

말단비대증 환자에서 Octreotide-LAR의 치료 효과

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내분비대사내과

김지연 · 지재환 · 윤찬호 · 정윤재 · 이병완 · 조건영
김상용 · 정재훈 · 민용기 · 이명식 · 이문규 · 김광원

Efficacy of Octreotide LAR in Acromegalic Patients

Ji Youn Kim, Jae Hwan Jee, Chan Ho Yoon, Yun Jae Chung, Byung Wan Lee,
Gun Yong Cho, Sang Young Kim, Jae Hoon Chung, Yong-Ki Min,
Myung-Shik Lee, Moon-Kyu Lee, Kwang-Won Kim,

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

ABSTRACT

Background: Octreotide (OC)-LAR is a long-acting preparation of octreotide which has been effectively used to suppress GH/IGF-1 hypersecretion in acromegalic patients. The clinical response, biochemical outcomes, and safety of OC-LAR were evaluated in 27 active acromegalic patients.

Method: 27 patients with an active disease status (according to the clinical picture, GH >5 µg/L and elevated age-matched IGF-1), and previously treated with bromocriptine after surgery, comprised the study population. OC-LAR was given (20 mg, i.m., every 4 week for 3 injections, then the doses were titrated individually) and the acromegalic symptoms and adverse reactions recorded. The serum levels of GH and IGF-1 were evaluated every 12 week. The acromegalic symptoms including headache, fatigue and arthralgia, improved in all patients.

Results: Gastrointestinal side effects were transient and mild. The levels of GH significantly decreased, from 8.9 ± 3.5 to 2.9 ± 2.2 µg/L at 12 weeks ($P < 0.001$, vs. baseline), to 2.9 ± 2.1 µg/L after 24 weeks ($P < 0.001$) and to 2.5 ± 1.3 µg/L at 48 weeks ($P < 0.001$). The levels of IGF-1 significantly decreased, from 753.7 ± 213.6 to 429.7 ± 253.4 µg/L at 12 weeks ($P < 0.001$, vs. at baseline), to 405.7 ± 213.3 µg/L at 24 weeks ($P < 0.001$) and to 348.9 ± 144.7 µg/L at 48 weeks ($P < 0.001$). The safelevel of GH is less than 2.5 µg/L and normal age-matched IGF-1 levels were achieved in 63 and 52% of the patients, respectively.

Conclusion: Octreotide-LAR was well tolerated and effective as an adjuvant treatment in lowering the levels of GH and IGF-1 in active acromegalic patients (J Kor Soc Endocrinol 20:344~352, 2005).

Key Words: Octreotide-LAR (OC-LAR), Acromegaly, Somatostatin analogue

서 론

말단비대증은 뇌하수체 선종에서 성장호르몬이 과다 분비되어, 외모의 변화뿐 아니라 심혈관계, 호흡기계, 내분비

계, 악성종양 등의 심각한 합병증을 초래하게 되며, 사망률이 정상인보다 1.3~1.8배로 증가하는 것으로 알려져 있다 [1,2]. 치료의 일차적인 목적은 성장호르몬의 분비를 감소시켜, 성장호르몬의 과다 분비로 인한 임상 증상을 없애고 사망률을 정상수준으로 낮추는 것이다[3,4].

접수일자: 2005년 2월 3일

통과일자: 2005년 6월 3일

책임저자: 김광원, 성균관의과대학내과학교실, 삼성서울병원내분비-대사내과

치료 방법에는 수술적 제거, 방사선 치료, 약물치료가 있으며[5], 대부분의 환자에서 일차적인 치료 방법은 종양의 수술적 제거이다[6,7]. 말단비대증의 완치를 기저 성장호르몬 농도가 2.5 µg/L 미만, 연령과 성별에 따른 정상 IGF-1 (insulin-like growth factor-1) 농도와 경구당부하검사 후의 최저 성장호르몬 농도가 1 µg/L으로 정의하여, 연구마다 차이는 있지만, 미세종양의 80~90%, 거대종양의 30~50%의 완치를 가져오는 것으로 보고되고 있다[8,9]. 방사선 치료는 성장호르몬과 IGF-1을 정상으로 억제하는데 5-10년의 시간이 걸리기 때문에 주로 수술적으로 종양이 완전하게 제거되지 못한 경우에 이차적인 치료 방법으로 쓰이고 있다[10]. 약물 치료는 수술 또는 방사선 치료를 할 수 없거나, 수술 및 방사선 치료 후에 실패한 환자에서 유용하게 쓰이고 있으며, 상용되고 있는 약물로는 도파민 작용제(dopamine agonist), 소마토스타틴 유사체(somatostatin analogue)와 성장호르몬 수용체 길항제(GH receptor antagonist)가 있다. 도파민 작용제인 브로모크립틴은 경구제제라는 장점은 있지만 효과는 크지 않아 고용량으로도 IGF-1 농도를 정상으로 낮추지는 못한다[11,12]. 소마토스타틴 유사체는 말단비대증의 이차적인 치료뿐 아니라, 일부 환자에서 일차적인 치료로 종양 크기의 감소와 함께 성장호르몬과 IGF-1의 분비 억제에 효과적인 것으로 보고되고 있다[13~15]. 서방형 옥트레오타이드(Octreotide Long-Acting-Repeatable, 이후 OC-LAR)는 종전에 하루에 2~3회 반복적인 피하주사를 필요로 했던 옥트레오타이드의 서방형 제제로 4주에 한번 투여로 여러 연구에서 옥트레오타이드와 비슷한 치료 성적을 보이고 있다[16].

아직까지 국내에서는 OC-LAR를 말단비대증 환자에서의 치료에 사용한 성적이 보고된 바 없어, 한국인 말단비대증 환자에서의 성장호르몬과 IGF-1에 대한 효과와 안전성에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

삼성 서울병원에서 말단비대증으로 진단 받고, 수술과 방사선 치료 후에 완치되지 않은 것으로 진단되어, 브로모크립틴으로 치료를 지속한 후에도 임상 증상과 함께 기저 성장호르몬 수치가 5 µg/L 이상으로 조절이 되지 않는 상태이고 정상 이상의 IGF-1치를 보이는 27명의 활동성 환자(active disease status)를 대상으로 전향적으로 조사하였다. 대상환자 중에 소마토스타틴 억제 검사에서 반응이 없는 환자 및 임신을 원하거나, 과거에 담석증으로 진단 받은 환자, 최근 3개월 내에 뇌하수체 종양수술을 받거나, 1년 내에 방사선 치료를 받았던 환자는 제외하였다.

2. 방법

1) 말단 비대증의 진단

야간 금식 후 75g 경구당부하검사를 실시하여 0, 30, 60, 90, 120분 혈청 성장호르몬 농도 중 최저치가 1 µg/L 미만으로 억제되지 않는 경우로 정의하였다.

2) 소마토스타틴 억제 검사

검사 전날부터 8시간 이상 금식 후 검사 시작 30분 전부터 양와위로 안정을 시킨 후 기저 성장호르몬 수치를 측정 한 후, 소마토스타틴 100 µg을 일시에 피하 주사한 후 1, 3, 5시간 후에 각각 성장 호르몬 농도를 측정한다.

주사 후의 성장호르몬 혈청 농도 중 최저치가 기저치의 50% 이상 감소한 경우를 양성으로 하였다.

3) OC-LAR의 치료효과

OC-LAR (Novartis Pharmaceuticals)의 초기용량은 20 mg으로 하였고, 4주마다 1회씩, 12주 동안 근육 주사하였다. 이후 12주마다 성장호르몬과 IGF-1을 측정하여, 환자의 성장호르몬 농도에 따라 5 µg/L 이상이면 30 mg으로 증량하고, 1 µg/L 미만인 경우는 10mg으로 감량하였다. 27명의 대상 환자가 모두 24주까지 진행되었고, 그 중 14명은 48주까지 진행되었다.

4) 혈액 검사 및 복부 초음파

치료시작 전과 매 4주 방문할 때 문진을 통해 임상증상의 호전 여부 및 일반 혈액검사, 혈중 전해질 검사, 공복혈당, 간기능, 신기능을 검사하였고, 당뇨병으로 치료하고 있는 환자에서는 당화혈색소를 추가로 검사하였다. 복부 초음파는 치료 시작 전, 24주, 48주에 검사하였다.

5) 호르몬 측정

혈청 성장 호르몬은 상품화 된 키트(Daiichi, Japan)를 이용하여 면역방사계측 측정법(immunoradiometric assay, IRMA)으로 측정하였으며, 변이계수는 intra-assay 1.4% 이하, inter-assay 1.3% 이하, 측정 민감도는 0.1 µg/L이었다. IGF-1는 mouse 단일클론성 항체를 이용한 면역방사계측 측정법(Immunotech, Marseille Cedex, France)으로 측정하였다. 변이계수는 intra-assay 6.3% 이하, inter-assay 6.8% 이하, 측정 민감도는 2 µg/L이며, 정상범위는 연령에 따라 다음과 같았다: 21~30세, 232~385 µg/L; 31~40세, 177~382 µg/L; 41~50세, 124~310 µg/L; 51~60세, 71~263 µg/L. OC-LAR에 대한 성장호르몬과 IGF-1농도의 치료 반응(%)은 다음과 같이 계산하였다: (기저농도 - 치료후 농도) / 기저농도 × 100.

6) 통계 분석

모든 결과는 평균±표준편차로 표시하였으며, 성장호르몬과 IGF-1의 시간에 따른 반응은 mixed model을 이용하여 검증하였다. 성장호르몬과 IGF-1의 치료 반응 사이의 상호 연관성은 Spearman's correlation analysis with Bonferroni's correction으로 검증하였다. 치료반응이 좋은 군과 나쁜 군 간의 비교는 Kruskal-Wallis test로 검증하였으며, 치료 효과에 영향을 주는 요인을 알아보기 위해 다변량 회귀 분석을 시행하였다. *P* 값이 0.05미만을 통계적으로 유의하다고 보았다.

결 과

총 27명의 말단비대증 환자 중 남자 13명, 여자 14명이었고, 평균연령은 42세 (22~66세)이었다 (Table 1). 과거력

Table 1. The Baseline Characteristics of the Patients

Age (years)	42 (22~66)
Sex (M:F, n)	13 : 14
Diabetes mellitus (%)	3 (11)
Hypertension (%)	5 (19)
Previous tumor size (%)	
microadenoma	3 (11)
macroadenoma	24 (89)
Previous treatment (%)	
surgery only	20 (74)
surgery + radiotherapy	7 (26)
Baseline GH (μg/L)	8.9 ± 3.5
Baseline IGF-1 (μg/L)	753.7 ± 213.6

Values are the mean ± SD

상 당뇨병과 고혈압으로 치료중인 환자는 각각 3명, 5명이었다. 뇌하수체 기능 저하증으로 levothyroxine과 prednisolone을 복용하는 환자는 3명이었으며, 치료기간 동안 약의 용량은 유지하도록 하였다. 과거 진단 당시 뇌하수체 종양의 크기가 1cm 미만의 미세종양인 경우는 3명 (11%)이었고, 나머지 (89%)는 거대종양이었다. 치료방법에 있어서 수술적 치료만 받은 환자는 20명 (74%), 수술 후 방사선 치료를 병합한 환자는 7명 (26%)이었으며 그 중 1명은 GKS (gamma knife radiosurgery)를 시행 받았다. 2회 이상 수술적 치료를 받았던 환자는 3명 (11%)이었다. 모든 환자에서 소마토스타틴 억제검사상 양성반응을 보였고, IGF-1 농도가 정상 이상이었다. OC-LAR 치료 시작 시 기저 성장호르몬 농도는 $8.9 \pm 3.5 \mu\text{g/L}$, IGF-1 농도는 $753.7 \pm 213.6 \mu\text{g/L}$ 이었다. 27명의 대상 환자가 모두 24주까지 진행되었고, 그 중 14명은 48주까지 진행되었다. 계속적으로 OC-LAR를 20 mg로 용량을 유지했던 환자는 16명, 10 mg로 감량했던 환자는 8명, 30 mg로 증량했던 환자는 3명이었다.

1. 임상 양상의 변화

치료 4주 후부터 두통 및 피로감, 코골이의 자각 증상이 빠르게 호전되었고, 12주부터는 관절통 및 좌골통의 호전을 보였다. 24주부터는 대부분의 환자가 치료 전에 호소하던 증상의 개선이 보였다.

2. 성장호르몬과 IGF-1의 반응

성장호르몬 농도는 치료시작 12주 후에 유의한 감소를 보였고, 성장호르몬 농도는 치료 전 $8.9 \pm 3.5 \mu\text{g/L}$ 에서 12주 후에 $2.9 \pm 2.2 \mu\text{g/L}$ ($P = 0.001$, vs. baseline, $n = 27$)로 감소하였고, 24주 후에는 $2.9 \pm 2.1 \mu\text{g/L}$ ($P = 0.001$, vs. baseline, $n = 27$), 36주에는 $2.7 \pm 2.1 \mu\text{g/L}$ ($P = 0.001$, vs.

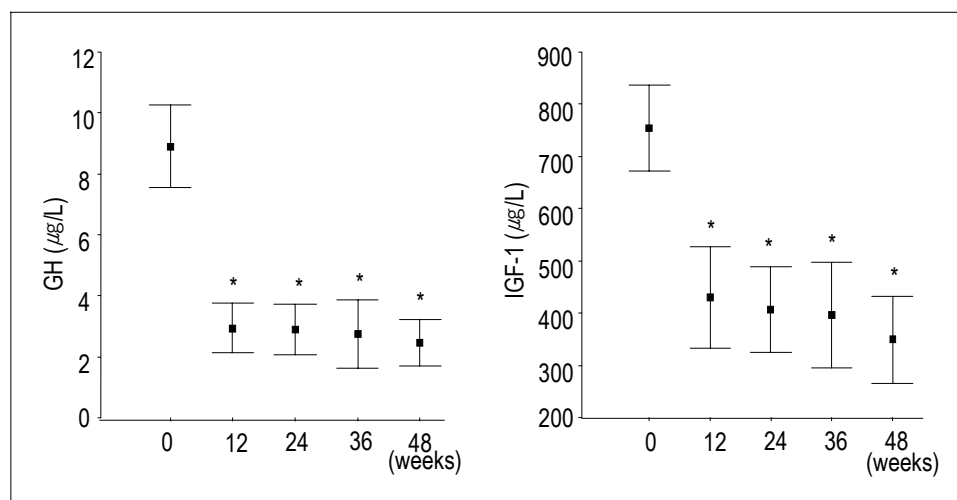


Fig. 1. GH (a) and IGF-1 (b) levels (mean ± SD) during treatment. GH and IGF-1 levels decreased significantly at 12 weeks and progressively suppressed. * $P < 0.01$ vs. basal level

Table 2. Overall Outcome of OC-LAR on GH and IGF-1

	12 wks (n=27)	24wks (n=27)	48 wks (n=14)	latest visit
GH <1 µg/L	3 (11%)	4 (15%)	3 (21%)	4 (15%)
GH <2.5 µg/L	16 (59%)	15 (56%)	8 (57%)	17 (63%)
Normal IGF-1	13 (48%)	13 (48%)	7 (50%)	14 (52%)
GH <2.5 µg/L / normal IGF-1	11 (41%)	10 (37%)	5 (36%)	11 (41%)

Table 3. The Characteristics of Two Groups in Response to OC-LAR

	Good-response (n=11)	Poor-response (n=16)	P value
Age (years)	41.5 ± 8.9	42.6 ± 12.4	0.747
Baseline GH (µg/L)	8.5 ± 4.0	9.2 ± 3.2	0.3
Baseline IGF-1 (µg/L)	667.7 ± 192.7	812.9 ± 212.9	0.093
Suppression of GH at 12 weeks (%)	80.4 ± 12.8	54.6 ± 23.8	0.003
Suppression of IGF-1 at 12 weeks (%)	64.6 ± 17.3	25.1 ± 19.0	0.001
Tumor size (cm)	2.1 ± 0.3	2.1 ± 0.9	0.751

Values are the mean ± SD. The good response defined as GH <2.5 µg/L and normal age-matched IGF-1 levels at the latest visit after treatment with OC-LAR. Suppression (%) was calculated with equation as follows: (basal level - level at 12 weeks) / basal level × 100

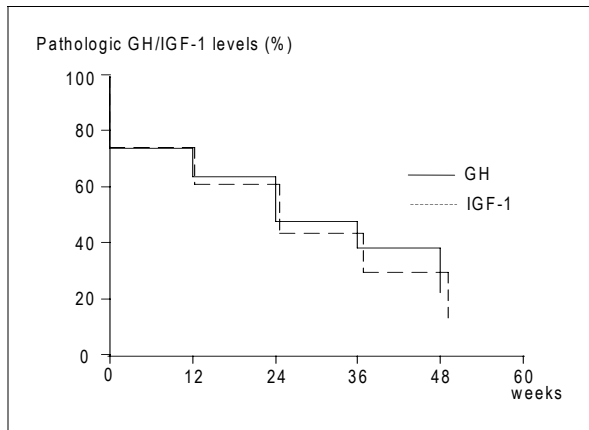


Fig. 2. Kaplan-Meier analysis for achievement of safe GH levels and IGF-1 normalization. The rate of safe GH (<2.5 µg/L) and IGF-1 normalization were 78% and 88% at 48 weeks

baseline, n = 14), 48주에는 2.5 ± 1.3 µg/L ($P = 0.001$, vs. baseline, n = 14)로 감소되었다 (Fig. 1-a). IGF-1 농도는 치료 시작 12주 후에 유의한 감소를 보였고 48주까지 계속적으로 감소되는 소견을 보였다. IGF-1 농도는 치료 전 753.7 ± 213.6 µg/L에서 12주 후에 429.7 ± 253.4 µg/L ($P = 0.001$, vs. baseline)로 감소하였고, 24주 후에는 405.7 ± 213.3 µg/L ($P = 0.001$, vs. baseline), 36주에는 396 ± 189.0 µg/L ($P = 0.001$, vs. baseline), 48주에는 348.9 ± 144.7 µg/L ($P = 0.001$, vs. baseline)로 감소되었다 (Fig. 1-b).

성장호르몬 농도가 2.5 µg/L미만으로 감소된 환자는 12

주, 24주, 48주 후에 59% (17/27), 56% (16/27), 57% (8/14)이었다. 모든 환자들이 마지막으로 검사했던 시점을 기준으로 해서는 56% (15/27)에서 성장호르몬이 2.5 µg/L로 감소되었다. IGF-1은 12주, 24주, 48주 후에 48% (13/27), 48% (13/27), 50% (7/14)에서 정상수준으로 감소되었다. 모든 환자들이 마지막으로 검사했던 시점에서 52% (14/27)에서 정상 수준으로 IGF-1이 감소되었다. 성장호르몬 농도가 2.5 µg/L미만이고, 정상 IGF-1 농도로 조절이 충분했던 환자는 마지막으로 검사했던 시점에서 41% (11/27)이었다. 성장호르몬 농도가 1 µg/L 미만으로 생화학적 관해를 보였던 환자는 마지막 검사했던 시점을 기준으로 15% (4/27)였다 (Table 2). 성장호르몬 농도가 2.5 µg/L미만이고, 정상 IGF-1 농도로 치료반응이 좋았던 환자군과 치료에 반응이 좋지 않았던 군 간에 연령, 기저 GH/IGF-1 농도 및 진단 시의 종양의 크기 간에 유의한 차이는 없었지만, 치료 시작 후 첫 12주의 GH 반응 (80.4 ± 12.8 vs. $54.6 \pm 23.8\%$, $P = 0.003$)과 IGF-1의 반응 (64.6 ± 17.3 vs. $25.1 \pm 19.0\%$, $P = 0.003$)은 유의한 차이를 보였다 (Table 3). Kaplan-Meier 생존 분석을 통해 치료 48주 후에 성장호르몬이 2.5 µg/L미만인 안정되는 환자와 정상 IGF-1 농도를 보이는 환자는 78%, 88%로 예측할 수 있었다 (Fig. 2). 각각의 환자에서 마지막 검사시점을 기준으로 성장호르몬과 IGF-1의 변화는 Fig. 3과 같다. 치료 시작 후 성장호르몬의 반응과 IGF-1의 반응 사이에는 유의한 상관 관계가 있었다 ($r = 0.402$, $P < 0.001$) (Fig. 4). 그러나 6명의 환자에서는 성장호르몬은 2.5 µg/L 미만으로 안정하게 조절되었음에도 불구하고

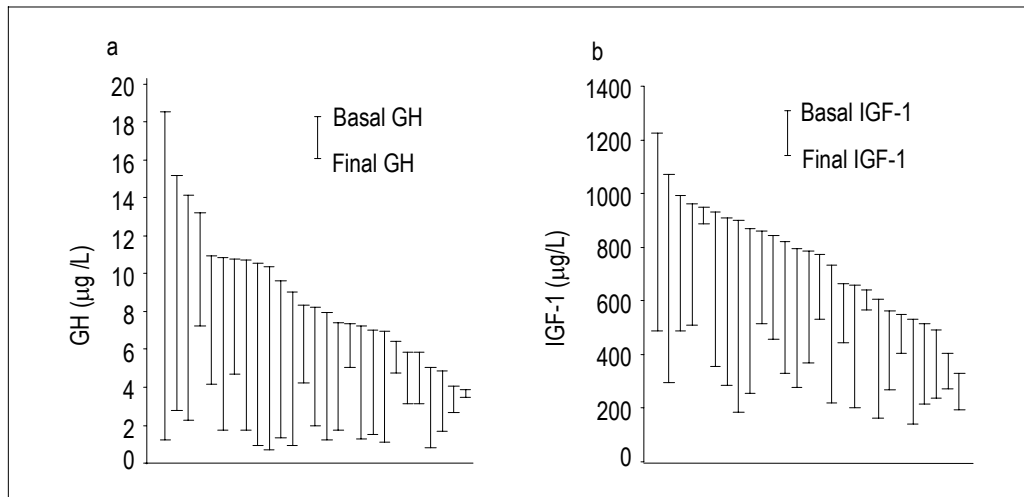


Fig. 3. Individual GH level (a) and IGF-1 levels (b) at basal (upper line) and final (lower line) on OC-LAR

Table 4. The Multivariate Regression with Good Response on OC-LAR

	Regression coefficient β	P value
Age	0.016	0.87
Basal GH	-0.401	0.123
Basal IGF-1	-0.104	0.169
Suppression of GH at 12 weeks	0.408	0.274
Suppression of IGF-1 at 12 weeks	0.555	0.003

The good response defined as GH <2.5 µg/L and normal age-matched IGF-1 levels at the latest visit after treatment with OC-LAR.

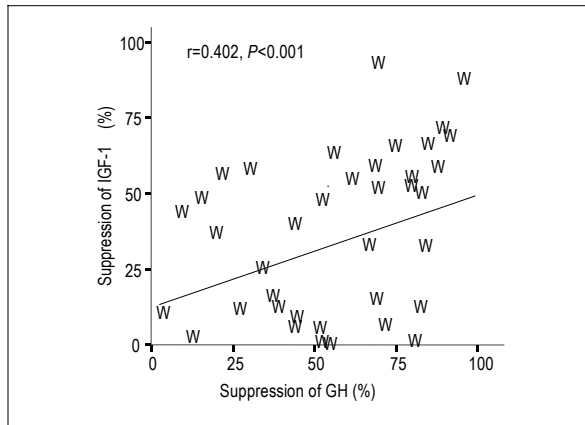


Fig. 4. Correlation between the responses of GH and IGF-1 on OC-LAR. There is positive correlation between the suppression (%) of GH and IFG-1 during treatment ($r=0.402$, $P<0.001$)

하고, IGF-1의 농도는 정상 이상이었고, 3명의 환자에서는 정상 IGF-1의 농도에도 불구하고 성장호르몬 수치가 2.5 µg/L미만으로 조절되지 않아, 성장호르몬과 IGF-1의 치료반응이 일치하지 않는 결과를 보였다. 다변량 선형 회귀분석상 성장호르몬 농도가 2.5 µg/L 미만이고, 정상 수준의

IGF-1 농도를 치료 효과가 좋은 것으로 정의하였을 때, 48 주 후의 OC-LAR의 치료반응에 영향을 미치는 요인은 치료 시작 시 성장호르몬이나 IGF-1 치와 상관없이 치료 시작 첫 3개월 후의 IGF-1의 치료반응 정도가 독립적으로 OC-LAR의 치료 효과에 영향을 주었다($R^2 = 0.308$, $P = 0.003$) (Table 4).

3. 혈액검사, 전해질, 간기능 검사 및 혈당의 변화

48주간 치료하는 동안 혈중 전해질, 신장, 간 기능의 이상 소견은 보이지 않았으며, 당뇨병으로 치료 받고 있던 3명의 환자 중 2명은 치료 후 혈당 강하제를 중단하게 되었고, 나머지 한 환자에서는 당화혈색소가 11.2%에서 8.9%로 호전되었다.

4. 부작용

똥은 변을 포함한 설사 및, 복통, 복부 팽만감 등의 소화기계 증상은 첫 번째 OC-LAR 주사 후 67% (18/27) 환자에서 1-3일 내에 발생한 후 환자에 따라 그 심한 정도의 차이는 보였지만 증상 발현 후 수일 내에 소실되었고, 치료 횟수가 반복될수록 그 정도는 약해졌으며, 24주부터는 모든 환자에서 위장관계 증상을 호소하지 않았다. 7% (2/27)환자에

서 원인 모를 탈모증을 호소하였고, 복부 초음파상에서 한 환자에서 증상없이 0.8 cm의 담낭폴립이 생겼지만, 약물을 중단하지 않고 추적 관찰 중이다.

고 찰

말단비대증은 지속적인 성장호르몬의 과다 분비로 초래되는 질환으로 치료의 목표는 성장호르몬의 분비와 기능을 성별과 연령에 맞는 정상수준으로 되돌리는 것이다[7]. 일차적인 치료는 수술적 요법으로 성장호르몬을 분비하는 뇌하수체 종양을 제거하여 완치를 가져오는 것으로, 수술적 치료는 종양의 크기 및 주위 조직으로의 침범 정도, 수술 전 성장호르몬 수치, 뛰어난 기술과 경험이 풍부한 신경외과 의사에 따라 수술 성적에 영향을 주게 된다[8,9]. 수술 후 경구 당부하 후 최저 성장호르몬의 농도가 1 µg/L 미만이고, IGF-1 농도가 정상 수준이었을 때를 완치라고 정의하였을 때, 미세종양은 80%, 거대종양은 50%에서 완치를 가져오며, 전체적으로 60% 정도의 완치를 보인다[17]. 우리나라에서는 김 등이 1998년에 수술 후 성장호르몬의 수치가 2.5 µg/L 미만인 경우를 22.1%로 낮게 보고하였다. 많은 환자에서 수술적 치료로 완치를 가져오지 못하고, 완치 후에도 15% 이상에서는 다시 재발하는 경우, 방사선 치료나 약물 치료로 성장호르몬의 농도와 그 기능을 대신하는 IGF-1의 농도를 정상으로 조절해서 여러 조직에 성장호르몬의 과노출로 인한 합병증을 막아야 한다. 방사선 치료는 성장호르몬의 수치를 감소시키는 반응이 느리고, IGF-1을 억제하는 효과는 적어 대부분의 환자에서 성장호르몬 농도가 5 µg/L 미만으로 감소되는데 10년 이상의 시간이 걸리며[18], 최근에는 GKS (gamma knife radiosurgery)가 일회의 시술로 부작용이 적은 것으로 알려졌지만, 말단비대증 환자에서 4년간 추적한 성적은 성장호르몬 농도를 2.5 µg/L 미만으로 억제한 경우는 37%, 정상 수준의 IGF-1 농도는 23%, 치료 전보다 종양크기를 25%이하로 감소시키는 경우는 79%였다[19].

1900년 중반부터 서방형 소마토스타틴 유사체가 수술이나 방사선 치료 후의 보조적인 치료에 이용되고 있고, 최근에는 일차적인 치료로도 고려되고 있다[20,21]. 효과적인 반감기가 1~3분인 소마토스타틴 대신 옥트레오타이드는 그 반감기가 80~100분으로 작용시간이 긴 합성 소마토스타틴 유사체이지만 하루에 3회 피하 주사해야 하는 제약점이 있었다. OC-LAR는 서방형 소마토스타틴 유사체 중의 하나로 옥트레오타이드가 체내에서 효소에 의해 파괴되는 것을 방지할 수 있도록 중합체 (Polymer, Poly-DL-Lactide-coglycolide)의 막으로 둘러싸인 미세입자 (microsphere)로 만들어서 지속적으로 혈중으로 방출되도록 하였다[22,23]. OC-LAR는 근육 주사 직후에 옥트레오타이드가 미세입자의 표

면에서 급속히 방출되어 2~3시간 내에 빠르게 혈중 농도가 올라갔다가 떨어져서 일주일간은 낮게 유지되다가 7~14일 사이에 그 농도가 증가되어 28~35일 동안 지속적으로 높은 농도를 유지하게 된다..

Cozzi 등이 4년간 OC-LAR를 말단비대증 환자에서 치료한 결과 72%에서 성장호르몬이 2.5 µg/L 미만으로 안정되었고, 27%에서 1 µg/L 미만으로, 75% 환자에서 IGF-1이 정상수준으로 치료되었다[24]. 본 연구에서도 63%의 환자에서 성장호르몬이 2.5 µg/L 미만으로 유지되었고, 1 µg/L 미만의 생화학적 관해와 정상수준의 IGF-1은 15%, 53%로 낮았지만, OC-LAR가 시간에 따라 계속적으로 성장호르몬과 IGF-1에 대한 효과가 지속적으로 보이는 이전의 연구 결과를 볼 때 치료기간이 다른 연구에 비해서 짧았기 때문으로 생각된다. 아직까지 OC-LAR를 말단비대증 환자의 치료에 있어 일차적으로 사용하는 것에 대한 연구가 많지 않다. Bevan JS 등이 OC-LAR를 일차적으로 사용하여 큰 부작용 없이 79%의 환자에서 2 µg/L 미만의 성장호르몬으로 조절되고, 53%의 환자에서 정상수준의 IGF-1으로 조절되면서 수술적 치료와 비슷한 성적을 보였으며, 73% 환자에서 치료 전보다 30% 이상의 종양의 크기가 감소되는 효과를 보고하였다[14]. 특히 치료전의 성장호르몬의 농도가 20 µg/L 미만이었던 경우에 그 효과가 큰 것으로 보고하여, 소마토스타틴 유사체가 말단비대증 환자의 일차적인 치료로서의 안전성과 유용성이 제시되고 있다[24].

옥트레오타이드는 말단비대증 환자의 증상 중 오피오이드 수용체 (opioid receptor)를 매개로 하여 두통을 호전시키는 효과가 뛰어난 것으로 보고되었고[25], 그 외에도 관절통이나 수면 무호흡 (sleep apnea) 등의 자각 증상이 호전되거나 소실되는 효과는 성장호르몬이나 IGF-1에 대한 억제 효과보다 빠르고 현저한 것으로 알려져 있다. 또한 성장호르몬과 프롤락틴을 동시에 분비하는 뇌하수체 종양인 경우에는 프롤락틴에 대한 억제 효과까지 보인다[26]. 특히 연령이 높을수록 옥트레오타이드에 좀 더 반응이 좋은 것으로 보고되었다[27]. 부작용으로는 소마토스타틴이 위 장관에서의 억제 효과로 인해 오심, 복통, 설사 등이 흔히 처음 주사한 직후부터 발생하여 특별한 치료 없이 10~14일 내에 좋아지는 것으로 알려져 있고, 이것은 위 장관에서 소마토스타틴에 빠르게 적응하는 것으로 설명되고 있다[28]. 당대사에 대한 영향은 단기적으로는 인슐린의 분비를 억제하여 고혈당의 위험이 있지만, 장기적으로 투여 시에는 위 장관에서 탄수화물의 흡수를 느리게 하고, 성장호르몬과 글루카곤의 분비가 억제되어 고혈당의 위험을 줄이게 된다. 본 연구에서도 2명의 환자에서는 혈당 강하제를 복용하지 않게 되었고, 한 명의 환자에서는 당화혈색소가 호전되었다. 또한, 담낭의 수축운동을 억제하여 담석의 발생이 20~30% 환자에서 발생했던 것으로 연구자에 따라 차이 있게 빈도를 보고하고 있

고[28,29], 식사나 지역적인 요인에 의해 그 발생 빈도가 영향을 받았다[30]. 최근에는 담석이 발생하더라도 대부분에서 1년 이상 치료한 경우이고 증상이 없기 때문에 담석의 여부를 확인하기 위해 규칙적으로 복부 초음파 검사를 권하고 있지 않다[2,12]. 본 연구에서도 담석은 24-48주간의 치료기간 동안 발생하지 않았고, 1예에서 담낭폴립이 생겼지만, 약제와의 연관성은 뚜렷하지 않았다.

국외에서의 여러 비교 연구에서 서방형 소마토스타틴 유사체인 OC-LAR와 Lanreotide (Ipsen Biotech)가 비슷한 효과를 보이는 것으로 보고되었[31], 우리나라에서는 김 등이 서방형 란레오티이드의 3개월간 단기간 치료 후 심각한 부작용 없이 80%에서 성장호르몬 치가 기저치의 50%이하로 감소되고, 40%에서 IGF-1치를 정상 수준으로 억제되는 것을 보고하였다[32]. 최근 성장호르몬 수용체 길항제인 Pegvisomant가 1년간 치료 후에 90%의 환자에서 IGF-1의 농도를 정상수준으로 낮추는 뛰어난 치료 성적을 보여 관심을 받고 있지만[33], 국내에서는 아직 경험이 없다. 그러나 Pegvisomant는 하루에 한 번씩 피하주사를 해야 하고, 뇌하수체 종양에 대한 직접적인 효과가 없기 때문에, 아직까지는 수술 및 방사선 치료와 소마토스타틴 유사체에 반응하지 않은 말단비대증 환자에서의 하나의 유용한 치료 방법으로, 장기적인 치료성과 안정성에 대한 연구들은 진행되고 있다. 소마토스타틴과 브로모크립틴의 복합 약물요법에 대해서는 논란의 여지가 있지만, 본 연구에서 OC-LAR를 48주 투여 후에도 성장호르몬 농도가 $5 \mu\text{g/L}$ 이상이고, 정상 이상의 IGF-1을 보이는 2명의 환자에서는 경제적인 측면을 고려해서, OC-LAR의 용량을 증량하지 않고 브로모크립틴을 추가로 복용하도록 하여 성장호르몬과 IGF-1의 농도가 꾸준히 감소되는 효과를 보여 추적 관찰 중이다[34].

완치가 되지 않은 환자에서의 장기적인 치료의 목표인 정상인과의 비슷하게 사망률을 낮출 수 있는 안전한 성장호르몬의 혈중 농도와 정상 IGF-1 농도에 대해서는 아직 의견이 분분하다[4,35,36]. 2000년 consensus에 따르면 성장호르몬을 $2.5 \mu\text{g/L}$ 미만으로 유지하고, IGF-1을 정상수준으로 유지하는 것을 권고하였었지만[7], 최근에는 성장호르몬을 $2.0 \mu\text{g/L}$ 미만으로 유지하고 IGF-1을 정상수준으로 유지하며, 두 수치가 일치하지 않은 경우에 경구 당부하 검사를 통해 억제된 최저 성장호르몬 수치가 $1 \mu\text{g/L}$ 미만일 것을 권고하고 있다[2]. 또한 Freda 등은 치료 후의 추적 검사뿐 아니라 말단비대증의 진단에 있어서 혈중 IGF-1의 증가가 민감하고 특이한 검사라고 하였으며, 치료 후의 질병의 상태를 평가할 때 정상수준의 IGF-1이 생화학적인 조절을 반영하는 필수 지표임을 제시하였다[36]. 정상 IGF-1를 가진 환자에서 경구 당부하 검사로 억제되는 최저 성장 호르몬 수치가 $1 \mu\text{g/L}$ 이상인 경우는 재발의 위험이 증가되는 것을 알 수 있었다. 본 연구에서와 마찬가지로 여러 연구에서

20%의 환자에서는 성장호르몬 농도가 잘 조절된다고 IGF-1의 수치가 정상 이상이거나, 그 반대로 두 호르몬의 수치가 일치하지 않는 결과를 보여[24,37], 이것은 IGF-1이 성장호르몬의 농도뿐 아니라 분비되는 양상에 따라서 영향을 받게 되고, 인슐린이나, IGFBP-1 등의 다른 요인들에 의해서도 영향을 받기 때문으로 설명되고 있다.

말단비대증 환자의 장기적인 치료에 있어서의 경제적인 측면이 고려되는 만큼 약제에 대한 반응을 예측할 수 있는 기준이 필요하다. 과거의 연구에서 치료 전 소마토스타틴 억제 검사를 시행하여 $100 \mu\text{g}$ 에 대한 반응이 클수록, 장기간의 치료효과와 우수하다고 보고하였다. 또한 치료 전 성장호르몬의 수치가 낮을수록, 연령이 높을수록 반응이 뛰어났다. 김 등이 한국인 말단비대증 환자에서 gsp 종양유전자가 양성인 환자에서 소마토스타틴 유사체인 Lanreotide의 단기적 치료 반응이 좋았다[32]. 본 연구에서는 치료에 반응이 좋았던 군에서 반응하지 않은 군보다 치료 12주 후에 성장호르몬과 IGF-1의 치료반응(%)의 유의한 차이를 보여, 3회의 주사 후에 치료반응이 좋을수록 장기적인 치료에 좋은 효과를 보였다. 또한 48주 후의 치료반응을 예견할 만한 수 치료 12주째의 IGF-1의 반응 정도가 연관되어 있음을 알 수 있었다. Cozzi 등도 치료시작 후 3개월의 성장호르몬의 농도($5 \mu\text{g/L}$)와 6개월의 IGF-1의 농도($550 \mu\text{g/L}$)가 장기적 치료 시의 효과를 예견할 수 있었다[14].

결론적으로 수술 및 방사선 치료 후 완치되지 않은 27명의 말단비대증 환자에서의 서방형 옥트레오티이드의 치료 효과는 12주째부터 빠르게 나타났고, 심각한 부작용은 없었다. 대부분의 환자에서의 임상증상의 호전과 함께 24주-48주 후에 63% 환자에서 성장호르몬이 $2.5 \mu\text{g/L}$ 미만으로, 52% 환자에서 IGF-1이 정상수준으로 감소되었다. 활동성의 말단비대증 환자(active acromegaly)에서 임상증상으로 인한 고통을 줄이고, 장기적으로 사망률을 낮추기 위해 보다 적극적인 치료가 필요하며, 한국인 말단비대증 환자에서의 서방형 소마토스타틴의 장기적인 치료 효과 및 부작용, 치료반응에 대한 예측인자를 찾기 위한 연구가 더 진행되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 서방형 옥트레오티이드는 소마토스타틴 유사체로 수술과 방사선 치료 후에도 완치되지 않은 말단비대증환자에서 성장호르몬의 분비를 효과적으로 억제한다. 한국인 말단비대증 환자를 대상으로 서방형 옥트레오티이드의 치료 효과 및 안정성에 대해서 알아보려고 하였다.

방법: 수술과 방사선 치료 후에 브로모크립틴을 복용하던 말단비대증 환자로 성장호르몬 농도가 $5 \mu\text{g/L}$ 이상이며 정상 이상의 IGF-1농도를 보이는 27명의 환자를 대상으로

하였다. 서방형 옥트레오타이드를 4주 간격으로 24-48주간 근육 주사하였다. 4주마다 임상증상의 변화와 부작용을 조사하고, 12주마다 성장호르몬과 IGF-1 농도를 측정하였다.

결과: 치료 시작 후 모든 환자에서 빠르게 임상 증상의 개선을 가져 왔으며 혈중 성장호르몬과 IGF-1의 농도가 치료 12주 후에 유의한 감소를 보이면서 치료기간 내내 계속적으로 감소되었다. 성장호르몬 농도는 치료 전 8.9 ± 3.5 $\mu\text{g/L}$ 에서 12주, 24주, 48주에 2.9 ± 2.2 , 2.9 ± 2.1 , 2.5 ± 1.3 $\mu\text{g/L}$ ($P = 0.001$ vs. baseline)로 감소되었고, IGF-1의 농도는 치료 전 753.7 ± 213.6 $\mu\text{g/L}$ 에서 12주, 24주, 48주에 각각 429.7 ± 253.4 , 405.7 ± 213.3 , 348.9 ± 144.7 $\mu\text{g/L}$ ($P = 0.001$ vs. baseline)로 감소되었다. 모든 환자들이 마지막 검사했던 시점을 기준으로 하여 63%에서 성장호르몬 농도가 2.5 $\mu\text{g/L}$ 로 안정되었고, 52%에서 정상 수준의 IGF-1 농도로 억제되었다.

결론: 한국인 말단비대증환자에 서방형 옥트레오타이드는 심각한 부작용 없이 효과적으로 임상증상의 개선 및 혈중 성장호르몬과 IGF-1 농도를 억제하는 효과를 보았고, 장기적인 치료 효과 및 부작용, 치료반응에 대한 예측인자를 찾기 위한 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR: Mortality in acromegaly. *Q J Med* 39:1-16, 1970
2. Growth Hormone Research Society; Pituitary Society: Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: statement from a joint consensus conference of the Growth Hormone Research Society and the Pituitary Society. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3099-3102, 2004
3. Melmed S: Octreotide stimulates insulin-like growth factor binding protein-1: a novel mechanism of drug action on acromegaly. *Semin Oncol* 21:65-69, 1994
4. 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
5. Melmed S: Acromegaly. *N Engl J Med* 322:966-977, 1990
6. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A: Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2646-2652, 1998
7. 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
8. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD: Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg* 89:353-358, 1998
9. Stewart PM, Kane KF, Stewart SE, Lancranjan I, Sheppard MC: Depot long-acting somatostatin analog (Sandostatin-LAR) is an effective treatment for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3267-3272, 1995
10. Van der Lely AJ, de Herder WW, Lamberts SW: The role of radiotherapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3185-3186, 1997
11. Jaffe CA, Barkan AL: Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21:713-735, 1992
12. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, Mahler C, Beckers A: Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 83:374-378, 1998
13. Amato G, Mazziotti G, Rotondi M, Iorio S, Doga M, Sorvillo F, Manganella G, Di Salle F, Giustina A, Carella C: Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56:65-71, 2002
14. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux PM, Hanna F, Harris PE, James RA, McConnell M, Roberts GA, Scanlon MF, Stewart PM, Teasdale E, Turner HE, Wass JA, Wardlaw JM: Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4554-4563, 2002
15. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin V, Lancranjan I, Lombardi G: Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2779-2786, 2001
16. Swearingen B, Barker FG, 2nd, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT: Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly.

- galy. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3419-3426, 1998
17. Gittoes NJ, Sheppard MC, Johnson AP, Stewart PM: *Outcome of surgery for acromegaly--the experience of a dedicated pituitary surgeon. Qjm* 92:741-745, 1999
18. Peacey SR, Shalet SM: *Growth hormone pulsatility in acromegaly following radiotherapy. Pituitary* 2:63-69, 1999
19. Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, Farabola M, Loli P, Beck-Peccoz P, Arosio M: *Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. J Clin Endocrinol Metab* 88:3105-3112, 2003
20. Al-Maskari M, Gebbie J, Kendall-Taylor P: *The effect of a new slow-release, long-acting somatostatin analogue, lanreotide, in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf)* 45:415-421, 1996
21. 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
22. Gillis JC, Noble S, Goa KL: *Octreotide long-acting release (LAR). A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acromegaly. Drugs* 53:681-699, 1997
23. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ: *Octreotide. N Engl J Med* 334:246-254, 1996
24. Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G, Lodrini S, Barausse M, Albizzi M, Dallabonzana D, Pedroncelli AM: *Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? J Clin Endocrinol Metab* 88:3090-3098, 2003
25. Lamberts SW: *The role of somatostatin in the regulation of anterior pituitary hormone secretion and the use of its analogs in the treatment of human pituitary tumors. Endocr Rev* 9:417-436, 1988
26. Lamberts SW, Zweens M, Klijn JG, van Vroonhoven CC, Stefanko SZ, Del Pozo E: *The sensitivity of growth hormone and prolactin secretion to the somatostatin analogue SMS 201-995 in patients with prolactinomas and acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf)* 25:201-212, 1986
27. Van der Lely AJ, Harris AG, Lamberts SW: *The sensitivity of growth hormone secretion to medical treatment in acromegalic patients: influence of age and sex. Clin Endocrinol (Oxf)* 37:181-185, 1992
28. Consensus statement: *Benefits versus risks of medical therapy for acromegaly. Acromegaly Therapy Consensus Development Panel. Am J Med* 97:468-473, 1994
29. Montini M, Gianola D, Pagani MD, Pedroncelli A, Caldara R, Gherardi F, Bonelli M, Lancranjan I, Pagani G: *Cholelithiasis and acromegaly: therapeutic strategies. Clin Endocrinol (Oxf)* 40:401-406, 1994
30. Dowling RH, Hussaini SH, Murphy GM, Besser GM, Wass JA: *Gallstones during octreotide therapy. Metabolism* 41:22-33, 1992
31. Caron P, Morange-Ramos I, Cogne M, Jaquet P: *Three year follow-up of acromegalic patients treated with intramuscular slow-release lanreotide. J Clin Endocrinol Metab* 82:18-22, 1997
32. 김상화, 양인명, 서광식, 임을순, 오승준, 김덕윤, 우정택, 김성운, 김영설, 김선우, 최영길: 한국인 말단비대증 환자에서 SR-Lanreotide의 치료효과. *대한내분비학회지* 14:458-471, 1999
33. Van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, Klibanski A, Herman-Bonert V, Melmed S, Vance ML, Freda PU, Stewart PM, Friend KE, Clemmons DR, Johannsson G, Stavrou S, Cook DM, Phillips LS, Strasburger CJ, Hackett S, Zib KA, Davis RJ, Scarlett JA, Thorner MO: *Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. Lancet* 358:1754-1759, 2001
34. Wagenaar AH, Harris AG, van der Lely AJ, Lamberts SW: *Dynamics of the acute effects of octreotide, bromocriptine and both drugs in combination on growth hormone secretion in acromegaly. Acta Endocrinol (Copenh)* 125:637-642, 1991
35. Freda PU, Post KD, Powell JS, Wardlaw SL: *Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab* 83:3808-3816, 1998
36. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL: *Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. J Clin Endocrinol Metab* 87:3537-3542, 2002