

Original Article

말기암환자에서 혈중 비타민 D 농도와 생존기간과의 관련성

최선영 · 최윤선* · 황인철[†] · 이준영[‡]

가톨릭관동대학교 국제성모병원 가정의학과, *고려대학교 구로병원 가정의학과,
[†]가천대학교 길병원 가정의학과, [‡]고려대학교 의학통계학과

Relationship between Vitamin D Level and Survival in Terminally Ill Cancer Patients

Sun Young Choi, M.D., Youn Seon Choi, M.D., Ph.D.*,
In Cheol Hwang, M.D., M.P.H., Ph.D.[†] and June Young Lee, Ph.D.[‡]

Department of Family Medicine, Catholic Kwandong University College of Medicine,
International ST. Mary's Hospital, Incheon, *Korea University College of Medicine, Guro Hospital, Seoul,

[†]Gachon University of Medicine and Science, Gil Medical Center, Incheon,

[‡]Department of Biostatistics, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We aimed to investigate how serum vitamin D levels are related to survival of terminally ill cancer patients. **Methods:** From May 2012 through June 2013, a retrospective chart review was performed on 96 hospice patients. Univariate and multivariate logistic regression analyses were conducted to identify factors associated with severe vitamin D deficiency and Coxcy and Coxional hazard analyses were used to evaluate effects on survival. **Results:** The mean vitamin D level in patients was 8.60 ± 7.16 ng/ml. Vitamin D was severely deficient (< 10 ng/ml) in 75 patients (78.2%), deficient (10 ~ 20 ng/ml) in 13 patients (13.5%), relatively insufficient (21 ~ 29 ng/ml) in five patients (8.3%) and sufficient (≥ 30 ng/ml) in three patients (3.1%). Hyperbilirubinemia (≥ 1.2 g/dl) was the only factor associated with severe vitamin D deficiency according to the multiple logistic regression analysis (Odds ratio, OR=18.48, $P < 0.05$). Although hyperbilirubinemia showed a strong association with survival (Hazard ratio, HR=2.25, $P < 0.01$), no association was found between severe vitamin D deficiency and survival (HR=1.15, $P > 0.05$) in Cox's proportional hazard analysis. **Conclusion:** Although serum vitamin D levels were severely low in terminally ill cancer patients, we found no association between severe vitamin D deficiency and patient survival.

Key Words: Vitamin D, Terminal care, Survival analysis, Hospices

Received January 29, 2015, Revised April 5, 2015, Accepted May 4, 2015

Correspondence to: Youn Seon Choi

Department of Family Medicine, Korea University College of Medicine, Guro Hospital Hospice & Palliative Care Center, 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

Co-Correspondence to: In Cheol Hwang

Department of Family Medicine, Gachon University of Medicine and Science, Gil Medical Center, 1198, Guwol-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea

Tel: +82-32-460-8207, Fax: +82-32-460-3354, E-mail: spfe0211@hanmail.net

This paper is based on the result of a first author thesis for Master of Medicine in Korea University Graduate School of Medicine.

© 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.

서 론

Vitamin D 부족 상태는 이미 전세계적인 현상으로 보고되고 있으며(1,2) 심지어는 건강한 어린 아이에서 젊은 성인에 이르기까지 vitamin D 부족 상태에 있다는 것이 보고되고 있다(3). 특히 고령자의 경우에는 젊은 사람에 비해 vitamin D 부족 상태에 있기 쉬운데, 이것은 퇴축성 피부변화로 피부에 존재하는 vitamin D₃의 전구 물질이 감소하여 동일한 일광노출에도 불구하고 합성 능력이 제한되며(1,3-5), 간기능(6,7) 및 신장 기능(1)이 저하되어 저장형 및 활성형 vitamin D로 변화시키는 능력이 제한되기 때문이다(1,3,8). 노인에서 vitamin D 부족과 그에 동반되는 이차적인 부갑상선기능항진증(secondary hyperparathyroidism)이 발생하게 되면, 단백질 분해가 촉진(2,5)되고 2종 근섬유들이 감소되며(2), 근육의 약화(2,5,9,10), 낙상위험 증가(1,3), 골흡수의 증가로 인한 골밀도 감소 및 골절 위험 증가(7,8) 등이 발생하게 된다. 암환자의 경우에도 동일 연령, 동일 지역의 비암환자에 비해 vitamin D 부족상태에 놓일 가능성이 더 높다(11)고 할 수 있는데, 그것은 암환자에서 흔히 볼 수 있는 악액질(cachexia)(12), 항암화학요법(13), vitamin D 합성을 제한하는 약물(14)의 사용, 간기능(6,7) 저하, 신장 기능(1,15) 저하 또는 구역, 구토(12,13) 등이 일광노출과 vitamin D 식이를 더욱 제한할 가능성이 높기 때문이다(11,12).

Vitamin D는 암환 자체와도 어느 정도의 연관성을 가지고 있다. 유방암(16), 대장암(17), 전립선암(1) 등에서는 암세포가 vitamin D 수용체를 발현하고 있으며, vitamin D는 이러한 수용체들을 통해 암세포를 억제할 수 있다(17)는 사실이 수 차례 보고 되었다. 특정 암종에서는 vitamin D가 나쁜 예후를 암시하는 독립적인 예후인자라는 것이 확인된 경우도 있다. 197명의 위암 환자를 대상으로 4년 동안 실시된 최근의 연구에서, vitamin D 결핍(혈중 25(OH)D < 50 nmol/L)인 위암 환자군의 사망률이 그렇지 않은 위암 환자군의 사망률에 비해 통계적으로 유의하게 높았으며, vitamin D 결핍은 위암의 나쁜 예후인자라는 것이 다변량 분석을 통해 확인되었다(18).

말기암환자가 vitamin D 부족 상태일 가능성이 비교적 높다(11)는 것과 말기암환자에서 vitamin D가 예후인자 일 수 있다는 개연성(18,19)에 근거하여 국내 일개 병원의 말기암환자를 대상으로 혈중 vitamin D 농도를 측정하고, vitamin D 농도와 관련이 있는 인자들을 파악해 보며 나아가 생존기간과의 관련성에 대하여 확인하고자 한다.

대상 및 방법

2012년 5월 1일부터 2013년 7월 31일까지 고려대학교 구로병원 완화의료센터에 말기 암으로 의뢰된 환자(입원, 외래)들 중, 말기 암으로 진단된 만 20세 이상의 환자에서, 혈액검사로 혈중 25(OH)D (25-Hydroxyvitamin D) 농도가 측정된 경우를 대상으로 하였고, 채혈일 4주 이내에 항암치료(수술, 약물요법)(20), 방사선 치료, 투석, 수혈 또는 vitamin D 보충치료(21) 등의 경력이 있는 환자들은 분석에서 제외하여 최종적으로 96명의 환자들을 대상으로 이들의 의무기록을 조사하였다. 대상환자의 연령, 성별, 원발암 병소, 고혈압 병력, 당뇨 병력, 항암화학요법 경력 등을 조사하였다. 임상증상으로 피로 및 근위약 여부, 구역 및 구토 여부, ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)를 조사하였다. ECOG PS는 Eastern Cooperative Oncology Group에서 정의한 수행상태지수(Performance Status)로, 암환자의 운동수행능력을 0에서 4까지 등급화한 것이다(22). 혈중 25(OH)D 농도에 따라 10 ng/ml 미만을 '심한 결핍(severe deficiency)', 10~20 ng/ml를 '결핍(deficiency)', 21~29 ng/ml를 '상대적 부족(relative insufficiency)', 30 ng/ml 이상을 '충분한 상태(sufficiency)'로 정의하였다(23-25). 혈중 vitamin D는 주로 저장형 vitamin D인 25(OH)D로 측정하는데, 이것은 저장형 vitamin D의 혈중 농도는 일광노출로 생산되는 vitamin D 및 음식물로부터 장관을 통해 흡수되어지는 vitamin D 그리고 간에서 생산되는 vitamin D까지 포함된 전체적인 총량을 반영하는 최적의 지시자(indicator)일 뿐 아니라(26,27) 활성형 vitamin D인 1,25(OH)₂D의 혈중 농도에 비해 약 1,000배나 높아 측정이 용이하기 때문이다(26,28,29). 생존일수는 채혈한 날로부터 환자가 사망한 날까지의 기간으로 정의하였다. 최종 추적 관찰일은 원내 사망일, 혹은 퇴원일이나 전원일이고 연구 종료 당시 생존한 경우에는 연구 종료일이 되었다. 즉, 환자가 사망한 경우는 사건이 발생한 경우(event)로, 퇴원, 전원, 또는 연구 종료 시까지 생존해있는 경우는 중도절단(censored data) 자료로 간주하였다. Vitamin D 결핍에 영향을 미치는 요인들을 파악하기 위해 단순 로지스틱 회귀분석결과 P < 0.1를 보인 요인들과 임상적으로 의미가 있는 것으로 판단되는 요인들을 대상으로 다변수 분석, 즉 다중 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 교란변수들의 효과를 통제하면서 vitamin D가 생존기간에 미치는 영향을 파악하기 위해 다변수 분석으로 Cox's

proportional hazard regression analysis를 실시하였다. 모든 통계 분석은 SPSS ver. 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고, 분석결과의 통계적 유의성은 $P < 0.05$ 하에서 판단하였다. 본 연구는 2013년 9월 12일 고려대학교 구로병원 임상시험 심사위원회(IRB No. KUGH 13155-001)의 승인을 받았다.

결 과

1. 연구 대상자의 일반적 특성

연구 대상자 96명의 일반적 특성은 Table 1과 같다. 평균 연령은 67.06 ± 13.77 세였고, 남녀차이는 없었다. 성별분포는 여자가 51.0%, 남자가 49.0%였다. 수행상태 분포는 ECOG PS 3점(88명, 91.7%)으로 편중되어 있었다. 모든 환자들이 ECOG PS 3 이상이었으며, 그 중 8명(8.3%)은 ECOG PS 4로 대부분의 시간을 침상에서 지내야 하는 환자들이었다. 연구대상자들의 생존일수는 평균 26.43 ± 29.06 일이었다. 혈중 25(OH)D 농도에 따라 4군으로 나누면, vitamin D 심한 결핍(severe deficiency, 25(OH)D < 10 ng/ml)인 환자들은 78.2%였고, vitamin D 결핍(deficiency, 25(OH)D 10~20 ng/ml)인 환자들은 13.5%, vitamin D 상대적 부족(relative insufficiency, 25(OH)D 21~29 ng/ml)인 환자들은 5.2%, vitamin D 충분상태(sufficient, 25(OH)D ≥ 30 ng/ml)인 환자들은 3.1%였다.

2. 연구 대상자의 일반적인 특성에 따른 혈중 vitamin D 농도의 차이

연구 대상자들에서 혈중 vitamin D 농도에서 성별에 따른 차이는 없었다. 또한 본 연구에서는 ECOG PS에 따른 혈중 vitamin D 농도에 차이가 없는 것으로 나타났으며, 오히려 ECOG PS 4인 군의 혈중 vitamin D 평균 농도(9.98 ± 9.08 ng/ml)가 ECOG PS 3인 군의 혈중 vitamin D 평균 농도(8.47 ± 7.01 ng/ml)보다 높게 측정되었다. 소화기계암 환자군의 혈중 vitamin D 평균 농도가 6.67 ± 7.01 ng/ml로 간담도계암(9.85 ± 5.66 ng/ml), 기타 암종(10.15 ± 7.29 ng/ml)보다도 낮았지만, 통계적으로 유의하지는 않았다. 대장직장암의 혈중 vitamin D 농도(5.35 ± 2.92 ng/ml)가 비대장직장암의 혈중 vitamin D 농도(9.15 ± 7.53 ng/ml)에 비해 더 낮았다($P < 0.05$). 통증 강도에 따라 통계적으로 유의한 혈중 vitamin D 농도의 차이는 없었다. 동반 질환으로 고혈압과 당뇨를 조사하였지만, 고혈압병력이나 당뇨병력의 유무로 인한 혈중 vitamin D 농도의 차이는 없었다. 병행 치료법의 유무에 상관없이 항암화학요

법 경력의 유무로 혈중 vitamin D 농도에 유의한 차이가 있지는 않았다. 피로, 근위약 또는 구역, 구토 여부에 따라 혈중 vitamin D 농도에 차이가 있지는 않았다. 고빌리루빈혈증이 동반된 군의 혈중 vitamin D 농도는 그렇지 않은 군에 비해 유의하게 낮았다($P < 0.01$).

3. 혈중 vitamin D 농도와 관련된 인자들

Vitamin D 결핍과 관련된 인자들을 찾기 위한 단변량 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과 연령, 성별, ECOG PS, 원발암 병소, 대장직장암 유무, 통증 정도, 고혈압, 당뇨 동반여부, 피로 또는 근위약 여부, 구역 또는 구토 여부 등에서 통계적 유의성이 없었으며, 혈중 알부민 농도, 혈중 AST (aspartate aminotransferase) 농도, 혈중 ALT (alanine aminotransferase) 농도, 혈중 BUN (blood urea nitrogen) 농도, 혈중 크레아티닌 농도, 혈중 총 콜레스테롤 농도 그리고 C-반응성 단백질 농도 등은 모두 통계적 유의성이 없었다($P > 0.05$). 하지만 소화기계암인 경우에 vitamin D 결핍에 속할 위험이 증가(Odds ratio, OR=3.453, $P < 0.05$) 했으며, 고빌리루빈혈증(≥ 1.2 g/dl)인 경우에도 vitamin D 결핍에 속할 위험이 증가(OR=5.041, $P < 0.05$)하였다(Table 2). 단변량 분석에서 $P < 0.1$ 이거나 또는 임상적 의미가 있는 변수들을 다변량 분석을 위한 변수로 선택하였다. 기본 요소인 연령, 성별 그리고 단변량 분석에서 $P < 0.1$ 이었던 ECOG PS, 소화기계암, 항암화학요법과 수술을 병행한 경우, 고빌리루빈혈증 등을 다변량 분석을 위한 변수로 선택하였다(Table 3). 다변량 분석에서, ECOG PS 4점 일 때 vitamin D 결핍에 속할 위험이 ECOG PS 3점에 비하여 감소(OR=0.070, $P < 0.05$) 하는 것으로 분석되었는데, 이것은 본 연구대상자들에서 극심하게 편중된 ECOG PS의 구성(ECOG PS 4점 8명[8.3%], ECOG PS 3점 88명[91.7%])을 고려할 때 통계적으로 큰 의미를 부여할 수는 없을 것으로 생각된다. 고빌리루빈혈증인 경우에 vitamin D 결핍상태에 속할 위험이 그렇지 않은 경우보다 컸다(OR=18.476, $P < 0.05$) (Table 3).

4. 혈중 vitamin D 농도와 생존기간

Vitamin D 및 그와 관련된 인자들과 생존기간과의 관련성을 확인하기 위하여 생존분석을 시행하였다. 총 96명의 연구 대상군에서 84명이 최종 추적관찰일까지 사망(death)하였고, 12명이 최종 추적관찰일까지 생존하거나 퇴원 혹은 전원한 것으로 나타나 중도절단(censored)되었다. 자료의 중도절단은 12.5%였고, 최종추적관찰

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Study Subjects (N=96).

Variables	Mean±SD	N (%)
Age (years)	67.06±13.77	
Gender		
Female		49 (51.0)
Male		47 (49.0)
ECOG PS		
3		88 (91.7)
4		8 (8.3)
Primary cancer site		
Gastrointestinal tract		42 (43.8)
Hepatobiliary		10 (10.4)
Others [†]		44 (45.8)
Pain (NRS)		
Mild (0~3)		64 (66.7)
Moderate (4~6)		18 (18.8)
Severe (7~10)		14 (14.5)
Comorbidities		
Hypertension		46 (43.9)
Diabetes		15 (15.6)
Prior chemotherapy		
Chemotherapy only		18 (18.8)
Chemotherapy with surgery		24 (25.0)
Chemotherapy with radiation		5 (5.2)
Chemotherapy with surgery and radiation		15 (15.6)
No chemotherapy		34 (35.4)
Survival day (days)	26.43±29.06 (9.00, 15.50, 32.00)*	
Symptoms		
Fatigue or muscle weakness		70 (72.9)
Nausea or vomiting		29 (30.2)
Blood test		
25(OH)D (ng/ml)	8.60±7.16 (4.67, 6.50, 9.25)*	
Albumin (g/dl)	3.07±0.49 (0.45, 0.69, 1.09)*	
AST (IU/L)	65.48±68.69 (22.00, 36.50, 82.25)*	
ALT (IU/L)	35.89±42.04 (11.00, 20.00, 39.00)*	
Total bilirubin (mg/dl)	2.50±4.68 (0.44, 0.79, 1.41)*	
BUN (mg/dl)	35.80±24.40 (17.30, 27.60, 46.13)*	
Cr (mg/dl)	1.00±1.18 (0.45, 0.69, 1.09)*	
Total cholesterol (mg/dl)	163.25±71.90 (115.00, 147.50, 195.00)*	
CRP (mg/L)	90.64±65.10 (43.93, 81.90, 114.18)*	
Clinical categorization		
Hypoalbuminemia (<3.3 g/dl)		64 (66.7)
Elevated ALT (≥36 IU/L)		27 (28.1)
Hyperbilirubinemia (≥1.2 g/dl)		28 (29.2)
Elevated Cr (≥1.1 IU/L)		24 (25.0)
25(OH)D (ng/ml)		
< 10 (Severe deficiency)		75 (78.2)
10~20 (Deficiency)		13 (13.5)
21~29 (Relative insufficiency)		5 (5.2)
≥ 30 (Insufficiency)		3 (3.1)

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, NRS: Numerical Rating Scale, 25(OH)D: 25-hydroxyvitamin D, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, BUN: Blood Urea Nitrate, Cr: Creatinine, CRP: C-reactive protein. *Values given are mean±SD (med, min, max), [†]Included 3 breast cancer, 1 prostate cancer and 8 other cancers.

Table 2. Factors Associated with Severe Deficiency in Vitamin D (N=96).

Variables	Severe deficiency in vitamin D (25(OH)D<10 ng/ml)					
	OR*	95% CI*	P*	OR [†]	95% CI [†]	P [†]
Age (years)	0.990	0.955~1.027	0.606	0.981	0.931~1.035	0.486
Male	0.510	0.189~1.375	0.183	0.834	0.241~2.891	0.775
ECOG PS	0.239	0.054~1.056	0.059	0.070	0.006~0.753	0.028
Gastrointestinal tract	3.453	1.117~10.679	0.031	3.275	0.084~13.345	0.098
Chemotherapy with surgery	4.583	0.903~23.268	0.066	5.453	0.864~34.423	0.071
Hyperbilirubinemia (≥1.2 g/dl)	5.041	1.089~23.341	0.039	18.476	1.253~272.398	0.034

25(OH)D: 25-hydroxyvitamin D, OR: Odds ratio, CI: Confidential interval, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status. *by univariate logistic regression analysis, †by multivariate logistic regression analysis.

Table 3. Multivariate Survival Analysis to Evaluate Effects of Severe Deficiency in Vitamin D and Other Factors on Survival Times (N=96).

Variables	Survival		
	HR	95% CI	P*
Age (years)	1.002	0.982~1.023	0.856
Male	1.521	0.961~2.407	0.074
Gastrointestinal tract	0.994	0.585~1.687	0.982
Chemotherapy with surgery	1.143	0.575~2.269	0.703
Hyperbilirubinemia (≥1.2 g/dl)	2.249	1.235~4.096	0.008
Severe deficiency in vitamin D	1.152	0.614~2.159	0.659

HR: hazard ratio, CI: Confidential interval. *P-value by Cox's proportional hazard analysis.

일까지 사망 한 것으로 나타난 84명의 생존기간은 평균 22.98±23.87일이었다. Kaplan-Meier survival analysis를 사용하여 추정된 중앙생존기간은 vitamin D 중증결핍인 경우(중앙생존기간=17일, 95% confidential interval=14.210~19.790)가 그렇지 않은 경우(중앙생존기간=22일, 95% confidential interval=0.0~45.804)에 비해 짧았으나 통계적 유의성은 없었다(P>0.05). 고빌리루빈혈증의 경우(중앙생존기간=13일, 95% confidential interval=9.298~16.702)는 그렇지 않은 경우(중앙생존기간=23일, 95% confidential interval=16.148~29.852)에 비해 중앙생존기간이 짧았으며 통계적 유의성이 있었다(P<0.05).

Vitamin D 결핍 및 이와 관련이 있는 변수들이 생존 기간에 미치는 영향을 평가하기 위해 변수를 선별하여 Cox's proportional hazard regression analysis를 시행하였다 (Table 3). 기본 요소인 연령, 성별, 관심변수인 vitamin D 중증결핍여부, 단변량 분석에서 P<0.1이었던 고빌리루빈혈증 여부, 소화기계암 여부, 항암화학요법 여부 등을 Cox's proportional hazard regression analysis를 위한 변수로 선택하였다. 그 결과, vitamin D가 중증결핍이면 사망위

험이 증가하지만 통계적으로 유의하지는 않았고(Hazard ratio, HR=1.152, P>0.05), 다른 변수들의 영향을 고려하더라도 고빌리루빈혈증인 경우에는 사망위험이 그렇지 않은 경우보다 컸다(HR=2.249, P=0.008).

고 찰

말기암환자에서 혈중 25(OH)D 농도는 평균 8.60±7.16 ng/ml (남성: 8.83±7.42 ng/ml, 여성: 8.38±6.97 ng/ml)로 vitamin D 중증결핍의 진단기준(23,24)인 10 ng/ml 보다 낮았다. 이것은 10세 이상 한국 남성과 여성의 평균치인 21.2±7.5 ng/ml와 18.2±7.1 ng/ml(30)보다 현저히 낮은 수치였다. 이러한 낮은 수치는 본 연구의 연구대상자들이 일반적인 외래 암환자가 아니라 평균생존기간이 26.43±29.06일에 불과한 입원한 말기암환자들이라는 것을 고려해볼 때 매우 의미 있는 자료인데, 지금까지 다른 병기의 암환자나 일반환자의 혈중 25(OH)D 농도를 보고한 경우(18,31)는 많았지만, 말기암환자의 혈중 vitamin D 농도를 보고한 자료는 매우 드물기 때문이다.

Vitamin D 수용체는 심장근육에서도 발견되고(32), 고혈압과 관련한 adenylyl cyclase가 vitamin D의 영향을 받는다는 보고도 있으나 본 연구에서는 고혈압의 과거력은 중증 vitamin D에 영향을 주는 인자가 아니었다. 또한 vitamin D 부족이 인슐린 분비를 억제하고 지방분해를 조절하며, vitamin D 보충이 인슐린의 분비를 돕는다는 보고(1)도 있지만, 본 연구에서는 당뇨의 과거력은 vitamin D 중증결핍에 영향을 주는 인자가 아니었다. 이러한 결과는 연구 대상자들에서 동반질환의 현재상태를 나타낼 수 있는 지표가 아닌 과거력을 기준으로 조사했기 때문일 수 있다. 또한 vitamin D는 비만과 관련이 있는데, 비만한 환자에서 혈중 vitamin D 농도가 낮게 측정되고 그 생리적 활성도 낮은 경향이 있다(15,21). 이것은 지방 용해성인 vitamin D가 체내 지방조직에 포집되어 버리기 때문이다(21). 하지만, 본 연구에서는 BMI와 같은 정보를 수집하지 않았기 때문에 비만과의 영향을 고려하지 못하였다.

Vitamin D 부족은 근위약(2,5) 및 수행능력의 저하(5)를 초래하는 것으로 알려져 있다. 수행능력 저하는 암환자를 대상으로 한 여러 연구에서 일관적으로 보고(19)되는 나쁜 예후인자이다. 하지만, 본 연구에서는 지나치게 편중된 ECOG PS 구성(ECOG PS 3: 88명[91.7%], ECOG PS 4: 8명[8.3%])으로 인해 통계적인 의미를 부여하지 못하였다. 만일 단지 4단계로 구성되어있는 ECOG PS 대신에 0%에서 100%까지 11단계로 구성된 Karnofsky Performance Scale (이하 KPS) (33,34)와 같은 세분화된 수행상태지수를 적용하였다면 이러한 극심한 편중을 완화시킬 수 있었을지도 모른다.

본 연구에서 vitamin D 심한 결핍은 말기암환자에서 사망의 위험인자가 아니었다. 이것은 현재 vitamin D 결핍의 시작으로 사용하는 20 ng/ml는 이차성 부갑상선항진증과 골연화를 예방할 수 있는 최소 농도에서 정의된 것이고, vitamin D 심한 결핍의 기준으로 사용하는 10 ng/ml는 고관절 골절과 같은 임상적 위험을 고려하여 정의된 것(1)임을 생각해볼 때, 적어도 고관절 골절을 유발하는 위험이 높아지는 10 ng/ml 정도에서는 사망의 위험인자가 아니라는 것을 의미한다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 갖는다. 첫째, 후향적 연구이므로 관련성을 보인 빌리루빈과 vitamin D 사이의 인과관계는 알 수 없었다. 둘째, vitamin D에 영향을 주는 약물들과 같은 요인들을 통제하지 못했다. 예를 들어 vitamin D는 간에서 25-hydroxylase에 의해 활성화되는데, H₂ 차단제는 25-hydroxylase 활성화에 필요한 Cytochrome

P450 효소계를 억제하여 25(OH)D 생성을 방해할 수 있으며, 항경련제, Corticosterid, Rifampin, Cholestyramine 등은 혈중 vitamin D 농도를 높이는 약물로 알려져 있다(3). 하지만, 본 연구에서는 이러한 약물들의 복용에 관한 정보가 수집되지 않아 중증 vitamin D 부족에 영향을 미치는 인자로서 고려되지 못하였다. 셋째, 일개 병원에서 행해진 연구이므로 일반화하는 데에는 어려움이 있다. 연구 대상자의 수를 증가시키고, 다기관 연구를 진행한다면 이러한 문제를 완화시킬 수 있을 것이다.

결론적으로, 말기암환자에서 혈중 vitamin D 결핍은 매우 심각하였으나, vitamin D 중증결핍이 생존기간에 영향을 미치지 않았다.

요 약

목적: 국내 말기암환자를 대상으로 혈중 vitamin D 농도를 측정하고, 생존기간과의 관련성에 대하여 확인해 본다.

방법: 2012년 5월부터 15개월 동안, 국내 일개 병원의 말기암환자 96명을 대상으로 후향적 의무기록 조사를 시행하였다. Vitamin D 결핍에 영향을 미치는 요인들을 파악하기 위해 단순 로지스틱 회귀분석과 다중 로지스틱 회귀분석을 실시하였고, vitamin D가 생존기간에 미치는 영향을 파악하기 위해 다변수 분석으로 Cox's proportional hazard regression analysis를 실시하였다.

결과: 대상자의 평균 연령은 67.06±13.77세였고, 모든 대상자가 ECOG PS 3점 이상이었으며 혈중25(OH)D 농도는 평균 8.60±7.16 ng/ml였다. 3명(3.1%)만이 vitamin D 충분상태(혈중 25(OH)D 농도≥30 ng/ml)였으며, 5명은 vitamin D 상대적결핍상태(혈중 25(OH)D 농도 20~30 ng/ml)였고, 13명(13.5%)은 vitamin D 결핍(혈중 25(OH)D 농도 10~20 ng/ml), 75명(78.1%)은 vitamin D 중증결핍상태(혈중 25(OH)D<10 ng/ml)였다. 혈중 빌리루빈 농도가 1.2 mg/dl 이상인 경우 vitamin D 중증결핍과 관련이 있었다(Odds ratio, OR=5.041; P=0.039). 혈중 빌리루빈 농도가 높을수록 혈중 vitamin D 농도가 낮았으며, 고빌리루빈혈증인 환자는 vitamin D 중증결핍에 속할 위험이 더 크고(OR=18.476, P<0.05), 중앙생존기간도 유의하게 짧았다. Vitamin D 중증결핍인 경우 추정된 중앙생존기간은 짧았으나 통계적 유의성은 없었다. 다변량 분석결과에서 vitamin D 중증결핍은 사망의 위험인자가 아니었다.

결론: 말기암환자에서 혈중 vitamin D 결핍은 매우 심

각하였으나, vitamin D 중증결핍이 생존기간에 영향을 미치지 않는 것이다.

중심단어: Vitamin D, 말기 돌봄, 생존분석, 호스피스

REFERENCES

- Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:265-81.
- Stone CA, Kenny RA, Healy M, Walsh JB, Lawlor PG. Vitamin D depletion: of clinical significance in advanced cancer? *Support Care Cancer* 2011;19:865-7.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
- Brot C, Vestergaard P, Kolthoff N, Gram J, Hermann AP, Sorensen OH. Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. *Br J Nutr* 2001;86 Suppl 1:S97-103.
- Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, et al. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:440-6.
- Ponchon G, Kennan AL, DeLuca HF. "Activation" of vitamin D by the liver. *J Clin Invest* 1969;48:2032-7.
- Stokes CS, Volmer DA, Grünhage F, Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int* 2013;33:338-52.
- Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-83.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752-8.
- Visser M, Deeg DJ, Lips P; Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5766-72.
- Churilla TM, Lesko SL, Brereton HD, Klem M, Donnelly PE, Peters CA. Serum vitamin D levels among patients in a clinical oncology practice compared to primary care patients in the same community: a case-control study. *BMJ Open* 2011;1:e000397.
- Dev R, Del Fabbro E, Schwartz GG, Hui D, Palla SL, Gutierrez N, et al. Preliminary report: vitamin D deficiency in advanced cancer patients with symptoms of fatigue or anorexia. *Oncologist* 2011;16:1637-41.
- Fakih MG, Trump DL, Johnson CS, Tian L, Muindi J, Sunga AY. Chemotherapy is linked to severe vitamin D deficiency in patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:219-24.
- Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract* 2013;28:194-208.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080S-6S.
- Kailajarvi ME, Salminen EK, Pajja OM, Virtanen AM, Leino AE, Irjala KA. Serum bone markers in breast cancer patients during 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide (FEC) therapy. *Anticancer Res* 2004;24(2C):1271-4.
- Verstuyf A, Bouillon R. Vitamin D and cancer. *Cell Cycle* 2013;12:1018.
- Ren C, Qiu MZ, Wang DS, Luo HY, Zhang DS, Wang ZQ, et al. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in gastric cancer. *J Transl Med* 2012;10:16.
- Suh SY. Survival prediction of terminally ill cancer patients. *Korean J Hosp Palliat Care* 2007;10:171-7.
- Hong JH, Lee SJ, Kwak SM, Choi YS, Lee JY. Prognostic value of leptin in terminally ill cancer patients. *Korean J Hosp Palliat Care* 2012;15:99-107.
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-3.
- Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002;20:494-502.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
- Choi HJ. New Insight into the action of vitamin D. *Korean J Fam Med* 2011;32:89-96.
- Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:13-9.
- Zittermann A, Gummert JF, Bergermann J. Vitamin D deficiency and mortality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:634-9.
- Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4-8.
- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552-72.
- Choi HS, Oh HJ, Choi H, Choi WH, Kim JG, Kim KM, et al. Vitamin D insufficiency in Korea—a greater threat to younger generation: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:643-51.

31. Churilla TM, Lesko SL, Brereton HD, Klem M, Donnelly PE, Peters CA. Serum vitamin D levels among patients in a clinical oncology practice compared to primary care patients in the same community: a case-control study. *BMJ Open* 2011;1:e000397.
32. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol* 1999;277(2 Pt 2):F157-75.
33. Terret C, Albrand G, Droz JP. Geriatric assessment in elderly patients with prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2004;2: 236-40.
34. Terret C, Albrand G, Moncenix G, Droz JP. Karnofsky Performance Scale (KPS) or Physical Performance Test (PPT)? That is the question. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;77:142-7.