

Brief Communication

식은 땀을 호소하는 진행성 암 환자에서 비스테로이드성 항염증 제제를 이용한 치료

최혜정 · 송하나 · 강정훈

경상대학교병원 혈액종양내과

Non-Steroid Anti-Inflammatory Agents for Management of Cold Sweating in Advanced Cancer Patients

Hye Jung Choi, M.D., Haa-Na Song, M.D. and Jung Hun Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Purpose: Advanced cancer may accompany cold sweat as paraneoplastic symptom. Few studies have been performed on the efficacy of non-steroid anti-inflammatory drug (NSAID) in advanced cancer patients who sweated without fever. **Methods:** To select study participants, medical records were retrospectively reviewed for patients who satisfied the following criteria: 1) incurable, advanced solid cancer; 2) Cold sweating of 4 or higher on the numeric rating scale (NRS) 4; 3) No evidence of infection or hypoglycemia; 4) No newly started opioid or anti-hormonal agents within one month; 5) NSAID prescription for the management of cold sweating and 6) Documented NRS information before and after NSAID administration. **Results:** A total of 13 patients were selected after excluding four patients due to lack of NRS information or fever. The mean age was 59 years old (range: 50~71), and nine patients (69%) were male. Bile duct cancer was the most common primary tumor followed by pancreatic cancer, gastric cancer and prostate cancer. The mean NRS of cold sweating dropped from baseline 6.5 (min-max: 4~10) to 1.9 at the follow-up assessment (min-max: 0~5). The mean follow-up period was 9.1 days (range: 2~30 days) from NSAID treatment to assessment. **Conclusion:** NSAID was effective medication for management of sweating without fever in patients with advanced cancer.

Key Words: Nonsteroidal anti-inflammatory agents, Sweating, Hospices, Fever

서 론

땀(발한)은 혈관의 수축이나 확장 기능과 더불어서 인간 체내의 정교한 체온 조절에 핵심적인 역할을 하며, 피부의 진피층에 위치한 땀샘에서 분비된다. 땀샘은

에크린 땀샘과 아포크린 땀샘으로 나눌 수 있으며, 체온 조절을 위한 땀은 주로 에크린 땀샘에서 생산된다.

생리학적으로 에크린 땀샘은 열에 의한 자극이나, 긴장 등과 같은 정서적인 자극에 반응하며, 원인에 따라 그 분포에 차이가 있다. 열에 반응하는 땀샘은 손이나 발 바닥을 제외한 전신에 분포하는데 반해서, 손이나

Received May 22, 2016, Revised November 17, 2016, Accepted November 23, 2016

Correspondence to: Jung Hun Kang

Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang National University School of Medicine, 79 Gangnam-ro, Jinju 52727, Korea

Tel: +82-55-750-8063, Fax: +82-55-758-9122, E-mail: newatp@naver.com

© 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.

발바닥에 분포하는 땀샘은 대부분 정서적 자극에 반응한다.

진행성 암 환자에서 식은 땀은 드물지 않은 증상으로 약 14~28%에서 발생한다(1,2). 특히 암이 전신이 퍼져 있거나, 간에 전이가 된 경우에 많이 발생하는 것으로 알려져 있다(3). 식은 땀의 알려진 원인으로는 폐경, 마약성 진통제, 정신 작용제의 갑작스런 중단 등이 있을 수 있다. 진행성 암 환자에서 이런 알려진 인자들로 설명이 되지 않는 암성 발한(neoplastic sweating)에 관한 연구는 거의 되어 있지 않아서 표준적인 치료 지침은 없는 상황이다.

암성 발한의 치료로 gabapentin, thalidomide, olanzapine, thioridazine, non-steroid anti-inflammatory drug (NSAID) 등이 보고되고 있다(4-7). 하지만 이러한 보고들은 대부분 암성 발열에 동반되어 나타나는 발한이어서 식은 땀만 나타나는 암 환자의 문헌적 근거는 극히 부족하고, NSAID의 효과는 불분명한 상황이다. 이 연구의 목적은 진행성 암 환자에서 발열이 동반되지 않은 암성 발한에서 NSAID 치료를 했을 때 그 효과를 알아보려고 한다.

대상 및 방법

1. 대상

식은 땀은 운동이나 37.2도 이상의 발열 혹은 외부에서 열을 받지 않은 상태에서 땀이 나는 경우로 정의하였다. 연구 대상 2013년 7월 1일부터 2015년 12월 31일

까지 일개 지역 암센터에 입원 치료를 받은 18세 이상의 암환자 중 다음 기준을 만족하는 경우를 대상으로 하였다.

- 1) 수술적 절제나 항암방사선 치료로 완치가 불가능한 진행성 암 환자
 - 2) 숫자평가등급(Numeric rating scale, NRS) 4점 이상, 즉 중등도 이상의 식은 땀을 호소하는 환자
 - 3) 식은 땀이 날 때 37.2도 이상 혹은 주관적 발열이 동반되지 않은 환자
 - 4) 환자의 식은 땀을 설명할 수 있는 감염이 임상적으로 의심되지 않은 환자
 - 5) 최근 1개월 이내에 마약성 진통제나 성 호르몬 차단제를 새롭게 시작하지 않은 환자
 - 6) 식은 땀을 치료하기 위하여 Acetaminophen을 포함한 NSAID를 투여한 경우
- 식은 땀의 정도에 대한 정도가 심하다, 약하다와 같이 모호하게 표현되었거나, 치료 전의 NRS만 있고, NSAID 투여 후의 정보가 없는 경우에도 제외를 하였다.

2. 연구 방법

연구 방법 환자의 모든 정보는 의무기록을 통해 후향적으로 수집되었다. 인구학적 요인으로 암의 종류, 성별, 나이, 사망 날짜를 수집하였다. 혈액검사는 NSAID 치료 시작 전 3일 이내의 aspartate aminotransferase (AST) 와 alanine aminotransferase (ALT), albumin, creatinine, 백혈구, 혈색소, 혈소판, C 반응성 단백(C-reactive protein,

Table 1. Baseline Characteristics.

Case No	Sex	Age	Primary cancer	Metastatic site	WBC	AST/ALT (U/L)	CEA (U/ml)	CA19-9 (U/ml)	PSA (ng/ml)	CRP (mg/L)
No 1	M	65	Bile duct	Peritoneum	8.0	13/15	2.4	1,171	-	164
No 2	M	50	Bile duct	Liver, skin	9.9	52/33	227.0	10,000	-	91
No 3	M	71	Bile duct	Liver, peritoneum	9.7	144/108	69.0	205	-	-
No 4	F	65	Bile duct	L/N	11.3	135/207	2.4	23	-	3.9
No 5	F	51	Gallbladder	Liver, L/N	4.6	178/256	6.5	82	-	0.3
No 6	M	52	Gallbladder	Lung, L/N bone	9.8	30/27	5.1	1,194	-	69
No 7	F	51	Stomach	Peritoneum	4.8	22/22	3.2	6	-	1.3
No 8	M	51	Stomach	Peritoneum	8.4	8/4	-	-	-	122
No 9	M	65	Pancreas	L/N	6.4	23/9	36.0	74	-	59
No 10	M	53	Pancreas	Liver, peritoneum	7.0	30/22	3.6	1,487	-	12
No 11	M	53	Pancreas	Liver	9.7	53/59	1.5	358	-	21
No 12	M	69	Prostate	Bone	9.5	30/28	-	-	1,065	2.2
No 13	M	65	Prostate	Liver, bone	8.7	37/23	-	-	504	-

L/N: Lymph node, WBC: White blood cell (unit; $\times 1000/\text{mm}^3$), Hb: Hemoglobin AST/ALT: Aspartate transaminase/Alanine transaminase, CEA/CA19-9/PSA: Carcinoembryonic antigen/Carbohydrate antigen 19-9/Prostate-specific antigen, CRP: C-Reactive Protein.

CRP)를, 1개월 이내의 종양 관련 표지자인 Carcinoembryonic antigen (CEA), Carcinoembryonic antigen (CA) 19-9, prostate specific antigen (PSA)를 각각 암종에 따라 해당 정보를 수집하였다. 환자 증상과 치료에 관련된 정보는 식은땀의 정도에 관한 치료 전후의 NRS, 투여된 NSAID 종류 및 용량을 수집하였다.

NRS의 평가 방법은 0점은 증상이 하나도 없음에서 10점은 상상할 수 있는 가장 심하게 땀이 난다고 하였을 때 지난 하루 동안 땀나는 것을 평균 점수로 하였다. 변수는 평균, 중앙값, 사분위수, 최소/최대값 등의 서술적 통계 방법을 이용하였다.

결 과

후향적 의무 기록 조사로 해당 환자 17명을 선별하여서 이중 NRS 정보가 없거나(2예), 발열이 동반된 경우(2예)를 제외한 13명을 대상으로 하였다. 대상자의 일반적 특성은 Table 1과 같다. 남자가 9명(69%)이었고, 평균 나이는 59세(범위: 50세~71세)였다. 암종별 빈도는 담도암, 췌장암, 위암, 전립선암 순이었다. 전이는 7명이 단일 부위에, 나머지는 복수의 기관에 전이가 되었으며, 이 가운데 간이가 가장 많았다.

환자의 식은 땀에 관한 치료 전후의 NRS 및 치료 약제에 관한 특성은 Table 2와 같다.

치료 시작 전 환자들은 평균 NRS 6.5(최소치-최대치: 4~10)를 호소하였고, NSAID 치료 후 평균 NRS는 1.9

(최소치-최대치: 0~5)로 감소하였다. 치료 전후의 중앙값 역시, NRS 6에서 NRS 1으로 뚜렷한 호전을 보였다. 치료 후 다음 평가 추적 때까지의 평균 기간은 9.1일(최소치-최대치: 2~30일)이었다. NSAID 투여 중 출혈이나 속쓰림 등의 부작용은 없었다.

고 찰

발한은 발열과 더불어 인간의 체온 조절의 두 가지 중요한 수단으로 각각은 상반되는 역할을 한다. 암에 의한 발열과 발한은 암 환자들에게 드물지 않은 현상으로 그 정확한 기전은 잘 알려지지 않았다. 암성 발열(neoplastic fever)은 암 세포에서 분비되는 interleukin (IL)-1, IL-6 혹은 tumor necrosis factor (TNF)- α 에 의하여 체온 조절 중추인 시상하부에 prostaglandin E의 과분비가 유도되면서 체온 설정치가 상향 조정되면서 이에 대한 신체 반응으로 열이 나게 된다(8). 이에 반하여 암성 발한은 암에서 분비되는 물질로 인하여 시상하부의 설정값이 정상 체온 치보다 낮게 설정된 것이 그 기전으로 추정되었다(3).

암성 발한은 암으로 인한 발열이나 이의 치료에 뒤이어 나타나는 떨림 현상으로 주로 알려졌고(9,10). 진행성 암 환자에서 발열이 동반되지 않는 식은 땀에 관한 연구는 거의 없었다. 이 연구의 의미는 진행성 암 환자에서 식은 땀도, 생리적으로 대비되는 발열과는 독립적인 증상이며, NSAID로 조절 가능한 것을 입증한 데 있다. 치료에 사용된 NSAID는 ibuprofen, naxproxen, acetaminophen, celecoxib 등 다양하였지만, 모두 효과를 보였다. 이것은 NSAID가 시상하부의 체온 조절에 관여하는 prostaglandin의 생성을 억제함으로써 설정 값을 정상화시킨 것으로 추정된다(11). 이외의 발한에 대한 치료들에 연구로 gabapentin 이나 thalidomide를 사용하였을 때 그 효과를 보고하였다(6,7,12). 이것은 gabapentin은 시상하부의 tachykinin을 통하여, thalidomide는 암 세포에서 분비되는 TNF- α 분비를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 한편 Prostaglandin E나 TNF- α 생성 억제가 암성 발한에 효과적인 것은 암성 발열과 발병 기전의 상당 부분은 공유하는 것을 시사한다.

숫자평가등급(NRS)은 환자의 증상의 정도를 측정하는 유용한 도구로써 주로 통증 평가에 사용되지만, 이외의 다른 육체적, 정신적 증상의 심한 정도를 측정하는데도 그 효용성과 정확성이 입증되었다(13,14). 이 연구의 또 다른 특징은 비록 후향적 연구이긴 하지만, 이

Table 2. Clinical Information on Cold Sweating Severity and Treatment.

Case No	Base line NRS	F/U NRS	F/U time (days)	Chemot herapy	Medication (dose & days)
No 1	8	0	2	No	Ibuprofen (400 mg tid, 15 days)
No 2	10	0	3	No	Acetaminophen (650 mg tid, 7 days)
No 3	5	0	8	Yes	Ibuprofen (400 mg tid, 15 days)
No 4	7	4	9	No	Ibuprofen (400 mg tid, 30 days)
No 5	7	4	8	Yes	Ibuprofen (400 mg tid, 20 days)
No 6	5	1	2	No	Naproxen (500 mg bid, 5 days)
No 7	9	5	7	Yes	Naproxen (500 mg bid, 15 days)
No 8	4	0	2	No	Naproxen (500 mg bid, 5 days)
No 9	6	0	9	Yes	Ibuprofen (400 mg tid, 30 days)
No 10	6	3	30	No	Ibuprofen (400 mg tid, 30 days)
No 11	5	1	15	Yes	Ibuprofen (400 mg tid, 30 days)
No 12	6	4	21	No	Naproxen (500 mg bid, 21 days)
No 13	7	3	2	No	Celecoxib (200 mg bid, 5 days)

F/U:follow-up, tid: ter in die, bid: bis in die.

린 NRS 평가를 통하여서 치료 전후의 환자의 식은 땀의 정도를 객관적으로 평가한 데 있다. 식은 땀의 정도를 NRS로 평가하여 보고하는 것이 이 연구가 처음이다. 보고된 13명의 환자는 모두 중등도 이상의 식은 땀을 호소하였다. 이것이 삶의 질 저하에 영향을 미쳤으리라고 추정되지만, 후향적 연구이기 때문에 식은 땀과 삶의 질의 상관 관계를 알아보는 것은 불가능하였다. 향후 이에 관한 전향적인 연구가 필요한 부분이다.

이 연구의 한계로는 외래 환자가 다수 포함되어서 비록 주관적인 발열 호소는 없었지만, 완전히 그 가능성을 배제할 수 없었다는 것이다. 다음의 한계로 암 환자에서 발한의 원인으로 감염, 마약성 진통제, 저혈당, 호르몬 변화에 따른 원인을 완전히 배제할 수 없다는 것이다. 비록 연구자들이 혈액검사나 면밀한 이학적 검사를 시행하였지만, 암 환자의 개인 차에 따른 다양한 증상과 검사 이상을 감안할 때 이의 가능성도 있을 수 있다. 마지막으로 환자 군이 작아서 증상의 중등도에 영향을 미치는 변수 요인들을 알 수가 없다는 것이 제한점이라 할 수 있다.

요약하자면 진행성 암 환자에서 열이 동반되지 않은 중등도 이상의 식은 땀 환자에서 NSAID 치료는 효과적이었으며, 향후 삶의 질과 연계한 전향적인 연구가 필요하다.

요 약

목적: 진행성 암 환자에서 발열이 동반되지 않은, 암성 발한에서 NSAID (non-steroid anti-inflammatory drug) 치료 효과를 알아보고자 함이 목적이다.

방법: 다음과 같은 조건을 만족하는 환자를 대상으로 후향적으로 의무 기록을 조사하였다. 1) 수술적 절제나 항암방사선 치료로 완치가 불가능한 진행성 암 환자 2) 숫자평가등급 4점 이상의 식은 땀을 호소하며 발열이 동반되지 않은 환자 3) 식은 땀의 원인이 될 만한 감염이 없고, 마약성 진통 및 호르몬 차단제를 현재 최근 1개월 이내 새롭게 사용하지 않는 환자 4) 식은 땀 치료를 위해 NSAID를 사용하고, NRS 평가가 치료 전 후 시행한 환자.

결과: 총 13명의 환자가 등록되었다. 남자가 9명(69%) 이었고, 평균 59세(범위: 50~71)였다. 암종별 빈도는 담도암, 췌장암, 위암, 전립선암 순이었다. 치료 전 환자들의 식은 땀은 평균 NRS 6.5 (최소값: 4, 최대값: 10) 이었고, 치료 후에는 NRS 1.9 (최소값: 0, 최대값: 5)이었다.

평균 추적 관찰 기간은 9.1일이었다.

결론: 진행성 암 환자에서 열이 동반되지 않은 중등도 이상의 식은 땀 환자에서 NSAID는 효과적인 치료 방법이다.

중심단어: 비스테로이드성 항염증 제제, 땀, 호스피스, 발열

REFERENCES

1. Quigley CS, Baines M. Descriptive epidemiology of sweating in a hospice population. *J Palliat Care* 1997;13:22-6.
2. Zhukovsky DS. Fever and sweats in the patient with advanced cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16:579-88, viii.
3. Twycross R. Sweating in advanced cancer. *Indian J Palliat Care* 2004;10:1-11.
4. Mullin J. A systematic review of the efficacy of the management of paraneoplastic sweating in palliative care populations. *The SPPC Annual Conference; 2013 Oct 31; Edinburgh, Scotland. Edinburgh: Scottish Partnership for Palliative Care; 2014 / Poster.*
5. Cowap J, Hardy J. Thioridazine in the management of cancer-related sweating. *J Pain Symptom Manage* 1998;15:266.
6. Porzio G, Aielli F, Verna L, Porto C, Aloisi P, Cannita K, et al. Gabapentin in the treatment of severe sweating experienced by advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2006;14:389-91.
7. Deaner PB. The use of thalidomide in the management of severe sweating in patients with advanced malignancy: trial report. *Palliat Med* 2000;14:429-31.
8. Zell JA, Chang JC. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. *Support Care Cancer* 2005;13:870-7.
9. Chang JC, Gross HM. Neoplastic fever responds to the treatment of an adequate dose of naproxen. *J Clin Oncol* 1985;3:552-8.
10. Tsavaris N, Zinelis A, Karabelis A, Beldecos D, Bacojanis C, Milonacis N, et al. A randomized trial of the effect of three non-steroid anti-inflammatory agents in ameliorating cancer-induced fever. *J Intern Med* 1990;228:451-5.
11. Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, Fallon M, Kaasa S, Portenoy RK. *Oxford textbook of palliative medicine*. 4th ed. Oxford:Oxford University Press;2011. p. 944-9.
12. Calder K, Bruera E. Thalidomide for night sweats in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 2000;14:77-8.
13. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmser P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 1991;7:6-9.
14. Lee GW, Oh SY, Kang MH, Kang JH, Park SH, Hwang IG, et al. Treatment of dexamethasone-induced hiccup in chemotherapy patients by methylprednisolone rotation. *Oncologist*;18:1229-34.