

방사선 치료 중인 두경부 종양 환자를 대상으로 메게이스 내복 현탁액 경구투여 후 유효성 및 안전성에 관한 다기관, 공개, 관측연구

연세대학교 의과대학 이비인후과학교실,¹⁾ 가톨릭대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실,²⁾
인하대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실,³⁾
울산대학교 의과대학 서울아산병원 이비인후과학교실,⁴⁾
한림대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실,⁵⁾
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 이비인후-두경부외과학교실,⁶⁾
연세대학교 원주의과대학 이비인후-두경부외과학교실,⁷⁾ 고신대학교 의과대학 복음병원 이비인후과학교실,⁸⁾
한양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실,⁹⁾ 고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실,¹⁰⁾
이화여자대학교 의과대학 이비인후과학교실,¹¹⁾ 단국대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실,¹²⁾
전북대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실¹³⁾

김세헌¹⁾ · 김민식²⁾ · 김영모³⁾ · 김현수¹⁾ · 남순열⁴⁾ · 노영수⁵⁾ · 박영학²⁾
백정환⁶⁾ · 봉정표⁷⁾ · 이강대⁸⁾ · 이용섭⁹⁾ · 정광운¹⁰⁾ · 정성민¹¹⁾
정필상¹²⁾ · 주영훈²⁾ · 주형로⁵⁾ · 최은창¹⁾ · 태 경⁹⁾ · 홍기환¹³⁾

= Abstract =

Multicenter, Open-Labelled, Observational Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Oral Administration of Megace Suspension in Patients with Head and Neck Cancer During Radiotherapy

Se-Heon Kim, M.D.,¹⁾ Min Sik Kim, M.D.,²⁾ Young Mo Kim, M.D.,³⁾
Hyun Su Kim, M.D.,¹⁾ Soon Yuhl Nam, M.D.,⁴⁾ Young Soo Rho, M.D.,⁵⁾
Young Hak Park, M.D.,²⁾ Chung Hwan Baek, M.D.,⁶⁾ Jung Pyo Bong, M.D.,⁷⁾
Kang Dae Lee, M.D.,⁸⁾ Yong Seop Lee, M.D.,⁹⁾ Kwang Yoon Jung, M.D.,¹⁰⁾
Sung Min Chung, M.D.,¹¹⁾ Phil Sang Chung, M.D.,¹²⁾ Young Hoon Joo, M.D.,²⁾
Hyung Ro Chu, M.D.,⁵⁾ Eun Chang Choi, M.D.,¹⁾
Kyung Tac, M.D.,⁹⁾ Ki Hwan Hong, M.D.¹³⁾

Department of Otorhinolaryngology,¹⁾ Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,²⁾ The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery,³⁾ Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

Department of Otolaryngology,⁴⁾ Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery,⁵⁾ Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

*Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery,⁶⁾ Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University
School of Medicine, Seoul, Korea*

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,⁷⁾ Yonsei University, Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Department of Otolaryngology,⁸⁾ College of Medicine, Kosin University, Gospel Hospital, Busan, Korea

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,⁹⁾ College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery,¹⁰⁾ Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Otolaryngology,¹¹⁾ School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,¹²⁾ Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,¹³⁾ School of Medicine, Chonbuk National University, Jeonju, Korea

교신저자 : 김민식, 137-040 서울 서초구 반포동 505 가톨릭대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

전화 : (02) 590-2762 · 전송 : (02) 590-1354 E-mail : entkms@catholic.ac.kr

Background and Purpose : Nausea, vomiting and weight loss are common problems that are encountered in the course of cancer patient treatment who are receiving radiotherapy. In this study, we are aiming to analyze the effect of megestrol acetate on quality of life of head and neck cancer patients receiving radiotherapy, resulting from improvement of weight loss, appetite and nutritional status via multicenter, open-labeled, observational clinical trial.

Material and Methods : A total of 270 patients from 10 medical institutes who are receiving radiotherapy or who have completed radiotherapy within 3 months, between February 2007 and February 2008, were selected as candidates for the study. Megestrol acetate suspension (megace) was given to the subjects once a week for 4 weeks with the amount of 20ml (megestrol 800mg). Measurement of weight and questionnaire surveys were carried out three times: at the start of the study, 4 weeks after the start of the medication, and 4 weeks after the end of the medication, respectively.

Results : The group who has received megace had a total number of 199, and control group was 70. The group who have received megace showed mean weight loss of 1kg in 8 weeks, compared with the weight loss of 5.5kg in control group, which showed that the medication was effective in reducing the amount of weight loss ($P=0.027$). The group who received megace had a tendency to report a reduced rate of decrease in the score of appetite, nausea and vomiting, and QOL score, but it did not have statistical significance ($P>0.05$).

Conclusion : Megestrol acetate have reduced the degree of weight loss significantly, and it has a tendency to reduce the rate of decrease in appetite, aggravation of nausea and vomiting, and quality of life.

KEY WORDS : Megestrol acetate · Head and neck cancer · Radiotherapy · Weight loss · Anorexia.

서 론

항암화학요법과 방사선 요법은 다수의 암환자들에 있어서 확연한 식욕 억제를 유발할 수 있다. 식욕부진은 음식물 섭취의 감소와 그에 따른 체중 감소를 유도하며, 이로 인한 영양 부족은 종양 치료의 성적을 저하시킬 가능성이 있다. 이러한 이유로, 항암치료 중에 식욕을 촉진하고 음식물 섭취를 증진하면서 체중을 유지할 돕는 제제들이 낮아진 영양 상태를 되돌려 놓는데 도움을 줄 수 있다고 생각 한다¹⁾²⁾.

체중 증가를 촉진시키는 Progestational agent 인 megestrol acetate (megace)는 치료 중에 환자들의 식욕과 체중을 유지시키는데 사용되어왔다. Megace는 경구용 개발된 steroid progesterone의 합성 이성체로써 전이성 유방암 환자에게 치료제로 사용되다가 체중 증가를 촉진하는 부작용이 있는 것으로 드러났다. 그 이후 AIDS 환자들의 악액질을 치료하는데 사용 되었다. Megace의 식욕 촉진과 이로 인한 체중 증가에 대한 추정되는 작용기전은 다음과 같다. 악액질은 TNF- α 와 IL-1를 포함한 사이토카인의 수치 증가와 관련되어 있다고 생각된다. megestrol acetate는 proinflammatory cytokines을 감소시키는 역할을 한다. 많은 연구들이 Megace가 체중을 증가 또는 유지시키고 식욕을 증가시키는 역할을 하고 있다는 것을 보고하였다²⁾³⁾⁸⁾.

저자 등은 본 임상 연구를 통해 두경부암으로 인하여 방사선치료를 받는 환자들을 대상으로 megace 복용이 환자의 식욕, 체중, 오심, 구토 및 삶의 질 등에 미치는 영향에

대하여 다기관, 공개, 관측연구를 통해 분석하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

본 임상연구는 다기관, 공개, 관측연구로 2007년 2월부터 2008년 2월까지 10개 의료기관(신촌세브란스, 강남성모, 강동성심, 고신대, 여의도 성모, 서울아산, 고대 안암, 전북대, 이대 목동, 강남 성심 병원)에서 치료받은 두경부 종양 환자중 방사선 치료 중인 총 270명을 대상으로 연구하였다. 환자들은 무작위적으로 megace 투여군(실험군 : 200명)과 megestrol acetate 투여군(대조군 : 70명)으로 나뉘었다.

18세 이상의 성인으로 임상시험에 대해 서면동의한 환자를 대상으로, 비인두암, 하인두암, 구인두암, 구강암, 성문상부암, 성문암 등 갑상선암을 제외한 이비인후과 두경부 영역의 모든 종양을 대상으로 하였으며, 방사선 치료 중인 환자를 대상으로 하였다. 초발인 경우와 재발인 경우를 모두 포함하였으며, 이전에 수술 경험이 있는 경우와 수술 경험이 없는 경우를 모두 포함하였다. 단, Megace 성분에 대한 과민반응 또는 임상적으로 유의한 과민반응의 병력자, 경구섭취가 불가능한 환자, 복수가 있는 환자, 임상시험 참여 1개월 이내 또는 앞으로 스테로이드(단, 화학요법에 의한 구토 억제를 위해 사용되는 dexamethasone의 단기간 투여는 허용) 또는 식욕촉진제 치료가 계획된 환자(단, 흡입제, 연고제, 점안제는 허용함), 물리적인 장관폐색, 흡수불량 또는 난치의 구토증상(≥ 5 회/week)을 보이는 환자, 혈전색전증의 과거력

이 있는 환자, 인슐린 투여가 필요한 당뇨병 환자, 임신부, 수유부 또는 불임수술을 받지 않았거나, 효과적인 피임의 의지가 없는 가임기 여성, 조절되지 않는 고혈압 또는 울혈성 심부전 환자, 알코올 중독 또는 약물 남용 환자로 판단되는 환자, 기타 사유로 인하여 시험자가 임상시험 참여에 부적합하다고 판단한 자는 연구에서 제외 하였다²⁷⁾.

2. 방법

본 임상연구에서 실험군은 megace 현탁액을 하루 20ml (megestrol 800mg)을 1일 1회 4주 복용하였으며, 이후 4주 동안은 약제 복용 없이 관찰하였다. 대조군은 약제 복용 없이 총 8주 관찰 하였다.

체중 측정 및 설문평가는 megace 투여직전, 4주 투여 종료 직후, 약물투여 종료일로부터 4주후, 3번 시행하였다. 유효성을 평가하는 주 평가지표는 “식욕 개선율”과 체중 변화량”으로써, 식욕 개선율은 투약 종료시점의 식욕 분류법에 의해 Grade를 0~4로 평가하여 기저치(투약전)의 Grade보다 개선된 경우를 “유효”라고 판정하여 유효율을 구하고, 체중 변화량은 투여 전후에 대하여 요인 분석을 실시한다. 인구학적 정보, 암의 종류, 항암 병력, megace 현탁액의 투여량, 투여기간 등의 항목에 대하여 요인 분석하였다.

부평가지표로서 “오심-구토 개선도”와 “Q.O.L(quality of life)”은 투여전 대비 투여후의 개선도 및 scale 변화량을 평가하고 이에 대한 요인을 분석하였다(QOL표 참조).

3. 통계 분석

체중은 및 체중변화량(kg)은(평균±표준편차)로 나타내었다. 두 집단의 체중이 정규분포에 유사한 형태로 분포하여, 두 집단의 체중변화량 비교에는 “Paired T-test”를 사용하였다.

식욕점수 및 오심-구토 증상 점수는 연구시작과 약제투여 4주후 사이, 약제투여 4주후와 약제투여 종료 4주후 사이에 점수 변화량을 구하고, 두 집단간에 유의한 차이를 보이는지 “카이 제곱 검정”을 사용하여 평가하였다.

마지막으로 QOL(quality of life) 개선 효과 분석을 위해 QOL설문의 문항당 점수의 총점을 구하였으며, 약제투여시기, 약제투여 4주후, 약제투여종료 4주후의 3시점 사이에 점수 변화량을 구하였다. 그리고, 두 집단간의 점수 변화에 차이가 있는지 “Paired T-test”를 사용하여 확인하였다.

결 과

10개 의료기관의 279명의 두경부암 환자들이 연구의 초기에 포함 되었으나, 추적관찰이 중단되거나, 방사선 치료가 중단된 9명이 연구에서 제외 되어, 최종적으로 실험군 200명과 대조군 70명을 연구에 포함하였다.

연구시작 시점에서 평균 QOL 점수가 대조군이 megace

투여군 보다 평균 6점 높은 분포를 보였으나, 다른 측정 변수의 값들은 두 그룹 사이에 통계학 적으로 유의한 차이가 없었다. 연구 시작 시점에서 대조군의 평균체중은(63.8±8.1kg)이었고, megace 투여군의 평균체중은(60.6±9.9kg)이었다. 평균 식욕 점수는 대조군이(1.27±0.64)이었고, megace 투여군이(1.36±0.76)이었으며, 평균 오심 점수와 구토 점수는 대조군이(1.86±0.91/1.80±0.91)이었고, megace 투여군이(1.55±0.72/1.51±0.71)이었다. 마지막으로 평균 QOL 점수는 대조군이(40.3±4.2)이었고, megace 투여군이(32.8±4.9)이었다.

1. 체중 변화

대조군의 체중과 megace 투여군의 초기 체중은 정규분포를 보이며, Paired T-test를 이용해 체중 변화량이 두 group 사이에 유의한 차이를 보이는지 검증하였다.

Megace 투여 또는 비 투여 4주후 두 군에서 각각 체중을 측정하였으며, 이때 대조군에서는 초기에 측정된 체중으로부터 평균 체중 감소가(3.61±5.68kg)인 반면, megace 투여군의 평균체중 감소는(0.71±3.12kg)으로, megace 투여군은 대조군에 비해 체중 감소 정도가 낮았다(P=0.046).

Megace 투여 종료 4주후 두 군에서 다시 각각 체중을 측정하였으며, megace 투여 종료 시점으로 부터 4주 지난 측정시점까지의 체중 변화를 평가하였다. 이때 대조군에서는 평균 체중 감소가(1.88±5.04)인 반면, megace 투여군의 평균체중 감소는(0.36±2.36kg)으로, 역시 megace 투여군이 대조군에 비해 체중 감소 정도가 낮았다(P=0.036).

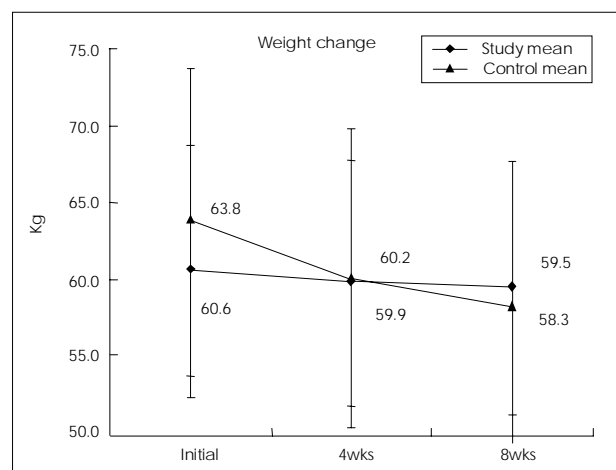


Fig. 1. Weight change of two group for 8 weeks. The mean weight of control group is 63.8±8.2kg, 60.2±8.0kg, 58.3±8.2kg at three point(Initial, 4 weeks after medication start, 4 weeks after medication end). The mean weight of study group is 60.6±9.9kg, 59.9±9.6kg, 59.5±9.5kg. The weight change of two period(4 weeks for medication, 4 weeks for no medication and observation) is -3.61±5.68 kg, -1.88±5.04kg in control group and the other is -0.71±3.12kg, -0.36±2.36kg in study group. The weight change of study group is less than that of control group (P=0.083).

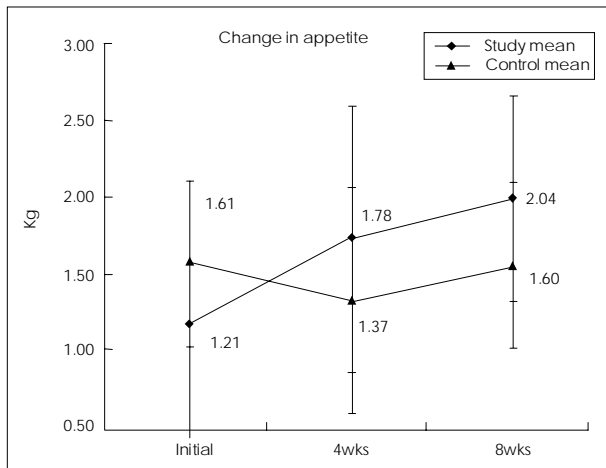


Fig. 2. Change in appetite score of two group for 8 weeks. In control group, mean appetite score is 1.61 ± 0.55 , 1.37 ± 0.75 , 1.60 ± 0.55 . The mean score decreases in first 4 weeks, but is increases in next 4 weeks. In study group, mean appetite score is 1.21 ± 0.94 , 1.78 ± 0.88 , 2.04 ± 0.68 . The mean score increases for 8 weeks. Finally appetite scores of study group increase by 0.84 ± 1.04 (mean), but appetite scores of control group decrease by 0.01 ± 0.77 ($P=0.035$).

8주의 전체 관찰기간 동안 평균 체중 감소량은 대조군이 ($5.49 \pm 1.96\text{kg}$)이고, megace 투여군이 ($1.07 \pm 3.90\text{kg}$)으로 megace 투여군의 체중 감소 정도가 유의하게 낮았다 ($P=0.027$).

한편, megace를 투여하는 4주간 체중감소량에 비해 megace 투여 종료 후 4주 관찰기간 동안의 체중감소량이 적은 경향을 보였으나, 두 기간 사이에 통계학적 유의한 차이는 보이지 않았다($P=0.083$) (Fig. 1).

2. 식욕변화

Megace 투여 4주후 평균 식욕 점수의 변화는 대조군이 (-0.24 ± 0.94) megace 투여군이 (0.57 ± 1.03)로 대조군은 식욕이 감소하였으나, 실험군은 식욕이 증가하여 두 군간에 유의한 차이를 보였다($P=0.047$). Mecace투여 종료로 부터 4주간 측정된 식욕 점수의 변화는 대조군이 (0.23 ± 0.76) megace 투여군이 (0.27 ± 0.82)로 유의한 차이는 없었다($P=0.672$). 그러나, 8주 전체기간을 통해 볼 때 식욕점수의 변화는 대조군이 (-0.01 ± 0.77)로 감소하였고, megace 투여군이 (0.84 ± 1.04)로 증가하여 유의한 차이를 보였다($P=0.035$) (Fig. 2).

3. 오심 및 구토

Megace 투여 4주후 평균 오심-구토 점수의 변화는 대조군이 (-0.37 ± 1.35) megace 투여군이 (-0.20 ± 1.02)로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.433$). Mecace투여 종료로 부터 4주간 측정된 오심-구토 점수의 변화와 전체 연구기간 중 오심-구토 점수변화 모두 대조군과 mecace 투여군 사이에 각각 통계학적으로 유의한 차이를

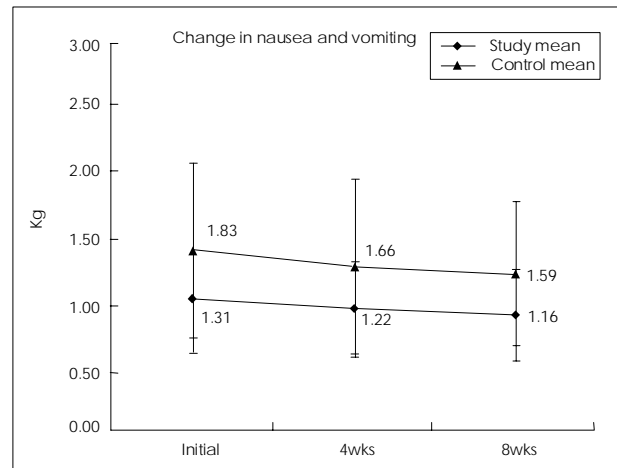


Fig. 3. Change in nausea and vomiting score of two group for 8 weeks. Mean score of nausea and vomiting in control group is higher than that in study group (control : 1.83 ± 0.91 , study : 1.31 ± 0.56). There is no difference in change rate of score of nausea and vomiting for 8 weeks between control group and study group.

보이지 않았다($P=0.372$, control= -0.16 ± 1.18 , study= -0.12 ± 0.96 ; $P=0.356$, control= -0.50 ± 1.29 , study= -0.32 ± 1.06) (Fig. 3).

4. 삶의 질 변화

Megace 투여 4주후 평균 QOL 점수의 변화는 대조군이 (-1.34 ± 5.65) megace 투여군이 (-1.87 ± 4.77)로 통계학적으로는 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.287$). Mecace투여 종료로 부터 4주간 측정된 QOL 점수의 변화와 전체 연구기간 중 QOL 점수의 변화 모두 대조군과 mecace 투여군 사이에 각각 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.108$, control= -2.07 ± 4.36 , study= -0.91 ± 4.55 ; $P=0.092$, control= -3.41 ± 5.18 , study= -2.78 ± 5.67) (Fig. 4).

고 찰

방사선 치료를 받는 두경부암 환자들은 여러 가지 원인과 기전에 의해 마이너스 에너지 밸런스를 가지게 된다. 방사선 치료의 일반적인 부작용인 오심, 구토와 방사선 치료에 의한 구강내 및 상부 소화기관내 점막의 염증 및 궤양으로 인해 치료 기간 중 환자는 더 적은 양의 음식을 섭취하게 된다. 한편, 종양으로부터 생산되는 사이토카(cytokine)은 전신에 걸쳐 염증반응과 호르몬 불균형을 유도하며, 이는 종양에서 생성된 부산물(tumoral product)과 함께 체내의 전반적인 대사작용(catabolism : higher lipolysis, loss of muscle protein)을 촉진하게 된다. 결과적으로 환자들은 적절한 조치를 해주지 않을 경우 지속적인 체중 감소 끝에 악액질에 빠져 생명의 위협을 받는 상황에 까지 이를 수 있게 된다¹⁾²⁾.

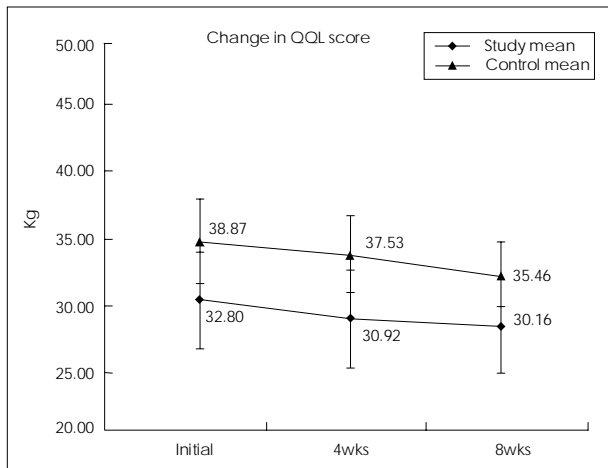


Fig. 4. Change in quality of life score of two group for 8 weeks
Mean score of quality of life in control group is higher than that in study group (control : 38.9 ± 4.3 , study : 32.8 ± 4.9). There is no difference in change rate of score of quality of life for 8 weeks between control group and study group.

본 연구에서는 megace를 투여한 환자군에서 투여기간 중 식욕이 증가하는 것을 보여주었으며, 8주 후 결과적으로 대조군에 비해 체중감소 정도를 줄여주는 효능이 있음을 보여주었다. Megace을 투여하지 않은 대조군에서 처음 4주간 평균 3.8kg의 체중감소가 있었고, 이후 4주간 지속적으로 1.9kg의 체중감소가 있어 8주간 총 5.7kg의 체중감소가 있었던 것에 비해, megace 투여군은 megace 투여 4주간 평균 0.4kg, 이후 관찰 4주간 평균 0.7kg의 체중 감소를 보여 8주간 상대적으로 체중이 유지되는 결과를 보여주었다. 대조군의 경우 종양에서 생성되는 TNF- α 와 IL-1과 Radiation에 의해 파괴되는 종양 세포에서 순간적으로 다량 방출되는 사이토카인(Cytokine)에 의해 염증반응과 Catabolism이 촉진되어 결과적으로 체중감소가 일어나는 반면, 실험군의 경우 Megestrol이 Proinflammatory cytokine을 억제하여 catabolism이 병적으로 증가하는 것을 막아 체중감소가 크지 않았던 것으로 생각된다²⁾⁸⁾.

몇몇 연구 보고들이 본 결과와 일치하는 결과를 보여주었다. Vadell 등은 저용량의 megace(160~480mg/day)는, 식욕저하 및 악액질이 있는 107명의 진행성암 환자에게 식욕 향상을 유도하고, 체중을 37~38% 증가시킨다고 보고하였다⁶⁾. Alexieva-figusch 등은 진행성, 전이성 유방암 환자 중 폐경 환자 160명을 대상으로 megace 160~180mg/day를 투여하였고, 그 결과 환자의 10분의 1에 있어서 5%이상의 체중증가가 있음을 보고하였다⁷⁾. Feliu 등은 비호르몬 의존성 유방암 환자 155명을 대상으로 megace(240mg/day)와 placebo를 비교하였으며, 이 중 57%의 환자는 주관적인 식욕감퇴의 호전을 보였고, 32%는 2kg 이상의 체중 증가를 경험하였다고 보고하였다³⁾.

본 연구에서 megace의 투여가 체중증가로 연결되지 못한 것은 megace에 의해 억제되지 못한 Proinflammatory cytokine이 존재하였기 때문이라 생각할 수 있으며, 더불어 방사선 치료의 다른 일반 부작용인 점막염, 구갈, 미각의 손상, 연하 곤란에 의해 음식섭취가 현저히 감소했기 때문이라 생각해 볼 수 있다.

또한 본 연구에서는 megace가 주관적인 식욕을 개선시키는 것을 보여주었으며, 이는 음식섭취를 증가시켜 첫 번째 결과에서 보았던 체중 저하 방지에 기여함을 추정해 볼 수 있다. megace를 투여한 group은 약물 투여 4주간 식욕점수가 평균 0.8점, 이후 4주 관찰기간 중 평균 0.2점 증가하여 식욕점수가 지속적으로 향상 되었음을 보여주었다. 특히, megace 투여 기간중 식욕 점수의 증가가 이후 관찰 기간 보다 확연히 높은 것을 볼 때 megace이 직접적으로 식욕증가에 관여하는 기전이 있음을 알 수 있다. David 등은 항암치료를 받은 종양환자 군에서 8주간 megace를 투여한 군에서 주관적인 식욕이 증가하는 것을 보고하였고⁵⁾, Femia 등은 megestrol이 직접적인 경로와 간접적인 경로를 통해 그리고 대사를 촉진시키는 사이토카인(catabolic cytokine)을 억제하는 경로를 통해 식욕을 증진시키는 기전이 있음을 주장하였다¹¹⁾. 이후 4주 관찰 기간중에는 식욕점수가 대조군에서 평균 0.23점 증가하였으며, 실험군(이후 4주간은 megestrol 투여없이 관찰을 시행함)에서 평균 0.22점 증가하여, 식욕점수 증가율에 있어 큰 차이를 보이지 않았다. 이는 본 연구에 포함된 환자 중 연구 시작 시점에 이미 방사선 치료를 받고 있었던 환자가 많이 포함되어 있었는데, 연구 초기에 방사선 치료가 끝나 나중 4주 기간에는 자연적으로 식욕을 회복한 환자들이 많았기 때문일 것으로 추정된다. 이러한 효과가 실험군과 대조군에 모두 영향을 끼쳐 유사한 식욕점수 증가율을 보인 것으로 추정된다. 본 연구에서 megace가 오심과 구토를 호전시키는지에 대한 분석에서는 두 군에서 모두 지속적으로 소량 오심-구토 점수가 감소하는 경향을 보였으나, megace를 투여한 군과 대조군 사이에 점수 변화율은 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

저자 등은 치료 기간 동안 체중 감소를 막는다거나 체중을 유지시키는 것이, 그리고 환자의 식욕저하나 오심-구토의 악화를 막는 것이 환자들의 삶의 질을 향상시키는가를 분석하였다. 환자들의 8주 간의 Quality of Life(Q.O.L.) 점수 및 변화량은 megace 투여군이 대조군에 비해 우월한 경향을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 이는 Quality of life를 결정짓는 요소들이 매우 다양하고 복잡하며, 이로 인해 개인에 따른 차이가 크기 때문에, 체중 유지 또는 식욕 증가가 실제로 전반적인 Q.O.L. 향상으로 전환되지 못하는 것임을 추정해 볼 수 있다. Q.O.L.에

는 행동과 감정, 지각면에서 다양한 요소들이 영향을 끼칠 수 있고, 각 요소들에 대한 각 환자가 생각하는 비중이 다를 것이다. 따라서, 일부 요소인 체중유지와 식욕의 증가가 Q.O.L. 점수로 직결되지 못할 수 있음을 생각해 볼 수 있다. 동시에 이렇게 다양하고 개인차이가 심한 Q.O.L. 점수를 다른 모든 요소를 통제하고 원하는 요소에 대한 변화만 평가하고자 하는 것은 매우 어려운 일임을 생각해 볼 수 있다. 유사한 다른 연구에서도 megace 투여효과가 QOL 점수에 통계학적으로 유효한 영향을 끼치지 못하는 것을 볼 수 있다. Richard 등은 3군의 폐암 및 두경부중양 환자 56명(대조군/실험군 포함) 대해 megace를 투여하고 Q.O.L.을 평가하였는데, 결과는 두 group 간에 통계적으로 유의한 차이를 보여주지 않았다⁵⁾. 비슷하게 좀 더 큰 범위의 암 환자들에 대한 3개의 임상 연구에서 Beller 등은 megace(200 vs. 800mg/day)의 효과를 평가했는데, 이 연구에서 megace 800mg을 투여했을 경우에 식욕과 체중 증가는 뚜렷하게 나타났지만, 전반적인 Q.O.L. 점수의 향상은 통계학적으로 유효한 차이를 나타내지 않았다⁹⁾.

이상을 정리하면 다음과 같다. 방사선 치료를 받는 두경부암 환자들은 다양한 부작용으로 인해 고통을 겪고 있으며, 이중 오심-구토, 식욕저하로 인해 체중감소를 경험하게 되며, 삶의 질 저하와 더불어 결국 악액질로 인해 생명의 위협을 받는 상황에 이를 수 있다. 본 연구에서 체중 감소는 megace를 사용할 경우 5kg 정도 체중감소를 막아주는 효과를 보였으며, 약물 투여 기간중 평균 0.8점의 식욕점수 증가를 보여주었다. 4주 동안 하루에 20ml(800mg)의 megace를 투여한 비용은 대략적으로 19만원 이었다(347원/ml×20ml×28일, 보험가). 반면 치료 기간 동안 매일 영양제를 투여한다면 대략 135만원의 비용이 든다(48,269원/pack×28일, Kabiven, 보험가). 영양상태 저하로 인한 여러 가지 위험을 고려할 때 megace의 투여는 경제적이며, 환자의 영양 공급 개선에 작용 하여 방사선 치료의 합병증을 최소화 하는데 매우 유용하리라 생각한다.

중심 단어 : 메게아스 · 두경부암 · 방사선 치료 · 체중감소 · 악액질.

References

- 1) Servicio de Farmacia: *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Pharmacological therapy of cancer anorexia-cachexia. Nutr Hosp. 2006 May;21 (supp 13):17-26*
- 2) Colasanto JM, Prasad P, Nash MA, et al: *Nutritional support of patients undergoing radiation therapy of head and neck cancer. Oncology. 2005;19 (3):371-387*
- 3) van den Berg MG, Rasmussen-Conrad EL, Gwasara GM, et al: *A prospective study on weight loss and energy intake in patients with head and neck cancer, during diagnosis, treatment and revalidation. Clin Nutr. 2006 May 12; {Epub ahead of print}*
- 4) Fietkau R, Riepl M, Kettner H, et al: *Supportive use of megestrol acetate in patients with head and neck cancer during radio (chemo)therapy. Eur J Cancer. 1997;33 (1):75-79*
- 5) David Osoba, Nevin Murray, Karen Gelmon, et al: *Quality of Life, and Weight Change in Patients Receiving Dose-Intensive Chemotherapy. Oncology. 1992;8 (4): 61-65*
- 6) Vadell C, Segui MA, Gimenez-Arnau JM, et al: *Anticachectic efficacy of megestrol acetate at different doses and versus placebo in patients with neoplastic cachexia. American Journal of Oncology. 1998 Aug;21 (4):347-351*
- 7) Anusheel Munshi, Manish Bhushan Pandey, Tarun Durga, et al: *Weight loss during radiotherapy for head and neck malignancies: what factors impact it? Nutrition and Cancer. 2003;47 (2):136-140*
- 8) Aminah Jatoi, Dr. Neil MacDonald, Phase III Double-Blind: *Placebo-Controlled Randomized Comparison of Megestrol Acetate (Megace) Versus an N-3 Fatty Acid (EPA) Enriched Nutritional Supplement Versus Both for the Treatment of Cancer Cachexia and Anorexia. A Cancer Journal of Clin. 2002;52:72-91*
- 9) Beller E, Tattersall M, Lumley T, et al: *Improved quality of life with megestrol acetate in patients with endocrine-insensitive advanced cancer: A randomized placebo-controlled trial. Annals of Oncology. 1997; 8:277-283*
- 10) David F Cella, David S Tulskey, et al: *The functional assessment of cancer therapy scale: Development and validation of the general measure*
- 11) Femia RA, Goyette RE: *The science of megestrol acetate delivery: potential to improve outcomes in cachexia. BioDrugs. 2005; 19 (3):179-187*

□ 부 록 □

삶의 질에 대한 평가 설문

QOL (EORTC QLO-C30)

Which of the following phrases best characterizes the patient during the past week?

No.		검사일 : 2007년 월 일			
		전혀 아님	조금	다소	아주 많이
1	일이나 일상적인 활동에 어려움을 겪으셨습니까?	1	2	3	4
2	여가 활동이나 취미 생활을 하는데 있어 어려움을 겪으셨습니까?	1	2	3	4
3	휴식이 필요하셨습니까?	1	2	3	4
4	체력이 약하다고 느끼셨습니까?	1	2	3	4
5	식욕이 저하되셨습니까?	1	2	3	4
6	오심(메스꺼움)을 느끼셨습니까?	1	2	3	4
7	구토를 하셨습니까?	1	2	3	4
8	변비가 있었습니까?	1	2	3	4
9	설사를 한 적이 있으십니까?	1	2	3	4
10	피곤하다고 느끼셨습니까?	1	2	3	4
11	TV 시청이나 신문을 읽는 것 같은 무언가에 집중하는 일에 어려움을 겪으신 적이 있으십니까?	1	2	3	4
12	지난 일주일 동안 당신의 전반적인 건강 상태는 어떻습니까?	1	2	3	4
13	지난 일주일 동안 전반적인 삶의 질(QOL)은 어떠하십니까?	1	2	3	4