 내시경 수련을 위탁하는 경우가 있으나, 이것은 실제로 대장내시경 수련을 원하는 수련의에게 실질적인 도움이 되지 못하고, 자격의 취득만을 위한 도구로 전락할 가능성이 있어, 수련을 통해 수준 높은 대장내시경 전문의를 양성하여 양질의 진료를 제공하려는 대장내시경 전문의 취지와는 거리가 있는 것으로 생각된다. 그러므로, 수련을 신청하는 병원에서는 반드시 수련의를 교육할 수 있는 지도 전문의와 외과 단독으로 대장내시경 검사를 시행할 수 있는 세션이 필요함을 주지하고, 이에 준비해야만 한다.

② 수련의 부재

: 대장내시경 수련병원은 대장내시경 전문의를 배출하기 위한 제도이다. 최근 국가에서 시행하는 여러 종류의 인정병원, 민간 기관에서 선정하는 좋은 병원 선정 등등의 병원의 진료의 질을 평가하는 제도의 도입으로 의료의 질이 향상된 부분이 분명 있으나, 이를 통해 병원을 홍보하려는 폐단이 발생하고 있는 것이 현실이다. 이는 대장내시경 수련병원지정에서도 비슷한 양상을 띄고 있다. 현재, 수련병원 지정을 받았지만 실제로 수련의가 없는 병원이 일부에서 존재하여 대장내시경 전문의 제도의 취지와는 다른 현실적인 도구로 사용되고 있는 문제점이 있다.

③ 수련병원의 지도내용

: 수련병원에서는 외과 단독으로 1주일에 1회 이상 대장내시경 세션이 있어야 하고, 대장내시경 검사를 연 300례 이상, 치료내시경을 연 100례 이상을 시행해야 하는데, 실제로 이렇게 유지되지 않는 경우가 있

다. 이로 인해 수련의들에게 기회가 주어지지 않게 되어 양질의 교육이 이루어지지 못하고 있는 문제가 발생하고 있다. 특히, 많은 외과 수련병원에서 치료내시경을 시행하지 못하고, 추적관찰이나 검진만을 목적으로 대장내시경 검사를 행하는 경우가 많은 것이 현실이다. 이로 인해 대장내시경 검사가 완벽하게 이루어지지 못하고, 진단 후 치료를 타과에 의뢰를 해야 하는 문제점이 발생하게 된다. 이는 아직까지는 병원 내 내시경실 관리에 있어 외과보다는 타과에서 주도적인 역할을 하고 있기 때문인 것으로 생각된다.

3) 앞으로의 방향

: 내시경을 이용한 진단 및 치료술의 능력을 갖추고 환자에 대한 진료를 수행하는 데에 있어 전문적인 지식을 갖춘 내시경 전문의를 배출하기 위해서는 무엇보다도 시스템의 마련이 가장 절실하다고 할 수 있겠다. 수련의가 제대로 교육을 받을 수 있도록 각 기관 내 독립적인 내시경실을 운영하거나, 타과에 영향을 받지 않는 외과 단독의 내시경 세션이 유지되어야만 하겠다. 이는 일부 병원에서 실제로 시행하고 있는데, 시행 초기에는 많은 어려움이 있었다고 전해진다. 하지만, 가만히 앉아있으면서 감이 떨어지기를 기다리는 것만큼 무모한 일은 없다고 생각된다. 필요한 것이 있고, 옳다고 생각되는 것에는 행동으로 적극 실행하는 것이 바람직하다. 많은 어려움이 있고 오랜 시간이 걸릴지 모르겠지만 이 문제는 양질의 대장내시경 전문의를 위해서 반드시 선행되어야 할 것이다. 이를 통해 지도전문의의 또한 대장내시경에 관한 이해의 폭이 깊어져 수련의에게 양질의 교육 기회를 제공할 수 있을 것으로 생각된다.

현재 의료계의 어려움으로 무한 경쟁에서 살아남기 위해 많은 홍보 전략들이 소개 되어지고 있는 상태이나 국민의 건강과 안녕을 위해서는 홍보만이 아닌 내실을 갖춘 병원으로 거듭나야 할 것이다. 이에 대장항문학회에서는 일정 기간 동안 수련의가 없는 경우에는 수련 병원 지정을 취소하는 방안을 고려 중이고, 취소 후 수련병원 지정을 다시 신청 할 때에는 좀더 까다로운 인정 기준의 제시를 통해 수련병원의 질 관리를 시행할 계획이다.

끝으로 앞서 말씀 드린 모든 항목이 잘 이루어져, 환자의 진료를 시행함에 있어 전문적인 지식을 가진 대장내시경 전문의가 양성되기를 바란다.

2015 대한대장항문학회 연수강좌

Session II

**Fundamentals for Practicising
Surgeons**

좌장 : 장용석

Diverticular Diseases in Colon

민병소
연세의대



Definitions

- A diverticulum is a sac-like protrusion of the colonic wall.
- Diverticulosis is defined by the presence of diverticula. Diverticulosis may be asymptomatic or symptomatic.
- Diverticular disease is defined as clinically significant and symptomatic diverticulosis due to diverticular bleeding, diverticulitis, segmental colitis associated with diverticula, or symptomatic uncomplicated diverticular disease.
 - Diverticular bleeding
 - Diverticulitis
 - Segmental colitis associated with diverticula
 - Symptomatic uncomplicated

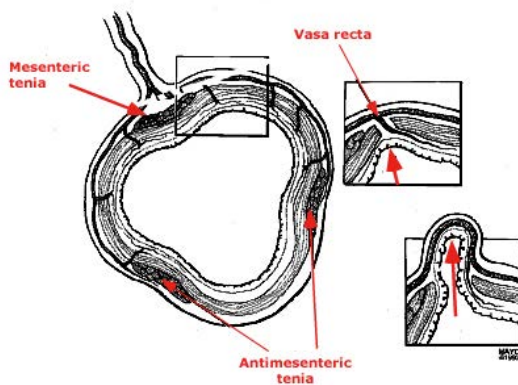
Epidemiology

- Diverticulitis – Approximately 4 to 15 percent of patients with diverticulosis develop diverticulitis. The incidence of diverticulitis increases with age.
 - The incidence of diverticulitis is increasing. The largest increase was in patients aged 18 to 44 years (82 percent). Elective operations for diverticulitis also increased by 29 percent with the largest increase in patients aged 18 to 44 years (73 percent).
 - Although a male preponderance was noted in early series, subsequent studies have suggested either equal distribution or a female preponderance.
 - Diverticular bleeding – Among patients with diverticulosis, bleeding occurs in approximately 5 to 15 percent and is massive in a third of patients. The right colon is the source of colonic diverticular bleeding in 50 to 90 percent of patients. Risk factors

Risk factors

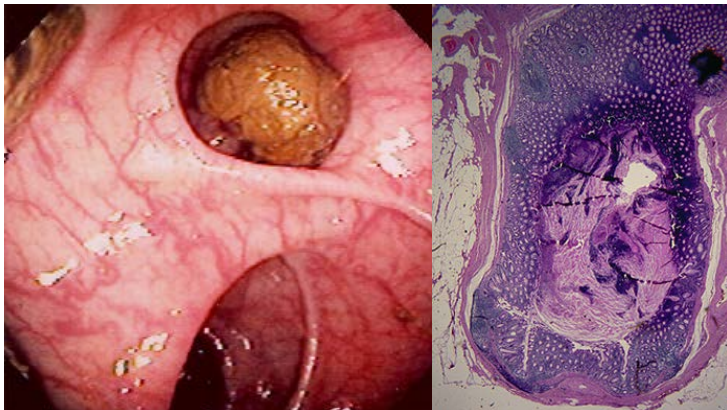
- Dietary
 - Fiber
 - Red meat & fat
 - Seeds & nuts
- Physical activity
- Obesity
- Others (smoking, alcohol, NSAID, vit. D, etc...)

Pathogenesis

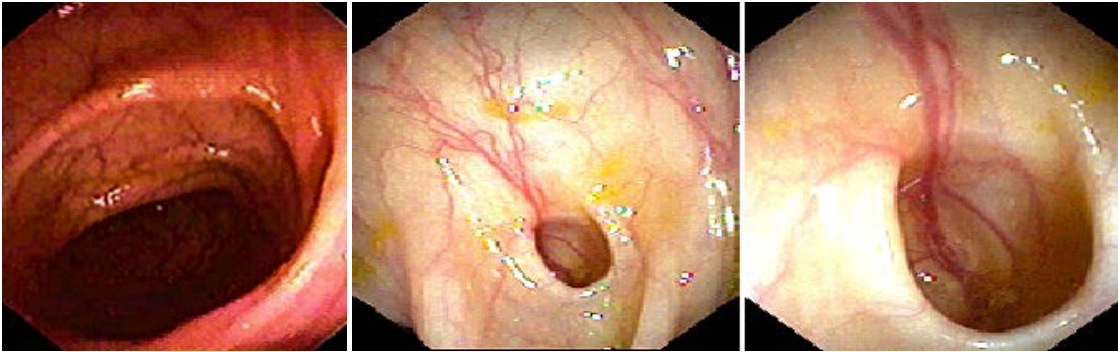


Diverticula develop at four well-defined points around the circumference of the colon, the sites at which the vasa recta penetrate the circular muscle layer. These vessels enter the wall on each side of the mesenteric taenia and on the mesenteric border of the two antimesenteric taeniae. The insets represent the development of a diverticulum at one such point of weakness.

Fecolith impaction



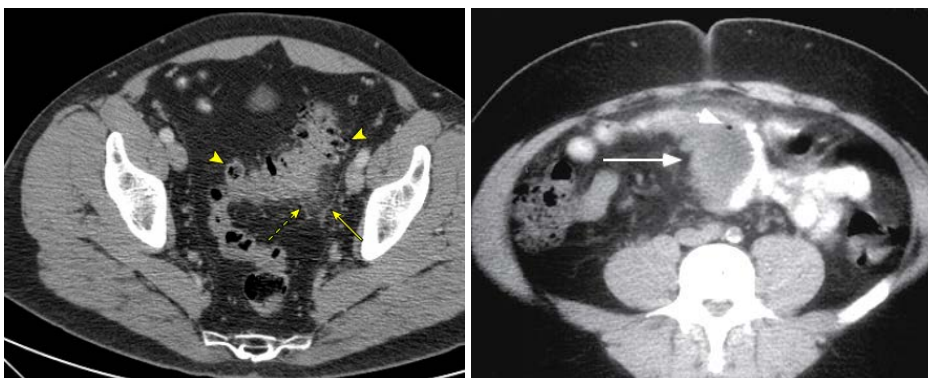
Diverticular bleeding



The blood vessel is separated from the bowel lumen only by mucosa. Over time, the vessel wall is exposed to injury along its luminal aspect, possibly leading to segmental weakness which predisposes to rupture into the lumen.

Clinical manifestation of acute diverticular disease

- Abdominal pain is the most common complaint usually left sided in approximately 85 percent. However, patients may present with right lower quadrant or suprapubic pain due to the presence of a redundant inflamed sigmoid colon or right-sided (cecal) diverticulitis, which is more common in Asians.
- Low grade fever. Other associated symptoms include nausea, vomiting, constipation, and diarrhea.
- Approximately 25 percent of patients with acute diverticulitis have associated complications including bowel obstruction, development of an abscess, fistula, or a colonic perforation into the peritoneum and peritonitis.
- The diagnosis of acute diverticulitis should be suspected in a patient with lower abdominal pain with tenderness to palpation on physical examination. Laboratory findings of leukocytosis, while not sensitive or specific for acute diverticulitis, can support the diagnosis. Abdominal imaging is required to establish the diagnosis of acute diverticulitis.



Mild diverticulitis (left) and diverticular abscess (right) in sigmoid colon in CT

Management of uncomplicated diverticulitis

- Criteria for outpatient management – In a randomized trial that included 132 patients with uncomplicated diverticulitis and who received the first dose of intravenous antibiotics in the emergency department, there was no significant difference in treatment failure rate for outpatient management compared with in-hospital management.
 - Reliability to return for medical reevaluation if condition worsens
 - Compliance with outpatient treatment plan
 - Abdominal pain is not severe
 - No higher than a low-grade fever
 - Can tolerate oral intake
 - No or minimal comorbid illnesses
 - Available support system
- Antibiotic therapy – Based upon retrospective studies and clinical experience, patients with acute uncomplicated diverticulitis have generally been treated with a course of antibiotics, with the duration depending upon resolution of symptoms (7 to 10 days). However, the routine use of antibiotics for all patients may not be necessary
- Recommended regimens:
 - Ciprofloxacin (500 mg PO twice daily) plus metronidazole (500 mg PO three times daily).
 - Oral ciprofloxacin achieves levels similar to those with intravenous administration, has broad coverage of enteric Gram-negative pathogens, and (similar to amoxicillin-clavulanate) requires only twice daily dosing, thus improving compliance.
 - Amoxicillin-clavulanate (875/125 mg twice daily) is an acceptable alternative.
 - For patients intolerant to metronidazole, clindamycin may be an acceptable alternative. For patients intolerant to metronidazole as well as beta lactam agents,
 - moxifloxacin has reasonable gram-negative and anaerobic coverage.
- Anti-inflammatory agents – Based upon the theory that chronic inflammation plays a role in diverticulitis, there is increasing interest in use of anti-inflammatory agents, such as mesalamine, in the management of diverticulitis.
 - The rate of complete response (GSS = 0) at week 52 for patients treated with mesalamine alone was higher compared with patients treated with mesalamine with probiotics or placebo (40.7 versus 8.3 versus 18.2 percent, respectively).
 - Drug compliance was ≥ 80 percent for approximately 95 percent of all participating patients.
- Dietary recommendation
 - clear liquid diet
 - fiber
 - seeds & nuts

Outcomes after conservative managements

- The success rate of conservative treatment, bowel rest, and antibiotics, ranges from 70 to 100 %
- CT – a useful tool to identify patients who are likely to respond to conservative therapy
- Approximately 20 to 40 percent of patients have recurrent bouts: right-sided diverticulitis are at low risk
- However, recurrent attacks are generally similar to the first attack, and are not associated with a higher rate of complications.
- Current studies indicate that the prognosis after a second attack may even be less severe than previously reported, thus dispelling the older contention that subsequent attacks are worse than the initial attack
- Elective surgery is not necessary for all patients who respond to medical therapy.
- Patients in whom elective surgery has been recommended following a single attack of diverticulitis include younger patients (variously defined in the literature as less than 40 or 50 years of age) and those who are immunosuppressed.

Complications of diverticulitis

- Peritonitis
- Obstruction
- Perforation
- Abscess
- Fistula formation

Indications of operative management

- Failed medical management
- Recurrent episodes of acute diverticulitis
- Complications of acute diverticulitis, including peritonitis, failed percutaneous drainage of a clinically relevant abscess, enterocutaneous fistula formation, and bowel obstruction
- Immunocompromised, ≤ 40 years of age, and with right-sided diverticulitis.
- Each decision is based upon clinical presentation, comorbid illnesses, and individual patient wishes.

Laparoscopic surgery

- Growing experience with laparoscopic techniques for performing colonic resections suggests that it is associated with a shorter recovery time than traditional open approaches
- Laparoscopic resection appears to be best suited for patients in whom the episode of acute diverticulitis has resolved and in patients with stage I or II disease according to the Hinchey classification

- In practice, however, nearly all patients requiring resection for diverticular disease can potentially be approached laparoscopically, with the exception of patients with generalized feculent or purulent (Hinchey Stage III and IV) peritonitis.

Current Issues of IBS

조영석

가톨릭대학교 서울성모병원 소화기내과



서론

과민성 장증후군(Irritable bowel syndrome, IBS)은 기질적 이상 없이 배변 습관의 변화를 동반한 복통이나 복부 불편감을 특징으로 하는 만성 기능성 위장관 질환이다. 가장 흔한 위장관 질환 중의 하나로 북미에서의 유병률은 약 12%이고 남미에서 21%로 가장 유병률이 높은 것으로 알려져 있으며, 아시아에서는 7% 정도로 보고되고 있다.¹ 국내에서도 지역사회 주민을 대상으로 한 연구들에서 8-9.6%로 서구와 유사한 유병률을 보인다.² 북미에서는 여성이 남성보다 1.5-2배 흔하지만, 아시아에서는 성별에 따른 유병률 차이가 없는 것으로 알려져 있다. 과민성 장증후군은 아직까지 그 원인이 정확하게 밝혀지지 않았고, 고식적인 치료는 주로 증상을 개선시키는 데 초점을 맞추어 약물치료, 심리치료, 프로바이오틱스 및 식이조절 치료를 시행하지만 만족스럽지 못하다. 최근 장관의 운동, 감각, 분비 기능 등과 관련된 기전들과 매개체들이 밝혀지면서 다양한 신경전달물질 및 그 수용체를 표적으로 하는 치료제들이 개발되고 있다.³ 본 강의에서는 과민성 장증후군의 병태생리, 진단 및 치료에 대한 최신 지견을 알아보하고자 한다.

본론

과민성 장증후군의 병태생리기전으로 장관 운동이상, 내장 과민성, 부적절한 뇌-장관 상호작용 등이 제시되어 왔다. 그러나, 이러한 기전으로 모든 증상을 설명할 수는 없다. 최근 들어 급성 혹은 만성 염증반응, 감염 회복 후에도 지속되는 저도 염증, 면역체계 이상, 장 투과성 변화, 장관내 미생물 무리(microbiota)의 변화, 장관 내분비계 이상 등이 새로이 발생 기전으로 제시되고 있다. 이러한 요인들이 작용하는 기전은 celiac disease와 염증성 장질환 환자에서 과민성 장증후군 증상 발생이 증가하는 현상과 감염 후 과민성 장증후군의 발생으로 설명할 수 있다. 일부 과민성 장증후군 환자의 장점막에서는 면역 시스템의 활성화가 증가된 것을 볼 수 있는데, 선천(innate) 면역의 활성화에 대한 예로 과민성 장증후군 환자의 장점막에는 비만세포(mast cell) 수 증가,

친염증성 사이토카인 증가 및 Toll like receptor 발현 변화를 들 수 있다. 또한 적응(adaptive) 면역 활성화의 근거로 T 세포 및 B 세포가 증가되어 있다는 보고가 있다.⁴ 설사형 과민성 장증후군 환자에서는 소장 및 대장 투과도가 증가되어 있으며, 이는 내장 과민성과 관련되어 있다. 한편, 여러 연구에서 과민성 장증후군 환자의 대변 미생물 무리는 정상인과 다른 것으로 보고하였다. 대부분의 과민성 장증후군 환자에서는 Firmicutes (주로 Clostridium cluster XIVa, Ruminococcaceae)가 증가하고 Bacteroidetes가 감소한다. 또한 Bifidobacteria가 감소하며, 설사형 과민성 장증후군에서는 Escherichia가 증가한다.⁴

최근 과민성 장증후군 발병 기전으로 특정 음식물과의 관련성이 많은 관심을 받고 있다. 많은 과민성 장증후군 환자들이 식후 증상 악화 및 특정 음식에 대한 역효과를 호소하는데, 이러한 음식 과민증(food tolerance)으로 인해 2/3의 환자에서 증상 개선을 위해 특정 음식물을 배제하고 섭취하고 있다. 기존 연구에서 글루텐, 지방, 커피, 알코올과 기능성 장질환 증상과의 연관성에 대하여 보고하였고, 그 중 FODMAPs은 짧은 사슬의 탄수화물로서 발효성 oligonucleotides, disaccharides, monosaccharides와 polyols을 말하는데, 이들은 소장에서 잘 흡수되지 않고 미생물에 의해 발효되어 복부팽만감과 설사와 같은 과민성 장증후군의 증상을 악화시킬 수 있다. FODMAPs 성분을 제한하는 것이 임상에서 널리 각광받고 있지만, 뒷받침할 수 있는 근거가 빈약한 상태이고 이러한 식단 조절은 자칫 부적절한 영양 섭취로 이르게 할 수 있다. 그러나, 최근 Halmos 등⁵은 30명의 과민성 장증후군 환자와 8명의 건강한 성인을 대상으로 전형적인 서구 식이와 FODMAPs이 낮은 식이요법 간의 무작위 대조연구를 시도하였다. 3주간의 식이 조절 후 3주간의 휴약 기간을 거쳤고 다시 군을 교차하여 3주간의 식이요법을 진행하였는데, 과민성 장증후군 환자에서 저 FODMAPs 식이가 일반 서구 식이를 한 경우에 비해 유의하게 전반적인 장 증상이 완화되었고, 각각의 장 증상 역시 유의하게 호전된 결과를 보여주었다. 또한 대변 성상의 변화를 분석할 때, 각 그룹간에 유의한 차이는 없었지만 저 FODMAPs 식이를 한 과민성 장증후군 환자에서 대변에 대한 만족도가 더 높은 결과를 보여주어 과민성 장증후군 환자의 첫 번째 치료로 고려할 수 있는 근거를 확립하였다. 한편, 장내 미생물은 음식물의 소화에 중요한 역할을 하는데, 결과적으로 생기는 대사산물은 직간접적으로 과민성 장증후군의 증상을 유발할 수 있다.⁶

과민성 장증후군의 치료 목표는 다양한 병태생리를 고려하면서 가장 불편한 증상을 완화하여 삶의 질을 향상시키는 것이다. 모든 과민성 장증후군 환자들이 동일한 증상을 호소하지 않으며, 때로는 서로 상반되는 증상을 호소하는 경우도 많으므로 증상의 개선을 위한 약물치료는 환자가 호소하는 주 증상에 따라 선택해야 한다. 변비 증상의 개선을 위해서는 부피형성하제(차전자, 폴리카보필), 삼투성 완하제(마그네슘 제제, 비흡수성다당류, polyethylene glycol), 선택적 세로토닌 4형 수용체 작용제인 프루칼로프라이드를 사용할 수 있다. 설사 증상의 개선을 위해서는 로페라미드와 같은 지사제 또는 5-HT₃ 길항제인 라모세트론을 사용할 수 있다. 복통의 개선을 위해서는 진경제(trimebutine, cimetropium bromide, pinaverium bromide, peppermint oil, otilonium bromide, hyoscine) 또는 항우울제(tricyclic antidepressant, selective serotonin reuptake inhibitor)를 사용할 수 있다. 아직 국내에서 시판되지 않는 약제에는 선택적 제2형 염소 통로 작용제인 lubiprostone과 guanylate cyclase-C 수용체 작용제인 linaclotide가 있다. Lubiprostone은 염소가 배출될 때 나트륨도 함께 수동적 유출이 되어 혈청 전해질 수치 변화 없이 장 분비를 증가시켜 장 내강 내의 여소 및 수분 함량을 높임으로써 장 통과 시간을 단축시키는 약제이며, linaclotide는 guanosine triphosphate를 cyclic guanosine monophosphate로 변화시키고 이는 이온채널을 통해 염소와 중탄산염 배출을 촉진시키며 장관 내강과 체액 간의 전해질 및 삼투

질 농도 차에 의해 세포간극을 통한 나트륨 및 수분 배출이 증가하게 된다. 장내 미생물을 변화시키는 약제로는 rifaximin과 프로바이오틱스가 있다. 비흡수성 경구용 항생제인 rifaximin에 대한 최근 메타분석은 전반적인 증상에 대해 9-10%의 치료적 이득이 있는 것으로 나타났다.⁷ 또한 프로바이오틱스에 대한 메타 분석 결과는 전반적인 과민성 장증후군 증상, 복부팽만 및 고창 증상을 개선시키는 것으로 보고하였다(relative risk, 0.79; 95% confidence interval, 0.70-0.89).⁸ 그러나, 다양한 프로바이오틱스가 사용되었던 점을 고려해 본다면, 이러한 결과를 해석할 때 주의를 요한다.

결론

과민성 장증후군은 흔한 기능성 위장관 질환으로 아직까지 그 원인과 병태생리가 명확하게 밝혀지지 않았다. 향후 지속적인 연구를 통한 병태생리에 대한 이해는 합리적인 진단과 치료의 근거를 마련하는 데 도움을 줄 것으로 기대한다. 치료 목적은 식이, 생활 양식의 변화에서부터 적절한 약물 치료 및 정신과 치료 등을 통해 환자의 증상을 호전시키는 것이다. 적절한 약물 치료를 선택하기 위해서는 환자의 주 증상을 잘 파악하여야 삶의 질을 개선시킬 수 있는 성공적인 치료에 도달할 수 있을 것이다.

참고 문헌

1. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA* 2015;313:949-58.
2. Kwon JG, Park KS, Park JH, et al. [Guidelines for the treatment of irritable bowel syndrome]. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:82-99.
3. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut--functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:473-86.
4. Bennet SM, Ohman L, Simren M. Gut microbiota as potential orchestrators of irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2015;9:318-31.
5. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:67-75 e5.
6. Rajilic-Stojanovic M, Jonkers DM, Salonen A, et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol* 2015;110:278-87.
7. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, et al. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:28-35; quiz 36.
8. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014;109 Suppl 1:S2-26; quiz S27.

Problems in Geriatric Colorectal Disease

곽정면

고려의대



Introduction

평균수명의 증가로 인해 노년층의 인구는 기하급수적으로 증가되고 있으며, 이러한 노년층은 다른 연령대에 비해 수술이 필요한 질환을 갖게 될 확률이 매우 높다. 노년인구는 많은 경우 동반된 신체질환을 갖고 있는 확률이 높고, 영양상태가 좋지 않으며, 노쇠 (frailty)로 인한 예비능력이 낮아 수술적 처치에 각별한 주의를 요한다. 멀지 않은 미래에 초고령층 환자가 외과 수술의 주된 대상이 될 것으로 예측되므로 이들의 생리적 특성과 독특한 수술에 대한 반응을 잘 이해하고 수술 전후 관리에 필요한 주의점들을 잘 숙지할 필요가 있다.

Assessment of Operative Risk

노쇠 (frailty)라고 표현되는 고령인구의 특징은 의학적인 정확한 정의는 없으나 수술 전후 합병증을 유발시키는 중요한 인자로 알려져 있다. 외과적 영역에서 노쇠는 전신마취와 수술로 유발되는 생리적 변화를 견딜 수 있는 능력이 부족함으로 정의해 볼 수 있겠다. 또한 노쇠는 각각의 세부적인 기능, 즉 인지기능, 사회기능, 운동능력, 영양상태 등으로 구분하여 평가될 수 있으며, 각각의 세부기능이 수술 후 어떠한 영향을 미칠지 고려되어야 한다.

노쇠는 수술 후 합병증 발생과 매우 밀접한 연관을 갖는 인자이므로 외과의는 수술 전 고령환자의 노쇠를 객관적으로 평가하는 방법을 숙지하는 것이 필요하다. 스크리닝을 위한 비교적 간단한 평가방법으로 Fried-Hopkins frailty index 가 있으며, shrinking, weakness, poor endurance and energy, slowness, low physical activity level 등 5가지 항목을 bedside에서 평가해 볼 수 있다. 여기서 노쇠로 인한 수술적 위험이 인지된다면 다학제간 평가를 통해 좀더 종합적인 geriatric assessment를 해야 한다.

(1) Analgesia

고령환자는 연령이 늘어나면서 근육량이 줄고 체지방이 늘어나게 된다. 진통제 중 opioid 성분은 lipophilic 성향으로 인해 체지방이 많은 노령환자에서 오랜 기간 동안 작용을 나타내게 되므로 주의해야 한다. 또한 opioid 투여 시 생길 수 있는 ventilator depression 역시 젊은 사람에 비해 두 배 가까이 심하게 나타날 수 있다. 따

라서 노령환자에 있어 수술 후 진통제는 opioid 부작용을 최소화하기 위해 국소마취효과를 나타내는 약제와 acetaminophen, NSAIDs, steroid 등 몇 가지 약제를 combination 해서 사용하는 것이 안전하고 효과적이다.

(2) Anesthesia

경우에 따라 국소마취나 부분마취가 최선의 마취가 될 수 있으나 많은 경우에서 전신마취가 큰 문제가 되지 않는다. 그러나 노령환자에서 약물의 용량에 따른 반응이 틀리고 혈관의 compliance가 나빠므로 혈압 저하의 우려가 있을 수 있다는 점을 염두에 두어야 한다. Spinal 또는 epidural anesthesia 의 경우 저혈압, 어지럼증, 수술 후 보행 시 사고 위험 등을 염두에 두어야 하며, 남자 환자의 경우 전립선 비대증이 대부분 있다는 가정 하에 수술 후 배뇨장애가 쉽게 일어날 수 있음을 유념해야 한다.

(3) Postoperative cognitive impairment

수술 후 발생하는 중추신경계의 부작용은 점차 중요성이 강조되고 있다. 발생기전은 매우 복잡한 것으로 되어 있다. Postoperative delirium 과 postoperative cognitive dysfunction 의 구분이 필요하며, 기저 치매증상, 시력저하, 기능장애, 신체결박, 그리고 심각한 comorbidity 등이 원인이 될 수 있다.

(4) Pulmonary dysfunction

노령인구에서 호흡기능은 나이에 따른 신체적 변화에 큰 영향을 받는다. 허리가 굽거나 갈비뼈 연골이 석회화 되는 등의 신체적 변화, intercostal muscle 의 근력저하, 폐실질의 compliance 저하 등이 복합적으로 작용하여 폐활량 등을 크게 감소시킨다. 수술 후 적극적인 pulmonary toilet, 조기 보행, 앉아 있는 자세 등을 통해 폐활량을 회복시키고 무기폐를 예방할 수 있다.

그러나 고령이라 해서 반드시 전신마취 후 인공호흡기를 유지할 필요는 없으며, 나이 자체가 수술 후 호흡기 계통의 합병증이 발생하는 위험인자도 아니다. 반면 고령환자에서 COPD 등 기저질환이 있는 경우 호흡기 계통의 합병증 발생 가능성이 매우 높아지므로 주의해야 한다.

(5) Cardiovascular dysfunction

수술 전후 사망의 가장 중요한 원인이 된다. 심근경색은 연령에 따라 발생율이 높아진다. 고령환자에서 심근경색의 증상은 기저질환, 노쇠, 통증에 둔감해지는 특징 등으로 인해 전형적으로 나타나지 않고 숨참, heart failure, 폐부종, 구역, syncope, 실망 등의 증상으로 나타날 수 있으니 주의를 요한다. 부정맥 역시 고령환자 수술 후 자주 접하게 된다. 고령환자의 약물 대사 능력 저하로 인해 antiarrhythmic drug의 효과가 예측이 어렵거나 오히려 conduction abnormality나 ventricular dysfunction을 더욱 조장하기도 한다.

(6) Gastrointestinal and nutritional problems

소화기 기능은 연령의 증가에 따라 그 기능이 비교적 크게 변화하지 않는 기능이다. 그러나 어떠한 이유로 든 위장관 출혈이 있는 경우 mortality는 10~25%까지 올라가게 된다. 더해서 고령의 환자에서 vascular disease가 있는 경우, 부정맥이 있는 경우 bowel ischemia 나 infarction이 발생할 가능성을 염두에 두어야 한다. 고령의 환자에서 가장 흔한 소화기계 문제는 변비이며, 이는 수술 후 opioid 사용, 활동 저하, 수분 섭취 저하 등과 맞물려 더 빈번히 관찰될 수 있다.

(7) Renal problems

고령환자에서 체내수분은 10~15%까지 감소한다. 반면 glomerular filtration rate와 소변을 concentration할 수 있는 기능은 저하된다. 고령환자에서 acute kidney injury 혹은 chronic kidney injury, 전해질 불균형 등이 오

기 쉽다. Dehydration은 total body water의 2%만 감소되어도 심각한 신체능력과 인지능력의 저하를 가져오게 된다. 반면 수분 공급이 조금만 과해도 수술 후 치명적인 사망의 원인이 될 수 있다. 전해질 불균형은 콩팥기능 저하와 관계없이 발생할 수 있다. 특히 약물대사 기능 저하로 인해 투약 중인 약물로 인한 전해질 불균형이 발생되지 않도록 주의해야 한다.

Treatment of Colorectal Cancer

대장암의 발생율은 점차 증가하고 있으며, 특히 70대에서 발생빈도가 가장 높게 보고되고 있다. 고령화 사회를 넘어 초고령화 사회로 접어들면서 고령의 인구가 늘게 되자 자연스럽게 고령의 대장암 환자도 늘어나게 된다. 대장암 치료의 근간이 수술적 제거이며 최근에는 다학제적 접근과 치료법이 대장암 치료 결과를 많이 향상시키고 있다.

그러나 고령환자에서의 대장암 치료는 드물지 않게 이러한 치료원칙을 따르지 못하게 되거나 덜 적극적으로 치료를 받게 된다. 그렇다고 고령환자에 대한 따로 정립된 치료원칙이 존재하지도 않는다. 대부분의 전향적 무작위 연구에서 고령환자들은 제외가 되기 때문에 어떠한 치료방침이 최선이 될지 선부르게 말할 수 없기도 하다.

그러나 원칙적으로 고령의 환자에 있어서도 가능하다면 수술이 진행되어야 한다. 실제 여러 연구들을 통해 볼 때 elective surgery의 경우 operative risk는 그리 높지 않은 것으로 되어 있다. 단, emergency operation의 경우 수술 후 사망률이 매우 높아지므로 가능하다면 응급수술은 피할 수 있는 것이 좋겠다. 특히 obstructive colorectal cancer가 있는 frail elderly patient에서 스텐트 삽입을 통한 bridge to surgery는 매우 유용하게 쓰이게 된다.

복강경 수술 등 minimally invasive surgery는 최근 20여년간 많은 발전이 있었고 대장암 수술에서 그 적응범위를 넓혀가고 있다. 비록 전향적 무작위 연구에서 증명된 바는 없으나 많은 연구들이 고령환자에서 복강경 수술이 사망률을 낮추거나, 심폐기능 관련 합병증을 줄여주고 심부정맥혈전증 발생을 감소시키는 등 더욱 안전하게 적용될 수 있음을 보고한 바 있다.

대부분의 고령환자는 항암치료를 잘 견딜 수 있다. 단지 나이가 많다고 해서 항암치료를 생략해서는 안된다. 그러나 항암치료로 인한 이점과 기대여명, 삶의 질에 미칠 영향 등이 종합적으로 고려되어야 하겠다.

Conclusions

고령환자를 수술함에 있어 perioperative management에 대한 치료지침은 명확하지 않으며, 대부분이 고령환자가 배제된 연구결과들을 가지고 이야기하고 있다. 점차 증가하고 있는 고령환자에 대한 수술에 있어 일반적인 관리대책뿐 아니라 환자 개개인의 신체적, 기능적, 인지적 상태를 고려한 환자 맞춤형 처치가 당연히 필요할 것이다. 또한 고령환자의 수술 전후 관리에 있어 단순히 morbidity와 mortality를 줄이는 것이 목표가 아니라 환자의 독립성, 기능보존, 삶의 질까지 고려하여 유지 향상시킬 수 있도록 노력해야 하겠다.

References

1. Schlitzkus LL, Melin AA, Johanning JM, Schenarts PJ. Perioperative management of elderly patients. *Surg Clin North Am.* 2015;95:391-415.
2. Schiphorst AH, Verweij NM, Pronk A, Borel Rinkes IH, Hamaker ME. Non-surgical complications after laparoscopic and open surgery for colorectal cancer – A systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Surg Oncol.* 2015 May 1. pii: S0748-7983(15)
3. Kyriakou F, Kountourakis P, Papamichael D. Targeted agents: review of toxicity in the elderly metastatic colorectal cancer patients. *Target Oncol.* 2011;6:245-51.
4. Kurniawan I, Simadibrata M. Management of chronic constipation in the elderly. *Acta Med Indones.* 2011;43:195-205.
5. Kim NK. Paradigm Shift in the Treatment of Elderly Patients With Unresectable Stage IV Colorectal Cancer. *Ann Coloproctol.* 2014;30:155-6.
6. Compagna R, Aprea G, De Rosa D, Gentile M, Cestaro G, Vigliotti G, Bianco T, Massa G, Amato M, Massa S, Amato B. Fast track for elderly patients: is it feasible for colorectal surgery? *Int J Surg.* 2014;12:S20-2.
7. Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, Pointner R, Granderath FA. Laparoscopic colorectal surgery confers lower mortality in the elderly: a systematic review and meta-analysis of 66,483 patients. *Surg Endosc.* 2015;29:322-33.

2015 대한대장항문학회 연수강좌

Session III

Colorectal Surgeons Must Know ; Colorectal Cancer

좌장 : 김남규

The Genetic Landscape of Colorectal Cancer

백무준

순천향의대



차세대염기서열분석 기술과 암 연구 및 임상 적용

차세대염기서열분석법 (Next-generation sequencing: Massive parallel sequencing) 은 유전체를 무수히 많은 조각으로 나눈 뒤 각각의 염기서열을 조합하여 유전체를 해독하는 분석 방법으로, 2004년 최초로 상용화된 후 현재까지 그 성능이 비약적으로 발전해왔다. Illumina 등 주요 NGS 플랫폼들은 각자 고유한 특성을 지니고 있으며, 플랫폼 및 시약 등의 성능을 경쟁적으로 향상시키고 있다. NGS 기술의 발달과 분석 비용의 하락으로 인해 다양한 연구 분야에서 NGS가 보편적으로 활용되고 있으며, 기초 연구 목적 외에도 의료계 및 산업계에서 NGS 기법은 활발하게 사용될 것이다. NGS 방법의 한계를 극복할 대안으로 단분자 염기서열 분석법이 개발되고 있으며, 현재는 초기 개발 단계지만 가까운 시일 내에 기술적 향상이 일어날 것이라 예측된다.

1. Resequencing

Resequencing은 이미 레퍼런스 유전체가 완성된 생물 종의 다양한 유전체를 분석하고 그서열을 레퍼런스와 비교함으로써 특정 유전체 내 SNP, splicing variant 등의 변이를 발굴하고자 할 때 주로 쓰인다. 질병 유전자 등 유전체의 특정 부위만을 분석하여 비교하는 Targeted resequencing도 이에 포함되며, NGS가 가장 널리 활용되고 있는 분야이기도 하다. 엑솜 시퀀싱, 유전자를 이용한 진단 검사 의학, Genome-wide association studies (GWAS) 등으로 응용된다.

- Whole exome sequencing (WES)
- 분자진단검사, 임상의학
- Forensic DNA profiling

2. Transcriptome sequencing

2000년대 초까지 Microarray로 대표되었던 유전자 발현체 (mRNA) 분석법은 NGS 기술의 발달로 인하여 현재 대부분 RNA-Seq으로 대체되었다. Microarray로는 특정 mRNA의 증가 또는 감소량 정도만 파악할 수 있었지만, NGS로 mRNA의 염기 서열을 직접 해독하게 됨으로써 (RNA profiling) 그 전까지 불가능했던 RNA editing

이나 allele-specific expression 등의 관찰이 가능하게 되었다. mRNA 뿐만 아니라 small RNA 등의 non-coding RNA의 분석도 가능하며, 엑손/인트론을 구별하기 위한 수단으로도 사용된다. 또한 염기서열이 완전히 해독되지 않았거나 transcript들의 서열 정보가 불충분한 생물에서도 분석이 가능하다.

차세대 염기서열분석법이 상용화 된지 10년 쯤인 현재는 본격적인 유전체학의 시대라 해도 과언이 아닐 것이다. 불과 20년 전 유전자 하나를 클로닝하여 각 유전자의 기능을 연구하던 연구자들은 이제 특정 생명 현상과 관련된 모든 유전자들 사이의 상관 관계를 통합적으로 파악할 수 있게 되었다. 또한 transcriptome 연구 분야의 사례와 같이, NGS는 기존의 연구 방법을 완전히 새로운 기법으로 탈바꿈시키기도 한다. NGS 분석에 소요되는 비용은 해가 갈수록 하락하고 있으며, 향후 NGS는 현재 각 실험실에서 Sanger sequencing 을 사용하는 만큼이나 빈번하게 사용될 것이다. 연구자가 NGS를 활용하기 위해서는 먼저 NGS의 장점인 대규모 염기서열 분석을 어떻게 개인의 연구분야에 효과적으로 접목시킬 수 있을 것인지에 대해 고민해야 한다. 한 번의 NGS 분석으로도 상당히 많은 양의 데이터가 생성되기 때문에, 데이터를 어떻게 분석하여 그 중에서 유의미한 결과를 추출해낼 것인지에 대한 충분한 계획을 세우고 실험을 디자인해야 한다. NGS 기술은 최근 수 년 사이에 급격하게 변화해왔듯이 앞으로도 빠르게 진화할 것이고, 따라서 연구자들은 실시간으로 변하는 기술 동향을 빠르게 파악함으로써 각자의 연구에 가장 적절한 플랫폼 및 분석 방법을 선택하여 사용해야 할 것이다.

복합질병에 대한 유전체 분석과 함께 현재 NGS 기술이 가장 효율적으로 적용되기 위해 다양한 시도가 진행되고 있는 분야가 난치병인 암과 관련된 프로젝트일 것이다. 암과 관련된 NGS 연구는 microarray 기술을 중심으로 시작되었지만 현재는 Exon sequencing이 추가되어 수백 명의 뇌, 폐, 유방암 환자들의 암 게놈프로젝트(Cancer Genome Project)를 진행하고 있다.

또한 2008년 4월에 주요 암의 게놈 이상(변이) 카탈로그를 작성하기 위한 "국제 암 게놈 컨소시엄"(International Cancer Genome Consortium: ICGC)이 발족되었다. 세계 10개국 이상의 다 기관이 참가하여 임상적인 기준 하에 선택된 수십 종의 암에 대하여 10,000명 이상의 암환자의 sequencing을 목표로 하고 있으며 이는 암의 예방이나 진단은 물론 새로운 치료법과 신약 개발을 위해 매우 중요한 프로젝트가 될 것으로 예상된다.

단분자 염기서열 분석법 역시 아직은 초기 개발 단계의 기술이지만, 현재의 NGS 기법이 10년 만에 괄목한 발전을 이뤄낸 것과 마찬가지로 향후 기술력이 비약적으로 상승할 것이라 예측된다. 이 분석법이 본격적으로 상용화된다면 DNA 염기서열 분석법과 유전체학 등 다양한 연구 분야에 또 한번의 혁신을 가져올 것이며 이 기술을 임상적으로 적용시킨다면 현재는 불가능한 암의 조기 진단과 치료에 새로운 패러다임을 만들어 낼 수 있을 것으로 기대하고 있다.

Overview of Current Chemotherapy and Targeted Agents in mCRC

Ik Yong Kim

Department of Surgery, Yonsei University, Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

The role of antiangiogenic and anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) drugs has been investigated extensively in mCRC in the adjuvant, neoadjuvant and palliative settings.

In this review, the role of antiangiogenesis and anti-EGFR therapies across the spectrum of adjuvant, neoadjuvant, and metastatic disease will be summarized

The benefits from integrating bevacizumab or cetuximab in the adjuvant setting have been investigated in several randomized phase III clinical trials in high risk stage II and stage III disease of CRC, all with disappointing results.

Neoadjuvant approaches incorporating biologic therapy in patients with liver metastatic disease (CRLM) have led to mixed results. Although the current evidence does suggest increased down-staging and increased resectability with the addition of cetuximab in patients with initially unresectable or borderline resectable CRLM, a positive effect of anti-EGFR therapy on the overall survival (OS) in this setting is not conclusive. Patients with resectable CRLM derive no benefit and may experience potential harm from the addition of cetuximab to neoadjuvant chemotherapy. Similarly, there is neither rationale nor adequate data to support the addition of bevacizumab to neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable CRLM.

The current standard palliative care for the first-line treatment of mCRC is combination cytotoxic chemotherapy (5-FU or capecitabine) with either oxaliplatin (FOLFOX or XELOX) or irinotecan (FOLFIRI) and combination with target agent, bevacizumab or anti-EGFR agents, (eg, cetuximab or panitumumab), for patients with wild type KRAS

The choice between bevacizumab and anti-EGFR agents for the first-line setting in patients with wild type KRAS depends on clinical presentation and individual patient factors.

Although the role of biologic agents has become well-defined in the first, second, and subsequent lines of treatment of mCRC, considerable debate continues around the optimal sequencing and around optimal patient selection. The several studies have provided important clinical evidence for the benefit of continued use of antiangiogenic therapies after progression during previous bevacizumab therapy in the first-line setting. With the availability of ziv-aflibercept and regorafenib, treatment options for mCRC have increased. However, so far the optimal sequencing of

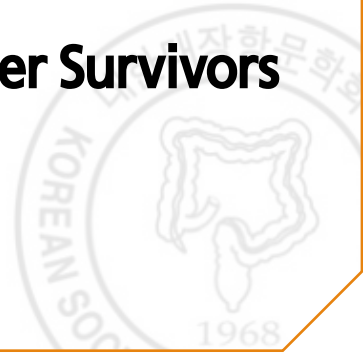
these antiangiogenic therapies after progression of disease during bevacizumab treatment remains unknown, and it will likely vary depending on patient tolerability, and tumor- and patients factors.

It will also be essential to develop a series of biomarkers that could be used to identify the subset of patients who would benefit from continued bevacizumab treatment as opposed to switching to other newer antiangiogenic drugs in the second-line setting.

Survivorship for Colorectal Cancer Survivors

박지수

연세의대 중양내과



암의 조기 진단이 늘고 치료가 발달하면서 암 환자의 생존에도 많은 발전이 있었다. 미국의 경우, 결장암의 5년 생존율은 1977년 51%에서 2010년 65%로, 직장암의 5년 생존율은 1977년 48%에서 2010년 68%로 증가하였으며, 우리나라의 대장암 5년 생존율도 1993-1995년의 54.8%에서 2008-2012년 74.8%로 크게 증가하였다. 암을 진단 받고도 5년 이상 생존하는 장기 암생존자(암경험자)가 늘어남에 따라, 임상적 암생존자(암경험자)들을 위한 치료 후 관리(survivorship)에도 관심을 가져야 한다는 주장이 대두되고 있다.

ASCO 가이드라인에서는 대장암 survivorship에 대하여 임상적 의미가 가지게 되는 고민 중 몇 가지를 제시하였다.

Which evaluations should be performed for surveillance for recurrence of cancer?

What is a reasonable frequency of these evaluations for surveillance?

대장암에서는 적극적인 감시 프로그램을 받는 환자들이 그렇지 않은 환자들에 비해 향상된 생존을 보인다는 결과가 보고되고 있는데, 이는 특히 국한된 부위의 재발을 조기 발견하는 것과 관련이 있다고 알려져 있다. 따라서 2기와 3기의 대장암 생존자에 대한 감시 스케줄을 여러 가이드라인에서 제시하고 있으며, 첫 2~4년 동안 재발의 위험성이 가장 크다는 사실에 근거하여 병력 청취, 신체 진찰, CEA 검사, CT 스캔 검사를 첫 3~5년 간 시행할 것을 권고하고 있다. 대장내시경은 암 진단 시 완전한 검사가 이루어지지 않았을 경우 수술 후 보조 치료가 종료된 후 검사할 것, 또는 수술 후 1년째부터 검사할 것을 여러 가이드라인에서 권고하고 있다.

Which symptoms and/or signs potentially signify a recurrence of CRC and warrant investigation?

직결장암의 가장 흔한 재발 부위인 간, 폐, 복막 전이의 증상에 대해 좀 더 주의를 기울이는 것이 필요하며, 복통, 마른 기침뿐 아니라 피로, 구역, 이유 없는 체중 감소 등 비특이적인 증상에 대해서도 그 정도와 지속 기간 등을 고려하여 암 재발과의 관련 가능성을 고려할 필요가 있다.

What are the common and/or significant long-term and late effects of CRC treatment?

대장암 장기 생존자의 장기 효과 또는 지발 효과는 매우 다양하다. 일반적인 증상 (fatigue; distress), 수술과 관련된 증상 (frequent and/or urgent bowel movement; gas and/or bloating; incisional hernia; increased risk of bowel obstruction; if ostomy, lifestyle adjustment), 항암약물요법과 관련된 증상 (peripheral neuropathy; cogni-

tive dysfunction): 항암 방사선 치료와 관련된 증상 (localized skin change: rectal ulceration and/or bleeding: anal dysfunction: bowel obstruction: infertility: sexual dysfunction: secondary primary cancers in radiation field: bone fracture) 등이 있는데, 각각의 증상은 다른 치료와 관련하여 나타나거나, 환자에 따라서는 증상의 강도와 패턴이 서로 다르게 나타날 수 있어 발견과 치료에 주의를 요한다. 가장 기본이 되는 것은 발생 가능한 증상에 대해 임상이가 인지하고 장기 효과의 정도를 파악하여 적절한 약물/생활 치료, 전문 과와의 협의 진료 등을 통해 암 생존자의 삶의 질을 높이고자 하는 노력일 것이다.

On what secondary prevention measures should CRC survivors be counseled?

대규모 임상 연구를 통한 근거는 아직 부족하나, 건강한 체중과 적절한 신체 활동량을 유지하는 것, 균형 잡힌 식사를 할 것, 금연, 절주할 것이 여러 가이드라인에서 추천 되고 있다. Acetylsalicylic acid (ASA) 및 다른 약물의 대장암의 이차 예방 효과는 아직 근거가 부족한 상태이다.

References:

1. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. Meyerhardt JA et al. , J Clin Oncol. 2013 Dec 10;31(35):4465-70
2. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Glimelius B et al. , Ann Oncol. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi81-8.
3. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Labianca R et al. , Ann Oncol. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi64-72
4. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines) Colon cancer (2015 20th annual edition)
5. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines) Rectal cancer (2015 20th annual edition)
6. Concordance with ASCO guidelines for surveillance after colorectal cancer treatment: a population-based analysis. Sisler JJ et al. , J Oncol Pract. 2012 Jul;8(4):e69-79.

2015 대한대장항문학회 연수강좌

Session IV

Special Lecture

좌장 : 채기봉

Prebiotics and Probiotics : Focused on Intestinal Disorders

이동원, 구자설

고려대학교 의과대학



서론

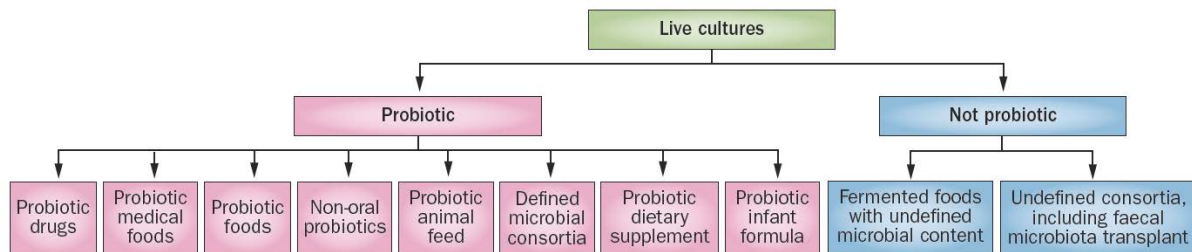
인간은 바이러스, 세균, 곰팡이와 같은 미생물에 의해 둘러 쌓여 살아가고 있다. 인체에 존재하는 세균 수는 10^{14} 개로 전체 인간의 세포 수 10^{13} 개 보다 10배나 많은 것으로 알려져 있고, 이 중 대다수는 인체의 장관 안에 존재하여 장내 세균총(gut microbiota)을 이루고 있다. 그리고 장내 세균총의 약 70%는 대장 내에 존재한다. 장내 세균은 장관의 위치마다 구성이 다르며, 연령 및 식이 등의 생활습관에 따라 장내세균의 구성비가 달라진다. 이러한 장내 세균들은 비타민 합성, 음식물의 소화 및 흡수 등의 전통적인 역할 뿐만 아니라 인체의 대사 및 면역기능에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 또한 염증성 장질환 및 설사 증상을 가진 환자의 장내 세균의 구성이 정상인의 장내 세균총과 다르다는 것이 다수의 연구에서 밝혀지기 시작하면서, 장내 세균총을 인위적으로 변화시킴으로써 질병을 치료하려는 시도와 연구가 활발히 이루어지고 있다. 현재까지 장내 세균총을 변화시키는 인위적인 방법은 크게 4가지로 구분되는데, 항생제 투여, 장내 세균이식(Fecal microbiota implantation), probiotics 또는 prebiotics의 사용으로 나눌 수 있다. 본고에서는 probiotics, prebiotics와 장관질환의 연관성에 대하여 알아보하고자 한다.

1. 정의 및 분류

2001년 Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) 및 World Health Organization¹ 전문가들에 의해 probiotics는 "적당한 양을 투여했을 때 숙주의 건강에 이점을 줄 수 있는 살아있는 미생물 균"으로 정의된다. 즉 probiotics로 정의되기 위해서는 반드시 세가지 조건을 갖추어야 하는데, 첫 번째 조건은 살아있는 미생물이어야 한다는 점이며, 두 번째는 충분한 양의 미생물이 포함되어야 한다는 것이고, 세 번째는 미생물을 투여 받은 숙주의 건강에 이점이 있다는 것이 증명되어야 한다는 점이다. 예를 들어 유산균이 많이 포함되었다고 알려진 요구르트와 같은 발효된 음식은 혈압을 낮추고, 인슐린 저항성을 낮추는 등의 건강의 이점은 증명되었지만, 이들은 probiotics로 정의되지 못한다. 왜냐하면 발효음식의 효과가 음식에 포함된 유산균에 의한 것인지 혹은 다른 성분에 의한 것인지 정확히 구분되지 않을 뿐 아니라, 실제 음식에는 다양한 종류의 유산

균이 포함되어 있는데 이들 균주(stain)의 정확한 구성과 양 및 안정성에 대한 정보가 부족하기 때문이다. 실제 생균은 probiotics 뿐만 아니라 다양한 음식 및 물질에도 존재하므로, 이러한 생균 중 probiotics를 구분하고 아형을 분류할 수 있다 (Figure 1). Probiotics의 균주는 속(genus), 종(species), 그리고 그 균주 명칭(strain designation)으로 표현된다. 같은 종에 속하는 균주도 명칭에 따라 효과가 다르게 나타날 수 있으므로 균주 명칭을 명확히 하는 것이 필요하다.

Figure 1. Overall framework of probiotic products



Probiotics와는 달리 prebiotics는 숙주의 건강에 이로운 미생물의 증식, 성장 또는 활동을 유도하는 화학물질로 정의된다. Prebiotics는 다양한 신체기관의 미생물 군집에 영향을 미치기 위해 사용되기도 하지만, 주로 장관내의 세균 구성을 변화시켜 숙주의 건강을 증진시키는 물질로 많이 이용된다.

2. Probiotics 및 prebiotics의 종류 및 특징

현재 상업적으로 제품화된 probiotics 대부분은 주로 유제품과 같은 음식에서 추출 배양되어 제품화 되어 있다. Probiotics에 사용되는 미생물은 점차 다양해져서, 현재는 Lactic acid bacteria, strains of Escherichia coli (E. coli Nissle 1917), Clostridium butyricum, Streptococcus salivarius, Saccharomyces boulardii (yeast) 등이 이용되고 있다. 이러한 probiotics가 인체에 미치는 긍정적 효과에 대한 기전에 대해서는 아직 정확히 밝혀지지 않았다. 다만 probiotics가 병원성 균의 성장, 부착 및 침입 등을 억제시키고, 장관의 사이토카인 분비에 영향을 주어 면역기능을 증가시키거나, 장벽의 barrier로서의 기능을 강화시켜 숙주의 건강을 증진시킨다고 여겨진다. 그러나 probiotics 내에 포함된 미생물의 종(species) 및 균주가 매우 다양하고 미생물에 따라 위산 및 담즙 등의 저항성이 다를 뿐 아니라 정착되는 위치, 장세포에 미치는 효과도 다르기 때문에, 한 probiotics가 특정질병에 효과가 있다고 해서 모든 probiotics가 같은 효능을 줄 것이라고 기대할 수는 없다. Probiotics는 건강보조식품, 유제품, 의약품 등 다양한 형태로 만들어져 사용되고 있으며 미국에서 흔히 사용되는 probiotics 제품과 구성성분을 table1에 정리하였다.

Table 1. 상용중인 Probiotics의 종류와 구성성분

Product name	Composition
VSL#3	<i>Bifidobacterium breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>
Align	<i>B. infantis</i>
Culturelle	<i>L. rhamnosus GG</i>
DanActive	<i>L. casei</i>
Mutaflor	<i>E. coli Nissle 1917</i>
Florastor	<i>Saccharomyces boulardii</i>

Prebiotics는 대개 소화되지 않는 탄수화물로 구성된다. 가장 널리 이용되는 prebiotics로는 fermentable oligosaccharide인 inulin, fructooligosaccharide, galactosaccharides, lactulose 등이 있다. Prebiotic는 미생물의 성장에 필요한 주요한 물질로 작용하여 비피더스균과 같이 장내 세균총 중 유익한 균의 성장과 활동을 증가시키는 역할을 한다. 또한 prebiotics가 미생물에 의해 발효와 대사되어 생성되는 물질은 항염증 작용을 갖는 short chain fatty acid와 같은 물질의 생성을 도움을 주는 등의 장관의 면역기능을 개선시키는 효과도 있다고 알려져 있다.

3. 장관질환에서 probiotics/prebiotics의 효과.

미생물과 숙주의 상호작용이 인체의 면역 및 대사과정에 중요한 역할이 있다고 알려지면서, 생체 내 미생물과 질병과의 관계에 대한 다양한 연구들이 진행되었다. 이 연구의 일환으로 probiotics 및 prebiotics로 장내 세균총에 직접적인 영향을 주어 병을 치료하고자 하는 연구가 많이 진행되었는데, 특히 염증성 장질환과 같은 장관질환에 많은 진전이 있었다.

1) Crohn's disease (CD)

Probiotics 및 prebiotics가 크론병 치료에 도움이 될 수 있다는 근거는 부족하다. 스테로이드 및 5-aminosalicylic acid (5-ASA)로 관해가 유도된 크론병에서 *Saccharomyces boulardii*를 투여했을 때 재발율은 위약과 차이가 없었다.² 또한 크론병 환자에 probiotics를 이용한 관해유도 및 유지치료에 관한 메타분석에서도 probiotics가 위약 및 표준치료에 비해 우월한 효과는 관찰되지 않는다.^{3,4}

2) Ulcerative colitis (UC)

궤양성 대장염에서도 관해유도 및 유지치료를 위해 probiotics를 사용한 연구들이 진행되어 왔다. 성인 궤양성 대장염 환자에서 probiotics (*E. coli* Nissle 1917)는 관해 유지에 저용량 5-ASA와 거의 동등한 효과를 보였고, VSL #3는 경증 및 중등도의 궤양성 대장염에서 투약 12주째에 induction rate가 위약에 비해 유의하게 높았다 (VSL#3 42.9% vs placebo 15.7%, $P < 0.01$).^{5,6} 하지만 *Lactobacillus acidophilus* La-5 와 *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* Bb-12를 이용한 연구에서는 관해 유지에 있어서 위약과 차이를 보이지 않았다. 지금까지 궤양성 대

장염의 관해 및 유지치료를 위해 생균제 및 prebiotic를 이용한 연구들은 대부분 소규모로 이루어져 왔고, 결과 역시 연구에 따라 서로 상충적으로, 이들이 UC 치료제로 받아들일 만한 충분한 근거는 아직 없는 실정이다.

3) Pouchitis

심한 궤양성 대장염(ulcerative colitis, UC) 및 가족성 선종성 용종증(Familial adenomatous polyposis, FAP) 환자에 있어서, Proctocolectomy 및 ileal pouch anal anastomosis(IPAA)는 중요한 수술 치료법이다. 그러나 IPAA 시행 이후 많은 환자에서 급성 또는 만성 pouchitis가 발생한다고 알려져 있는데, 특히 궤양성대장염 환자의 경우 수술 5년내 약 50%의 환자에서 pouchitis를 겪는다고 보고된다.⁷ 실제 pouchitis를 앓는 환자에서 염증이 있는 pouch내에는 정상과는 다르게 Fusebacteria 와 Clostridium perfringens가 지속적으로 존재하고, Streptococcus species가 존재하지 않는 등의 공통적인 장내 세균총 패턴이 존재하는 것을 밝혀졌다. 또한 pouchitis가 항생제 치료에 쉽게 호전되는 점을 바탕으로 probiotics 투입으로 장내 세균총 변화로 pouchitis 발생이 억제되는지 알아보는 연구들이 있다.⁸ Gionchetti P et al 는 관해 상태에 있는 만성 pouchitis 환자 40명을 대상으로 VSL#3 (5 x 10¹¹ per gram of viable lyophilized bacteria of 4 strains of lactobacilli, 3 strains of bifidobacteria, and 1 strain of Streptococcus salivarius subsp. Thermophiles)를 투여했을 때 관해유지 여부를 관찰했는데, 9개월째 위약군 100% (20/20)에서 pouchitis가 발생한 것에 비해 VSL#3 군에서는 발생률이 15% (3/20)로 매우 감소하였다.⁹ 또한 궤양성 대장염으로 IPAA 수술 시행 이후 ileostomy closure를 시행한 환자를 대상으로 한 이중 맹검 대조 연구에서도 VSL #3를 투여한 군에서 급성 pouchitis가 감소하였다. (VSL#3 group : 2/20, Placebo : 8/20, P-value < 0.05).¹⁰ 실제 probiotics를 사용한 11개의 RCT를 종합한 메타분석 연구결과에 따르면, VSL#3는 chronic pouchitis 환자의 관해유지 및 예방에 효과가 있었다.¹¹ 하지만 다른 Lactobacillus rhamnosus GG 와 같은 다른 probiotics는 pouchitis 예방에 효과가 없었다.¹²

4) Infectious diarrhea

다수의 연구에서 probiotics가 설사기간을 감소시키는 등의 효과가 있다고 보고한다. Allen SJ et al의 메타분석 결과에서 probiotics 사용시에 전체 설사 기간이 약 24시간 정도 감소하고, 4일이상 지속되는 설사의 발생률이 낮으며 (risk ratio: 0.41, 0.32 -0.53), 설사의 평균횟수도 1회정도 줄어드는 효과가 있었다.¹³ 그러나, 메타분석에 포함된 연구들의 다수는 Lactobacillus GG 및 S. boulardii. 를 사용하고 있고, 연구 방법이 상이하여 다른 probiotics에 일반화하기는 어렵다.

여행자 설사(traveler's diarrhea)에서 probiotics의 효과도 아직 정립되지 않았다. Lactobacillus rhamnosus GG를 사용한 연구에서는 probiotics 사용시 위약에 비해 여행자 설사가 약 47% 감소하는 효과를 보였지만, nonviable Lactobacillus acidophilus를 사용한 연구에서는 예방효과는 보이지 않았다.^{14, 15}

소아의 경우, 로타바이러스 장염에 VSL#3를 사용했을 경우 배변횟수가 줄어들며, 정맥수액요법의 사용빈도를 줄인다는 보고가 있었다.¹⁶

5) Clostridium difficile associated diarrhea (CDAD)

임상에서 항생제 사용 후 무른 변과 설사를 호소하는 환자를 많이 접하게 된다. 항생제 연관 설사의 대표적인 CDAD와 probiotics 관련 연구에서 결과 역시 상충적이다. 20개의 연구, 약 4000명의 환자를 종합한 메타분석에서 probiotics는 CDAD의 발생을 66% 감소시키고 부작용을 증가시키지 않는 긍정적인 결과를 보여주었다.¹⁷ 그러나, CDAD를 예방하기 위하여 약 3000명을 대상으로 probiotics(Lactobacilli와 Bifidobacteria)를 투여

한 다기관 이중맹검 대조연구에서 probiotics의 예방효과는 관찰되지 않았다.¹⁸

6) Irritable bowel syndrome (IBS)

IBS 환자에서도 probiotics를 사용한 연구들이 발표되었지만, 연구방법이 상이하고 관찰기관이 짧고, 투여된 probiotics의 종류가 다양하여 IBS환자에 있어서 probiotics의 효과는 여전히 정립되지 않았다.^{1, 19, 20}

결론

인체 장관 내 미생물이 신체 대사 및 면역에 중요한 역할을 하고, 임상적 질환과의 연관성이 알려짐으로써, probiotics 및 prebiotics를 이용해 질병을 치료하고자 하는 연구들이 많이 진행되어 왔다. Pouchitis, 궤양성대장염 및 일부 감염성 설사에서 일부 probiotics의 효과가 증명되었지만, 각 연구들의 연구설계가 다양하고, 소규모 연구로 진행되어 아직 일반화하기엔 제한점이 많은 것이 현실이다. 또한 probiotics에 포함된 미생물의 종, 속, 균주, 그리고 용량에 따라 인체에 미치는 기능이 매우 상이하다는 것을 고려하면, 한 연구에서 관찰된 probiotics의 긍정적인 효과가 다른 probiotics에 있을지는 미지수로 남아 있다. 따라서 probiotics 또는 prebiotics의 효과를 명확히 규명하고 임상에 활용하기 위하여 보다 잘 고안된 대규모 연구가 필요하다.

참고문헌

- Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *The American journal of gastroenterology* 2006;101:1581-1590.
- Bourreille A, Cadiot G, Le Dreau G, et al. *Saccharomyces boulardii* does not prevent relapse of Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013;11:982-987.
- Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *The Cochrane Library* 2008.
- Rolfé VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, et al. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *The Cochrane Library* 2006.
- Rembacken B, Snelling A, Hawkey P, et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *The Lancet* 1999;354:635-639.
- Sood A, Midha V, Makharia GK, et al. The probiotic preparation, VSL# 3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7:1202-1209. e1.
- Ståhlberg D, Gullberg K, Liljeqvist L, et al. Pouchitis following pelvic pouch operation for ulcerative colitis. *Diseases of the colon & rectum* 1996;39:1012-1018.
- Komanduri S, Gillevet PM, Sikaroodi M, et al. Dysbiosis in pouchitis: evidence of unique microfloral patterns in pouch inflammation. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2007;5:352-360.

9. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305-309.
10. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:1202-1209.
11. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *The Cochrane Library* 2010.
12. Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;17:509-515.
13. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11.
14. Hilton E, Kolakowski P, Singer C, et al. Efficacy of *Lactobacillus* GG as a diarrheal preventive in travelers. *Journal of Travel Medicine* 1997;4:41-43.
15. Briand V, Buffet P, Genty S, et al. Absence of efficacy of nonviable *Lactobacillus acidophilus* for the prevention of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind, controlled study. *Clinical infectious diseases* 2006;43:1170-1175.
16. Dubey AP, Rajeshwari K, Chakravarty A, et al. Use of VSL# 3 in the Treatment of Rotavirus Diarrhea in Children: Preliminary Results. *Journal of clinical gastroenterology* 2008;42:S126-S129.
17. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2012;157:878-888.
18. Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* 2013;382:1249-1257.
19. Saggioro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Journal of clinical gastroenterology* 2004;38:S104-S106.
20. Drouault-Holowacz S, Bieuevet S, Burckel A, et al. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroentérologie clinique et biologique* 2008;32:147-152.

2015 대한대장항문학회 연수 강좌

발행일 | 2015년 12월 13일

발행인 | 김 남 규
편집인 | 채 기 봉

발행처 | **대한대장항문학회**
서울시 강남구 밤고개로1길 10 현대벤처빌 1519호
TEL : (02) 2040-7736, 7737
FAX : (02) 2040-7735
E-mail : colon@kams.or.kr

TOUCHSTONE®

Leading through Innovation

Arrived Korea



총판
HSS

강남구 봉은사로 18길 4,5층(역삼동)


TEL:02.538.8857 FAX:02.6971.8810 E-mail: Hsstaple79@gmail.com

The return of the King!



CAMPTO

Irinotecan Original

 **BORYUNG**
보령제약

ECHOSON

ULTRASOUND SCANNERS

환자의 불편을 최소화한 혁신적인 프로브
선명한 화질로 정확한 병변 관찰
사용이 편리한 리모트 컨트롤 시스템



ALBIT 초음파 진단기는 Echoson사에서 생산된
360도 향문 전용 장비로 이미 전 세계 유수의 병원에서
해상도와 성능이 검증된 장비입니다

TPC
KOREA
02-573-8131

Advanced Tissue Management:

Minimizing The Challenges Associated With Extra-Thick, Hard To Reach And High-Risk Tissues

No single stapler can address the wide range of tissue management issues surgeons face on a daily basis. That's why Covidien has developed a portfolio of specialty stapling solutions to provide the right tool to meet each specific challenge. To learn more, visit www.covidien.com/tristaple



Endo GIA™ 30 mm Reload
with Tri-Staple™ Technology



Endo GIA™ Curved Tip Reload
with Tri-Staple™ Technology



Endo GIA™ Black Reload
with Tri-Staple™ Technology



Endo GIA™ Radial Reload
with Tri-Staple™ Technology



Medtronic



국내 대조약 & 신약

CALM TOP[®]

Irinotecan HCl

- **캠토프[®] 주는 국내 신약이자 대조약입니다.**
2001년 제조 품목 허가 이후 약 15년간 CJ헬스케어가 직접 제조해왔습니다.
- **캠토프[®] 주는 시판 후 조사(PMS)를 완료한 제품입니다.**
직결장암 1,660례, 위암 686례, 소세포폐암 791례, 비소세포폐암 430례의 시판 후 조사를 완료하였습니다.
- **캠토프[®] 주는 압도적인 처방 1위 제품입니다.**
국내 80여개 대학병원 및 종합병원에서 처방되며, 이리노테칸염산염 제제 사용량 중 70%를 점유하고 있습니다.

.....Irinotecan HCl is the key component of chemo-treatment for colorectal cancer patients worldwide, which is supported by continuously proven survival benefit from dozens of clinical trials and clear evidences of combination therapy with molecular targeting agents. CJ has been manufacturing irinotecan since 2001 and launched the first irinotecan product in Korea. Prescribing experiences over decade help patients and cancer care professionals to choose CALM TOP with confidence.....



Since 2001

World's leading provider of injectable drugs and infusion technologies

전 세계 70여개 국에 지사를 두고 있는 글로벌 기업
호스피라코리아, 세계가 신뢰합니다!



비마약성 진정제

• Precedex®



자가통증조절기

• Gemstar®



호스피라 항암제

- Anzax®
- Oxaliplatin
- Irinotecan
- Leucovorin
- Caboplatin
- Methotrexate
- Vincristine
- Vinorelbine
- Cytarabine
- Nipent®
- Fludarabine

A solution for brighter perspectives



Eloxatin
OXALIPLATIN 5 mg/ml

엘록사틴주 5밀리그램/밀리리터(옥살리플라틴)

전문약품

효능·효과 1) 전이성 결장, 직장암에 1차 치료제로써, 5-fluorouracil과 lolic acid와 병용투여 2) 원발 종양을 수술로 완전히 절제한 stage III (Duke's C) 결장암에 5-fluorouracil과 lolic acid를 병용하여 보조적 요법으로 사용 3) 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 위암 4) 카페시타빈과 병용하여 stage III 위암의 수술 후 보조요법 **용법·용량** 1) 결장, 직장암 : 권장용량은 85mg/m²으로 매 2주마다 정맥내투여한다. 2) 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 위암 : 권장 용량은 100mg/m²로 특별한 독성이 나타나지 않는 경우, 매 2주마다 정적주입으로 투여된 5-fluorouracil 및 lolic acid와 병용투여한다. 3) 위암의 수술 후 보조요법: 권장용량은 130mg/m²으로 매 3주마다 2시간에 걸쳐 정맥주입하며, 카페시타빈은 3주를 1주기로서 2주동안 1일 2회 1000mg/m² 경구투여 후 1주 휴약한다. - 용량은 내약성에 따라 조절되어야 한다. - 옥살리플라틴은 5-fluorouracil 보다 항상 먼저 투여되어야 한다. - 이 약은 희석한 후 투여한다. 이 약은 반드시 권장 용매를 이용하여 희석되어야 한다. **경고** 1) 항암제를 전문으로 사용하는 과에서만 사용되어야 하며, 항암제의 사용 경험이 있는 전문의의 감독하에서 투여한다. 2) 경증 내지 중등증의 신장에 환자에 투여할 경우, 신기능을 주의 깊게 모니터링해야 하며, 독성에 따라 용량을 조절한다. 3) 다른 백금제에 대한 알러지 반응의 기원력이 있는 환자의 경우 특별한 관찰 및 주의가 있어야 한다. 투여후 수분 이내의 발진, 소양, 기린지각, 호흡곤란, 혈압저하 등을 동반하는 쇼크, 아나필락시스 반응이 보고되고 있으므로, 충분히 관찰하고, 아나필락시스 증상이 발생한 경우 투약을 즉시 중지하고 적절한 대응요법을 시작한다. 이 경우 이 약의 재투여는 금기이다. 4) 혈관마모로 노출될 경우, 즉각 투여중지를 하고, 즉시 대응요법을 실시한다. 5) 신장학의 독성을 주의깊게 모니터링하며 투여하던 신경학적 독성을 일으키는 약물과 병용투여의 경우 주의한다. 신장학적 징사를 매 투여전 및 주기적으로 실시한다. **금기** 1) 이 약 또는 기타 백금을 함유하는 약제에 과민증의 기원력이 있는 환자 2) 일부 또는 임신 가능성이 있는 부인, 수유부 3) 첫번째 투여주기 이전에 호중구수 < 2 X 10⁹/L 이고/이거나 혈소판수 < 100 X 10⁹/L로서 골수 억제에 있는 환자 4) 첫번째 투여주기 이전에 기능적 손상이 있는 말초지각신경증이 있는 환자 5) 신기능이 심하게 손상된 환체(크레아티닌 청소율이 30 mL/min 이하) **이상반응** (5-fluorouracil/lolic acid (5-FU/LA)와 병용투여) 가장 빈번한 이상반응은 위장관계(설사, 오심, 구토, 질막염), 혈액계(호중구감소증, 혈소판감소증), 신경계(급성 및 용량축적 말초지각 신경병증)이었다. (위암에서 수술 후 보조요법으로 카페시타빈과 병용투여) 가장 빈번한 이상반응(모든 등급)은 소화기계(설사, 오심, 구토), 혈액 및 림프계(호중구감소증, 혈소판감소증), 신경계(말초 신경병증), 대사 및 영양(식욕저하), 전신 및 투여 부위(피로)이었다. *기타 자세한 내용은 제품설명서 또는 홈페이지를 참고하십시오. (주)사노피-이벤티스 코리아 서울특별시 서초구 반포대로 235 (반포동), 02-2136-9000, 02-2136-9299 www.sanofi.co.kr

SANOXAL1503-0304

"선도적 학문 연구로
국민건강을 지키는 세계 최고의 학회"



대한대장항문학회
The Korean Society of
Coloproctology

06349 서울시 강남구 밤고개로1길 10 현대벤처빌 1519호

TEL : 02-2040-7736,7737

FAX : 02-2040-7735

E-mail : colon@kams.or.kr

Homepage : www.colon.or.kr