복부 방사선치료를 받는 환자에서 발생하는 오심 및 구토에 대한 온단세트론과 메토클로프라미드의 효과 : 제 3상 전향적 무작위 비교임상시험

연세대학교 의과대학 방사선종양학교실*, 연세암센터, 예방의학교실†

박희철* ·서창옥* ·성진실* ·조재호* ·임지훈* ·박 원* ·송재석† ·김귀언*

목 적 : 본 연구는 중등도 정도의 오심 및 구토의 발생 위험도를 가지는 복부 방사선치료를 받는 환자들을 대상으로 오심 및 구토에 대한 항구토제의 효과와 부작용 여부를 비교하는 전향적 무작위 임상연구로, 예방 목적으로 항구토제를 사용할 때 현재 통상적으로 많이 처방되는 항구토제인 메토클로프라미드(metoclopramide)에 비하여 온단세트론(Ondansetron; Zofran®)을 사용하는 것이 더 나은 효과를 가져오는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 : 대상 환자의 포함 기준은 병리학적으로 암으로 확진되고 전이성 원인이 아닌 원발 부위에 치료를 받는 환자, 신체수행도가 ECOG 기준으로 2기 이하인 환자, 항암 화학요법이나 방사선치료를 받은 과거력이 없는 환자로 하였다. 1997년 3월부터 1998년 2월까지 총 60명의 환자가 본 연구에 참여하였다. 내원한 순서에 따라 미리 준비된 난수표에 의하여 각각 온단세트론 투약군(O군)과 메토클로프라미드 투약군(M군)으로 할당하였다. O군의 온단세트론 용량은 8 mg, bid 로 하였고, M군의 메토클로프라미드 용량은 5 mg, tid 로 하였다. 평가 항목은 오심의 정도, 구토 회수, 식욕감소의 정도로 하였다. 환자에게 일일 기록카드를 교부하여 환자의 주관적인 증상인 오심의 정도, 구토의 횟수, 식욕감소의 정도를 기록하도록 하였다. 치료기간을 일주일 간격으로 나누어 각 주별 오심 및 식욕감소의 정도, 평균 구토횟수를 구하였다.

결 과 : 본 연구에 참여한 60명의 대상 환자 중 55명의 환자에서 분석이 가능하였다. M군은 28명, O군은 27명이었다. 환자 특성 및 방사선치료에 관한 특성은 연령을 제외하면 차이가 없었다. 연령은 M 군이 52.9±11.2세, O군이 46.5±9.6세로 통계적으로 의미 있는 차이가 있었다. M군에 비해 O군에서 오심의 정도, 구토의 횟수, 식욕감소의 정도의 세 항목 모두 낮은 점수 분포를 보였다. M군의 경우 방사선치료를 시작한 후 5주째 각 항목별 점수가 가장 높은 경향을 보였다. 혼합모형을 이용한 반복측정 자료의 분석 결과 오심의 정도에는 원발암의 종류, 투약군이 의미 있게 영향을 미치는 요소였다. 구토의 횟수에는 성별, 연령, 총선량, 투약군이 의미 있게 영향을 미치는 요소였다. 식욕감소의 정도에는 연령, 투약군이 의미 있게 영향을 미치는 요소였다. 따라서, 투약군이 유일하게 세 가지 항목 모두에 통계적으로 의미 있는 영향을 미치는 요소임을 알 수 있었다. 전 치료기간 동안 양 투약군 모두 약제의 투여로 인한 부작용은 없었으며, 일반혈액검사 및 일반화학검사에서도 이상 소견을 보이지 않았다.

결 론 : 연령이 적으면 오심 및 구토의 위험도가 증가하는 점을 고려하면, 양 투약군 간에 연령의 차이가 있었던 점이 통계적 변별력을 저하시켰을 가능성이 있다. 상기 결과를 토대로 본 연구자들은 중등도 정도의 오심 및 구토의 발생 위험도를 가지는 상복부 및 전복부조사를 전통적인 분할조사법을 이용하여 치료하는 경우 현재 흔히 사용되는 항구토제인 메토클로프라미드에 비해 온단세트론이 오심 및 구토, 식욕의 저하 등의 급성 부작용을 더 효과적으로 억제함을 알 수 있었다. 하지만, 온단세트론을 투여하는 경우에도 오심 및 구토가 호전되지 않는 경우도 많이 있으므로 이 부작용을 더욱 경감하기 위한 여러 가지 방안들이 강구되어야 한다고 생각된다.

핵심용어 : 방사선치료, 오심, 구토, 온단세트론, 메토클로프라미드

서 론

근치적 혹은 고식적 방사선치료 시 겪게 되는 위장관계 부작용 중 오심과 구토는 환자들에게 가장 고통스러운 부작용 가운데 하나이다. 장기간 지속되면 증상 자체의 고통 이외에도 섭취의 제한으로 인한 탈수(dehydration), 혈 중 전해

본 연구는 한국 그락소웰컴의 임상 연구 의뢰와 지원으로 시행됨.
이 논문은 2001년 2월 2일 접수하여 2001년 4월 4일 채택되었음.

책임 저자 : 김귀언, 연세대학교 의과대학 방사선종양학교실
Tel : 02)361-7631, Fax : 02)312-9033
E-mail : therapy@yumc.yonsei.ac.kr

질 불균형(electrolyte imbalance), 영양실조(malnutrition) 등 여러 가지 생리적 변화까지 동반하게 되어 치료받는 기간 동안 삶의 질의 저하를 가져오게 된다.[1] 결과적으로 방사선치료의 순응도(compliance)가 낮아져 치료의 기간이 정해진 것보다 길어지거나 심한 경우 치료를 조기에 포기하는 경우도 발생한다. 방사선치료로 인한 오심과 구토는 전신조사를 시행할 때 80%로 가장 높은 발생률을 보이며 상복부에 치료하는 경우 50 80%에서 발생한다.[2] 방사선치료의 부위 이 외에도 총선량과 분할 조사선량도 오심과 구토의 발생에 영향을 미치는 치료 요인이다.[3] 환자 요인으로 성별, 연령, 과거 치료 시 오심과 구토가 발생했던 경력, 알코올 섭취의 정도 등이 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.[4] 방사선치료 시 오심과 구토가 발생하는 기전은 현재까지 완전히 이해되고 있는 것은 아니지만 종양세포의 파괴로 인해 유리되는 독소, 능동적 방어기전에서 유리되는 구토 유발 물질, 방사선치료로 인한 염증반응의 이차적 현상, 장크롬친화성(enterochromaffin) 세포에서 유리되는 세로토닌(serotonin)의 역할 등이 제시되고 있다.[5 8] 특히 상복부의 세로토닌의 농도와 세로토닌의 대사물인 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)의 혈중 농도가 방사선치료로 인한 오심 및 구토의 발생과 연관되어 있다는 것이 제시되어 방사선치료로 인한 오심 및 구토의 발생에 세로토닌이 밀접하게 관계된다는 설을 뒷받침한다.[8] 세로토닌은 주로 구심성(afferent) 미주신경에 많이 분포하는 제 3형 세로토닌 수용체(5-HT3 receptor; 5-hydroxytryptamine receptor)에 작용하여 뇌간의 연수에 위치하는 구토중추를 자극하는 것으로 알려져 있다.[9]

방사선치료로 인한 오심과 구토를 효과적으로 예방하고 치료하는 것은 치료기간 동안 환자의 삶의 질을 높이고 치료에 대한 순응도를 높이는데 매우 중요하다. 특히 근치적 목적의 방사선치료를 시행하는 경우 치료기간의 연장은 치료결과에 부정적인 영향을 미치므로 치료기간의 연장을 가능한 한 방지하기 위하여 오심과 구토를 예방하거나 치료하는 것은 필수적이다.[4, 10, 11] 방사선치료로 인한 오심 및 구토에 대한 대응책은 크게 두 가지로 나누어 볼 수 있다.[4] 첫째, 오심과 구토를 유발할 수 있는 요인을 최대한 개선하는 것이다. 최근 급속히 발전하고 있는 삼차원 입체 조형치료, 강도조절 방사선치료 등을 이용하여 조사용적을 최소한으로 줄이는 등 방사선치료의 물리적 요인을 개선하는 것이 많은 도움이 된다. 방사선치료와 관련된 수명학적인(Chronobiological) 정보를 많이 수집해서 이용하는 것도 도움이 될 수 있다. 예를 들어, Gagnon 등의 연구에 의하면 위장관계의 정상조직은 오후보다 오전에 더 방사선에 민감한 것으로 알려져 있는데 오심 및 구토가 심한 환자에게는 치료를 오후에 시행하는 것이 좋은 대응책이 될 수 있다.[12] 둘 째, 오심 및 구토의 발생에 대한 환자 개개인의 위험도를 사정하여 적절한 항구토제를 예방 목적으로 사용하는 것과, 오심과 구토가 발생한 후에는 구제 목적의 치료를 시행하는 것이다. 임상에서 오심 및 구토에 가장 흔히 사용되는 약제는 메토클로프라미드(methoclopramide) 등의 벤자미드(benzamides) 계열이다. 돔페리돈(domperidone) 등의 도파민 수용체 저해제(dopamine receptor antagonist) 등도 사용이 보고되고 있다. 최근에는 제 3형 세로토닌 수용체 저해제(5-HT3 antagonist)인 온단세트론(ondansetron) 등도 적극적으로 임상에 소개되고 있다. 그러나, 이러한 약제들의 사용이 방사선치료 영역의 임상에서 어떻게 사용되고 있는지에 관한 정확한 정보가 결여되어 있는 현실이다.[2] 최근 ASCO (American Society of Clinical Oncology)에서 제시한 항구토제 사용에 관한 지침에는 중등도 이상의 오심 및 구토 발생의 위험도를 가지는 반신조사, 상복부조사, 복부 및 골반조사, 맨틀조사, 두개척수조사, 뇌정위 방사선수술 등을 시행할 때 제 3형 세로토닌 수용체 저해제나 도파민 수용체 저해제를 예방 목적으로 미리 사용하도록 권고하고 있다.[3] 그러나, 일반적으로 항암 화학요법에 비하여 비교적 오심 및 구토 유발정도가 적다고 알려져 있는 방사선치료 영역에서 모든 환자에게 예방 목적으로 고가의 처방을 시행하는 것에 대한 논란이 있다. Tramèr 등은 문헌고찰을 통해 제 3형 세로토닌 수용체 저해제가 다른 일반적인 항구토제에 비하여 높은 효과가 입증되었음에도 불구하고 방사선치료 영역의 임상에서 통상적으로 사용하기 위한 근거는 결여되어 있는 상태라고 하였다.[13] 또한, Italian Group for Antiemetic Research의 진료 유형 분석 연구에서는 항구토제가 방사선치료 영역의 임상에서 처방되는 경우는 단지 14%에 불과하며 이 중 5%만이 예방 목적으로 처방되고 있다고 보고하였고, 오심 및 구토가 온단세트론 같은 제 3형 세로토닌 수용체 저해제로 효과적으로 예방될 수 있음에도 불구하고 정관주의적인 자세("wait and see" attitude)가 주된 진료형태로 나타나고 있다고 하였다.[2] 이와 같은 방사선치료 영역의 오심 및 구토에 대한 대응방침의 혼란은 근거주의 의학(evidence based medicine)의 관점에서 볼 때 항구토제 사용에 관한 신뢰성 있는 데이터를 제시하는 연구가 부족하기 때문으로 생각된다. 특히 중등도 정도의 오심 및 구토의 발생 위험도를 가지는 부위에 방사선치료를 하는 경우, 온단세트론과 같은 제 3형 세로토닌 수용체 저해제를 사용하는 것이 메토클로프라미드 등의 벤자미드 계열을 사용하는 것에 비하여 더 높은 예방 효과를 가져오는지는 효과 및 비용의

측면에서 논란의 여지가 존재하는 부분이다.

본 연구는 중등도 정도의 오심 및 구토의 발생 위험도를 가지는 복부 방사선치료를 받는 환자들을 대상으로 오심 및 구토에 대한 항구토제의 효과와 부작용 여부를 비교하는 전향적 무작위 임상연구로, 예방 목적으로 항구토제를 사용할 때 현재 통상적으로 많이 처방되는 항구토제인 메토클로프라미드(metoclopramide)에 비하여 온단세트론(Ondansetron; Zofran®)을 사용하는 것이 더 나은 효과를 가져오는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자의 포함 기준

본 연구의 대상 환자는 전통적인 분할조사법에 따라 복부에 방사선치료를 시행 받은 환자들을 대상으로 하였다. 복부 방사선치료는 조사영역의 크기가 10×10 cm 이상 되는 경우로 흉추 12번부터 요추 4번까지 사이의 상복부에 방사선치료가 시행되어 비교적 상당 부분의 소장이 방사선치료 범위에 들어가는 경우로 정의하였다. 특히 자궁경부 및 자궁체부가 원발 병소인 환자에서는 조사영역이 골반에 국한되지 않고 복부 대동맥 임파절로 전이될 가능성을 염두에 두고 예방적 대동맥 주위 임파절 조사를 시행하는 환자만을 대상으로 선택하였다.

대상 환자의 포함 기준은 병리학적으로 암으로 확진되고 전이성 원인이 아닌 원발 부위에 치료를 받는 환자, 신체수행도가 ECOG 기준으로 2기 이하인 환자, 항암 화학요법이나 방사선치료를 받은 과거력이 없는 환자로 하였다. 1997년 3월부터 1998년 2월까지 총 60명의 환자가 본 연구에 참여하였다.

2. 연구 설계 : 무작위 할당 방법, 투약군 별 약제의 용량 및 투약 방법

본 연구는 단일 맹검 무작위 할당 연구 방식으로 환자 자신은 약제의 종류를 모르는 상태로 연구가 진행된 전향적 무작위 비교 연구이다. 연구 기간동안 각 군에 할당된 환자의 수는 30명씩으로 내원한 순서에 따라 미리 준비된 난수표에 의하여 각각 온단세트론 투약군(O군)과 메토클로프라미드 투약군(M군)으로 할당하였다. 모든 환자에게 본 연구와 관련하여 연구 목적, 효과 및 부작용을 설명하였으며, 연구에 참여하는 것에 대한 동의를 얻었다.

O군의 온단세트론 용량은 8 mg, bid 로 하였고, M군의 메토클로프라미드 용량은 5 mg, tid 로 하였다. 각각의 항구토제는 하루 3번 식전에 복용하도록 하였는데 O군의 경우에는 투약 횟수를 M군과 같도록 하기 위하여 1차례 위약(placebo)을 포함하여 투여하였다. 방사선치료 기간 동안 치료를 시작하는 날부터 종료하는 날까지 투여하였다.

3. 효과의 평가 방법

평가의 항목은 오심의 정도, 구토 회수, 식욕감소 정도로 하였다. 대상 환자에게 일일 기록카드를 교부하여 환자의 주관적인 증상인 오심의 정도, 구토의 횟수, 식욕감소의 정도를 기록하도록 하였다. 기록카드는 오심 및 식욕감소의 정도에 관하여 4단계로 나누고 해당 일의 단계를 점수로 기록하도록 하였고, 구토에 관한 내용은 구토의 횟수를 해당 일 24시간 동안을 기준으로 기록하도록 하였다(Table 1). 오심의 단계는 오심이 전혀 없는 경우 0, 약간 있는 경우 1, 오심으로 인해 일상생활에 지장이 있는 경우 2, 오심이 심하여 거의 누워서 지내는 경우 3으로 점수를 정하였고, 식욕은 좋은 경우 0, 식욕이 저하되었지만 약간의 고형식이 가능한 경우 1, 식욕이 저하되어 액상의 음식물만 섭취 가능한 경우 2, 전혀 식사를 하지 못하는 경우 3으로 점수를 정하였다.

치료기간을 일주일 간격으로 나누어 각 주별 오심 및 식욕감소의 정도, 평균 구토횟수를 구하였다. 오심 및 식욕감소의 정도는 일일 점수를 산술평균하여 해당 주의 점수로 사용하였고, 구토의 횟수도 일일 구토 횟수를 산술평균하여 해당 주의 평균 구토 횟수로 사용하였다. 일주일 간격은 월요일부터 일요일까지로 정하였고 월요일이 아닌 주중에 치료를 시작한 경우 시작한 주 일요일까지의 날짜 수를 기준으로 산술평균을 구하였다. 종료하는 주의 경우에도 마찬가지 원칙으로 점수를 구하였다.

4. 기록 사정 및 진찰, 검사, 구제 요법의 치료

환자 진찰 및 면담은 주당 방사선 치료 5회 동안 매일 시행하여 그 경과를 관찰하였으며, 일반 혈액 검사 및 일반 화

Table 1. Daily Diary Card for Scoring the Symptom of Patient

설 문 지	
Ⅰ. 오늘 하루동안 구역이 얼마나 심했습니까? (Nausea)	
0점	없었슴
1점	미약하여 일상생활에 지장은 없었슴.
2점	일상생활을 하는데 지장이 있었슴.
3점	구역이 심해 주로 누워만 있었슴.
Ⅱ. 오늘 하룻동안 구토를 몇 번 하셨습니까? (Vomiting)	
Ⅲ. 음식물의 섭취는 어떠하였습니까? (Loss of Appetite)	
0점	일상적인 식사 가능
1점	제한적이나 일부 고형식이 가능
2점	액상의 음식물만 섭취 가능
3점	음식물의 섭취가 전혀 불가능하였슴

학 검사는 매주 1회 시행하였다. 환자의 일일 기록카드에 기록된 내용은 매일 연구 담당 간호사와의 면담을 통한 문진 내용과 비교하여 기록된 내용의 정확성이 유지되도록 하였다.

일일 진찰을 통한 담당 의사의 판단에 의하여 오심 및 구토가 너무 심한 경우 구제 요법으로 해당하는 투약군의 약을 해당 일 동안 증량하거나, 상대되는 군에서 복용하지 않는 다른 항구토제를 해당 일 동안 복용할 수 있도록 하였다.

5. 통계적 분석

투약군 별 환자 특성 및 방사선치료의 특성이 차이가 있는지 알아보기 위하여 원발암의 분포, 성별, 연령, 방사선치료의 총선량, 조사영역의 크기에 대하여 통계적 분석을 시행하였다. 명목변수인 성별, 원발암의 분포는 카이제곱 검정(Chi-square test)과 Fisher's exact test를 이용하여 비교 분석하였고, 연속변수인 연령, 총선량, 조사영역의 크기는 t-test를 이용하여 비교 분석하였다.

오심, 구토의 횟수, 식욕감소의 정도에 대하여 방사선치료를 시작한 첫 주부터 마지막 주까지 각 주별 평균점수의 분포를 투약군 간에 비교하기 위하여 t-test를 이용하였다. 치료가 진행되면서 오심 및 식욕감소의 정도, 구토의 횟수가 시간에 따라 변하는 경향을 분석하고, 이에 영향을 미치는 환자 특성과 방사선치료의 특성의 효과 및 시간이 경과함에 따라 대상 환자의 숫자가 줄어드는 효과를 통제하기 위하여 혼합모형을 이용한 반복측정 자료의 분석을 하였다. 혼합모형을 이용한 반복측정 자료의 분석은 통계 프로그램의 mixed procedure 항목을 이용하였다.

통계적 처리는 SAS 6.12 for windows 프로그램을 이용하였다.

Table 2. Patient and Radiotherapy Characteristics (n=55)

Characteristics	Group		*p*-value
	Metoclopramide	Ondansetron	
Age	52.9±11.2	46.5±9.6	0.03*
Sex (No. of patients)			
Male (%)	8 (28.6)	8 (29.6)	0.93†
Female (%)	20 (71.4)	19 (70.4)	
Field size (cm^2)	326.6±192.3	272.3±148.7	0.25*
Total dose (Gy)	48.1±6.8	48.3±7.4	0.90*
Primary sites (No. of patients)			
Uterus/ cervix (%)	18 (64.3)	17 (63.0)	0.33‡
Hepatobiliary (%)	5 (17.9)	5 (18.5)	
Pancreas (%)	2 (7.1)	3 (11.1)	
Lymphoma (%)	3 (10.7)	—	
Retroperitoneal tumor (%)	—	2 (7.4)	

*Statistical tests were done by t-test
†Statistical test was done by Chi-square test
‡Statistical test was done by Fisher's exact test

결 과

1. 환자 특성 및 방사선치료의 특성

1997년 3월부터 1998년 2월까지 본 연구에 참여한 60명의 대상 환자 중 치료를 거부하여 일일 기록 카드를 회수할 수 없었던 3명, 나중에 신경증(Neurosis) 환자로 밝혀져 일일 기록 카드의 내용을 신뢰할 수 없었던 1명, O군의 환자 중 투약의 실수로 첫주와 둘째주에 M군의 약을 복용한 1명의 환자를 제외한 55명의 환자를 대상으로 분석을 시행하였다. 분석 대상 환자 55명 중 M군은 28명, O군은 27명이었다.

투약군 별 환자 특성 및 방사선치료에 관한 특성은 Table 2와 같다. 양 투약군 간에 남녀 비는 차이가 없었다. 연령은 M 군이 52.9±11.2세, O군이 46.5±9.6세로 양 투약군 간에 통계적으로 의미 있는 차이가 있었다. 원발암의 종류에 따른 대상 환자의 분포는 자궁경부 및 자궁체부암 35명(63.6%), 간 및 담도계암 10명(18.2%), 췌장암 5명(9.1%), 림프종 3명(5.5%), 후복막 종양 2명(3.6%)이었고 양 투약군 간에 분포의 차이는 없었다.

총선량은 21.6 Gy에서 60.4 Gy까지 시행되었으며, 조사영역의 크기는 100 cm^2에서 672 cm^2까지의 분포를 보였다. 총선량과 조사영역의 크기는 양 투약군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

2. 오심 및 구토, 식욕감소의 정도에 대한 온단세트론과 메토클로프라미드의 효과

방사선치료를 시작한 후 경과한 시간에 따라 각 주별 오심의 정도, 구토의 횟수, 식욕감소 정도를 비교하였다. 일일 기록 카드에 기록된 내용을 토대로 분석할 항목들의 주별 점수를 계산하고 t-test를 시행하여 양 투약군 간에 항목별 점수의 차이가 있는지 분석하였다. 분석의 결과는 Table 3과 같다. M군에 비해 O군에서 오심의 정도, 구토의 횟수, 식욕감소의 정도의 세 항목 모두 낮은 점수 분포를 보였다. 그러나, 5주째의 오심의 정도 항목만이 통계적으로 의미 있는 차이를 보였고 나머지 항목은 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

치료 기간의 경과에 따른 각 항목별 점수의 변화 경향은 Fig. 1과 같다. M군의 경우 방사선치료를 시작한 후 5주째 각 항목별 점수가 가장 높은 경향을 보였다. O군의 경우 시

Table 3. Comparison of the Mean Score of Symptom in a Weekly Interval Between Two Groups

Variables	Group		*p*-value
	Metoclopramide	Ondansetron	
Nausea			
week 1	0.79	0.55	0.15
week 2	0.84	0.61	0.21
week 3	0.96	0.87	0.67
week 4	1.12	0.64	0.07
week 5	1.20	0.57	0.01
week 6	1.04	0.70	0.15
week 7	0.99	0.61	0.13
week 8	0.45	0.58	0.67
week 9	—	0.40	—
Vomiting			
week 1	0.31	0.20	0.36
week 2	0.26	0.21	0.73
week 3	0.35	0.28	0.62
week 4	0.35	0.22	0.45
week 5	0.50	0.18	0.18
week 6	0.42	0.22	0.45
week 7	0.21	0.27	0.80
week 8	0.33	0.06	0.26
week 9	—	0.00	—
Loss of appetite			
week 1	0.31	0.33	0.91
week 2	0.51	0.29	0.21
week 3	0.50	0.41	0.64
week 4	0.62	0.32	0.11
week 5	0.68	0.34	0.15
week 6	0.48	0.38	0.62
week 7	0.45	0.39	0.77
week 8	0.28	0.19	0.67
week 9	—	0.30	—

간의 경과에 따른 항목별 점수의 일관된 변화는 없었다.

3. 혼합모형을 이용한 반복측정 자료의 분석

치료 시작 후 경과한 시간에 따라 대상환자의 수가 줄어드는 효과를 통제하고 환자 특성, 방사선치료의 특성을 통제한 후 오심의 정도, 구토의 횟수, 식욕감소 정도에 대한 양 투약군의 효과를 분석하기 위하여 혼합모형을 이용한 반복측정 자료의 분석을 시행하였다. 분석의 결과는 Table 4와 같다. 오심의 정도에는 원발암의 종류, 투약군이 의미 있게 영향을 미치는 요소였다. 구토의 횟수에는 성별, 연령, 총선량, 투약군이 의미 있게 영향을 미치는 요소였다. 식욕감소의 정도에는 연령, 투약군이 의미 있게 영향을 미치는 요소였다. 따라서, 투약군이 유일하게 3가지 항목 모두에 통계적으로 의미 있는 영향을 미치는 요소임을 알 수 있었다.

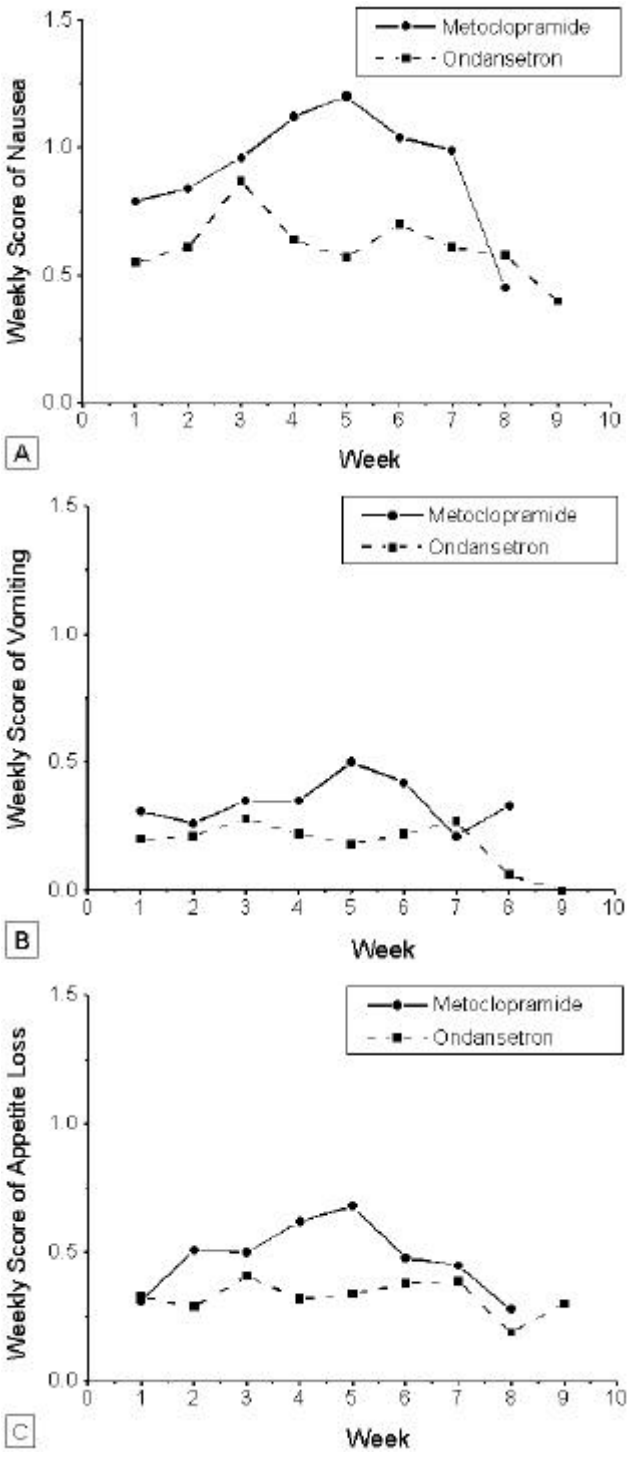

Fig. 1. Change of the mean score of symptom in a weekly interval between two groups according to the treatment progression. A) weekly score of nausea. B) weekly score of vomiting. C) weekly score of the loss of appetite.

Table 4. Result of Panel Data Analysis by Mixed Procedure (*p*-value)

Variables	Nausea	Vomiting	Loss of appetite
Week	0.43	0.94	0.72
Treatment group*week	0.62	0.97	0.89
Treatment group	0.03	0.05	0.02
Age	0.06	0.01	0.05
Sex	0.33	0.04	0.96
Primary neoplasm	0.03	0.14	0.38
Total dose	0.82	0.03	0.91
Field size	0.89	0.81	0.06

4. 병용 약제 및 약물의 부작용

전 치료기간 동안 이 두 약제의 투여로 인한 부작용은 없었으며, 일반혈액검사 및 일반 화학 검사에서도 이상소견을 보이지 않았다.

고안 및 결론

방사선치료는 여러 종류의 악성 종양 및 양성 질환에 근치적 혹은 고식적 목적으로 사용되는 효율적인 치료방법중 하나이다. 이런 방사선치료 시 발생하는 오심 및 구토는 비록 항암 화학 요법을 받는 환자들이 겪는 것에 비하여 다소 경미하고 빈도가 낮은 것으로 알려져 있지만 심한 경우 치료의 진행에 상당한 지장을 가져오는 심각한 부작용 중의 하나이다.[14] 분할 조사를 시행하지 않는 경우 방사선 조사 시점으로부터 오심 및 구토가 발생할 때까지의 시간 간격은 대개 30분에서 4시간 정도로 항암 화학요법을 받는 환자들에 비하여 짧으며 조사선량이 클수록 짧아진다.[4] 항암 화학요법을 받는 환자들에서와는 달리 지연효과(delayed emesis)는 크지 않으며 예기효과(anticipatory emesis)는 극히 드문 것으로 알려져 있다. 전신조사를 시행하는 경우나 상복부 혹은 전복부조사를 시행하는 경우가 가장 오심 및 구토의 발생률이 높은 것으로 알려져 있다.

분할조사법을 이용하여 근치적 목적의 방사선치료를 시행하는 경우 치료 기간은 40여회에 걸쳐 6 8주정도 소요되는데, 오심 및 구토가 이 기간동안 지속된다면 환자의 고통은 치료의 진행에 지장을 초래할 가능성이 매우 높다. 대개의 경우 방사선치료 영역의 임상에서는 치료 기간동안 예방 목적의 항구토제를 사용하지 않는 경우가 대부분인데 이 경우 30 60%의 환자에서 오심 및 구토가 발생하는 것으로 알려져 있다.[14] 이는 받아들이기 어려울 정도의 높은 빈도로 오심과 구토가 발생하는 것이다. 최근 급속히 발전하고 있는 삼차원 입체 조형치료, 강도조절 방사선치료 등이 방사선치료의 조사용적을 최소한으로 줄여서 치료의 물리적 요인을 개선함으로써 부작용의 발생을 많이 저하시키고 있기는 하지만 여전히 오심 및 구토의 발생에 대하여 예방 목적의 항구토제를 사용하는 것은 필수적이다. 방사선치료 시 오심과 구토가 발생하는 기전이 치료 부위별로 완전히 이해되고 있는 것은 아니지만 상복부 혹은 전복부조사를 시행하는 경우 세로토닌과 제 3형 세로토닌 수용체의 역할이 중요한 것으로 생각되고 있다. 온단세트론은 제 3형 세로토닌 수용체에 선택적으로 결합하여 세로토닌과 제 3형 세로토닌 수용체 간의 결합을 저해함으로써 효과를 나타내는 약물이다. 방사선치료 시 발생하는 오심 및 구토에 대한 온단세트론의 효과는 주로 전신조사, 반신조사, 단일조사법을 이용한 상복부의 치료 시 주로 많이 연구되었는데 매우 높은 효과를 보고하고 있다. Priestman은 반신조사 시 온단세트론 8 mg과 덱사메타손 8 mg을 투여하여 86%의 환자에서 구토 억제 효과가 있었으며, 상복부를 치료하면서 온단세트론 4 mg을 6시간 간격, 혹은 8 mg을 8시간 간격으로 투여한 경우에서는 77 91%의 환자에서 구토 억제 효과가 있었다고 보고하였다.[15, 16] 분할조사법을 이용하여 방사선치료를 시행한 경우 온단세트론의 항구토 효과에 대하여 Henriksson 등은 1.8 4 Gy의 분할 조사선량으로 상복부에 방사선치료 시 온단세트론 8 mg을 8시간 간격으로 경구 투여 후 79%의 환자에서 구토 억제 효과가 있었다고 보고하였다.[1]

그러나, 방사선치료를 시행하는 모든 환자들에게 온단세트론을 투여하는 것은 논란의 여지가 많은 부분이다. 최근 ASCO (American Society of Clinical Oncology)에서 제시한 항구토제의 사용 지침에서 전신조사의 경우 제 3형 세로토닌 수용체 저해제의 예방적 사용을 적극적으로 권고하고 중등도 정도의 구토 발생의 위험도를 가지는 상복부 및 전복부조사의 경우에도 제 3형 세로토닌 수용체 저해제를 사용할 수 있다고 하였지만, 상대적으로 고가의 약물인 온단세트론을 모든 환자에서 사용하는 것이 임상에서 주로 사용되는 항구토제인 메토클로프라미드를 사용하는 것에 비해 비용 및 효과 측면에서 더 나은지는 논란의 여지가 많다. 방사선치료 시 발생하는 오심 및 구토에 대하여 온단세트론과 메토클로프라미드의 효과를 비교하는 연구는 Collis 등의 연구가 유일하다.[17] Collis 등은 105명의 환자에서 상복부에 8 10 Gy의 단일조사법을 이용한 방사선치료를 시행한 후 온단세트론 8 mg을 하루 3회 경구 투여한 경우와 메토클로프라미드 10 mg을 하루 3회 경구 투여한 경우를 비교하였다. 온단세트론을 투여한 것이 오심에 대하여 1.71배, 구토에 대하여

1.98배 더 효과적이었다고 보고하였다. 그러나, 이 연구는 단일조사법을 사용한 방사선치료를 받은 환자들을 대상으로 한 연구로 임상에서 문제가 되는 분할조사법을 이용한 방사선치료를 받는 환자들을 대상으로 일반화하기에는 무리가 있다.

본 연구는 중등도 정도의 오심 및 구토의 발생 위험도를 가지는 복부 방사선치료를 받는 환자들을 대상으로 전통적 분할 조사법을 이용한 방사선치료를 시행할 때 온단세트론을 예방 목적으로 투여하는 것이 통상적으로 많이 사용되는 항구토제인 메토클로프라미드를 투여하는 것에 비하여 더 나은 효과를 나타내는지 알아보는 연구이다. M군에 속하는 28명의 대상 환자와 O군에 속하는 27명의 대상 환자에 대하여 투약군 별 환자 특성 및 방사선치료에 관한 특성을 비교한 결과, 양 투약군 간에 연령을 제외하고는 차이가 없었다. 연령은 M군이 52.9±11.2세, O군이 46.5±9.6세로 양 투약군 간에 통계적으로 의미 있는 차이가 있었다. Bremer는 오심 및 구토의 위험도는 여성의 경우, 연령이 50세 이하인 경우, 과거 치료 시 오심 및 구토가 있었던 경우에 더 잘 발생한다고 하였다.[18] 연령이 적으면 오심 및 구토의 위험도가 증가하는 점을 고려하면, 본 연구에서 O군에서 더 연령이 적었음에도 불구하고 M군에 비하여 오심의 정도, 구토의 횟수, 식욕감소의 정도의 세 항목 모두 낮은 점수 분포를 보인 것은 의미 있는 내용이라 할 수 있다. 실제로 양 투약군 간에 연령의 차이가 있었던 점이 통계적 변별력을 저하시켰을 가능성이 있다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 치료 기간의 경과에 따른 각 항목별 점수의 변화 경향은 M군의 경우 방사선치료를 시작한 후 5주 째 각 항목별 점수가 가장 높은 경향을 보였으며 O군의 경우 시간의 경과에 따른 항목별 점수의 변화는 없었다. 대부분의 시점에서 각 항목별 점수는 M군에서 높아서 O군에서 투약된 온단세트론이 더 효과적으로 오심 및 구토, 식욕의 감소를 억제함을 볼 수 있었고 M군에서 항목별 점수가 가장 높았던 5주째 오심의 경우는 통계적으로 의미 있는 차이를 보여 주었다.

본 연구에서는 대상 환자를 M군과 O군에 무작위 할당하는 과정에서 성별, 연령, 조사영역의 크기 등 방사선치료를 시행한 후 발생하는 위장관계 부작용에 많은 영향을 미치는 요소들이 미리 고려되지 않았다. Table 4는 치료 시작 후 경과한 시간에 따라 대상환자의 수가 줄어드는 효과를 통제하고 환자 특성, 방사선치료의 특성을 통제한 후 오심의 정도, 구토의 횟수, 식욕감소 정도에 대한 양 투약군의 효과를 분석하기 위하여 혼합모형을 이용한 반복측정 자료의 분석을 시행한 결과이다. Table 4에 나타난 바와 같이 투약군이 유일하게 오심의 정도, 식욕 감소의 정도, 구토의 횟수 세 항목 모두에 통계적으로 의미 있는 영향을 미치는 요소임을 알 수 있었다. M군에서 5주째에 대부분의 항목에서 점수가 높게 나타난 점이 O군에 비해 의미 있는 차이인지를 알아보기 위하여 혼합모형을 이용한 반복측정 자료의 분석에서 treatment group*week 변수를 삽입하여 치료기간의 경과와 투약군의 상호 작용을 알아보았다. treatment group*week 변수에 대한 p-값은 세 항목 모두에서 통계적 의미가 없는 것으로 나타나 양 투약군 간에 치료기간의 경과에 따른 항목별 점수의 변화는 의미 있는 차이를 보이지 않는 것으로 생각된다.

온단세트론의 투여로 주로 발생하는 부작용은 두통과 변비가 있다. 심한 두통으로 인하여 치료를 중단한 경우도 1예에서 보고된 바 있다.[19] 그러나, 본 연구에서는 전 치료기간 동안 양 투약군 모두 약제의 투여로 인한 부작용은 없었으며, 일반혈액검사 및 일반화학검사에서도 이상 소견을 보이지 않았다. 온단세트론 8 mg을 하루 2회 복용하는 것은 방사선치료가 시행되는 기간동안 장기 복용하여도 별다른 부작용 없이 투여할 수 있는 정도의 용량임을 알 수 있었다.

상기 결과를 토대로 본 연구자들은 중등도 정도의 오심 및 구토의 발생 위험도를 가지는 상복부 및 전복부조사를 전통적인 분할조사법을 이용하여 치료하는 경우 현재 흔히 사용되는 항구토제인 메토클로프라미드에 비해 온단세트론이 오심 및 구토, 식욕의 저하 등의 급성 부작용을 더 효과적으로 억제함을 알 수 있었다. 하지만, 온단세트론을 투여하는 경우에도 오심 및 구토가 호전되지 않는 경우도 많이 있으므로 이 부작용을 더욱 경감하기 위한 여러 가지 방안들이 강구되어야 한다고 생각된다. 향후 연구 과제로 온단세트론을 예방 목적으로 모든 환자에게 사용하는데 있어 비용을 고려한 비교연구가 진행되어야 한다고 생각되며 온단세트론과 덱사메타손, 돔페리돈 등의 도파민 수용체 저해제 등과의 비교 연구도 진행되어야 한다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. **Henriksson R.** Lomberg H. Israelsson G. Zackrisson B. Franzen L. The effect of ondansetron on radiation-induced emesis and diarrhoea. Acta Oncologica 1992;31:767-769
2. **The italian group for antiemetic research in radiotherapy.** Radiation-induced emesis: A prospective observational multicenter italian trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:619-625
3. **Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al.** Recommendations for the use of antiemetics: Evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1999;17:2971-2994

4. **Feyer CP, Stewart AL, Titlbach OJ.** Aetiology and prevention of emesis induced by radiotherapy. Support Care Cancer 1998;6:253-260
5. **Danjoux E, Rider WD, Fritzpatrick PJ.** The acute radiation syndrome. Clin Radiol 1979;30:581-584
6. **Anno GH, Baum SJ, Withers HR, Young RW.** Symptomatology of acute radiation effects in humans after exposure to doses 0.5-30 Gy. Health Phys 1989;56:821-838
7. **Buell MG, Harding RK.** Proinflammatory effects of local irradiation of the rat gastrointestinal tract. Dig Dis Sci 1989; 34:390-399
8. **Scarantino CW, Ornitz RD, Hoffman LG, Anderson RF.** On the mechanism of radiation induced emesis(RIE): The role of serotonin. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27(Suppl 1):159-160
9. **Hainsworth JD.** Nausea and vomiting. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, eds. Clinical Oncology. 2nd ed. Philadelphia, PA:Churchill Livingstone. 2000;950-964
10. **Fowler J, Lindstrom M.** Loss of local control with prolongation in radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23: 457-467
11. **Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA.** Carcinoma of the uterine cervix: Ⅰ. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:1275-1288
12. **Gagnon GJ, Kuettel M.** Diurnal variation in acute GI toxicity from prostate cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;30(Suppl 1):253(S1018)
13. **Tramèr MR, Reynolds DJM, Stoner NS, Moore RA, McQuay HJ.** Efficacy of 5-HT3 receptor antagonists in radiotherapy-induced nausea and vomiting: A quantitative systemic review. Eur J Cancer 1998;34:1836-1844
14. **Kirkbride P, Bezjak A, Pater J, et al.** Dexamethasone for the prophylaxis of radiation-induced emesis: A national cancer institute of canada clinical trials group phase Ⅲ study. J Clin Oncol 2000;18:1960-1966
15. **Robert JT, Priestmann TJ.** A review of ondansetron in the management of radiotherapy induced emesis. Oncology 1993; 50:173-179
16. **Priestmann TJ.** Clinical studies with ondansetron in the control of radiation-induced emesis. Eur J Cancer 1989;25 (Suppl 1):S29-S33
17. **Collis CH, Priestman TJ, Priestman SG, et al.** The final assessment of a randomised double-blind comparative study of ondansetron versus metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting following high-dose upper abdominal irradiation. Clin Oncol 1991;3:241-243
18. **Bremer K.** Individuelle risioadaptierte antiemetische stufentherapie. Dtsch Med Wochenschr 1994;119:598-604
19. **Franzén L, Nyman J, Hagberg H, et al.** A randomised placebo controlled study with ondansetron in patients undergoing fractionated radiotherapy. Ann Oncol 1996;7:587-592

Abstract

A Prospective Randomized Comparative Clinical Trial Comparing the Efficacy between Ondansetron and Metoclopramide for Prevention of Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Fractionated Radiotherapy to the Abdominal Region

Hee Chul Park, M.D.*, Chang Ok Suh, M.D.*, Jinsil Seong, M.D.*, Jae Ho Cho, M.D.*, John Jihoon Lim, M.D.*, Won Park, M.D.*, Jae Seok Song, M.D.† and Gwi Eon Kim, M.D.*

*Department of Radiation Oncology and †Preventive Medicine, Yonsei University College of Medicine, Yonsei Cancer Center, Seoul, Korea

Purpose : This study is a prospective randomized clinical trial comparing the efficacy and complication of anti-emetic drugs for prevention of nausea and vomiting after radiotherapy which has moderate emetogenic potential. The aim of this study was to investigate whether the anti-emetic efficacy of ondansetron (Zofran®) 8 mg bid dose (Group O) is better than the efficacy of metoclopramide 5 mg tid dose (Group M) in patients undergoing fractionated radiotherapy to the abdominal region.

Materials and Methods : Study entry was restricted to those patients who met the following eligibility criteria: histologically confirmed malignant disease; no distant metastasis; performance status of not more than ECOG grade 2; no previous chemotherapy and radiotherapy. Between March 1997 and February 1998, 60 patients enrolled in this study. All patients signed a written statement of informed consent prior to enrollment. Blinding was maintained by dosing identical number of tablets including one dose of matching placebo for Group O. The extent of nausea, appetite loss, and the number of emetic episodes were recorded everyday using diary card. The mean score of nausea, appetite loss and the mean number of emetic episodes were obtained in a weekly interval.

Results : Prescription error occurred in one patient. And diary cards have not returned in 3 patients due to premature refusal of treatment. Card from one patient was excluded from the analysis because she had a history of treatment for neurosis. As a result, the analysis consisted of 55 patients. Patient characteristics and radiotherapy charcteristics were similar except mean age was 52.9±11.2 in group M, 46.5±9.6 in group O. The difference of age was statistically significant. The mean score of nausea, appetite loss and emetic episodes in a weekly interval was higher in group M than O. In group M, the symptoms were most significant at 5th week. In a panel data analysis using mixed procedure, treatment group was only significant factor detecting the difference of weekly score for all three symptoms. Ondansetron (Zofran®) 8 mg bid dose and metoclopramide 5 mg tid dose were well tolerated without significant side effects. There were no clinically important changes in vital signs or clinical laboratory parameters with either drug.

Conclusion : Concerning the fact that patients with younger age have higher emetogenic potential, there are possibilities that age difference between two treatment groups lowered the statistical power of analysis. There were significant difference favoring ondansetron group with respect to the severity of nausea, vomiting and loss of appetite. We concluded that ondansetron is more effective anti-emetic agents in the control of radiotherapy-induced nausea, vomiting, loss of appetite without significant toxicity, compared with commonly used drug, i.e., metoclopramide. However, there were patients suffering emesis despite the administration of ondansetron. The possible strategies to improve the prevention and the treatment of radiotherapy-induced emesis must be further studied.

Key Words : Radiotherapy, Nausea, Vomiting, Emesis, Ondansetron, Metoclopramide