

말단비대증 환자에게 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤의 효과 비교

(대한내분비학회지 25:37-45, 2010, 김설영외 1인)

김설영 · 김도희¹

충남대학교 의과대학 내과학교실, 단국대학교 의과대학 내과학교실¹

Comparison of the Efficacy of Octreotide Long-acting Repeatable and Lanreotide Autogel in Acromegalic Patients (*J Korean Endocr Soc* 25:37-45, 2010)

Seul Young Kim, Dohee Kim¹

Department of Internal Medicine, Chungnam National University, College of Medicine, Daejeon;
Department of Internal Medicine¹, Dankook University, College of Medicine, Cheonan, Korea

본 연구에 깊은 관심과 좋은 지적을 하여 주신 점에 우선 감사드립니다. 말단비대증은 대부분 거대선종이 많아서 일차적 치료인 수술로는 30-40%에서 완치가 되지 않고 수술 후 재발 등으로 대부분 환자에서 소마토스타틴 유사체와 같은 약물치료를 추가로 필요로 합니다[1]. 4주마다 투여하는 서방형 제제인 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤은 국내외 연구에 따르면 말단비대증 환자에게 12-24개월 동안 투여한 결과 각각 43-75%, 43-85%에서 성장호르몬이 2.5 µg/L 미만으로 감소하고, 34-50%, 35-53%에서 인슐린양성장인자-I이 정상화되었습니다[2-6]. 또한 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤의 효과를 직접 비교 분석한 5개의 연구를 종합하여 메타 분석한 연구에서도 성장호르몬이 2.5 µg/L 미만으로 감소된 경우는 각각 65.3%, 59.5%이고, 인슐린양성장인자-I이 정상인 경우는 46.7%, 52.7%로 치료효과에 차이가 없었습니다[7].

본 연구는 단일병원에서 말단비대증으로 수술 후 종양이 잔존해 있거나 재발하여 약물치료를 시행한 19예 중 36개월 동안 서방형 옥트레오타이드로 치료 받은 14예와 란레오타이드 오토젤로 치료 받은 5예의 치료효과를 비교한 연구로 약물치료 전 성장호르몬은 각각 24.2 µg/L와 22.8 µg/L였고, 36개월 동안 치료 후 성장호르몬은 각각 4.1 µg/L와 2.5 µg/L였습니다. 성장호르몬이 2.5 µg/L 미만인 경우는 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤을 투여한 군에서 각각 30%, 33.3%이고, 인슐린양성장인자-I이 정상인 경우는 54.5%, 66.7%로 기존의 연구와 마찬가지로 서로 차이가 없었습니다.

3개월 이상의 약물치료 후에도 성장호르몬과 인슐린양성장인자-I의 농도가 지속적으로 상승하는 경우 방사선 요법을 병행하였

으며, 약물치료를 한 19명 중 11명(57.9%)에서 방사선 요법을 병행하였고 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤로 치료 받은 군에서 각각 14명 중 9명(64.3%), 5명 중 2명(40%)으로 두 군 간의 차이는 없었습니다. 다만, 약물 치료에 반응이 없어서 방사선 요법 이외에 수술적 치료를 하거나 약제를 변경하는 경우는 연구에 포함시키지 않았습니다. 일부 국내외 연구와 달리 50% 이상에서 약물치료 이외에도 방사선 요법을 병행한 이유는 약물치료 후 성장호르몬 농도가 2.5 µg/L 미만으로 감소되는 경우의 비율이 다른 연구에 비해 낮게 나타난 이유와 유사할 것으로 생각되는데, 이는 수술 후 잔존 종양의 크기가 컸던 점과 치료 시작 시점의 성장호르몬 농도가 타 연구보다 높았기 때문으로 생각됩니다.

약물치료와 방사선 요법을 병행한 경우에서도 시간이 경과함에 따라 약물치료만 투여한 군과 마찬가지로 성장호르몬과 인슐린양성장인자-I 농도가 감소하는 양상을 보였는데, 이것이 약제에 대한 지연성 반응(delayed response)인지 방사선 치료 효과인지에 대한 명확한 구별은 어렵고, 다만 두 가지 경우가 모두 가능할 것으로 생각됩니다. 이것은 소마토스타틴 유사체의 치료효과를 비교한 기존 연구의 제한점에서도 언급되었던 내용으로 소마토스타틴 유사체를 용량 변동 없이 단순히 3개월 더 지속적으로 투여한 경우에도 성장호르몬과 인슐린양성장인자-I 농도의 감소를 보였던 것처럼 장기간의 소마토스타틴 유사체를 용량 변동 없이 투여한 경우에도 말단비대증이 호전될 수도 있음을 시사합니다[7]. 또한 란레오타이드 오토젤은 4회를 투여한 후에 장기간의 치료일정상준(long-term steady-state level)의 90%에 도달하게 된다고 합니다[7].

본 논문에서는 수술 전후로 뇌하수체 선종의 크기 변화를 측정하였고 약물 치료 후에는 추적 뇌하수체 자기공명영상을 실시한 경우가 매우 적고 성장호르몬과 인슐린양성장인자-I 농도를 비교하는 것이 목적이었기 때문에 약물 치료 전후로 뇌하수체 선종의 크기를 비교하지는 않았습니다. 앞으로 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각됩니다.

지적하신 바와 같이 소마토스타틴 유사체를 투여하는 경우에 소화기계 증상이나 주사부위의 결절과 같은 부작용을 동반할 수 있는데 본 연구에서도 약물 투여 후 복부팽만감, 오심, 구토, 변비 등의 소화기계 증상이 19명 중 4명에서 치료 초기에 발생하였으나 정도는 경하였고 바로 소실되었으며 약물간의 차이는 없었습니다. 약물치료 전 시행한 복부 초음파에서 담낭에 슬러지(sludge)와 담석이 3명에서 관찰되었으나 치료 중 복통이 발생하거나 수술을 필요로 한 경우는 없었습니다. 약물치료를 받은 19명 중 6명에서 말단비대증으로 진단받을 때부터 당뇨병이 있었는데 약물치료 후 혈당변화에 대해서는 확인하지 못하였습니다.

본 논문은 단일기관에서 비교적 적은 수의 말단비대증 환자를 대상으로 소마토스타틴 유사체의 효과를 후향적으로 비교 분석한 것으로, 지적하신 바와 같이 여러 제한 점들이 있습니다. 향후에는 여러 기관에서 더 많은 환자를 대상으로 소마토스타틴 유사체에 대한 종양 감소 효과를 포함한 장기적인 효과 및 부작용, 치료 반응에 대한 예측인자를 찾기 위한 전향적 연구들이 더 진행되어야 할 것으로 생각됩니다. 다시 한 번 깊은 관심과 좋은 지적을 해 주셔서 감사드립니다.

참고문헌

1. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Briganti F, Galdiero M, Tortora F, Caranci F, Cirillo S, Lombardi G: Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: a prospective study in 99 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2112-2118, 2006
2. Kim JY, Jee JH, Yoon CH, Chung YJ, Lee BW, Cho GY, Kim SY, Chung JH, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW: Efficacy of octreotide LAR in acromegalic patients. *J Korean Soc Endocrinol* 20:344-352, 2005
3. Yang SJ, Seo YJ, Eun CR, Chung HS, Choi HJ, Kim NH, Kim HS, Park JR, Kim DJ, Yoo HJ, Park SY, Lee YJ, Ryu OH, Kim HY, Lee KW, Seo JA, Kim SG, Choi DS, Baik SH: Therapeutic effects of a long-acting formulation of lanreotide in Korean patients with acromegaly. *Korean J Med* 73:50-57, 2007
4. Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD: Treatment of acromegaly with octreotide-LAR: extensive experience in a Brazilian institution. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:168-175, 2005
5. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, Patocs A, Petersenn S, Podoba J, Safari M, Wardlaw J; SMS995B2401 Study Group: A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66: 859-868, 2007
6. Andries M, Glinborg D, Kvistborg A, Hagen C, Andersen M: A 12-month randomized crossover study on the effects of lanreotide Autogel and octreotide long-acting repeatable on GH and IGF-I in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68:473-480, 2008
7. Murray RD, Melmed S: A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2957-2968, 2008