

방사선치료 중 오심 및 구토에 대한 그라니세트론의 효과

경희대학교 의과대학 방사선종양학교실

홍성언·강진오

목적 : 방사선 치료시 유발되는 오심과 구토에 대하여 5-hydroxytryptamine 길항제인 그라니세트론을 투여하여 그 효과에 대한 임상적 효능과 방법, 사용기간, 부작용 등에 대한 기본적인 자료를 얻고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 : 병리학적으로 암으로 확진된 18세 이상의 성인 남녀 10명(직장암 4명, 자궁경부암 2명, 자궁내막암 1명, 정상피종 1명, 폐암 1명, 백혈병 1명)을 대상으로 그라니세트론 치료의 효과를 조사하였다. 그라니세트론은 경구 투여로 2mg을 하루 1회 사용하였으며, 방사선치료 후 오심이나 구토 증상이 나타나기 시작하면 사용하여 2주간 계속적으로 투여하였다. 환자의 오심의 정도, 구토 회수, 부작용 등의 증세는 방사선치료 시작일로부터 하루 한번씩 기록하여 24시간 후와 제7일 때의 결과를 분석하였다. 오심은 무증상, 경증, 중등도, 중증 등 4단계로 분류하였으며 무증상과 경증을 치료효과가 있는 것으로 판정하였다. 구토 억제에 대한 효과는 완전효과, 주효효과, 경미효과, 치료실패 등으로 구분하였고 완전효과와 주효효과를 구토가 조절된 것으로 정의하였다.

결과 : 오심에 대한 효과는 그라니세트론 투여 후 제7일에 전체 10명중 9명(90%)에서 증상이 호전되었다(무증상=6명, 경증=3명). 구토증세에 대한 조절효과는 제7일에 완전효과가 70% 주효효과가 30%로 전체적인 치료효과는 100%에서 구토가 조절되었으며 경미효과나 치료실패로 판정된 환자는 없었다. 부작용으로는 경도의 두통을 호소한 환자가 1명 있었고 또 다른 1명에서 경도의 어지러움증을 호소하였으나 특별한 치료없이 곧 소실되었고, 변비나 추체외로 증상은 한 예도 없었다.

결론 : 대부분의 환자(100%)에서 일주일간의 그라니세트론 투여로 오심(90%) 및 구토(100%)의 증상을 억제할 수 있었으나 항암제와 방사선요법을 병행하는 환자나 넓은 부위를 치료하는 경우는 방사선 치료가 끝날 때까지 계속적으로 그라니세트론을 투여할 필요가 있었다. 항암제 투여시 동반되는 오심과 구토는 주요 관심의 대상으로 이에 대한 치료 방법과 효과에 대해서는 비교적 많은 연구가 이루어져 있으나, 방사선치료 시에 나타나는 이러한 증상에 관한 연구는 미흡한 실정이며 효율적인 방사선치료를 위해서는 앞으로 항구토제의 투여 방법 및 기간 등에 관한 체계적인 연구가 필요하다고 하겠다.

핵심용어 : 방사선치료, 오심, 구토, 그라니세트론

서론

방사선치료시 발생하는 오심과 구토의 증세는 암 환자들이 흔히 겪는 고통스러운 부작용중의 하나로 이로 인하여 방사선 치료가 중단되거나 지연되는 경우가 종종 발생하며 예정된 치료기간 내에 치료가 완결되지 못할 경우 환자에게 불편함은 물론 치료비의 증가와 방사선 치료성적의 저하를 가져 올 수 있다. 방사선치료시 발생하는 오심과 구토 증상은 그 빈도와 정도가 방사선 치료범위, 분할조사 선량, 방사선 치료부위(전신과 반신조사 또는 골반, 복부, 흉부 등)에

따라 다르게 나타난다. 구토증을 유발하는 주요 매개물질은 dopamine과 serotonin이며 serotonin은 중추 및 말초 신경계와 장점막의 enterochromaffin cell에도 광범위하게 존재한다. 구토증에 대한 새로운 기전으로 장점막의 enterochromaffin cell에서 유리된 serotonin이 미주신경의 말단 구심성 신경섬유의 탈분극을 유발하고, 이 신호가 대뇌의 연수에 존재하는 구토 중추를 자극하여 구토가 발생됨이 강력하게 제시되었다.¹⁾ 이차적으로 serotonin이 대뇌의 구토 중추에 존재하는 5-hydroxytryptamine(이하 5-HT3) 수용체를 직접 자극하기도 한다. 방사선에 의한 구토는 전신조사를 받은 환자의 경우 즉각적으로 90%이상이 구토 증세를 보이며 넓은 조사야로 방사선치료를 받은 환자의 80% 이상에서는 30~60분 사이에 구토 증세를 보인다. 적은 선량으로 국소적인 방사선 치료를 받은 환자의 경우에도 2~3주 이내에 50% 가량의 환자에서 구토 증세가 발생하는 것으로 보고되고 있다.²⁾ 방사선수술을

본 연구는 대학부설연구소 연구비의 지원을 받아 수행되었음.
이 논문은 1999년 5월 12일 접수하여 1999년 6월 9일 채택되었음.
책임 저자: 홍성언, 경희대학교병원 치료방사선과
Tel: (02)958-8335 Fax: (02)962-3002

시행하는 경우 후두부에 한번에 350~400cGy를 조사받으면 1~12시간 내에 오심 및 구토 증세가 발생하는 것으로 보고 되고 있어 방사선치료시 동반되는 구토 증세는 시기나 정도의 차이가 있으나 대부분의 환자에서 나타나는 보편적인 현상이다.³⁾

방사선치료시 오심과 구토로 인한 식이 섭취의 감퇴로 영양 상태가 불량해질 뿐만 아니라 심리적으로 불안한 상태를 유발할 수 있으며, 방사선 치료로 증세의 완화나 완쾌를 기대할 수 있는 환자들이 치료를 거부하는 경우도 있다. 따라서 방사선치료를 받는 환자의 오심이나 구토의 치료시 일반적인 항구토제의 효과는 50~60% 정도밖에 효능을 볼 수 없어 이로 인한 방사선 치료의 지연이나 심한 경우 치료의 거부 등으로 까지 이어져 방사선 치료를 할 수 없는 경우도 발생한다.^{4,5)} 지연 또는 중단된 방사선치료는 궁극적으로 암 치료의 실패로 이어지게 되고 전체적으로 보면 적절한 항구토제의 사용이 배제됨으로써 암 치료에 실패하게 되는 바람직하지 못한 치료 행태가 이루어지는 것이다. 실제로 방사선에 의하여 심한 오심과 구토가 발생하는 환자는 치료 시작 초기 단계에서부터 처음 1주 사이가 가장 심하고 일반적인 항구토제에도 반응하지 않는 경우가 많기 때문에 이런 환자에서는 효과적인 항구토제를 적절히 사용하면서 방사선 치료를 계속하는 것이 중요하다. 현재 임상에서 사용되고 있는 항구토제로 metoclopramide, nabilone 그리고 chlorpromazine 등은 방사선에 의한 오심 및 구토에 효과를 보이는 비율이 약 50~58% 정도로 보고되고 있다.^{6,7)} 항도파민 제제인 돔페리돈을 사용한 경우 82%의 반응율을 보이는 것으로 보고 되었으나 이는 플라세보를 이용한 대조군이 없이 시행한 보고이다.⁸⁾ 최근에는 항암제 투여시에도 많이 사용되고 있는 5-HT3 길항제인 그라니세트론은 특히 추체외로 증상 등의 부작용이 거의 없고 탁월한 항구토 효과를 갖는 것으로 알려져 있다.

저자 등은 방사선치료시 유발되는 오심과 구토에 대하여 그라니세트론을 투여하여 그 효과에 대한 임상적 효능과 용법, 사용기간, 부작용 등에 대한 기본적인 자료를 얻고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

연구 대상 환자는 병리학적으로 암으로 확진되고 18세 이상의 성인으로 활동 능력 상태가 ECOG grade 0~2인 환자 10명을 대상으로 구토 증상에 대한 그라니세트론 치료의 효

과를 조사하였다. 직장암 4명, 자궁경부암 2명, 자궁내막암 1명, 정상피종 1명, 폐암 1명, 백혈병 1명 등이었고 남자 2명 여자 8명 이었다. 연령분포는 29세에서 70세이었고 평균연령은 58세 이었다. 그라니세트론은 경구 투여로 2mg을 하루 1회 사용하였으며, 방사선 치료시작후 중등도(moderate) 이상의 오심이나 1회 이상의 구토증상이 나타나기 시작하면 사용하여 2주간 계속적으로 투여하였다.

2. 평가 방법

환자의 오심의 정도, 구토 회수, 부작용 등의 증세는 방사선 치료 시작일로부터 하루 한번씩 기록하였다. 평가기준에서 헛구역질은 구토에 포함시켰으며, 구토가 생긴후 1분안에 다시 생긴 구토는 1회로 간주하였고, 매일 24시간 동안의 증세를 문진하여 회수를 기록하였다. 오심은 1) 전혀 증상이 없는 경우를 무증상(none), 2) 정상적인 생활에 지장을 주지 않을 정도면 경증(mild), 3) 일상생활에 지장을 주지만 활동이 가능한 경우는 중등도(moderate), 4) 오심으로 인하여 활동 불능상태인 경우를 중증(severe)로 분류하였으며, 무증상과 경증을 치료효과가 있는 것으로 판정하였다.

구토 억제에 대한 효과는 Prentice의 분류 방법으로 1) 완전효과(complete response) = 약물 복용후 24시간 동안 구토가 없고, 경증 이하의 오심이 발생하였거나 다른 항구토제를 사용하지 않은 경우, 2) 주요효과(major response) = 약물 복용후 24시간 동안 구토가 1회 발생하였거나, 중증 이상의 오심을 경험한 환자가 구제요법을 시행하여 조절된 경우, 3) 경미효과(minor response) = 약물 복용후 24시간 동안 오심 발생유무와 관계없이 구토가 2~4회 발생한 경우, 4) 치료실패(failure) = 약물 복용후 24시간 동안 오심의 발생 유무와 관계없이 구토가 4회 이상 발생한 경우로 구분하였고 완전효과와 주요효과를 구토가 조절된 것으로 정의하였다.¹⁰⁾

Table 1. Efficacy of Granisteron in Treatment of Nausea and Vomiting

	Response	24 hours (%)	7 days (%)	Efficacy
Nausea	None	2(20)	6(60)	90% (9/10)
	Mild	5(50)	3(30)	
	Moderate	3(30)	1(10)	
	Severe	0(0)	0(0)	
Vomiting	Complete response	7(70)	7(70)	100% (10/10)
	Major response	2(20)	3(30)	
	Minor response	1(10)	0(0)	
	Treatment failure	0(0)	0(0)	

결 과

1. 항구토 효과

그라니세트론 복용 후 10명의 오심 억제효과는 24시간 후 무증상, 경증, 중등증, 중증이 각각 2례(20%), 5례(50%), 3례(30%)로 총 7례(70%)에서 효과가 있었다. 일주일 후에는 각각 6례(60%), 3례(30%), 1례(10%)로 90%의 오심 억제효과가 있었다(Fig. 1). 구토증에 대한 효과는 그라니세트론 치료후 24시간 내에 10명중 7명(70%)의 환자에서 완전효과(complete response)가 있었고, 나머지 2명(20%)은 주요효과(major response)의 판정을 내렸으며, 경미효과가 1명(10%) 있었으나 치료실패로 판정된 환자는 없었다. 일주일 후에는 각각 완전효과 7명(70%), 주요효과 3명(30%)으로 전체적인 치료효과는 10명(100%) 모두 1주째에서 구토가 조절되었다(Fig. 2).

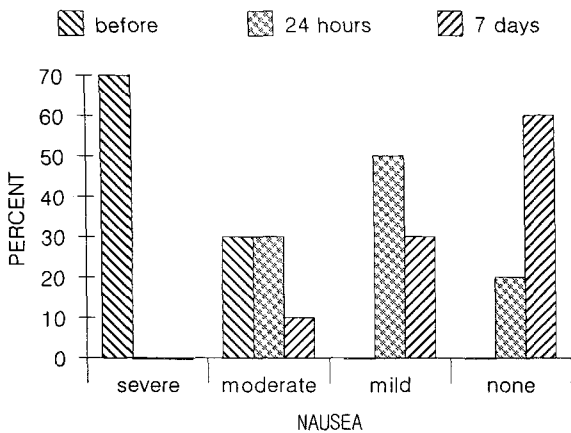


Fig. 1. Effect of granisetron on nausea symptom.

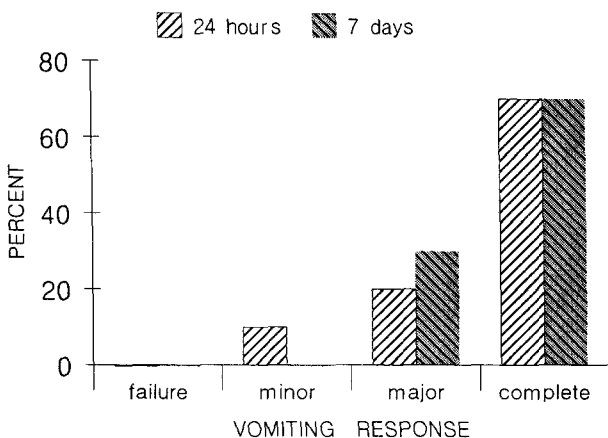


Fig. 2. Effect of granisetron on vomiting symptom.

2. 24시간이후의 구제요법

그라니세트론 처방 환자중 7명은 일주일 이내에 증상이 소실되었다. 그러나 구토가 조절되지 않는 환자 3명(30%)을 대상으로 온다세트론으로 대체하거나 추가용량을 투여하는 방법으로 구제요법을 시행하였으며 이 환자들은 모두 증상이 호전되었다. 이중 한 명은 그라니세트론 복용 중 주요 효과를 보였던 70세 폐암 환자로 복용을 중지하면 곧바로 증상의 재발을 보였으며 온다세트론을 투약하기도 하였으나 반응을 보이지 않아 치료 종료시까지 그라니세트론의 처방을 필요로 하였다. 나머지 두 명은 간과 폐에 전이를 보인 직장암 환자로 항암제를 동시 병용한 환자였으며 항암제 사용으로 인하여 지속적인 항구토제를 필요로 한 경우로 추가 용량 2mg을 더 투여하였다.

3. 부작용

경도의 두통을 호소한 환자가 1명 있었고 또 다른 1명에서 경도의 어지러움을 호소하였으나 특별한 치료없이 곧 소실되었고, 변비나 추체외로 증상은 한 예도 없었다.

고찰 및 결론

방사선치료시 발생하는 오심과 구토의 정도나 회수는 환자의 나이, 상태, 질환 부위, 조사부위의 크기, 방사선 조사량 등이 중요한 역할을 한다. 오심과 구토의 발생기전은 잘 알려지지 않았지만 항암제 투여시 알려진 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) 수용체에 작용하는 것으로 보여진다. 방사선 치료후에 구토증 매개물질인 serotonin에 의하여 5-HT₃이 유리되고 이 물질이 위장관 점막의 미주신경이나 area postrema의 5-HT₃ 수용체를 자극하여 오심과 구토가 유발되는 것으로 알려지면서 5-HT₃ 수용체를 차단하는 온다세트론, 그라니세트론 등이 개발되었다. 그라니세트론은 두 번째로 개발된 5-HT₃ 길항제로, 전임상 동물실험에서 온다세트론에 비해 약 4,000~40,000배 정도 선택적으로 5-HT₃ 수용체에 결합하며, 작용시간도 5배 정도 길게 지속되어서 하루 1회 투여로 항구토 효과가 탁월하며 사용이 간편하고 경제적이다.⁹⁾

방사선치료를 받는 환자에서 오심이나 구토의 조절에 사용되는 그라니세트론의 역할은 이미 많은 문헌 보고에서 잘 입증되었으며, 특히 방사선치료 전에 예방적으로 투여할 때 가장 효과가 좋은 것으로 알려져 있다.^{10, 11)} 5-HT₃ 수용체의 차단제는 metoclopramide에 비하여 오심과 구토의 예방효과가 우수하고, 추체외로 증상 등의 부작용이 없이 항구토 효과가

있다. Priestman 등에 의하면 복부, 골반, 흉추·요추 등에 방사선 치료를 받은 경우 metoclopramide로는 45%에서 반응한 반면에 온단세트론은 97%에서 반응하였다고 보고하였다.¹²⁾ 그라니세트론의 효능과 용법, 적용 대상 등은 이미 프라세보를 이용한 이중맹검 결과에서도 잘 나타나 있으며, 본 연구의 결과에서도 일주일 내에 100% 반응하여 그라니세트론의 효과는 매우 뛰어나다. Mantovani 등은 70~80mg/m 이상의 cisplatin을 투여한 환자에서 그라니세트론(3mg)과 온단세트론(24mg)의 효과가 각각 49~72%와 52~65%의 환자에서 항구토 효과가 있음을 보고하였다.¹³⁾ 국내에서는 박 등이 그라니세트론과 온단세트론과의 3상 비교연구에서 예방효과가 78.1%, 74.2%로 항구토 효과가 동일하다고 보고하였다.¹⁴⁾ 따라서 그라니세트론 1회 요법(3mg)과 온단세트론 3회요법(24mg)은 항구토 효과가 동일함을 알 수 있다. 김 등에 의하면 5-HT₃ 수용체 길항제의 항구토 효과를 증강시키기 위하여 다른 기전의 항구토제를 병용 투여하는 것이 바람직하다고 생각되어, 온단세트론에 dexamethasone, lorazepam 등을 병용 투여한 경우 그라니세트론 단독 투여보다 항구토 효과가 증강되었다고 보고하였다.¹⁵⁾ 그라니세트론은 약리작용 특성상 항구토 작용시간이 길기 때문에 지연성 구토조절에 효과가 있을 것으로 기대하였으나, 항암화학요법 종료후 경구용 metoclopramide와 perphenazine을 투여한 양군 모두에서 항구토 효과의 차이가 없었다고 보고하였다.¹⁵⁾

저자 등의 경우 대부분의 환자(100%)에서 일주일간의 투여로 오심(90%), 구토(100%)의 증상을 제어할 수 있었으나 항암제와 방사선 요법을 병행하는 환자나 넓은 부위를 방사선 치료하는 환자의 경우는 방사선 치료가 끝날 때까지 그라니세트론의 투여를 필요로 하였다. 특히 이런 환자들의 경우 기존의 항구토제에 반응하지 않으므로 그라니세트론의 투여시기는 방사선 치료 시작일로부터 방사선 치료 종료일까지 오심 구토의 증상이 발현되는 기간동안 지속적으로 적용하는 것이 바람직하다. 항암제 투여시 동반되는 오심과 구토는 주요 관심 대상이며 이에 대한 치료 방법과 효과에 대해서는 비교적 많은 연구가 활발히 이루어져 왔다. 그러나 방사선 치료시에 나타나는 이러한 증상에 대한 연구는 미흡한 실정이며 암치료 효과를 높이고 효율적인 방사선 치료를 위해서는 앞으로 항구토제의 투여 방법 및 기간 등에 관한 체계적인 연구가 필요하다고 하겠다.

참 고 문 헌

1. Perez EA. Review of the preclinical pharmacology and

comparative efficacy of 5-HT₃ receptor antagonists for chemotherapy-induced emesis. *J Clin Oncol* 1995; 13:1036-1040

2. Scarantino CW, Ornitz RD, Hoffman LG, et al. Radiation-induced emesis: effects of ondansetron. *Semin Oncol* 1992; 19 Suppl 15:38-41

3. Bodis S, Alexander E, Kooy H, et al. The prevention of radiosurgery-induced nausea and vomiting by ondansetron: evidence of a direct effect on the central nervous system chemoreceptor trigger zone. *Surg Neurol* 1994; 42:249-252

4. Fowler J, Lindstrom M. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:457-467

5. Robertson A, Robertson C, Symonds R, et al. Effect of varying schedules on carcinoma of the larynx. *Eur J Cancer* 1993; 29:501-506

6. Priestman TJ, Prietsman SG. An initial evaluation of nabilone in the control of radiotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin Radiol* 1984; 35:265-268

7. Lucraft HH, Palmer MK. Randomized clinical trial of levonantradol and chlorpromazine in the prevention of radiotherapy-induced vomiting. *Clin Radiol* 1982; 33:621-622

8. Reyntjens A. Domperidone as an anti-emetic: summary of research reports. *Postgrad Med J* 1979; 55(Suppl):50-54

9. Bermudez J, Boyle EA, Miner WD, et al. The anti-emetic potential of the 5-hydroxytryptamine receptor antagonist BRL43694. *Br J Cancer* 1988; 58:644-650

10. Prentice HG, Cunningham S, Gandhi L et al. Granisteron in the prevention of irradiation-induced emesis. *Bone Marrow Transplantation* 1995; 15:445-448

11. Logue JP, Magee B, Hunter RD et al. The antiemetic effect of granisteron in lower hemibody radiotherapy. *Clin Oncol* 1991; 3:247-249

12. Priestman TJ, Roberts JT, Lucraft CH, et al. Results of a randomized, double-blind comparative study of ondansetron and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting following high dose upper abdominal irradiation. *Clin Oncol* 1990; 2:71-75

13. Mantovani A, Maccio L, Curreli L, et al. Comparison of the effectiveness of three 5-HT₃ receptor antagonists in the prophylaxis of acute vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy(high-dose cisplatin) for the treatment of the primary head and neck cancer. *Proc Soc Am Oncol* 1994; 13:428

14. 박준오, 정현철, 윤용석 등. 중등도 구토유발성 약물요법제로 인한 오심 및 구토의 예방에 있어서 정맥주사용 Granisteron과 정맥주사용 Ondansteron 및 경구용 유지요법의 제3상 비교임상시험. *대한암학회지* 1995; 27:205-217

15. 김우식, 김시영, 조경삼 등. Cisplatin 병용 항암화학요법시 Granisteron의 오심 및 구토에 대한 효과(제2상 연구). *대한암학회지* 1998; 30:1249-1258.

Abstract

Granisetron in the Treatment of Radiotherapy-Induced Nausea and Vomiting

Seong Eon Hong, M.D. and Jino Kang, M.D.

Department of Radiation Oncology, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Purpose : Granisetron is a potent, the most selective 5-HT₃ receptor antagonist and is reported to be effective in treatment of radiation-induced emesis. The antiemetic efficacy and safety of oral granisetron was evaluated in patients with receiving highly emetogenic treatment by conventional fractionated irradiation.

Material and Methods : Patients with various cancers who were being treated with irradiation were accrued into the present study. The intensity of nausea was evaluated on first 24 hours and on day-7 by patients according to the degree of interference with normal daily life as followings; a) none; b) present but no interference with normal daily life (mild); c) interference with normal daily life (moderate); and d) bedridden because of nausea (severe). Non or mild state was considered to indicate successful treatment. The efficacy of antiemetic treatment was graded as follows; a) complete response; no vomiting, no worse than mild nausea and receive no rescue antiemetic therapy over the 24h period, b) major response; either one episode of vomiting or moderate/severe nausea or had received rescue medication over 24h period, or any combination of these, c) minor response; two to four episodes of vomiting over the 24h period, regardless of nausea and rescue medication, d) failure; more than four medication. The score of the most symptom was recorded and the total score over 24 hours was summarized. The complete or major response was considered to indicate successful treatment.

Results : A total of 10 patients were enrolled into this study, and all were assessable for efficacy analysis. Total nausea control was achieved in 90% (9/10:none=60% plus mild=30%) of total patients after 7 days. The control of vomiting by granisetron was noted in seven patients (70%) of complete response and three (30%) of major response with a hundred-percent successful treatment over 7 days. The minor response or treatment failure were not observed. No significant adverse events or toxicities from granisetron were recorded in patient receiving granisetron.

Conclusion : We concluded that granisetron is a highly effective antiemetic agent in controlling radiotherapy-induced nausea or vomiting with a minimal toxicity profile.

Key Words : Radiotherapy, Emesis, Granisetron