

악성장폐색 환자에서 Octreotide의 치료 효과

박지찬 · 장이선 · 전은경 · 김동규 · 이욱현 · 이국진 · 류시영 · 최현호 · 박석영

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Effect of Octreotide on Patients with Malignant Bowel Obstruction

Ji Chan Park, M.D., Yi Sun Jang, M.D., Eun Kyoung Jeon, M.D.,
Dong Kyu Kim, M.D., Wook Hyun Lee, M.D., Guk Jin Lee, M.D.,
Si Young You, M.D., Hyun Ho Choi, M.D. and Suk Young Park, M.D.

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Malignant bowel obstruction causes gastrointestinal symptoms and leads to diminished quality of life in patients with advanced cancer. Several studies have shown the efficacy of octreotide for the relief of malignant bowel obstruction-related symptoms. The aim of this study is to assess the efficacy and safety of octreotide in patients with malignant bowel obstruction. **Methods:** We retrospectively reviewed medical records of twenty nine patients who had suffered from malignant bowel obstruction without clinical improvement of conservative care and subsequently, received octreotide treatment. Initial dosage of octreotide was 0.1 mg/day, and dose was escalated depending on the clinical effect. For each patient, we assessed visual analogue scale (VAS) of pain, number of vomiting episode, and amount of nasogastric tube drainage. **Results:** Median dosage of octreotide was 0.2 mg/day (range 0.1~0.6), and median duration from initial medication to death was 20 days (range 2~103). VAS before and after octreotide treatment were 5.6 ± 1.24 , and 2.7 ± 0.96 , respectively. The numbers of vomiting episode before and after octreotide treatment were $3.6/\text{day}\pm 2.5$, and $0.4/\text{day}\pm 0.8$, respectively. The mean amounts of nasogastric tube drainage before and after octreotide treatment were $975\pm 1,083$ cc/day and 115 ± 196 cc/day, respectively. Statistically significant reduction in VAS, the number of vomiting episode and the amount of nasogastric tube drainage were observed after octreotide treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Administration of octreotide in patients with malignant bowel obstruction, which is uncontrolled by other medication, was effective and safe. In such clinical situations, physicians should consider to add of octreotide for symptomatic control. (Korean J Hosp Palliat Care 2009;12:194-198)

Key Words: Octreotide, Intestinal obstruction, Neoplasms

서 론

악성장폐색 환자의 치료 목표는 폐색과 관련된 증상을 완화시키고, 생존에 필요한 수액을 공급하며, 가능하면 경구섭취를 도모하여 삶의 질을 향상시키는 데에 있

다. 이런 목표를 위해 다양한 방법을 시도하지만 악성장폐색을 가진 환자들은 대부분 여명이 길지 못한 말기암 환자들이기 때문에 침습적인 방법 보다 비침습적인 약물치료를 선호하고 있다. Octreotide는 somatostatin의 합성 유도체로 위장관 운동의 저하 및 위장관액의 분비를 억제시켜 악성장폐색시 발생하는 위장관액 분비, 위장관 팽창, 위장관 수축성 과운동에 의한 통증으로 이어지는 악순환을 차단하는데 유용한 것으로 알려져 있으나, 국내에서 아직 연구 보고된 바가 없는 실정이다(1). 저자들은 악성장폐색을 가진 말기암 환자에서 octreotide를 사용하여 통증 및 구토 조절에 유용한지를 알아보고

접수일: 2009년 9월 2일, 수정일: 2009년 9월 7일
승인일: 2009년 9월 7일
교신저자: 박석영
Tel: 042-220-9516, Fax: 042-255-8663
E-mail: sypark1011@hotmail.com

자 하였다.

대상 및 방법

2005년 5월부터 2009년 2월까지 가톨릭의대 대전성모 병원 호스피스 병동에 입원한 환자 중 악성장폐색으로 octreotide를 사용한 29명의 환자를 대상으로 하였다. 이들의 의무기록을 후향적으로 조사 분석하였으며 성별, 나이, 진단명, 활동도(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG Performance Status), 장폐색 부위, 복수 유무, 비위관 삽입 여부, 완화적 수술 시행 여부, 악성장폐색 진단 후 사망까지의 기간 등을 포함하였다. ECOG Performance Status 0은 무증상이어서 일상생활에 지장이 없는 상태, 1은 경도의 증상이 있어 신체적으로 격렬한 활동은 제한되거나 일상생활을 할 수 있는 정도, 2는 보행과 자신을 돌보는 일은 가능하나 낮시간의 50% 이상은 일을 할 수 없는 상태, 3은 제한적으로만 자신을 돌볼 수 있으며 낮시간의 50% 이상을 누워있거나 앉아 있어야 하는 상태, 4는 완전히 무력하여 자신을 전혀 돌볼 수 없으며 전적으로 침대나 의자에 누워 있어야 하는 상태, 5는 사망한 경우에 해당된다.

대상 환자들은 항암치료, 수술, 방사선치료 등의 적극적인 치료가 더 이상 의미가 없는 말기 암 환자로 보존적 치료를 받으며 경과 관찰 도중 구역, 구토, 복통, 장음의 이상, 복부 팽만 등의 임상 증상과 복부 방사선 검사, 컴퓨터 단층촬영이나 위장관 조영술 등에서 장의 확장 소견이 보여 방사선학적 증거가 있을 때 악성장폐색으로 진단하였다. 진단 후 금식, 수액 공급, 진통제, 스테로이드, scopolamine butylbromide 등의 일반적 약물 치료를 시행하였고, 증상의 호전이 미미한 경우 octreotide를 추가적으로 사용하였으며, 0.1 mg을 하루에 2번으로 나누어 피하투여 하였고 필요 시 증상에 따라 증량하였다.

약제 투여 전후의 통증의 변화, 구토 횟수의 변화와 비위관 삽입 환자의 경우 배액양의 변화를 조사하였으며, 종료시점은 octreotide 투여 종료 시로 정하였다. 각각의 수치는 평균±표준편차로 표시하였다. 통증은 visual analogue scale (VAS)로 통증이 전혀 없을 때를 0점, 도저히 참을 수 없는 극심한 통증을 10점으로 정한 후 현재의 통증의 상태를 숫자로 표현하게 하였다.

자료분석은 window용 SPSS 14판(Chicago, Illinois, USA)을 이용하여 분석하였다. 통증 수치의 변화와 구토 횟수의 변화, 비위관 배액양의 변화는 약제 투여 전후의

평균을 Wilcoxon signed rank test로 분석하였고, P value 0.05 미만을 통계적으로 유의하다고 정하였다.

결 과

1. 환자 특성

2005년 5월부터 2009년 2월까지 가톨릭의대 대전성모 병원 호스피스 병동에 입원한 환자 중 악성장폐색으로 octreotide를 투여 받은 환자는 29명으로 남자 10명(34%), 여자 19명(66%)이었다. 전체 연령의 중간 값은 65세로 24세에서 80세까지 다양하였고, 위암이 11명(38%)으로 가장 많았고, 대장암 8명(28%), 췌장암 6명(20%), 담도암 2명(2%), 난소암 2명(2%) 순이었다(Table 1).

활동도(ECOG Performance Status)는 2점 1명(3%), 3점 6명(21%), 4점 22명(76%)이며, 다발성 부위에서 장폐색 27명(93%), 소장폐색 1명(3.5%), 대장폐색 1명(3.5%)이며, 27명(93%)의 환자에서 복수가 있었다. 약 투여 전 비위관 삽입은 6명(21%)에서 시행되었다. Octreotide의 추가 투여 이유는 구역, 구토 15명(52%), 복통 13명(45%), 복통과 구역 1명(3%)이었다. 모든 환자들은 금식 상태를 유지하였고 하루에 투여되는 수액은 평균 1,697 cc이며 1,060 cc에서 3,300 cc의 범위였다. 29명 중 마약성 진통제는 21명, 스테로이드 6명, scopolamine butylbromide는 11명에게 투여하였고, 이와 같은 약제의 투여가 없는

Table 1. Clinical Characteristics of the Patients.

Sex	Male	10 (34%)
	Female	19 (66%)
Age	Range	24~80
	Median	65
Diagnosis of primary tumor	Gastric cancer	11 (38%)
	Colon cancer	8 (28%)
	Pancreatic cancer	6 (20%)
	Biliary cancer	2 (7%)
	Ovarian cancer	2 (7%)
Performance status (ECOG)	2	1 (3%)
	3	6 (21%)
	4	22 (76%)
Site of obstruction	Multiple	27 (93%)
	Small bowel	1 (3.5%)
	Large bowel	1 (3.5%)
Ascites	Yes	27 (93%)
	No	2 (7%)
Nasogastric tube at baseline	No	23 (79%)
	Yes	6 (21%)
Octreotide duration (days)	Median (range)	11 (1~33)
Octreotide dose (mg/day)	Median (range)	0.2 (0.1~0.6)

Table 2. Change of VAS, Vomiting Episode and Amount of Nasogastric Tube Drainage.

	Baseline	After octreotide treatment	P value*
Visual analogue scale	5.6±1.2	2.7±1.0	<0.05
Number of vomiting episode per day	3.6±2.5	0.4±0.8	<0.05
Amount of nasogastric tube drainage	975±1,083 cc	115±196 cc	<0.05

*P value: before VS after treatment.

경우는 2명이었다.

Octreotide 투여량의 중간 값은 0.2 mg로 0.1~0.6 mg의 범위이며, 약제 투여시점으로부터 사망까지는 2일에서 103일의 범위로 중간 값은 20일이었다. 약제투여 종료 이유는 사망이 24명(83%), 호전 후 약 중단은 3명(10%), 호전 후 퇴원은 2명(7%)이었다.

2. 통증의 변화

약제 투여 전 VAS는 평균 5.6±1.24이며 4에서 8의 범위였고, 약 투여 후 VAS는 2.7±0.96이며 1에서 5의 범위였다(Table 2). 약제 투여 전후의 통증 수치는 유의한 감소를 보였다(P<0.05). 3점 이하의 통증은 약 투여 전은 없었으나, 약 투여 후 23명(79%)에서 관찰되었다.

3. 구토의 변화

약제 투여 전에 구토하는 환자는 15명(52%)이었고 평균 3.6±2.5회/일이었고 약 투여 후의 구토 횟수는 0.4±0.8회/일로 유의한 감소를 보였다(P<0.05)(Table 2). 구토가 사라진 환자는 15명 중에 12명(80%)이었다.

4. 비위관 삽입 환자의 경우 배액량의 변화

약제 투여 전에 비위관 삽입 환자는 6명(20%)이었고 평균 975±1,083 cc/일(범위 72~2,600)의 배액이 확인되었고, 약 투여 후에 평균 115±196 cc/일(범위 0~500)로 유의한 감소를 보였다(P<0.05). 6명 중 비위관을 제거한 경우는 3명이었다.

5. Octreotide 투여와 관련된 합병증

Octreotide와 관련된 일반적인 부작용으로 설사, 복통, 구역, 변비 등의 위장관계 장애와 두통, 고혈당증, 주사 부위의 국소통증, 가려움증 등은 29명의 환자에서 관찰되지 않았다.

고 찰

악성장폐색은 진행성 암에서 흔한 합병증이며, 특히

대장암, 난소암, 위암, 췌장암 등의 복강 내에서 발생하는 암에서 볼 수 있다. 진행성 난소암 환자에서 5~42%가 악성장폐색이 있었고, 진행성 대장암 환자에서도 4~24%가 발생하였고, 국내 보고에서도 말기 직장결장암 환자 78명 중 38명(49%)에서 악성장폐색이 있었다(2,3). 여러 가지 원인들이 존재하며 기계적인 압박, 장 운동의 장애, 위장관의 분비물의 축적, 위장관 흡수력의 장애, 염증 등이 복합적으로 작용한다. 연관된 증상에 대한 치료를 위해서 완화적 수술과 중재, 약물에 대한 전문가들의 협진이 절대적으로 필요하다.

악성장폐색의 증상은 수액, 약물 치료 등으로 완화가 가능하나 한계가 있으며, 장기적인 유지가 어렵다. 따라서 수술적 접근이 고려되어야 하며, 수술 가능한 병변을 가지고 있으며 어느 정도의 기대여명이 있을 때 수술적 치료를 적극적으로 고려해야 한다. 국내에서도 Moon과 Choe(4)는 악성장폐색 환자 40명을 대상으로 보존적 치료를 받은 군보다 완화적 수술을 받은 군에서 통계적으로 유의한 생존기간의 증가를 보고하였다. 그러나 수술 후의 재폐색, 복강내 압중, 다발성 복강내 종괴, 영양상태 저하, 활동도 저하, 환자가 거부하는 등의 경우에서 수술적 치료가 부적절하므로 사전에 이에 대한 충분한 검토가 필요하다. 저자들의 연구에서 수술적 적응증이 될 환자는 없었다.

내시경으로 스텐트를 삽입하는 중재술은 최소한의 침습적 방법으로서 완치의도로 시행하는 경우는 수술 전 단계로 시행하며, 진행성 암 환자에서 일시적인 위장의 소통을 위해 시행한다. 그러나 대부분 악성장폐색을 가진 환자들은 진행성 암 환자로 수술이나 스텐트 삽입의 적응증이 되지 못하며, 또한 완화적 수술이나 스텐트 삽입 후에도 병의 진행에 의하여 악성장폐색의 증상이 다시 발생하여 마약성 진통제, 위장관의 항경련제, 항구토제, 위장관분비억제제, 스테로이드 등의 약물 치료가 요구되는 경우가 대부분이다.

비위장내 관삽입은 악성장폐색 환자에게 보존적 치료로 이용되기는 하나 환자에게 오히려 유치된 관에 의해 더 고통이 초래될 수 있다. 코와 인두의 점막 손상,

출혈, 식도염, 흡입성 폐렴 등의 부작용이 있어 비위장내 관삽입은 말기 암 환자에서 삶의 질을 향상시키는 데에는 추천할 수 없다.

약물치료로 통증과 구역, 구토를 경감시키고 위장관액 분비, 장의 팽창 등을 억제하여 장을 쉬게 하는 효과가 있는 마약성 진통제, dexamethasone, metoclopramide, scopolamine hydrobromide, haloperidol, chlorpromazine, cyclizine, octreotide, scopolamine butylbromide 등을 사용한다.

Dexamethasone은 항염증 작용에 의하여 일시적으로 장폐색을 완화시키며 6~16 mg의 용량으로 통계적인 유의성은 없지만 장폐색의 호전 경향을 보고한 자료가 있다(5). Metoclopramide, domperidone은 장운동을 항진시키므로 장의 부분폐색이 있을 때 호전을 유도하나, 전체 장폐색이 있는 경우는 사용해서는 안 된다.

Scopolamine butylbromide는 항콜린성 약제로 60~120 mg이 용량으로 장의 근육과 장 점막의 muscarinic receptor를 억제하여 장운동을 저하시키고 위장관액 분비를 감소시켜 장폐색의 증상호전에 효능이 있다(6). Mercadante와 Maddaloni(7)는 1992년 악성장폐색에 대해 octreotide의 유용성을 처음으로 보고하였고, 그 후 완화의료의 목적으로 여러 연구자들이 0.1~0.6 mg의 용량으로 악성장폐색에서의 치료에 효과가 있음을 보고하였다(8,9). 저자들의 연구에서도 악성장폐색이 있는 환자에서 일반적인 약물적 치료 후 증상 호전이 미미한 경우 octreotide를 추가적으로 투여하여 통증 및 구토 조절에 유의한 치료 효과를 확인할 수 있었다. 약물치료의 초기에 scopolamine butylbromide를 사용하였지만 octreotide의 효능이 보고된 후 octreotide의 사용이 많아졌고, 작용 기전은 다르지만 위장관액 분비를 감소시키는 같은 효과가 있는 scopolamine butylbromide와 octreotide를 비교한 보고들도 발표되었다. Ripamonti 등(10)은 17명의 악성장폐색 환자에게 무작위로 octreotide와 scopolamine butylbromide를 각각 0.3 mg/일과 60 mg/일의 용량으로 투여 후 octreotide 군에서 위액의 분비가 적고 비위관 제거가 흔하였다고 보고하였다. Mercadante 등(11)은 18명의 환자에게 무작위로 octreotide와 scopolamine butylbromide를 각각 0.3 mg/일, 60 mg/일의 용량으로 투여 후 구역, 구토 횟수를 비교하였고 octreotide 군에서 더 효과가 있었다고 보고하였다. Mystakidou 등(12)은 68명의 환자에게 무작위로 octreotide와 scopolamine butylbromide를 각각 0.6~0.8 mg/일, 80 mg/일로 투여 후 구역, 구토, 통증, 피로 등을 확인하였고 octreotide 군에서 효능을 보고하였다. 이상의 무작위 비교 자료에서 octreotide는 scopolamine butylbromide보다 짧은 기간에 구역, 구토를 호전시키며 중대한 부작용은 없어서 수술이 불가능한 악성장폐색 환자의 초기치료로 유용하다는 점을 보여주었다.

저자의 연구는 후향적 연구이며 대상자들이 많지 않았고, 장폐색 증상 개선에 따른 치료의 만족도와 삶의 질 측면을 연구하지 못한 한계점이 있지만 저자들은 악성장폐색이 있는 환자에서 완화적 수술의 적응증이 되지 않으면 기존의 보존적 요법에 octreotide의 추가로 통증 및 구토 증상 개선에 도움이 될 수 있음을 경험하였다.

수술이 불가능한 악성장폐색 환자에서 위장관의 증상을 조절하기 위해 최근 수년간 여러 가지 약물투여로 조절을 시도하였지만 무작위 비교 자료가 많지 않다. 이것은 말기라는 환자들의 특성과 약제투여의 윤리적인 문제 등으로 인한 결과일 수 있다. 따라서 여러 가지 약물들의 적정 용량과 부작용, 삶의 질과 관련된 대규모의 연구가 필요한 실정이다. 그러나 몇몇의 자료를 통하여 octreotide가 악성장폐색과 관련된 증상조절에 다른 약제들 보다 좀 더 효과적이라 것을 알 수 있다. 악성장폐색 치료에서 해당 환자들의 여명이 길지 않기 때문에 부작용이 적은 약제를 선택해야 하며, 서로 다른 기전을 가진 약제들을 조합해서 투여하여 단기간에 최대의 효과를 얻는 게 중요하며, octreotide, scopolamine butylbromide, 스테로이드, 마약성 진통제, 항구토제 등을 적절히 사용하는 것이 바람직하다고 생각한다.

요 약

목적: 진행성 암 환자에서 악성장폐색은 구역, 구토, 통증을 비롯한 소화기계 증상을 유발하여 삶의 질을 저하시킨다. 악성장폐색의 증상 조절을 위해 octreotide를 투여한 후의 효능에 대한 보고들이 발표되었고, 저자들은 악성장폐색이 있는 환자에게 보존적 치료에 octreotide를 추가하여 투여시의 효과와 안전성을 알아보고자 하였다.

방법: 의무기록을 통하여 일반적인 치료로 호전이 없어 octreotide를 추가한 악성장폐색의 환자 29명에서 octreotide를 0.1 mg을 시작으로 증상 조절될 때까지 증량하여, 약 투여 전후의 통증의 변화, 구토 횟수의 변화, 비위관 삽입환자의 경우 배액량의 변화를 조사하였다.

결과: Octreotide 투여량의 중간 값은 0.2 mg이고 0.1~0.6 mg의 범위이며, 약제 투여시점으로부터 사망까지 2

일에서 103일의 범위로 중간 값은 20일이었다. 약제 투여 전의 VAS는 평균 5.6 ± 1.2 이고, 약 투여 후 VAS의 평균은 2.7 ± 1.0 이었으며 통계적으로 유의한 감소를 보였다($P < 0.05$). 약제 투여 전의 구토 횟수는 평균 3.6회/일 ± 2.5 이었고 약 투여 후에는 0.4회/일 ± 0.8 로 감소되었고, 통계적으로 유의한 감소를 보였다($P < 0.05$). 약제 투여 전에 비위관 삽입 환자는 평균 $975 \pm 1,083$ cc/일의 배액이 확인되었고, 약 투여 후에는 평균 115 ± 196 cc/일로 유의하게 감소하였다($P < 0.05$).

결론: 일반적인 약물치료에 반응이 없는 악성장폐색 환자에서 octreotide의 추가 투여는 효과적이며 안전하였다. 악성장폐색 환자의 증상조절을 위해서 octreotide의 추가 투여를 적극적으로 고려해야 하겠다.

중심단어: Octreotide, 장폐색, 암

참 고 문 헌

- Ripamonti C, Mercadante S. How to use octreotide for malignant bowel obstruction. *J Support Oncol* 2004;2(4):357-64.
- Ripamonti C, Mercadante S. Pathophysiology and management of malignant bowel obstruction. In: Doyle D, Hanks GW, Cherny N, Calman K, eds. *Oxford textbook of palliative medicine*. 3rd ed. New York:Oxford University Press;2004. p. 496-506.
- Hong YH, Moon DH, Lee CS, Lee JR, Lee JH, Kim YJ, et al. Hospice and palliative care for the terminal patients with colorectal cancer. *Korean J Hosp Palliat Care* 2007;10:35-42.
- Moon DH, Choe WS. Malignant bowel obstruction in terminal cancer patients. *Korean J Hosp Palliat Care* 2004;7:214-20.
- Feuer DJ, Broadley KE. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2: CD001219.
- De Conno F, Caraceni A, Zecca E, Spoldi E, Ventafridda V. Continuous subcutaneous infusion of hyoscine butylbromide reduces secretions in patients with gastrointestinal obstruction. *J Pain Symptom Manage* 1991;6(8):484-6.
- Mercadante S, Maddaloni S. Octreotide in the management of inoperable gastrointestinal obstruction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1992;7(8):496-8.
- Mercadante S, Spoldi E, Caraceni A, Maddaloni S, Simonetti MT. Octreotide in relieving gastrointestinal symptoms due to bowel obstruction. *Palliat Med* 1993;7(4):295-9.
- Mangili G, Franchi M, Mariani A, Zanaboni F, Rabaiotti E, Frigerio L, et al. Octreotide in the management of bowel obstruction in terminal ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996;61(3):345-8.
- Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, Zecca E, De Conno F, Casuccio A. Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2000;19(1):23-34.
- Mercadante S, Ripamonti C, Casuccio A, Zecca E, Groff L. Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction. *Support Care Cancer* 2000;8(3):188-91.
- Mystakidou K, Tsilika E, Kalaidopoulou O, Chondros K, Georgaki S, Papadimitriou L. Comparison of octreotide administration vs conservative treatment in the management of inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Anticancer Res* 2002; 22(2B):1187-92.