

항암화학요법 시 부작용 경감을 위한 한방의 병용(2)

말초신경계 부작용

저자 송보완
경희의료원 약제본부장
약학정보원 학술자문위원

개요

항암화학요법의 발달은 진행성 암 환자의 생존율 향상에 큰 도움을 주는 것으로 평가받고 있다. 그러나 항암화학요법 시 발생하는 부작용으로 인하여 항암화학요법의 완료 및 유지가 힘든 경우가 많다. 항암화학요법으로 인한 다양한 부작용 중 대표적인 것이 바로 말초신경병증이기 때문에 말초신경병증의 극복 여부는 항암화학요법의 성패를 좌우할 수 있는 중요한 요소이다.

동물실험에 의하면 paclitaxel과 oxaliplatin은 말초혈류를 저하시키는데, PGE1 유도체 투여를 통해 말초혈류를 증가시키면 기능적 이질통증(allodynia)이 경감되는 것으로 보고되었다. 이러한 결과를 통해 말초혈류 저하를 통증의 한 원인으로 유추할 수 있고, 이것을 억제함으로써 증상을 예방, 개선시킬 수 있을 것이다.

우차신기환은 oxaliplatin에 의한 말초신경장애에 대한 유효성이 보고되어 있으며, taxane계 항암제에 의한 말초신경장애에도 유효하다는 것이 소화기 영역, 부인과 영역 등에서 보고되고 있다. 이 외에도 계지가출부탕, 도홍사물탕, 계룡통락방 등이 암 화학요법으로 인해 발생한 말초신경병증에 유효하다.

키워드

항암화학요법, 말초신경병증, paclitaxel, oxaliplatin, 우차신기환, 계지가출부탕, 도홍사물탕, 계룡통락방

1. 우차신기환(牛車腎氣丸)

우차신기환은 금궤요략에 수재된 대표적 신기능 강화약으로 일명 금궤신기환이라고 하며, 처방내용은 팔미지황환 처방에 정기(精氣)를 보(補)하고 다리(足)를 튼튼히 하며 습비(濕痺)를 제거하는 우슬을 추가하고, 안구충혈, 소변불통 및 대변불통 등을 치료하는 차전자를 보강하여 숙지황 8.0, 우슬, 산수유, 택사, 산약, 차전자, 복령 4.0, 목단피 3.0, 부자와 육계 1.0으로 구성된 처방으로, 피로하기 쉽고, 사지가 냉하기 쉬우며, 뇨량 감소, 또는 다뇨로 구갈이 있으면서 하지통, 요통, 저림, 노인의 시력부족, 가려움, 배뇨곤란, 빈뇨 및 부종 등에 응용한다.

최근 항암화학요법 시 나타나는 말초신경병증에 우차신기환이 유효하다는 다수의 연구논문이 발표되어 그 적용가능성이 높아지고 있다.

2013년 말 Asian Pacific Journal of Cancer Prevention에는 docetaxel 화학요법 치료를 받는 유방암 환자에 대한 우차신기환의 말초신경병증 예방 효과를 알아보기 위해 시행된 연구결과가 소개되었다.

Docetaxel 화학요법 치료를 받는 유방암 환자의 말초신경병증에 대한 우차신기환의 예방 효과를 알아보기 위해 총 60명의 환자를 대상으로 randomized open label study를 실시하였다. 우차신기환군(n=33)에는 1일 7.5 g씩 우차신기환을 복용하게 하고, 대조군(n=27)에는 1일 1,500 mcg/day의 mecobalamin을 복용

하게 한 후 Neurotoxicity Criteria of Debiopharm (DEB-NTC), Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTC) ver 3.0, Visual Analogue Scale (VAS) 등을 통해 말초신경병증의 발생 및 증상을 평가하였다.

그 결과 말초신경병증의 발생률은 우차신기환군 39.3%, 대조군 88.9%로 통계적으로 유의한($p < 0.01$) 차이를 보였으며, DEB-NTC 결과에서도 우차신기환군에서는 grade 1이 2증례, grade 2가 5증례, grade 3이 5증례 발생한 반면, 대조군에서는 grade 1이 1증례, grade 2가 12증례, grade 3이 12증례 발생하여 우차신기환군에서 발생 증례가 적을 뿐 아니라 발생 시에도 증상의 강도가 낮았음이 확인되었다.

NCI-CTC 결과에서는 우차신기환군은 grade 1이 7증례, grade 2가 6증례였는데, 대조군에서는 grade 1이 11증례, grade 2가 12증례, grade 3이 1증례로 통계적으로 유의하지는 않지만 우차신기환군에서 우수한 경향을 보였다.

2. 우차신기환(牛車腎氣丸) + 부자말(附子末)

1) 냉증에 의한 통증과 oxaliplatin

Oxaliplatin 투여에 대한 대규모 임상시험연구 MOSAIC Study에 따르면, 90%에서 신경장애가 발생하며 치료 종료 1년 후에도 30%가 남게 된다고 한다. 실제로 oxaliplatin을 투여하면 통증, 저림 등의 신경장애를 자주 경험하게 된다.

Oxaliplatin에 의한 말초신경장애는 크게 급성과 만성으로 나누어지는데, 급성기 한랭자극 발작 예방법으로 약품설명서에는 oxaliplatin 투여 후 몸을 차갑게 하지 말고, 따뜻하게 하라고 기록되어 있다. 구체적으로 차가운 음식물이나 물을 피해야 하고, 냉기에 직접 닿지 않아야 하며, 차가운 것을 만질 때는 장갑을 사용, 따뜻한 음식물과 모포를 사용하여 보온 유지 등을 시행하도록 해야 한다. 특히, 손발이나 입 주위의 저림이 느껴질 경우 바로 몸을 따뜻하게 하면 증상을 개선시킬 수 있다.

Oxaliplatin에 의한 통증과 저림은 말초혈류 저하에 의해 생기는 것으로 보고되어 있다. 마우스실험에서 paclitaxel과 oxaliplatin은 말초혈류를 저하시켜, PGE1 유도체 투여를 통해 말초혈류 저하를 억제하면 기능적 이질통증(allodynia)이 경감되는 것으로 보고되었다. 따라서 말초혈류 저하를 통증의 한 원인으로 유추할 수 있고, 이것을 억제함으로써 증상을 예방, 개선시킬 수 있을 것이다.

2) 말초혈류를 상승시키는 한방약

말초혈류를 상승시키는 한방약으로 이전부터 우차신기환(牛車腎氣丸)이 자주 사용되어 왔다. 연구에 의하면 우차신기환은 당뇨병 유발 rat의 말초혈관을 확장시키며 용량의존적으로 혈류량을 증가시키는 것으로 확인되었다.

하지만, 우차신기환 단독투여로 통증이나 저림에 대한 효과가 불충분할 경우 구성약물 중 하나인 부자말(附子末)을 추가 증량함으로써 신체를 따뜻하게 하는 효과가 증강될 수 있다. 0.5 g의 부자말은 혈류를 상승시키고, 피부 온도를 1~15℃ 상승시키는 것으로 알려져 있다.

3) 우차신기환+부자말 실제 예

Oxaliplatin 투여에 따른 말초신경장애가 발생한 대장암 증례에 우차신기환 7.5 g/day + 부자말 1.5 g/day를 추가 투여했고, 2주마다 효과를 판정하여 무효하거나 효과가 불충분한 경우에는 부자말을 1.5 g/day씩 증량한 결과 부자말 투여량이 증가할수록 말초신경장애가 개선되었다. 특히 말초신경장애는 기온이 떨어지면 더욱 심해지는 경향이 있으므로 계절에 따라 부자말의 가감을 탄력적으로 조정하여 대처할 필요가 있다.

3. 도홍사물탕(桃紅四物湯)

수족증후군(hand-foot syndrome, HFS)은 항암화학요법제(capecitabine, sorafenib, gefitinib) 사용 후 발생하는 손발바닥 홍반성 감각이상(palmar-plantar erythrodysesthesia)으로 알려져 있다. 수족증후군의 발병률은 조사에 따라 7.3~63%로 나타나고 있다.

증상으로 처음에는 손발가락의 얼얼한 느낌 또는 저린 느낌으로 나타나다가 더 진행하면 붓기, 홍반, 낙설, 압통 및 통증 등이 나타나게 된다. 심한 경우에는 급성 통증과 근위축이 발생하여 움직임에 문제가 생기게 되며, 그로 인해 삶의 질에도 영향을 주게 된다.

이 증상이 발생하게 되면 해당 항암제 사용을 중지 또는 감량하게 되고, 그로 인해 치료효과가 저하되는 결과를 초래하기도 한다.

수족증후군의 발생기전은 아직 명확치 않으며, vitamin B6 (pyridoxine)을 흔히 사용하고 있지만 아직 치료법이 확립되어 있지 않다.

Zhao 등은 항암화학요법으로 인한 수족증후군에 대한 도홍사물탕은 도인, 홍화, 숙지황 및 당귀 각 30g, 천궁, 백작약, 계지 및 우슬 각 15g, 감초 6g, 대추 3g로 구성된 처방으로 유효성을 알아보기 위해 시행된 랜덤화 비교연구를 시행하였다.

도홍사물탕군(n=60)은 1일 1회 30분씩 가감도홍사물탕 전탕액을 39℃ 이상으로 유지시키면서 손발을 담귀 두도록 하였고, 대조군(n=32)은 pyridoxine 100 mg을 1일 2회 복용시킨 결과 도홍사물탕군은 총 유효율 88.3% (회복 68.3%, 유효 20%, 무효 7%, 악화 0%)로 총 유효율 50% (회복 34.4%, 유효 15.6%, 무효 32%, 악화 18.8%)를 보인 대조군에 비하여 우수한 효과를 나타내었다.

삶의 질 평가에서도 도홍사물탕군은 ‘운전불가’, ‘사회활동’ 외 통증, 문 닫기, 식사준비, 일상 활동, 세면 및 양치, 양말 장갑 신기, 옷 입기, 신발신기, 기립자세 유지, 짧은 거리 걷기, 앉기 또는 눕기, 잠들기 및 일하는데 지장 항목에서 3개월에 걸쳐 지속적인 호전양상을 보였고, 각 항목 모두 통계적으로 유의한 차이 ($p < 0.001$)를 보였다.

수족증후군은 항암제 capecitabine의 경우 77.4% 발병률을 보이는 것으로 알려져 있고, 그 사용량이 점차 확대되면서 수족증후군의 발생도 증가하는 추세이다. 따라서 항암화학요법 시 발생하는 수족증후군을 도홍사물탕 세척요법으로 조절하는 것은 임상에서 손쉽게 활용할 수 있는 방법이라 사료된다.

4. 계룡통락방(桂龍通絡方)

중국 Shandong University Medical School의 Liu 등은 대장암 화학요법 시(oxaliplatin) 발생하는 말초신경병증에 대한 계룡통락방의 예방효과를 보고하였다.

대장암 및 직장암으로 FOLFOX4 화학요법 6 cycle (cycle 간 2주 간격)을 실시하기로 예정되어 있던 120명 환자를 2군으로 나누어 매 cycle 시작 3일 전부터 각 군별로 10일간 계룡통락방군(n=60)은 1일 2회 투약하였고 대조군은 1일 2회 위약을 복용시킨 후 oxaliplatin으로 인한 신경독성과 증양치료에 대한 반응을 평가하였다. 대조군(n=60)의 신경독성은 National Cancer Institute's(NCI) common toxicity criteria(CTC)에 기초하여 2cycle에 1회로 평가하였다. 계룡통락방은 계지 9g, 황기30g, 지룡12g, 황화10g, 당귀12g, 천궁12g, 계혈등 30g, 백작약30g, 강황9g 및 감초6g 등으로 구성되어 있다.

- grade 1: paresthesia and/or dysesthesia (include by cold) with complete regression within one week

- grade 2: paresthesia and/or dysesthesia with complete regression within 14 days
- grade 3: paresthesia and/or dysesthesia with complete regression at day 14
- grade 4: paresthesia and/or dysesthesia with functional consequences

그 결과 전 cycle에 걸쳐 grade 1 이상의 신경독성이 나타난 증례는 대조군에서 더 많았던 것으로 나타났다. 특히, grade 1~2 이상에 해당하는 증례 수는 2 cycle이 끝난 시점에서 계룡통락방군 13.3%, 대조군 20.0%로 계룡통락방군에서 더 적었으며, 통계적으로 유의한 차이($p=0.04$)를 보였고, 6 cycle이 끝난 시점에서도 grade 1~2에 해당하는 증례 수에서 계룡통락방군 51.7%, 대조군 70.0%로 계룡통락방군에서 $p=0.04$ 의 유의한 저하효과를 보였다.

종양 치료 자체에 대한 양 군 간의 차이는 나타나지 않았다.

이상의 결과로 보아 계룡통락방은 oxaliplatin에 의해 유발되는 말초신경병증을 예방하는 데 유효함을 알 수 있었다.

이번 연구 결과는 우차신기환이 아닌 다른 처방인 계룡통락방의 대장암 화학요법 시 말초신경병증에 대한 예방효과를 보여주었다. 따라서 단일 처방이 아닌 여러 한약이 조합된 처방이 화학요법으로 인한 말초신경병증에 유효함을 알 수 있으며, 추후, 변증별 말초신경병증에 대한 한약처방의 유효성을 밝힐 수 있는 연구가 지속된다면, 보다 좋은 임상 결과를 얻을 수 있지 않을까 추측된다.

5. 계지가출부탕(桂枝加朮附湯) + 부자말

계지가출부탕은 계지탕에 출(朮)과 부자(附子)를 가미한 것으로 계지, 백출, 작약, 대조, 생강 각 4.0g 감초 2.0g 및 부자 0.5g으로 구성되어 있으며, 몸을 따뜻하게 하여 냉증으로 인한 통증이나 저림을 치료하는 처방으로 실제 임상에서는 골다공증에 의한 통증, 류마티스성 관절염의 통증, 대상포진 후 신경통 등에 응용하는 경우가 많다.

야마타(山田) 등은 대장암 화학요법 FOLFOX에 의해 발생한 말초신경장애에 대한 계지가출부탕의 효과에 대하여 보고하였다.

연구진은 먼저, 예방 투여로서 Ca/Mg을 사용한 다시설공동시험을 소개하였다. FOLFOX 투여개시 시 Ca/Mg를 병용함으로써 말초신경장애 발현율은 유의하게 낮은 수치를 보였고, 말초신경장애가 발증하기까지의 기간도 연장되었다. 그러나, 일단 발생한 말초신경장애에 대한 유효한 치료는 없는 것으로 인식되어 왔다.

동시설에서는 말초신경장애를 일으킨 증례에 대하여 계지가출부탕 및 부자분말을 투여하여 그 효과를 검토하였다. 대상은 FOLFOX 투여 후 말초신경장애가 발증한 10례에 대하여 계지가출부탕에 부자말 1.0 g을 더하여 투여한 후의 말초신경장애에 대한 평가방법별 유효율은 CTCAE 10%, DEB-NTC 50% 및 OSS (Oxaliplatin Specific Scale) 40%로 나타났다.

이번 연구를 통해 계지가출부탕에 부자말을 추가한 약 반수의 증례에서 oxaliplatin에 의한 말초신경장애를 경감시켰고, 투여 직후에 온열효과가 나타나는 증례에서 유효율이 높은 것이 밝혀졌다. 다만, 치료효과의 판정은 평가법에 따라 다를 가능성이 있으므로 자세한 고찰이 필요하다.

약사 Point

1. 우차신기환은 항암화학요법 시 나타나는 부작용인 말초신경병증을 예방할 수 있는 대표적 처방이다.
2. Oxaliplatin 투여에 따른 말초신경장애가 발생한 대장암 증례에 우차신기환에 부자말 추가 처방이 처방이 유효하다. 특히 말초신경장애는 기온이 떨어지면 더욱 심해지는 경향이 있으므로 계절에 따라 부자말의 가감을 탄력적으로 조정하여 대처할 필요가 있다.
3. 항암화학요법 시 발생하는 수족증후군을 도홍사물탕 세척요법으로 조절하는 것은 임상에서 손쉽게 활용할 수 있는 방법이다.
4. 계룡통락방은 oxaliplatin에 의해 유발되는 말초신경병증을 예방하는 데 유효하다.
5. 계지가출부탕+부자말은 oxaliplatin에 의한 말초신경장애를 경감시키고, 투여 직후에 온열효과가 유효율에서 더 높게 나타난다.



■ 참고문헌 ■

1. Abe H et al, Asian Pac J Cancer Prev 14, 11, 6351~6(2013)
2. http://www.kampo-s.jp/magazine2/237/topic2_w03.htm
3. Changlin Zhao, Jia Chen et al, J. Traditional Chinese Medicine, 34, 1, 10~14(2014)
4. Liu Y et al, Evid Based Complement Alternat Med. 2013(2013), Article ID 541217, p7
5. http://www.tsumura.co.jp/password/magazine/119/index_kiji.htm#p2