

Original Article

## 마약성 진통제 사용과 Cortisol 및 DHEAS와의 관계

정지훈 · 최윤선 · 김선미 · 이준영\* · 김은혜 · 김정은  
김이연 · 박희진 · 윤동진

고려대학교 구로병원 가정의학과, \*고려대학교 의과대학 통계학교실

### The Relationship between Opioids Use, Cortisol and DHEAS

Ji Hoon Jung, M.D., Youn Seon Choi, M.D., Ph.D., Seon Mee Kim, M.D., Ph.D.,  
June Young Lee, Ph.D.\*, Eun Hye Kim, M.D., Jung Eun Kim, M.D., E Yeon Kim, M.D.,  
Hee Jin Park, M.D. and Dong Jin Yoon, M.D.

Department of Family Medicine, Korea University Guro Hospital,  
\*Department of Biostatistics, Korea University, Seoul, Korea

**Purpose:** Fatigue, energy loss, feeling of helplessness, poor appetite, pain besides general weakness are major symptoms presented to terminally ill cancer patients. These symptoms are similar to those that appeared with adrenal insufficiency. Also, for terminally ill cancer patients who are hospitalized for palliative care, opioid agents are prescribed to control moderate to severe pain. We studied the relationship of opioid agents and adrenal insufficiency. **Methods:** From November 2013 through June 2014, we monitored the serum level of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS, serum) in 55 cancer patients who were over 18 years old and were treated at a hospice center. We also checked the treatment period and dosage of opioid agents. **Results:** The DHEAS level, treatment period and dosage of opioid agents did not have significant correlation. Correlation between the serum cortisol level and the opioid agent treatment period was not significant either, but the serum cortisol level was positively correlated with the dosage of opioid agents (P value 0.0322). **Conclusion:** This study did not identify a novel link between treatment period, dosage of opioid agents and adrenal insufficiency. But, the DHEAS level was mostly below the normal level in patients who were treated with opioid agents.

**Key Words:** Opioid analgesics, Adrenal insufficiency, Hydrocortisone, Dehydroepiandrosterone

## 서 론

말기암환자들은 암의 진행으로 인한 여러 가지 신체적 증상과 정신적 고통을 받고 있으며, 이러한 증상들은 대부분의 암환자들에게 편안하게 삶을 마감하는 것

을 어렵게 만든다(1,2). 치료 불가능한 암환자의 약 50% 이상에서는 암으로 인한 전신적 쇠약 이외에 피로와 에너지 상실, 무력감, 식욕부진 및 통증 등이 공통적으로 나타나는 주요 증상으로 알려져 있고(3), 30%의 환자는 5개 이상의 증상이 동시에 나타나 고통이 더 심하다고 알려져 있으며(4), 전체 암환자의 10~20%에서 체중감

Received January 3, 2015, Revised March 6, 2015, Accepted April 27, 2015

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/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

소로 인한 악액질로 사망한다(5).

이러한 증상들은 부신 기능 부전으로 인한 증상들과 매우 유사한 양상을 보이는데, 부신 기능 부전으로 인한 증상들은 가벼운 증상부터 생명을 위협하는 증상까지 다양하고, 본 질환 자체가 심각한 수준이 아니더라도 질병의 진행, 극심한 피로, 외상, 수술 등 극한 스트레스를 받는 상황이 올 때 증상들은 언제든지 악화될 수 있다(6).

부신 기능 부전이 올 수 있는 원인으로는 여러 가지이며, 이는 급성과 만성으로 분류할 수 있다. 급성 부신 기능 부전이 올 수 있는 원인으로는 스테로이드 치료의 갑작스러운 종료, 기존에 만성적인 부신 기능 부전을 갖고 있는 환자들이 극심한 스트레스 상황에 놓일 때이며, 만성적인 부신 기능의 부전의 원인으로는 자가면역성 부신염, 결핵, 후천면역결핍바이러스 감염, 전이성 암 등이 있겠으며, 그 밖에 전신성 아밀로이드시스, 진균 감염, 혈색소증, 유육종증에 의해서도 발생 가능하다(6,7).

이와 같이 부신 기능 부전은 다양한 원인에 의해서 발생할 수 있고, 부신 기능 부전으로 인해 나타날 수 있는 증상은 비특이적 증상이 대부분이다. 말기암환자에게 있어 에너지 상실, 식욕 저하, 구역, 구토, 혈압 저하, 우울감 등 부신 기능의 부전이 의심되는 상황이 왔을 때 실제 부신 기능의 부전이 있는 것인지 문진 조건만으로는 감별하기는 쉽지 않기 때문에 말기암환자들이 부신 기능 부전이 의심되는 위험 요소가 있을 경우 혈액 검사를 통해 부신 기능을 측정해 볼 필요성이 있겠다. 혈액 검사를 통해 부신 기능을 측정하는 방법으로는 아침 8시 코티솔 측정, 혈중 레닌, 알도스테론, 부신 피질자극호르몬(Adrenocorticotropic hormone, ACTH), 디하이드로에피안드로스테론(Dehydroepiandrosterone, DHEA)의 측정 등이 있다(8). 또한 급속 부신피질자극호르몬 자극 검사 및 부신피질자극호르몬분비촉진호르몬(Corticotropin-releasing hormone, CRH) 자극 검사 등을 통해 부신 기능을 평가 할 수 있다.

Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS)는 Dehydroepiandrosterone (DHEA)의 대사산물로서, DHEA의 설페이트 에스터 형태로 부신에서 분비되는 스테로이드 중 가장 많은 부분을 차지한다(9). DHEAS의 결핍은 종종 피로, 우울감, 위약감, 성기능 저하와 같은 증상을 나타낼 수 있다고 알려져 있고(8), 정상 컨디션에서는 코티솔과 DHEAS가 균형을 이루고 있지만 부적절한, 과도한 스트레스 상황에 놓이게 되면 코티솔과 DHEAS의 균형이 깨

지면서 임상적으로 심각한 상황(중증 패혈증, 패혈증 쇼크)까지 야기할 수 있다(9). 혈액 속에 대부분의 DHEA는 DHEAS 형태로 존재하고 있으며, DHEA와 코티솔이 이른 아침에 최고 농도를 보이고 일중 변동이 있는 반면, DHEAS의 농도는 일중 변동이 거의 없어 부신 기능의 표지로 사용될 수 있다(10). DHEAS와 코티솔은 모두 부신 기능 측정에 이용될 수 있지만, DHEAS가 코티솔 레벨보다 부신 기능 부전을 예견하는데 좀 더 민감한 것으로 알려져 있다(6,8,11).

진행성 암을 진단받은 환자의 70% 이상은 중등도 이상의 지속적 만성 통증을 호소하므로 대부분 마약성 진통제의 투여가 필요하다(6,12). 암성 통증을 관리하기 위한 약제로 비스테로이드성 소염진통제, 스테로이드, 항우울제 및 항경련제, 비스포스포네이트, 케타민 등도 쓰이지만 이러한 약제들은 보조요법에 해당하며 암성 통증을 호소하는 환자들에게 있어 통증 조절은 마약성 진통제가 기본이 된다(6,13).

완화의료병동에 입원 중인 암환자들 중 약 60~70%는 진행성 암으로 인한 통증으로 마약성 진통제를 사용하고 있는데(14,15), 마약성 진통제로 인한 일반적인 부작용으로는 진정, 어지럼증, 구역, 구토, 변비, 호흡억제, 요저류 증상들이 있겠으며(16), 그 밖에 여러 연구들에서 비암성 통증 및 암성 통증에 대해 마약성 진통제의 장기간 사용은 부신 기능에 영향을 준다고 알려져 있다(8,14,17-26).

그러므로 DHEAS 및 코티솔 레벨의 측정은 암성 통증으로 인해 마약성 진통제를 장기적으로 쓰고 있는 환자, 호흡 부전, 위장관 폐쇄, 암 전이로 인한 척수 압박 그리고 암의 다발성 전이가 있는 호스피스 환자의 비특이적 증상 조절 목적 등으로 지속적인 스테로이드 치료를 받고 있는 환자들에게서는 부신 기능 측정이 필요할 것으로 사료된다.

부신 기능에 영향을 미치는 기전으로는 마약성 진통제가 시상하부-뇌하수체-부신 축의 여러 단계에서 신호 전달을 억제하는 것으로 추측되며, 감소된 CRH과 바소프레신은 뇌하수체에서 ACTH의 분비를 감소시키고, 이는 부신 피질에서 코티솔과 DHEA의 혈중 농도를 감소시키는 결과를 가져온다. 또한 이와는 독립적으로 마약성 진통제는 중추신경 억제 효과가 있어 이것만으로도 부신의 기능을 억제한다고 알려져 있다(6,17).

이와 관련하여 마약성 진통제를 사용하고 있는 말기 암환자들의 부신 기능 측정하여 마약성 진통제의 사용량과 사용 기간에 따른 부신 기능 저하의 정도를 살펴

보고, 이에 따른 여명과의 관련성도 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상 및 기간

2013년 11월 1일부터 2014년 6월 30일까지 상급종합병원 완화의료센터에 말기 암으로 의뢰되었던 환자를 대상으로 하였는데, 말기암환자의 정의는 암 관리법에서 정의한 '적극적인 치료에도 불구하고 근원적인 회복의 가능성이 없고 점차 증상이 악화되어 몇 개월 내에 사망할 것으로 예상되는 암환자'로 하였다(27).

연구 대상자는 말기 암으로 진단을 받은 만 18세 이상 환자들로 구성되었고, 입원 당시 의무기록상 부신샘에 암 전이가 있거나, 원발암 부위가 부신샘인 환자, 수술에 의해서 부신샘을 제거 받은 환자, 입원 당시 의무기록상 시상하부-뇌하수체 관련 질환을 진단받은 환자, 에디슨병이나 갈색세포종과 같이 부신 기능에 영향을 줄 수 있는 질환(1차성, 2차성 포함)을 갖고 있는 환자, 반감기를 고려하여 1주 이내에 스테로이드 치료를 받았던 환자는 제외하였다.

분석은 의무기록을 기준으로 한 후향적 연구 조사로 진행되었으며, 총 분석 대상자 64명 중 과거 1주일 사이에 스테로이드 치료를 받았던 환자 9명을 제외한, 55명으로 최종 분석 대상자를 선정하였다.

### 2. 연구 방법

완화의료병동에 입원해 있는 말기암환자들은 일반 병동에 입원해 있는 환자들에 비해 검사의 횟수 및 종류가 적은 편이어서 부신 기능 및 부신 기능 부전을 확인할 수 있는 방법에 제한점이 있지만, 서론에 기술한 대로 말기암환자들은 통증 조절 목적으로 마약성 진통제를 장기적으로 사용하고 있으며, 장기적으로 스테로이드 치료를 받는 환자들도 있기 때문에 피로와 에너지 상실, 무력감, 식욕부진 등 부신 기능 부전이 의심되는 환자들에게서는 간접적으로 DHEAS (60세 이상 기준값: 남자 25~131  $\mu\text{g/dL}$ , 여자 15~157  $\mu\text{g/dL}$ ) 및 코티솔(기준값 5~25  $\mu\text{g/dL}$ ) 레벨을 측정하고 있다.

따라서 저자들은 문헌 고찰 및 경험 사례를 통해 간단하고 명확한 부신 기능 부전을 측정할 수 있는 지표로서 부신 기능 저하가 의심되는 환자들에 한하여 혈중 DHEAS 및 아침 8시에 채취한 혈중 코티솔 수치가 측정되었던 환자들을 대상으로 하였다.

마약성 진통제의 사용 기간의 측정은 사용 용량 및 말기 암 진단 시기와 관계없이 처음 사용한 날을 기준으로 코티솔 및 DHEAS를 측정한 채혈일까지 정하였고, 사용 용량 역시 채혈일을 기준으로 당일 Oral Morphine Equivalent (이하 OME)로서 계산하였다.

### 3. 통계분석 및 윤리적 고려

연구대상자들의 일반적 특성은 인원수 및 백분율 또는 평균 및 표준편차로 요약하였다. 본 연구의 모든 통계분석은 SAS 9.4를 사용하였으며, 분석결과는 마약성 진통제의 사용 기간, 용량과 코티솔, DHEAS 값 간의 상관 분석을 시행하였고, 통계적 유의성은 P value 0.05 미만으로 평가하였다. 본 연구는 2014년 7월 10일, 임상시험심사위원회(IRB No. KUGH14119-001)에서 심의 승인을 받았다.

## 결 과

### 1. 일반적 특성

연구 대상자 55명의 일반적 특성을 살펴보면 성별로는 남자가 24명(43.64%), 여자가 31명(56.36%)으로 나타났다(Table 1). 55명 중 사망한 대상자는 46명(83.64%)이었고, 생존은 5명(9.09%), 전원 및 퇴원 이후 연락 두절인 대상자는 4명(7.27%)이었다. 원발암 부위는 대장/직장암과 간/담도암이 각각 9명(16.36%)로 가장 많았고, 그 밖에 위암 6명(10.91%), 난소/자궁경부암 6명(10.91%), 췌장암 6명(10.91%), 폐암 5명(9.09%), 식도암 2명(3.64%), 유방암 2명(3.64%), 두경부암 2명(3.64%), 악성 흑색종(3.64%), 기타 암이 6명(10.91%) 차지하고 있었다. ECOG (European Cooperative Oncology Group) scale은 1점이 2명(3.64%), 2점이 4명(7.27%), 3점이 47명(85.45%), 4점이 2명(3.64%)로 3점인 대상자가 가장 많았다. 또한 마약성 진통제의 사용기간은 용량 관계없이 평균 9.26개월이었으며, 사용 용량은 OME 기준으로 123.47 mg이었다. 또한 측정된 cortisol 값의 평균은 20.24  $\mu\text{g/dL}$ , DHEAS 값의 평균은 44.41  $\mu\text{g/dL}$ 이었다(Table 1).

### 2. 마약성 진통제 사용 기간 및 용량과 부신 기능과의 관계

대상자 55명의 마약성 진통제 사용기간 및 용량에 따른 부신 기능과의 상관분석을 시행하였고, 이에 대한 Pearson's correlation을 구하였다(Table 2). 그리고 마약성 진통제 사용기간과 DHEAS, 코티솔(아침 8시 채취)의 각각의 관계, 마약성 진통제 사용 용량과 DHEAS, 코티솔

**Table 1.** Demographic Characteristics (N=55).

Variables	Categories	Mean (SD) or N (%)	
Age		66.97 (11.35)	
Sex	Men	24 (43.64)	
	Women	31 (56.36)	
Primary cancer site	Lung	5 (9.09)	
	Stomach	6 (10.91)	
	Colon/Rectum	9 (16.36)	
	Ovary/Cervix	6 (10.91)	
	HCC/Biliary tract	9 (16.36)	
	Pancreas	6 (10.91)	
	Esophagus	2 (3.64)	
	Breast	2 (3.64)	
	Head and Neck	2 (3.64)	
	Malignant melanoma	2 (3.64)	
	Others*	6 (10.91)	
	Comorbidities	None	26 (47.27)
		Hypertension	18 (32.73)
Diabetes		13 (23.64)	
CKD (Chronic Kidney Disease)		1 (1.82)	
etc.†		9 (16.36)	
ECOG	1	2 (3.64)	
	2	4 (7.27)	
	3	47 (85.45)	
	4	2 (3.64)	
Opioid use duration	Months	9.26 (8.0)	
Opioid dosage	OME (mg)	123.47 (106.0)	
Cortisol	μg/dL	20.24 (11.69)	
DHEAS (N=42)	μg/dL	44.41 (50.12)	

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, OME: Oral Morphine Equivalent, DHEAS: Dehydroepiandrosterone sulfate. \*Soft tissue, Kidney/Bladder, Lymphoma, Prostate cancer, Anal cancer, Neuroendocrine cancer, †Asthma, COPD, Angina pectoris, Hypothyroidism.

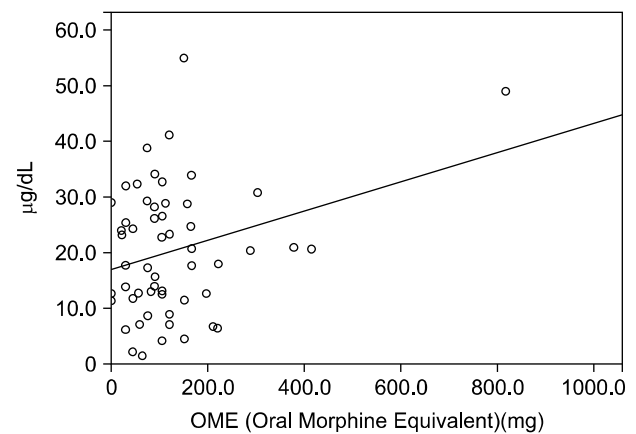
(아침 8시 채취)의 각각의 관계를 그림으로 살펴보았다. DHEAS는 나이가 들어감에 따라 자연스럽게 감소하는 호르몬으로 알려져 있으며, 감소 정도는 60세까지 감소하여 그 이후로는 정상 기준치가 비슷하기 때문에 대상자 중 60세 이상인 42명의 환자들로 분석을 시행하였다 (28).

마약성 진통제 사용기간 및 용량과 DHEA-S의 관계는 각각 P value 0.5004, 0.1172로 통계적인 유의성이 없는 것으로 나타났고, 마약성 진통제의 사용 기간과 아침 코티솔의 관계도 역시 P value 0.8542로 유의성이 없는 것으로 나타났다. 그러나 마약성 진통제의 사용 용량과 아침 코티솔의 관계는 마약성 진통제의 사용 용량이 높

**Table 2.** Correlation Analysis between ‘Opioid Dosage, the Duration of Opioid Use’ and ‘Cortisol, DHEAS Level (Serum)’.

	DHEAS (N=42)*		Cortisol (N=55)†	
	Correlation coefficient	P value	Correlation coefficient	P value
Dosage	0.2454	0.1172	0.2892	0.0322
Duration	0.1069	0.5004	-0.0254	0.8542

DHEAS: Dehydroepiandrosterone sulfate. \*Value given are Pearson's correlation coefficient and its P value, N=42 (more than 60 year-old), †Value given are Pearson's correlation coefficient and its P value, N=55.



**Figure 1.** Relationship between opioid doses and DHEAS Level (Serum). DHEAS: Dehydroepiandrosterone sulfate.

아질수록 코티솔의 농도가 높게 측정되었고, 이는 통계적인 유의성이 있는 것으로(P value 0.0322) 분석되었다. 진통제 사용 용량과 아침 코티솔과의 관계에 대해 추세를 도시(Figure 1)하였고, 이를 바탕으로 정상 코티솔 값의 상한치(25 μg/dL)를 기준으로 추정된 마약성 진통제의 양, 즉 OME의 양은 약 346.15 mg임을 알 수 있었다.

## 고찰

말기암환자들은 만성적인 통증을 호소하고 있는 경우가 대부분이고 통증의 정도는 중등도 이상이기 때문에 마약성 단계의 진통제가 필요한 경우가 많다. 기존 여러 연구들을 참고하였을 때 마약성 진통제가 호르몬의 교란을 일으킨다는 결과들이 있고(29), 이 중 심할 경우 생명과도 직결될 수 있는 부신 기능을 악화시킬 수 있다는 점을 참고하였을 때, 부신 기능 저하가 의심되

는 환자들에게 있어서 진통제 종류 및 용량 등을 꼼꼼히 살펴볼 필요성이 있다. 이런 평가는 부신 기능의 측정을 통해 대증요법 혹은 호르몬 보충 요법 등도 평안한 예후에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

이번 연구에서는 마약성 진통제의 사용기간 및 용량과 부신 기능을 대표할 수 있는 혈액검사 지표인 DHEAS와 아침 코티솔의 농도를 비교하였다. DHEAS는 코티솔에 비해 일중 변동성이 거의 없는 호르몬으로 DHEA에 비해 혈중에 분포하고 있는 비율이 높기 때문에 부신 기능을 표현할 수 있는 지표이다. 그러나 말기암환자는 일반 환자들과는 다르게 여명이 6개월 이하인 자들로서 혈액 및 방사선, 기타 검사 등의 필요성이 낮기 때문에 여러 번 검사를 하는 것이 큰 의미를 가지지 못하는 경우가 많다. 따라서 부신 기능 저하가 의심되는, 그리고 마약성 진통제를 사용하고 있는 환자들에 한해 아침에 1번 혈액검사를 통해 부신 기능을 살펴보았다.

55명을 대상으로 분석을 시행한 결과 마약성 진통제의 사용기간 및 용량과 DHEAS의 관계, 마약성 진통제의 사용기간과 아침 코티솔의 관계는 기간이나 용량에 따라 통계적으로 유의한 관계가 없는 것으로 분석되었다. 그러나 환자들의 부신 기능을 대표할 수 있는 DHEAS는 중앙값 25.70  $\mu\text{g/dL}$  (14, 59.8)으로 대부분 정상 하한치 이하로 떨어져 있는 것으로 나타났다(60세 이상 기준값: 남자 25~131  $\mu\text{g/dL}$ , 여자 15~157  $\mu\text{g/dL}$ ). 또한 후향적 의무기록 분석 중 연구 기간 동안 마약성 진통제를 사용하지 않았던 대상자 3명(모두 60세 이상)의 DHEAS 값은 각각 43.1  $\mu\text{g/dL}$ , 33.9  $\mu\text{g/dL}$ , 120.1  $\mu\text{g/dL}$  (평균 65.7  $\mu\text{g/dL}$ )로 이와 비교해보았을 때 마약성 진통제를 사용하고 있는 말기 암환자들은 대부분 부신 기능의 저하가 있음을 간접적으로 알 수 있었다(28).

DHEAS는 부신피질자극호르몬에 의해 주로 부신에서 분비되며 다른 스테로이드 호르몬에 비해 20배 정도의 혈장 농도를 보이는 가장 풍부한 스테로이드 호르몬이다. 혈장 DHEAS의 농도는 개인마다 매우 큰 차이를 보이지만, 연령증가에 따른 혈장 DHEAS 농도의 지속적인 감소는 내분비계 노화의 지표로서 유의성이 있음이 보고되어 있고, 여자에서는 폐경기 이후 DHEA가 높은 군이 오히려 심혈관계 질환의 위험도가 높다는 연구 결과도 있다(30). 또한 혈중 DHEAS와 체내 항산화 기능을 총체적으로 평가하는 total antioxidant status (TAS) 값과의 상관분석 상에서 양의 상관관계를 보이며 통계적으로 유의함을 보여준 연구 결과도 있어 이를 통해 DHEA가

항산화 기능도 갖고 있음을 예상할 수 있다(31).

DHEAS는 우울증과도 연관이 있는 것으로 알려져 있는데, 주요 우울증을 진단받은 환자를 대상으로 시행한 연구에서 침샘에서 채취한 DHEA가 우울증의 정도가 심할수록 낮은 수치를 보였으며(32), 60~80세 사이 노인 남성을 대상으로 시행한 심리적 행복지수 조사 연구에서 침샘에서 채취한 DHEA 값이 낮을수록 행복감 지수가 낮게 측정되었다는 결과도 있었다(30). 또한 24명의 젊은 성인 남성을 대상으로 시행된 이중맹검 위약 조절 연구에서 7일간 DHEA 구강용 제제(150 mg, 하루 두 번) 복용한 그룹이 위약 그룹에 비해 기분과 삽화적 기억 능력에서 향상된 모습을 보였다는 연구 결과도 있다(31). 본 연구의 결과와 연관되었을 때 말기암환자는 일반 환자에 비해 우울감, 기억력 저하 등의 증상이 자주 나타나고 그 정도도 심하기 때문에 평균적으로 낮은 DHEAS 수치와 관계가 있을 것으로 생각된다.

분석 항목 중 마약성 진통제의 사용 용량과 아침 코티솔의 농도 사이의 관계는 양의 상관관을 보이면서 통계적으로 유의한 결과를 보였는데(Pearson's correlation 0.2454, P value 0.0322), 코티솔은 여러 스트레스에 반응하는 호르몬으로서 감염, 지속적인 알코올 혹은 카페인 섭취, 수면장애, 오랜 신체적 활동, 심각한 외상 및 스트레스, 금식 등의 여러 상황에서 상승하는 것으로 알려져 있다(33-38). 마약성 진통제 치료를 받고 있는 말기암 환자들을 대상으로 코티솔과 테스토스테론 수치를 측정 한 연구(29)에서 통증의 정도가 심하고, 마약성 진통제의 용량이 높을수록(Morphine Equivalent Daily Dosage, MEDD > 30), 아침 코티솔의 수치가 상승되어 있는 반면, 테스토스테론의 수치는 감소하였다는 결과가 있었으며, 이 연구에서는 말기암환자에게서 두드러지는 신체적 그리고 정신적 통증이 시상하부-뇌하수체-부신 축의 항진을 야기하여 코티솔의 수치가 상승하였을 것이라고 설명하였다. 말기암환자들은 다른 환자들에 비해 우울감, 수면장애, 불안감 등이 심한 정도이고 이로 인한 코티솔의 상승이 있을 것으로 생각된다. 관련된 몇몇 연구들에서 우울증을 진단받은 환자들은 코티솔이 상승되어 있고 이에 반해 DHEAS의 농도가 감소되어 있다는 결과들이 있다(39,40). 또한 마약성 진통제의 사용 용량에 따라 코티솔이 상승하는 이유는 마약성 진통제의 사용 자체가 환자에게 대사적 스트레스를 유발하고 이로 인한 부신 기능의 저하와 부신 호르몬의 불균형을 야기시켰을 가능성이 있다. 본 연구에서도 마약성 진통제를 사용하고 있는 말기암환자를 대상으로 시행되었

기 때문에 암성통증으로 인해 혹은 통증 정도에 비해 마약의 투여가 부족했을 경우 등으로 코티솔의 상승이 있었을 것이라고 추측되며, 그것 이외에도 말기암에 대한 불안감, 우울감, 기타 여러 사회경제적 문제 등도 관련이 있었을 것이라 생각된다. 이에 대해선 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구의 제한점은 1회의 혈액검사만을 시행하였다는 점, 총 대상자 중 통증 조절을 위해 마약성 진통제를 사용하지 않았던 3명을 제외한 나머지 대상자 모두 마약성 진통제를 사용하고 있었기 때문에 마약성 진통제를 사용하고 있는 군과 사용하지 않는 군과의 비교, 즉 대조군 없이 연구가 시행되었다는 점이다. 또 다른 제한점으로는 의무기록을 바탕으로 한 후향적 연구였다는 점, 하나의 기관에서 시행된 연구였다는 것, 그리고 부신의 기능을 살펴볼 수 있는 기타 혈액 검사(부신피질 신속 자극검사, 부신피질자극호르몬 검사 등)를 함께 시행하지 못하였다는 점들을 들 수 있다.

향후 마약성 진통제의 용량이나 사용 기간뿐만 아니라 마약성 진통제의 종류에 따른 부신 기능과의 연관성에 대한 연구도 필요하다고 생각된다. 또한 부신 기능 저하가 관찰된 환자군에게 있어 향후 호르몬 보충 요법도 예후 및 삶의 질 향상에 도움을 줄 수 있을 것으로 예상된다.

## 요 약

**목적:** 치료 불가능한 암환자에서는 암으로 인한 전신적 쇠약 이외에 피로와 에너지 상실, 무력감, 식욕부진 및 통증 등이 공통적으로 나타나는 주요 증상으로 알려져 있으며 이러한 증상은 부신 기능 부전이 있을 때 나타나는 증상과 유사한 점이 많다. 또한 말기암환자의 통증은 중등도 이상이기 때문에 대부분 마약성 진통제로 조절하고 있는 경우가 많다. 본 연구에서는 마약성 진통제와 부신 기능 부전에 대한 관계를 알아보고자 한다.

**방법:** 2013년 11월부터 2014년 6월까지 7개월 동안, 만 18세 이상의 말기암환자 55명을 대상으로 혈장 cortisol, DHEAS 등을 측정하였다. 또한 환자의 마약성 진통제의 사용 기간 및 용량도 함께 조사하였고 마약성 진통제의 사용 기간 및 용량과 부신 기능을 대표할 수 있는 혈장 cortisol, DHEAS의 농도를 각각 비교하였다.

**결과:** Cortisol의 평균값은 20.24  $\mu\text{g/dL}$ , DHEAS의 평균값은 44.41  $\mu\text{g/dL}$ 였으며, 상관 분석 결과 DHEAS와 마약성 진통제의 사용 기간 및 용량과의 관계는 통계적으로

유의한 수준의 관련성이 없었고, Cortisol의 경우 마약성 진통제의 사용 기간과는 유의한 관련성이 없었으나, 진통제의 사용 용량이 많을수록 Cortisol의 수치가 유의하게(P-value 0.0322) 상승되었다.

**결론:** 마약성 진통제의 사용 기간 및 용량에 따른 부신 기능의 저하는 통계적으로 유의한 연관성을 보이지 않았으나 진통제를 사용하고 있는 말기암환자들의 부신 기능을 대표할 수 있는 지표인 DHEAS 값은 대부분 정상 이하로 낮아져 있는 모습을 보였다.

**중심단어:** 마약성 진통제, 부신 기능 저하, 하이드로코티손, 디하이드로에피안드로스테론

## REFERENCES

- Ross DD, Alexander CS. Management of common symptoms in terminally ill patients: Part I. Fatigue, anorexia, cachexia, nausea and vomiting. *Am Fam Physician* 2001;64:807-14.
- Lee HR. Management of non-pain symptoms in terminally ill cancer patients: based on National Comprehensive Cancer Network Guidelines. *Korean J Hosp Palliat Care* 2013;16:205-15.
- Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HC, Voest EE, de Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:94-104.
- Hwang SW. Symptom clusters in advanced cancer patients. *Korean J Hosp Palliat Care* 2013;16:139-44.
- Lee SJ, Lee JY, Choi YS, Lee JY. The relationship of plasma visfatin level and anorexia in terminal cancer patients. *Korean J Hosp Palliat Care* 2014;17:18-26.
- Jung JH, Choi YS, Kim JE, Kim EY. Opioids use and adrenal insufficiency. *Korean J Hosp Palliat Care* 2014;17:113-21.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, Robbins SL. Robbins basic pathology. 8th ed. Philadelphia, PA:Saunders/Elsevier;2007.
- Daniell HW. DHEAS deficiency during consumption of sustained-action prescribed opioids: evidence for opioid-induced inhibition of adrenal androgen production. *J Pain* 2006;7:901-7.
- Blum CA, Mueller C, Schuetz P, Fluri F, Trummler M, Mueller B, et al. Prognostic value of dehydroepiandrosterone-sulfate and other parameters of adrenal function in acute ischemic stroke. *PLoS One* 2013;8:e63224.
- Mayo Medical Laboratories. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), serum. Rochester, MN:Mayo Medical Laboratories;2012.
- Facchinetti F, Comitini G, Petraglia F, Volpe A, Genazzani AR. Reduced estradiol and dehydroepiandrosterone sulphate plasma levels in methadone-addicted pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986;23:67-73.

12. Patient.co.uk: Pain control in palliative care [Internet]. Leeds: Egton Medical Information Systems Limited; 2012. [cited 2015 Mar 22]. Available from: <http://www.patient.co.uk/doctor/pain-control-in-palliative-care>.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network.; NHS Quality Improvement Scotland. Control of pain in adults with cancer : a national clinical guideline. Edinburgh:Scottish Intercollegiate Guidelines Network;2008.
14. el Daly ES. Influence of acute and chronic morphine or stadol on the secretion of adrenocorticotrophin and its hypothalamic releasing hormone in the rat. *Life Sci* 1996;59:1881-90.
15. National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions (Great Britain). Opioids in palliative care : safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. Cardiff: National Collaborating Centre for Cancer; 2012. (Clinical guideline (National Institute for Clinical Excellence (Great Britain)); 140).
16. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008;11(2 Suppl):S105-20.
17. Policola C, Stokes V, Karavitaki N, Grossman A. Adrenal insufficiency in acute oral opiate therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2014;2014:130071.
18. Rhodin A, Stridsberg M, Gordh T. Opioid endocrinopathy: a clinical problem in patients with chronic pain and long-term oral opioid treatment. *Clin J Pain* 2010;26:374-80.
19. Schimke KE, Greminger P, Brändle M. Secondary adrenal insufficiency due to opiate therapy - another differential diagnosis worth consideration. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:649-51.
20. Aloisi AM, Aurilio C, Bachiocco V, Biasi G, Fiorenzani P, Pace MC, et al. Endocrine consequences of opioid therapy. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34 Suppl 1:S162-8.
21. Daniell HW. Opioid contribution to decreased cortisol levels in critical care patients. *Arch Surg* 2008;143:1147-8.
22. Daniell HW. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. *J Pain* 2008;9:28-36.
23. Mussig K, Knaus-Dittmann D, Schmidt H, Mörike K, Häring HU. Secondary adrenal failure and secondary amenorrhoea following hydromorphone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:604-5.
24. Oltmanns KM, Fehm HL, Peters A. Chronic fentanyl application induces adrenocortical insufficiency. *J Intern Med* 2005;257:478-80.
25. Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, Kaur G, Bruera E. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer* 2004;100:851-8.
26. Merza Z, Edwards N, Walters SJ, Newell-Price J, Ross RJ. Patients with chronic pain and abnormal pituitary function require investigation. *Lancet* 2003;361:2203-4.
27. Lee JA, Yoon HM, Choi YS, Yeon JE, Lee JY. The effects of plasma endotoxin level on survival time of terminally ill cancer patients. *Korean J Hosp Palliat Care* 2014;17:57-65.
28. Elmlinger MW, Kuhnel W, Ranke MB. Reference ranges for serum concentrations of lutropin (LH), follitropin (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and ferritin in neonates, children and young adults. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:1151-60.
29. Dev R, Hui D, Dalal S, Nooruddin ZI, Yennurajalingam S, Del Fabbro E, et al. Association between serum cortisol and testosterone levels, opioid therapy, and symptom distress in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2011;41:788-95.
30. van Niekerk JK, Huppert FA, Herbert J. Salivary cortisol and DHEA: association with measures of cognition and well-being in normal older men, and effects of three months of DHEA supplementation. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:591-612.
31. Alhaj HA, Massey AE, McAllister-Williams RH. Effects of DHEA administration on episodic memory, cortisol and mood in healthy young men: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;188:541-51.
32. Michael A, Jenaway A, Paykel ES, Herbert J. Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults. *Biol Psychiatry* 2000;48:989-95.
33. Fichter MM, Pirke KM, Holsboer F. Weight loss causes neuroendocrine disturbances: experimental study in healthy starving subjects. *Psychiatry Res* 1986;17:61-72.
34. Cagnacci A, Soldani R, Yen SS. Melatonin enhances cortisol levels in aged women: reversible by estrogens. *J Pineal Res* 1997;22:81-5.
35. Robson PJ, Blannin AK, Walsh NP, Castell LM, Gleeson M. Effects of exercise intensity, duration and recovery on in vitro neutrophil function in male athletes. *Int J Sports Med* 1999;20:128-35.
36. Silverman MN, Pearce BD, Biron CA, Miller AH. Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral Immunol* 2005;18:41-78.
37. Lovallo WR, Farag NH, Vincent AS, Thomas TL, Wilson MF. Cortisol responses to mental stress, exercise, and meals following caffeine intake in men and women. *Pharmacol Biochem Behav* 2006;83:441-7.
38. Brummett BH, Kuhn CM, Boyle SH, Babyak MA, Siegler IC, Williams RB. Cortisol responses to emotional stress in men: association with a functional polymorphism in the 5HTR2C gene. *Biol Psychol* 2012;89:94-8.
39. Young AH, Gallagher P, Porter RJ. Elevation of the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio in drug-free depressed patients. *Am J Psychiatry* 2002;159:1237-9.
40. Markopoulou K, Papadopoulos A, Juruena MF, Poon L, Pariante CM, Cleare AJ. The ratio of cortisol/DHEA in treatment resistant depression. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:19-26.