

대장암 경구 항암보조치료제 유에프티(UFT)의 독성에 관한 연구

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 외과학교실 및 ¹내과학교실

김진천 · 김창남 · 김희철 · 유창식
김병식 · 이제한¹ · 김우건¹

= Abstract =

Toxicity Evaluation of Oral Adjuvant Chemotherapeutic Drug UFT in the Colorectal Cancer

Jin Cheon Kim, M.D., Chang Nam Kim, M.D., Hee Cheol Kim, M.D., Chang Sik Yu, M.D.,
Byung Sik Kim, M.D., Je Hwan Lee, M.D.¹ and Woo Gun Kim, M.D.¹

*Department of Surgery and ¹Internal Medicine, University of Ulsan
College of Medicine and Asan Medical Center*

The addition of Uracil to Tegafur of 5-fluorouracil(5-FU) precursor(Tegafur and Uracil in a molar ratio of 1 : 4) is known to enhance the antineoplastic effect of 5-FU. This oral regimen also reduces side-effects attributed to 5-FU catabolism. The toxicity of UFT was evaluated in 61 patients with colorectal cancer who underwent curative surgery. All patients had advanced cancer requiring adjuvant chemotherapy, but their age(over 70 years-old) or general condition precluded intravenous systemic chemotherapy. Oral UFT (400 mg of tegafur, 4 tablet/day) was administered in divided doses every 12 hour for mean duration of 6.2 months(range, 1~13 months). The toxicity mainly disclosed hematological, gastrointestinal and dermatological complications. Leukopenia(20%), anemia (11%), anorexia(11%), nausea and vomiting(10%), abdominal pain(8%) and cutaneous toxicity including erythema or pruritus(7%). However, severity of toxicity seemed to be mild within grade 1 or 2 and most of them revealed self-limiting. They were relieved by symptomatic treatment or several months of rest. The regimen was completely interrupted in 3 patients(4.9%) due to prolonged leukocytopenia or derangement of liver function. There was no mortality from surgery or any drug-related toxicity during study period.

Conclusively, oral UFT can be administered safely on an outpatient basis without lethal toxicity requiring hospitalization. It can be applicable especially in the risk groups need systemic adjuvant chemotherapy after surgery.

Key Words: UFT, Toxicity, Colorectal cancer

책임저자 : 김진천, 서울 송파구 풍납동 388-1, 서울중앙병원 일반외과(우편번호: 138-736) (Tel: 224-3480, Fax: 474-9027,
E-mail: jckim@WWW.amc.seoul.kr)

서 론

대장암의 치료에 40년전 5-fluorouracil(5-FU)이 처음 소개된 이후 fluoropyrimidines제제는 대장암 치료에 현재까지 중요한 역할을 하고 있다. 1980년대 들어 5-FU와 leucovorin 병용시 생존율의 향상을 보인다고 보고된 이후로 현재까지 대장암의 표준보조요법으로 널리 이용되고 있다. 그러나 5-FU의 정맥주사시 많게는 환자의 약 20%에서 WHO toxicity criteria⁶ 기준으로 grade 3~4의 설사, 구내염, 백혈구감소증을 보여⁴ 고령이거나 전신상태가 좋지 않은 환자에서 사용하기 힘든 경우가 많다. 이런 5-FU의 독성으로 인한 부작용을 줄이고자 5-FU의 전구약물인 tegafur의 경구투여에 대해 일본에서 오랜 연구가 진행되었고 이를 바탕으로 경구용 항암제인 UFT(한국오츠카제약, 서울, 한국)가 임상에 사용되고 있다.¹

UFT는 tegafur와 uracil이 1 : 4의 물비(tegafur 100 mg + uracil 224 mg/정)로 배합된 경구용 항암제로 체내에서 tegafur가 5-FU로 전환되고 이는 DNA합성을 억제하고 RNA기능이상을 초래하여 선택적인 항암효과를 나타내는데 uracil은 5-FU의 분해효소를 억제함으로 5-FU의 항암효과를 증가시킨다.¹¹ 본 연구는 최근 사용이 증가되는 UFT의 복용으로 인한 독성을 파악하여 안전한 사용을 위한 기본자료를 얻고자 전향적 분석을 시행하였다.

대상 및 방법

1996년 1월부터 1997년 10월까지 아산재단 서울중앙병원 외과에서 대장암으로 수술후 UFT로 항암요법을 실시한 61명의 환자를 대상으로 하였다. 남자 28예, 여자 33예였고 이들의 평균나이는 62세(17~80세)였다. 수술전 ECOG scale에 의한 환자의 활동도는 ECOG 0-1은 53예, ECOG 2는 8예였다. 원발암의 위치는 직장이 대장보다 많았으며, 원발암의 TNM 병기상 I기인 환자 24예 전

Table 1. Clinicopathological characteristics of primary tumor

Clinicopathological characteristics	No. of patients (%)	
Location	Colon	22(36)
	Rectum	39(64)
TNM Stage*	I	24(39)
	II	22(36)
	III	15(25)
Histological Differentiation	Well-differentiated	13(21)
	Moderately-differentiated	45(74)
	Poorly-differentiated	3(5)

*AJCC cancer staging manual, 1997, American Joint Committee on Cancer, Lippincott, Philadelphia

예의 침윤정도는 근층에 국한되었다. 조직소견상 전예 선암이었고 중등도 분화가 가장 많았다 (Table 1).

대상환자의 선정기준은 대장암으로 근치적 절제술을 받은 환자로 수술전 활동도가 ECOG기준으로 0에서 2이며 70~80세의 고령의 환자 혹은 70세 이하라도 허혈성 심장병, 뇌졸중, 고혈압, 당뇨병, 폐혈증 등의 과거력 또는 동반질환이 있는 환자에서 일반혈액검사상 혈색소 10 g/dl 이상, 백혈구수 4,000/mm³ 이상, 혈소판수 100,000/mm³ 이상, 간기능검사상 SGOT와 SGPT가 정상의 3배 이하, 혈청총 bilirubin이 3.0 mg/dl 이하, 신기능검사상 혈청 creatinine치가 1.5 mg/dl 이하로 정하였다.^{3,10,13} 본 연구는 1964년도 헬싱키선언을 준수하였으며 1997년 본원 임상연구위원회의 윤리심사를 거쳐 개별환자에서 충분한 설명과 동의하에 시행되었다.

투여방법은 수술일로부터 4주 이내(2~6주)에 시작함을 원칙으로 하였고 수술후 합병증이 생긴 경우 이보다 시작시기가 지연되었다. UFT를 1일

2회 2정씩 복용하여 28일동안 계속 복용하는 것을 1주기로 6~12주기동안 치료하였다. 그러나 사용 초기라도 독성이 발생되어 추가 복용이 힘든 경우에는 투약을 중단시켰다.

UFT를 사용시 4~8주 마다 일반혈액검사(혈색소, 백혈구, 혈소판), bilirubin, SGOT/SGPT, alkaline phosphatase를 포함하는 간기능검사, 구내염, 오심 및 구토, 복통, 설사의 위장관증상, 홍반, 소양증의 피부병변, 기면성(lethargy)을 통한 의식상태, 호흡곤란을 주로하는 폐기능 상태에 대한 평가를 시행하여 WHO Toxicity Criteria⁶ 기준으로 독성의 정도를 파악하였다. 이들 환자의 추적기간은 평균 12개월(4~25개월)이었다.

결 과

수술은 저위전방절제술이 가장 많았고, 1996년 5월부터 직장암의 경우 방사면역유도수술(Radioimmunoguided Surgery, RIGS)을 시행했는데 대상 환자 9예에서 ^{99m}Technethium표지 단클론성 항 CEA항체의 F(ab')₂ 분절을 이용하였으며 이들 환자의 TNM stage상 I기 4예, II기 4예, III기 1예였다. 측방골반림프절절제술(Lateral Pelvic Node Dissection: LPND)을 시행한 예는 5예로 이들 환자의 TNM stage는 I기 3예, II기 1예, III기 1예였다(Table 2).

Table 2. Type of operation performed

Type	No. of patients(%)
Right Hemicolectomy	10(16)
Left Hemicolectomy	1(2)
Anterior Resection	11(18)
Low Anterior Resection	28(46)
Abdominoperineal Resection	9(15)
Total Colectomy	2(3)
Radioimmunoguided Surgery (RIGS)	9(15)
Lateral Pelvic Nodes Dissection	5(8)

WHO toxicity criteria⁶에 의한 독성분석상(Table 3) 백혈구감소증, 빈혈은 많았으나 혈소판감소증은 드물게 관찰되었다. 독성의 정도는 grade 1이 대부분이었으며 grade 2는 백혈구감소증 1예만 발견되어 대부분이 경한 독성을 보임을 알 수 있었다. 위장관 부작용의 분석상 bilirubin, SGOT/SGPT, alkaline phosphatase의 간기능검사상 각 검사당 5예에서 독성이 발견되었는데 대부분이 grade 1의 경한 독성을 보였다. 자각적인 위장관 증상은 식욕부진(11%), 오심 및 구토(10%), 복통(8%), 설사(3%), 구내염(2%)의 순으로 많았다. 대부분이 grade 1~2의 독성을 보였으나 grade 3의 1예는 오심 및 구토를 호소했던 환자로 구토가 심해 치료를 요하는 환자였다. 피부독성에서 grade 1의 1예는 홍반이 있었고, grade 2는 전 예에서 소양증이 있었는데 이중 1예는 구진도 동반되었다. 의식상태의 항목에서는 grade 1의 2예 모두가 기면성을 보인 환자였다. 호흡기부작용을

Table 3. Summary of toxicity in accordance with WHO Grade Criteria*

Toxicity	WHO Grade				Total (%) [†]
	1	2	3	4	
Hematological					
Anemia	7	-	-	-	7(11)
Leukocytopenia	11	1	-	-	12(20)
Thrombocytopenia	1	-	-	-	1(2)
Gastrointestinal					
Bilirubin	5	-	-	-	5(8)
SGOT/GPT	4	1	-	-	5(8)
Alkaline Phosphatase	4	-	-	-	4(7)
Oral Mucositis	-	1	-	-	1(2)
Nausea & Vomiting	3	2	1	-	6(10)
Abdominal Pain	3	2	-	-	5(8)
Diarrhea	1	1	-	-	2(3)
Cutaneous	1	3	-	-	4(7)
State of Consciousness	2	-	-	-	2(3)
Pulmonary	-	1	-	-	1(2)

*Miller AB et al, Cancer 42: 207, 1981⁶⁾

[†]percentage of all patients

보인 1예는 운동시 호흡곤란의 증상을 보였고 이외 독성증상으로는 두통, 불면증, 현기증이 각 1예씩 있었다.

수술일에서 UFT의 투약 개시일 사이의 기간은 평균 32일(15~150일)이었고 평균투약주기는 UFT 6.2주기(1~13 주기)였다. 총 61예의 환자 중 독성의 발현으로 투약을 일시 중단한 예는 6예(10%), 완전히 중단한 예는 7예(11%)였다. 일시 중단한 이유는 복통 2예, 식욕부진, 구내염, 설사, 소양증 및 구진 각 1예였고 평균 2개월(1~4개월)간의 투약중단으로 부작용이 없어진 후 UFT치료를 재개할 수 있었다. 완전히 중단한 이유는 오심 및 구토 2예, 백혈구감소증, 백혈구 및 혈소판감소증, SGOT/SGPT의 증가, 복통, 홍반 각 1예였다. 전체 환자의 추적조사중 사망에는 없었다.

고 안

UFT를 구성하는 tegafur와 uracil에 의한 약리작용의 분석상 Hiller등⁵에 의해 처음 합성된 tegafur는 체내에서 주로 간효소 P450에 의해 5-FU로 서서히 전환된다. 5-FU는 동화반응으로 활성대사물인 5-fluorodeoxyuridine-1-phosphate(FdUMP)과 5-fluorouridine-3-phosphate(FUTP)으로 전환되는데 전자는 DNA합성을 억제하고, 후자는 RNA기능 이상을 초래한다. 또한 이화반응으로 2-fluoro- β -alanine, urea, carbon dioxide, ammonia로 분해되는데 이과정은 dihydropyrimidine dehydrogenase에 의해 조절된다. 핵산에서 발견되는 자연 pyrimidine 복합체인 uracil은 5-FU 분해효소인 dihydropyrimidine dehydrogenase를 억제하는데 이러한 과정은 정상조직보다 종양세포에서 우세하게 나타나 종양세포내 5-FU의 농도를 증가시키고 종양세포내 오랜기간 남아있는 반면 동화반응경로에는 영향을 미치지 않아 tegafur의 항암효과를 증가시킨다.^{9,11}

UFT의 경우 5-FU보다 첫째, 경구투여로 뛰어난 생체이용률(bioavailability)을 보이고 둘째, 중

양의 DNA합성에 관여하는 thymidylate synthase에 대한 억제효과가 크고 장시간 작용하며 셋째, 항암효과가 크고 치료지수가 높으며 넷째, 경구용 leucovorin과 병용시 독성은 증가시키지 않으면서 치료효과는 향상시키며⁹ 다섯째, 치료기간중 독성으로 인한 입원율이 2~4%⁷로 보고되는데 반해 정주 항암화학요법시 20~30%²로 보고되며 이외, 경구투약에 대한 유순도(compliance)가 높고,⁴ 경구투여로 처음 독성이 나타났을때 보다 용이하게 교정할 수 있는데 이는 정주요법시 독성이 보통 1주후경 나타나는데 반해 경구요법시 급성독성증상이 나타나면 1~2일 정도 투약중단으로 독성이 소멸후 투약을 재개할 수 있다.⁷ 본 연구에서는 대상군이 고연령 및 고위험군으로써 1내지 3개월의 충분한 투약 휴지기간을 적용하였다.

UFT의 최대내성용량(maximum tolerated dose)에 대한 연구에서 single-dose trial에서는 약 1200 mg 이었고, multiple-dose trial에서는 600 mg/day였으며 이보다 용량이 적을 때는 위장관 및 혈액학적 부작용이 보통 경하고 가역적이어서 400~600 mg의 용량을 하루 2~3회 분복할 것을 권했다.¹¹ 전이성 대장암에서 300 mg/m²/day을 사용한 군을 350 mg/m²/day 사용한 군과 비교했을 때 효용성이 떨어지지 않으면서 독성이 적어 유순도가 높으며, 경구용 UFT/leucovorin과 정주용 5-FU/leucovorin의 사용에 따른 생존율 비교에서 유의한 차이가 없다고 보고했다.^{2,7,8} 본 연구에서는 하루에 400 mg의 용량을 2회 분복하였다.

5-FU의 정맥주사에 의한 항암화학요법에서 심한 백혈구감소증과 구내염이 흔한 부작용이고,² 경구용 항암제인 UFT는 위장관 부작용이 흔한데 식욕부진, 오심 및 구토, 설사, 구내염, 복통이 주로 나타나고 간기능이상과 백혈구감소증, 빈혈, 혈소판감소증의 골수억제 현상은 드문 것으로 보고된다.^{3,11} 본 연구상 위장관 독성은 타보고^{3,11}와 차이가 적었지만 백혈구감소증, 빈혈의 골수억제 현상은 높은 빈도를 보였다. 그러나 독성의 정도는 대부분이 grade 1~2로 타 연구^{3,8,11}보다 경한

것으로 나타났다. UFT에 의한 치료기간중 독성발현으로 일시 치료를 중단했던 6예에서 대부분이 grade 1~2의 독성을 보였는데, 4예는 투약을 중단함으로써 독성이 없어졌고, 나머지 2예 중 1예는 상복부 통증으로 제산제 및 H₂-수용체 길항제의 사용으로 증상이 호전되어 1개월만에 치료를 재개할 수 있었고, 1예는 소양증 및 구진의 발생으로 스테로이드 연고의 도포로 증상 호전되어 3개월만에 치료를 재개할 수 있었으며 투약중단만으로도 대부분의 독성을 해결할 수 있었다. UFT는 5-FU에 의한 정주 항암화학요법이 힘든 환자에서 비교적 독성이 적고, 경구로 복용할 수 있어 정주에 의한 불안감 및 불편감을 피할 수 있었다.

결 론

경구용 항암화학요법 제제인 UFT의 사용으로 인한 부작용은 백혈구감소증, 빈혈의 일반혈액학적 부작용과 식욕부진, 오심 및 구토, 복통의 위장관 독성과 홍반, 소양증의 피부 부작용이 비교적 많았으나 대부분이 grade 1~2의 경한 독성을 보여 외래에서 비교적 안전하게 사용할 수 있었으며 부작용으로 인한 입원 및 정주에 필요한 기구의 비용을 줄일 수 있었다. 독성증상 발현시 일시적 투약중지로써 대부분의 독성을 해결할 수 있으므로 유순도가 높은 약물임을 알 수 있었다. 본 연구는 대장암의 항암보조치료제인 UFT의 안전한 사용에 관한 연구로서 효능에 관해서는 향후 장기간추적에 의한 분석이 요망된다.

REFERENCES

1. Ansfield FJ, Kallas GJ, Singson JP. Phase I-II studies of oral Tegafur(Ftorafur). *J Clin Oncol* 1983; 1: 107.
2. Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 14.
3. Gonzalez-Baron M, Feliu J, de la Gandara I, et al. Efficacy of oral tegafur modulation by uracil and leucovorin in advanced colorectal cancer. A phase II study. *Eur J Cancer* 1995; 31: 2215.
4. Gonzalez-Baron M, Feliu J, Garcia Giron C, et al. UFT modulated with leucovorin in advanced colorectal cancer: Oncopaz experience. *Oncology* 1997; 54: 24.
5. Hiller SA, Juk RA, Lidak MYU. Analogs of pyrimidine nucleosides. *Dokl Akad Nauk SSSR* 1967; 176: 325.
6. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 42: 207.
7. Pazdur R. Phase II study of UFT plus leucovorin in colorectal cancer. *Oncology* 1997; 54: 19.
8. Pazdur R, Lassere Y, Rhodes V, et al. Phase II trial of uracil and tegafur plus oral leucovorin: An effective oral regimen in the treatment of metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2296.
9. Rustum YM. Mechanism-based improvement in the therapeutic selectivity of 5-FU prodrug alone and conditions of metabolic modulation. *Oncology* 1997; 54: 7.
10. Saltz LB, Leichman CG, Young CW, et al. A fixed-ratio combination of uracil and ftorafur(UFT) with low dose leucovorin. *Cancer* 1995; 75: 782.
11. Taguchi T. Clinical application of biochemical modulation in cancer chemotherapy: Biochemical modulation for 5-FU. *Oncology* 1997; 54: 12.
12. 박태준, 이수정, 송선교 등. 암환자에서 PSK(Copolang) 사용후의 면역변화. *외과학회지* 1988; 34: 731.
13. 이제환, 김태원, 최종수, 등. II, III기 결장암의 근치적 절제술 후 보조요법으로서 5-fluorouracil과 저용량 Leucovorin 복합항암화학요법의 효과. *암학회지* 1995; 27: 846.

1. Ansfield FJ, Kallas GJ, Singson JP. Phase I-II studies