

항암화학요법 시 부작용 경감을 위한 한방의 병용(I)

소화기계 부작용

저자 송보완
경희의료원 약제본부장
약학정보원 학술자문위원

개요

항암화학요법은 암 치료에 있어서 기본이 되지만 그에 따르는 부작용은 환자를 더욱 고통스럽게 할 뿐만 아니라 암 치료의 성패를 좌우할 수 있는 중요한 요소이기 때문에 해결해야 할 중요한 과제라 말할 수 있다.

항암화학요법에 따른 부작용은 항암제의 종류나 환자에 따라 정도가 다를 수 있으며, 일부 환자들은 부작용으로 인하여 항암화학요법을 포기하는 경우도 있고, 심한 경우는 부작용으로 인하여 사망하는 예도 적지 않은 것으로 보고되었다.

이들 부작용에 대한 대처 방법으로 서양의학적 방법도 다수 개발되어 있지만, 아직 미진한 부분이 많은 실정이다. 한편, 한방약을 이용한 항암제의 부작용 경감이 많은 연구와 임상경험으로 축적되어 있어 관심의 대상이 된다.

항암제로 인해 흔하게 발생하는 구내염의 경우에는 반하사심탕이나 길경탕으로 몇 번 가글 후 내복요법으로 효용성이 입증되었고, 특히 반하사심탕은 irinotecan에 의한 지연성 설사의 발현을 억제한다는 것이 잘 알려져 있다.

또한 암 치료를 받는 대부분의 환자에게서 나타나는 식욕부진은 육군자탕 투여로 해결할 수 있으며, 대건중탕의 경우에는 간암 또는 대장암 수술 후의 세균전위(bacterial translocation)에 유효함이 입증되었다.

특히, 황련해독탕의 경우에는 위암, 대장암을 비롯한 췌담도암, 식도암, 간암 등의 소화기암 수술 후 발현되는 구내염, 방사선 조사 후 소화관염증, 불안, 설사, 혈담(血痰), 발열 및 코피 등의 부작용에 대해 유효하다는 증례 보고도 있다.

키워드

항암화학요법, 반하사심탕, 길경탕, irinotecan, 식욕부진, 육군자탕, 대건중탕, bacterial translocation, 황련해독탕

1. 배경

대부분의 항암제는 빠르게 증식하는 세포를 공격하는 특징이 있으므로 증식 속도가 빠른 일부 정상세포도 항암화학요법 시 손상을 입게 된다. 특히 정상세포 중에서도 빨리 분열·증식하는 세포, 즉 골수에서 형성된 혈액세포, 구강을 포함한 위장관의 상피세포, 머리카락세포, 그리고 정자, 난자를 만들어내는 생식세포 등이 영향을 많이 받게 된다. 따라서 항암화학요법 후에 빈혈이 오고, 백혈구 및 혈소판 수가 감소하며, 입안이 험거나, 오심, 구토 및 설사 등이 올 수 있고, 머리카락이 빠지며, 생식기능에 장애를 가져오는 등의 부작용이 나타나게 된다.

이들 부작용은 항암제의 종류나 환자에 따라 정도가 다를 수 있으며, 일부 환자들은 부작용으로 인하여 항암화학요법을 포기하는 경우도 있을 뿐만 아니라, 심한 경우에는 부작용으로 인하여 사망하는 경우도 있다고 한다.

'Public Health England'와 'UK 암 연구'팀의 조사에 따르면 잉글랜드 전역에 걸쳐 폐암 환자의 8.4%와 유방암 환자 2.4%가 항암화학요법을 받은 지 한 달 이내에 사망한 것으로 나타났으며, 2014년 케임브리지 대학병원에서 항암화학요법을 받은 23,000명의 유방암 환자와 약 1만 명의 비(非)초기 남성 폐암 환자를 대상으로 실시한 조사에서도 1,383명이 치료 30일 이내에 사망한 것으로 나타났다.

이와 같이 항암화학요법은 암 치료에 있어서 피할 수 없는 선택이긴 하지만 그에 따르는 부작용은 암 환자를 더욱 고통스럽게 만드는 일면이 있어 양날의 칼이라 아니할 수 없다.

따라서 암 치료에 있어서 항암화학요법의 부작용을 경감시키는 것은 항암제의 유효성에 못지않은 중요한 목표가 되고 있으며, 많은 연구자들에 의해 점차 진전되는 경향도 있으나 아직도 극복해야 할 과제가 산적해 있는 상태이다.

필자는 항암화학요법에 따르는 부작용 경감을 위하여 사용하였던 한방약의 효용성에 대한 임상 보고를 위주로 정리하여 제공하고자 한다.

2. 구내염

구내염의 병태는 개시기, 손상기, 증폭기, 궤양기, 치유기로 분류되며, 구강 내 세균은 궤양기의 악화인자가 된다. 궤양면에서의 세균감염은 염증을 악화시키고, 궤양면 하에 확장상태로 있는 혈관으로의 세균침입은 항암화학요법 중 구내염을 악화시켜 치료 유지에 장애를 일으킬 수 있어 충분한 대책이 필요하다.

1) 반하사심탕

Fukamachi 등의 *in vitro* 실험에 의하면 반하사심탕은 G(+)균에는 활성을 보이지 않지만, 병원성이 높은 G(-)균, 특히 *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*에 항균활성을 나타냈다. 화학요법을 받은 치육염, 치주염 환자는 실제로 구내염 발현빈도가 높으며, 치유 지연화가 일어난다고 보고되어 있다. 반하사심탕은 G(-)균에 특이적으로 항균활성을 보이므로 상해성이 높은 세균총을 보다 건강한 구강세균총으로 변환시켜 구내염 개선에 기여하는 것으로 생각된다.

구내염의 통증은 감각신경에의 PGE2 작용에 의해 유발되는 것으로 생각되고 있으며, 반하사심탕은 염증부위의 통증 발생물질인 PGE2 생산을 농도의존적으로 억제하는 것이 성분 레벨, 유전자 레벨의 해석에서 밝혀져 있다.

실제 임상에 있어서도 반하사심탕 액제를 1일 수차례 5~10초간 구강 내에서 가글한 후 복용하게 함으로써 구내염을 완화시킬 수 있으며, 동시에 구역이 있을 경우에도 유효하다.

2) 길경탕

대장암 환자에 대한 bevacizumab + XELOX 1례, bevacizumab + FOLFOX 1례, panitumumab + FOLFOLI 3례에서 발생한 구내염에 대하여 길경탕을 적절히 가글하도록 하고, 가글 후에는 삼키도록 한 결과 동통을 완화시키고 염증 악화를 억제할 수 있기 때문에 포괄적 대처가 가능하다고 보고하였다. 더욱이 길경탕은 반하사심탕에 비하여 쓴 맛이 덜하기 때문에 가글약으로 사용하기 좋고, 가글 후 복용함으로써 인두까지의 효과도 기대할 수 있다.

3. Irinotecan에 의한 설사

Irinotecan에 의한 설사에는 투여 시작 24시간 이내에 발생하는 조기성 설사와 투여 수일 후에 발현하는 지연성 설사가 있다. 조기성 설사는 irinotecan의 acetylcholine esterase 저해작용에 따른 부교감신경 자극에 의한 장관운동 항진으로 일어나는 운동항진형 설사이고, 지연성 설사는 irinotecan의 활성대사물인 SN-38 glucuronate 포함체가 장내세균 Eubacterium의 β -glucuronidase에 의해 SN-38에서 탈포합되어, 농도의존적으로 Cl 이온의 분비를 증강시켜 장관점막의 세포를 손상시킴으로써 설사가 발생하게 된다.

반하사심탕은 irinotecan에 의한 지연성 설사의 발현을 억제한다는 것이 잘 알려져 있다. 황금에 함유되어 있는 flavonoid 배당체인 baicalin에는 β -glucuronidase 저해 활성이 있기 때문에 장관에서의 활성형 SN-38 재생성을 억제함으로써 설사를 예방하는 것으로 추측하고 있다.

최근 연구에서는 항암제에 의한 조기성 설사의 주요 유형인 장액분비형 설사의 병인인 PGE2 생산을 반하사심탕의 복합 처방이 억제하여 설사를 조절할 가능성이 있는 것으로 밝혀졌다.

4. 식욕부진

식욕을 항진시키는 호르몬인 ghrelin은 위점막 내분비세포, X/A-like 세포에서 혈액 중으로 분비됨과 동시에 직접 말초미주신경 구심로 말단에 존재하는 ghrelin 수용체에 결합하여 미주신경 구심성 뉴런을 자극하고, 그 식욕항진 신호는 중추의 연수 고속핵에서 시상하부 궁상핵의 NPY/AgRP 뉴런으로 전달되어 식욕을 촉진시킨다.

그런데 스트레스나 항암화학요법제 투여에 의해 분비된 serotonin이 serotonin 2b (말초), 2c (중추) 수용체에 작용하여 ghrelin 분비를 억제함으로써 식욕부진이 발생한다.

1) 육군자탕

육군자탕의 진피, 감초에 함유되어 있는 flavonoids 성분이 serotonin 2b 수용체를 억제하고, X/A-like 세포에서의 ghrelin 분비를 회복시킨다. 또한 창출의 성분인 atractyloidin에 의해 미주신경 구심로 말단의 ghrelin 수용체와 ghrelin의 결합능이 향상되어, ghrelin 수용체의 신호가 증강된다.

즉, 육군자탕은 ghrelin 분비 항진 및 ghrelin 수용체 신호전달 증강이라는 두 가지 작용에 의해 식욕부진을 치료하는 것으로 밝혀졌다.

육군자탕은 특히 cisplatin 유발성 식욕부진과 환자의 삶의 질(QOL) 저하에 유효하다는 보고가 있으며, 항암화학요법에 의한 식욕부진 외에도 내시경점막하박리술(Endoscopic Submucosal Dissection; ESD)에 의한 조기 위암 절제술의 경우에 시술 후 나타나는 소화기증상을 완화하기 위하여 PPI를 투여해도 개선을 보이지 않는 경우 육군자탕을 병용함으로써 호전된다는 보고가 있어 ESD 후 환자의 삶의 질 향상에 기여할 것으로 기대된다.

5. 간암, 대장암 수술 후 세균전위(Bacterial Translocation)

장관의 스트레스는 수술뿐만 아니라 절식, 항암제, 장폐색 등이 거론되며, 이것들을 통해 장관운동이상, 장내세균 이상증식, 장관점막장애가 일어나 bacterial translocation (BT), 더 나아가 패혈증에 이른다고 한다.

1)대건중탕

1주간 절식한 rat의 장관막 림프절 배양에서는 60% BT가 발생하지만, 대건중탕을 투여한 경우 그 발생률

은 저하되었다. 장관점막의 HE 염색에서는 대조군에 비해 용모 수, 용모의 높이는 유지되고, 염증성 사이토카인 TNF- α , IFN- γ 가 억제되었다. 게다가 점막장애가 매우 강하다고 여겨지는 CPT-11 투여 rat에게 대건중탕을 투여하면 장관점막이 유지되었으며, IFN- γ 활성은 대조군에 비하여 저하되었다.

장관 스트레스 모델의 세포 간 tight junction을 조사한 결과에서도 막단백 claudin, occludin 및 ZO-1이 감소되지만 대건중탕의 투여로 개선되는 것으로 보고되었다.

간암 절제 환자에 대하여 대건중탕 투여군 108례, 위약군 101례로 나누어 진행한 대건중탕의 소화기증상 개선에 대한 한 연구에서 배변시간은 대건중탕 투여군에서 단축되었고, 수술 후 투여량이 많을수록 효과가 좋았으며, 혈중 암모니아 농도는 차이가 없었지만 중증도 간장애가 있는 대건중탕 투여군에서는 CRP 수치가 억제되었다. 기타 간암 절제에 대한 대건중탕의 다면적 효과는 혈류증가, 염증억제 등이며, 임상시험을 통하여 거의 효과가 확인되었다.

6. 소화기암 수술 후 완화케어

1)황련해독탕

황련해독탕은 上熱 경향으로 안면홍조, 불면 및 초조감 등을 호소할 경우의 심와부 팽만감, 코피, 객혈, 토혈, 치출혈 및 하혈 등의 각종 출혈 및 발진 및 소양감 등에 사용되는 처방이다.

그러나 위암, 대장암을 비롯한 췌담도암, 식도암 및 간암 등의 소화기암 수술 후 발현하는 구내염, 방사선 조사 후 소화관염증, 불안, 설사, 혈담(血痰), 발열 및 코피 등의 부작용에 대한 황련해독탕의 임상 증례가 발표되어 흥미롭다.

증례별 사례를 보면, 소장 대량 절제 후에 원인불명의 하혈을 반복하는 아밀로이드증(amyloidosis)에 대하여 황련해독탕을 투여한 결과 3일 후 지혈되었으며, 직장 squamous cell carcinoma로 mitomycin C, 5-FU를 이용한 chemoradiation (CRT)을 시행하였으나 반년 후 직장에서 출혈이 일어나 방사선 조사 후 직장염이 의심되어 황련해독탕을 투여한 결과 지혈되었다. 위전적출 후 흉부식도암 CRT 시행하였으나 환자가 ‘명치쪽이 타오르는 듯하여 식사를 할 수 없다’는 호소를 하는 증례에도 황련해독탕 투여로 호전되었으며, 재발성 위암으로 트라스트주맙/도세탁셀 요법을 시행하면서 뇌 전이에 대해서는 stereotactic radiosurgery (SRS), 하혈에 대해서는 수혈을 시행하였으나 원인불명의 출혈이 발현하여 황련해독탕을 투여한 결과 호전되었다.

이와 같이 소화기외과 영역 및 완화요법 영역에서 전체 유효율은 50례 중에서 47례에서 유효하여 94%의 높은 유효율을 나타내었다. 특히 완화요법이 필요한 환자 중 정밀검사를 시행할 수 없는 환자의 경우에 황련해독탕의 투여는 양호한 결과를 얻을 수 있다고 하였다.

약사 Point

1. 항암화학요법 시 흔히 발생하는 부작용인 구내염은 반하사심탕 액제를 1일 수차례 5~10초간 구강 내에서 가글한 후 복용하게 함으로써 완화시킬 수 있으며, 동시에 구역이 있을 경우에도 유효하다.
2. Irinotecan에 의한 설사 중 반하사심탕은 지연성 설사에 유효한 것으로 알려져 왔으나, 최근 연구에서 항암제에 의한 조기성 설사의 주요 타입인 장액분비형 설사의 병인인 PGE2 생산을 반하사심탕의 복합처방이 억제하기 때문에 조기성 설사도 조절할 가능성이 있는 것으로 보고되었다.
3. 육군자탕은 ghrelin 분비 항진 및 ghrelin 수용체 신호전달 증강이라는 두 가지 작용에 의해 식욕부진을 치료하며, 항암화학요법에 의한 식욕부진 외에도 내시경점막하박리술(Endoscopic Submucosal Dissection; ESD)에 의한 조기 위암 절제술의 경우에 시술 후 나타나는 소화기증상의 완화에도 사용된다.
4. 대건중탕은 간암 또는 대장암 수술 후 흔히 발생하는 세균전위(bacterial translocation)를 억제되는 것으로 보고되었다.
5. 황련해독탕은 소화기암 수술 후 완화요법이 필요한 환자 중 정밀검사를 시행할 수 없는 환자의 경우에 양호한 결과를 얻을 수 있다.



■ 참고문헌 ■

1. Fukamachi, H, et al. Evid. Based Complement Alternat. Med. 10, 1155(2015)
2. Kono, T. et al, Gastroenterology, 142, p. S-673(2012)
3. Mori, K. et al. Cancer Chemotherapy and Pharmacol., 51, p.403(2003)
4. 小林永治, 漢方の臨床, 54, p.208(2007)
5. Takeda, H. et al, Gastroenterology, 134, p.2004(2008)