

Original Article

## 말기암환자의 혈중 Visfatin 농도와 식욕부진의 관계

이소진 · 이준용 · 최윤선 · 이준영\*

고려대학교 의학대학 가정의학교실, \*통계학교실

### The Relationship of Plasma Visfatin Level and Anorexia in Terminal Cancer Patients

So Jin Lee, M.D., Joon Yong Lee, M.D.,  
Youn Seon Choi, M.D., Ph.D. and June Young Lee, Ph.D.\*

Departments of Family Medicine, \*Biostatistics, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** Anorexia is a common symptom in terminal cancer patients. Some data have suggested a role of visfatin in regulating feeding behavior. We studied the relationship of a serum visfatin level and anorexia in cancer patients provided with hospice care. **Methods:** After informed consent was obtained, 69 cancer patients over 20 years old at a hospice center were enrolled in the study from July 2009 to July 2010. We characterized patients by age, sex, body mass index, primary cancer site, and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, etc. Also, blood tests were performed to measure the level of hemoglobin, white blood cell (WBC), C-reactive protein (CRP), total cholesterol, albumin, lymphocyte count, glucose, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6, leptin and visfatin. **Results:** The mean age of subjects was 65.5 years old. According to univariate analysis, pulse, ECOG performance scale, opioid use and visfatin level were different between the anorexia and non-anorexic group ( $P < 0.05$ ). The median visfatin level was higher in the anorexia group than the good appetite group ( $P = 0.0323$ ). Serum visfatin concentrations were not related with either body mass index or serum leptin or total cholesterol levels, but it was negatively correlated with serum albumin levels ( $P = 0.0198$ ) and lymphocyte counts ( $P = 0.0013$ ). **Conclusion:** This study did not identify a novel link between visfatin levels and anorexia in cancer patients at a hospice.

**Key Words:** Visfatin, Hospice, Anorexia, Cancer

## 서 론

말기암환자는 식욕부진을 흔히 호소하며 전체 암환자의 10~20%에서 체중 감소로 인한 악액질로 사망한

다. 악성 악액질은 암의 직접적인 혹은 간접적인 영향으로 인하여 지속적인 체중감소(병전 체중의 10% 이상)와 식욕부진, 지방 조직 및 근육의 쇠퇴, 영양학적 대사 불균형 등을 초래하는 증후군이라고 정의한다(1).

식욕부진-악액질 증후군에 대한 기전은 완전히 알려

Received August 26, 2013, Revised November 11, 2013, Accepted January 25, 2014

Correspondence to: Youn Seon Choi

Department of Family Medicine, Korea University Guro Hospital, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea

Tel: +82-2-2626-3275, Fax: +82-2-837-0613, E-mail: younseon@korea.ac.kr

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

지지는 않았지만 암의 부산물이나 분비되는 사이토카인에 의해 대사의 변화가 나타나고 신경호르몬 조절 및 자율신경계의 변화 등이 단계적으로 나타나는 여러 요소의 복잡한 과정으로 설명된다. 식욕부진은 영양상태의 불량을 초래하는데 이는 생존 예후 및 삶의 질에 큰 영향을 줄 수 있으며 여명예측인자로도 중요한 역할을 한다(2-7).

식욕부진은 암 자체뿐만 아니라 발열, 염증, 빈혈상태, 우울증상 등 여러 요인들과의 연관성도 알려져 있다(8-10). 식욕부진의 기전은 아직까지 잘 밝혀져 있지 않은데 식이를 조절하는 뇌의 중추성 신호 전달 체계와 말초성 신호 전달 체계의 불일치가 한 가지 요인으로 알려져 있다. 식이 섭취의 중추 전달 체계를 제어하는 말초 전달 조절자로 ghrelin 같은 호르몬이 존재하는데 이는 식욕을 자극하는 orexigenic hormone으로 작용하며(11) 식욕을 억제하는 anorexigenic hormone으로 leptin 등이 알려져 있다(12). 이러한 식이 조절 전달 경로에 영향을 주는 대표적 물질이 사이토카인이며, 이는 손상된 조직에 림프구, 중성구, 단핵구와 그 밖의 손상복구 세포들을 유도하여 손상을 회복시키는데 주된 역할을 한다. 암성 악액질에서 사이토카인의 기능은 중요한데 tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), Interukin-1 (IL-1), Interukin-6 (IL-6), interferon-gamma (INF- $\gamma$ ), 그리고 leukemia inhibitory factor (LIF) 등의 사이토카인들은 암성 악액질의 주요 인자로 작용하며 종양이나 정상조직에서 생성되어 식욕부진을 유발한다. 최근 연구들에 의하면 이러한 식욕부진과 사이토카인과의 관련성이 보고되고 있는데 식욕부진과 악액질이 있는 암환자 21명, 없는 암환자 24명, 나이와 성별, 몸무게를 보정한 정상인 24명을 대상으로 adipokine인 adiponectin, resistin, leptin을 측정하는 연구를 보면 이 중 leptin이 악액질이 있는 암환자에서 의미 있게 감소( $P < 0.05$ )하였으며 단순 선형 회귀 분석 결과 leptin은 식욕부진( $r=0.6$ ,  $P < 0.001$ )과 의미 있는 관련성을 가졌다(12-14).

최근에 내장지방에서 분비되는 visfatin이 식욕부진을 조절하는 인자로서의 가능성을 시사하는 연구가 동물 및 만성신부전 환자에서 보고된 바 있다. 지방세포(adipocyte)에서는 resistin, TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin, adiponectin, omentin 등의 많은 사이토카인을 분비하는데 visfatin은 그 중 하나로 Early stage B cell에 대한 성장 인자(growth factor)로 작용하고 골수, 간, 근육에 주로 발현되는 pre-B cell colony-enhancing factor (PBCE)와 동일 물질로 알려져 있다. 또한 visfatin은 혈당이 높을 때 인슐린이 작용하는

것과 마찬가지로 visfatin도 혈당을 낮추는 역할을 한다는 연구결과가 발표되고 있다(15-17).

Visfatin은 지방조직으로부터 생성, 분비되는 adipokine 중 하나로 52 kDa의 단백질로 피하지방보다는 내장지방에 많이 존재한다. 따라서 내장지방이 많은 비만환자에서 높을 것으로 생각되는데 비만 여성 92명을 대상으로 한 visfatin 연구에 의하면 비만 환자에서 visfatin 수치는 정상 대조군에 비해 의미 있게 높아져 있었으며( $P < 0.05$ ) 나머지 정상그룹에서는 의미 있는 차이를 보이지 않았다(18). Visfatin은 제2형 당뇨병 환자에서도 증가하는 것으로 알려져 있다. 나이, 성별, 체질량 지수, 흡연상태를 보정한 후에도 visfatin은 제2형 당뇨병 환자에서 유의하게 증가( $31.9 \pm 3.3$  vs.  $15.9 \pm 3.4$ ,  $P=0.004$ )되어 있었고, 다중 선형 회귀분석에서 제2형 당뇨병 환자에서 허리-엉덩이 둘레비가 visfatin과 독립적인 연관성을 보였다( $r=0.242$ ,  $P=0.011$ )(19).

Visfatin과 사이토카인이 관련 있다는 연구가 보고되고 있는데, 다낭성 난소 증후군, 흡연, 사회경제학적 상태, 체질량 지수, 허리둘레를 보정한 다중 선형 회귀 분석 결과 혈중 백혈구 수가 visfatin과 유의한 관련성이 있음을 밝혀 visfatin이 염증 전 사이토카인(proinflammatory cytokine)으로 작용함을 추정하였다(20).

최근에 visfatin이 식욕부진의 신호를 전달하고 조절하는 조절자(modulator)로 역할을 하고 있다는 연구들이 발표되고 있다. 식욕부진을 가진 만성신부전 환자에서 visfatin 농도가 높았고( $P < 0.05$ ) visfatin이 높을수록 당뇨병 환자가 많았다( $P < 0.001$ ). Visfatin 농도는 공복 시 아미노산(arginine  $P < 0.0001$ , histidine  $P < 0.0001$ ), 중성지방( $P < 0.05$ ), 총 콜레스테롤 농도( $P < 0.001$ )와 음의 상관관계를 갖는다는 것을 확인하였고 visfatin이 영양상태 조절의 항상성에 관여할 것이라고 예측하였다(21). 또한 동물 실험에서 실험 병아리의 뇌 내에 visfatin 주입으로 feeding behavior 증가를 보임을 증명함으로써 visfatin의 orexigenic effect를 증명하였다(22). 건강한 남자에서 7일 동안 과식을 했을 때 visfatin 농도는 감소했으며(23) 반대로 저칼로리식을 한 월경 전 여성에서 체중감소 후 지방세포에 visfatin gene expression이 증가했다(24). Plasma visfatin은 fat mass, body mass index (BMI)가 증가함에 따라 증가하지만 cerebrospinal fluid (CSF) visfatin은 감소한다는 것을 밝혀 visfatin이 body weight regulation과 metabolism에 관여할 것이라 추정하였다(25). 이는 visfatin이 식욕 조절 인자로 작용함을 시사하는 결과라고 할 수 있겠다.

말기암환자들의 식욕부진은 영양상태의 불량을 초래하는데 영양상태의 불량은 환자의 예후 및 삶의 질에도 영향을 미친다. 식욕부진의 원인으로서는 환자의 임상증상이나 질병상태뿐 아니라 식욕부진을 유발하는 사이토카인들이 영향을 미칠 수 있는데 기존의 연구에서 식욕부진과 관련이 되어있다고 알려진 visfatin과 말기암환자의 식욕부진의 관계를 연구하고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상 및 기간

2009년 7월부터 2010년 7월까지 상급종합병원 완화의료센터에 말기 암으로 의뢰된 환자로 만 20세 이상 성인, 환자 본인이나 대리인(가족)이 연구 참여에 동의한 환자를 대상으로 하였다. 적극적인 항암 치료(수술, 약물요법)나 방사선 치료를 받고 있는 환자, 갑상선 기능 이상자(최근 1개월 이내 검사 수치로 확인), 각성제

Table 1-a. Demographics of Study Subjects by Anorexia (N=69).

Variable	Yes (n=57)		No (n=12)		P-value
	Mean±SD	n (%)	Mean±SD	n (%)	
Age (years)	65.0±13.7		67.8±14.7		0.5205 <sup>§</sup>
SEX					
Male		31 (54.4)		4 (33.3)	0.1849 <sup>§</sup>
Female		26 (45.6)		8 (66.7)	
Body mass index, BMI*	20.4±3.3		22.2±3.9		0.1658 <sup>§</sup>
Vital sign					
Systolic blood pressure (mmHg)	106.8±15.3		109.5±17.8		0.5848 <sup>§</sup>
Diastolic blood pressure (mmHg)	67.1±9.3		67.1±8.0		0.9892 <sup>§</sup>
Pulse rate (beats per minute)	94.6±16.1		82.6±11.3		0.0164 <sup>§</sup>
Body temperature (°C) <sup>†</sup>	36.6±0.3		36.6±0.3		0.9137 <sup>§</sup>
Digestive organ cancer (esophagus, stomach, duodenum, colorectum, hepatobiliary tract, pancreas)					0.2534 <sup>  </sup>
Yes		34 (59.7)		5 (41.7)	
No		23 (40.4)		7 (58.3)	
ECOG performance status					0.0039 <sup>  </sup>
Grade 0		0 (0.0)		1 (1.5)	
Grade 1		1 (1.8)		3 (25.0)	
Grade 2		21 (36.8)		1 (8.3)	
Grade 3		32 (56.1)		6 (50.0)	
Grade 4		3 (5.3)		1 (8.3)	
Treatment history <sup>‡</sup>					
Surgical operation		29 (50.9)		3 (25.0)	0.1023 <sup>  </sup>
Chemotherapy		33 (57.9)		7 (58.3)	0.9777 <sup>  </sup>
Radiotherapy		16 (28.1)		5 (41.7)	0.4908 <sup>  </sup>
Immunotherapy		3 (5.3)		0 (0.0)	1.0000 <sup>  </sup>
Others		4 (7.0)		1 (8.3)	>0.9999 <sup>  </sup>
Comorbidities <sup>‡</sup>					
Hypertension		14 (24.6)		5 (41.7)	0.2893 <sup>  </sup>
Diabetes		16 (28.1)		1 (8.3)	0.2689 <sup>  </sup>
Others		3 (5.3)		2 (16.7)	0.2057 <sup>  </sup>
Using analgesics <sup>‡</sup>					
Opioid analgesics		49 (86.0)		7 (58.3)	0.0410 <sup>  </sup>
Non-opioid analgesics		14 (24.6)		2 (16.7)	0.7185 <sup>  </sup>

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. \*n=48 for Body Mass Index, <sup>†</sup>n=68 for Body temperature, <sup>‡</sup>Multiple responses item, <sup>§</sup>P-value is for Student's t-test, <sup>||</sup>P-value is for Fisher's exact test.

를 복용중인 자, 혈액암환자, 투석을 받고 있는 환자, 체혈일 기준 2주 이내 수혈을 받은 환자, 등록 당시 발열(37.8°C 이상)이 나거나 감염증세로 항생제를 투여 중인 환자는 제외한 69명을 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

1) **인구통계학적 특징 및 병력:** 연령, 성별, 원발암 부위를 조사하였다. 수술, 항암제 치료, 방사선 치료, 면역치료, 호르몬 치료 등의 암 치료 경력과 고혈압, 당뇨 등과 같은 만성질환 동반 유무를 조사하였다. 체혈 당일 비스테로이드성 진통소염제, 마약성 진통제의 투약 여부를 설문지를 이용하여 조사하였다.

2) **신체계측 및 임상증상혈압,** 체온, 맥박 등의 활력증후를 측정하였고, 체질량 지수(body mass index, BMI) 측정이 가능했던 48명에서 체질량 지수를 측정하였다. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 지수를 평가하였다. 식욕부진은 체혈 기준 24시간 이내 매 끼니당 5수저(한국의 주식인 밥 섭취량으로 통상 식사량 1/3 해당) 이하로 정의하였고(2), 의무기록과 환자 및 보호자의 면담을 통해 확인하였다.

3) **혈액검사:** 혈액검사는 동의서 작성 후 24시간 이내 채혈을 원칙으로, 오전 9시 이전에 채혈하였다. 혈색소(13.5~17.5 g/dL), 백혈구 수(4.5~11.0×10<sup>3</sup>/μL), C-반응성 단백질(0~5 mg/L), 총 콜레스테롤(130~230 mg/dL), Albumin (3.3~5.1 g/dL), 림프구 수(WBC의 13~44%), Glucose (74~106 mg/dL), Blood Urea Nitrogen (8~23 mg/dL), Creatinine (0.5~1.1 mg/dL), Interlukin-6 (5.22~

2002.64 pg/mL), Tumor necrosis factor-α (4.59~2576.66 pg/mL), Leptin (8.02~27788 pg/mL) 검사를 시행하였다.

4) **Visfatin의 측정:** 오전 6~8시에 채취된 공복 상태의 혈액에서 원심분리기로 분리하여 -70°C에 보관되어 있던 혈청을 이용하여 visfatin 농도를 측정하였다. 상품화된 키트(Nampt [Visfatin/PBEF] Human ELISA kit, Adipogen Inc, Incheon, South-Korea)를 사용하여 효소면역 측정법(Enzyme linked immunosorbant assay, ELISA)으로 2회 측정하여 평균을 내었으며, 이 측정법의 참고치는 0.125~8 pg/mL이며 민감도는 30 pg/mL이다.

3. 통계 분석 및 윤리적 고려

연구 대상자들의 일반적 특성은 인원 수 및 백분율 또는 평균 및 표준편차로 요약하였다. 식욕부진이 있는 그룹과 없는 그룹간의 비교에서 비율, 범주형 자료에 대한 비교는 Chi-squared test와 Fisher's exact test를 사용하였고 평균에 대한 비교는 Student's t-test, Wilcoxon rank sum test를 사용하였다(Table 1-a, 1-b). 각각의 내용에 대해서는 표에 제시하였다. Visfatin과 다른 변수들간의 관련성 파악을 위해 스페어만 상관분석(Spearman's correlation analysis)을 실시하였다(Table 2). 또한 Visfatin이 식욕부진에 영향을 미치는지 알기 위하여 식욕부진과 통계적으로 유의한 관련이 있는 변수들(Table 3-a, model 1) 및 기존 연구에서 식욕부진과 관련이 있었던 것으로 나타난 변수들을 추가로 보정한(Table 3-b, model 2) 다중로지스틱 회귀분석(multiple logistic regression analysis)을 시행하였다. 본 연구의 모든 통계분석은 SPSS statistical

Table 1-b. Blood Test of Study Subjects by Anorexia (N=69).

Variable	Yes	No	P-value
Blood Test			
Hemoglobin (g/dL)	10.1±2.2	10.8±2.5	0.3670 <sup>†</sup>
White blood cell (10 <sup>3</sup> /uL)	9.5 (6.3~15.2)	8.0 (5.1~9.5)	0.3095 <sup>‡</sup>
C-reactive protein (mg/L)	62.6 (33.6~125.6)	36.2 (13.2~66.8)	0.2239 <sup>‡</sup>
Total cholesterol (mg/dL)	173.8±65.9	163.4±42.3	0.6057 <sup>†</sup>
Albumin (g/dL)	3.2±0.7	3.4±0.7	0.3683 <sup>†</sup>
Lymphocyte (%)	10.2 (6.0~17.8)	12.6 (11.2~16.7)	0.2947 <sup>‡</sup>
Glucose (mg/dL)	114.0 (96~141)	110.0 (105~121.5)	0.1759 <sup>‡</sup>
Blood urea nitrogen (mg/dL)	18.0 (11.7~30.9)	16.1 (13.8~20.8)	0.7331 <sup>‡</sup>
Creatinine (mg/dL)	0.6 (0.4~1.0)	0.7 (0.6~0.8)	0.7912 <sup>‡</sup>
Interlukin-6 (pg/mL)	9.1 (6.4~21.0)	8.1 (5.7~9.7)	0.8995 <sup>‡</sup>
Tumor necrosis factor-α (pg/mL)	8.7 (6.2~14.0)	7.7 (5.2~10.2)	0.3337 <sup>‡</sup>
Leptin (pg/mL)	239.7 (124.1~454.8)	935.3 (101.6~1271.7)	0.0518 <sup>‡</sup>
Visfatin (ng/mL)*	3.8±3.8	1.6±2.6	0.0323 <sup>†</sup>

\*Leptin (med, min, max)=(248.40, 9.93, 12015.03), <sup>†</sup>P value is for Student's t-test, <sup>‡</sup>P value is for Wilcoxon rank sum test.

package for Windows version 12.0을 사용하였으며, 분석결과의 통계적 유의성은 P-value 0.05 미만으로 평가하였다. 본 연구는 2010년 4월 21일, 임상시험 심사위원회

(IRB No. GR0930-006)에서 심의승인을 받았다.

## 결 과

### 1. 연구대상자의 일반적 특성과 식욕부진의 관련성

연구대상자 69명의 일반적 특성을 살펴보면 성별로는 남자가 34명(49.3%), 여자가 35명(50.7%)으로 나타났으며, 연구 대상의 평균 연령은 65.5±13.8세이었다. 원발암은 대장직장암이 12명(17.4%)로 가장 많았으며, 폐암 10명(14.5%), 간담도암 7명(10.1%), 위암 11명(15.9%), 췌장암이 7명(10.1%), 유방암이 4명(5.8%), 신장·방광암이 4명(5.8%)과 난소암이 3명(4.4%) 자궁경부암, 두경부암이 각각 2명(2.9%), 식도암, 거대세포암, 갑상선암, 십이지장암, 복막암이 각각 1명(1.5%) 순이었다. 그 밖에 1명의 환자가 간담도암과 갑상선암을, 또 다른 1명의 환자가 폐암과 간담도암을 모두 진단 받았다.

Visfatin과 암의 종류에 따른 관련성을 알아보기 위해 소화기암과 비소화기암 범주로 나누어 분석을 시행하였다. 소화기암에는 WHO에 따른 ICD-10의 분류에 따라 식도암, 위암, 십이지장암, 대장·직장암, 간담도암, 췌장암을 포함시켰으며 간담도암을 포함하여 두 가지 암에 함께 걸린 2명도 소화기암 범주에 넣어 분석하였다. 치료경력은 수술 32명(46.4%), 항암제 40명(58.0%), 방사선 치료 21명(30.4%), 면역치료 3명(4.4%) 그 외 심장 스텐트 삽입 1명, 경피적 담즙 배액 3명, 한방 치료 1명, 표적치료 1명, 회장루(ileostomy) 2명이었다. 동반질환

Table 2. Correlation between Demographics, Blood Test and Visfatin (N=69).

Variable	Visfatin*	P-value <sup>†</sup>
Age (years)	-0.14	0.2362
Body mass index, BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.16	0.2671
Vital sign		
Systolic blood pressure (mmHg)	-0.1	0.3939
Diastolic blood pressure (mmHg)	-0.05	0.7127
Pulse rate (beats per minute)	0.18	0.1343
Body temperature (°C)	0.31	0.0091
Blood test		
Hemoglobin (g/dL)	0.03	0.8160
White blood cell (10 <sup>3</sup> /uL)	0.46	0.0001
C-reactive protein (mg/L)	0.38	0.0014
Total cholesterol (mg/dL)	0.11	0.3960
Albumin (g/dL)	-0.28	0.0198
Lymphocyte (%)	-0.38	0.0013
Glucose (mg/dL)	-0.08	0.5141
Blood urea nitrogen (mg/dL)	0.21	0.088585
Creatinine (mg/dL)	0.07	0.5787
Interukin-6 (pg/mL)	0.15	0.2344
Tumor necrosis factor- $\alpha$ (pg/mL)	0.13	0.2869
Leptin (pg/mL)	-0.22	0.0943

\*Values given are Spearman's correlation coefficient, <sup>†</sup>P value in for Spearman's correlation coefficient.

Table 3-a. Multiple Logistic Regression Analysis of Factors Affecting Anorexia (N=69).

Variable	Multivariate			
	n	OR	95% CI (OR)	P-value
Age (years)	69	1	0.93 (1.07)	0.983
Sex				
Male	35	2.65	0.35 (19.78)	0.3432
Female	34	1		
Pulse rate (beats per minute)	69	1.09	0.99 (1.19)	0.0692
ECOG performance status				
0~1	5	1		
2	22	1712.65	3.74 (784467.17)	0.0172
3	38	141.03	0.50 (39902.41)	0.0857
4	4	37.52	0.09 (15763.05)	0.2395
Opioid analgesics				
Yes	56	0.8	0.05 (13.60)	0.8757
No	13	1		
Visfatin (ng/mL)	69	1.51	0.92 (2.47)	0.1046

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, OR: Odds Ratio, CI: confidential interval.

Table 3-b. Multiple Logistic Regression Analysis of Factors Affecting Anorexia (N=69).

Variable	Multivariate			
	n	OR	95% CI (OR)	P-value
Age (years)	69	1.04	0.94 (1.15)	0.4517
Sex				
Male	35	2.5	0.30 (20.72)	0.3969
Female	34	1		
Pulse rate (beats per minute)	69	1.08	1.00 (1.18)	0.0570
Body temperature (°C)	68	0.62	0.02 (15.83)	0.7716
ECOG Performance Status	69			
0~1	5	1		
2	22	89904.21	1.51 (5359304252.68)	0.0420
3	38	7279.37	0.10 (509691398.73)	0.1182
4	4	2202.39	0.01 (443608067.63)	0.2167
Opioid analgesics				
Yes	56	1.04	0.05 (24.00)	0.9804
No	13	1		
Blood test				
Hemoglobin (g/dL)	69	0.65	0.35 (1.22)	0.1806
C-reactive protein (mg/L)	69	1.03	0.90 (1.17)	0.7093
Blood urea nitrogen (mg/L)	69	0.99	0.97 (1.01)	0.4453
Tumor necrosis factor- $\alpha$ (pg/mL)	69	1.01	0.85 (1.20)	0.8937
Interukin-6 (pg/mL)	69	0.99	0.96 (1.02)	0.5558
Visfatin (ng/mL)	69	2.29	0.80 (6.53)	0.1222

OR: Odds Ratio, CI: confidential interval.

으로는 고혈압 19명(31.2%), 당뇨 17명(26.3%), 그 외 협심증, 폐결핵, 만성폐쇄성 폐질환, 전립선 비대증, B형 간염 보균자가 각각 1명이었다.

연구대상자들의 식욕부진 여부에 따른 일반적 특성의 차이를 알기 위하여 식욕부진이 있는 사람과 없는 사람을 나누어 두 그룹을 비교해 보았다. 식욕부진이 있는 군에서, Visfatin (P=0.0323), 맥박(P=0.0164) 수치가 높았고, ECOG 수행지수(P=0.0039)가 나뉘었으며, 마약성 진통제의 사용(P=0.0410) 빈도가 높았다(Table 1-a, 1-b).

## 2. 연구대상자의 일반적 특성과 visfatin의 상관관계

Visfatin과 영양 및 식욕부진 지표, 염증 지표들간의 관련성 파악을 위해 스페어만의 상관분석(Spearman's correlation analysis)을 실시하였다(Table 2). Visfatin은 체온 (correlation coefficient=0.31, P=0.0091), 혈중 백혈구 수치 (correlation coefficient=0.46, P=0.0001), C-반응성 단백 (correlation coefficient=0.38, P=0.0014)과는 중간 정도의 양의 관련성을 보였으며 혈중 albumin level (correlation coefficient=-0.28, P=0.0198), Lymphocyte count (correlation coefficient=-0.38, P=0.0013)과는 중간 정도의 음의 관

련성을 보였다.

## 3. 식욕부진에 영향을 미치는 요인의 다중 로지스틱 회귀 분석

혈중 visfatin 농도가 식욕부진에 미치는 영향을 알아보기 위하여 주 변수인 visfatin과 Table 1에서 식욕부진이 있는 군과 없는 군과의 차이를 보인 변수들을 보정한 다중 로지스틱 회귀 분석(multiple logistic regression analysis)을 실시한 결과, 통계적으로 유의한 차이를 보이는 변수는 없었다(Table 3-a, model 1). 이와 더불어 기존 문헌에서 식욕부진에 영향을 주는 것으로 나타났던 체온, 헤모글로빈, C-반응성 단백, Interlukin-6, Tumor necrosis factor- $\alpha$  등의 효과를 추가로 보정한 결과 역시 통계학적으로 유의한 차이를 보이는 변수는 없었다 (Table 3-b, model 2).

## 고찰

식욕부진은 호스피스 암환자에서 흔한 증상 중의 하나이자 악액질을 초래하여 암환자의 삶의 질과 여명에

영향을 미치는 요인으로 알려져 있다(26-29). 식욕부진에 영향을 미치는 원인은 암 자체뿐만 아니라 발열, 염증, 빈혈 상태, 우울 증상 등 여러 원인과 연관성도 알려져 있다(8-10). 최근 연구들에 의하면 이러한 식욕부진과 싸이토카인과의 관련성이 보고되고 있는데 그 중 내장지방에서 분비되는 visfatin이 식욕부진을 조절하는 인자로서의 가능성을 시사하는 연구가 동물 및 만성신부전 환자에서 보고 된 바 있다.

호스피스 암환자 69명을 대상으로 한 본 연구에서는 단변량 분석(Student's t-test) 결과, 식욕부진이 있는 사람에서 혈중 visfatin 농도가 유의하게 높은 것으로 나타났으나( $P=0.0323$ ), 식욕부진에 영향을 주는 인자를 보정했을 때 혈중 visfatin 농도와 식욕부진과의 독립적인 관련성을 보여주지는 못하였다. 하지만 식욕부진이 있는 그룹과 없는 그룹간의 객관적 영양지표인 알부민, 총 콜레스테롤, 림프구수는 차이가 없는데 visfatin 농도는 차이를 보였다. Visfatin이 상관분석에서 영양지표인 알부민, 림프구수와는 음의 상관관계를 보였는데도 식욕부진 그룹에서 높게 측정되었다는 것은 visfatin이 식욕부진의 원인이나 결과라기 보다는 오히려 영양상태가 나쁠 때, 또는 식욕부진이 있을 때 식욕을 조절하여 feeding behavior를 일으키는 조절자(modulator)로써 역할을 추정하게 한다.

식욕부진과 관련된 것으로 알려진 발열, 빈혈, 요독증, 염증성 싸이토카인(TNF- $\alpha$ , IL-6)은 본 연구에서 그룹간 의미 있는 차이를 보이지 않았지만 식욕부진이 있는 그룹에서 헤모글로빈이 낮고 BUN이 높았으며 염증성 싸이토카인(TNF- $\alpha$ , IL-6)이 높은 경향을 보였다.

식욕부진이 장기간 존재하면 대개 영양상태가 나빠지게 된다. 영양상태를 보는 지표로는 body weight, Body mass index, albumin, lymphocyte count, total cholesterol, 상완 삼두근 피하 지방 두께(triceps skinfold), 상완근 둘레(mid-arm muscle circumference), Subjective Global Assessment, Nutrition Risk Index 등이 알려져 있다(30). 그러나 체중의 경우 복수, 부종, 큰 종양 등이 있을 경우에는 영양상태를 정확하게 반영하지 못한다. 피부 주름 두께는 이두근, 삼두근, 견갑골하 및 장골 위 쪽에서 캘리퍼를 이용하여 피부와 피하 지방의 두께를 집어서 측정하는 것으로 신체의 지방성분을 반영하며 상완 중심 둘레는 삼두근 피부 주름 두께와 조합하여 상완의 근육량을 평가하는데 이용되며 신체 근육 즉 단백질 성분을 반영한다. 그 외에도 생체 전기 저항 검사, 이중 에너지 X선 흡수계, 신체 수분 측정 등이 있지만 주로 연구 목적으

로 사용된다. 흔히 임상 검사인 알부민 저하로 영양상태를 평가하곤 하는데 알부민의 경우 간질환이나 염증, 탈수 등에서는 정확도가 떨어지며 기아 정도에 비례하지는 않아서 영양상태 평가보다는 진행성 질환의 예후 인자로 사용된다. 또한 빈혈, 저칼륨혈증, 저마그네슘증, 젖산증 등이 영양 상태에 대한 간접적인 지표로 사용되기도 한다. 높은 C-반응성 단백 수치는 활동성 감염을 나타내고 악액질과도 관계된다. 또한, 악액질이 여러 싸이토카인(Interukin-6, TNF- $\alpha$ , Interukin-1 등)과도 연관이 있기 때문에 고려해야 한다(13,14). 하지만, 어떤 검사 수치도 악액질을 진단하거나 식욕부진, 체중감소 등과 정확한 상관관계를 가지는 것은 없다.

비만한 사람에서 혈중 농도가 증가하는 visfatin이 만성신부전 환자나 암환자에서도 농도가 증가한다는 것은 다소 역설적이다. 식욕부진이 있으면 대개 영양불량을 초래하고 지방이나 단백질량이 줄어들 것으로 생각되기 때문이다. 하지만 만성질환자에서는 주로 근육이 감소하며 지방량과는 상관관계가 없는 경우가 많다. 인슐린 저항성이 있는 환자에서 오히려 혈중 인슐린농도가 높을 수 있듯이 비만환자에서 지방의 양적 증가에 따른 visfatin의 농도 증가와는 별도로 visfatin의 다른 내분비적 기능도 고려해 보아야 한다.

만성신부전 환자를 대상으로 한 다기관 연구에서는 visfatin이 아미노산, 중성지방, 총 콜레스테롤과 음의 상관관계를 보임을 증명하였으나(21) 본 연구에서는 아미노산, 중성지방은 측정되지 않아 상관관계를 밝힐 수 없었고 총 콜레스테롤은 상관관계를 보이지 않았다. 공복 시 아미노산, 중성지방, 총 콜레스테롤은 즉시적인 식이섭취(immediate dietary intake)를 반영하는 지표로써 장기적인 식욕부진을 호소하는 호스피스 암환자이기 때문에 관련이 없다는 결과가 나왔다고 생각된다.

식욕부진을 평가하는 설문지로 Subjective Global Assessment(30)와 Visual analogue scales 등이 있다(31). 하지만 본 연구에서는 식욕부진의 유무만 판단하였는데 대부분의 호스피스 암환자들이 식욕부진을 호소하기 때문에 표본수가 적어지게 되며 한국 주식(주요 밥인 점)을 고려하여 매 끼니당 5수저(한국의 주식인 밥 섭취량으로 통상 식사량 1/3에 해당) 이하 여부만 평가하는 것이 더 유용할 것으로 생각되었다.

본 연구의 제한점으로는, 단면연구로써 인과관계를 알기 어렵고 식욕부진에 영향을 미치는 여러 인자들을 분석하기에는 환자수가 적었다. 하지만 호스피스 암환자들의 육체적, 정신적 아픔으로 인해 연구에 대한 참

여가 어려운 점을 고려할 때 한국인을 대상으로 단일기관에서 69명의 암환자들이 참여했고 visfatin이 사용될 수 있는지에 대한 연구로는 국내에서 처음으로 시도되었다는 데 의의가 있다. 지방세포에서 분비되는 visfatin을 연구함으로써 지방세포가 단지 과도한 영양분의 저장소로만 쓰이는 것이 아니며 활동적이고 다이나믹한 내분비 작용의 하나로 visfatin의 식욕 촉진 역할(orexigenic effect)을 추정해 볼 수 있는 기초 연구로서 그리고 여러 문헌에서 밝혀진 visfatin과 영양지표, 염증인자와의 관련성을 검증함으로써 가치가 있다고 하겠다.

## 요 약

**목적:** 식욕부진은 호스피스 암환자의 흔한 증상이며 여러 문헌에서 먹는 행동(feeding behavior)을 조절하는데 있어 visfatin의 가능성을 제시하고 있다. 본 연구에서는 말기암환자에서 증가한 visfatin 농도가 식욕조절과 영양상태 항상성 조절에 관여할 것이라 가설을 세웠다.

**방법:** 2009년 7월부터 2010년 7월까지 13개월 동안, 만 20세 이상의 말기암환자 69명을 대상으로 혈장 visfatin 농도를 측정하였다. 나이, 성별, 체질량 지수, 활력 징후, 원발암 부위, 암 치료 경력, 투약상황, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 수행지수, 혈색소, 백혈구 수, C-반응성 단백질, 총 콜레스테롤, 알부민, 림프구 수, 혈당, 혈액요소질소, 크레아티닌, TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor-alpha), Interukin-6, 렙틴 등의 혈액검사를 시행하였다.

**결과:** 대상자의 평균 나이는 65.5세였고 단변량 분석상 맥박, ECOG 수행 지수, opioid 사용여부, visfatin 농도에 따라 식욕부진이 있는 군과 없는 군의 차이를 보였다. Visfatin 농도는 단변량 분석결과 식욕부진과 관련이 있는 것으로 나타났으나( $P=0.0323$ ) 식욕부진에 영향을 주는 인자들을 보정한 다중 로지스틱 회귀 분석 결과에서는 통계학적인 관련성이 사라졌다. 영양지표들 중 체질량 지수, 렙틴, 총 콜레스테롤과는 관련이 없었으나 림프구수( $P=0.0198$ ) 혈중 albumin 농도( $P=0.0013$ )와 중간 정도의 음의 관련성을 나타냈다.

**결론:** 호스피스 암환자에서 visfatin과 식욕부진의 관련성은 통계적으로 유의하지 않았다. 향후 기전에 대한 연구와 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

**중심단어:** 비스파틴, 호스피스, 식욕부진, 암

## 참 고 문 헌

1. Bruera E. ABC of palliative care. Anorexia, cachexia, and nutrition. *BMJ* 1997;315:1219-22.
2. Suh SY, Choi YS, Shim JY, Kim YS, Yeom CH, Kim D, et al. Construction of a new, objective prognostic score for terminally ill cancer patients: a multicenter study. *Support Care Cancer* 2010; 18:151-7.
3. Chow E, Harth T, Hruby G, Finkelstein J, Wu J, Danjoux C. How accurate are physicians' clinical predictions of survival and the available prognostic tools in estimating survival times in terminally ill cancer patients? A systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001;13:209-18.
4. Vigano A, Donaldson N, Higginson IJ, Bruera E, Mahmud S, Suarez-Almazor M. Quality of life and survival prediction in terminal cancer patients: a multicenter study. *Cancer* 2004;101: 1090-8.
5. Rosenthal MA, GebSKI VJ, Kefford RF, Stuart-Harris RC. Prediction of life-expectancy in hospice patients: identification of novel prognostic factors. *Palliat Med* 1993;7:199-204.
6. Bruera E, Miller MJ, Kuehn N, MacEachern T, Hanson J. Estimate of survival of patients admitted to a palliative care unit: a prospective study. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:82-6.
7. Pirovano M, Maltoni M, Nanni O, Marinari M, Indelli M, Zaninetta G, et al. A new palliative prognostic score: a first step for the staging of terminally ill cancer patients. *Italian Multicenter and Study Group on Palliative Care. J Pain Symptom Manage* 1999;17:231-9.
8. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004;80:299-307.
9. Engel JH, Siewerdt F, Jackson R, Akobundu U, Wait C, Sahyoun N. Hardiness, depression, and emotional well-being and their association with appetite in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:482-7.
10. Caliskan Y, Yelken B, Gorgulu N, Ozkok A, Yazici H, Telci A, et al. Comparison of markers of appetite and inflammation between hemodialysis patients with and without failed renal transplants. *J Ren Nutr* 2012;22:258-67.
11. Robertson MD, Henderson RA, Vist GE, Rumsey RD. Plasma ghrelin response following a period of acute overfeeding in normal weight men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:727-33.
12. Smiechowska J, Utech A, Taffet G, Hayes T, Marcelli M, Garcia JM. Adipokines in patients with cancer anorexia and cachexia. *J Investing Med* 2010;58:554-9.
13. Geissbühler P, Mermillod B, Rapin CH. Elevated serum vitamin B12 levels associated with CRP as a predictive factor of mortality in palliative care cancer patients: a prospective study over five

- years. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:93-103.
14. McMillan DC, Elahi MM, Sattar N, Angerson WJ, Johnstone J, McArdle CS. Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non-cancer survival in patients with cancer. *Nutr Cancer* 2001;41:64-9.
  15. Böttcher Y, Teupser D, Enigk B, Berndt J, Klötting N, Schön MR, et al. Genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) and its relation to glucose metabolism and fat-specific messenger ribonucleic acid expression in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2725-31.
  16. Blakemore AI, Meyre D, Delplanque J, Vatin V, Lecoœur C, Marre M, et al. A rare variant in the visfatin gene (NAMPT/PBEF1) is associated with protection from obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:1549-53.
  17. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426-30.
  18. Olszanecka-Glinianowicz M, Kocełak P, Janowska J, Skorupa A, Nylec M, Zahorska-Markiewicz B. Plasma visfatin and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) levels in metabolic syndrome. *Kardiol Pol* 2011;69:802-7.
  19. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:295-9.
  20. Lajunen TK, Purhonen AK, Haapea M, Ruokonen A, Puukka K, Hartikainen AL, et al. Full-length visfatin levels are associated with inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest* 2012;42:321-8.
  21. Carrero JJ, Witasz A, Stenvinkel P, Qureshi AR, Heimbürger O, Bárány P, et al. Visfatin is increased in chronic kidney disease patients with poor appetite and correlates negatively with fasting serum amino acids and triglyceride levels. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:901-6.
  22. Cline MA, Nandar W, Prall BC, Bowden CN, Denbow DM. Central visfatin causes orexigenic effects in chicks. *Behav Brain Res* 2008;186:293-7.
  23. Sun G, Bishop J, Khalili S, Vasdev S, Gill V, Pace D, et al. Serum visfatin concentrations are positively correlated with serum triacylglycerols and down-regulated by overfeeding in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 2007;85:399-404.
  24. Kovacikova M, Vitkova M, Klimcakova E, Polak J, Hejnova J, Bajzova M, et al. Visfatin expression in subcutaneous adipose tissue of pre-menopausal women: relation to hormones and weight reduction. *Eur J Clin Invest* 2008;38:516-22.
  25. Hallschmid M, Randeve H, Tan BK, Kern W, Lehnert H. Relationship between cerebrospinal fluid visfatin (PBEF/Nampt) levels and adiposity in humans. *Diabetes* 2009;58:637-40.
  26. Weeks JC, Cook EF, O'Day SJ, Peterson LM, Wenger N, Reding D, et al. Relationship between cancer patients' predictions of prognosis and their treatment preferences. *JAMA* 1998;279:1709-14.
  27. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 1999;7:128-33.
  28. Maltoni M, Pirovano M, Scarpi E, Marinari M, Indelli M, Arnoldi E, et al. Prediction of survival of patients terminally ill with cancer: Results of an Italian prospective multicentric study. *Cancer* 1995;75:2613-22.
  29. Reuben DB, Mor V, Hiris J. Clinical symptoms and length of survival in patients with terminal cancer. *Arch Intern Med* 1988;148:1586-91.
  30. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Hanci V, Erdem E. Comparison of two nutrition assessment techniques in hospitalized patients. *Nutrition* 2004;20:428-32.
  31. Zabel R, Ash S, King N, Bauer J. The relationship between subjective appetite sensations, markers of inflammation and appetite in dialysis patients. *J Hum Nutr Diet* 2009;22:343-50.