

당뇨병성 말초 신경병증에 대한 RCT 분석 연구

김진미¹, 손창규², 조충식¹, 김철중¹

¹대전대학교 한의과대학 신계내과학교실, ²대전대학교 한의과대학 간장면역학교실

Review of Randomized Controlled Clinical Trials Targeting Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy

Jin-Mi Kim, Chang-Gue Son, Chung-Sik Cho, Chul-Jung Kim

Internal Department of Oriental Medicine College, Daejeon University

Objective: This study aimed to produce an overview of RCT for treatments of diabetic peripheral neuropathy.

Method: All RCT studies for treatments of diabetic peripheral neuropathy were selected via PubMed. The general trend of RCT number, subject and result, including Oriental medicine, were analyzed.

Result: A total 147 RCT studies were found. The number of RCT has rapidly increased since 2003. 114 RCTs were conducted with western drugs, while RCTs with electrical stimulation and Oriental medicine were eight and ten respectively. All RCTs with acupuncture, moxibustion and herbal drugs showed positive results.

Conclusion: Oriental medicine-derived RCTs for diabetic peripheral neuropathy are very rare, even their potential was sufficient. This study may provide valuable information for development of Oriental medicine against diabetic peripheral neuropathy in the future.

Key Words : RCT, diabetic peripheral neuropathy, Oriental medicine, acupuncture, moxibustion

서론

당뇨병성 말초 신경병증은 당뇨병의 만성 합병증의 하나로써 고령화 사회와 더불어 유병률과 그 수요가 점차 늘어가는 질환이다. 우리나라 당뇨병성 말초 신경병증의 진료비는 2004년 대비 2007년도에는 약 60% 정도 상승하였고, 청구건수는 약 72% 정도 상승하였다¹⁾.

당뇨병성 말초 신경병증은 다양한 임상양상을 보이는데 이 가운데 가장 흔한 형태가 원위부 대칭성 다발 신경병 (distal symmetric polyneuropathy, DSP)

이다. 당뇨병성 말초 신경병증의 진단기준과 치료법, 특히 DSP의 진단과 신경병성 통증의 치료에 대해서는 역학적인 연구와 병태기전에 대한 연구에 기초하여 많은 진전이 이루어진 것은 사실이지만 여전히 유효하고 확고한 consensus는 확립되지 않은 것으로 보인다²⁾. 또한 대부분의 연구가 동물 모델 단계에 머물러 있어, 신경병증의 병태생리에 대한 이해가 느리게 이루어지고 있으며³⁾ 치료 역시 대부분 만족스럽지 못하여 지속적인 임상연구가 필요한 실정이다⁴⁾.

최근 한의학에서는 당뇨병성 말초 신경병증을 血

• Received : 29 April 2010 • Revised : 5 July 2010 • Accepted : 9 July 2010
• Correspondence to : 김철중(Chul-Jung Kim)
(301-724) 대전시 중구 대흥동 22-5번지 대전대학교 부속한방병원 신계내과학교실
Tel : +82-42-229-6330, Fax : +82-42-254-3403, E-mail : kidneykim@paran.com.

痺, 痺證, 脚氣, 痿證, 消渴, 痛症 등과 유사한 것으로 보며, 기본적으로 陰虛燥熱하는 消渴病이 오래되어 久病入絡, 久病多瘀, 不通則痛 하므로 麻木, 疼痛, 痺痛, 下肢拘攣 등의 임상증상이 나타난다고 보고 ‘益氣養陰, 活血通絡’, ‘健脾益氣, 清熱利濕, 活血通絡’하는 치료를 주로 사용하고 있다⁹⁾. 국내의 일부 한의학적 연구에서 당뇨병성 말초 신경병증에 한약 치료가 유효한 효과가 있다는 보고가 있었으나⁶⁻¹¹⁾, 임상 치험례 위주로, 한약 치료의 유효성을 규명하기 위해서는 보다 규모 있는 임상 연구가 필요하다.

무작위비교임상시험(Randomized controlled clinical trial, RCT)은 모든 임상시험 중 인과관계를 밝히는 데 가장 신뢰도가 높으며, 신약이나 의료기구의 개발 또는 약물의 효능 등을 평가할 때 필수적인 임상 시험이다¹²⁾. 따라서 향후 한의학을 이용한 치료제 연구나 신약 개발은 RCT 위주로 이루어져야 할 것으로 사료된다.

이에 저자는 2009년 10월까지 PubMed에 등재된 당뇨병성 말초 신경병증에 대한 RCT 연구를 분석하여, 향후 한의학을 이용한 당뇨병성 말초 신경병증의 RCT 연구에 필요한 정보를 얻고자 한다.

연구 방법

1. 자료수집

논문은 PubMed에서 diabetic peripheral neuropathy,

painful diabetic neuropathy, diabetic peripheral neuritis, diabetic sensorimotor polyneuropathy, diabetic neuropathic pain, diabetic peripheral polyneuropathy, diabetic polyneuropathy로 검색하여 중복되는 것을 제외하고 총 150편을 수집하였다. 검색 시 RCT, title로 제한하였다.

2. 연구내용

1) RCT 논문들의 기본정보

RCT의 기본 정보를 얻기 위해 abstract와 full text를 통해 발표 연도, 연구 주제, 결과에 대하여 조사하였다. 연구된 약물을 분류할 때 중복을 허용하였다.

2) 주제별 연구 결과

총 150편의 RCT를 약학 연구, 전기 자극 시험, 한의학을 이용한 논문으로 분류하여 결과를 그림과 표로 정리하였다.

결 과

1. 당뇨병성 말초 신경병증 관련 RCT 연구의 연도별 추이 및 개괄

총 150편의 RCT 논문이 최종 검색되었다. 당뇨병성 말초 신경병증에 대한 RCT는 1981년을 시작으로 점차 증가하여 최근 4년간 56편이 발표되었다

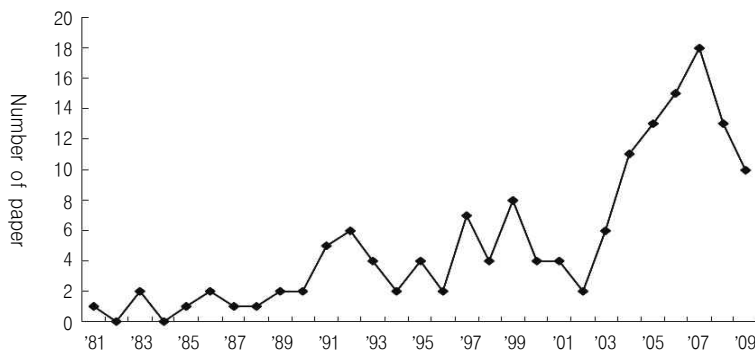


Fig. 1. The number of RCT according to the passage of year.

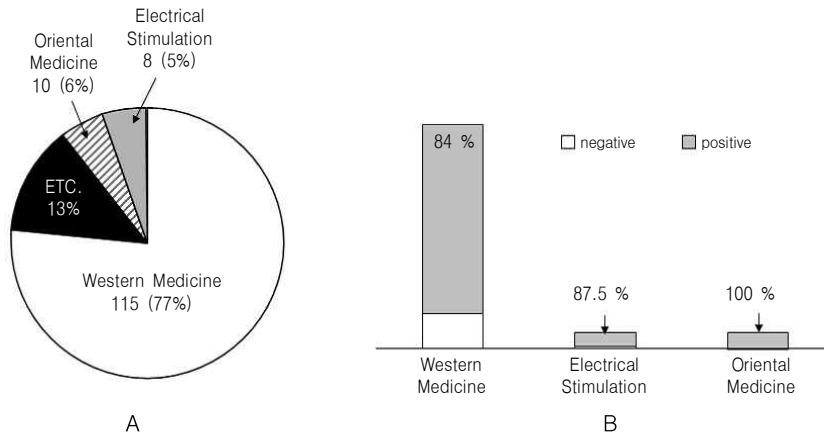


Fig. 2. Distribution of RCT according to research topics (A) and results (B)

(Fig. 1).

연구주제별로는 약물 효능 시험이 115편이었고 전기 자극 시험이 8편, 한의학 관련 논문은 10편이었다(Fig. 2A). 각각의 주제에 대한 연구 결과를 분석해 본 결과, 약물 치료와 전기 자극 치료에서는 각각 84%, 87.5%의 유효성을 보였고 한의학 관련 분야는 모든 연구에서 긍정적인 치료 효과를 보였다(Fig. 2B).

2. RCT를 통한 치료법의 종류별 결과 요약

1) 양약 연구

양약은 중복을 허용하여 총 115건이 연구되었으며 유효한 결과들은 positive로, 효과가 없었던 결과들은 negative로 분류하여 Table 1에 제시하였다. 연구에 사용된 약물 중에서 항경련제에 관한 연구가 가장 많았는데 총 24편의 논문 중 21건에서 유효성이 입증되었다. Aldose reductase inhibitor (ARI)와 serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) 역시 유의한 효과를 입증한 연구가 많았으며 neurotrophic therapy는 5건의 논문에서 모두 유효성을 입증하지 못했다. 최근 관심을 받고 있는 국소 도포제나 국소 마취제는 11건의 논문에서 모두 유효하였다(Table 1).

2) 전기 자극 연구

비약물적인 치료에서 가장 많이 연구된 대상은 전기 자극 치료이다. 총 8편의 논문이 있으며 1편을 제외하고 모두 효과를 보였다(Table 1).

3) 한의학 관련 연구

한의학 관련 연구는 총 10편이었으며 침, 뜸, 한약 치료 연구 모두에서 유의한 효과를 보였다. 뜸에 대한 연구는 1편이 있었으며 mecobalamin을 투여한 대조군에 비하여 유의한 효과가 있었다.

침 요법은 4개의 연구 모두 치료 효과가 있는 것으로 보고되었는데 침은 혈당, 혈중 지질의 대사를 향상시키고, 혈액의 점도를 감소시키며 말초 신경 세포 기능 보존하였다. 또한 감각과 운동신경의 신경전도 속도를 향상시켜 당뇨병성 말초 신경병증의 치료에 장기간 사용할 수 있는 안전하고 효과적인 치료법이라는 결과를 제시하였다. 또한 일본식 침법이 모호한 효과를 가지고 있는 반면, 중국 전통 의학의 침법은 정량적 감각 시험에서 신경 감각을 향상시킨다는 보고도 있었다.

한약은 총 5개의 연구가 있었으며 모든 연구에서 환자의 증상이 개선되었고 신경 전도 속도가 향상되었다(Table 1). 각 처방의 한약 구성을 볼 때 황기는 4개의 처방에서 연구되었고 생지황, 계지, 당귀, 계

Table 1. Summary of RCT According to Treatment

Western Medicine	
Subject	Result (Positive/Negative)
• Anticonvulsants	21/3
• Aldose reductase inhibitor (ARI)	10/2
• Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)	13/0
• Antioxidant	9/1
• Capsaicin	7/0
• Vitamin B	9/1
• Tricyclic Antidepressants (TCA)	5/1
• Neurotrophic therapy	0/5
• Antiarrhythmic Agents (Mexiletine)	4/0
• Lidocaine (lignocaine) Local Anesthetics	4/0
• Clonidine α_2 adrenergic agonist	1/2
• NMDA (N-methyl-D-aspartate) antagonists	3/0
• Ruboxistaurin (RBX) protein kinase C beta inhibitor	2/1
• Antiparkinsonian Agents	2/0
• Ganglioside	2/0
• Opioid (oxycodone)	2/0
• PGE 1 (cyclodextrine) & lipo-PGE 1	2/0
• Etc.	5/2
Sum	115
Electrical Stimulation	
• Transcutaneous electrotherapy	2/0
• Frequent modulated electromagnetic neural stimulation (FREMS)	1/0
• Electrical spinal cord stimulation (PENS)	1/0
• Pulsed-dose electrical stimulation (through stocking electrodes)	0/1
• Low frequency pulsed electromagnetic fields (PEMF)	2/0
• High frequency external muscle stimulation (HF) vs Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)	1(HF>TENS)/0
Sum	8
Oriental Medicine	
Acupuncture	4/0
• Acupuncture can ameliorate symptoms and signs of the nervous system, decrease whole blood and plasma viscosity, and improve the nerve conduction velocity (NCV) of sensory and motor nerves in patients with DPN	
• Acupuncture is a safe and effective therapy for the long-term management of painful diabetic neuropathy, although its mechanism of action remains speculative.	
• The TCM style improved nerve sensation according to quantitative sensory testing while the Japanese style had a more equivocal effect	
• Wrist-ankle acupuncture has the actions of improving the metabolisms of blood sugar and blood-lipid, lowering down blood viscosity, and restoring the functions of peripheral nerve cells, thus giving definite therapeutic effects for diabetic peripheral neuritis	
Moxibustion	1/0
• Mild-warm moxibustion has definite therapeutic effect on diabetic peripheral neuropathy, which is better than that of Mecobalamin	
Herbal med	5/0
• Qi-supplementing and blood-activating (QSBA) improve its symptoms and ameliorate the nerve conduction velocity	
• Jinmaitong composita improve the nerve conduction significantly with a lowering of RBC-AR and RBC-S and has good result in treating Diabetic peripheral neuropathy	
• Huangqi Guizhi Wuwu Tang (HGWT) ameliorated decreased NCV and a variety of subjective symptoms associated with DPN	
• Tang zhi min capsule improve its symptoms and ameliorate the nerve conduction velocity	
• Tianma duzhong capsule markedly improve symptoms and electromyographic changes	
Sum	10

Table 2. Prescription of Herbal Med

Prescription name	tang zhi min	jinmaitong	QSBA	HGWT	tianma duzhong capsule
Herbal name	황기	황기	황기	황기	
	생지황	생지황			
		계지		계지	
	당귀		당귀		
	천궁		천궁		
	계혈등		계혈등		
	단삼	단삼			
	수질	수질			
	홍화	갈근	적작약	작약	천마
	목과	토사자	지룡	생강	두충
	지모	여정자	천우슬	대조	
		천화분	현삼		
		구기자	자감초		
		상기생			

혈등, 천궁, 단삼, 수질 등이 2개의 처방에서 사용되었다(Table 2). 이로 볼 때 이들 약물들이 당뇨병성 말초 신경병증에 긍정적 치료 효과를 나타낼 것으로 여겨지며, 이에 대한 추가적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

고찰 및 결론

무작위 임상시험은 Fisher의 실험계획법 (Design of experiment, 1935)에 의해 기초가 부여되었으며 1947년 영국 의학연구 위원회 (British Medical Research Council; BMRC)에서 최초로 시도한 연구 방법으로, 초기에는 controlled clinical trial (CCT)로 쓰이다가 후에 RCT로 명칭이 변화하였다. 1938년 제정된 미국 약사법이 thalidomide 사건 직후 1962년에 Kehaver-Harris 수정안에 의해 개정되어 신약의 인가를 받기 위해서는 신약의 유효성과 안전성에 대한 실질적 증거를 제출해야 한다고 규정됨으로서 (1962년 이전에 시판된 약제는 새로운 기준으로 재평가되어야 한다) 그 구체적 절차를 정한 것이 RCT의 시초이다. 즉, RCT는 임상의학연구의 기본원칙이며 임상의학의 과학성을 유지하는 가장 중요한 방

법이다¹¹⁻¹⁹⁾.

당뇨병성 말초 신경병증에 관한 RCT 연구는 1981년 이후 매년 증가 추세를 보이고 있어, RCT 연구가 당뇨병성 말초 신경병증의 임상에서 중요한 역할을 하고 있으며 향후 임상연구도 RCT가 주도할 것임을 알 수 있다.

현재까지 연구된 논문 중 약물 관련 연구가 전체의 77%로 당뇨병성 말초 신경병증의 치료에 있어 약물이 중추적 역할을 하고 있음이 확인되었다. 약물 중에서 항경련제 계열의 연구가 약 20%로 가장 많았고 87.5%에서 유의한 효과가 입증된 바, 임상에서 일차치료 약물로 고려할 만하다 하겠다. 현재 carbamazepine, phenytoin, clonazepam, sodium valproate, gabapentin 등의 항경련제가 임상에서 쓰이고 있으며 항경련제는 Na와 Ca 채널 조절, gamma-aminobutyric acid (GABA)의 억제 효과 증진, excitatory glutaminergic transmission 억제를 통해 진통 효과를 나타낸다. 다음으로 SNRI과 ARI는 각각 13편씩 연구되었는데 ARI는 포도당이 폴리올 (polyol) 경로로 들어가는 것을 억제하여 조직 내 솔비톨과 과당이 축적되는 것을 막고 redox potential의 감소를 예방하는 역할을 한다. 또한 ARI는 선행

연구에서 긍정적인 결과를 보고하였고 현재 몇 가지 약물을 이용한 임상연구가 진행 중이지만 아직 임상에서 널리 사용하고 있지는 않다. SNRI는 노르아드레날린 및 세로토닌의 재흡수를 억제하여 진통효과를 나타낸다. 당뇨병성 말초 신경병증의 주요 병인은 자유라디칼합성 증가에 의한 산화스트레스로, 항산화제는 임상연구를 통해 당뇨병성 말초신경병증과 자율신경병증에 효과가 있는 것이 확인되었으며²⁰⁾ 이번 연구에서도 총 10건의 논문 중 90%에서 효과를 보였다.

위와 같이 다양한 치료제 중 온전히 효과적인 것은 없으며 부작용 또한 흔하다. 현재 SNRI의 duloxetine과 항경련제인 pregabalin만이 FDA에서 정식으로 인가된 치료제이다. 어떤 약이 특별한 유형의 통증의 치료에 더 효과적이라는 증거는 불충분하며 치료에도 불구하고 환자의 1/3만이 50% 이상의 통증 감소를 보이고 있다²⁰⁾.

약물 복용의 부작용을 줄일 수 있는 capsaicin, lidocaine, isosorbide dinitrate spray 등 국소 도포제나 마취제 등이 연구되었고 효과를 확인하였으나 아직 임상에서는 널리 사용되지 않고 있으며²⁰⁾ 보다 규모 있는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

비 약물 치료에 있어 가장 많이 연구된 것은 전기 자극 치료로 8건 중 7건에서 (87.5%) 효과를 보였으며, 이를 토대로 한방의 전기 자극 침술도 연구해 볼 가치가 있을 것으로 사료된다.

한의학 관련 논문은 총 10건으로 전체 RCT 논문의 약 6%에 해당하여 당뇨병성 말초 신경병증의 한의학적 연구가 절대적으로 부족함을 알 수 있었다. 하지만 10편 논문 모두에서 유의성 있는 효과를 보여 한방치료의 가능성을 확인하였다. 향후 당뇨병성 말초 신경병증의 한의학적 기전과 이를 대상으로 한 한약, 침, 뜸 연구가 활발히 진행되어 한·양방치료의 비교를 통해 효과를 입증하는 RCT 논문의 축적이 필요하다 하겠다.

이번 조사에서 수집된 한의학 관련 논문들은 대부분 중국에서 연구된 것이고 우리나라에서 발표된 것은 없는데, 당뇨병성 말초 신경병증 분야로의 우

리 한의계 내부의 적극적인 움직임이 필요하리라 사료된다.

이번 연구는 PubMed 검색을 통해 수집된 논문을 대상으로 이루어졌으며, 그 과정에서 일부 연구가 누락될 가능성이 있고 연구 설계에 대한 분석이 면밀히 이루어지지 못한 한계가 있다. 또한 향후 당뇨병성 말초 신경병증의 국내 임상연구에 대한 고찰도 필요하리라 사료된다.

참고문헌

1. Kim JM, Youn SS, An SH, Choi JS, Cho CS, Son CG et al. Overview of Diabetic Peripheral Neuropathy and Need for Therapeutic Strategy using Traditional Korean Medicine. J Korean Oriental Med. 2009;30(5):127-136.
2. Kwak JG, Kim BJ. Diabetic Polyneuropathy. The Korean Journal of Pain. 2008;18:35.
3. John C. Pickup & Gareth Williams. Textbook of Diabetes 3rd. Seoul: KMS; 2006. p. 917-36.
4. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DS, Hauser SL, Longo DL, Jameson J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. Korean:MIP. 2003: 2192.
5. Park SK, Kwon EH, Shin HC, Kang SB. One Case of Diabetic Peripheral Polyneuropathy Improved by Binsosan-gamibang. J Korean Oriental Internal Med. 2005;26(4):935-40.
6. Kang SB. 2 case of Diabetic Neuropathy Treatments. J Korean Oriental Med. 1992;13(2): 22-5.
7. Park SW, Kang JK, Moon SK, Ko CN. Two experiences of the treatment for diabetic peripheral neuropathy. The Journal of Korean Oriental Chronic Disease. 1997;3(1):251-8.
8. Cho KH, Jung S, Lee KJ. A Case of Yukmijihwang-hwan's effect on Diabetic neuropathy. Korean J. Orient. Int. Med. 1999;20(1):286-90.
9. Kwon YK, Choi KR, Lee JS, Lee BC, Ahn YM, Ahn SY, et al. Two Cases of Diabetic Peripheral

- Polyneuropathy Improved by Bogan-tang. J Korean Oriental Med. 2002;23(1):170-7.
10. Park SK, Kwon EH, Shin HC, Kang SB. One Case of Diabetic Peripheral Polyneuropathy Improved by Binsosan-gamibang. J Korean Oriental Med. 2005;26(4):935-40.
 11. Choi HS, Cho CS, Kim CJ. Clinical Study on Two Cases of In patients with Diabetic Peripheral Neuropathy. Daejeon University Institute of korean medicine thesis Collection. 2004;13(2) 251-8.
 12. Beaglehole R, Bonita R, Kjellstrom T. Basic epidemiology. Geneva:World Health Organization. 1993.
 13. Centre for Clinical Epidemiology and Biostatistics. Annual report 1992. The University of Newcastle. 1993.
 14. Cullen W. Method of study. In: Passmore R., ed. Proc R Coll Phys Ed. 1987;17:268-85.
 15. Feinstein AR. Clinical epidemiology. The architecture of clinical research. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1985.
 16. Firth WJ. Chaos: predicting the unpredictable. BMJ. 1991;303:1565-68.
 17. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology-the essentials, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1996.
 18. Report of the U.S. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services, An assessment of the effectiveness of 169 interventions. Baltimore: Williams & Wilkins. 1989.
 19. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology, a basic science for clinical medicine, 2nd ed. Boston/Toronto: Little, Brown, and Company. 1991.
 20. Jensen TS, Backonja MM, Hernández Jiménez S, Tesfaye S, Valensi P, Ziegler D. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Diab Vasc Dis Res. 2006;3(2):108-19.