

흉곽내 악성종양환자에서 Cisplatin 투여시 5-hydroxyindoleacetic Acid (5-HIAA)의 변화†

연세대학교 의과대학 내과학교실¹⁾, 폐질환연구소²⁾

양동규^{1, 2)}, 장윤수¹⁾, 김영삼¹⁾, 이준구¹⁾, 박재민¹⁾, 안강현¹⁾,
김세규^{1, 2)}, 정현철¹⁾, 장 준^{1, 2)}, 안철민^{1, 2)}, 김성규^{1, 2)}, 이원영^{1, 2)}

= Abstract =

Urinary 5-hydroxyindoleacetic Acid(5-HIAA) Excretion Before and During Cisplatin Chemotherapy in Patients with Intrathoracic Malignancy

Dong Gyoo Yang, M.D.,^{1, 2)} Yoon Soo Chang, M.D.,¹⁾ Young Sam Kim, M.D.¹⁾
Jun Gu Lee, M.D.,¹⁾ Kang Hyun Ahn, M.D.,¹⁾ Jae Min Park, M.D.¹⁾
Se Kyu Kim, M.D.,^{1, 2)} Hyun Cheol Chung, M.D.,¹⁾ Joon Chang, M.D.^{1, 2)}
Chul Min Ahn, M.D.,^{1, 2)} Sung Kyu Kim, M.D.,^{1, 2)} Won Young Lee, M.D.^{1, 2)}

Department of Internal Medicine, Institute of Chest Diseases, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Nausea and vomiting associated with chemotherapy are common side effects which remain difficult to control. Acute phase nausea and vomiting (0-24 hours after induction of chemotherapy) parallels plasma serotonin release, which explains the effectiveness of 5-HT₃ receptor antagonists. Serotonin released from gastrointestinal enterochromaffin cells may mediate chemotherapy-induced emesis. In this study, we analyzed urinary excretion of 5-HIAA, the main metabolite of serotonin.

Methods : Eight men and four women were studied in their cisplatin chemotherapy cycle. Urinary 5-hydroxyindoleacetic acid (HIAA) levels were determined before and during a 24-hour period under ondansetron prophylaxis.

Results : Urinary 5-HIAA excretion for a 24-hour period was increased in all patients after induction of cisplatin (P=0.002).

Conclusion : Cisplatin chemotherapy is associated with serotonin release in the acute phase. Our finding may provide evidence for a relationship between emesis and serotonin following cisplatin chemotherapy. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 46 : 811-816)

Key words : Nausea and vomiting, Serotonin, Urinary 5-HIAA, Cisplatin chemotherapy

†본 연구는 1997년도 연세대학교 신입교원 학술연구비 보조에 의해 이루어진 것임.

서 론

Cisplatin은 여러 고형 암종(고환암, 난소암, 방광암, 두경부암 등)의 치료에 좋은 효과를 보이나 다른 항암제에 비하여 심한 오심과 구토를 유발한다^{1,2)}. 항암제에 의한 오심과 구토는 병 자체와는 무관하게 불쾌감, 탈수, 전해질 불균형 및 영양실조 등을 일으키고 30%의 환자에서 항암제 치료를 중단하게 하는 원인이 되며¹⁾, 항암제를 투여받는 환자의 25%에서 약물 투여전 오심과 구토(anticipatory nausea and emesis)를 일으킨다³⁾. 이는 치료율을 낮출 뿐만 아니라 생명의 질(quality of life)을 저하시키는 요인이 된다. 그럼에도 항암제나 방사선에 의한 구토의 기전이 명확히 밝혀져 있지 않은 채⁴⁻⁷⁾, 임상적으로 항도파민제, 항콜린제, 당질 코르티코이드 및 항히스타민제 등이 경험적으로 사용되어 왔다. 최근 5-hydroxytryptamine(5-HT₃)수용체 길항제가 동물실험에서 cisplatin 유발 구토를 감소시키며^{8,9)} 임상실험에서도 효과가 있음이 밝혀졌고^{6,10-12)}, 국내에서도 5-HT₃수용체의 선택적 길항제인 ondansetron (GR38032F)이 항구토제로써 효과가 있음이 보고되었다¹³⁻¹⁵⁾.

이에 본 저자 등은 cisplatin을 투여 받는 환자에서 투여 전 24시간 및 투여 시작 후 24시간 동안 채집한 요에서 serotonin의 주 대사산물인 5-HIAA를 측정하여 이들의 상관관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1997년 6월부터 1998년 5월까지 세브란스병원에 입원하여 체표면적당 최소 50 mg/m²의 cisplatin을 2시간동안 투여받기로 예정된 환자들을 대상으로 하였다. 대상환자의 선정기준은 1) 18세 이상의 남녀환자로 병리조직학적으로 흉곽내 악성종양으로 진단되고 2) 이전에 항암제 투여를 받은 적이 없거나, 최소 1개월 이전에 약물치료를 받고 이후 오심과 구토가 없으며 3) ECOG 기준 수행능력이 2이하이고 4) 여명이 2개월 이상인 환자로 환자나 보호자가 본 연구에

참가하기로 동의한 환자를 대상으로 하였다. 제외 기준은 1) 증대한 간 혹은 신장 기능의 이상이 있거나 (간기능 및 혈청 크레아티닌이 정상치의 2배 이상) 2) 항암제 투여전 1주 이내에 오심 및 구토가 있거나 3) 활동성 소화성 궤양 4) 아급성 폐색이나 구토를 유발할 수 있는 위장관의 질환이 있거나 5) NYHA 분류상 3등급 이상의 울혈성 심부전이나 조절이 안되는 심혈관계 질환이나 6) 체노기간중 방사선 요법을 병용하거나 치료전 48시간 이내에 방사선 치료를 받은 환자 등으로 하였다. 대상환자는 약제 투여 전날 및 투여 중에는 serotonin을 증가시킬 수 있는 식품(예, 바나나, 땅콩 등)의 섭취는 금하였다.

환자의 구토(vomiting) 및 오심(nausea)에 대한 판정은 증상의 유무와 횟수에 따라 구토 없음, 1-2회, 3-5회, 6회 이상의 구토로 나누어 각각 완전(complete), 주요(major), 부분(minor), 실패(failure)로 분류하였으며 5분 이내의 구역(retching)은 한번의 구토로 하였고 오심은 무증상(none), 일상생활에 전혀 지장이 없는 경증(mild), 일상생활에 방해 주는 중등도(moderate), 일상생활을 수행할 수 없는 중증(severe)의 4단계로 구분하였다.

요중 5-HIAA의 배설에 영향을 미치지 않는 ondansetron을¹⁶⁾ cisplatin 투여 30분전과 투여 시작 후 8시간 간격으로 3회 각각 8 mg을 투여하였으며, cisplatin 투여전 적절한 수액, 전해질 및 이뇨제를 공급하였다. Cisplatin 투여전·후의 24시간 동안 수집한 소변은 검사를 시행하기 전까지 -40°C에 바로 냉동보관하였다. 요중 5-HIAA를 high performance liquid chromatography with electrochemical detection으로, creatinine은 alkaline picrate method로 측정하였다. 24시간 요중 5-HIAA치는 수분 공급에 의한 차이를 24시간 요중 creatinine치로 보정하였다. Cisplatin 투여전·후의 24시간 요중 5-HIAA는 Wilcoxon signed ranks test를 이용하여 검증하였으며 cisplatin 투여량에 따른 요중 5-HIAA양은 Pearson 상관분석을, 요중 5-HIAA양에 따른 오심과 구토는 Spearman 상관분석을 하

Table 1. Patients characteristics

| | |
|---|-----------|
| No. of Patients | 12 |
| Median(Range) | 59(35-78) |
| Male : Female | 8 : 4 |
| Primary tumor | |
| Lung cancer | 11 |
| Squamous cell carcinoma | 7 |
| Adenocarcinoma | 4 |
| Thymic cancer | 1 |
| Median cisplatin dose(mg/m ²) | 92.5 |
| (range) | (50-100) |

였다.

결 과

대상환자는 총 12명으로 남녀비는 8(66.7%) : 4(33.3%)이었고 연령의 중앙치는 59세(35~78)이었으며 병의 종류로는 폐암 11예(편평상피암 7예, 선암 4예), 흉선암종 1예이었다(Table 1). Cisplatin 투여 전의 24시간 요중 5-HIAA는 2.49 ± 1.38 mg/gm creatinine 이었고 투여 후에는 6.02 ± 4.04 mg/gm creatinine로 모든 예에서 증가하였으며($P=0.002$)(Fig. 1), cisplatin 투여량에 따른 요중 5-HIAA 양의 상관계수는 0.388($P=0.213$), 요중 5-HIAA 양과 오심 및 구토의 상관계수는 각각 -0.131 ($P=0.685$), 0.308 ($P=0.329$)이었다.

고 찰

Cisplatin과 연관된 부작용은 여러 장기에 걸쳐 다양하나 다른 항암제에 비하여 심한 오심과 구토를 유발한다^{1,17)}. 오심과 구토는 cisplatin을 체표면적당 50 mg/m^2 이상 투여시 투여 1.5-5.3시간 이후부터 나타나서 4-8시간동안 지속되며¹⁸⁾ 식욕부진과 오심은 일주일까지도 지속될 수 있고 간혹 설사 등이 나타날 수 있다¹⁹⁾. 이 외에도 신독성, 골수억압, 이독성, 말초신

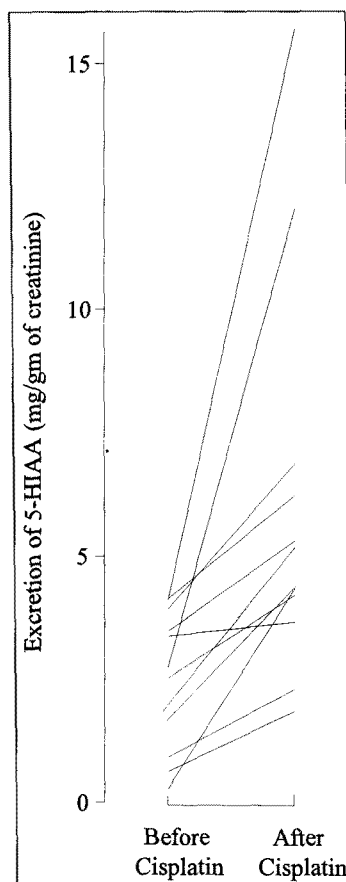


Fig. 1. Increased urinary excretion of 5-HIAA in all patients(n=12) with intrathoracic malignancy were treated with cisplatin.

경염, 저마그네슘혈증, 일시적 간기능 장애 등이 올 수 있다²⁰⁾. 오심과 구토는 병 자체와 무관하게 장 내용물의 지속적인 손실을 가져와 탈수, 전해질 불균형과 영양실조 등을 일으키고 항암제 치료를 중단케 하는 원인이 됨으로 구토 및 오심의 조절이 항암제 치료에 있어 매우 중요한 인자의 하나이다. 오심과 구토는 1) 항암제의 구토 유발능, 2) 투여 용량, 3) 투여 방법, 4) 환자의 특성(예 : 젊을수록, 여성에서 더 심함)에 따라 차이를 보인다²¹⁾.

항암제 유발 급성 오심 및 구토에 있어 serotonin의 역할에 대한 Cubeddu 등의 실험에서^{16, 22)}

cisplatin 투여로 장내 장크롬친화성 세포에서 serotonin의 세포외유출(exocytosis)로 이의 유리가 증가되어 5-HT₃ 수용체를 탈분극화시키고 이는 수입신경(afferent nerve)을 따라 미주신경과 대내장신경(greater splanchnic nerve)을 경유, 구토중추의 화학수용체 방어쇠영역(chemoreceptor trigger zone)을 자극하여 오심과 구토를 일으키며 이의 대사산물인 5-HIAA의 혈장 및 요중 농도 또한 증가하고 구토가 심한 동안 이는 더욱 현저히 증가함을 보인다. 또한 흰담비(ferret)에서 양측 복부 미주신경의 절제 및 대내장 신경 절제후에 cisplatin 유발 구토가 소실되는 것을 볼 수 있다²³⁾. Cisplatin 이외에도 nitrogen mustard 및 dacarbazine이 cisplatin 투여후 요중 5-HIAA가 증가하며 5-HT₃ receptor 길항제가 매우 효과적임을 보아 이 또한 serotonin이 이들 약제의 오심과 구토에 연관성이 있음을 알 수 있다¹⁸⁾.

본 연구에서 5-HIAA양과 오심 및 구토가 유의한 상관성을 보이지는 않았으나 cisplatin 투여후 serotonin의 주 대사산물인 5-HIAA가 다른 연구에서와 마찬가지로^{16, 22)} 유의하게 현저히 증가하였으며 이는 serotonin이 cisplatin과 이의 투여에 따른 급성 오심 및 구토의 기전과 연관성이 있음을 나타낸다. Cisplatin의 체표 면적당 투여량과 creatinine으로 보정한 5-HIAA의 요중 배설량은 뚜렷한 양적 선형관계를 보였으나 요중 5-HIAA양과 오심 및 구토의 상관성이 유의하지 않은 것은 ondansetron의 투여로 인한 오심·구토 반응의 변화가 가장 큰 요인일 것이며 이외에도 연구 예의 수가 적음, cisplatin에 대한 오심·구토 반응의 개체간 차이, ondansetron에 대한 항구토 효과의 개체간 차이 등이 원인일 수 있다.

구토에 의하여 serotonin의 유리가 증가할 가능성은 1) cisplatin 투여시 오심 및 구토가 심한 위약 투여 군이나 오심 및 구토가 적거나 거의 없는 ondansetron 투여 군 모두에서 요중 5-HIAA가 유의하게 증가하며¹⁶⁾ 2) cisplatin 투여시 항구토제의 투여와 무관하게 심한 구토를 경험한 환자나 그렇지 않은 환자 모두에서 요중 5-HIAA가 유사하게 증가

함을 보이고^{24, 25)} 3) cyclophosphamide 투여 환자에서 오심 및 구토는 장크롬친화성 세포에서 유리되는 serotonin의 증가와 연관성이 없으며¹⁸⁾ 4) 임신유발 오심 및 구토 또한 5-HIAA의 증가가 없는 점¹⁸⁾ 등으로 보아 없을 것으로 생각된다.

5-HIAA의 요중 배설량과 cisplatin 유발 오심 및 구토(급성기 및 지연기 모두 포함하여)의 상관관계를 알기 위해서는 항구토제의 투여 없이 요 채집을 보다 작은 시간 단위로 나누어 평가가 이루어져야 할 것이다.

결론

1997년 6월부터 1998년 5월까지 세브란스병원에 입원하여 cisplatin을 투여받은 12명의 흉곽내 악성종양 환자를 대상으로 24시간 요 5-HIAA를 측정하여 cisplatin 투여전 2.49 ± 1.38 mg/gm creatinine, 투여후 6.02 ± 4.04 mg/gm creatinine로 배설량이 증가하였다($P=0.002$). 이는 cisplatin 유발 급성 오심 및 구토의 원인 물질이 serotonin일 가능성을 시사한다.

참고 문헌

1. Lindley CM, Bernard S, Fields SM : Incidence and duration of chemotherapy-induced nausea and vomiting in the outpatient oncology population. *J Clin Oncol* 7 : 1142, 1989
2. Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, Squillante AE, Kelsen DP, Braun DW Jr, Bordin LA, Braun TJ, Young CW : Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide : randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 305 : 905, 1981
3. Morrow GR, Rosenthal SN : Models, mechanisms

- and management of anticipatory nausea and emesis. *Oncology* 53(S1) : 4, 1996
4. Borison HL, McCarthy LE : Neuropharmacology of chemotherapy-induced emesis. *Drugs* 25(S1) : 8, 1983
 5. Fozard JR : 5-HT₃ receptors and cytotoxic drug-induced vomiting. *Trends Pharmacol Sci* 8 : 44, 1987.
 6. Andrews PLR, Rapeport WG, Sanger GJ : Neuropharmacology of emesis induced by anti-cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci* 9 : 334, 1988
 7. Carl PL, Cubeddu LX, Rezvani AH, Lindley C, Myers RD : Do humoral factors mediate cancer chemotherapy-induced emesis? *Drug Metab Rev* 21 : 187, 1989
 8. Miner WD, Sanger GJ : Inhibition of cisplatin-induced vomiting by selective 5-hydroxytryptamine M-receptor antagonism. *Br J Pharmacol* 88 : 497, 1986
 9. Costall B, Domeney AM, Naylor RJ, Tattersall FD. 5-Hydroxytryptamine M-receptor antagonism to prevent cisplatin-induced emesis. *Neuropharmacology* 25 : 959, 1986
 10. Leibundgut U, Lancranjan I : First results with ICS 205-930(5-HT₃ antagonist) in prevention of chemotherapy-induced emesis. *Lancet* 1 : 1198, 1987
 11. Green JA, Watkin SW, Hammond P. GR38032F in the control of ifosfamide induced nausea and vomiting. *Br J cancer* 56 : 899, 1987
 12. Fozard JR. 5-HT₃ receptors and cytotoxic drug-induced vomiting. *Trends Pharmacol Sci* 8 : 44, 1987
 13. 노재경, 유내춘, 최진혁, 정현철, 임호영, 고은희, 김주향, 김병수 : 진행암 환자에서의 cisplatin 병용 화학요법시 ondansetron(GR 38032F)의 오심, 구토 조절효과. *대한암학회지* 23 : 814, 1991
 14. 백승호, 차미경, 조용욱, 오도연, 김선주 : Cisplatin 병합 화학요법시 급성 진토효과에 대한 Ondansetron과 Metoclopramide, Dexamethasone, Lorazepam 병용요법의 비교. *대한 암학회지* 24 : 759, 1992
 15. 신상원, 최경목, 연종은, 박상면, 최철원, 김준석 : 악성종양 환자에서 Cisplatin 병용 화학요법시 Ondansetron의 오심 및 구토 억제 효과. *대한암학회지* 25 : 299, 1993
 16. Cubeddu LX, Hoffmann IS, Fuenmayor NT, Finn AL : Efficacy of ondansetron (GR 38032F) and the role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 322 : 810, 1991
 17. Laszlo J, Lucas VS Jr. Emesis as a critical problem in chemotherapy. *N Engl J Med* 305 : 948, 1981
 18. Cubeddu LX : Serotonin mechanism in chemotherapy-induced emesis in cancer patients. *Oncology* 53(S1) : 18, 1996
 19. Khan A, Hill JM, Grater W, Loeb E, MacLellan A, Hill N : Atopic hypersensitivity to cis-dichlorodiammineplatinum(NSC-119875). *Cancer Res* 35 : 2766, 1975
 20. Von Hoff DD, Schilsky R, Reichert CM, Reddick RL, Rozenzweig M, Young RC, Muggia FM : Toxic effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man. *Cancer Treat Rep* 63 : 1527, 1979
 21. Grunberg SM, Hesketh PJ : Control of chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med* 329 : 1790, 1993
 22. Cubeddu LX, O'Connor DT, Parmer RJ : Plasma Chromogranin A : A Marker of Serotonin Release and of Emesis Associated With Cisplatin Chemotherapy. *J Clin Oncol* 13 : 681, 1995
 23. Hawthorn J, Ostler KJ, Andrews PL : The role

- of the abdominal visceral innervation and 5-hydroxytryptamine M-receptors in vomiting induced by the cytotoxic drugs cyclophosphamide and cis-platin in the ferret. *Q J Exp Physiol* 73 : 7, 1988
24. Cubeddu LX, Hoffmann IS : Participation of serotonin on early and delayed emesis induced by initial and subsequent cycles of cisplatin-based chemotherapy : Effects of dexamethasone and metoclopramide. *J Clin Pharmacol* 33 : 691, 1993
25. Cubeddu LX, Hoffmann IS : Mechanisms of the emetic response to chemotherapy and of the antiemetic action of 5-HT₃-receptor antagonists : Clinical studies ; In Vanhoutte PM, Saxena PR, Paoletti R, Brunello N, Jackson AS (Ed.) *Cell biology to pharmacology and therapeutics*. p171, London, Kluwer, 1994