

말단비대증 환자에게서 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤의 효과 비교

충남대학교 의과대학 내과학교실, 단국대학교 의과대학 내과학교실¹

김설영 · 김도희¹

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

Seul young Kim, Dohee Kim¹

Department of Internal Medicine, Chungnam National University, College of Medicine, and
Department of Internal Medicine¹, Dankook University, College of Medicine

ABSTRACT

Background: Somatostatin analogues have been used as the first-line medical therapy for active acromegaly that is not completely cured, or which recurs after surgery. The aim of this study was to compare the effects of octreotide long-acting repeatable (LAR) and lanreotide Autogel. Such a comparison has not been reported in Korea.

Methods: Twenty-seven patients who had previously undergone surgery for acromegaly from December 2003 to March 2005 were included. We retrospectively investigated eight patients who underwent operation only and 19 patients who additionally received medical treatment after surgery (octreotide LAR, n = 5; lanreotide Autogel, n = 5). Growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels were measured.

Results: The mean pre-operative and post-operative levels of GH were lower in patients who underwent surgery only than in those who received adjuvant therapy, but IGF-I levels were not significantly different. In the 19 patients receiving medical treatment after unsuccessful surgery, the mean baseline GH levels were 24.2 µg/L for octreotide LAR and 22.8 µg/L for lanreotide Autogel ($P = 0.711$), and the mean GH levels 36 months post-treatment were 4.1 µg/L and 2.5 µg/L, respectively ($P = 0.794$). GH < 2.5 µg/L represented 30% of octreotide LAR patients and 33.3% of lanreotide Autogel patients ($P = 0.91$). Patients with normal IGF-I levels represented 54.5% and 66.7%, respectively ($P = 0.71$).

Conclusion: No significant difference in therapeutic effect of octreotide LAR and lanreotide Autogel was evident in 19 Korean acromegalic patients who were not completely cured by surgery and radiation therapy.

(J Korean Endocr Soc 25:37~45, 2010)

Key Words: Acromegaly, Lanreotide, Somatostatin LAR

서 론

말단비대증은 성장호르몬이 과다 분비되는 질환으로 심혈관 질환, 악성종양, 호흡기 질환 등의 합병증과 사망률이

증가한다. 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-I (insulin-like growth factor-I, IGF-I)은 말단비대증 환자의 생존율을 예측하는 중요한 인자로, 치료 후 성장호르몬을 정상으로 억제하고, 인슐린양 성장인자-I을 성별과 나이에 따른 정상 범위로 조절하면, 예상 수명은 정상인과 차이가 없게 된다[1]. 따라서, 말단비대증 치료의 일차적인 목적은 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-I의 분비를 억제하여, 성장호르몬의 과다 분비로 인한 임상증상을 없애고 말단비대증으로 인한 사망률

접수일자: 2009년 2월 2일

통과일자: 2009년 9월 25일

책임저자: 김도희, 단국대학교 의과대학 내과학교실

을 정상인과 차이가 없도록 낮추는 것이다[2].

성장호르몬과 인슐린양 성장인자-I을 조절하는 방법은 수술적 치료, 방사선 치료, 약물 치료가 있다. 이중 가장 흔히 사용되는 치료 방법은 수술적 치료로 미세선종의 경우와 시신경교차부 등의 중요한 구조물을 누르는 종양이 있는 경우 효과적으로 시행할 수 있다. 그러나, 수술 후 완치가 되지 않는 경우는 약 30~40%이며, 수술적 치료 후 재발하는 경우는 약 10%이다. 또한, 수술적 치료를 시행 받은 환자의 약 30%에서 수술 후 합병증으로 일시적 또는 영구적 뇌하수체 기능저하증이 발생한다[3]. 방사선 치료는 수술적 치료 후 재발하거나 종양이 남아있는 경우, 또는 약물 치료에도 반응이 없거나 약물 치료를 할 수 없는 경우에 시행되지만[4], 방사선 치료로 성장호르몬이 정상으로 조절되기까지는 10~15년 이상의 기간이 필요하며, 약 50%의 환자에서 뇌하수체 기능저하증이 발생하고, 드물게는 방사선에 의한 피부 병변이나 뇌혈관 질환이 발생할 수 있다. 약물 치료는 전신 상태가 좋지 않아서 수술이 어렵거나 수술적 치료를 거부한 경우, 터어키안 외부의 종양으로 중추 신경 압박 증상이 없는 경우의 초기 치료로 시행된다[5].

약물요법은 소마토스타틴 유사체(somatostatin analogue)로 서방형 옥트레오타이드(Octreotide Long-Acting-Repeatable, OC-LAR)와 란레오타이드 오토젤(Lanreotide Autogel; slow-release formulation of lanreotide) 등이 있으며 성장호르몬 분비세포(somatotrophs) 선종에 과발현되어 있는 소마토스타틴 수용체 아형 2 (somatostatin receptor subtype 2, SSRT 2)와 SSRT 5에 작용함으로써 성장호르몬분비세포 증식을 억제하고, 간에 작용하여 인슐린양 성장인자-I의 생성도 막게 된다[5]. 치료 효과를 보면 서방형 옥트레오타이드로 3개월간 612명을 대상으로 한 연구에서 성장호르몬은 56%, 인슐린양 성장인자-I은 66%에서 정상화 되었고[6], 란레오타이드 오토젤로 48주간 치료 받은 63명을 대상으로 한 연구에서는 성장호르몬은 85%, 인슐린양 성장인자-I은 38%에서 정상화되었다[7].

서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤에 관한 지속적인 연구가 이루어지고 있으나 아직까지 우리나라에서 두 약제 비교에 대한 연구는 많지 않다. 본 연구에서는 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤이 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-I에 미치는 효과를 비교 연구함으로써, 우리나라 말단비대증 환자들에게서 두 약물에 대한 치료 효과를 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 11월부터 2006년 11월까지 충남대학교병원에서 말단비대증으로 진단을 받고 수술을 시행 받은 27예를 대상

으로 하였으며 임상인자는 의무기록을 통해서 후향적으로 분석하였다. 총 27예 중 수술적 치료만을 받은 8예와 수술적 치료 후 종양이 잔존해 있거나 재발하여 약물치료를 시행한 19예가 있었다. 약물 치료는 소마토스타틴 억제 검사를 시행 후 양성으로 판정된 후 시행하였으며, 이 중 서방형 옥트레오타이드로 치료 받은 14예와 란레오타이드 오토젤로 치료 받은 5예를 대상으로 비교하였다. 대상 환자 중에 소마토스타틴 억제 검사에서 반응이 없는 환자 및 임신을 원하거나 과거력상 담석증이 있는 환자, 최근 3개월 내에 뇌하수체 종양 수술을 받은 경우는 제외하였다.

2. 방법

1) 말단비대증 진단

야간 금식 후 75 g 경구포도당부하검사를 실시하여 0, 30, 60, 90, 120분 혈청 성장호르몬 농도 중 최저치가 1 $\mu\text{g/L}$ 미만으로 억제되지 않는 경우로 정의하였다.

2) 말단비대증의 치료 방법

수술적 치료 시행 후 성장호르몬, 인슐린양 성장인자-I의 농도 증가가 있는 경우 소마토스타틴 억제 검사 후 양성인 환자에서 약물요법을 시행하였다. 3개월 이상의 약물요법 후에도 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-I의 지속적인 증가가 있는 경우 방사선 요법을 병행하였으며, 방사선 요법 시행 이후에도 약물요법을 유지하였다.

3) 소마토스타틴 억제 검사

야간 금식 후 검사 시작 30분 전부터 양외위로 안정을 시킨 후 기저 성장호르몬 수치를 측정 한 후, 소마토스타틴 100 μg 을 일시에 피하 주사한 후 1, 3, 5시간 후에 각각 성장호르몬 농도를 측정하였다. 1, 3, 5시간 후에 성장호르몬 농도 중 최저치가 기저치의 50% 이상 감소한 경우를 양성으로 하였다.

4) 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤의 용량 조절 및 치료 효과

서방형 옥트레오타이드의 초기용량은 20 mg으로 하였고, 4주마다 1회씩 근육 주사하였다. 서방형 옥트레오타이드 용량은 12주마다 성장호르몬을 측정하여, 환자의 성장호르몬 농도에 따라 5 $\mu\text{g/L}$ 이상이면 30 mg으로 증량하고, 1 $\mu\text{g/L}$ 미만인 경우는 10 mg으로 감량하였다.

란레오타이드 오토젤은 초기용량은 90 mg으로 하였고, 4주마다 1회씩 피하 주사하였다. 란레오타이드 오토젤 용량은 12주마다 성장호르몬을 측정하여, 성장호르몬 농도에 따라 5 $\mu\text{g/L}$ 이상이면 120 mg으로 증량하고, 1 $\mu\text{g/L}$ 미만인 경우는 60 mg으로 감량하였다.

5) 혈액검사 및 치료 효과의 판정

치료 효과의 판정은 혈청 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-I을 측정하여 판단하였다. 수술적 치료만 시행한 군에서는 수술 후 측정된 성장호르몬, 인슐린양 성장인자-I, 인슐린양 성장인자결합단백질을 수술 후 0, 6, 12, 24, 36개월에 측정하였다. 약물요법을 시행한 군에서는 수술 후 측정된 성장호르몬, 인슐린양 성장인자-I, 인슐린양 성장인자결합단백질의 농도가 정상 범위보다 높거나 다시 재발한 경우 투약을 시작하였으며, 투약 시점을 기준으로 투약 전, 투약 후 6, 12, 24, 36개월에 검사하였다. 약물 치료 시작 후 측정된 인슐린양 성장인자-I이 정상이고 성장호르몬이 2.5 µg/L 미만인 경우에 완치 또는 치료 효과가 있다고 판정하였다.

6) 호르몬 측정

혈청 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-I은 면역방사계측 측정법(immunoradiometric assay, IRMA)으로 측정하였다. 변이계수는 성장호르몬은 intra-assay 1.9%, inter-assay 1.6%, 민감도는 0.05 µg/L이고, 인슐린양 성장인자-I은 intra-assay 6.3% 이하, inter-assay 6.8% 이하, 민감도는 0.2 µg/L이었다. 인슐린양 성장인자-I 정상범위는 연령에 따라 다음과 같다: 16~24세 182~789 µg/L, 25~39세, 114~492 µg/L; 40~54세, 90~360 µg/L; 54세 이상, 71~290 µg/L.

7) 통계 분석

모든 통계분석은 SPSS (version 13, SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.)를 사용하였으며 모든 결과는 평균(최소값 최대

값)으로 표시하였다. 치료 방법 및 약물에 의한 치료 반응에 대한 비교는 Kruskal-Wallis test와 Chi-square test를 이용하여 분석하였다. P 값 0.05 미만을 통계적으로 유의하다고 보았다.

결 과

1. 환자군의 특성

총 27명의 평균연령은 43.6 (24~66)세였고 이중 남자는 12명, 여자는 15명이었다. 치료 방법에 따라 수술만 시행한 경우, 수술 후 약물 치료를 시행한 경우, 수술 후 약물 치료와 방사선 치료를 시행한 경우로 세 군으로 나누었다. 세 군 간에 나이와 성별은 차이가 없었다(Table 1). 수술 전 성장호르몬 농도는 수술적 치료만 시행한 군에서 20.0 (1.2~51.3) µg/L로 가장 낮았으며 수술적 치료 후 약물 치료와 방사선 치료를 시행한 군은 107.9 (12.8~395.0) µg/L으로 가장 높았다($P = 0.037$). 세 군 간의 인슐린양 성장인자-I 농도의 차이는 없었다($P = 0.099$).

수술 전 종양의 크기는 수술적 치료 후 약물 치료와 방사선 치료를 시행한 군에서 3.1 (1.5~7.6) cm으로 가장 컸다($P = 0.007$). 그러나 수술 후 종양의 크기는 세 군간에 차이가 없었다($P = 0.42$). 세 군에서 당뇨병 유병률과 수술적 치료 전 혈당 및 흉부 X선 촬영에서 심장 흉곽 계수의 차이는 없었다(Table 1).

Table 1. Baseline characteristics of the study population according to treatment modality

	Operation (n = 8)	Operation + medication (n = 9)	Operation + medication + radiation therapy (n = 10)	<i>P</i>
Age (yr)	44 (24~55)	40.5 (25~51)	45.6 (26~66)	0.617 [*]
Sex				0.11 [†]
M	6 (75%)	3 (33.3%)	3 (30%)	
F	2 (25%)	6 (66.6%)	7 (70%)	
GH (µg/L)	20.0 (1.2~51.3)	41.1 (6.6~99.8)	107.9 (12.8~395.0)	0.037 [*]
IGF-I (µg/L)	1,022 (551~1,665)	1,951 (747~5,617)	1,269 (345~1,719)	0.099 [*]
Tumor size (cm)				
pre-operation	2.1 (1.4~3.0)	1.5 (1.0~2.4)	3.1 (1.5~7.6)	0.007 [*]
post-operation	0	0.8 (0~2.0)	0.7 (0~2.0)	0.42 [*]
DM				0.60 [†]
Positive	4 (50%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	
Negative	4 (50%)	5 (62.5%)	8 (72.7%)	
Glucose (mg/dl)	124 (74~218)	101 (86~141)	116 (76~175)	0.61 [*]
C/T ratio	0.49 (0.4~0.6)	0.41 (0.4~0.5)	0.47 (0.4~0.5)	0.49 [*]

All data are presented as mean value (minimum value-maximum value).

C/T ratio, cardio-thoracic ratio; GH, growth hormone; IGF-I, Insulin-like growth factor-I; IGFBP-3, Insulin-like growth factor-binding protein-3.

* *P*-values were calculated by Kruskal-Wallis test.

† *P*-values were calculated by Chi-square test.

2. 치료 방법에 따른 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-I의 변화

수술 후에 측정된 성장호르몬은 수술적 치료만 시행 받은 군에서 1.6 (0.7~3.1) µg/L로 가장 낮았으며, 수술적 치료 후 약물 치료와 방사선 치료를 시행한 군은 25.9 µg/L (3.6~74.2) µg/L로 가장 높았다($P < 0.01$) (Table 2).

치료 시작 36개월 후 역시 성장호르몬은 수술적 치료를 시행한 군에서 1.1 (0.7~1.7) µg/L로 가장 낮았으며, 수술적 치료 후 약물 치료와 방사선 치료를 시행한 군은 4.9 (1.4~21.1) µg/L로 가장 높았다($P = 0.019$) (Table 2). 수술적 치료만 시행 받은 군은 수술 후 36개월 동안 지속적으로 2.5 µg/L 이하였으며, 수술적 치료 후 약물 치료를 시행한 군은 36개월까지 지속적인 감소를 보였다(Fig. 1A).

수술 후에 측정된 인슐린양 성장인자-I은 수술적 치료만 시행 받은 군에서 938 (264~3511) µg/L, 수술적 치료 후 약

물 치료를 시행한 군은 1,474 (425~4679) µg/L, 수술적 치료 후 약물 치료와 방사선 치료를 시행한 군에서 859 (230~1,410) µg/L로 세 군의 차이는 없었고($P = 0.334$), 또한, 6, 12, 24, 36개월 후에 측정된 인슐린양 성장인자-I도 세 군의 차이는 없었다(Table 2). 세 군에서 인슐린양 성장인자-I은 지속적으로 감소하는 양상을 보였다(Fig. 1B).

3. 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤의 치료 효과

수술적 치료 후 서방형 옥트레오타이드로 치료 받은 군에서 방사선 치료를 시행 받은 예는 64.3%였으며, 란레오타이드 오토젤로 치료 받은 군에서 방사선 치료를 시행 받은 예는 40%로 두 군의 차이는 없었다(Table 3).

약물 치료 당시 성장호르몬은 서방형 옥트레오타이드를 사용한 군에서 24.2 (2.7~85.9) µg/L, 란레오타이드 오토젤을 사용한 군은 22.8 (4.8~69.3) µg/L로 두 군의 차이는 없

Table 2. Mean GH and IGF-I levels obtained 0, 6, 12, 24, 36 month during the medical treatment according to treatment modality

	Month	Operation (n = 8)	Operation + medication (n = 9)	Operation + medication + radiation therapy (n = 10)	P^*
GH (µg/L)	0	1.6 (0.7~3.1)	21.1 (2.7~85.9)	25.9 (3.6~74.2)	< 0.01
	6	1.8 (0.5~3.1)	11.5 (1.0~50.0)	18.8 (1.1~69.0)	0.012
	12	1.5 (0.1~3.2)	8.2 (1.0~31.6)	8.3 (1.3~28.9)	0.042
	24	1.3 (0.2~2.2)	4.0 (0.7~8.2)	5.7 (0.9~13.9)	0.026
	36	1.1 (0.7~1.7)	2.3 (0.4~5.1)	4.9 (1.4~12.1)	0.019
IGF-I (µg/L)	0	938 (264~3,511)	1,474 (425~4,679)	859 (230~1,410)	0.334
	6	675 (228~1,665)	762 (131~1,840)	646 (254~1,269)	0.868
	12	404 (171~998)	518 (232~760)	491 (177~895)	0.431
	24	444 (179~872)	507 (152~940)	415 (224~689)	0.869
	36	264 (168~425)	571 (172~1,292)	257 (130~385)	0.145

All data are presented as mean value (minimum value-maximum value).

GH, growth hormone; IGF-I, Insulin-like growth factor-I.

* P -values were calculated by Kruskal-Wallis test.

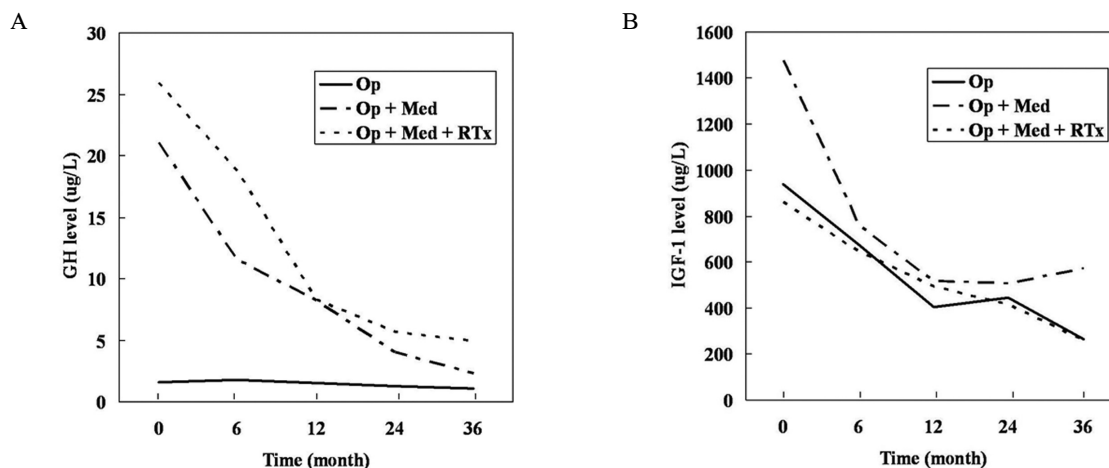


Fig. 1. Mean GH and IGF-I levels according to treatment modality during the medical treatment. A. GH levels, B. IGF-I levels.

Table 3. Mean GH and IGF-I levels in obtained 0, 6, 12, 24, 36 month during the treatment with octreotide LAR and lanreotide Autogel

	Month	Octreotide LAR (n = 14)	Lanreotide Autogel (n = 5)	Lanreotide Autogel (n = 5)	P
Age (yr)		43.5 (26~66)	43.4 (25~66)	43.5 (25~66)	0.75 [*]
Sex					0.22 [†]
M		4 (28.6%)	2 (40%)	6 (31.6%)	
F		10 (71.4%)	3 (60%)	13 (68.4%)	
Treatment					0.345 [†]
Op + Med		5 (35.7%)	3 (60%)	8 (42.1%)	
Op + Med + RTx		9 (64.3%)	2 (40%)	11 (57.9%)	
GH (μg/L)	0	24.2 (2.7~85.9)	22.8 (4.8~69.3)	23.9 (2.7~85.9)	0.711 [*]
	6	13.9 (1.0~50.7)	21.3 (2.8~69.0)	15.6 (1.0~69.0)	0.832 [*]
	12	10.1 (1.0~31.6)	3.8 (2.4~5.1)	8.2 (1.0~31.6)	0.187 [*]
	24	4.9 (0.7~13.9)	4.9 (1.8~6.7)	4.9 (0.7~13.9)	0.794 [*]
	36	4.1 (0.4~12.1)	2.5 (1.7~3.0)	3.7 (0.4~12.1)	0.310 [*]
IGF-I (μg/L)	0	1,240 (230~4,679)	774 (270~1,335)	1,118 (230~4,679)	0.355 [*]
	6	693 (254~1,840)	710 (131~1,269)	698 (131~1,840)	0.832 [*]
	12	534 (177~895)	424 (232~632)	502 (177~895)	0.292 [*]
	24	476 (224~940)	400 (152~655)	454 (152~940)	0.671 [*]
	36	392 (130~1,292)	370 (291~497)	387 (130~1,292)	0.697 [*]

All data are presented as mean value (minimum value-maximum value).

LAR, long-acting repeatable; GH, growth hormone; IGF-I, Insulin-like growth factor-I.

Op + Med: operation and medication.

Op + Med + RTx: operation, medication, and radiation therapy.

* P-values were calculated by Mann-Whitney test.

† P-values were calculated by Chi-square test.

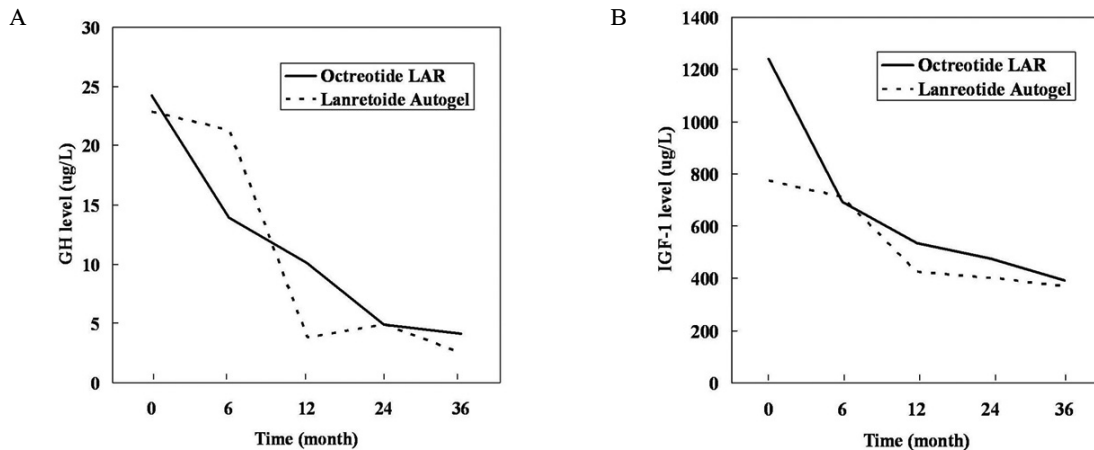


Fig. 2. Mean GH and IGF-I levels during the treatment with octreotide LAR or lanreotide Autogel. A. GH levels, B. IGF-I levels.

있고($P = 0.71$), 치료 시작 후 36개월 동안 성장호르몬 농도는 두 군에서 차이가 없었다. 치료 기간 동안 성장호르몬 농도는 두 군에서 모두 감소하는 양상을 보였다(Fig. 2A).

약물 치료 당시 인슐린양 성장인자-I은 서방형 옥트레오타이드를 사용한 군과 란레오타이드 오토젤을 사용한 군에서 각각 1,240 (230~4,679) μg/L, 774 (270~1,335) μg/L로 차이는 없었다($P = 0.355$). 치료 36개월 동안 서방형 옥트레오타이드를 사용한 군과 란레오타이드 오토젤을 사용한 군의 인슐린양 성장인자-I의 의미 있는 차이는 없었다(Table

3). 치료 후 36개월까지 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤을 사용한 군에서 모두 감소하는 경향을 보였다(Fig. 2B).

서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤 군에서 치료 시작 후 36개월 동안 측정된 성장호르몬이 2.5 μg/L 미만인 환자의 비율과 인슐린양 성장인자-I이 정상 범위인 환자의 비율의 의미 있는 차이는 없었다(Table 4).

Table 4. The effect of octreotide LAR and lanreotide Autogel on the normalization of GH and IGF-I levels

	Month	Octreotide LAR (n = 14)	Lanreotide Autogel (n = 5)	P*
GH \leq 2.5 μ g/L	0	0/14 (0%)	0/5 (0%)	
	6	3/13 (21.4%)	0/4 (0%)	0.310
	12	3/12 (25%)	1/5 (20%)	0.825
	24	3/11 (27.3%)	1/4 (25%)	0.930
	36	3/10 (30%)	1/3 (33.3%)	0.913
IGF-I with normal range	0	0/14 (0%)	0/5 (0%)	
	6	4/14 (28.6%)	1/4 (25%)	0.888
	12	5/12 (41.7%)	3/5 (60%)	0.490
	24	6/10 (60%)	2/4 (50%)	0.733
	36	6/11 (54.5%)	2/3 (66.7%)	0.707

All data are presented patient number/total patient number (%).

LAR, long-acting repeatable; GH, growth hormone; IGF-I, Insulin-like growth factor-I.

* P-values were calculated by Chi-square test.

고 찰

말단비대증은 성장호르몬분비세포가 과성장하여 성장호르몬을 분비하는 질환으로, 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-I의 증가는 약 70%에서 큰 관절과 척추를 침범하는 관절변화를 일으키며, 약 60%에서 부정맥, 고혈압, 판막질환, 심근비대증, 심부전과 같은 심혈관 질환을 일으킨다[8]. 약 50%에서 수면 무호흡증, 비강 내 용종, 대설증 등과 같은 호흡기계 합병증이 나타나며[9], 말단비대증 환자에서 대장암으로 진단 받은 경우 사망률은 정상인의 약 2.47배로 높다고 보고하였다[10].

따라서, 말단비대증 치료의 목표는 성장호르몬을 억제하여 말단비대증에 의한 증상을 호전시키고, 뇌하수체 종양의 부피를 줄이며, 종양의 재발을 방지하고, 말단비대증의 합병증으로 인한 장기적인 사망률과 이환율을 감소시키는 것이다[1]. 최근, 말단비대증 치료에서 목표는 기저 성장호르몬의 농도가 2.5 μ g/L 이하, 경구포도당부하검사 후 성장호르몬의 최저농도를 1 μ g/L (3 mIU/L) 이하로 억제하고, 인슐린양 성장인자-I을 성별, 나이에 따른 정상 범위까지 낮추는 것으로 정의하였다[11].

말단비대증의 장기 생존율을 예측하는 지표는 치료 전후의 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-I의 농도, 환자의 나이, 종양 침범의 정도, 진단 전 증상의 발현 기간 등이 있다[12]. 본 연구에서 수술적 치료만 시행 받은 군, 수술적 치료 후 약물 치료를 시행 받은 군, 수술적 치료 후 약물 치료와 방사선 치료를 시행 받은 군으로 분류하여, 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-I의 수치변화를 비교 분석하였다. 치료 전 성장호르몬, 인슐린양 성장인자-I 농도, 환자의 나이 등에는 차이가 없었으며, 수술은 동일한 의사에 의해서 경접형골 방법(transsphenoidal approach)으로 시행되었다.

말단비대증의 치료 방법 중 수술적 치료는 말단비대증 환

자에서 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-I을 가장 빠르게 감소시킬 수 있으나, 수술자의 경험과 기술, 종양의 크기, 침범 범위가 수술적 치료 결과에 영향을 주어서[13], 종양의 크기가 1 cm 이하인 경우 수술적 치료 후 완치 비율이 70~80%로 높은 반면 거대선종의 경우 완치율은 50% 이하로 감소한다[14]. 본 연구에서는 총 27 명중 종양의 크기가 1 cm 이하인 경우는 4명 중 2명(50%), 종양의 크기가 1 cm 이상인 경우는 22명 중 10명(45%)로 역시 비슷한 결과를 보였다($P = 0.87$).

또한, 수술적 치료로 완치를 진단 받은 환자를 장기간 경과 관찰한 경우 재발률은 3~10%이며, 수술적 치료 후 완치가 되지 않은 경우 또는 재발로 진단을 받아서 추가적인 방사선 치료나 약물치료가 필요한 경우는 40~60%에 해당한다[15]. 본 연구에서는 수술적 치료를 시행 받은 총 27명의 말단비대증 환자 중 19명(70%)에서 방사선 치료나 약물치료를 추가적으로 시행하였다. 다른 연구에 비해 거대선종의 비율이 높아서 추가적인 치료를 받은 환자의 비율이 높은 것으로 생각된다.

수술적 치료로 완치되지 못한 경우나 수술적 치료가 불가능한 경우 방사선 치료를 시행할 수 있는데, 방사선 치료 후 성장호르몬이 2 μ g/L (6 mIU/L) 이하이고 인슐린양 성장인자-I이 정상으로 유지되는 경우는 5~60%이다[16]. 방사선 치료 후 15년 동안의 경과관찰에서 뇌하수체 전엽의 기능부전이 80~100%에서 나타났고, 뇌경색의 위험도가 증가되었으며, 드물지만 방사선 조사에 의한 뇌조직괴사가 보고되었다[17]. 또한, 방사선 치료가 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-I을 정상화시키는 데는 10년 이상의 기간이 필요하므로, 대부분 방사선 치료 초기의 성장호르몬 억제를 위해 짧은 기간이라도 약물 치료가 필요하며, 그 중 50~80%에서는 장기간의 약물 치료가 병행되어야 한다[18].

가장 흔히 쓰이는 약물 치료는 성장호르몬과 인슐린양 성

장인자-I 농도를 억제함으로써 증상을 개선시키고 삶의 질을 향상시키며, 장기적인 합병증을 줄이고 사망률을 줄일 수 있어서 수술적 치료 후 재발된 경우나 완치되지 않은 경우에 있어서 가장 널리 사용되는 2차적 치료 방법이다[18]. 말단비대증에서 흔히 사용되는 약물 치료는 소마토스타틴 유사체, 도파민 수용체 작용약(dopamine receptor agonists), 성장호르몬 수용체 길항제(Pegvisomant) 등이 있다. 이 중 소마토스타틴 유사체가 가장 널리 사용되고 있는데, 기존에 반감기가 짧아서 하루 3회 피하주사하던 옥트레오타이드의 단점을 개선하여 최근에는 2~4주마다 투여할 수 있는 서방형 제제가 개발되었다. 서방형 소마토스타틴 유사체는 체내에서 분해되는 중합체(polymer)에 둘러싸인 미세입자(microsphere) 형태로, 투여 후 지속적으로 혈중으로 방출된다[19]. 서방형 옥트레오타이드는 10~30 mg을 4주 간격으로 근육주사하며 점성도 때문에 간혹 침전물이 생기는 문제가 있다[19,20]. 란레오타이드 오토젤은 기존의 2주 간격으로 투여하였던 서방형 란레오타이드보다 치료 효과는 비슷하면서 작용시간이 길어서 60~120 mg을 4주 간격으로 투여하며 사전 충전 주사형태로 피하주사 한다[19,21].

말단비대증 환자에서 24개월 동안 서방형 옥트레오타이드를 유지하면서 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-I 농도를 측정한 연구에서 대부분의 환자에서 임상 증상은 호전되었으며, 74%에서 성장호르몬이 2.5 µg/L 미만으로 안정되었고, 41% 환자에서 인슐린 유사성장인자-I 농도를 정상범위로 감소시켰다[22]. 다른 연구에서 서방형 옥트레오타이드 단독요법으로 48주간 치료한 결과 환자의 44.1%에서 성장호르몬이 2.5 µg/L 미만으로 감소하고, 환자의 33.8%에서 인슐린 유사성장인자-I 농도를 정상화시켰다[23]. 수술적 치료 후 완치되지 않은 우리나라 말단비대증 환자를 대상으로 시행된 연구에서 서방형 옥트레오타이드로 48주간 치료한 결과 75%에서 성장호르몬이 2.5 µg/L 미만이고, 인슐린양 성장인자-I은 50%에서 정상화되었다[20]. 본 연구에서 서방형 옥트레오타이드는 수술적 치료를 받은 환자에서 성장호르몬이 상승된 시점부터 약물 치료를 시행하였다. 약물 치료 36개월 치료 후 30%에서 성장호르몬이 2.5 µg/L 미만이고, 인슐린양 성장인자-I은 54.5%에서 정상 범위로 조절되었다. 다른 연구에 비해서 본 연구에서는 성장호르몬 농도가 2.5 µg/L 미만으로 감소되는 경우의 비율이 낮게 측정되었는데, 환자 군의 특성을 보면 서방형 옥트레오타이드로 치료 받은 군의 수술 전 종양의 크기는 2.7 (1.0~7.6) cm, 수술 후 잔존하는 종양의 크기가 0.6 (0~2) cm로 종양의 크기가 컸으며, 약물 치료 시작 당시 성장호르몬의 농도는 24.2 (2.7~85.9) µg/L로 기존 연구보다 성장호르몬의 농도가 높았기 때문으로 생각된다. 또한, 수술 후 약물 치료와 방사선 치료를 같이 시행하는 군의 비율이 37%로 높았고, 치료 36개월 후 성장호르몬의 상승이 있었으며, 이는 뇌하수체 종양

의 재발의 가능성을 시사하는 것으로 기존의 연구에 비하여 추적 관찰 및 치료 기간이 길었기 때문인 것으로 생각된다.

국외 연구에 따르면, 란레오타이드 오토젤로 48주간 치료한 결과, 85%에서 성장호르몬이 2.5 µg/L 미만으로 감소하고, 환자의 43%에서 인슐린양 성장인자-I이 정상화되었다고 보고하였다[7]. 또한 6개월에서 18개월 동안 서방형 옥트레오타이드로 치료 받았던 23명의 환자를 란레오타이드 오토젤로 치료하여 비교한 결과에서 서방형 옥트레오타이드로 치료 받았던 기간 동안 43%에서 성장호르몬이 2.5 µg/L 미만이었고, 35% 환자에서 인슐린양 성장인자-I이 정상수준으로 치료되었던 반면 같은 환자에게 란레오타이드 오토젤을 투여한 경우 60%에서 성장호르몬이 2.5 µg/L 미만이고, 41% 환자에서 인슐린양 성장인자-I이 정상수준으로 치료되어 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤 두 군 간의 차이는 없었다[24]. 한국인 말단비대증 11명의 환자에게 서방형 란레오타이드로 치료 후 5명에서 투약 전후 성장호르몬 수치를 측정하였고, 서방형 란레오타이드 투여 후에 3예에서 목표치인 1 µg/L에 가까운 정도로 감소하였고, 측정이 가능하였던 나머지 환자들 역시 기저치에 비하여 감소하는 경향을 보였다[21]. 본 연구에서 서방형 란레오타이드로 36개월간 치료 받은 군에서 약물 치료 36개월 치료 후 33.3%에서 성장호르몬이 2.5 µg/L 미만이었고, 인슐린양 성장인자-I은 66.7%에서 정상 범위로 조절되었으며, 이는 다른 연구 결과와 비슷하다. 서방형 옥트레오타이드로 6개월 이상 치료 받았던 말단비대증 환자에게 란레오타이드 오토젤로 약제를 변경하여 24주 동안 투여한 종적 연구(longitudinal study)에서 성장호르몬이 2.5 µg/L 미만으로 감소된 환자의 비율은 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤에서 각각 43%, 48%였으며, 인슐린양 성장인자-I이 정상화된 환자의 비율은 각각 35%, 48%로 두 군에서 의미 있는 차이는 없었다[25]. 국외에서 말단비대증 환자를 대상으로 시행한 교차연구에서 12개월 동안 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤로 치료한 결과, 인슐린 유사 성장인자-I이 정상화되고 성장호르몬이 2.5 µg/L 미만으로 억제된 환자의 비율은 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤에서 각각 50%와 50%로 두 군의 차이는 없었다[24]. 최근에 발표된 서방형 소마토스타틴 유사체들의 치료 효과를 메타 분석한 연구에서 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤의 효과를 직접 비교 분석한 5개의 연구를 종합한 결과 성장호르몬이 2.5 µg/L 미만인 경우는 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤에서 각각 65.3%, 59.5%이고 인슐린양 성장인자-I가 정상인 경우는 46.7%, 52.7%로 치료 효과에 차이가 없었다[19]. 본 연구에서 역시 성장호르몬이 2.5 µg/L 미만으로 감소한 환자의 비율은 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤에서 각각 30%, 33.3%였으며, 인슐린양 성장인자-I이 정상

화된 환자의 비율은 각각 54.5%, 66.7%로 두 군의 차이는 없었다.

결론적으로 수술 및 방사선 치료 후 완치되지 않은 19명의 한국인 말단비대증 환자를 대상으로 36개월 동안 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤로 치료한 경우 두 군에서 성장호르몬을 2.5 $\mu\text{g/L}$ 미만으로 낮추고 인슐린양 성장인자-I을 정상화시키는 효과에 차이는 없었다. 따라서 두 약제는 말단비대증으로 진단을 받고 수술적 치료를 받은 환자에서 종양의 잔존 또는 재발이 진단된 경우 환자의 편의에 따라 약제 선택이 가능할 것으로 생각된다. 한국인 말단비대증 환자를 대상으로 서방형 소마토스타틴과 란레오타이드 오토젤에 대한 장기적인 치료 효과 및 부작용, 치료 반응에 대한 예측인자를 찾기 위한 연구가 더 진행되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 수술적 치료를 받은 말단비대증 환자에서 완치가 되지 않거나 재발한 경우 1차 치료 약물로 소마토스타틴 유사체(somatostatin analogue)를 사용하게 된다. 본 연구는 아직까지 국내에서 보고된 바 없는 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤의 효과를 비교연구 하고자 하였다.

방법: 2003년 11월부터 2006년 11월까지 말단비대증으로 치료 받고 수술을 시행 받은 27명의 환자를 대상으로 하였다. 말단비대증으로 진단 받고 수술적 치료만을 받은 8예, 수술적 치료 후 부가적으로 약물치료를 시행한 19예를 대상으로 후향적으로 조사하였다. 약물치료를 시행 받은 19명 중 14명은 서방형 옥트레오타이드로, 5명은 란레오타이드 오토젤로 치료 받았다. 이들에서 성장호르몬과 인슐린양 성장인자-I을 측정하였다.

결과: 성장호르몬은 수술적 치료만 받은 군에서 부가적인 치료를 받은 군에 비해 수술 전과 후 모두 낮았으나 인슐린양 성장인자-I은 차이가 없었다. 수술적 치료 후 약물치료를 받은 19명의 환자에서 치료 전 성장호르몬은 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤로 치료 받은 군에서 24.2 $\mu\text{g/L}$ 와 22.8 $\mu\text{g/L}$ 였고($P = 0.711$), 36개월 동안 치료 후 성장호르몬은 각각 4.1 $\mu\text{g/L}$ 와 2.5 $\mu\text{g/L}$ 였다($P = 0.794$). 성장호르몬이 2.5 $\mu\text{g/L}$ 미만인 환자는 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤을 투여한 군에서 각각 30%, 33.3%였다($P = 0.91$). 인슐린양 성장인자-I이 정상범위로 조절되는 환자는 각각 54.5%, 66.7%였다($P = 0.71$).

결론: 수술 및 방사선 치료 후 완치되지 않은 19명의 한국인 말단비대증 환자에서 서방형 옥트레오타이드와 란레오타이드 오토젤은 치료 효과에 큰 차이가 없었다.

참 고 문 헌

1. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD: Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89:667-674, 2004
2. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK: Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41:95-102, 1994
3. 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
4. Powell JS, Wardlaw SL, Post KD, Freda PU: Outcome of radiotherapy for acromegaly using normalization of insulin-like growth factor I to define cure. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2068-2071, 2000
5. Melmed S: Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 355:2558-2573, 2006
6. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D: Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4465-4473, 2005
7. Chanson P, Borson-Chazot F, Kuhn JM, Blumberg J, Maisonneuve P, Delemer B; Lanreotide Acromegaly Study Group: Control of IGF-I levels with titrated dosing of lanreotide Autogel over 48 weeks in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:299-305, 2008
8. Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, Bianchi A, Fusco A, De Marinis L, Giustina A: Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 20:1837-1844, 2005
9. Rosenow F, Reuter S, Deuss U, Szeliess B, Hilgers RD, Winkelmann W, Heiss WD: Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45:563-569, 1996
10. 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

11. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S: Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 85:526-529, 2000
12. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F: Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2731-2739, 2005
13. Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis E: Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 55:933-940, 2004
14. Barker FG 2nd, Klibanski A, Swearingen B: Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4709-4719, 2003
15. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R: The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol* 152:379-387, 2005
16. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, Bertherat J: Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3779-3785, 2000
17. Brada M, Burchell L, Ashley S, Traish D: The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:693-698, 1999
18. Bush ZM, Vance ML: Management of acromegaly: is there a role for primary medical therapy? *Rev Endocr Metab Disord* 9:83-94, 2008
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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