

노년기 식욕촉진 약물요법

윤 종 료 | 한림대학교 의과대학 동탄성심병원 가정의학과 노인병클리닉

Appetite stimulants for older persons

Jong Lull Yoon, MD

Department of Family Medicine and Geriatrics, Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Dongtan, Korea

Anorexia is one of the most common issues in older patients. Although there is a tendency for loss of appetite in older persons due to decreased physical activity and reduced resting metabolic rate, this physiological anorexia of aging can easily develop into progressive anorexia and weight loss. This pathologic anorexia and resultant weight loss is associated with increased morbidity and mortality, especially in the frail elderly. To prevent older persons from entering a vicious cycle of frailty, that is, anorexia-malnutrition-sarcopenia-functional impairment, routine screening for anorexia and malnutrition should be implemented in geriatric clinical practice. All anorexic elderly patients should be strongly encouraged to maintain their nutrition, and appetite stimulants can be considered if non-pharmacological interventions are not effective. Although there are no US or Korea Food and Drug Administration approved medications for geriatric-specific anorexia and weight loss, several appetite stimulants can be prescribed and are used widely. Megestrol acetate is the most widely studied and commonly used of these drugs. Cyproheptadine, dronabinol, mirtazapine, corticosteroids, anabolic steroids (e.g., testosterone or oxandrolone), and growth hormone are also effective in increasing appetite or weight. However, the use of these orexigenic agents should occur only after their benefit-to-risk ratio has been carefully considered.

Key Words: Anorexia; Weight loss; Older persons; Appetite stimulant

서론

젊은 연령층의 환자와 달리 노년기 환자에서 나타나는 특유의 증상들이 있는데, 이를 노인병증후군이라 한다. 이는 노화에 의해 신체 내 다양한 기관계의 손상이 누적됨에 따라 외부환경의 변화에 취약하게 되어 나타나는 복합요인성 건강장애 현상으로, 주로 허약한 노인이 질병에 걸렸을 때 나타나는 노년기의 독특한 임상양상을 의미하는 것이며, 섭망,

낙상, 요실금, 노쇠현상 등 다양한 노인환자 특유증상이 여기에 속한다[1-3].

식욕부진과 체중감소 역시 노년기에 매우 흔히 나타나는 노인병증후군의 일종이다. 물론 정상 노화과정에서도 노년기에는 신체활동 및 안정기 대사율의 감소에 따라 식이섭취량이 점차 감소하는 경향이 있다. 이를 ‘노인성 생리적 식욕부진’이라고 하며, 여기에는 노년기에 중추신경계 내 아편양 펩타이드로서 식욕과 관련되는 다이닐핀(dynorphin)이 감소하면서 생기는 식욕저하나 소화기관내 호르몬인 콜레시스토키닌(cholecystokinin)의 항진작용과 산화질소작용의 감소 등에 따른 조기 포만감 등이 관여하는 것으로 알려져 있다[4,5]. 그러나 이러한 노화성 생리적 식욕부진 경향은 노인의 신체적, 정신적 질병발생에 의해 즉각적이고 급속하게 악화되어 병적 식욕부진과 체중감소로 이어지는 경우가 많기 때문에 노년기의 지속적 식욕부진과 그에 따른 체중감소

Received: October 12, 2015 Accepted: October 26, 2015

Corresponding author: Jong Lull Yoon
E-mail: lull@hallym.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

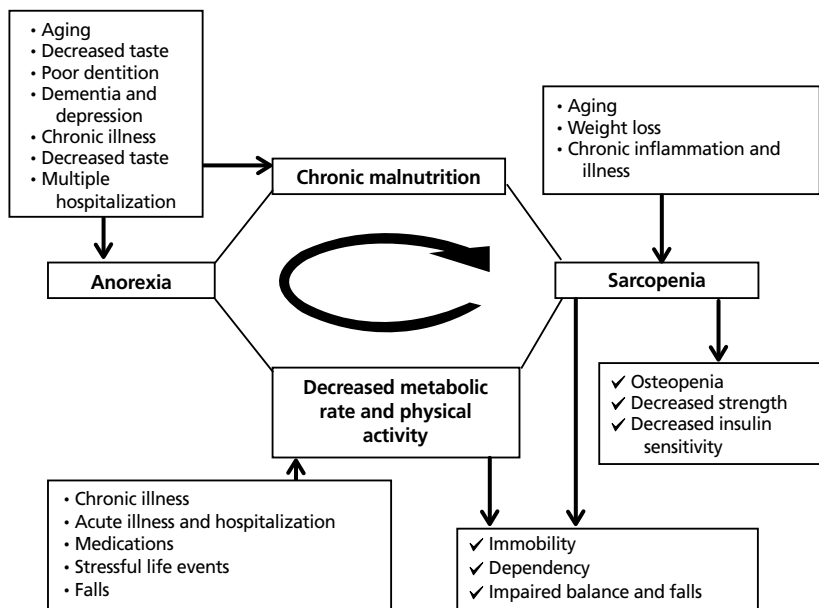


Figure 1. Vicious cycle of frailty. (Modified from Ahmed N, et al. Am J Med 2007;120:748-753) [10].

는 노인병증후군의 하나로 인식되고 있다.

실제로 우리나라에서도 2013년 국민건강영양조사 결과에 따르면 65세 이상 노인들의 영양섭취 부족 비율이 15.8%로 30-64세 집단보다 두 배 이상 높으며[6], 노인병클리닉을 방문한 65세 이상 노인환자의 주증상 중 식욕부진은 전신쇠약감(기운없음) 다음으로 두 번째를 차지할 정도로 흔한 증상으로 밝혀진 바 있다[7]. 이러한 식욕부진과 영양불량은 근감소증과 대사율 감소 및 활동량 감소로 이어지면서 노년기 허약(노쇠) 발생의 핵심요인으로 작용하고, 결국 질병 발생과 사망률 증가를 유발하게 된다[8-10] (Figure 1). 따라서 노인환자의 식욕부진 문제는 진료현장에서 일상적으로 확인하고 평가하여야 하는 선별항목 중에 포함되어야 하며, 이를 위하여 간이영양평가(Mini-Nutritional Assessment) 같은 선별도구를 적용하는 것이 바람직하다[11].

노년기 식욕부진에는 매우 다양한 요인이 관여하므로 각종 질병이외에 사회적, 심리적 문제까지 포괄적 평가가 필요할 수 있는데, 예를 들면 우울증은 노년기 식욕부진의 가장 중요한 원인으로 우선 고려되어야 하고 그 외에도 암이나 류마티스성 질환 등과 같이 신체 내 사이토카인 증가 질환들이 주요 원인이 될 수 있다[12].

문진이나 선별도구 적용을 통하여 식욕부진이나 영양불량

현상이 확인된다면 기존 질병의 악화나 새로운 노인성 질환의 발생을 확인하는 과정이 선행되어야 하고 그에 따른 치료가 우선이지만, 만약 특정원인을 찾아내지 못한다고 하더라도 질병과 노쇠현상의 예방을 위하여 즉각적이고 적극적인 대처를 하는 것이 바람직하다[13]. 열량 보충제나 보조식품을 투여할 수도 있고 심한 경우 경관식이요법이나 혈관을 통한 영양주사 등을 시도해 볼 수 있다. 만약 이러한 비약물적 방안들이 별 효과를 보이지 못한다면, 식욕 촉진을 위한 다양한 약제가 개발되어 있으므로 이들 약제를 활용하여 식사량 증가를 꾀하는 것도 또 다른 치료방안이 될 수 있다.

이 논고에서는 주로 노년기 식욕부진에 대하여 활용할 수 있는 여러 가지 식욕증진제를 살펴보고 그 효능에 대해 고찰해보고자 한다.

식욕촉진을 위해 사용가능한 약물들

실제로 임상현장에서는 다양한 약물들이 식욕을 촉진시키기 위해 사용되어 왔다. 현재 활용되고 있는 식욕촉진 약물들은 대부분 다른 질병을 치료하기 위해 투여한 약제들의 이상반응으로 식욕향진과 체중증가 효과들을 확인하게 되어 발견된 것들이다. 역사적으로 가장 오래 사용되고 현재까지도 널리 이용되고 있는 약제는 항히스타민제로 사용되던 cyproheptadine 제제이다. 그러나 전반적으로 효용성에 대한 가장 많은 연구가 이루어지고 흔히 사용되고 있는 약제는 megestrol과 dronabinol 제제라 할 수 있다. 그 외에도 동화작용성 호르몬제제나 성장호르몬, thalidomide, eicosapentanoic acid (EPA), 일부 항우울제 등이 있다. 비교적 흔히 사용되면서 무작위임상시험연구(randomized controlled trial, RCT) 결과가 있는 식욕촉진제들은 Table 1과 같다[14].

Table 1. Results of randomized controlled trial studies with various orexi-genic agents

| Agent | Condition | Increased appetite | Weight gain |
|--|--------------------|--------------------|-------------|
| Corticosteroids | Cancer | Yes | No |
| Corticosteroids | AIDS | Yes | No |
| Cyproheptadine | Cancer | Yes | No |
| Cannabinoids (dronabinol, marinol, and nabilone) | Cancer | Yes | No |
| Cannabinoids (dronabinol) | AIDS | Yes | No |
| Cannabinoids (dronabinol) | Weight loss in LTC | - | Yes |
| Thalidomide | AIDS | - | Yes |
| Recombinant human growth factor | AIDS | - | Yes |
| Recombinant human growth factor | Weight loss in LTC | - | Yes |
| Eicosapentaenoic acid | Cancer | Yes | Yes |
| Megestrol acetate | Cancer | Yes | Yes |
| Megestrol acetate | AIDS | - | Yes |
| Megestrol acetate | Dialysis | Yes | Yes |
| Megestrol acetate | Weight loss in LTC | Yes | Yes |

AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; LTC, long-term care. Modified from Thomas DR. Am J Geriatr Pharmacother 2011;9:97-108 [14].

1. Cyproheptadine hydrochloride

Cyproheptadine은 항히스타민 효과와 세로토닌 길항효과를 가진 약제이다. 분명한 기전은 알 수 없으나 이 약제복용에 따른 부차적인 효능으로 식욕을 증가시키는 효과를 보여 식욕 촉진제로 자주 활용된다. 식욕부진과 체중감소를 가진 천식이나 HIV 감염자, 거식증, 결핵, 암환자 등을 대상으로 시행된 소규모의 단기간 연구들에서 식욕향진과 일부 체중증가 효과가 보고된 바 있다. 노인을 대상으로 시행된 두 개의 RCT 연구가 있는데, 295명의 60세 이상 진행성 암환자를 대상으로 한 연구에서는 유의한 정도의 식욕향진과 체중증가는 아니지만 체중감소의 지연효과를 보였고[15], 97명의 65세 이상 영양불량 노인을 대상으로 한 연구에서는 식욕향진과 함께 평균 3 kg의 체중증가 효과를 보였고[16]. RCT 연구에서 투여된 용량은 8 mg씩 하루 3회, 1-3개월간 경구복용하였고, 위약에 비해 통계적으로 유의하게 나타난 부작용은 진정 및 어지럼증이었다. 일부 보고에서 섬망증상 발생의 위험도 보고되었다. 그러나 노인에서 주의할 약품목록을 제시한 Beers' criteria에 노인투여 부적절 약품에 해당하는 약물이며, 우리나라에서도 노인 투여금지 약물로 지정되어 있다[17,18].

2. Megestrol acetate

Megestrol은 황체호르몬 계열 약물로서 가장 흔히 식욕촉진제로 사용되는 약제이다. 명확한 식욕향진 기전은 밝혀지지 않았으나 중추신경계에서 신경전달물질의 변화를 유도하고 염증유발 사이토카인을 억제함에 따른 효과로 추정되고 있다. 이 약제 역시 처음에는 자궁암을 치료하기 위해 투여되었던 결과 식욕증가와 체중증가가 확인되어 활용하게 되었다. Megestrol이나 medroxyprogesteron 같은 황체호르몬 약제들의 식욕향진 효과에 대한 연구결과들은 매우 많다. 29개의 RCT 연구보고를 대상으로 메타분석한 결과, 위약대비 분명한 식욕증가 및 체중증가 효과가 입증되었다. 주로 식욕부진을 동반한 암환자에 대한 연구가 가장 많고 그 외에 HIV 감염자, 남성 섬유증, 요양원 거주자들을 대상으로 한 연구들도 상당수 있는데, 특히 AIDS 환자나 암환자에서 그 효과가 두드러진다. 그러나 삶의 질 향상 여부에 대해서는 서로 다른 결과를 보이고 있다. 부작용 발생률은 비교적 낮은 것으로 확인되었다[19,20]. 장기요양시설 거주자에 대하여 megestrol을 투여한 경우에도 약물복용자중 68%에서 체중증가와 삶의 질 향상 효과를 보여 약물을 투여하지 않은 대조군에 비해 통계적 유의성을 보인 것으로 확인되었다[21,22].

특히 말기 암환자나 노년기의 악액질 환자들은 interleukin-6 같은 사이토카인이 증가된 경우가 많은데, megestrol을 투여하면 이런 사이토카인의 감소효과를 확인할 수 있으며, 이런 경우 삶의 질 지표가 향상되는 경향을 보이는 것으로 확인되었다[23]. 영양불량 상태의 인공투석 환자에서도 megestrol 투여에 따른 식욕증가 효과가 보고된 바 있다[24]. 이러한 결과에 따라 노년기 식욕부진에 대하여 megestrol은 투여가능한 유용한 약제로 인정받고 있으며 특히 암, AIDS, 반복적 감염, 욕창, 통증 등과 같이 사이토카인 과다분비 상황에서 더 효과가 있는 것으로 평가된다.

RCT 연구들에서 투여한 megestrol의 용량은 하루 80 mg에서 800 mg으로 다양한데, 주로 kg당 10 mg 정도의 용량을 한번 복용토록 하는 것이 대부분이다. 부작용의 발생을 고려하여 12주 이상 장기복용은 권장되지 않는다. Megestrol 투여에 따른 부작용으로는 체액 저류, 홍조, 성기능저하 등 심각하지 않은 경우가 많지만, 외상상태에 있는 환자들에게

장기투여한다면 심부정맥혈전증이나 부신기능저하, 일부 사망의 위험도 보고된 바 있다.

미국 식품의약처에서는 식욕부진과 체중감소가 있는 AIDS 환자에게 megestrol을 투여할 수 있다고 허가하였으나 그 외의 목적으로는 허가사항이 없으며, Beers' criteria에서도 체중증가 효과가 분명하지 않으며 혈전발생과 사망의 위험성을 고려하여 노인투여 부적절 약물로 제시하고 있다[16]. 미국노인병학회에서도 노인 식욕부진이나 악액질을 호전시키기 위한 목적으로 megestrol을 투여하는 것에 대하여, 부작용 대비 생존율 증가나 체중증가 및 삶의 질 향상의 장기적 효과가 불분명하다는 이유로 처방을 피하라고 권고하고 있다[25].

3. Dronabinol

합성 마리화나 성분인 dronabinol은 고대 아유르베다 의료에서 식욕촉진제로 사용되던 대마에 착안하여 개발된 약제로서 우리나라에는 도입되지 않는 약이다. AIDS 환자와 암환자에게 투여하여 식욕증가 효과가 있었다는 보고가 있으며, 항구토, 통증완화, 기분호전의 효과가 같이 있기 때문에 말기 환자에게 유용한 약제로 평가되고 있다[26,27]. 치매노인을 대상으로 한 소규모 이중맹검연구에서 유의한 체중증가와 초조증상 감소효과가 보고되었다[28]. 투여 용량은 초기에 하루 2.5 mg으로 시작하여 서서히 용량을 올리도록 하며, 식욕증진 효과는 2-4주에 걸쳐 나타난다. 부작용으로는 섬망, 복통, 구역 증상이 생길 수 있고, 용량이 많아지면 운동실조를 유발할 수 있다.

4. 스테로이드제제

Medroxyprogesterone, methyl-prednisolone, prednisolone, dexamethasone 등의 스테로이드제제의 주사 또는 경구투약에 따른 암환자(노인 포함)에 대한 식욕증진 효과를 확인한 6개의 RCT 연구결과, 위약에 비하여 모두 식욕향진과 삶의 질 향상에 도움이 된다는 사실이 확인되었다[29,30]. 각 연구에서 투여기간은 2-8주 정도로 다양하였다. 주요 부작용으로는 섬망, 우울, 불면, 부신기능장애, 위장관 출혈 등이 유의하게 증가하는 것으로 확인되었으며, 이

러한 이유로 식욕증진을 위한 스테로이드 제제투여는 타당성이 없다는 결론들이 제시되고 있다.

5. 단백동화 호르몬제제

Testosterone은 노화에 따라 감소하는 대표적인 동화작용 제제이다. 노인 남성에서 testosterone을 투여하면 체중증가 효과를 볼 수 있으며 이는 근육량 증가에 기인한다[31,32]. 그러나 식욕증가를 위한 RCT 연구는 진행된 바 없으며, 체중증가 효과도 주로 성선기능 저하자에서 효과가 있었고, 헤마토크릿이 증가하는 부작용 발생위험이 높아서 식욕증진제로서 사용할 타당성은 없다.

노화에 따라 감소하는 또 다른 동화작용 호르몬은 성장 호르몬과 인슐린성장인자(insulin growth factor-1)이다. 이에 따라 노쇠하고 영양불량과 체중감소가 발생하는 노인을 대상으로 이들 약제를 투여한 연구결과가 다수 있다[33,34]. 재조합 성장호르몬을 AIDS 환자와 영양불량이 있는 요양시설 거주 노인들에게 투여한 결과 위약 대비 체중증가효과가 있었으나, 투여 용량이 높아야 유용하고 그만큼 부작용 발생빈도도 높은 것으로 확인되어 식욕촉진제의 목적으로는 권장되지 않는다. 부작용으로는 체액증가와 손목터널증후군, 간기능장애, 관절통 및 사망의 위험도 보고되었다.

6. 항우울제

노년기 식욕부진과 체중감소의 가장 큰 심리적 요인은 우울증이다[12]. 따라서 항우울제 투여는 노년기 기분 호전과 식욕증가 및 체중증가에 기여할 수 있는데, 그 중에서 일부 약제가 더 식욕촉진에 효과적이라는 사실이 밝혀져 있다. 가장 대표적인 약제가 노르아드레날린 길항과 세로토닌 항진 효과를 가진 mirtazapine이다. 이 약제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제작용을 하는 다른 항우울제보다 식욕과 체중을 늘리는 효과가 크다는 사실이 확인되었다. 따라서 식욕부진과 체중감소가 동반되는 노년기 우울증에는 mirtazapine의 투여가 강력 추천된다[35,36]. 부작용으로는 진정, 어지럼증, 기립성 저혈압 등이 유발될 가능성이 있으므로 취침전 복용을 원칙으로 한다.

Table 2. Main adverse effects by several orexigenic agents

| Agent | Adverse effects |
|---------------------------|---|
| Cyproheptadine | Sedation, dizziness, delirium |
| Megestrol | Water retention, constipation, delirium, deep vein thrombosis |
| Corticosteroids | GI bleeding, increased blood glucose, depression, adrenal insufficiency, infections, delirium |
| Cannabinoids (dronabinol) | Nausea, abdominal pain, dizziness, sedation, delirium |
| Testosterone | Increased hematocrit, thrombosis, prostate hyperplasia |
| Growth hormone | Water retention, arthralgia, carpal tunnel syndrome, increased blood glucose |

7. 기타 약제

1) 위장관 운동 촉진제

노화에 따라 위장관 운동성이 약화되면서 조기 포만감과 그에 따른 식욕부진의 기능성은 높아지므로, 위배출 속도를 높이는 약제들의 사용이 타당하다. 여기에 속하는 약제들이 metoclopramide, mosapride, domperidone 등이다. 위배출 능력이 가장 우수하고 거식증 환자에 투여하여 식욕증가에 도움이 된다는 사실이 밝혀진 약제는 cisapride이지만, 이 약은 심부정맥 발생 위험 때문에 시장에서 퇴출된 상태이고, 그 대신 mosapride가 사용되고 있다. 암환자들을 대상으로 domperidone이나 metoclopramide 역시 식욕부진이나 소화 불량을 줄이고 체중감소를 줄여주는데 도움이 된다는 보고가 있지만 체중증가 효과에 대한 증거는 없다[37-39]. 이 중에서 metoclopramide는 추체외로 증상, 파킨슨병의 악화와 섬망 발생위험 등의 부작용 때문에 사용이 권장되지 않는다.

2) Thalidomide

과거 진정수면과 오심억제 효과로 사용되다가 태아기형 유발물질로 확인되어 사용 중지된 약물이지만, 최근 종양괴사인자 억제효과가 확인되고 결핵이나 AIDS 환자에게 투여하여 부작용은 적으면서 유의한 식욕증가와 체중증가 효과를 보여 재조명을 받는 약제이다[40,41]. 부작용으로는 발진과 발열, 진정작용이 흔하고, 감각신경 손상이 유발될 수 있다.

3) 오메가-3 제제

생선기름에 다량 함유되어 있는 오메가-3 지방산인 EPA가 식욕부진과 체중증가에 도움이 될 수 있다는 보고가 제시된 바 있다. AIDS 환자를 대상으로 오메가-3 보충요법을 시행한 결과, interleukin-1이나 TNF- α 같은 사이토카

인이 줄어들고 약간의 체중이 증가한 것이 관찰되었으나 장기적인 체중증가 효과는 없었다[42]. 그러나 일부 암환자를 대상으로 투여한 경우 식욕과 체중의 증가를 보였다는 보고가 있다[43].

결론

식욕부진과 체중감소는 외래에서 흔히 접하게 되는 문제이고, 특히 노년기에 매우 자주 나타나는 증상으로서 삶의 질 감소는 물론이고 기능저하와 질병발생, 나아가 사망위험을 높인다. 따라서 영양평가는 노인환자 진료에서 반드시 포함되어야 할 선별과정이며, 노인의 식욕부진과 체중감소에는 매우 다양한 원인이 관여하므로 충분한 병력청취와 진찰 및 검사를 통하여 포괄적 평가를 하는 것이 중요하다.

분명한 원인이 밝혀지지 않더라도 식욕부진과 체중감소를 해소하기 위한 적극적인 대처가 필요하며, 가장 우선적으로 식사습관과 환경의 변화 및 다양한 방법의 칼로리 및 단백질 보충을 시도하여야 한다. 필요하다면 경관영양요법이나 주사요법이 필요할 수도 있다. 이러한 비약물요법으로 효과가 없다면 식욕촉진을 위한 약제 투여를 고려하여야 한다. 암이나 AIDS 환자가 아니라면, 단순히 노년기 식욕부진을 해소하는 식욕촉진제로 식품의약품안전처로부터 허가된 약제는 아직 없으나, 일부 약제를 이용하여 식욕의 증가와 체중증가를 기대할 수 있다.

일정기간 투여할 수 있는 식욕촉진제로 가장 흔히 사용되는 약제는 미국에서는 megestrol과 dronabinol 제제이고, 우리나라에서는 cyproheptadine과 megestrol이다. 그 외에 환자의 질병과 상태에 따라 사용할 수 있는 약제로는 항우울제 mirtazapine을 비롯하여 위장관운동 촉진제나 스테로이드제제 등이 있다. 그러나 이들 식욕촉진제는 모두 어느 정도 부작용(Table 2)을 유발할 위험이 있으므로, 약제투여 후에는 철저한 모니터링이 필요하다.

찾아보기말: 식욕부진; 체중감소; 노인; 식욕촉진제

ORCID

Jong Lull Yoon, <http://orcid.org/0000-0001-8931-0256>

REFERENCES

1. Flacker JM. What is a geriatric syndrome anyway? *J Am Geriatr Soc* 2003;51:574-576.
2. Olde Rikkert MG, Rigaud AS, van Hoeyweghen RJ, de Graaf J. Geriatric syndromes: medical misnomer or progress in geriatrics? *Neth J Med* 2003;61:83-87.
3. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:780-791.
4. Lambert PD, Wilding JP, al-Dokhayel AA, Bohuon C, Comoy E, Gilbey SG, Bloom SR. A role for neuropeptide-Y, dynorphin, and noradrenaline in the central control of food intake after food deprivation. *Endocrinology* 1993;133:29-32.
5. Morley JE. Anorexia of aging: physiologic and pathologic. *Am J Clin Nutr* 1997;66:760-773.
6. Ministry of Health and Welfare, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea health statistics 2013: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VI-1) [Internet]. Cheongju: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2015 [cited 2015 Nov 4]. Available from: <http://stat.mw.go.kr/front/statData/publicationView.jsp?menuId=47&topSelect=B00005&bbsSeq=13&nttSeq=21549&searchKey=&searchWord=&nPage=1>.
7. Yoon JL. Overview of geriatric syndromes. International Association of Gerontology and Geriatrics. 5th IAGG Master Class on Ageing in Asia; 2014 Jun 23-25; Seoul, Korea. Seoul: International Association of Gerontology and Geriatrics; 2014. p. 4-10.
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-M156.
9. Morley JE. Anorexia, sarcopenia, and aging. *Nutrition* 2001;17:660-663.
10. Ahmed N, Mandel R, Fain MJ. Frailty: an emerging geriatric syndrome. *Am J Med* 2007;120:748-753.
11. Spalding MC, Sebesta SC. Geriatric screening and preventive care. *Am Fam Physician* 2008;78:206-215.
12. Wilson MM, Vaswani S, Liu D, Morley JE, Miller DK. Prevalence and causes of undernutrition in medical outpatients. *Am J Med* 1998;104:56-63.
13. Lauque S, Arnaud-Battandier F, Mansourian R, Guigoz Y, Paintin M, Nourhashemi F, Vellas B. Protein-energy oral supplementation in malnourished nursing-home residents: a controlled trial. *Age Ageing* 2000;29:51-56.
14. Thomas DR. Use of orexigenic medications in geriatric patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9:97-108.
15. Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ, Hass AC, Dose AM, Athmann LM, Mailliard JA, McCormack GW, Gerstner JB, Schray MF. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. *Cancer* 1990;65:2657-2662.
16. Mainguet P. Effect of cyproheptadine on anorexia and loss of weight in adults. *Practitioner* 1972;208:797-800.
17. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-631.
18. Korea Food and Drug Administration. Guide to appropriate medication use in older adults [Internet]. Seoul: Korea Pharmaceutical Information Center; 2009 [cited 2015 Nov 4]. Available from: http://www.health.kr/bbs/common/kpic_l.asp?show_idx=967&table=bbs_data&category=4&page=1&search=&keyword=.
19. Pascual Lopez A, Roque i Figuls M, Urrutia Cuchi G, Berenstein EG, Almenar Pasies B, Balcels Alegre M, Herdman M. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:360-369.
20. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004310.
21. Yeh SS, Wu SY, Lee TP, Olson JS, Stevens MR, Dixon T, Porcelli RJ, Schuster MW. Improvement in quality-of-life measures and stimulation of weight gain after treatment with megestrol acetate oral suspension in geriatric cachexia: results of a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:485-492.
22. Karcic E, Philpot C, Morley JE. Treating malnutrition with megestrol acetate: literature review and review of our experience. *J Nutr Health Aging* 2002;6:191-200.
23. Yeh SS, Wu SY, Levine DM, Parker TS, Olson JS, Stevens MR, Schuster MW. The correlation of cytokine levels with body weight after megestrol acetate treatment in geriatric patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M48-M54.
24. Rammohan M, Kalantar-Zadeh K, Liang A, Ghossein C. Megestrol acetate in a moderate dose for the treatment of malnutrition-inflammation complex in maintenance dialysis patients. *J Ren Nutr* 2005;15:345-355.
25. American Geriatrics Society. Ten things physicians and patients should question [Internet]. Philadelphia (PA): Choosing Wisely; 2015 [cited 2015 Nov 4]. Available from: <http://www.choosingwisely.org/societies/american-geriatrics-society>.
26. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, Lefkowitz L, Plasse TF, Shepard KV. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:89-97.
27. Gonzalez-Rosales F, Walsh D. Intractable nausea and vomiting due to gastrointestinal mucosal metastases relieved by tetrahydrocannabinol (dronabinol). *J Pain Symptom Manage* 1997;14:311-314.
28. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:913-919.
29. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, LeGrand S, Lagman R. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol* 2005;23:8500-8511.
30. Schell HW. Adrenal corticosteroid therapy in far-advanced cancer. *Geriatrics* 1972;27:131-141.

31. Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM, Raisz LG. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M266-M272.
32. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Ross C. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1661-1667.
33. Schambelan M, Mulligan K, Grunfeld C, Daar ES, LaMarca A, Kotler DP, Wang J, Bozzette SA, Breitmeyer JB. Recombinant human growth hormone in patients with HIV-associated wasting. A randomized, placebo-controlled trial: Serostim Study Group. *Ann Intern Med* 1996;125:873-882.
34. Kaiser FE, Silver AJ, Morley JE. The effect of recombinant human growth hormone on malnourished older individuals. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:235-240.
35. Morley JE. The neuroendocrine control of appetite: the role of the endogenous opiates, cholecystokinin, TRH, gamma-aminobutyric-acid and the diazepam receptor. *Life Sci* 1980;27:355-368.
36. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsdingen JT. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder: Nordic Antidepressant Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:329-337.
37. Champion MC, MacCannell KL, Thomson AB, Tanton R, Eberhard S, Sullivan SN, Archambault A. A double-blind randomized study of cisapride in the treatment of nonulcer dyspepsia: the Canadian Cisapride Nud Study Group. *Can J Gastroenterol* 1997;11:127-134.
38. Bruera E, Belzile M, Neumann C, Harsanyi Z, Babul N, Darke A. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:427-435.
39. Soykan I, Sarosiek I, Shifflett J, Wooten GF, McCallum RW. Effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms and gastric emptying in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:952-957.
40. Tramontana JM, Utaipat U, Molloy A, Akarasewi P, Burroughs M, Makonkawkeyoon S, Johnson B, Klausner JD, Rom W, Kaplan G. Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. *Mol Med* 1995;1:384-397.
41. Reyes-Teran G, Sierra-Madero JG, Martinez del Cerro V, Arroyo-Figueroa H, Pasquetti A, Calva JJ, Ruiz-Palacios GM. Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *AIDS* 1996;10:1501-1507.
42. Hellerstein MK, Wu K, McGrath M, Faix D, George D, Shackleton CH, Horn W, Hoh R, Neese RA. Effects of dietary n-3 fatty acid supplementation in men with weight loss associated with the acquired immune deficiency syndrome: Relation to indices of cytokine production. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;11:258-270.
43. Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KC. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999;81:80-86.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 노인환자에서 흔히 관찰되는 식욕부진과 체중감소의 의미를 이해하는 데 도움을 주고, 식욕부진의 원인질환을 찾지 못하는 경우에도 노인병증후군의 하나로서 식욕부진이 중요할 수 있으며, 그 자체가 노쇠를 악화시키는 하나의 유발요인이 될 수 있음을 강조함으로써 식욕부진을 치료해야 하는 필요성을 잘 설명해주었다. 노인 식욕부진의 원인 및 병태생리가 명확하게 규명되어 있지 못하기 때문에 현재 사용할 수 있는 식욕촉진 약제는 근본적으로 제한 및 한계가 있다는 점을 알아야 하며, 실제 환자에게 사용할 때 이러한 측면을 고려해야 할 것으로 생각된다. 본 논문은 식욕촉진 약제의 임상적 근거와 한계를 잘 정리함으로써 노인 환자 진료에 도움이 되고, 궁극적으로 노인의 식욕부진 자체를 명확하게 밝혀냄으로써 새로운 치료제 개발이 필요하다는 향후 방향을 제시한다는 점에서 의의가 크다고 생각된다.

[정리: 편집위원회]