대 한 골 관 절 종 양 학 회 지
J. of Korean Bone & Joint Tumor Soc.
Vol. 2, No. 1, April, 1996

전이성골암에 의한 통증에 대한 Salmon Calcitonin (Miacalcic®) 비강분무의 효능 및 안정성

원자력병원 정형외과, 임상병리과*, 임상의학연구실**

이수용 · 전대근 · 이종석 · 김석준 · 홍석일* · 최수용 · 장진대**

– **Abstract** –

Effect and Tolerability of Nasal Spray of Salmon Calcitonin in the Relief of Pain due to Bone Metastasis

Soo Yong Lee, Dae Geun Jeon, Jong Seok Lee, Sug Jun Kim, Seok Il Hong*, Soo Yong Choi and Jin Dae Jang**

Department of Orthopedic Surgery, Clinical Pathology and Laboratory of Clinical Research***

Metastaic bone tumors are usually accompanied with severe pain. The treatment modalities for this pain are so variable that patients are sometimes afraid of using them. Salmon calcitonin has a function to increase beta-endorphines followed by increasing the blood level of prostaglandin and thromboxan A2, which results in analgesic effect.

This drug also has been known to decrease bone resorption. There were a few reports that parenteral use of salmon calcitonin decrease the pain from metastatic bone tumor. We wanted to know the effectiveness and tolerability of nasal spray of salmon calcitonin in relieving bone pain with metastatic tumor. We analyzed the effectiveness in the aspects of pain, sleep, performance status, mobility, supplementary analgesic use. The biologic effect of salmon calcitonin was analysed with CBC, Ca/P, BUN/Cr, uric acid. Simple radiography, alkaline phosphatase, osteocalcin, pyrilink-K were used as parameters for bone change. Eighteen cases of metastatic bone tumors took nasal spray of salmon calcitonin(Miacalcic®, 200IU/day) for 4 weeks, to relieve bone pain. With Wilcoxon Matched-Pairs Signed Ranks Test, we could find pain decreased significantly at 3 week and mobility become improved at 4 week of salmon calcitonin use. Other parameters didn't show any significant changes.

※ 통신저자 : 이 수 용
서울특별시 노원구 공릉동 215-4
원자력병원 정형외과

* 본 논문은 주식회사 산도스가 연구비 일부를 지원하였음.

We think the analgesic effect is mainly due to effect not on the local bone lesion but on the central nervous system, and that increased dose of salmon calcitonin can induce earlier and stronger analgesic effect.

Key Words : Bone pain, Metastatic bone tumor, Salmon calcitonin, Analgesic effect.

서 론

전이성골암은 심한 통증이 동반되는 경우가 많다. 항암제 치료, 방사선 치료 및 수술적 치료가 병행되기도 하나 환자의 상태나 전이장소에 따라 선택적으로 적응된다. 이러한 치료가 적응되지 않는 환자에서의 통증조절은 동통클리닉에서의 마취과적 치료에 의존하게 되는 경우가 많다. 또한 마약을 사용하여 통증을 조절하기도 한다. Salmon calcitonin은 opiate receptor system과는 다른 중추신경계 진통작용(central analgesic effect)을 가지는 것으로 알려져 있고[1-3,7,9-11], 이 경우의 약리적인 기전은 calcitonin이 cyclo-oxygenase를 억제하여 beta-endorphines을 증가시키고 이로써 prostaglandin and thromboxane A2의 혈중농도를 증가시킴으로써 통증을 완화하는 것으로 알려져 있다. 또한 calcitonin은 골 흡수를 저하시키는 다른 기능도 가지고 있다[4,5,8,13].

Gennari 등[5]은 salmon calcitonin을 근육 주사할 때보다 비강 분무하는 경우 intrathecal beta-endorphine이 많이 증가하고 동통에 대한 진통작용이 잘 된다고 하였다. Agnusdei 등[1]은 500IU의 salmon calcitonin을 정맥주사하여 2일째에 동통의 감소가 나타나고, 4일째에 최고의 진통수준에 이른다고 하였다. 칼시토닌의 피하주사나 정맥주사로 통증을 조절할 수 있다는 보고가 있으나, 이는 매일 주사를 맞아야 한다는 불편함이 있다. 비강분무식의 칼시토닌의 경우에도 전이성골암에 의한 통증이 조절되는지 여부에 대한 연구는 아직 없었고, 만약 비강분무식 칼시토닌이 통증의 조절에 도움이 된다면 환자가 병원에 내원하지 않고도 자가치료를 할 수 있고, 마약이 아닌 일반적인 진통제와는 병용으로 통증을 조절할 수 있을 것으로 사료되어 이 연구를 시행하고자 하였다.

대상 및 방법

본 정형외과에 내원한 18예의 전이성골암 환자(non-randomized)에서 4주간 비강분무식 칼시토닌을 투여하여 통증정도, 수면장애 정도, 환자 활동도, 약제의 부작용 등의 임상소견과 혈액검사, 소변검사, 혈액화학검사, 골파괴 부산물 검사, 방사선사진 등을 일정기간마다 검사하여 그 변화를 통계적으로 검정하였다.

대상은 60세 이하로 일정한 진통제로는 조절되지 않는 골절이 없는 전이성골암으로 calcitonin치료전 후 3주간 항암제나 방사선치료를 받지 않은 환자로 하였다(Table 1). diphosphonate나 corticosteroids를 사용하는 환자, 연부조직이나 뇌전이가 있는 경우, 당뇨나 저칼슘증이 있는 경우 혹은 salmon calcitonin에 과민한 환자는 대상에서 제외하였다(Table 2).

약제는 1,400IU/capsule의 nasal spray를 사용하여 일회 100IU로 하

Table 1. Inclusion Criteria for Calcitonin Nasal Spray for Analgesic Use

1. patients < 60 years
2. painful metastatic bone cancer which was not responded to analgesic therapy
3. radiological evidence of bone metastasis without pathologic fracture
4. anti-cancer therapy(including chemotherapy or radiotherapy) was not applied within 3 weeks, before and after trial of calcitonin

Table 2. Exclusion Criteria for Calcitonin Nasal Spray for Analgesic Use

1. concurrent treatment with diphosphonate or corticosteroid
2. soft tissue or brain metastasis
3. diabetes mellitus or hypocalcemia
4. known hypersensitivity to salmon calcitonin

Table 3. Assessment Parameter for Effectiveness of Calcitonin for Analgesic Use

1. Pain intensity
   0:non 1:mild 2:moderate 3:severe 4:very severe 5:intolerable
2. Sleep disturbance
   0:sleep well 1:awaken 2-3 times by pain 2:awake most of night by pain
3. Performance status
   0:normal 1:light work possible 2:up and about 50% of the day
   3:confined to bed >50% of the day 4:completely bed ridden
4. Mobility
   0:normal 1:vigorous exercise/activity impaired
   2:climbing stairs/walking/bending impaired 3:difficulty with dressing/washing
   4:difficulty in all activity 5:totally dependant and bed bound
5. Analgesic use
   0:non 1:simple analgesics or NSAID 2:simple analgesics + NSAID
   3:moderate analgesics(eg. Dihydrocodeine) 4:opiates(<40mg/day)
   5:opiates(>40mg/day)

Table 4. Check Point of Parameters in Calcitonin Nasal Spray for Analgesic Use

At day 0, 7, 14, 21 and 28
pain scale, vital signs, sleep disturbance, functional capacity, adverse reaction, drug tolerability
At day 0, 14, 28
CBC with differential count
Blood chemistry:Ca, PO4, GOT, GPT, SAP, BUN, Creatinine
Urine(bone destruction product):pyrilink-D
At day 0, and 28,
X-ray of lesion sites

루 2회로 비강 분무하였다.

환자 동의는 Helsinki/ Tokyo 선언에 따라 연구 목적, 성격, 내용, 예상되는 부작용 등을 설명하고 자의에 따라 등록 혹은 취소할 수 있다는 전제하에서 시행하였고 동의서를 작성 후 실험에 임하였다. 약 용량의 증가(하루 400IU)는 2주째의 분석에서[1] pain grade, sleep disturbance가 진통제의 증량에 의하여 유지되는 경우[2], 진통제는 그대로 사용하나 pain grade, sleep disturbance가 증가하는 경우 혹은 방사선상 골 변화의 증가가 있는 경우로서[1] tolerability가 grade 3인 경우[2], 혈액 및 소변검사상 중요한 결함이 없는 경우에 한하여 시행하였다.

약물투여의 중지 기준은[1] 2주째 이후 약물의 증가를 시도하였는데도 3주째 분석에서 통증이 증가된 경우[2], tolerability가 grade 4인 경우[3], 치료도중 병적 골절이 일어난 경우[4], 환자가 치료성적의 분석에 영향을 끼칠 만큼 중요한 치료지침을 어겼을 경우였다.

첫날 vital signs, pain scale(grade 0-5), sleep disturbance (grade 0-3), performance status (gr-ade 0-4), mobility (grade(0-5) 및 analgesic use (grade 0-5)를 조사하고(Table 3), 이후 7, 14, 21 그리고 28일째에는 이 분석 지표(assessment parameters)들 외에 약에 대한 부작용이나 tolerability를 조사하였다. 검사는 첫날, 14 및 28일에 혈액, 소변, Ca, PO4, GOT, GPT, SAP, BUN, Creatinine 및 bone collagen product인 pyril-ink-K[15]를 측정하였다. 첫날과 28일째 전이부위에 대하여 방사선 검사를 시행하였다(Table 4).

약제의 효과는 동통정도와 보충적 진통제(supplementary analgesics)의 증감정도에 따라 4군으로 나누었고(Table 5), 약제에 따른 부작용도 4군으로 나누었다(Table 6).

통계적 검정은 SPSS version 6.1의 Wilcoxon

Table 5. General Assessment of Efficacy of Calcitonin in Analgesic Use

0. very good, complete relief from pain, no supplemental analgesics required
1. good, complete relief from pain, dose of supplemental analgesics not increased
2. moderate, significantly less pain than before, dose of supplemental analgesics not increased
3. bad, no response

Matched-Pairs Signed-Ranks Test에 의하여 p value가 0.05미만인 경우를 의의있는 것으로 간주하였다.

결 과

환자는 남자 3예, 여자 15예였다. 질환별로는 유방암 전이가 10예, 자궁경부암 전이 2예, 두경부암, 위암, 골육종, 악성흑색종, 전립선암 및 방광암의 전이가 각 1예였다. 나이는 평균 44.8세(29-66)였으며 골전이는 최소한 2곳 이상이었다.

분석지표(assessment parameter)는 투여기간에 따라 Table 7에서와 같은 변화를 보였고 Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Test에 의한 통계적 의의는 동통의 변화가 3주째에 유의한 감소를 보였으며, mobility는 4주째 의의있게 호전되었으나, 다른 지표는 기간 경과에 따른 통계적 의의를 찾을 수 없었다. 투여 2주째에도 동통의 감소가 없어 진통제의 증량이 필요한 경우가 2예 이었으나, calcitonin을 하루 400IU로 증량 후 1주일 후에 예전의 진통제 용량으로도 참을만하게 되었다. 투여기간 중 부작용으로 생각되는 증상(콧물, 코막힘, 비염)은 없었다.

혈액학적 검사나 방사선상에서도 특이한 변화는 볼 수 없었다. 백혈구중 allergy를 나타낼 수 있는 호산구(eosinophil)의 분포도 투여전 3.14%, 투여 후 2주에 3.2%, 4주에 3.0%로 유의한 변화는 없었다. 혈중 Calcium치는 투여전 9.5mg/dl, 투여 후 2주에 9.2mg/dl, 4주에는 9.5mg/dl여서 Calcium치의 유의한 변화도 볼 수 없었다.

그 외 간 기능에 관한 검사치(GOT, GPT, Bilirubin, Cholesterol, LDH)나 BUN/Creatinine, Uric acid 등의 검사치에도 변화를 보이진 않았다. 혈청 alkaline phosphatase검사치는 투여전 평균 169(65-628), 투여 후 2주에 133(60-276), 4주에 170(69-478)으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

혈중 osteocalcin(정상범위;4.6-10.2ng/ml)은 정상범위내에 있었으며, 각 증례에서 투여전에 대조군으로 하면 투여 후 2주에 1.11배 증가하였고, 4주에 0.98배로 감소하여 유의한 변화를 볼 수 없었

Table 6. General Assessment of Tolerability of Calcitonin in Analgesic Use

0. very good, no side effect
1. good mild side effect reported only after questioning
2. moderate, side effects reported spontaneously but not requiring specific counter measures
3. bad, severe side effects requiring cessation of treatment

Table 7. Mean of Each Parameters According to the Period of Calcitonin Administration

	Pain/p value	Sleep/p value	Performance/p value	Mobility/p value	Analgesics/p value
0 week	4.07	3.64	3.06	4.00	3.86
1st week	3.43/0.18	3.64/1.00	3.07/1.00	3.29/0.18	3.71/0.65
2nd week	2.93/0.11	3.29/0.59	3.36/0.32	3.21/0.20	2.57/0.07
3rd week	2.21/0.43*	2.29/0.07	3.00/1.00	2.57/0.09	2.57/0.07
4th week	2.36/0.43*	2.14/0.07	2.57/0.42	1.93/0.03*	2.29/0.07

*:statistically significant($p<0.05$)

Table 8. Change of Osteocalcin and Pyrilink-D According to the Period of Calcitonin Administration

Period of administration	Before	2week/p value*	4week/p value*
Osteocalcin(average)	9.83	9.28/0.14	9.56/0.69
Average of individual change	1 1.	11/0.13	0.98/0.22
Pyrilink-D(average)	6.80	11.36/0.69	8.73/0.89
Average of individual change	1	1.75/0.89	2.33/0.89

* p value:calculated with the average value of pre-administration of calcitonin.

다(Table 8). Collagen type 1의 분해산물(Pyrilink-D, 정상범위 2.0-6.0micromole/mM of creatinine in urine)은 모든 증례에서 증가되어 있었으며, 각 증례에서 투여전을 대조 군으로 하면 투여 후 2주에 1.75배로 증가하였고, 4주에 2.33배로 증가하였다. 그러나 이 또한 통계적으로 유의한 차이를 볼 수는 없었다(Table 8).

최종적으로 평가한 약제의 효과는 전체적으로 Grade 3이 1예, Grade 2가 15예, Grade 1이 2예이었다.

약제의 tolerability는 모든 환자에서 Grade 0였고, 약제의 부작용으로 중도에 투여를 중단한 경우는 없었다.

고 찰

전이성골암에서의 동통의 조절은 환자의 여생을 보다 편하게 해준다는 점에서 암치료에 관계하는 사람들이 지대한 관심을 갖는 부분이다. salmon calcitonin의 투여 후 3주에 동통이 의의있게 감소하였다. 이는 Montagnani[12]의 전이암의 경우 10일째에, Gennari[5]의 골조송증의 경우 2주째 의의있게 감소하였다는 것보다는 늦게 반응을 보인 것으로 저자들의 경우에는 모든 증례에서 전이소가 다발성이었다는 것과 관계가 있는 것으로 사료된다.

Montagnani[12]는 전이성골암이나 Paget's 병에서 salmon calcitonin nasal spray를 하루 200IU씩 10일간 투여한 군에서 동통을 감소시킬 수 있었다는 보고를 한 바 있다. 그들은 투여 후 6시간에 채취한 혈청에서 Calcium치가 감소하고, cAMP가 증가하며, beta-endorphin의 검사치도 증가한다고 하였다. 그러나 이러한 결과는 100IU의 salmon calcitonin이나 대조군의 경우에서는 발견할 수 없었다고 하였다. Luboshizky와 Bar-Shalom[8]나 Schipper 등[14]도 비슷한 결과를 보고한 바 있다. 저자들의 경우에는 투여전, 투여 후 2주, 4주에서의 Calcium치가 의의있는 변화를 보이지 않아 salmon calcitonin의 4주간 투여에서, 특히 다발성 전이성골암에 대한 별다는 치료가 없었던 상태에서 Calcium치가 증가되지 않는다는 것만으로도 의의가 있는 것인지, 투여기간이 4주이기 때문에 전이된 골의 변화를 유도할 만한 기간에 이르지 못한 것인지도 향후 더 장기적 투여로써 확인이 필요할 것으로 사료된다. Gauer 등[6]은 calcitonin에 대한 항체가 형성되는 경우에는 그 효과가 떨어지는 것으로 보고하였으나 저자들은 이에 대한 검사는 하지 않았다.

2주 투여에도 진통의 효과가 없던 2예에서 중도에 용량을 400IU/day로 증가시킴으로써 진통효과를 확인할 수 있었던 경우는 Agnusdei 등[1]이 500IU의 정맥주사로 진통효과를 보았다는 것과 비교하면 비교적 적은 량으로도 비강분무에서 효과를 얻을 수 있다는 것을 암시하고, 처음부터 400-500IU를 사용함으로써 즉각적이고 더 강력한 진통효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

alkaline phosphtase의 수치는 정상범위의 상한치인 160 혹은 그 이상의 검사치를 보여 여전히 골대사가 빠르게 진행되고 있는 것으로 추측되었다. Bone collagen의 주구조물인 type 1 collagen의 분해산물인 pyrilink-D[15]는 salmon calcitonin의 투여에도 계속 증가하여 골의 파괴가 계속되고 있다는 것으로 추정되나 실제 통계적으로 유의한 차이는 볼 수 없었다. 그러나 salmon calcitonin의 투여에 의하여 동통이 감소한다는 것은 이 약제가 파괴된 골 부분에 직접 작용하여 진통효과를 나타내는 것보다는 중추신경계에 작용하여 진통효과를 나타낸다는 것을 시사하였다.

결 론

저자들은 전이성골암에서 비강분무식 salmon calcitonin을 하루 200IU씩 사용하여 3주에 의의있는 진통효과를 볼 수 있었다. 이때의 진통효과는 이 약제가 중추신경계에 작용하여 나타나는 것으로 사료된다. 향후 처음부터 더 많은 용량을 사용한다면 단기간에 더 좋은 진통효과를 얻을 수 있을 것으로 사료되며 이에 대한 연구가 있어야 될 것이다.

REFERENCES

1) **Agnusdei D, Azria M, Angelini GP, Camporeale A, Gonnelli S and Gennari C** : Acute Metabolic and Analgesic Effect of Salmon Calcitonin Infusion in Patients with Metastatic Bone Disease.

Osteoporosis International, 3(Suppl 1);262, 1993.

2) **Braga PC, Dal Sasso M, Bernini A, Bartucci F, Pollo A and Carbone E** : Antinociceptive activity of salmon calcitonin:Electrophysiological correlates in a rat chronic pain model. *Neurosci Lett*, 151(1);85-88, 1993.
3) **Colado MI, Ormazabal MJ, Goicoechea C, Lopez F, Alfaro MJ and Martin MI** : Involvement of central serotonergic pathways in analgesia elicited by salmon calcitonin in the mouse. *Eur J Pharmacol*, 252(3);291-297, 1994.
4) **Garibol LM, Bolla I, Baroni MC, Delsignore R, Passeri M and Barberis F** : Long-term local tolerability to intranasally administered salmon calcitonin in post-menopausal osteoporosis. *Minerva Med*, 83(12);827-831, 1992.
5) **Gennari C, Agnusdei D, Gonelli S and Camporeale A** : Symptomatic treatment of osteoporosis - The pain model. *Rev Clin esp* 188(Suppl 1);60-62, 1991.
6) **Grauer A, Frank Raue K, Schroth J, Raue F and Ziegler R** : Neutralizing antibodies against calcitonin. The cause of a treatment failure in Paget's disease. *Dtsch Med Wochenschr*, 119(14); 507-510, 1994.
7) **Kovcin V, Jelic S, Babovic N and Tomasevic Z** : A pilot study to assess to efficacy of salmon calcitonin in the relief of neuropathic pain caused by extraskeletal metastases. *Support Care Cancer*, 2(1);71-73, 1994.
8) **Luboshitzky R and Bar Shalom R** : Calcitonin nasal spray for Paget's disease of the bone. Harefuah, 128(6);358-362, 399, 1995.
9) **Maeda Y, Yamada K, Hasegawa T, Kawamata Y, Uchida K, Iyo M, Fukui S and Nabeshima T** : Relationship between anti-aversive effects of salmon calcitonin and plasma levels of ACTH, beta-endorphin and prostaglandin E2 in mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 83(1);15-24, 1994.
10) **Martin MI, Colado MI and Alfaro MJ**:Calcitonin increase the inhibitory effect of opiods in guinea-pigileum. *Gen Pharmacol*, 22(1);73-75, 1991.
11) **Martin MI, Goicoechea C, Ormazabal MJ, Lopez F and Alfaro MJ** : Analgesic effect of two calcitonins and in vitro interaction with opioids. *Gen Pharmacol*, 26(3);641-647, 1995.
12) **Montagnani M, Gonnelli S, Francini G, Piolini M, and Gennari C** : Analgesic effect of salmon calcitonin nasal spray in bone pain. In:Mazzuoli GF;New Therapeutic Perspectives:*The Nasal Spray' Proceedings, International Symposium Calcitonin. Basle, Sandoz Ltd.* 126-133, 1989.
13) **Rifat SF, Kiningham RB and Peggs JF** : Calcitonin in the treatment of osteoporotic bone pain. *J Fam Pract*, 35(1);93-96, 1992.
14) **Schipper NG, Romeijn SG, Verhoef J and Merkus FH** : Hypocalcemic effect of salmon calcitonin following single and repeated nasal and intravenous administration in young rabbits. *Calcif Tissue Int*, 54(1);50-55, 1994.
15) **Wada S, Katayama Y, Yasutomo Y, Kugai N and Nagata N** : Changes of bone metabolic markers in patients with bone metastases;Clinical significance in assessing bone response to chemotherapy. *Intern Med*, 32(8) 511-618, 1993.