

# 항암화학요법 유발 말초신경병증에 대한 침치료의 효과 : 파일럿 연구

한창우<sup>1,3</sup> · 황의형<sup>1,3</sup> · 김효정<sup>2,4</sup> · 신호진<sup>2,4\*</sup>

1: 부산대학교병원 통합의학센터, 2: 부산대학교병원 혈액종양내과, 3: 부산대학교 한의학전문대학원, 4: 부산대학교 의학전문대학원

## Acupuncture for Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy : a Pilot Study

Chang Woo Han<sup>1,3</sup>, Eui Hyoung Hwang<sup>1,3</sup>, Hyo Jeong Kim<sup>2,4</sup>, Ho-Jin Shin<sup>2,4\*</sup>

1: Center of Integrative Medicine, 2: Department of Hematology - Oncology, Pusan National University Hospital,  
3: School of Korean Medicine, Pusan National University, 4: School of Medicine, Pusan National University

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) which is one of the common chemotherapy related toxicity poses a significant clinical challenge. Here we conducted a prospective pilot study to evaluate the efficacy of acupuncture on CIPN. Patients with CIPN were administered acupuncture procedure with continuation of previous conventional medication. Acupuncture procedures were conducted three times per week for 3 weeks. We assessed patients with Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0, Visual Analog Scale (VAS), Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) at the time of baseline and every week after the acupuncture procedures. Total 5 patients were included and treated with acupuncture. CTCAE grades were the same of 2 in all patients. VAS mean value changed from 5.2 to 3.2, and FACT/GOG-Ntx total score that suggests the higher relates to better quality of life changed from 93.3 to 110 as mean value at the end of the 3rd week, though this index difference did not show any statistically significant difference. This pilot study suggests that acupuncture procedure may have a role for CIPN treatment. Launching a more larger and properly controlled study will be required to ascertain the efficacy of acupuncture.

Key words : Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN), Acupuncture

### 서 론

항암화학요법 유발 말초신경병증 (Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy; CIPN)은 주로 신경 축삭돌기를 감싸는 미엘린 수초의 손상으로 인해 발생하며, 항암제에 대한 long nerve의 상대적 민감성으로 인해 손과 발에 “stocking and glove”의 형태로 발생한다<sup>1)</sup>.

암환자의 대부분은 항암화학요법을 시행하고, 항암화학요법 시행 환자에서 항암화학요법 유발 말초신경병증은 발생 빈도가

높은 부작용의 하나로서, 환자에게 큰 경제적 손실을 야기하고, 적절한 항암화학요법을 받지 못하게 하여 치료율을 저하시킨다<sup>2)</sup>. 또한, 치료가 종료된 환자에서도 말초신경병증은 삶에 질을 떨어뜨리고, 일상 생활로의 복귀와 직업 활동에 영향을 미친다<sup>3)</sup>. 이러한 말초신경병증을 완화하기 위해 현재 임상에서는 tricyclic antidepressant, gabapentin, pregabalin 및 opiate 등을 사용하고 있으나, 아직까지 입증된 효과적 예방법이나 치료제는 없다<sup>4)</sup>.

말초신경병증은 한의학에서 “痺證”의 범주에 속하며<sup>5)</sup>, 당뇨 병으로 인한 말초신경병증, post-herpetic neuralgia, human immuno deficiency virus 관련 말초신경병증 및 항암화학요법 유발 말초신경병증에 대해서도 침술의 효능이 보고된 바 있다<sup>6)</sup>. 따라서, 본 연구팀은 항암화학요법 유발 말초신경병증에 대한 침술 효능 입증에 대한 대규모 임상 연구를 계획하고자, 전향적 예비 연구를 수행하여 그 결과를 보고하는 바이다.

\* To whom correspondence should be addressed at : Ho-Jin Shin,

Departments of Hematology-Oncology, Pusan National University Hospital, 179, Gudeok-ro, Seo-gu, Busan, Korea

· E-mail : hojinja@hanmail.net, · Tel : 051-240-7225

· Received : 2014/06/05 · Revised : 2014/07/04 · Accepted : 2014/07/18

## 연구대상 및 방법

이 연구는 헬싱키 선언 (Declaration of Helsinki)과 임상시험 관리기준 (Good Clinical Practice)을 준수하였고, 부산대학교 병원 임상연구 심의위원회에 의해 승인되었으며 (H-1301-017-017, 2013.04.26 ~ 2014.04.25.), 본 연구 참여자는 시험에 앞서 인쇄물로 제공된 피험자 설명서와 함께 임상시험에 대해 설명을 듣고 서면 동의서를 작성하였다.

18세 이상 남/녀로서 myeloma 또는 lymphoma로 진단 받았으며, 항암화학요법으로 인한 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0으로 grade 2 이상 peripheral neuropathy가 발생한 환자로서, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status가 grade 0, 1, 또는 2인 환자를 대상으로 하였다. 임상주의 판단에 의하여 peripheral neuropathy의 원인이 될 수 있는 만성적 알코올 섭취의 과거력, 당뇨, HIV related neuropathy 등이 있는 경우; 침을 시술할 혈위 및 그 가까운 부위에 감염의 소견이 있는 경우, 침 치료 시 감염 발생의 우려가 있는 면역력 저하 환자, 혹은 선별 검사 시 leukopenia ( $< 4,000 /\text{mm}^3$ ) 또는 neutropenia ( $< 1,500 /\text{mm}^3$ )가 있는 경우; 알려진 혈액응고장애가 있거나, 헤파린 (low molecular heparin 포함)이나 쿠마린을 복용하고 있는 경우, 또는 선별 검사 시 thrombocytopenia ( $< 50,000 /\text{mm}^3$ )가 있는 경우; 활동성 감염, 중증 심질환, 조절 안되는 고혈압 또는 당뇨 등의 심각한 전신질환이 동반된 경우; 한약이나 고용량 비타민 요법 등 다른 대체보완요법이나 한방치료 등을 병행하는 경우; 정확한 침치료가 불가능한 장애가 있거나, 심각한 정서적 또는 정신적 문제가 있거나, 임신 또는 수유 중인 경우는 제외하였다.

피험자는 주 3회, 3 주 동안 침치료를 받았다. 百會 (GV20), 風池 (GB20), 曲池 (LI11), 手三里 (LI10), 八邪 (EX-UE9), 足三里 (ST36), 豐隆 (ST40), 八風 (EX-LE10)의 혈자리에 백회를 제외하고는 양측 취혈하였고, 혈자리는 기존 연구<sup>7-12)</sup>에서 보편적으로 사용된 혈자리를 바탕으로 연구자 협의를 통하여 임상 증상과의 상관성을 고려해 설정하였으며, 위치는 WHO standard acupuncture point locations in the western pacific region에 따랐다. 0.20 × 40 mm 일회용 멸균침 (한국, 동방침구제작소)을 관침법을 이용하여 0.5 ~ 2 cm 깊이로 자침 후 20분간 유침하였다. 득기를 유발하거나 보사법을 시행하지 않았다. 침치료는 한방내과 전문의와 한방재활의학과 전문의에 의해 시술되었다. 증상 개선을 위해 삼환계항우울약, carbamazepine, gabapentine, 또는 opiate 등의 conventional medicine을 복용하고 있는 경우, 투약을 유지한 상태에서 침치료를 시행하였고, 다만 치료 기간 중 약의 구성이나 용량은 변경하지 않도록 하였다.

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0와 Visual analogue scale (VAS) (0-10)로 말초신경병증 정도를 평가하였으며, Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx)로 건강관련 삶의 질을 평가하였다. 평가는 치료 전과 매 주 마지막 치료 직후에 시행하였으며, Common

Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0을 일차 유효성 평가 변수로 하였다. 매번 치료 전 일반적인 신체 검사를 시행하였고, 침 치료 후의 이상 반응 유무를 시술 때마다 확인하였다.

통계에는 IBM SPSS statistics 21K (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 그래프에서 각각의 측정값은 평균±표준오차로 나타내었다. Friedman test로 치료 전과 매 주 마지막 치료 직후 측정값들의 평균을 비교하여,  $P < 0.05$  인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판단하였다.

## 결 과

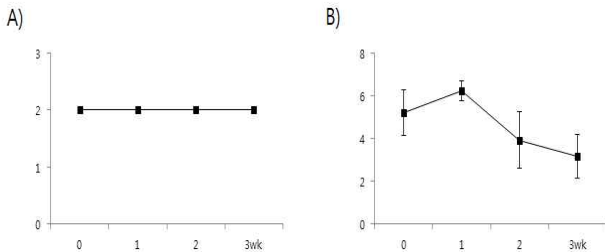
연구기간인 2013년 04월 26일부터 2014년 04월 25일 동안 총 5명의 항암화학요법 유발 말초신경병증 환자가 임상연구에 참여하여 3주간의 치료를 완료하였다. 피험자의 평균 연령은 67.8 ( $\pm 7.29$ ) 세였으며, 환자의 전신 활동도는 ECOG performance status로 평가하였을 때 3명이 '육체적으로 힘든 활동은 제한되거나 보행과 가벼운 일 또는 앉아서 하는 일이 가능한 상태'인 1 단계, 2명이 '모든 자가 간호와 보행 가능하나, 노동이 불가능한 상태로서 낮시간의 50 % 이상은 병상을 떠나 생활 할 수 있는 상태'인 2 단계에 해당하였다. 본 연구에서, 항암화학요법을 시행하게 된 원인 질환은 multiple myeloma (4명)와 lymphoma (1명)였으며, 말초신경병증을 유발한 원인 항암제는 bortezomib (3명), thalidomide (1명), vincristine (1명)이었다 (Table 1). 한편, 말초신경병증을 완화시키기 위해 환자 5명 모두에서 gabapentin, pregabalin, oxycodone, hydromorphone, fentanyl patch 등을 복용하고 있었으며, 연구 기간 동안은 투약 내역을 변경하지 않도록 하였다.

Table 1. Baseline characteristics of enrolled patients

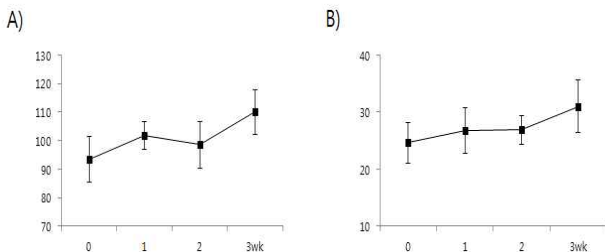
Patient	Sex/Age	Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status	Diagnosis	Chemotherapy likely causing Peripheral Neuropathy
1	M/71	1	Multiple myeloma	Bortezomib (ongoing)
2	M/55	1	Multiple myeloma	Thalidomide (ongoing)
3	M/73	2	Multiple myeloma	Bortezomib (ongoing)
4	F/69	2	Multiple myeloma	Bortezomib (ongoing)
5	F/71	1	Lymphoma	Vincristine (completed 18 months ago)

말초신경병증 정도를 평가하기 위한 측정 항목 중, 일차 유효성 평가 변수로 설정하였던 CTCAE v4.0은 5명 환자의 모든 측정값에서 grade 2로서 치료 전후의 변화가 없었다. VAS (0-10) 값은 5.2에서 3.2 (평균표준편차 형식으로 표기)로 감소하였으나, 통계적 유의성은 없었다 (Fig. 1). 건강관련 삶의 질을 평가하기 위해 측정하였던 FACT/GOG-Ntx total score는 93.3에서 110으

로 상승하였으며, FACT/GOG-Ntx 세부 항목 중 neurotoxicity subscale도 24.6에서 31로 상승하였으나, 통계적 유의성은 없었다 (Fig. 2). 전체 환자에서 3주 간의 치료 기간 중 침술로 인한 이상 반응은 관찰되지 않았다.



**Fig. 1. Assessment of peripheral neuropathy.** (A) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0, (B) Visual analogue scale (VAS) (0-10). Data are presented as the mean  $\pm$  SEM (n=5). CTCAE grades were the same of 2 in all patients. VAS mean value showed a tendency to decrease, but did not improve statistical significance (P = 0.187).



**Fig. 2. Assessment of health-related quality of life.** (A) Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) total score, (B) Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) neurotoxicity subscale. Data are presented as the mean  $\pm$  SEM (n=5). FACT/GOG-Ntx total score and neurotoxicity subscale showed a tendency to increase, but did not improve statistical significance (P = 0.615 and 0.500).

## 고찰

항암화학요법 유발 말초신경병증 (Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy; CIPN)은 항암화학요법에 의해 유발되는 흔한 부작용 중의 하나로서, 항암화학요법을 받은 암환자의 30 ~ 40 % 에서 발생되고 있다<sup>13)</sup>. 항암화학치료제 중 주로 말초신경병증을 유발하는 약물은 platinum compounds (cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin), spindle poisons/antitubulins (paclitaxel, docetaxel, ixabepilone, and vincristine), proteasome inhibitors (bortezomib) 및 thalidomide 등이 있으며, 항암제의 종류, 병용방법, 투여 regimen, 통증 평가 방법, 환자의 상태 등에 따라 10 ~ 100 % 의 환자에서 CIPN을 유발한다<sup>14)</sup>.

말초신경병증은 chemotherapy에 대한 long nerve의 상대적 민감성으로 인해 손과 발에 “stocking and glove”의 형태로 발생하며, 감각이상 (paresthesia), 감각손상 (dysesthesia), 무해자극 통증 (allodynia), 통각과민 (hyperalgesia), 통각저하 (hypoalgesia) 등의 증상을 표현하거나, 타는 듯 (burning), 총상 같은 (shooting) 또는 전기충격 같은 (electric-shock-like) 통증을 표현하기도 한다. 말초신경병증은 chemotherapy 이후 완만하게

회복되기도 하지만 지속적으로 존재하여, 환자에게 상당한 통증과 불편감을 유발할 수 있고, 통증이 매우 심한 환자의 경우에는 chemotherapy의 원인이 되었던 암보다 더욱 고통스러운 상태가 될 수도 있다<sup>15)</sup>. 또한, 말초신경병증이 발생한 환자에서는 치료과정 중 훨씬 더 많은 경제적 손실이 발생하며<sup>16)</sup>, 치료 목적에 부합하는 항암제의 적정 용량 및 기간의 투약을 불가능하게하여 암 치료율을 저하시킨다<sup>17)</sup>.

기존 치료에서는 tricyclic antidepressants, anticonvulsants, gabapentin, lamotrigine, valproic acid, venlafaxine/topiramate, alpha-lipoic acid 등의 효능이 평가되어 왔으나, 현재 임상에서 사용되는 약들은 대부분 입증된 efficacy가 없거나, 사용 곤란한 side effects를 야기하는 것으로 알려져 있다<sup>18)</sup>.

한편, 항암화학요법 유발 말초신경병증에 대한 침술의 효능이 일부 기존 연구를 통해 시사된 바 있다. 항암화학요법 유발 말초신경병증에 침술을 시행한 증례보고<sup>7)</sup>, 연속증례보고<sup>8)</sup>, 침술을 받은 항암화학요법 유발 말초신경병증 환자에 대한 후향적 조사<sup>9)</sup>, 항암화학요법 유발 말초신경병증 환자에서 침술 효능 확인을 위한 파일럿 연구<sup>10)</sup> 등이 보고된 바 있으며, 항암화학요법 유발 말초신경병증에 대한 봉침<sup>11)</sup>이나 전침<sup>12)</sup>의 효능에 대한 연구도 보고된 바 있다. 그러나, 침술만을 대상으로한 기존 연구는 대부분 후향적 연구<sup>7-9)</sup>였으며, 파일럿 연구<sup>10)</sup>의 경우는 침치료를 전문 한의사 또는 그에 준하는 전문 인력이 시행하지 못한 제한이 있었다.

## 결론

본 연구는 항암화학요법 유발 말초신경병증 환자를 대상으로 침술 효능 입증을 위한 전향적 예비 연구를 수행하였으며, 3주 동안 9 회의 침술을 시행하며 관찰한 결과, 통계적으로 의미 있는 차이를 나타내지는 않았으나, 말초신경병증 정도와 건강관련 삶의 질 모두 호전되는 양상을 관찰하였다. 따라서, 본 연구팀은 이러한 연구 결과를 바탕으로 통계적 유의성 확보와 다양한 암질환과 여러 종류의 항암제에 의해 유발된 말초신경병증에 대해 침술이 보편적으로 유효함을 확인하기 위한 대규모 연구를 계획하고 있다.

## 감사의 글

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

## References

1. Tofthagen, C.S., McMillan, S.C., Kip, K.E. Development and psychometric evaluation of the chemotherapy-induced peripheral neuropathy assessment tool. *Cancer Nurs* 34(4):E10-20, 2011.
2. Hausheer, F.H., Schilsky, R.L., Bain, S., Berghorn, E.J.,

- Lieberman, F. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol* 33(1):15-49, 2006.
3. Postma, T.J., Heimans, J.J. Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol* 11(5):509-513, 2000.
  4. Pachman, D.R., Barton, D.L., Watson, J.C., Loprinzi, C.L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment. *Clin Pharmacol Ther* 90(3):377-387, 2011.
  5. 孫偉芬, 李曉峰, 張旭崗, 劉玉, 李毅俊, 李金濤. 補陽還五湯浸洗治療化療致周圍神經病變30 例. *福建中醫藥大學學報* 20(5):8-9, 2010.
  6. Kim, J.H., Kim, E.J., Seo, B.K., Lee, S., Jung, S.Y., Lee, M.H., Kim, A.R., Park, H.J., Shin, M.S., Choi, S.M. Electroacupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: study protocol for a pilot multicentre randomized, patient-assessor-blinded, controlled trial. *Trials* 14: 254, 2013.
  7. Bao, T., Zhang, R., Badros, A., Lao, L. Acupuncture treatment for bortezomib-induced peripheral neuropathy: a case report. *Pain Res Treat* 2011: 920807, 2011.
  8. Wong, R., Sagar, S. Acupuncture treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy--a case series. *Acupunct Med* 24(2):87-91, 2006.
  9. Donald, G.K., Tobin, I., Stringer, J. Evaluation of acupuncture in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Acupunct Med* 29(3):230-233, 2011.
  10. Schroeder, S., Meyer-Hamme, G., Epplée, S. Acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a pilot study using neurography. *Acupunct Med* 30(1):4-7, 2012.
  11. Yoon, J., Jeon, J.H., Lee, Y.W., Cho, C.K., Kwon, K.R., Shin, J.E., Sagar, S., Wong, R., Yoo, H.S. Sweet bee venom pharmacopuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Acupunct Meridian Stud* 5(4):156-165, 2012.
  12. Rostock, M., Jaroslowski, K., Guethlin, C., Ludtke, R., Schröder, S., Bartsch, H.H. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a four-arm randomized trial on the effectiveness of electroacupuncture. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013: 349653, 2013.
  13. National Cancer Institute, NCI Cancer Bulletin. A closer look:chemotherapy-induced peripheral neuropathy. <http://www.cancer.gov/aboutnci/ncicancerbulletin/archive/2010/022310/page6>. [accessed 05.22.14].
  14. Balayssac, D., Ferrier, J., Descoeur, J., Ling, B., Pezet, D., Eschalier, A., Authier, N. Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: from clinical relevance to preclinical evidence. *Expert Opin Drug Saf* 10(3):407-417, 2011.
  15. Peltier, A.C., Russell, J.W. Recent advances in drug-induced neuropathies. *Curr Opin Neurol* 15(5):633-638, 2002.
  16. Pike, C.T., Birnbaum, H.G., Muehlenbein, C.E., Pohl, G.M., Natale, R.B. Healthcare costs and workloss burden of patients with chemotherapy-associated peripheral neuropathy in breast, ovarian, head and neck, and nonsmall cell lung cancer. *Chemother Res Pract* 2012: 913848, 2012.
  17. Windebank, A.J., Grisold, W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 13(1):27-46, 2008.
  18. Kaley, T.J., Deangelis, L.M. Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Br J Haematol* 145(1):3-14, 2009.