

암 관련 인지 장애의 한의학적 치료에 대한 문헌 고찰

이혜윤, 김정은, 김미경, 김주희
한국한의학연구원 임상연구부

A review of traditional Korean medical treatment for cancer-related cognitive impairment

Hye-Yoon Lee, Jung-Eun Kim, Mikyung Kim, Joo-Hee Kim
Clinical Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine

Objectives: This article aims to review clinical studies related to traditional Korean medicine (TKM) for cancer-related cognitive impairment (CRCI) up to date.

Methods: EMBASE, Pubmed and eight Korean databases were searched for clinical studies about TKM for CRCI up to July 2016. We selected articles about subjects with cancer, using TKM interventions including acupuncture, moxibustion or herbal medicine, containing assessment about cognitive function.

Results: Two randomized controlled trials (RCTs) and one randomized controlled feasibility study were included. Selected studies were containing assessments about cognitive function but not as primary outcomes. The three studies included one acupuncture study and two herbal-medicine studies. Only one herbal-medicine study showed improvement in cognitive function.

Conclusions: Few clinical studies mainly focusing CRCI treated with TKM have been performed and have shown contradictory results until now. Future studies should be performed considering findings from pre-clinical and clinical studies altogether, and they should be controlled to minimize risk of bias thorough out overall courses of designing, conducting and reporting them.

Key Words : Cancer-related cognitive impairment, Chemotherapy-related cognitive impairment, traditional Korean medicine (TKM), acupuncture, herbal medicine

서론

암 관련 인지 장애(Cancer-related cognitive impairment, CRCI)란 암의 진단 및 치료 과정에서 인지 기능의 손상이 나타나는 것으로, 2014년에 새롭게 The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline에 치료의 대상으로 포함되었다¹⁾. 중추신경계 이외의 부위에 발생한 암과 관련된 인지 장애의 유병률은 측정시기, 진단법, 치료방법의 종

류 및 암의 종류에 따라 매우 다양하여 16%에서 75%까지 보고되어 있다²⁾. 국내 연구에서는 유방암 환자를 대상으로 한 항암화학요법(chemotherapy, CT) 전부터 종료 후 6개월까지 수행한 전향적 관찰 연구를 통해, CT 직후에는 20.9~56.0%, 종료 6개월 후에는 13.2~59.3%에서 객관적 인지 장애가 나타나 는 것으로 알려져 있다³⁾.

CRCI의 진단 기준은 확립되어 있지 않으며 이 증상을 선별하기 위한 효과적인 도구도 개발되어 있

• Received : 22 August 2016 • Revised : 19 September 2016 • Accepted : 29 September 2016
• Correspondence to : 김주희(Joo-Hee Kim)
대전시 유성구 유성대로 1672 한국한의학연구원 임상연구부
Tel : +82-42-223-4052, Fax : +82-42-223-2955, E-mail : jhkim714@kiom.re.kr

지 않다. 다만 NCCN 및 American Cancer Society (ACS) 진료지침에서는 인지 장애를 유발할 수 있는 다른 질환 및 약물을 배제한 뒤, 인지 손상 여부와 병정에 대한 문진을 권유하고 있다^{1,4)}. 아울러 International cognition and cancer task force (ICCTF)에서는 인지 장애 정도의 평가를 위해 최소한 Hopkins verbal learning test-revised (HVLt-R), trail making test (TMT), controlled oral word association (COWA) 등 세가지 평가를 시행할 것을 권하고 있다⁵⁾.

발생 원인으로서는 피로, 불면, 우울 등 환자의 상태와 함께 암 종(cancer type) 및 치료법의 종류가 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데⁴⁾, 그 중에서도 CT를 받은 환자의 12-82%에서 인지 장애를 보이는 등 CRCI의 주요한 원인으로 CT의 신경 독성 등이 주목 받고 있다¹⁾. 그러나 CT보다 그 영향이 심하지 않지만, 방사선 치료와⁶⁾ 호르몬 요법⁷⁻⁹⁾ 역시 인지 장애를 야기하는 것으로 보고되었으며, 암의 진단 및 수술 과정만으로도 인지 기능의 변화를 일으킨 결과가 있기 때문에^{10,11)}, CT만을 인지 장애의 요인으로 보기 어렵다. 각 치료가 비슷한 시기에 이루어 지므로 개별 치료의 영향을 분리할 수는 없는 상태이며, 노화와 심리 상태를 포함한 다양한 요소가 CRCI의 유발 및 지속의 원인이 될 것으로 여겨지고 있다¹²⁾.

인지 장애의 영역은 주로 주의 집중, 수행 능력, 기억력 등이 가장 흔한 것으로 알려져 있다^{13,14)}. 그 자연적 경과에 대해 Correa 등¹⁵⁾은 CT 후 1-6개월까지는 인지 장애가 관찰되지만, 12-18개월에는 상대적으로 안정적이며 인지 상태가 향상된다는 점을 발표하였다. 그러나 인지 장애 증상이 길게는 20년간 지속될 수 있다는 사실 역시 보고되어¹⁶⁾ 보다 대규모의 장기적 관찰이 필요한 상태이다.

생리학적인 전은 명확히 밝혀지지는 않았으나, CT에 의한 인지장애는 뇌의 구조 및 기능의 변화와 면역 작용에 의한 기전이 주목 받고 있다¹²⁾. CT를 받은 환자에서 뇌의 회색질이 증가되고 백질이 감소되며, 뇌 활성화에 변화가 나타나는 것으로 보고되었

다^{17,18)}. 최근에는 뇌의 특정 영역에 대한 손상보다 brain network connectivity의 파괴가 인지 장애의 주요한 원인이라는 견해도 발표되었다¹⁹⁾. 면역 작용에 대해서는, CT에 의한 인지장애와 염증과의 관련성에 근거하여 면역 기능의 조절 이상이 CRCI과 관련될 것으로 여겨지며²⁰⁾, 염증은 CRCI에 매우 중요한 요인으로 생각되고 있다^{21,22)}.

CRCI에 대한 치료법은 현재까지 확정적이지 않은 상태인데, NCCN guideline에서는 먼저 비약물 치료를 시행하고, 다른 치료로 호전이 안 될 때 약물 치료를 마지막으로 고려하도록 권하고 있다. 비약물 치료는 인지행동요법(cognitive behavioral therapy), 생활관리(self-management), 인지 장애를 유발하는 약물의 중단, 통증·수면장애 및 피로의 조절, 휴식, 스트레스 관리, 운동 등이 포함되며, 그 중 가장 추천적인 방법으로는 인지행동 요법과 운동이 제안되고 있다¹⁾. CRCI의 약물치료에 대해서는, psychostimulants인 methylphenidate, dexamethylphenidate, modafinil 및 acetylcholinesterase inhibitor인 donepezil 등이 연구되고 있으나, 현재까지는 상반된 연구 결과가 보고되어 확정적으로 추천되지는 못하는 상태이다²³⁾.

한의학적으로는 인지기능에 대해 所以任物者謂之心, 心有所憶謂之意, 意之所存謂之志, 因志而存變謂之思, 因思而遠慕謂之慮, 因慮而處物謂之智이라 하여 단기, 장기 기억과 사유, 판단 등의 기능을 구분하였고心和腎의 주관으로 설명하였다²⁴⁾. 성격변화, 광증(狂症) 등이 없는 기억력 위주의 인지 장애를 한의학적으로는 건망(健忘)이라 하였는데, 心脾兩虛, 心腎不交, 精竭神衰 및 痰瘀痺阻 등으로 변증하여 치료하며 주요 처방으로는 定志丸, 聰明湯, 歸脾湯 등이 대표적이다²⁵⁾. 침치료 역시 상기한 변증의 해당하는 혈(穴)과 함께 삼음교(三陰交, SP6), 신문(神門, HT7) 등이 공통적으로 사용되어 왔다²⁶⁾. 최근에는 開竅醒神 침치료법이 Digit span test 상 단기 기억력을 향상시켰다는 논문이 발표되었다²⁷⁾.

암 치료의 성공률은 꾸준히 증가된 반면 암 생존자들의 일상생활 영위 및 사회 복귀를 위한 지속적

인 관리가 이루어지지 못하고 있는 점에 대해 최근 그 중요성이 부각되고 관심이 모아지고 있다²⁸⁾. 암 생존자들이 겪는 문제 중에는 심리적, 사회적 문제가 가장 많은 비율을 차지하는 것으로 알려져 있는데²⁸⁾, 인지 기능은 암 생존자의 정서적, 사회적 문제 뿐만 아니라 경제적인 어려움까지 초래하는 것으로 알려져 있어 삶의 질과 암 후의 직업 기능에 매우 중요한 영역이라고 할 수 있다²⁹⁾. 최근 세계적으로 암 환자의 다양한 부수 증상 관리로서 침치료에 대한 관심이 높아지고 있으며³⁰⁾, 중풍 후 인지장애³¹⁾ 및 혈관성 경도인지장애³²⁾ 등 다양한 질환에서의 인지 기능 향상에 대한 침치료의 긍정적인 효과 가능성이 보고되어 있다. 그러나 암 관련 인지 장애는 그 기전과 양상에서 기존에 연구된 인지 저하 질환들과는 다른 특성을 보이므로, 문헌 고찰을 통해 현재까지 보고된 한의학적 치료의 효과를 파악해보고자 한다.

연구방법

1. 대상

본 연구는 암 종 및 관련 항암치료의 종류 등에 상관없이 모든 암을 대상으로 한의학적 치료를 주제로 인지기능에 대한 보고를 한 임상 연구를 대상으로 하였다. 한방 치료의 범위는 침, 전침, 뜸 및 한약치료로 하였다. 임상연구의 유형과 비교군 및 언어, 출판 시기에 제한을 두지 않았다.

인지 관련 평가 지표가 포함되지 않은 경우, 치료 내용이 기타 보완대체의학에 해당하는 경우(운동, 아유르베다의학, 건강 보조 식품 등)는 제외하였다.

2. 검색방법

국내 논문의 검색은 NDSL (National Discovery for Science Leaders), OASIS (Oriental medicine Advanced Searching Integrated System), RISS (Research Information Service System), KoreanTK

(Korean traditional knowledge portal), KISTI (Korean institute of science and technology information)를 이용하여 시행하였다. 국외 논문은 EMBASE와 Pubmed를 이용하여 검색하였다. 검색은 2016년 7월에 시행되었으며, 검색어는 “암”, “항암치료”, “인지 장애”, “인지 기능”, “침”, “뜸”, “한약”을 각 검색엔진에 적합하도록 조합하여 사용하였다.

3. 연구방법

검색된 47건의 논문 중 중복된 9건을 제외하여 최종적으로 38건을 검토하였다. 2인의 독립된 연구자(LHY, KJH)가 각 논문의 선정/제외 기준 해당 여부를 검토하였으며, 의견이 불일치 하는 부분에 대해서는 토론을 통해 결정하였다. 제목 및 초록 검토를 통해 22건의 논문이 제외되고 16건의 논문을 전문 검토하였다. 이 중 13건의 논문이 추가로 제외되었으며, 암과 무관한 것이 1건, 한방 치료와 무관한 것이 6건, 인지 기능을 평가하지 않은 것이 2건, 그 외 주제에서 벗어나는 4건(전침 마취와 인지에 대한 연구 2건, 각 요소와는 관련 되지만 주제에서 벗어난 연구 2건)이 제외되어, 최종적으로 선정 기준에 부합하는 3편의 논문³³⁻³⁵⁾을 선정하였다(Figure 1).

선정된 자료에 대해 각 논문의 출판연도, 제1저자, 대상질환, 연구 디자인, 치료군과 대조군의 중재방법, 치료 횟수와 기간, 인지 관련 평가 변수, 결과 등의 내용을 추출하였다. 선정된 Randomized controlled trial (RCT)에 대한 비뚤림 위험 평가는 Cochrane’s Risk of Bias를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하였다.

결 과

3건의 포함된 논문을 살펴보면, 출판 시기별로는 2011년 2건, 2015년이 1건이었고, 국가별로는 중국이 2건, 미국이 1건이었다. 연구 종류별로는 randomized clinical trial이 2편, randomized

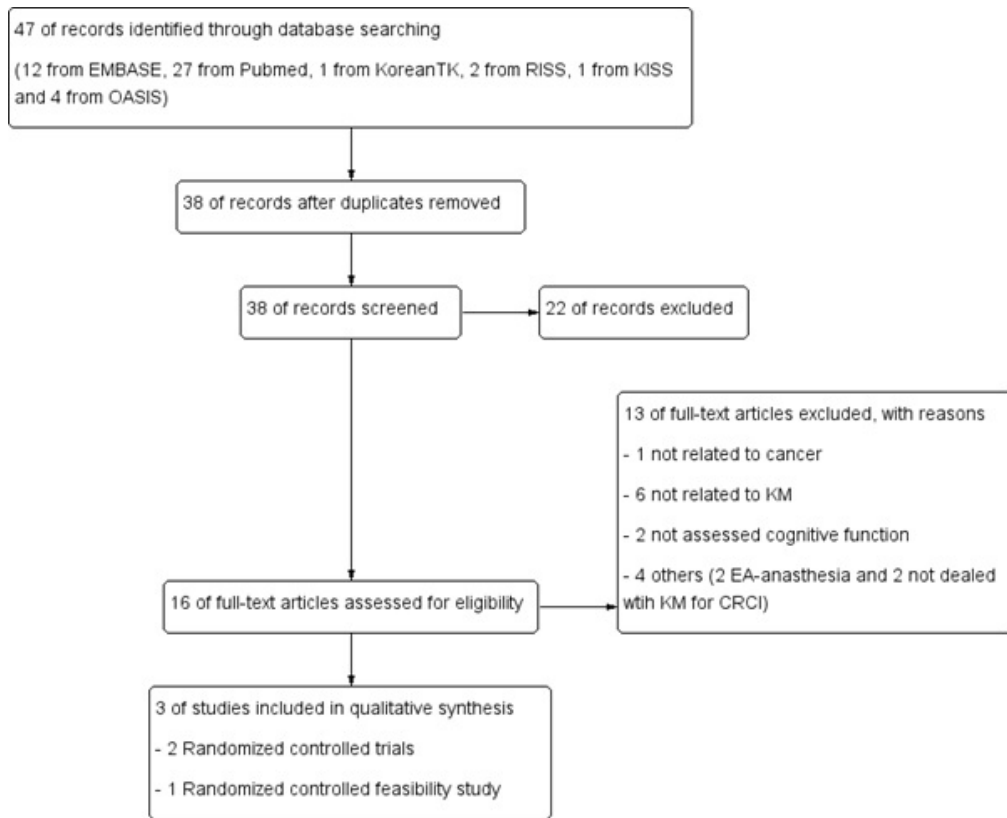


Fig. 1. Study flow diagram about traditional Korean medicine for cancer-related cognitive impairment
KM, Korean medicine; EA, electroacupuncture; CRCI, cancer-related cognitive impairment; RCT, randomized controlled trial

controlled feasibility study가 1건 이었다. 이 중 암 환자의 인지기능을 일차 평가변수로 보고한 연구는 없었고, 암 환자의 삶의 질에 대한 한약치료의 효과 연구가 2건, 암성 피로에 대한 침치료의 효과 연구가 1건 있었다.

1. 포함된 논문의 특성

1) 임상연구 대상자의 특성

3건의 연구는 각각 유방암³⁵⁾, 난소암³⁴⁾, 위암³³⁾의 단일 암종을 모집 대상으로 하였다. 암의 치료 내용을 살펴보면, 1건의 논문에서는 ‘6개월간 CT를 받은 이력이 없는 향후 CT가 예정되어 있는 환자’를 대상으로 하였고³⁴⁾, 2건의 논문은 암 치료의 종류를

제한하지 않았는데, 그 중 1건의 논문에서는 CT를 받은 환자가 66.7%, RT를 받은 환자가 50.0%, 호르몬 치료를 받은 환자가 33.3%로 보고되어 있었다³⁵⁾. 모집 시점은 ‘모든 암치료가 종료된 후’가 1건³⁵⁾, ‘항암치료를 시작하기 전’이 1건 있었고³⁴⁾, 1건은 해당 내용에 대한 언급이 없었다³³⁾. 암의 진단 시점 또는 치료 종료 시점으로부터 임상연구 참여 시점까지의 평균 기간은 모든 논문에서 제시되어 있지 않았다. 대상자의 평균 연령은 2건의 연구에서 51.5~55.0세로 보고되었고, 성별은 1건은 남녀 모두를 포함하였고, 2건은 여성만을 포함하고 있었다(Table 1).

2) 연구 설계

3건의 임상연구 모두 두 집단, 평행 설계 연구였다. 시험군의 치료는 침치료와 관련된 것이 1건³⁵⁾, 한약과 관련된 것이 2건이었다. 침치료 연구에서 시험군은 일상적인 치료와 함께 추가적인 침치료와 환자 교육을 받았고, 대조군은 일상적인 치료만을 받았다. 일상적 치료는 2010년 NCCN guideline에 따

라 약물적, 비약물적 요법을 선택할 수 있도록 하였다³⁵⁾. 2건의 한약 연구는 모두 시험군에는 한약을, 대조군에는 위약을 투약했으며, 공통치료로 1건의 연구에서는 표준 CT를 시행했고³⁴⁾ 다른 1건의 연구에서는 중의학(Traditional Chinese Medicine, TCM) 변증에 따른 탕약을 투약하였다³³⁾(Table 1).

Table 1. Characteristics of Included Studies (n=3)

Study ID	Subjects; N (TG: CG); mean age (TG:CG);	Intervention (sessions, duration)	Assessment for cognitive function (time point)	Result
ATX				
Johnston 2011 ³⁵⁾	Breast cancer survivors, Female, 18-65yrs old, BFI ≥ 4 , Finished primary cancer therapy; N= 5:7; Mean age= 55.0:53.0yrs old;	TG: usual care + Education with ATX (50 min*8 sessions ATX; 50 min *4 sessions education; for 8 wks) CG: usual care only (8 wks)	FACT-COGv2 (Prior to beginning of Tx and after Tx ends. Up to an average of 44 wks)	1. BFI: NS but clinically meaningful with ES 1.85 2. FACT-COGv2: NS
HM				
Chan 2011 ³⁴⁾	Ovarian cancer, Female, ≥ 18 yrs old, who need chemotherapy; N= 31:28; Mean age=52.9:51.5yrs old;	TG: standard CT + TCM herb powder CG: standard CT + placebo (b.i.d., for 1 st - 6 th cycles of CT [†])	EORTC-cognition (3 rd cycle of CT and 4 wks after the 6 th cycle)	1. EORTC-QLQ-C30: NS between groups, both improved 2. EORTC-cognition: • After 3 cycles: Worse in TG (-9.14 \pm 5.12) than CG (7.1 \pm 4.81). The change was significantly different* • After 6 cycles: NS in either group 3. Immune function: total lymphocyte count maintained in TG only
Sun 2015 ³³⁾	Stage IV Gastric cancer, Either sex, 18-90yrs old, KPS>30, expected survival >3mos; N=19:20; Mean age=NR;	TG: CHD + Jinlongshe Granule CG: CHD + placebo (t.i.d., for ≥ 3 mos)	EORTC-cognition (3, 6, 9, 12 and 15 mos after Tx)	1. EORTC-QLQ-C30: generally improved in TG** except dyspnea, diarrhea 2. EORTC-cognition: improved in TG with F=7.103 (p=0.001)**

BFI, brief fatigue inventory; ATX, acupuncture; TG, treatment group; CG, control group; FACT-COGv2, functional assessment of cancer treatment cognitive scale V2; NS, not significant; ES, effect size; HM, herbal medicine; TCM, traditional Chinese medicine; CT, chemotherapy; b.i.d., twice a day; CHD, Chinese herbal decoctions; t.i.d., three-times a day; KPS, Karnofsky performance score; NR, not reported; Tx, treatment; EORTC-cognition, EORTC-QLQ-C30 cognitive function subscale;

*, statistically significant (p<0.05); **, statistically significant (p<0.01); [†]CT, 3 weekly;

3) 임상시험용 한방 치료의 세부 내용

침치료 연구에서는 중재의 세부 내용이 Standard for Reporting Interventions in Controlled Trials of Acupuncture (STRICTA) 항목에 근거하여 보고되어 있었다. 사용 경혈은 semi-individualized treatment로서 TCM 이론에 근거하여 합곡(合谷, LI4), 삼음교(三陰交, SP6), 족삼리(足三里, ST36), 태계(太谿, KI3)를 공통혈로 사용하고, 위장관계 증상, 감정적 증상, 수면장애 및 통증 등의 4가지 변증 유형에 따라 개별 혈위를 추가 사용하였다고 보고하였다. 사용된 침은 굵기 0.18-0.25mm, 길이 13-40mm의 침을 사용하여 자침 후, 득기(得氣)를 유발하고 30분간 유지하였으며 주 1회 8주간 총 8회 시행하였다³⁵⁾.

2건의 한약 연구들은 각각 消痰散結³³⁾ 또는 化痰, 制濕, 消散³⁴⁾의 처방을 사용하였다. 1건의 연구에서는 산제(powder) 형태로 복령(茯苓, *poria cocos*), 당삼(黨蔘, *codonopsis root*), 백출(白朮, *stir-fried ovate atractylodes*), 저령(豬苓, *umbrellate pore fungus*), 비파(枇杷, *eriobotrye folium*) 의이인(薏苡仁, *semen coicis*), 귤피(橘皮, *tangerine peel*), 반하(半夏, *rhizome pinelliae preparatum*), 곡아(穀芽, *fructus oryzae germinates*), 맥아(麥芽, *fructus hordei germinates*)가 각 3g씩 기본 약재로 사용되고, 추가적으로 황금(黃芩, *baiscal skullcap root*), 지실(枳實, *immature fruit of bitter orange*), 보골지(補骨脂, *psoralea fruit*), 등심초(燈心草, *lamp wick grass*) 등이 사용되었다. 모든 환자에게 동일한 용량으로 1일 2회, 18주간 투여하였다고 보고되었으나, 1회 복용량이 명시되어 있지 않았다³⁴⁾. 다른 1건의 연구에서 사용된 과립제는 천남성(天南星, *arisaematis rhizoma preparatum*), 반하(半夏, *rhizome pinelliae preparatum*), 산자고(山慈菇, *cremastrae pseudobulbus*) 각 15g, 중루(重樓, *paridis rhizoma*) 30g, 기타 약재(others)로 구성되어 있었으며, 1회 1포, 1일 3회, 3개월 이상 복용하도록 하였다. 1포의 용량과 추출 수율 등 제조 과정에 대해서는 상세히 보고되지 않았으며, 해당 병원내 제조 처방을 사용하였다고 명시되어 있었다³³⁾.

4) 인지 관련 평가 변수

1건의 논문에서는 The Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog)를³⁵⁾ 2차 평가 변수로 사용하였고, 2건의 논문에서는 삶의 질 평가를 위해 European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire C30 (EORTC-QLQ-C30)^{33,34)}을 사용하고, 인지 기능 영역(cognitive function subscale)을 포함한 세부 영역별 점수를 보고하였다(Table 1).

5) 치료 효과

시험군에서 대조군에 비해 유의한 호전을 보인 연구는 1건뿐이었다³³⁾. 이 연구에서는 EORTC-QLQ-C30의 인지 영역에서 시험군의 유의한 호전을 보였다. 다른 2건의 연구는 각각 FACT-Cog와 EORTC-QLQ-C30의 인지 영역 상에 유의한 호전을 보이지 않았다(Table 1).

6) 연구의 질 평가

무작위 배정 방법은 2건의 연구에서 비뚤림 위험이 낮았고, 1건은 명확히 알 수 없었다. 은닉 배정 여부는 1건의 연구에서만 보고되어 있었다. 2건의 약물 연구는 placebo-control을 사용하였으나 침 연구는 sham-control 되지 않은 공개 연구(open-trial)였다. 불완전한 결과 및 선택적 보고 영역에서 모든 연구가 비뚤림 위험이 높거나 적절한 정보를 제공하지 않았다. Sun등³³⁾의 연구는 치료 기간 및 f/u 기간이 명시되어있지 않고, 평가 시점이 치료 종료로부터 3개월 후이며, 치료용 약재의 구성 전체가 제시되어 있지 않기 때문에 기타 비뚤림 위험이 있는 것으로 평가하였다(Figure 2, 3).

고찰

CRCI 는 1990년대 후반에 이르러서야 과학적으로 주목을 받기 시작하고 최근에 치료의 영역으로 인식되기 시작하였는데^{1,7)}, 본 연구에 포함된 논문들 역시 모두 2011년 이후에 발표되어, 본 주제에 대한

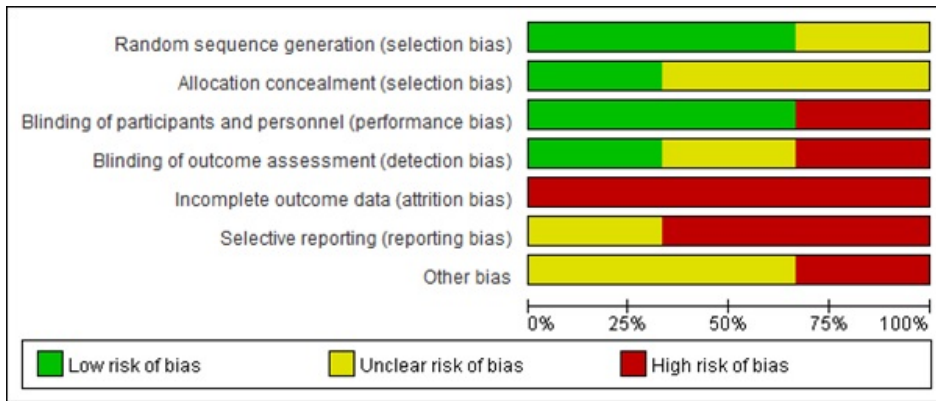


Fig. 2. Risk of bias graph about traditional Korean medicine for cancer-related cognitive impairment

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chan 2011	+	?	+	+	-	?	?
Johnston 2011	+	+	-	-	-	-	?
Sun 2015	?	?	+	?	-	-	-

Fig. 3. Risk of bias summary about traditional Korean medicine for cancer-related cognitive impairment

연구가 상대적으로 최근에 주목 받고 있는 분야임을 알 수 있다. CRCI를 겪고 있는 환자들은 상당한 삶의 질의 저하와 일상생활 수행 기능의 저하를 호소하고 있는 것에 비해 이 분야의 중요성이 저평가되

고, 학문적 관심이 부족했음을 알 수 있다²⁹⁾.

CRCI의 한의학적 치료 연구는 현재까지는 초기 단계로서, 실제로 선정된 논문들 중에는 암 또는 암 관련 인지 장애 상태를 다룬 연구는 보고되어 있지 않았다. 인지 기능 평가가 포함된 연구들 중에도 인지 기능을 독립적으로 평가하면서 baseline 값을 보고한 연구가 없었기 때문에, 간접적으로 특정한 정도의 인지 기능의 결손을 가진 대상자에게 한방 치료가 어떠한 영향을 미치는지 파악하기는 불가능하였다. 포함된 연구의 대상자들의 인지 결손 여부를 알 수 없지만, 인지 기능의 변화를 보고하였기에 각 한방치료가 인지 기능에 미치는 영향 및 향후 연구에서 고려해야 할 사항들을 살펴볼 수 있었다. 다만 포함된 임상연구에서 인지 기능은 모두 다른 영역의 평가에 부수적으로 간단히 포함되었던 것이거나 2차 평가지표였으며, 치료법 및 대상자가 인지 장애에 적합하도록 계획된 것이 아니기에 주의 깊은 해석이 요구된다.

먼저 연구 대상자를 살펴보면, 유방암과 난소암을 대상으로 한 2건의 연구에서는 폐경 여부, 호르몬 치료 여부 등 인지 능력에 영향을 미치는 요인들에 대한 보고가 이루어지지 않아 인지 장애의 요인 및 치료 효과에 대한 포괄적인 해석에 한계가 있었다. 암 치료의 종류 및 그와 관련된 임상 연구 중재의 시점 역시 중요한 변수인데, 이에 대한 제한이 3건

의 연구에서 모두 달랐다. 1건의 연구는 암 치료의 종료 후 기력회복을 목표로 시행하였고³⁵⁾, 2건의 연구는 치료 과정 중에 임상연구용 증재를 병행하며 암의 진행을 막거나³³⁾ CT의 독성을 최소화하는 것을³⁴⁾ 목표로 하였다. 따라서 향후 연구에서는 목표하는 치료 기전에 따라 암 치료의 내용 및 그 시점을 상세히 고려하는 것이 필요하다. 나아가 모든 암 치료가 종료된 환자를 대상으로 하더라도 진단 및 치료의 시점으로부터 임상연구 시작까지의 기간, 치료의 종류 등은 CRCI에 영향을 미치는 주요한 요인이므로, 관련 정보를 함께 보고하는 것이 필요할 것이다.

인지기능의 평가지표로는 EORTC-QLQ-C30의 인지 세부 항목과 FACT-Cog 등 모두 주관적 인지 장애를 평가하는 환자 중심의 설문지가 사용되었다. 이 중 EORTC-QLQ-C30의 인지 세부 항목은 “신문을 읽거나 텔레비전을 시청할 때 집중하는 데 곤란을 겪은 경험이 있습니까?”, “기억력 감퇴를 느끼셨습니까?” 등 2문항에 대해 환자의 기억이 의존하여 평가하기 때문에 인지 기능을 면밀히 판정하기에 효과적인 도구라고는 볼 수 없다³⁶⁾. 또한 HVLt-R, TMT, COWA 등의 객관적인 신경심리평가(neuropsychological test)가⁵⁾ 이루어진 연구는 없어, 세부적인 인지 손상의 호발 영역과 한방 치료로 회복되는 영역에 대한 평가가 불가능하였다. 이와 함께 CRCI 환자에서 객관적 평가와 주관적 평가가 일관성을 보이지 않는 경우가 있고, 암의 진단만으로도 인지 장애가 유발 된다는 점¹²⁾, 그리고 한의학적으로도 울증(鬱證)에서도 精神不全, 神呆, 遇事多忘 등의 증상이 나타나고, 울증(鬱證)이 오랫동안 치료되지 않으면 건망(健忘)에 이른다고 기록된 점²⁵⁾ 등을 고려하면 정서적 상태를 함께 평가하는 것 역시 필요할 것으로 사료된다.

한의학적으로 암 환자는 진단의 충격으로 인한 노심초사, 대병(大病) 이후의 신체 허약, 고령, 각종 치료로 인한 염증 등 건망(健忘)의 병리와 매우 유사하여 증상 발생의 위험이 높은 조건에 있다고 볼 수 있다²⁵⁾. 포함된 임상연구의 치료 역시 이러한 병

리 기전과 연관되어 있었다.

Johnston등³⁵⁾은 암성 피로의 개선을 위해 기(氣)와 관련된 혈위를 선정하였는데, 백회(百會, GV20), 풍지(風池, GB20), 신정(神庭, GV24), 사신총(四神聰, EX-HN1) 등 인지 개선을 위해 다빈도로 사용되는 혈들과는 차이가 있었다³⁷⁾. Brief Fatigue Inventory (BFI)에는 호전을 보였으나 FACT-Cog 상에는 호전이 없었던 점을 미루어 볼 때, 주관적 인지 장애가 피로의 개선과 함께 저절로 나아지는 것은 아니며 인지 손상을 위한 별도의 치료 계획이 필요함을 알 수 있다. Chan등³⁴⁾은 CT의 독성을 최소화 하기 위해 化痰, 制濕, 消散하는 약물을 위주로 사용하여 면역 기능의 향상 효과를 보고 하였다³⁸⁾. 그러나 삶의 질 설문 상에는 호전을 보이지 않았기 때문에 향후 치료 목표에 따른 적합한 평가 도구에 대한 고려가 필요할 것으로 보인다. 또한 해당 연구에서 CT 중에 대조군에서 전반적인 삶의 질이 증가하였고, 임상 연구용 한약의 용량은 연구자가 임의로 결정하였다는 언급이 있어, 위약 및 치료약의 적절성에 대해 확신하기 어려우며 향후 보완된 연구가 필요한 상태이다. Sun등³³⁾의 연구에 사용된 金龍蛇 刮筋은 한의학적으로 중양의 성장, 재발 및 전이를 억제하는 방법인 消痰散結法에 해당하는 처방이다³⁹⁾. 본 연구에서 역시 4기 위암의 진행을 억제하는 것을 목적으로 하고, 그 평가 지표를 삶의 질로 설정하였다. 비뿔림 위험이 있어 해석에 주의가 필요하다. 전체적인 삶의 질 및 인지 세부 항목에서 유의한 차이를 보였다. 구성 약재 중 천남성(Arisaema amurense)과 반하(rhizome pinelliae preparatum)는 허혈성 손상에 대한 뇌세포 보호 효과가 알려져 있으며^{40,41)}, 산자고(cremastrae pseudobulbus)는 항암 효과와 함께 조혈기능장애 및 신독성 등의 부작용이 주목 받고 있으므로^{42,43)}, 향후 추가 연구를 통해 효과 및 안전성에 대해 상세히 살펴볼 필요가 있을 것으로 사료된다. 치료 기전에 대한 해석은 인지 장애의 진행을 억제하는 방법으로서 독성물질로부터 뇌 세포에 대한 보호의 관점^{33,40)} 및 항염 작용의 관점에서^{44,45)} 접근이 가능할 것으로 보인다.

현재 세계적으로 CRCI의 발병 기전에 근거한 치료 방법의 개발을 위한 연구가 이루어지고 있는 단계로서, 뇌의 구조 및 기능 변화의 회복을 위한 인지 재활치료, 산화적 스트레스를 억제하는 방법이나, 신경성장인자를 증가시키는 방법, 글루탐산 수용체 억제제, 면역 치료법 등 약물 치료법이 연구되고 있다²³⁾. 이러한 동향에 발맞추어 발병 기전과 한의학적 치료 기전을 고려한 연구가 필요한 상태이다. CRCI의 침치료에 대한 Review 연구에서 신경계의 구조적 손상의 회복 및 보호작용, 인지저하와 흔히 동반되는 정신적 고통(psychological distress)의 경감을 통해 CRCI의 예방 및 회복을 기대할 수 있을 것으로 보고하였으며, 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI)를 비롯한 암과 관련된 지 않은 인지장애에서 침 및 한약 치료의 효과가 발표되어 있기 때문에^{46,47)}, 이에 근거한 전임상 및 임상 연구가 이루어져야 할 것이다.

살펴본 바와 같이 침과 한약치료의 인지 향상 효과를 근거로 CRCI에 적용해 볼 수 있으나, 다른 인지 장애에 비해 안전성이 중요하게 다루어져야 할 것이다. 특히 CT와 한약 투여가 병행된 연구에서 치료의 중간 시점에 오히려 인지 기능의 유의한 악화를 보였고³⁴⁾, 이에 대해 해당 저자들은 시험약에 포함된 복령(*Poria cocos*)에 의해 IL-6가 증가되어 이러한 결과를 야기한 것으로 해석하였다^{34,48,49)}. 연구에 사용된 한약재가 선택 약물을 포함하면 14가지에 이르고, 1건의 연구이기에 확정을 내리기 어렵지만, 적극적인 암 치료 중인 환자에서는 예상치 못한 이상반응의 발생 가능성이 있기 때문에 각별한 주의가 필요할 것으로 사료된다. 침치료와 한약치료는 각각 암환자를 대상으로 한 체계적 문헌 고찰을 통해 심각한 이상반응의 발생은 없는 것으로 보고되어 있으나^{50,51)} 현재까지는 연구의 양과 질이 부족해 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. Avisar 등⁴⁶⁾은 침치료는 항암화학요법을 비롯한 일반 치료용 약물과 상호작용을 일으키지 않아 치료의 안정성을 해치지 않을 것으로 보이지만 한약의 경우에는 약물 상호작용의 가능성이 있어 이상 반응과도 관련

이 있을 것으로 판단하였다. 향후 안전하고 효과적인 한방치료의 제공을 위해서는 CRCI에 관련된 안전성, 신경학적 기전⁴⁷⁾ 및 임상적으로 관찰된 효과³⁷⁾를 함께 고려할 필요가 있다.

본 연구는 몇 가지 한계점을 가지고 있다. 최종적으로 적은 수의 논문만이 review에 포함되었기에 일반화할 수 있는 결론을 도출하기에는 부족한 상태였다. 포함된 임상연구 중에는 CRCI를 치료의 일차적 목표로 한 연구가 없어 인지 장애에 적합한 치료법과 평가도구를 사용하지 않았으므로, 본 문헌 고찰의 결과를 한방치료의 CRCI에 대한 일반적인 효과로 해석할 수 없다. CRCI의 요인이 되는 암의 진단, 수술, 방사선 치료, 항암화학요법, 호르몬치료 등 각 치료의 단계별로 인지 기능의 평가가 이루어지지 않았기에, 각 임상연구 결과의 기전에 대해 파악할 수 있는 자료가 불충분하였다. 또한 최근에 연구되기 시작한 분야로서 안전성에 대한 정보가 포함된 연구가 부족하여, 본 논문들만으로 안전성을 단정하기 어려운 상태이다. 그러나 본 연구는 암 이후의 삶에 대한 관심이 증가하며 적절한 의학적 관리가 요구되는 상황에서, CRCI에 대한 한방 치료 연구의 현 상태를 확인하고 향후 연구 계획을 수립하기 위한 근거가 될 수 있으리라 사료된다.

결론

암 관련 인지 장애에 대한 한방 치료 현황을 알아보기 위한 고찰 결과, 현재까지는 암 환자의 인지 장애를 일차적인 치료 목표로 하는 한방치료 연구는 이루어지지 않은 상태였다. 그러나 암 환자의 인지 상태가 독립적인 영역으로 주목 받기 시작하였으며, 한약 치료를 통해 인지 기능의 향상을 보인 연구와 일시적 저하를 보인 연구 등 상반된 결과가 보고되어 있는 상태이다. 한의학적 치료의 가능성과 그 기전에 대한 연구가 이루어져 있으므로, 암과 관련된 지 않은 인지 장애의 치료법 및 암과 관련된 기전으로 인한 뇌세포 손상을 보호하는 방법에 근거한 전임상 및 임상 연구가 수행되어야 할 것이다. 현재는

연구의 양과 질이 부족한 상태이므로 향후 적절한 표본수를 가진 체계적인 임상연구의 수행 및 투명한 보고를 통해 안전성과 효과에 대한 근거 구축이 필요하다. 새롭게 주목 받고 있는 분야인 암 환자의 인지 장애 증상에 대한 한방 치료의 향후 연구 및 임상적 활용에 본 문헌 고찰이 기초 자료로서 활용되길 기대한다.

감사의 글

This study was supported by the Korea Institute of Oriental Medicine (K16122).

참고문헌

- Denlinger CS, Ligibel JA, Are M, Baker KS, Demark-Wahnefried W, Friedman DL, et al., Survivorship: cognitive function, version 1.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* : JNCCN. 2014;12(7):976-86.
- Cheung YT, Chui WK, Chan A. Neurocognitive impairment in breast cancer patients: pharmacological considerations. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2012;83(1):99-111.
- Park JH, Bae SH, Jung YS, Jung YM. Prevalence and Characteristics of Chemotherapy-related Cognitive Impairment in Patients with Breast Cancer. *J Korean Acad Nurs*. 2015; 45(1):118-28.
- Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al., American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(6):611-35.
- Wefel JS, Vardy J, Ahles T, Schagen SB. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *The Lancet. Oncology*. 2011;12(7):703-8.
- Kohli S, Griggs JJ, Roscoe JA, Jean-Pierre P, Bole C, Mustian KM, et al., Self-reported cognitive impairment in patients with cancer. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology*. 2007;3(2):54-9.
- Ahles TA, Correa DD. Neuropsychological impact of cancer and cancer treatments. *Psycho-oncology*. 2010:251-7.
- Palmer JL, Trotter T, Joy AA, Carlson LE. Cognitive effects of Tamoxifen in pre-menopausal women with breast cancer compared to healthy controls. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2008;2(4):275-82.
- Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV, Boogerd W, Linn SC, Gundy CM, et al. Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with breast cancer: results from the neuropsychological side study of the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(8):1294-300.
- Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Furstenberg CT, Cole BF, Hanscom BS, et al. Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast cancer research and treatment*. 2008;110(1):143-52.
- Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ, Miaskowski CA. A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2011;19(10):1647-56.

12. Janelsins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *International review of psychiatry* (Abingdon, England). 2014;26(1):102-13.
13. Wefel JS, Schagen SB. Chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Current neurology and neuroscience reports*. 2012;12(3):267-75.
14. Vardy J, Rourke S, Tannock IF. Evaluation of cognitive function associated with chemotherapy: a review of published studies and recommendations for future research. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(17):2455-63.
15. Correa DD, Ahles TA. Neurocognitive changes in cancer survivors. *Cancer journal* (Sudbury, Mass.). 2008;14(6):396-400.
16. Koppelmans V, Breteler MM, Boogerd W, Seynaeve C, Gundy C, Schagen SB. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(10):1080-6.
17. de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W, Veltman DJ, Caan M, Douaud G, et al. Late effects of high-dose adjuvant chemotherapy on white and gray matter in breast cancer survivors: converging results from multimodal magnetic resonance imaging. *Human brain mapping*. 2012;33(12):2971-83.
18. Deprez S, Amant F, Yigit R, Porke K, Verhoeven J, Van den Stock J, et al. Chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning in breast cancer patients. *Human brain mapping*. 2011;32(3):480-93.
19. Kesler SR, Watson C, Koovakkattu D, Lee C, O'Hara R, Mahaffey ML, et al. Elevated prefrontal myo-inositol and choline following breast cancer chemotherapy. *Brain imaging and behavior*. 2013;7(4):501-10.
20. Janelsins MC, Mustian KM, Palesh OG, Mohile SG, Peppone LJ, Sprod LK, et al. Differential expression of cytokines in breast cancer patients receiving different chemotherapies: implications for cognitive impairment research. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012;20(4):831-9.
21. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nature reviews. Cancer*. 2007;7(3):192-201.
22. Raffa RB. A proposed mechanism for chemotherapy-related cognitive impairment ('chemo-fog'). *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2011;36(3):257-9.
23. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):123-38.
24. Ju C. Hwang Jae Nae Kyeong Yeongchu. Cheonghong. 2007.
25. Committee for the textbook of Traditional Korean neuropsychiatry. *Traditional Korean medical Neuropsychiatry*. Vol. 1. Jipmoon. 2007.
26. Committee for the textbook of the acupuncture and moxibustion. *Amnesia and Dementia. The acupuncture and moxibustion 3*. Vol. 2. Jipmoon. 2008.
27. Lee BH, Kim HY, Park JH, Yang TY, Jang EY, Jeon HS, et al. Effect of acupuncture on the short term memory. *The journal of East-West medicine*. 2015;40(3):13-23.

28. Yun J, Kim Y, Lee C. A prison without bars: defect-punctured cancer-survivors management. Segye newspaper 2016. Available at: URL: <http://www.segye.com/content/html/2016/07/06/20160706003541.html>. Accessed July 6, 2016.
29. Boykoff N, Moieni M, Subramanian SK. Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2009;3(4):223-32.
30. Towler P, Molassiotis A, Brearley S. What is the evidence for the use of acupuncture as an intervention for symptom management in cancer supportive and palliative care: an integrative overview of reviews. *Supportive Care in Cancer*. 2013;21(10):2913-23.
31. Liu F, Li ZM, Jiang YJ, Chen LD. A meta-analysis of acupuncture use in the treatment of cognitive impairment after stroke. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*. 2014;20(7):535-44.
32. Cao H, Wang Y, Chang D, Zhou L, Liu J. Acupuncture for vascular mild cognitive impairment: a systematic review of randomised controlled trials. *Acupuncture in medicine : journal of the British Medical Acupuncture Society*. 2013;31(4):368-74.
33. Sun DZJ, Zhang JP, Xu X, Ye JY, Xiu M, Zhao LJ, et al. Therapeutic effect of Jinlongshe Granule () on quality of life of stage IV gastric cancer patients using EORTC QLQ-C30: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Chinese journal of integrative medicine*. 2015;21(8):579-86.
34. Chan KKY, Jones TJ, Zhao B, Ma JF, Leung FK, Lau CY, et al. The use of Chinese herbal medicine to improve quality of life in women undergoing chemotherapy for ovarian cancer: a double-blind placebo-controlled randomized trial with immunological monitoring. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011; 22(10):2241-9.
35. Johnston MFH, Subramanian RD, Elashoff SK, Axe RM, Li EK, Kim JJ, et al. Patient education integrated with acupuncture for relief of cancer-related fatigue randomized controlled feasibility study. *BMC complementary and alternative medicine*. 2011;11:49.
36. Yun YH, Park YS, Lee ES, Bang SM, Heo D, Park S, et al., Validation of the Korean version of the EORTC QLQ-C30. *Quality of Life Research*. 2004;13(4):863-8.
37. Deng M, Wang XF. Acupuncture for amnesic mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acupuncture in Medicine*. 2016;acupmed-2015-010989.
38. Hwang D, Bang-Yak-Hap-Pyun(方藥合編). Younglim. 2010.
39. LI Cj, WEI Pk, YU Bl. Study on the mechanism of Xiaotan Sanjie Recipe for inhibiting proliferation of gastric cancer cells. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2010;30(4):249-53.
40. Joo SK, Kim GW, Goo BS, Kim CH. Effects of Arisaematics rhizoma on Ischemic Damage and Cytotoxicity in Brain. *Journal of Korean Medicine*. 2001;2(1).
41. Won HY, Choi CW, Kim KS, Kim KO, Lee DW, Kim SY. The effects of Banhabaekchulchunma -Tang (BCT) on Dementia induced by focal brain ischemic injury in rats. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2006;17(2):61-73.
42. Kim S, Ryu B, Ryu K, Park D. Study of

- anti-cancer effects of *Cremastrae Appendiculatae* Tuber on stomach cancer cells. *J. Korean Oriental Med.* 2001;22(2):75-83.
43. Seo B, Lee E. A Philological Study on poisoning of *Pseudobulbus Cremastrae Appendiculatae*. *Journal of applied oriental medicine.* 2003;3(1): 73-82.
44. Kim H, Hong S. The anti-inflammatory effects of *Huang-Lyun (Coptidis Rhizoma, CR)* on injured tissue after burn elicitation. *J Korean Oriental Med.* 2011;32(2):1-13.
45. Jeong MY, Kim YH, Lee NK, Lee JY, Herr Y, Lee JH, et al., Antimicrobial effect on the periodontal pathogens and anti-inflammatory effect of *Eriobotryae Folium*. *J Korean Orient Med.* 2008;29:182-92.
46. Avisar AR, Schiff Y, Bar-Sela E, Steiner G, Ben-Arye M. Chemotherapy-related cognitive impairment: does integrating complementary medicine have something to add? Review of the literature. *Breast cancer research and treatment.* 2012;136(1):1-7.
47. Johnston MFY, Hui C, Xiao KK,, Li B, Rusiewicz X. Acupuncture for chemotherapy-associated cognitive dysfunction: a hypothesis-generating literature review to inform clinical advice. *Integrative cancer therapies.* 2007;6(1): 36-41.
48. Yu SJ, Tseng J, Ling Fu. a Chinese herbal drug, modulates cytokine secretion by human peripheral blood monocytes. *International journal of immunopharmacology.* 1996;18(1): 37-44.
49. Sparkman NL, Buchanan JB, Heyen JR, Chen J, Beverly JL, Johnson RW. Interleukin-6 facilitates lipopolysaccharide-induced disruption in working memory and expression of other proinflammatory cytokines in hippocampal neuronal cell layers. *The Journal of neuroscience.* 2006;26(42):10709-16.
50. O'Sullivan E, Higginson I. Clinical effectiveness and safety of acupuncture in the treatment of irradiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic review. *Acupuncture in Medicine.* 2010;28(4):191-9.
51. Sun X, Zhang X, Nian JY, Guo J, Yin Y, Zhang GL, et al. Chinese Herbal Medicine as Adjunctive Therapy to Chemotherapy for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM.* 2016;2016: 3281968.