

항암제에 의한 말초 신경병증의 최신 지견

가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 혈액종양내과

우 인 숙

Recent Updates on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy

In Sook Woo

*Division of Hemato-Oncology, Department of Internal Medicine, Yeouido St. Mary's Hospital,
College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) could debilitate the quality of life in the patients with cancer. According to the severity of CIPN, the modification of dosage of chemotherapeutic agents and switch to other drugs can be unavoidable. Platinum such as cisplatin and oxaliplatin, vinka alkaloids, bortezomib, and taxane can cause CIPN. The characteristics and severity of CIPN depends on the dosages, duration of exposure of chemotherapeutic agents, comcomittant illness or other drugs affecting on peripheral nervous system and the methods of assessment for CIPN. The symptoms may last for several months or permanently even after quitting chemotherapy. Typically it distributed bilaterally and starts from the distal part of extremities and is presented progressively in stocking and glove pattern. Sensory nerve is more involved rather than motor nerve and amplitude of sensory nerve conduction is observed in CIPN. Prevention for CIPN is not effective at present. Tricyclic antidepressant including amitriptyline or nortriptyline and gabapentine have been tried in the practice for the management of CIPN despite of the lack of significant evidence through clinical trials. Recently duloxetine has been reported to decrease pain in the patients with CIPN compared with the patients with placebo ($p = 0.03$). (Korean J Med 2015;88:35-37)

Keywords: Chemotherapy; Peripheral neuropathy; Duloxetine

평균 수명의 연장과 함께 암 발병률이 증가하고 암 치료가 발전함에 따라서 암 생존자가 증가하고 있다. 이러한 상황에서 암 환자들의 삶의 질 향상은 매우 중요한 주제라고 할 수 있다. 항암제에 의한 말초 신경병증(chemotherapy induced peripheral neuropathy, CIPN)은 암이 신경조직을 직접 침범하여 신경을 압박하거나 골 전이를 하였을 때의 암성

통증과는 구별되는 것으로서, 복합 항암화학요법을 받고 있는 환자의 약 40%에서 관찰된다. 말초 신경병증을 일으키는 주요 항암제로는 platinum, vinca alkaloids, bortezomib, taxane 등이 있다. 항암제의 종류와 용량, 항암제 투여기간, 평가 방법에 따라서 그 증상의 빈도와 심각성은 다르게 나타난다. 또한 환자의 연령, 말초 신경계에 영향을 줄 수 있는 당뇨병

Correspondence to In Sook Woo, M.D., Ph.D.

Division of Hemato-Oncology, Department of Internal Medicine, Yeouido St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 10 63-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea

Tel: +82-2-3779-1574, Fax: +82-2-780-3132, Email: insookwoo@catholic.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

및 다른 동반 질환의 유무, 과거에 다른 말초 신경 병력, 신경병증을 일으킬 수 있는 다른 약제 사용력 등도 증상의 심각성에 영향을 줄 수 있다[1]. 이는 항암 치료가 종료된 이후에도 수개월 내지 수년간 지속되기도 하며, 심한 경우에는 평생 동안 지속되면서 환자의 삶의 질에 나쁜 영향을 주는 요인이 된다. 전형적인 임상 양상으로는 양측성으로 손과 발의 원위부에서 시작되어서 진행함에 따라서 stocking-glove 양상으로 분포하는 감각 이상을 호소하게 된다. 운동 신경보다는 주로 감각 신경의 이상을 초래하고 신경 전도 검사에서는 감각 신경 전도의 폭이 감소되어 있는 소견을 보인다. 이와 같이 항암제에 의한 말초 신경병증은 암 환자들의 삶의 질에 나쁜 영향을 주지만, 현재로서는 효과적인 예방과 정립된 치료법이 없다. 증상의 정도에 따라서 항암제의 스케줄을 바꾸거나 용량을 줄이고, 심할 경우에는 다른 항암제로 전환하는 것을 고려하게 된다. 항암제에 의한 신경독성은 당뇨병성 신경병증의 연구를 참고하여 연구되어 왔다. 말초 신경계를 구성하는 신경 섬유는 그 직경의 크기에 따라서 대·중·소 섬유로 분류될 수 있는데 직경이 크고 유수(myelinated) 신경인 A 섬유는 수초의 두께에 따라 A α , A β , A γ , A δ 섬유로 세분된다. 운동 신경 섬유인 A α , A γ 는 항암제에 의한 말초 신경병증과는 관련성이 적다. 일부 A α 와 A β 섬유가 손상을 받으면 촉각(touch), 진동(vibration), 체위인지 이상(position perception), A δ 섬유는 냉각(cold)과 통각이상소견을 보인다. 또한 자율신경계 병변은 주로 무수(unmyelinated) 신경이고 소신경 섬유인 C-섬유가 손상을 받으면, 심박동수와 혈압의 순환기계 증상, 발한, 소화기계, 비뇨생식기 계통의 증상을 호소한다[2].

항암제가 말초 신경병증을 일으키는 것은 각 항암제들이 암세포에 대해 항암 효과를 나타내는 것과 유사한 기전으로 신경세포가 손상을 받아서 발생하는 것이다[1]. 백금(platinum) 화합물인 cisplatin, oxaliplatin은 신경세포의 DNA 가닥 내에 화합물을 만들어서 가닥 간에 교차 결합을 일으키고 DNA의 삼차구조를 변형시킴으로써 신경세포의 고사를 촉진시킨다. 또한 항암제로 인한 신경세포의 산화 스트레스와 미토콘드리아 기능 장애에 의하여 신경세포의 고사가 유도된다. 백금 화합물에 의한 신경 병변은 주로 후근 신경절(dorsal root ganglia)을 표적으로 하여 비교적 초기에 발목반사가 소실되거나 발가락의 진동 감각(vibration sense)의 저하를 보인다. 용량이 증가됨에 따라서 손가락의 저림(numb-

ness, tingling), 감각 이상(paresthesia)이 나타나고, 하지와 상지에 양말과 장갑을 착용한 듯한 stocking-glove 양상으로 진행한다. 또한 관절 위치(joint position sense)와 온도 감각, 가벼운 촉각의 장애가 관찰될 수 있다. 척수의 후주로(spinal dorsal column)를 침범하므로 심한 경우에는 실조 보행(ataxic gait)으로 인해 활동에 심한 장애를 일으킬 수 있으며, 레미테 징후(Lhermitte sign)를 보이기도 한다. 이러한 증상들은 투약을 중지한 이후에도 수주 또는 수개월간 더욱 악화될 수 있다. Oxaliplatin은 만성 신경독성 이외에도 급성 신경독성 증상을 호소할 수 있는데, 이는 차가운 것에 의해 잘 유발된다. 또한 투약 중이나 투약 이후 수시간 내에 입 주변이나 사지의 원위부에 일시적인 감각 이상을 호소할 수 있으며, 1-2일간 지속된다. 불분명한 발음(sturred speech), 씹을 때의 턱 통증, 보행 시에 장딴지 경련(calf cramp) 등의 증상은 치료 이후에 수일간 지속될 수 있다. Cisplatin, oxaliplatin과는 달리, carboplatin은 신경독성의 부작용이 드물다. Paclitaxel, docetaxel과 같이 튜블린에 작용하는 타솔은 세포가 분열할 때 핵의 미세 튜블린 중합 반응을 유도하여 항암작용을 나타내는데, 신경계의 축삭 돌기의 신경전달과 감각 뉴런의 신경세포체를 표적으로 한다. Paclitaxel을 투여 받은 환자는 투여 후 1-3일 이내에 관절통, 근육통과 같은 급성 통증 증후군을 호소할 수 있고, 이러한 증상은 대부분 일주일 이내에 소실되는데 고용량을 투여 받은 환자에서 더욱 저명하게 관찰된다. 급성으로 튜블린에 손상을 주는 vincristine과 같은 vinca alkaloid는 튜블린의 중합 반응을 방해하는 항암제로써, vincristine으로 치료하는 동안 말초 신경 손상이 저명해지기 전에 임상적으로 감각 이상을 먼저 호소한다. 또한 다른 항암제와는 달리, 소신경 섬유가 담당하는 복통이나 변비와 같은 자율신경계 증상이 흔하다. 환자에 따라서는 자율신경계의 이상 증상을 매우 심하게 호소하는 경우도 있다. 그리고 뇌신경 마비도 보일 수 있다. 항암제에 의한 신경병증의 평가는 미국 국립 암 연구소가 개발한 common toxicity criteria가 사용되어 왔고, version 4.03에서는 증상의 정도에 따라서 경증(grade 1), 중등도(grade 2), 중증(grade 3), 생명을 위협하는 정도(grade 4), 죽음(grade 5)으로 분류하고 있다. 이는 장비가 필요 없이 문진만으로도 빠르고 쉽게 평가할 수 있다는 장점이 있으나, 평가자마다 다를 수 있고 병변의 위치, 유형에 대한 분류가 되어 있지 않아서 제한점이 있다. 또한 환자가 스스로 평가하는 설문지 유형의 평가도 유용하게 사

용되고 있다. 암성 신경병증의 흔한 신경학적 이상인 진동 및 식별 감각 이상을 평가하는 것은 평가자의 숙련도와 환자의 협조 여부에 따라서 달라질 수 있으므로 임상에서 널리 사용되지는 않는다. 신경 전도 검사는 임상적인 증상이 나타나기 전, 초기에 병변을 발견할 수 있으나 환자가 검사로 인한 불편함을 감수해야 하며, 검사의 결과가 환자의 증상이나 신경병증의 심각성과는 상관성을 보이지 못하는 경우가 많다. 그 이유는 주로 대신경 섬유 병변을 검사하는 것으로서 항암제에 의한 말초 신경병증의 증상으로 통증과 관련되는 소신경 섬유의 병변을 반영하지 못하기 때문이다. 운동장애는 항암제에 의한 신경병증에서 흔히 관찰되는 것은 아니므로 골격근을 평가하는 근전도 검사는 CIPN의 평가와 모니터에 좋은 방법은 아니다. 증상, 징후, 신경생리학적 검사, 진동지각, 삶의 질과 일상 생활기능을 복합적으로 평가하는 도구인 total neuropathy score (TNS) 기구를 사용해서 평가해야 하므로 진료 현장에서 쉽게 적용하기 어려운 면이 있고, 이에 대해서는 향후 대규모 연구를 통해 그 유용성이 입증되어야 할 것이다[1]. Oxaliplatin에 의한 CIPN은 치료를 종료하게 되면 80%의 환자에서는 부분적으로 회복되고 40%의 환자는 6-8개월 이후에 완전히 소실된다. Paclitaxel도 대부분 치료를 종료한 이후에는 호전되나, 일부 환자에서는 장기간 지속되는 증상을 호소할 수 있다. 이러한 CIPN의 발생을 예방하기 위해 amifostine, 항경련제, 항우울제, 비타민, CaMg 미네랄, acetyl-L-carnitine, omega-3 지방산, all-trans retinoic acid 등을 사용한 연구들이 있었으나 대조군에 비해 유의한 효과를 입증하지 못한 상태이다[3]. CIPN에 대한 치료에 있어서도 항우울제, 항경련제, 국소 도포 겔 등을 이용한 연구가 있으며, 최근에 Smith 등[4]이 231명의 CIPN 환자들을 대상으로 randomized, placebo controlled, cross over trial을 시행했는데, serotonin norepinephrine reuptake inhibitor인 duloxetine을 사용했을 때에 대조군에 비해 통증의 평균 점수가 유의하게 감소됨을 보고하였다($p = 0.03$). 이 연구에서 duloxetine군에게는 1주간 30 mg, 이후 4주간 60 mg을 투약하였다[4]. 삼환계 항우울제인 amitriptyline, nortriptyline, gabapentin도 환자들의 증상을 통계적으로 유의하게 호전시키지는 못하였으나, 이 약제들이 항암제와 관련된 신경병증 이

외의 다른 신경병증에서는 효과가 있었고 부작용이 경미하므로 항암제와 관련된 말초 신경병증에 대하여 현재로서는 임상에서 사용되고 있다. 이때 특히 고령의 환자에서는 삼환계 항우울제가 부작용을 일으킬 수 있으므로 주의가 필요하다. 2014년도 미국임상종양학회는 말초 신경병증에 대하여 duloxetine을 사용할 것을 중등도로 제안(moderate recommendation)하고 있으며, 이 외에도 (1) 삼환계 항우울제 (2) gabapentin (3) baclofen (10 mg), amitriptyline HCL (40 mg), ketamine (20 mg) 세 가지 약제의 복합제를 국소 도포하는 것을 가능한 치료법으로 제시하고 있으나 복합제는 아직 시판되고 있지는 않다[3]. 항암제에 의한 말초신경병증은 암환자의 삶의 질에 매우 중요한 영향을 미치므로 항암화학요법을 투여하기 전에 항암제와 관련된 신경병증 발생의 가능성에 대하여 환자에게 충분한 정보를 주어야 하며, 증상 및 징후를 정기적으로 평가해야 하고, 항암제에 의한 신경병증이 삶의 질에 미치는 영향을 항상 고려해야 한다. 또한 진료 현장에서는 항암제 투여력이 있는 환자에서 말초 신경 증상을 호소할 때에는 항암제에 의한 말초신경병증의 가능성을 염두에 두고 약물 중재를 하여 환자들의 불편한 증상을 경감하는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

중심 단어: 항암화학요법; 말초 신경병증; 듀로세틴

REFERENCES

1. Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Nat Rev Neurol* 2010;6:657-666.
2. Casellini CM, Vinik AI. Clinical manifestations and current treatment options for diabetic neuropathies. *Endocr Pract* 2007; 13:550-566.
3. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32: 1941-1967.
4. Smith EM, Pang H, Cirincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1359-1367.