

족부의 말초 신경 병변으로 인한 통증에서 피리독신의 사용

인제대학교 상계백병원 정형외과학교실, 대한민국 육군 5882 부대 3포병여단*

배서영 · 정의엽 · 오수찬*

Pyridoxine in the Treatment of Peripheral Nerve Related Foot Pain

Su-Young Bae, M.D., Ph.D., Eui Yub Jung, M.D., Su Chan Oh, M.D.*

*Department of Orthopedic Surgery, Sanggye Paik Hospital, Inje University, Seoul, Korea,
The 3rd Artillery Brigade, 5882 Unit, Republic of Korea**

=Abstract=

Purpose: We analyzed retrospectively the effect of pyridoxine in the treatment of peripheral nerve related foot pain because we have seen favorable clinical results from it as a monotherapy.

Materials and Methods: We analyzed the clinical results of 200 cases of peripheral nerve related foot pain, treated with pyridoxine from March 2009 to February 2012. We divided them into three groups, peripheral neuritis, Morton's neuroma and posttraumatic neuralgia and recorded percentage of improvement of pain, compared to initial pain level at 2 weeks and 6 weeks.

Results: There were 127 peripheral neuritis cases, 22 Morton's neuroma and 51 posttraumatic neuralgia. At 2 weeks after treatment, 135 cases(67.5%) showed pain relief. At 6 weeks, 36 cases(21%) showed complete improvement of pain, 81 cases(47%) showed more than 50 % of improvement, 22 cases(13%) showed less than 50% of improvement and 33 cases(19%) showed no improvement. There are 4 cases of gastrointestinal discomfort and 2 cases of aggravation of neryv pain.

Conclusion: Pyridoxine was effective drug in the treatment of peripheral neuropathic pain in terms of pain relief, safety and cost effectiveness. So it can be an available first line drug before adding other drugs.

Key Words: Foot, Neuropathic pain, Medication, Pyridoxine

Received: July 14, 2013 Revised: August 11, 2013
Accepted: August 20, 2013

• **Corresponding Author: Su-Young Bae**

Department of Orthopedic Surgery, Sang-Gye Paik Hospital,
Inje University, Dongil-ro 1342, Sanggye-dong, Nowon-gu,
Seoul 139-707, Korea
Tel: +82-2-950-1399 Fax: +82-2-950-1398
E-mail: youngos@paik.ac.kr

• 본 논문의 요지는 2011년도 대한정형외과학회 추계학술대회에서 발표되었음.

서 론

말초 신경병성 통증의 치료는 원인 질환이나 동반된 질환을 교정하여야 하지만 많은 경우에 정확한 원인을 알기 어렵기 때문에 증상 치료에 초점을 맞추고 있지만 치료 약물의 선택과 용량의 결정이 쉽지 않다. 일반적으로 일차 약물로는 삼환계 항우울제, Gabapentin,

Pregabalin, 리도케인 도포제, 아편유사 진통제 등^{1,2)} 이 있고, 이차 약물에는 venlafaxine, duloxetine 등의 세로토닌-노르에프네프린 재흡수 억제제, Carbamazepine, Valproic acid 등의 항간질제를 등²⁾ 이 있다. 또한 대체 요법으로³⁾ Alpha-lipoic Acid,⁴⁾ Acetyl-L-Carnitine,⁵⁾ Vitamin E,⁶⁾ Glutathione,⁷⁾ 티아민(Thiamine),⁸⁾ Methylcobalamin,⁹⁾ Folate,¹⁰⁾ 피리독신(Pyridoxine),¹¹⁾ N-acetylcysteine,¹²⁾ 캡사이신 국소 도포제¹³⁾ 등이 말초 신경병성 통증에서 효과가 있다고 발표되고 있다.

저자들은 통상적으로 일차 약물과 병합 요법으로 쓰이는 피리독신을 단독으로 투여해도 효과가 양호했던 경우들을 경험하였기에 피리독신 단독 투여 증례를 후향적으로 분석하여 약물 효과를 평가해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2009년 3월부터 2012년 2월까지 말초 신경 병변으로 인한 족부 통증을 6주 이상 호소하는 환자 중 피리독신을 투여 하였던 환자 200명을 대상으로 임상적 결과를 후향적으로 분석 하였다. 연령 분포는 평균 53.6세(16~88세)였으며 남자가 71례, 여자가 129례였다.

2. 연구 방법

1) 피리독신 투여 방법

모든 환자들은 피리독신 100 mg을 1일 2회 2주 간 복용하도록 하였고 투여 후 2주째 통증 정도를 평가하여, 자각할 수 있는 정도의 호전 유무에 따라 2개의 군으로 나누었다. 첫번째 군은 자각할 수 있는 통증 호전이 있는 경우로 그 중 통증이 거의 소실된 경우에는 50 mg 1일 2회로 약물 용량을 줄여 4주간 복용 후 중단

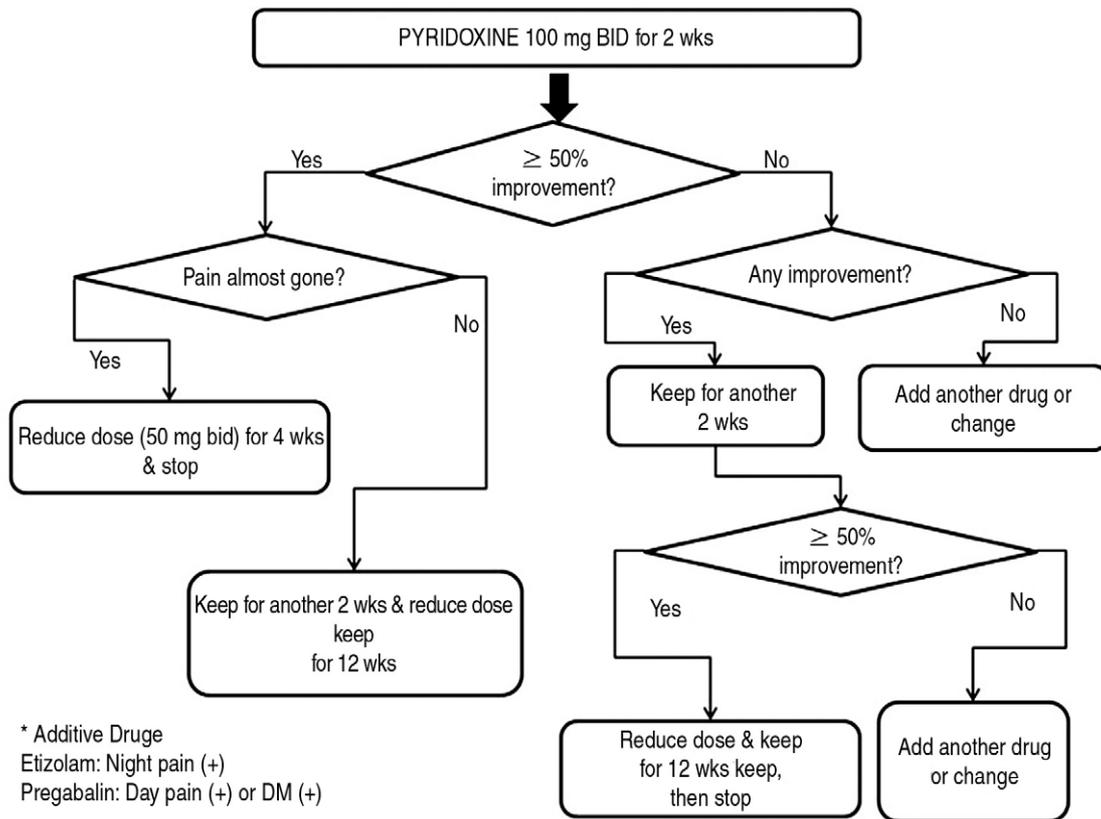


Figure 1. Treatment protocol of using pyridoxine.

하였고, 그 이외의 경우에는 2주간 100 mg 1일 2회 용량으로 복용 후 50 mg 1일 2회로 약 용량을 줄여 12주간 복용 후 중단 하였다. 두번째 군은 자각할 수 있는 통증 호전이 없는 경우로 그 중 통증 조금이라도 호전이 있는 군은 100 mg 1일 2회 용량으로 2주간 더 복용 후 50%이상의 증상이 호전이 있는 경우 50 mg 1일 2회로 약 용량을 줄여 12주간 복용 후 중단 하였고, 증상의 호전이 50%미만인 경우 다른 약물을 병합하여 치료 하였다. 그 외의 전혀 통증 호전이 없는 예에 대해서는 복용을 중단하거나 다른 약물을 병합하여 치료하였다 (Fig. 1). 단 환자가 파킨슨병을 가지고 있어 레보도파를 투약하고 있는 경우는 투약 대상에서 제외 하였다.

2) 임상증상 평가 방법

각 증례를 원인 질환에 따라 말초 신경염으로 인한 통증, 족부 시간 신경종에 의한 통증, 족관절 접질림 후 천 비굴 신경을 따라 신경인성 통증을 호소하는 외상 후 신경 통증으로 나누어 기록하였다. 임상 결과는 투약 후 2주째 첫 외래 추사에서 환자가 호전을 인지하는 경우와 아닌 경우로 나누었으며, 6주째 외래 추사에서 통증의 호전 정도를 기존 통증과 비교하여 백분율로 평가하여 4단계로 기록하여 분석하였다. 부작용 및 증상의 악화에 대해서도 기록하였다.

결 과

대상 환자에서 말초 신경염군은 127례, 족부 신경종에 의한 통증군은 22례, 외상 후 신경 통증군은 51례였다. 평균 추시 기간은 70.6일이었다.

1. 2주째 추시 결과

통증의 호전 정도는 200례 중 135례 (67.5%)에서 통증의 호전을 보였으며 (Fig. 2), 말초 신경염군은 86례 (67.7%), 족부 신경종에 의한 통증군은 17례 (77.2%), 외상 후 신경통군은 32례 (62.7%)에서 통증의 호전을 보였다.

2. 6주째 추시 결과

통증의 호전 정도는 완전 호전, 50%이상 호전, 50%미만 호전, 호전 없음의 4개의 경우로 나누어 평가하였고 6주째 타 약제 병합요법을 사용하고 있는 예를 제외한 172예 중에서 완전 호전된 예는 36례 (21%), 50% 이상 호전된 예는 81례 (47%), 50%미만 호전된 예는 22례 (13%), 호전 없음은 33례 (19%)였다 (Fig. 3).

3. 6주 째 임상 질환 별 결과

말초 신경염군 총 102례에서 완전 호전된 예는 24례, 50%이상 호전된 예는 47례, 50%미만 호전인 예는 10례, 호전 없음은 21례였고, 족부 신경종에 의한 통증군은 총 20례에서 완전 호전된 예는 2례, 50%이상 호전된 예는 12례, 50%미만 호전된 예는 3례, 호전 없음은 3례였다. 외상 후 신경통군에서는 전체 50례에서 완전 호전된 예는 10례, 50%이상 호전된 예는 22례, 50%미만 호전된 예는 19례, 호전 없음은 9례였다 (Fig. 4).

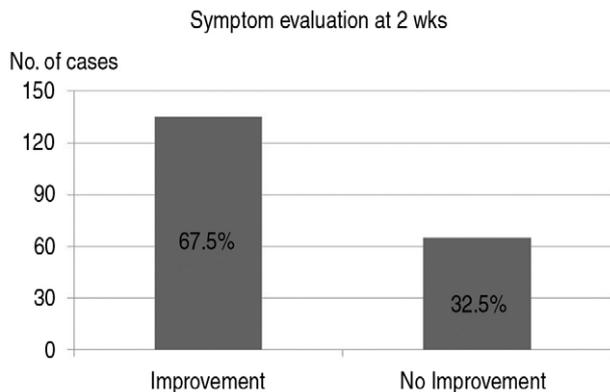


Figure 2. Results of symptom improvement at 2 weeks.

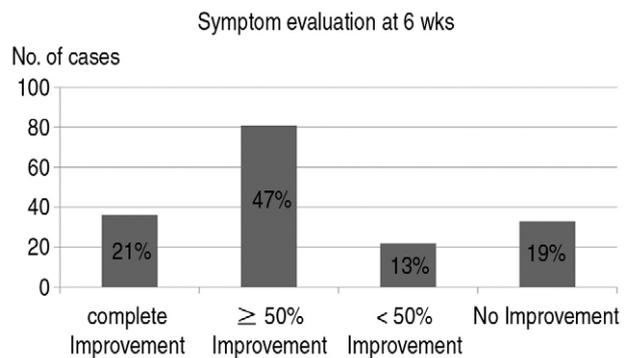


Figure 3. Results of symptom improvement at 6 weeks.

4. 타 약제와의 병합

6주째 타 약제(Pregabalin 또는 antidepressant)를 병합하여 약물 치료를 지속하고 있던 경우는 전체 200례 중 28례였다.

5. 약물 부작용

약 복용 후 위장관 장애의 부작용이 총 200례 중 4례에서 나타났으며 약 복용 후 증상이 악화된 경우는 2례 있어, 2주 추시 때 약물을 중단하고, 타 약제로 교체하였다.

고 찰

말초 신경 병증은 매우 흔한 질환으로 우리나라의 경우 정확한 통계가 밝혀져 있지 않으나, 미국의 경우 전체 유병률은 14.8% 정도이며 나이가 많아 질수록 증가하여 80세 이상에서는 34.7%에 이른다고 알려져 있다.¹⁴⁾ 대사 장애, 감염, 혈관염, 외상, 중물, 독소, 약물 및 유전적 이상에 의해 말초 신경병증이 발생하는 것으로 알려져 있으나 대부분의 경우 원인을 알 수 없는 경우가 많다.

피리독신의 정확한 작용 기전은 알려져 있지 않지만,

신경전달물질 합성의 조효소로 작용을 하며 신경전달물질 합성 및 단백질 합성에 관여하여 말초 신경에서 다양한 작용을 하는 것으로 생각되고 있다.^{15,16)} Abbas 등¹¹⁾은 말초 신경병성 통증을 호소하는 당뇨병 환자에서 4주간 50 mg 피리독신과 25 mg 티아민을 복용하였을 때 각각의 약물을 1 mg 복용한 대조군과 비교하여 48.9%의 증상의 호전 있다고 보고하였다. Ellis 등¹⁷⁾은 피리독신의 결핍이 수근관 증후군의 한 가지 원인으로 생각될 수 있으며 피리독신을 50 mg에서 300 mg의 용량으로 12주간 투약하였을 때 97.4%의 환자에서 증상의 호전을 보여 수술적 치료를 받지 않았다고 하였다. 이 뿐만 아니라 피리독신은 결핵의 치료제인 아이소니아지드(INH)의 중독에 의한 말초 신경 병증의 치료제로도 사용되고 있다.¹⁸⁾

본 연구에서는 피리독신을 말초 신경 병변 관련 족부 통증을 호소하는 환자에게 투여하였고, 2주 후 첫 외래 추시에서 총 환자의 67.5%에서 50%이상의 자각할 수 있는 통증의 호전을 보였으며, 6주째 추시에서는 172례 중에서 68%에서 50%이상의 증상 호전을 보였다. 이와 같은 결과를 통해 투약 후 2주 뒤 호전 정도와 마지막 추시에서 평가한 통증의 호전 정도 간에 상관 관계가 있다고 판단할 수 있다. 따라서 2주 뒤 통증의 호전 정도를 평가하여 투약 기간을 결정할 수 있었으며 향후 치료 방향을 결정할 수 있을 것으로 사료 된다. 또

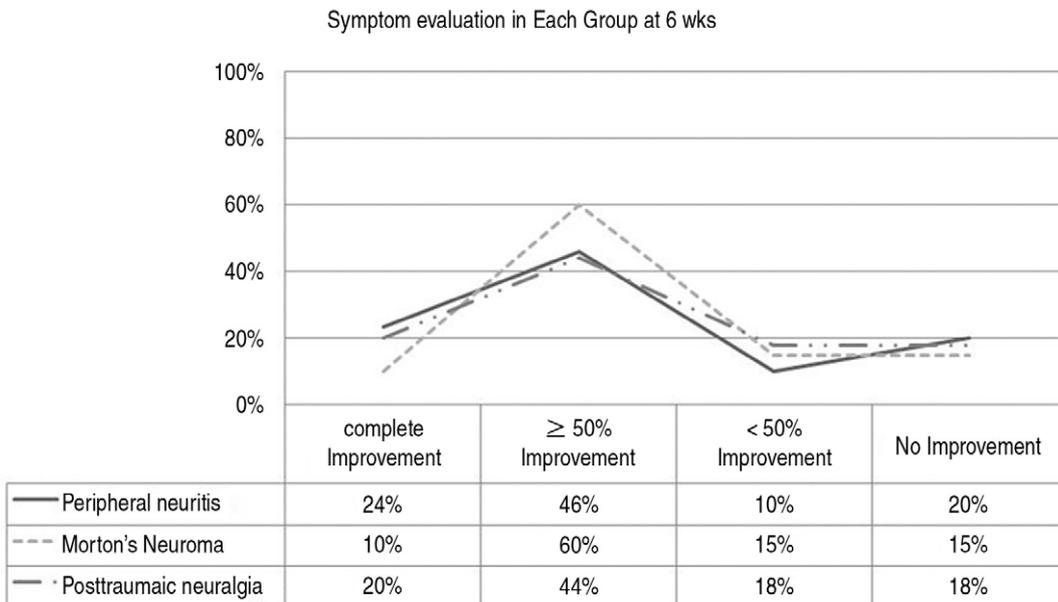


Figure 4. Symptom changes at 6 weeks follow up in each disease group.

한 6주째 추사에서 조금이라도 호전을 보인 환자가 172례 중 139례(81%)이라는 점은 피리독신 단독 투여가 효과적임을 나타낸다.

각 군에서는 첫 2주째 외래 추사에서 말초 신경염군 67.7%, 족부 신경종에 의한 통증군 77.2%, 외상 후 신경통 62.7%로 모든 군에서 높은 통증 호전율을 보였으며, 6주째 추사에서 각 군간의 호전율 비교 했을 때, 50%이상 호전된 경우가 각 군간의 차이 없이 가장 높은 비율을 차지 하고 있다는 점은 질환의 군과는 상관 없이 피리독신의 투여가 좋은 효과를 보인다는 것을 시사한다.

6주째 추시 시점에서 타 약제와 병합요법을 사용한 28례의 호전 정도 평가에서 완전 호전 7%, 50%이상 호전 14%, 50%미만 호전 25%, 호전 없음 54%의 결과를 보였다. 이러한 결과에서 피리독신 단독 투여에 대한 효과가 없는 환자에서는 타 약제를 병합하여도 호전 없거나 호전이 미미할 가능성이 높다고 생각해 볼 수 있다.

과량의 피리독신을 투여할 경우 말초 감각 신경 장애, 운동 장애, 자율 신경 장애, 심한 경우 호흡 장애 등의 심각한 부작용 등이 보고 되었으나,^{15,19)} 본 연구에서는 2%의 위장관 운동 장애 1%의 통증 악화 등의 적은 예에서 경미한 부작용이 발생하였으며, 타 약물과 병합요법 시에도 특별한 부작용이 없다는 점으로 보아 안전하다고 할 수 있다. 단, 파킨슨병에 사용하는 레보도파와 병용하지 않아야 한다는 점은 유의해야 할 사항이다. 또한 통증 호전이 있는 경우 12주까지 사용 후 중단했을 때 치료 전 수준의 통증으로 재발한 경우는 없었다는 점은 다른 신경병증 약물에 비해 약물 중단이 용이하다는 것을 시사한다. 그리고 말초 신경병성 통증의 치료제로 현재 많이 사용되고 있는 다른 약제에 비해 약가가 10분의 1에서 20분의 1 정도로 매우 저렴하여 경제적이라는 점도 장점이라 할 수 있다.

신경병증성 통증이 일반적인 통증과는 다른 다양한 양상을 가지기 때문에, 통상적으로 사용하는 통증 사상 척도(visual analog scale)로 평가하기 힘들다. 또한 자각 증상을 통한 통증 호전의 평가 방법 자체가 불완전할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 초기 증상 대비, 추시 때 증상의 호전 정도를 백분율로 환산하는 호전율의 개념을 사용하여 신경병증성 통증의 양상을 수치화 하였다.

본 연구의 제한점 중 하나는 말초 신경염으로 인한 다양한 임상 증상, 즉 찌르는 통증, 저림을 동반한 통증, 화끈거리는 통증, 형언하기 어려운 이상감각과 동반된 통증 등 다양한 증상에 대해 이를 구분하여 증상의 호전 정도를 관찰하고 기록하지 않았기 때문에 의무기록을 이용한 후향적 관찰 분석인 본 논문에서는 이에 대해 구분하여 기술할 수 없었던 점이다. 따라서 향후에는 통증의 특징 별로 임상 결과를 분석해 보아도 좋은 연구가 될 수 있을 것으로 생각된다.

또한 본 연구는 후향적 연구이기 때문에 말초 신경 병변과 관련된 족부 통증의 원인질환에 대한 진단 및 분류가 부정확할 수 있으며, 타과적인 문제로 인해 복용하고 있는 약물이 통증 및 피리독신의 약효에 미칠 수 있는 영향에 대한 분석이 간과되었다는 데에 그 한계점이 있다. 하지만 이런 한계점에도 불구하고 피리독신 단독 투여의 효용성, 안정성 및 경제성에 대한 결과는 고무적이라고 할 수 있다.

결 론

본 연구에서 말초 신경 병변으로 인한 통증에서 피리독신은 비교적 안전하고 효과적인 약물이라고 할 수 있었으며, 의료 비용을 줄이고 약물 투여 기간을 단축 시킬 수 있어 타 약제와의 병합요법 이전에 일차 선택 약물로서 추천할 만 하다고 사료된다.

REFERENCES

1. Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, et al. Randomized, Placebo-Controlled Comparison of Amitriptyline, Duloxetine, and Pregabalin in Patients With Chronic Diabetic Peripheral Neuropathic Pain: Impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care*. 2012; 35:2451-8
2. Chung KJ, Lee JH, Hwang CJ, Ahn MW. A Treatment Guideline for Neuropathic Pain. *J Korean Soc Spine Surg*. 2011;18:246-53.
3. Kathleen A. Head, ND. *Peripheral Neuropathy: Pathogenic Mechanisms and Alternative Therapies*. *Alternative Medicine Review*. 2006;11:294-329.
4. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with

- alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. Diabetes Care. 2003;26:770-6.*
5. **Sima AA, Calvani M, Mehra M, Amato. A Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebo-controlled trials. Diabetes Care. 2005;28:89-94.**
 6. **Tutuncu NB, Bayraktar M, Varli K. Reversal of defective nerve conduction with vitamin E supplementation in type 2 diabetes: a preliminary study. Diabetes Care. 1998;21:1915-8.**
 7. **van Dam PS, van Asbeck BS, Van Oirschot JF, et al. Glutathione and alpha-lipoate in diabetic rats: nerve function, blood flow and oxidative state. Eur J Clin Invest. 2001;31:417-24.**
 8. **Haupt E, Ledermann H, Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy - a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). Int J Clin Pharmacol Ther. 2005;43:71-7.**
 9. **Yaqub BA, Siddique A, Sulimani R. Effects of methylcobalamin on diabetic neuropathy. Clin Neurol Neurosurg. 1992;94:105-11.**
 10. **Yukawa M, Naka H, Murata Y, et al. Folic acid-responsive neurological diseases in Japan. J Nutr Sci Vitaminol. 2001;47:181-7.**
 11. **Abbas ZG, Swai AB. Evaluation of the efficacy of thiamine and pyridoxine in the treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy. East Afr Med J. 1997;74:803-8.**
 12. **Love A, Cotter MA, Cameron NE. Effects of the sulphhydryl donor N-acetyl-L-cysteine on nerve conduction, perfusion, maturation and regeneration following freeze damage in diabetic rats. Eur J Clin Invest. 1996;26:698-706.**
 13. **Tandan R, Lewis GA, Badger GB, Fries TJ. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Effect on sensory function. Diabetes Care. 1992;15:15-8.**
 14. **Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population \geq 40 years of age with and without diabetes. 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care. 2004; 27:1591-7.**
 15. **Clayton PT. B6 -responsive disorders: a model of vitamin dependency. J Inherit Metab Dis. 2006;29:317?26.**
 16. **Major P, Greenberg E, Khan A, Thiele EA. Pyridoxine supplementation for the treatment of levetiracetam-induced behavior side effects in children: preliminary results. Epilepsy Behav. 2008;13(3):557-9**
 17. **Ellis JM, Folkers K. Clinical aspects of treatment of carpal tunnel syndrome with B6. Annals of the New York Academy of Science USA. 1990;585 :302-20.**
 18. **van der Watt JJ, Harrison TB, Benatar M, Heckmann JM. Polyneuropathy, anti-tuberculosis treatment and the role of pyridoxine in the HIV/AIDS era: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(6):722-8.**
 19. **Bender DA. Non-nutritional uses of vitamin B6. Br J Nutr. 1999;81:7-20.**