

비만 치료를 위한 광역학 치료가 가능한 위장 내 포만감 유도 장치

김지원^{1,2}, 류대성¹, 정훈용², 박정훈^{1*}

서울아산병원 의공학연구소¹, 서울아산병원 소화기내과²,

Intragastric Satiety-Inducing Device combined with Photodynamic Therapy to Treat Obesity

Ji Won Kim^{1,2}, Dae Sung Ryu¹, Hwoon-Yong Jung², Jung-Hoon Park^{1*}

¹Biomedical Engineering Research Center, Asan Institute for Life Sciences, Asan Medical Center, Korea

²Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Korea

*jhparkz@amc.seoul.kr

Abstract

An intragastric satiety-inducing device (ISD) is a minimally invasive approach to induce satiety by continuously pressing the stomach and stimulating ghrelin-producing cells. To enhance the therapeutic effects of ISD, photodynamic therapy (PDT) can be combined by generating singlet oxygen under laser irradiation. Chlorin e6 (Ce6), as a photosensitizer (PS), was coated on the ISD surface for singlet oxygen production to stimulate or destroy cells. Minimally invasive PDT with Ce6-embedded ISD, including weight changes, changes in ghrelin levels, and histological changes demonstrated the effectiveness and safety of a newly developed therapeutic strategy for obesity in the minipig stomach.

1. 연구 배경

비만은 오늘날 세계적인 질병으로 주요 건강 문제 중 하나이다. 비만을 해결하기 위해 많은 치료법이 연구되고 있다. 위장내 포만감 유도 장치(ISD: Intragastric Satiety-Inducing Device)는 이러한 치료들 중 하나의 치료법이다. ISD는 환자의 포만감을 유도하도록 설계되었으며 위내 그렐린 호르몬(Ghrelin hormone)을 생성하는 세포를 자극시켜 식욕을 억제시키는 비만치료 장치이다[1-4].

최근에는 광응답제와 적절한 파장대의 레이저를 조사하는 방법으로 활성산소를 만들어 세포사멸을 유도하는 광역학 치료요법(PDT)이 결합된 연구가 진행되었다[4]. 메틸렌 블루(MB: methylene blue)는 독성이 낮고 부작용이 적기 때문에 흑색증, 기저세포암, 바이러스, 진균감염 등의 치료를 비롯한 다양한 임상 사례에서 연구되고 있다[5]. 이에 본 연구팀은 단기간에 빠른 효과를 얻기 위한 방법으로 ISD와 PDT 치료를 접목한 메틸렌 블루 코팅 위장내 포만감 유도장치(MB-embedded ISD)를 개발하였다[4]. MB-embedded ISD 치료 후 4주간의 추적 관찰로 메틸렌 블루가 광응답제로 지속되는 시간을 평가하였다. PDT 직후 돼지에서 점막 하 세포사멸이 관찰되었다. 하지만 1~2주 후에는 효과가 거의 사라지는 것을 확인했다. 이로 메틸렌 블루의 지속시간이 짧아 효과가 약하다는 것을 입증하였다.

이러한 연구를 개선하고자 메틸렌 블루에 비하여 활성산소 방출량이 많고 세포사멸 정도가 높다고 알려진 Chlorin e6(Ce6)를 이용하여 새로운 연구를 진행하였다[6]. 따라서 본 연구의 목적은 Chlorin e6 내장형 위장내 포만감 유도 장치(Ce6-embedded ISD)의 유효성과 안전성을 돼지 위장에서 검증하였다.

2. 연구 방법

실험에 사용된 ISD는 하부 식도 부분과 위저부를 위한 디스크 부분으로 구성된다. 완전히 확장되었을 때 식도 부분의 직경은 20mm, 길이는 40mm였다. 디스크 부분은 직경 70mm의 별 모양의 평평한 메쉬(Mesh)였다. 디스크는 2개의 50mm 길이의 니티놀(Nitinol) 와이어로 식도 부분의 말단부에 연결되었다.

Ce6은 2 가지의 Silicon(MED-6640A, MED-6640B)을 배합하

여 만들었다. 니티놀의 재료로 Ce6-embedded ISD는 딥 코팅하는 기술이 사용되었다. 디스크 부분을 Ce6-실리콘 용액에 20초 동안 담그고 천천히 빼냈다. 즉시 150°C의 오븐에서 2시간 동안 건조 후 실온에서 30분 동안 공기 건조하였다. 나일론(Nylon) 끈은 제거할 수 있도록 식도 부분의 근위 말단의 두 굵힘 내부에 걸었다. 전달 시스템은 길이가 120cm인 외경 28-Fr의 검은색 테플론(Teflon) 덮개와 올리브 팁이 있는 푸셔 카테터로 구성되었다. (그림 1).

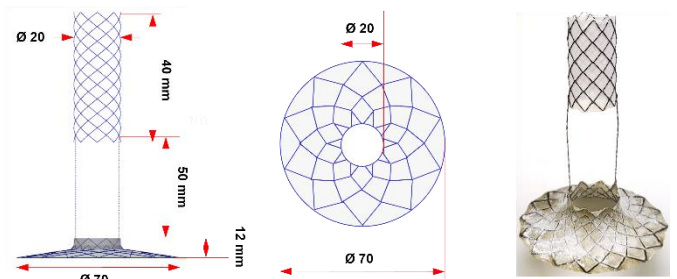


그림 1. 위내 포만감 유도 장치

실험에 사용된 미니돼지는 평균 28.18kg의 총 12마리이며 무작위로 4개 그룹으로 나누었다. 각 그룹에는 총 3마리의 미니돼지가 사용되었다. PDT 그룹은 Ce6-embedded ISD를 사용하여 단일 PDT 시술만 진행하였다 ISD 그룹은 Ce6가 포함 되어있지 않은 ISD 배치를 받았다. ISD+PDT 그룹은 Ce6-embedded ISD 배치를 받았으며 단일 PDT 시술까지 받았다. 나머지 3마리의 체중 및 연령이 일치하는 건강한 미니돼지를 대조군으로 사용하였다. 모든 미니돼지에게 고정된 양의 사료(보통 음식, 하루 3kg)를 공급했다. 절차 후 4주에 모든 미니돼지는 희생시켰다.

ISD, PDT, ISD+PDT 그룹의 미니돼지는 호흡 마취 후 ISD 그룹은 ISD를 PDT, ISD+PDT 그룹은 Ce6-embedded ISD를 식도와 위문부에 배치시켰다. 이후 PDT, ISD+PDT 그룹은 PDT 시술을 진행하였다. PDT 시술은 위벽을 4부분으로 나누어 각 200초씩 진행되었다. ISD를 장착하는 ISD 그룹과 ISD+PDT 그룹은 스텐트 고정장치(Stentfix OTSC® 시스템

세트를 이용하여 식도와 스텐트를 연결하였다(그림 2). 모든 돼지에 시술 후 3일 동안 항생제와 진통제를 투여했다.

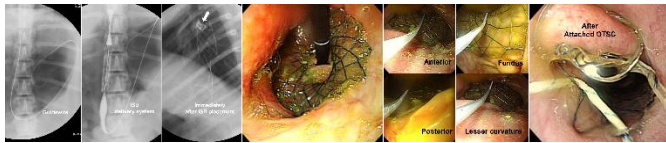


그림 2. ISD 삽입 과정 및 레이저 시술과정

희생 후 하부식도와 위장은 적출되었으며 점막 손상 및 궤양을 평가를 위해 육안적 검사를 진행하였다. 조직병리학적 검사를 위해 Hematoxylin and eosin(H&E) 및 Masson's trichrome(MT) 염색하여 염증 세포 침윤 및 섬유화 변화 정도를 평가했다. 면역조직화학(IHC)은 TUNEL 및 항그렐린(Anti-ghrelin) 염색을 진행하였다. (1: 경증; 2: 경증~중증도; 3: 중증도; 4: 중증도~중증; 5: 중증) 이에 따른 결과는 Kruskal-Wallis를 사용하여 비교분석 되었다.

모든 미니돼지는 행동 변화와 식이 정도에 대해 매일 모니터링되었다. 스텐트 이동 여부를 확인하기 위해 매주 마취 하에 복부 방사선 촬영을 하였다.

매주 체중 모니터링을 진행하였고 총 체중 증가 백분율(%TBWG)을 다음과 같이 계산했다[1,2]. 계산방법은 매주 증가된 총 체중/기준 체중 x 100. %TBWG를 그룹 간에 비교했다.

3. 연구 결과

ISD 배치(Ce6-embedded ISD 또는 ISD) 여부에 관계없이 PDT 시술은 절차 관련 합병증 없이 모든 미니돼지에서 기술적으로 성공적이었다. 시술 후 ISD(Ce6-embedded ISD 또는 ISD)와 스텐트 고정장치가 디스크 부분과 식도부분이 단단히 부착되어 있음을 확인하였다. ISD 그룹 및 ISD+PDT 그룹에서 모든 ISD(Ce6-embedded ISD 또는 ISD)는 배치 후 2주(ISD 그룹에서 1개, ISD+PDT 그룹에서 2개) 및 3주(ISD 그룹에서 2개, ISD+PDT 그룹에서 1개)에 위장으로 이동되었다. 추가 이동의 증거는 없었고 모든 미니돼지는 연구가 끝날 때까지 생존했다.

각 그룹의 조직학적 검사결과는 그림 3. 이다. H&E 결과 염증세포 침윤의 정도, MT를 통한 콜라겐 침착정도, TUNEL 양성 침착 수준에서 대조군에 비하여 ISD 그룹 및 ISD+PDT 그룹에서 유의미한 증가를 보였다. 또한 PDT 그룹과 비교시에 ISD 그룹 및 ISD+PDT 그룹에서 유의미한 증가를 보였다. 더불어 MT를 통한 콜라겐 침착정도와 TUNEL 양성 침착 수준에서는 ISD 그룹과 ISD+PDT 그룹 사이에서도 유의미한 증가를 보였다. Anti-ghrelin 결과에서는 대조군에 비해서 PDT, ISD, ISD+PDT 그룹에서 유의미한 감소를 보였으며 PDT 그룹에 비하여 ISD, ISD+PDT 그룹에서 유의미한 감소를 보였다. 또한 ISD 그룹과 ISD+PDT 그룹을 비교시에도 유의미한 감소를 보였다. 즉, 염증세포 침윤의 정도, 콜라겐 침착정도, TUNEL 양성 침착정도에서는 대조군에 비해 증가하는 양상을 보였으며 반대로 Anti-ghrelin의 결과는 대조군에 비해 감소하는 양상을 보였다.

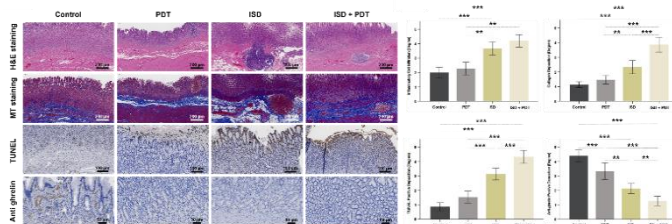


그림 3. 조직분석 대표 이미지 및 그래프

미니 돼지의 체중 분석결과는 그림 4. 와 같다. ISD(Ce6-embedded ISD 또는 ISD)의 위장내 이동으로 인해 2주차까지의 데이터가 유의미하며 시술 후 2주차까지 대조군에 비하여 PDT, ISD, ISD+PDT 그룹이 낮은 증가를 보였다. 또한 실험군중 ISD+PDT 그룹이 가장 낮은 증가를 보였으며 다음으로 ISD 그룹, PDT 그룹의 순으로 낮은 증가양상을 보였다.

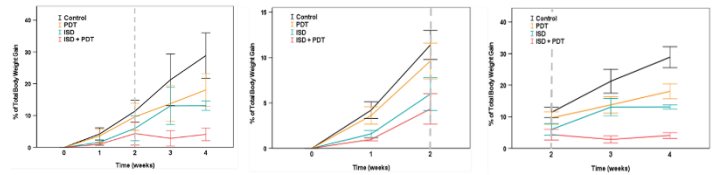


그림 4. 체중 변화 그래프

4. Acknowledgements

본 연구는 정부(과학기술정보통신부, 산업통상자원부, 보건복지부, 식품의약품안전처)의 재원으로 범부처전주기의료기 연구개발사업의 지원을 받아 수행하였다. (과제번호: KMDF_PR_20200901_0036-2021-04)

5.참고 문헌

- [1] Park, J.H., et al., *A Novel Full Sense Device to Treat Obesity in a Porcine Model: Preliminary Results*. *Obes Surg*, 2019. **29**(5): p. 1521-1527.
- [2] Bakheet, N., et al., *A Novel Intra-gastric Satiety-Inducing Device to Inhibit Weight Gain in Juvenile Pigs: a Pilot Study*. *Obes Surg*, 2020. **30**(11): p. 4643-4651.
- [3] Luo, Y., et al., *Intra-gastric satiety-inducing device reduces food intake and suppresses body weight gain in a rodent model*. *Surg Endosc*, 2021. **35**(3): p. 1052-1057.
- [4] Lee, Sanghee, et al. *Photodynamic Methylene Blue-Embedded Intra-gastric Satiety-Inducing Device to Treat Obesity*. *ACS Applied Materials & Interfaces* (2022).
- [5] Wagner, M., et al., *Methylene blue photodynamic therapy in malignant melanoma decreases expression of proliferating cell nuclear antigen and heparanases*. *Clin Exp Dermatol*, 2012. **37**(5): p. 527-33.
- [6] Nie, Min, et al. *Photodynamic inactivation mediated by methylene blue or chlorin e6 against Streptococcus mutans biofilm*. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 31 (2020): 101817.