

암성 악액질의 최신 지견

최상규

단국대학교 의과대학 방사선종양학과

Recent Advances in Cancer Cachexia

Choi, Sang Gyu

Department of Radiation Oncology, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Purpose: The study was aimed to review and understand the meaning of cancer cachexia. **Methods:** Using the keywords “cachexia” and “cancer cachexia” 30 oncology research published from 1974 to 2009 were selected for the review. **Results:** The mechanism of cancer cachexia has not been fully understood, but various pathogenesis appears to be involved in the development cachexia including altered metabolism of carbohydrate, lipid, and protein associated with cytokines and hormone. As a result, muscle strength, food intake and resting energy expenditure (REE) are reduced. Most medications for the treatment of cachexia show debating results except some drugs such as megace. Supportive care including nutritional education, nursing care, and social support are found another effective treatment options. **Conclusion:** The results of this study would help oncology nurses to understand the mechanism of cancer cachexia and its management.

Key Words: Cachexia, Cytokines

서론

암성 악액질은 암의 직접적인 혹은 간접적인 영향으로 인하여 지속적인 체중 감소와 식욕부진, 지방 조직 및 근육의 쇠퇴, 영양학적 대사 불균형 등을 초래하는 증후군이라고 정의할 수 있다.¹⁾ Cachexia 라는 용어는 “bad” 라는 의미인 그리스의 “kakos”와 “condition”을 의미하는 “hexis” 라는 단어의 합성어로 진행된 병기의 경우 전체 환자의 50-80%에서 경험하게 되며 특히 소화기암의 경우 더욱 명백하게 나타나는데 진단 당시 전체 환자의 80%에서 악액질이 동반된 반면에 림프종이나 유방암의 경우 상대적으로 드물다.²⁾ 암 환자에게서 나타나는 이러한 증상은 단순한 공복이나 식욕 부진과는 다른 특성을 가지는데 음식 섭취량이 정상임에도 불구하고 체중 감소가 나타나며 골격근 대사량이 주로 감소하는 등의 특성을 가진다.

체중 감소는 삶의 질 저하뿐만 아니라 기대 여명의 단축을 초래하게 되고 전체 암 환자의 10-20%에서 체중 감소로 인한 악액질로

사망하기도 한다.³⁾ 또한 악액질이 나타난 환자의 경우 항암화학요법이나 방사선치료에 대하여 낮은 반응을 보이고 좀 더 심각한 부작용을 경험하는 것으로 알려져 있다.³⁾ 따라서 암 환자들에서 적절한 시기에 적절한 영양 공급은 치료에 대한 순응도를 높이고 심각한 독성 부작용을 완화시키며 결과적으로 환자의 삶의 질을 높일 수 있다. 이에 본고에서는 암성 악액질의 개념과 발생 기전에 대해 살펴보고 치료에 대한 최근 경향에 대하여 소개하고자 한다.

1. 악액질의 병리 기전

1) 식욕 부진

암 환자에서 식욕 부진은 흔한 증상으로 전체 환자의 50% 이상에서 경험하게 되는데 이는 식이를 조절하는 뇌의 중추성 신호 전달 체계와 말초성 신호 전달 체계의 불일치에서 기인하는 것으로 알려져 있다. 뇌하수체에 많이 존재하는 neuropeptide Y (NPY)는 가장 강력한 식이 자극 펩타이드이며 반대로 pro-opiomelanocortin/cocaine와 amphetamine regulated transcript (POMC/CART)는 식이 섭취를 제한하는 역할을 한다. 이러한 식이 섭취의 중추 전달 체계를 제어하는 말초 전달 조절자로 그렐린(ghrelin) 같은 호르몬이 존재하는데 이는 식욕을 자극하는 orexigenic hormone으로 작용하며 반대로 렙틴(leptin)은 세로토닌(serotonin)과 같은 신경전달물질과 같이 식욕을 억제하는 anorexigenic hormone으로 작용한다. 뇌에서

주요어: 악액질, 싸이토카인

*본 논문은 2010년도 단국대학교 일반과제 학술 연구비에 의하여 연구되었음.

Address reprint requests to: Choi, Sang Gyu

Department of Radiation Oncology, Dankook University College of Medicine,

359 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 330-715, Korea

Tel: 82-41-550-6930 Fax: 82-41-550-6955

E-mail: am2ran@gmail.com

투 고 일: 2010년 10월 27일 심사외뢰일: 2010년 10월 27일

심사완료일: 2011년 1월 12일

의 낮은 leptin 농도는 뇌하수체에서 식이 섭취를 증가시키고 열량 소비를 낮추는 orexigenic 호르몬을 활성화시키며 반대로 식이 섭취를 억제하고 열량 소비를 증가시키는 anorexic 물질을 감소시킨다. 일부 동물 실험의 연구 결과에 의하면 식욕을 억제시킨 쥐에서는 대조군에 비하여 뇌하수체에서 NPY의 농도가 감소되어 있음을 관찰하였으나 POMC/CART 전달 체계를 차단함으로써 식이 섭취가 다시 증가되었다는 보고가 있다.⁴⁾

이러한 식이 조절 전달 경로에 영향을 주는 대표적 물질이 싸이토카인(cytokine)이며 주로 활성화된 단핵구와 매크로파지에서 생성되나 일부는 종양세포에서도 생성되는 것으로 알려져 있다. 싸이토카인은 손상된 조직에 림프구, 중성구, 그리고 단핵구와 그밖의 손상복구 세포들을 유도하여 손상을 회복시키는데 주된 역할을 한다. 일부의 싸이토카인들은 골격근에서 단백질의 파괴에 반응하여 프로스타글란딘(prostaglandin)의 생성을 증가시키며 근육의 비대에도 관여하는 것으로 알려져 있다.⁵⁾

암성 악액질에서 이들 싸이토카인의 역할은 매우 중요한데 TNF- α , IL-1, IL-6, interferon γ (INF- γ), 그리고 leukemia inhibitory factor (LIF) 등의 싸이토카인들은 암성 악액질의 주요 원인으로 작용하며 종양이나 정상조직에서 생성되어 식욕 부진을 유발한다. 또한 인체에서 미각을 담당하는 chorda tympani의 감각 기능을 변화시켜 미각의 변화를 일으키며 특정 음식의 선호도를 증가시킨다.⁶⁾ 말기암 환자의 경우 쓴맛에 대한 역치가 낮아지고 이런 변화는 C-reactive protein, IL-1, IL-6, 그리고 TNF- α 의 농도가 높은 환자에서 더욱 뚜렷하다. 위장관 기능에도 변화를 주어 오심과 구토를 유발하며 위의 운동을 제한하고 장의 연동운동을 제한하거나 위산분비에도 영향을 주어 식욕 저하를 촉진한다.⁷⁾

2) 대사 변화

악액질에서는 정상적인 공복상태에서는 관찰되지 않는 대사의 변화가 나타나는데 휴식기 열량 소모량(resting energy expenditure, REE)이 변화한다.⁸⁾ REE는 전체 열량 소모량(total energy expenditure, TEE)의 70%를 차지하며 폐암이나 췌장암의 경우 일반적으로 REE가 증가하며 대장암의 경우에는 변화가 없거나 감소한다. 종양이 어떤 기전으로 REE에 변화를 주는지 아직 명확하게 밝혀진 바는 없다. 그러나 최근 연구들에 의하면 열발생(thermogenesis)과 열량 소모에 관여하는 물질인 Uncoupling protein-1 (UCP-1)이 주된 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁹⁾ UCP-1은 ATP에서 발생하는 지방산의 산화에 관여하며 갈색 지방세포에서만 발견되고 쥐에서 열생성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 또 다른 보고에 의하면 근육이나 백색지방세포에서 UCP-1이 활성화되면 열생성이 증가하고 근육의 퇴축이 증가하는 것으로 나타났다. UCP-1 외에 골격

근에 존재하는 UCP-2와 UCP-3도 동물 실험에서 열량과 지방대사에 중요한 역할을 하는 것으로 나타났지만 인간에서의 의미는 명확하지 않으며 일부 보고에서는 악액질 환자의 골격근 UCP-3의 농도가 대조군에 비해 5배 정도 높게 나타났다는 결과가 있다.¹¹⁾

(1) 지방 대사

지방은 건강한 성인이 필요한 전체열량의 대부분을 차지하며 공복과 마찬가지로 지방의 소실은 암성 악액질 환자의 체중 감소를 초래한다. 지방 생성이 감소하고 지방 분해가 증가하며, 고지혈증, 혈중 지방산농도의 증가 등의 변화가 나타나며 결과적으로 다량의 지방 조직의 손실로 이어진다. 또한 lipoprotein lipase (LPL) 라는 효소의 활성도가 감소하게 되는데 싸이토카인은 LPL을 방해해서 혈장으로부터 지방조직에 저장될 지방산의 이동을 억제하여 혈류에서의 지방농도가 증가하게 된다.¹²⁾

최근 연구에서 보고된 lipid mobilizing factor (LMF) 또한 지방 대사의 변화에 관여하는 것으로 알려지고 있는데 악액질을 유발한 종양에 의해 생성된 LMF가 식욕 부진에는 영향을 주지 않지만 열량 소모를 촉진하고 지방조직에 직접 작용하여 지방산과 글리세롤의 방출을 촉진하여 지방의 감소를 증가시키는 것으로 나타났다.¹²⁾

(2) 탄수화물 대사

대부분의 고형 종양은 많은 양의 젖산을 생산하며 이는 간에서 Cori cycle을 거쳐 포도당으로 전환된다. 젖산으로부터의 당 생성은 ATP를 이용하게 되며 이런 과정에서 열량 소모가 증가하게 되는데 일부 보고에서는 간의 당 생성이 40% 정도 더 증가하였다고 하였고 이러한 종양에 의한 대사 변화는 결국 악액질의 과정을 더욱 가속화시키는 것으로 알려져 있다.¹³⁾

(3) 단백질 대사

정상인의 경우 공복 시에 뇌에서 포도당의 이용이 지방으로부터 유도된 케톤체로 대체되며 간에서 아미노산으로부터의 당 생성을 감소시키고 근육을 보존하게 되는데 암성 악액질의 경우 아미노산이 보존되지 못하며 결국 지방을 제외한 체성분(lean body mass)의 고갈을 초래하게 된다.¹³⁾ 이러한 특성이 암성 악액질 환자의 수명을 단축시키는 결과를 보이는 것으로 알려져 있는데 일부 보고에서는 단백질의 합성이 줄어들고 소모가 증가하는 변화가 암성 악액질 환자의 골격근 조직검사서 관찰되었다.

또한 골격근의 감소는 proteolysis-inducing factor (PIF)의 혈중 농도와 관련이 있는데 PIF는 근골격에서 단백질의 합성을 억제하고 소모를 증가시키는 역할을 한다고 알려져 있으며 종양에서 생성되는 sulfated glycoprotein이다.¹²⁾ 단백질 대사에 영향을 주는 또 하나

의 요소는 싸이토카인으로 직접적으로 단백질 소모를 유발하지는 않지만 일부 연구에 의하면 단백질 손상의 회복에 영향을 주는 것으로 생각된다.¹⁴⁾

2. 진단

악액질은 그동안 그 발생 기전이 충분히 이해되지 못하여 일치된 정의나 진단 기준을 갖지 못하고 있다. 그러나 최근 SCRINIO Working Group의 Bozzetti 등¹⁵⁾은 1,307명의 암환자를 대상으로 악액질을 체중감소의 경우 10% 미만을 전 악액질(precachexia)로, 10% 이상을 악액질(cachexia)로 나누고 각 환자군에서 적어도 1개월 동안 식욕 부진, 피로 혹은 조기 포만감의 유무 등을 기준으로 class I: 무증상적 전 악액질(asymptomatic precachexia), class II: 증상적 전 악액질(symptomatic precachexia), class III: 무증상적 악액질(asymptomatic cachexia), class IV: 증상적 악액질(symptomatic cachexia) 4가지 환자군으로 분류하였는데 모든 환자군 간에 전신 수행능력, 영양 상태 점수, 암의 병기, 체중 감소의 정도, 증상 발현의 횟수 등 악액질에 중요한 영향을 주는 인자들이 통계학적으로 의미 있는 결과를 보여 위 분류가 악액질의 정도를 평가함에 있어 타당함을 제시하였고 2008년 Evans 등¹⁶⁾은 단순 공복이나 다른 원인에 의한 이차적 체중 감소와 구분되는 새로운 정의 및 진단 기준을 제안하였으며 그 진단 기준을 기저 질환이 있으면서 최근 12개월 동안 적어도 5.0 kg의 체중감소가 있으며 다음 중 3개 이상의 기준을 충족하여야 하는데 근육 강도의 감소, 피로, 식욕부진, 그리고 다음과 같은 비정상적 생화학 검사 소견인 염증성 표지자인 CRP가 >5.0 mg/L 이거나 IL-6가 4.0 pg/mL 이상, 헤모글로빈이 12.0 g/dL 미만, 그리고 알부민이 3.2 g/dL 미만 등의 조건을 충족할 것을 제안하였다.

그러나 피로감이나 식욕부진 등의 증상은 주관적인 경향이 강하여 이를 객관적으로 명확하게 구분할 진단적 도구가 불충분하며 대부분의 보고나 기준이 체중감소를 근거로 하고 있지만 지방조직의 질량과 제지방 질량에 대한 구체적인 기준이 명확하지가 않으며 혈액학적 혹은 생화학적 검사의 지표나 항목에 대한 일치된 견해가 아직 부족하여 추후 이에 대한 대단위 연구가 필요하리라 생각된다.

3. 치료

암성 악액질의 가장 좋은 치료 방법은 암종을 완전히 제거하는 일이지만 현재 암의 3대 표준요법인 수술, 항암화학요법, 그리고 방사선치료의 치료 성적은 아직 만족할만한 수준은 아니며 따라서 영양학적으로 균형 잡힌 식이 섭취를 늘리고 다양한 내과적 방법들로 근육이나 지방의 소실을 최대한 억제하는 것이 가장 현실적인 치료 방법이다. 그러나 암 환자에서 악액질 과정이 시작하여 적절히 치료되지 못하면 좀 더 진행되거나 말기상태로 진행할 수 있고 치료

의 목적이 완치를 위한 치료에서 고식적 치료로 달라질 수도 있다.

1) 비약물 요법

지방이 많이 포함된 음식은 위의 음식 배출시간을 지연시켜서 조기에 포만감을 유발하여 식욕 부진이나 체중 감소를 촉진하는 것으로 알려져 있기 때문에 이러한 성분이 적으면서 열량이 높은 음식을 소량으로 자주 섭취하는 것이 권장된다. 자극이 강한 냄새나 맛을 가진 음식도 피해야 하며 식사를 할 때 가장 편하고 즐거운 환경에서 식사를 할 수 있도록 하는 것이 좋다. 혼자서 식사를 하기도 하는 가족이나 친구들과의 식사가 권장되며 균형잡힌 열량이나 영양소를 섭취하기 위해서 영양사나 종양 간호사 등 전문가의 도움을 받는 것도 좋은 방법이다.

그러나 현재까지 음식의 경장관 투여(enteral feeding)나 비경구투여는 체중 증가나 영양상태 개선, 삶의 질, 생존율에 의미 있는 결과를 보여주지 못하고 있으며, 특히 총비경구영양(total parenteral nutrition, TPN)에 대한 대부분의 전향적 임상 연구의 결과는 실망스러워서 뚜렷한 생존율의 증가도 없었으며 항암화학요법의 부작용을 의미 있게 줄이지도 못하였고 오히려 감염의 기회가 더 증가되었다는 보고들도 있다. 다만 최근 일부 보고에서 fish-oil-supplemented high-caloric drink가 단순 영양공급 대조군에 비하여 체중 증가를 보였다는 결과를 보고하였고 기계적 폐색으로 경구 식이 섭취가 어려운 식도암환자에게 비경구 식이섭취를 시행하여 계획된 항암화학-방사선요법을 완전히 시행하였다는 보고도 있어서 일부 선택된 암의 경우 비경구 식이요법이 도움을 줄 수도 있을 것으로 기대된다. 자가 비경구 식이 섭취 또한 일부 환자들이 이용하는 방법이지만 위장관이 어느 정도 보존되어 식이 섭취가 가능하다면 위나 장의 점막방어막을 유지할 수 있고, 낮은 부작용과 낮은 경제적 비용 등의 장점이 있는 경장관 영양 섭취가 권장된다.¹⁷⁾

2) 약물 요법

(1) 스테로이드

스테로이드는 암과 관련된 증상을 개선시킬 목적으로 많이 사용되는 약물이다. 일부 전향적 무작위 연구들에서 다양한 스테로이드가 암으로 인한 증상들을 호전시켰다는 결과를 보고하였으며 많은 연구에서 식욕, 식이섭취, 전신 수행상태, 그리고 삶의 질 개선들의 결과를 보였다고 보고하였으나 체중을 유의하게 증가시켰다는 결과는 보여주지 못하고 있다.¹⁸⁾

프레드니솔론(prednisolon)은 일회 5 mg을 일일 3회 투여 시, 텍사메타존은 일일 3-6 mg을 투여 시 대조군에 비하여 식욕을 유의하게 증가시키는 것으로 알려져 있고 메틸프레드니솔론(methylprednisolon)은 정맥 주사로 일일 125 mg 투여 시 같은 효과를 내는 것으

로 나타났다.¹⁹⁾ 스테로이드 투여 시 발생할 수 있는 소화성 궤양을 충분히 고려하여 예방적으로 histamine-2 수용체 길항제를 적절히 투여하는 것이 바람직하다.

스테로이드가 식욕 부진을 개선시키는 기전은 첫째, TNF- α 나 IL-1과 같은 사이토카인의 생성이나 분비를 억제하고 렙틴이나 세로토닌의 영향을 최소화시킨다. 둘째, 뇌하수체에서 NPY의 농도를 증가시켜 식욕과 식이 섭취를 증가시킨다.²⁰⁾

(2) 프로게스테론 제제

호르몬제제인 프로게스테론의 두 가지 약물인 메게이스(megestrol acetate; Megace, MA, USA)와 메드록시프로게스테론 아세테이트(medroxyprogesterone acetate, MPA)가 많은 임상 시험에서 열량 섭취, 식욕, 그리고 영양 상태를 유의하게 개선시키는 것으로 보고하고 있다. 메게스테롤 아세테이트에 대한 15개의 무작위 전향적 연구들은 고용량의 프로게스테론 투여가 식욕이나 체중을 통계학적으로 유의하게 증가시켰다는 결과를 보고하였다. 그러나 체중 증가를 체성분 분석하였을 때 무지방 신체 질량(lean body mass)은 변화가 없고 주로 지방 조직의 증가에 의한 체중 증가로 나타나고 있으며 이는 메드록시프로게스테론 아테세이트나 기타 제제에서도 같은 결과를 보이고 있다.²¹⁾

메게스테롤 아세테이트는 일일 1,600 mg (40 mg을 4회에 걸쳐 경구투여)에서 1,600 mg까지 증량하였을 때 식욕 개선, 열량 증가, 체중 증가(주로 지방 조직) 등이 유의하게 증가하는 용량 반응 관계를 보이는 것으로 보고되고 있으나 일일 800 mg과 1,600 mg 투여 시 두 군 간에 의미 있는 차이는 보이지 않아 현재 권장되는 적정 용량은 일일 800 mg 경구 투여이다.²²⁾ 메드록시프로게스테론 아세테이트도 메게스테롤 아세테이트와 같은 결과를 보이는데 일일 1,000 mg (일회 500 mg 경구 투여) 투여 시 식욕과 식이 섭취를 의미 있게 증가시키는데 1,000 mg 이상의 고용량 투여 시 용량 반응 관계없이 부작용만 증가하는 것으로 알려져 있다.²³⁾

프로게스테론 제제들을 고용량으로 장기 투여 시 비정기 자궁 출혈, 혈전색전증, 부종, 고혈당증, 부신 기능 저하 등의 부작용을 보일 수 있다. 대부분의 환자에서 이러한 부작용으로 투여가 중지되는 경우는 거의 없지만 혈전색전증, 심장병, 심한 체액 저류를 가진 환자들에서는 사용이 제한되어야 한다.²²⁾

프로게스테론 제제가 악액질을 개선시키는 기전은 분명하지는 않지만 아마도 스테로이드와 같은 기전을 가진 것으로 생각된다.

(3) 사이프로헵타딘

사이프로헵타딘(cyproheptadine)은 항세로토닌 제제로 식욕을 촉진하는 작용을 가지고 있다. 일부 무작위 전향적 연구에서 식욕

증진 효과를 보였지만 체중 증가를 보이지 않았다. 세로토닌(serotonin; 5HT)은 식이 섭취를 억제하는데 5HT 길항제인 온단세트론(ondansetron)이나 그라니세트론(granisetron)은 식욕 촉진제로 현재 광범위하게 항암치료에서 사용되고 있으나 체중 증가에 효과적이라는 명백한 증거는 아직 없다.²⁴⁾

(4) 불포화 지방산

불포화 지방산의 하나인 이코사펜타노의 지방산(eicosapentaenoic acid, EPA)은 많은 동물 실험에서 지방 분해를 억제하고 단백질 소모를 억제하는 것으로 보고되고 있는데 LMF와 PIF를 억제하는 기전을 가진다.¹³⁾ 초기 연구들은 오메가 3 지방산을 충분히 복용하였을 때 체중 증가와 삶의 질이 증가하였다고 보고하였으나 최근의 메타 분석에 의하면 대조군에 비하여 EPA가 효과적이라는 근거가 불충분하다고 보고하여 향후 좀 더 많은 환자를 대상으로 한 대단위 연구가 필요할 것으로 보인다.²⁵⁾

(5) 위장 운동 촉진제

대부분의 진행된 암 환자들은 음식물의 위배출 지연이나 위의 운동 정체 등의 증상을 보인다. 이러한 위장관 운동 장애와 관련된 증상들은 암성 악액질의 합병증으로 여겨지며 결과적으로 식욕 부진, 만성 오심, 조기 포만감, 변비 등을 유발하여 영양 섭취를 감소시키는 것으로 알려져 있다.

위장 운동 촉진제(prokinetic agents)의 하나인 메토클로프로마이드(metoclopramide)를 매끼 식사 전과 수면 직전, 매 10 mg씩 총 일일 4회를 투여하였을 때 부작용 없이 식욕이 증가하고 조기 포만감이 개선되는 효과가 있다는 보고가 있으며 돔페리돈을 비롯한 다른 위장 운동 촉진제들에 대해서는 더 많은 무작위 전향적 연구가 필요하다.²⁶⁾

(6) 카나비노이드

마약의 일종인 마리화나와 그 유도체(cannabinoid)가 식욕을 촉진하고 체중을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 그러나 최근의 무작위 3상 연구에 의하면 카나비노이드가 메게이스나 위약에 비해 좋은 효과를 보여주지 못하였다.

(7) 기타 약물

이 외에도 멜라토닌(melatonin)은 송과체에서 분비되는 호르몬으로 진행된 암 환자에서 TNF- α 의 농도를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 최근 전이를 가진 100명의 암 환자를 대상으로 한 대조군 연구에서 멜라토닌 일일 20 mg을 경구 섭취한 환자군이 대조군에 비해 체중 감소가 적었다고 보고하였다. 또한 일부 연구에서는 항암

화학요법과 병용 투여 시 반응률이 개선되고 생존율이 증가하였으며 항암화학요법의 부작용이 감소되었다는 보고도 있다.²⁷⁾

그리고 탈리도마이드(thalidomide)는 처음 수면작용과 항염증작용을 목적으로 개발되었는데, 동물 실험, AIDS환자나 암 환자를 대상으로 한 연구에서 TNF- α 와 IL-6를 제한하는 것이 보고되었으며 최근 10% 이상의 체중 감소를 보인 33명의 췌장암 환자를 대상으로 이 중 맹검 무작위 연구를 시행한 Gordon 등²⁸⁾의 보고에 의하면 탈리도마이드가 진행된 병기의 환자에서 위약에 비하여 일부 체중 감소를 억제하는 결과를 보였다.

비스테로이드성 항염증 약물(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)들은 암 환자의 통증제어나 열을 조절하는 약물로 많이 사용되고 있다. 이부프로펜(ibuprofen)을 이용한 일부 연구에서 IL-6 농도를 줄이고 췌장암 환자에서 REE를 감소시키고 삶의 질을 개선시켰다고 보고하였다. 또한 인도메싸신(indomethacin)을 이용한 대단위 대조군 연구에 의하면 일회 50 mg을 일일 2회 투여하였을 때 전신 수행 능력이 개선되었으며 전이를 동반한 암환자에서 생존기간을 늘렸다고 보고하였다. NSAIDs는 cyclooxygenase, COX-1, 그리고 COX-2와 같은 물질을 통해서 프로스타클란딘의 생성을 억제하는데 악액질을 가진 11명의 두경부암과 소화기암 환자를 대상으로 선택적 COX-2 저해제인 셀레콕시브(celecoxib)와 위약을 비교한 일부 예비적 연구에서 셀레콕시브를 투여한 환자군에서 통계학적으로 유의하게 체중과 체질량 지수(Body Mass Index, BMI)가 증가하였음을 보고하였다.²³⁾

식욕촉진제로서 그렐린(ghrelin)은 식욕을 자극하는 orexigenic hormone으로 적은 수의 환자를 대상으로 시행한 일부 예비적 연구에서 위약 대조군에 비해 그렐린을 처방한 환자군에서 식이 섭취가 증가하고 체중이 증가하였다고 보고하였으나 향후 제3상 무작위 연구가 필요하다.

옥산드로론(oxandrolone)은 강력한 경구 단백동화 스테로이드(anabolic steroid)로 제지방 질량을 늘림으로써 체중 증가 효과를 가지는 것으로 알려져 있다. 최근 155명을 대상으로 메게이스와 비교한 전향적 무작위 제3상 연구에 의하면 옥산드로론을 투여한 환자군에서 지방 질량이 감소하고 제지방 질량이 증가하는 결과를 보였다고 보고하였다.²⁹⁾

3) 지지 요법

암성 악액질의 또 하나의 중요한 치료 방법은 간호적 지지요법이다. 식욕 부진이나 체중 감소로 대표되는 악액질은 이로 인한 가족이나 사회 관계의 변화로 많은 어려움을 겪게 되며 결국 삶의 질도 저하된다. 최근 6개월간 10% 이상의 체중 감소를 동반한, 진행성 암을 가진 15명의 환자와 가족 구성원들을 대상으로 악액질에 대한

상호 간의 이해도를 연구한 보고에 의하면 식욕 부진과 체중 감소에 대한 환자와 가족 구성원 간의 관점이나 이해도가 서로 달랐으며, 악액질로 인한 환자의 자기 신체상의 변화, 체중 감소로 인한 사회적 관계의 변화 등에 대한 인식도 차이가 있었음을 보고하면서 암성 악액질이 단지 육체적인 변화뿐만 아니라 심리적, 사회적 변화 등 다양한 관점에서 접근해야 하는 점에서 간호의 중요성이 높다고 하였다.³⁰⁾ 특히 노인 인구가 급증하고 진료 시간이 매우 짧아 환자가 자신의 질병이나 상태에 대해 충분히 인지하고 있지 못하는 한국의 실정에서 영양 지도, 심리적 지지 등 간호의 역할은 더욱 중요하다고 할 수 있다.

결론

암 환자들은 진단 후 사망에 이르기까지 치료에 대한 두려움, 치료 부작용, 식욕 부진을 동반한 전신 수행 능력의 감소, 심리적 악화, 경제적 어려움, 가족이나 사회와의 변화되는 관계 등으로 다양한 어려움을 겪게 된다. 또한 대부분의 환자들은 영양학적 불균형으로 대표되는 식욕 부진과 체중감소를 동반하여 삶의 질을 크게 악화시키는 증후군인 악액질 때문에 치료를 포기하기도 한다. 지난 수십 년간 암의 치료는 큰 진전을 이루었지만 비교적 최근까지도 암성 악액질에 대한 명확한 진단 기준이나 효과적인 치료 방법에 대해서 만족할 만한 수준에 있지는 않다. 그러나 최근 몇 년 동안 악액질의 병리 기전에 대한 연구가 활발해지면서 일부 약물의 경우 악액질의 대표적 증상인 식욕 부진과 체중 증가에 유의한 긍정적인 결과를 보이고 있다. 또한 일부 약물들의 경우 현재 무작위 전향적 연구가 진행되고 있어 향후 악액질 치료에 많은 도움을 줄 것으로 기대되고 있다. 최근 암치료의 경향이 삶의 질을 개선하는 데 중점을 두고 있어 악액질에 대한 올바른 이해와 약물 치료, 그리고 지지요법 등이 적절한 시기에 이루어진다면 많은 암 환자의 치료에 긍정적인 영향을 줄 것이며 환자의 생존이나 삶의 질을 개선시킬 수 있을 것으로 기대한다.

참고문헌

1. Larkin M. Thwarting the dwindling progression of cachexia. *Lancet* 1998; 351:1336.
2. Bruera E. Anorexia, cachexia and nutrition. *BMJ* 1997;315:1219-22.
3. Slaviero KA, Read JA, Clarke SJ, Rivory LP. Baseline nutritional assessment in advanced cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Nutr Cancer* 2003;46:148-57.
4. Wisse BE, Frayo RS, Schwartz MW, Cummings DE. Reversal of cancer anorexia by blockade of central melanocortin receptors in rats. *Endocrinology* 2001;142:3292-301.

5. Pedersen BK. Exercise immunology. New York: Chapman & Hall;1997.
6. Perboni S, Inui A. Anorexia in cancer: role of feeding-regulatory peptides. *Phil Trans R Soc B* 2006;361:1281-9.
7. Sütő G, Király A, Taché Y. IL-1b inhibits gastric emptying in rats: mediation through prostaglandin and corticotropin-releasing factor. *Gastroenterology* 1994;106:1568-75.
8. Nelson KA, Walsh D, Sheehan FA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *J Clin Oncol* 1994;12:213-25.
9. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763-70.
10. Shellock FG, Riedinger MS, Fishbein MC. Brown adipose tissue in cancer patients: possible cause of cancer-induced cachexia. *J Cancer Res Clin Oncol* 1986;111:82-5.
11. Sanchis D, Busquets S, Alvarez B, Ricquier D, Lopez-Soriano FJ, Argiles JM. Skeletal muscle UCP2 and UCP3 gene expression in a rat cancer cachexia model. *FEBS Lett* 1998;436:415-8.
12. Tisdale MJ. Metabolic abnormalities in cachexia and anorexia. *Nutrition* 2000;16:1013-4.
13. Tisdale MJ. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition* 2001;17:438-42.
14. Tisdale MJ. Protein loss in cancer cachexia. *Science* 2000;289:2293-4.
15. Bozzetti F, Mariani L. Defining and classifying cancer cachexia: a proposal by the SCRINIO Working Group. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:361-7.
16. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Varacos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793-9.
17. Body JJ. The syndrome of anorexia-cachexia. *Curr Opin Oncol* 1999; 11:255-60.
18. Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, Hahn RG. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer* 1974;33:1607-9.
19. Popiela T, Lucchi R, Giongo F. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25: 1823-9.
20. Inui A. Feeding and body-weight regulation by hypothalamic neuro-peptides-mediation of the actions of leptin. *Trends Neurosci* 1999;22: 62-7.
21. Loprinzi CL, Schaid DJ, Dose AM, Burnham NL, Jensen MD. Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1993;11:152-4.
22. Loprinzi CL, Michalak JC, Schaid DJ, Mailliard JA, Athmann LM, Goldberg RM, et al. Phase III evaluation of four doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia. *J Clin Oncol* 1993;11:762-7.
23. Lai V, George J, Richey L, Kim HJ, Cannon T, Shores C, et al. Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract. *Head Neck* 2008;30: 67-74.
24. Edelman MJ, Gandara DR, Meyers FJ, Ishii R, O'Mahony M, Uhrich M, et al. Serotonergic blockade in the treatment of the cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer* 1999;86:684-8.
25. Fearon KC, Von Meyenfeldt ME, Moses AG, Van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003;52:1479-86.
26. Nelson KA, Walsh D, Sheehan FA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *J Clin Oncol* 1994;12:213-25.
27. Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G, Barni S, Ardizzoia A, Brivio F, et al. Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia? *Eur J Cancer* 1996;32A:1340-3.
28. Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, Duncan HD, Johns T, Goggin PM. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut* 2005;54:540-5.
29. Lesser GJ, Case D, Ottery F, McQuellon R, Choksi JK, Sanders G, et al. A phase III randomized study comparing the effects of oxandrolone (Ox) and megestrol acetate (Meg) on lean body mass (LBM), weight (wt) and quality of life (QOL) in patients with solid tumors and weight loss receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:505s
30. Reid J, McKenna H, Fitzsimons D, McCance T. The experience of cancer cachexia: A qualitative study of advanced cancer patients and their family members. *Int J Nurs Stud* 2009;46:606-16.