

말단비대증 환자에게서 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤의 효과 비교

연세대학교 의과대학 내분비내과

박정경 · 이은직

Comparison of the Efficacy of Octreotide Long-acting Repeatable and Lanreotide Autogel in Acromegalic Patients

Jeong Kyung Park, Eun Jig Lee

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yonsei University

성장호르몬은 191개의 아미노산으로 구성된 폴리펩타이드로 뇌하수체에서 분비되어 신체 내 주요한 합성 작용과 지질 대사에 관여한다. 이 호르몬의 작용은 대부분 인슐린양 성장인자 I과 간접적으로 연관되어 있고 인슐린양 성장인자 I은 성장호르몬에 의해 합성, 분비된다[1].

말단비대증에서 만성적으로 증가된 성장호르몬은 다른 조직의 성장인자의 과잉생산을 초래하며, 특히 인슐린양 성장인자-I의 과잉으로 인해 골막과 연골의 성장을 자극하고 장기의 비대를 일으켜 질환의 특징적 외형을 만들어 낼 뿐만 아니라 당과 지질 대사에 심각한 변화를 불러와 당뇨병, 고지혈증 등 심혈관계 위험에 관계되는 질환을 초래한다. 이에 따라 말단비대증 환자에서 성장호르몬의 감소가 사망률의 감소와 연관된다는 것을 확인한 연구들이 있어 왔다[2,3].

Orme 등[4]은 1,362명의 말단비대증 환자에 대한 다기관 후향적 연구에서 치료 후의 성장호르몬 수치가 상승함에 따라 대장암에 의한 사망률, 악성 질환의 빈도, 심혈관계 질환 및 전체 사망률이 증가하는 것을 보여주었고 특히 치료 후 성장호르몬이 2.5 ng/mL 이하로 조절된 경우 일반 인구와 비슷한 사망률을 가지는 것을 확인하였다. 따라서 말단비대증의 치료 목표는 성장호르몬을 적절하게 억제함으로써 증상을 호전시키고 장기적인 합병증과 사망률을 감소시키는 데에 있다고 하겠다. 지난 수십 년간 말단비대증의 치료는 수술과 방사선치료만이 시도되었으나 1980년 대 소마토스타틴 유사체가 도입되면서 약물치료가 중요한 치료법으로 대두되고 있으며 일부에서는 일차적 치료제로 소마토스타틴 유사체를 이용하기도 한다[5].

소마토스타틴 유사체로서 처음 소개된 약물이 옥트레오타이드인데, 이는 반감기가 2시간으로 짧아 효과적인 성장호르몬 분비 억제를 위해 하루 세 번의 피하주사가 필요했다. 잦은 투약에 따른 불편감과 낮은 순응도에 대처하기 위해 개발된 약이 서방형 옥트레오타이드와 서방형 란레오타

이드로 이들은 이황화물 가교를 갖는 여덟 개의 아미노산으로 구성되어 있으며 생분해성인 중합체가 활성 펩타이드를 감싸고 있는 입자 형태로 만들어졌다[6]. 일반적으로 서방형 옥트레오타이드는 10~30 mg을 4주 간격, 란레오타이드는 30 mg을 7~14일 간격으로 투약하게 된다.

서방형 란레오타이드와 옥트레오타이드의 상대적 효율에 대해서는 아직 논쟁의 여지가 있으나 대다수의 연구들에서 일차 또는 이차 치료로 두 약제를 사용했을 때 옥트레오타이드가 란레오타이드 서방형에 비해 성장호르몬 감소 유지에 더 효과적임을 밝힌 바 있다[7,8].

이러한 란레오타이드의 한계점을 극복하기 위해 좀 더 장기 지속형 제제로 개발된 약이 란레오타이드 오토젤이다. 이는 친수성과 소수성 잔기가 이황화물 가교로 연결된 구조로서 물에 혼합하면 자체회합으로 반고형의 겔을 형성하게 된다. 사전 충전 방식으로 4주 간격으로 깊은 피하층에 주사하도록 되어 있다[6].

서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤의 효과에 대한 비교 연구는 많지 않다. 이 중 van Thiel 등[9]은 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤을 교체 투약한 환자들에게서 24시간동안 성장호르몬의 수치 변동을 기록하여 두 군 사이에 차이가 없음을 보여주었다. 이 결과는 두 약제가 투약 방법이나 약동학적인 차이가 있더라도 동등한 효능을 가진다는 것을 확인한 셈이다. 이 외에 두 약제의 치료 효과를 비교 분석한 소규모 연구들이 있었는데[10~12], Alexopoulou 등[12]의 연구에 의하면 6개월 이상 옥트레오타이드 서방형의 치료를 받은 25명의 환자를 대상으로 란레오타이드 오토젤로 변경 투약 하여 24주 후에 검사한 혈청 성장호르몬과 인슐린양 성장인자 I의 농도를 비교 하였을 때 평균 혈청 성장호르몬 농도는 2.9 ± 2.4 ug/L (기저치: 2.4 ± 1.8 ug/L)이었고 인슐린양 성장인자 I은 332 ± 193 ug/L (기저치: 337 ± 201 ug/L)로 유의한 차이가 없었다. 비록 소

규모의 연구였던 한계가 있기는 하나 다른 연구들에서도 란레오타이드 오토젤과 옥트레오타이드 서방형 제제의 유의한 차이는 없었다. 본 연구에서도 비슷한 결과를 보였는데, 말단비대증을 진단 받고 수술적 치료 후 약물 치료를 받은 19명의 환자에서 36개월 후 성장 호르몬이 2.5 ug/L 미만인 환자는 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤을 투여한 군에서 각각 30%, 33.3%로 유의한 차이가 없었으며 인슐린양 성장인자-I이 정상범위로 조절되는 환자 또한 각각 54.5%, 66.7%로 차이를 보이지 않았다. 단일 병원의 환자군을 대상으로 후향적 연구를 하였다는 제한점이 있으나 국내에 부족한 말단비대증의 치료에 관한 두 약제의 비교 연구를 진행하였다는 데에서 임상적 의의가 크다. 본 연구는 1개 병원에서 말단비대증으로 진단 받고 같은 의사에 의해 수술을 시행 받은 27예를 분석하였는데 이 중 19예에서 종양의 잔존이나 재발로 약물치료를 시행하였으며 이 중 서방형 옥트레오타이드로 치료 받은 14예와 란레오타이드 오토젤로 치료 받은 5예를 대상으로 비교하였다. 약물 치료 시작 후 36개월 동안 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤을 사용한 군에서 성장호르몬이 모두 감소하는 양상을 보였고 인슐린양 성장인자-I의 농도 역시 두 군에서 모두 감소하는 경향을 보였다. 또한 치료 시작 후 0, 6, 12, 24, 36개월째 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-I의 농도를 나누어 분석하였을 때도 각 약물을 사용하는 군 간의 유의한 차이는 없었다. 약물 치료 후 성장호르몬 농도가 2.5 ug/L 미만으로 감소되는 경우의 비율이 다른 연구에 비해 낮게 나타났는데, 이는 수술 후 잔존 종양의 크기가 컸던 것과 치료 시작 시점의 성장호르몬 농도가 타 연구보다 높았기 때문으로 생각된다.

소마토스타틴 유사체는 성장호르몬의 분비뿐만 아니라 인슐린의 분비도 저해하기 때문에 치료 환자들 중 약 15%에서는 고혈당이 관찰되기도 한다[13]. 그 외에 오심, 복통, 설사 등의 소화기계 부작용이 가능하나 대부분 일시적이며 경증인 경우가 많다. 주사 부위의 통증도 가능한데, 서방형 옥트레오타이드 반복 피하 주사 후 통증을 동반하는 피하 결절이 생기는 경우도 있어 일부 환자들은 피하층 깊이 주사하는 란레오타이드를 선호하기도 한다[10,14]. 본 연구를 바탕으로 수술적 치료를 받은 말단비대증환자에서 추가적인 약물 치료가 필요한 경우 약제 선택은 환자 개인의 부작용이나 순응도를 고려하여 결정할 수 있을 것으로 생각된다.

약물치료는 말단비대증의 일차적, 이차적 치료 모두에서 중요한 부분을 차지하고 있으며 그 중 우선적으로 선택할 수 있는 약제가 소마토스타틴 유사체이다. 현재까지의 연구 및 본 연구에서 밝힌 것처럼 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤은 효과면에서 동등한 것처럼 보이지만 이에 대한 대규모 무작위 비교 연구를 통한 확인이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA: Therapeutic options in the management of acromegaly: focus on lanreotide Autogel. *Biologics* 2:463-479, 2008
2. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS: Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1613-1617, 2004
3. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD: Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89:667-674, 2004
4. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE: Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2730-2734, 1998
5. Melmed S: Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* 355:2558-2573, 2006
6. 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
7. Cozzi R, Dallabonzana D, Attanasio R, Barausse M, Oppizzi G: A comparison between octreotide-LAR and lanreotide-SR in the chronic treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 141:267-271, 1999
8. Turner HE, Vadivale A, Keenan J, Wass JA: A comparison of lanreotide and octreotide LAR for treatment of acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 51:275-280, 1999
9. van Thiel SW, Romijn JA, Biermasz NR, Ballieux BE, Frölich M, Smit JW, Corssmit EP, Roelfsema F, Pereira AM: Octreotide long-acting repeatable and lanreotide Autogel are equally effective in controlling growth hormone secretion in acromegalic patients. *Eur J Endocrinol* 150:489-495, 2004
10. 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

11. Ashwell SG, Bevan JS, Edwards OM, Harris MM, Holmes C, Middleton MA, James RA: The efficacy and safety of lanreotide Autogel in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol* 150:473-480, 2004
12. Alexopoulou O, Abrams P, Verhelst J, Poppe K, Velkeniers B, Abs R, Maiter D: Efficacy and tolerability of lanreotide Autogel therapy in acromegalic patients previously treated with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol* 151:317-324, 2004
13. McKeage K, Cheer S, Wagstaff AJ: Octreotide long-acting release (LAR): a review of its use in the management of acromegaly. *Drugs* 63:2473-2499, 2003
14. Feelders RA, Hofland LJ, van Aken MO, Neggers SJ, Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ: Medical therapy of acromegaly: efficacy and safety of somatostatin analogues. *Drugs* 69:2207-2226, 2009