

Original Article

반하사심탕 혈맥약침이 흰쥐의 CINV(Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting)에 미치는 영향

조영권¹, 이찬¹, 이현진¹, 임윤경^{1*}

¹대전대학교 한의과대학 경락경혈학교실

The Anti-emetic Effect of Banhasasim-tang Intravenous Herbal Acupuncture in MTX-induced Rat-Pica Model

Young-Kwon Cho¹, Chan Lee¹, Hyun-Jin Lee¹, Yun-Kyoung Yim^{1*}

¹Department of Meridian & Acupoints, College of Korean Medicine, Daejeon University

Objectives: This study aimed to investigate the effect of banhasasim-tang intravenous herbal acupuncture (BST-IVHA) on emesis induced by chemotherapy in rats.

Methods: This study used methotrexate(MTX)-induced Rat-Pica model. The rats were randomly allocated into seven groups; normal group, two saline groups, four Banhasasim-tang(BST) groups (groups treated with BST-IVHA). All the experimental animals except those in the normal group were injected with MTX. Those in the pre-treatment groups were treated with saline injection (saline group) or BST-IVHA (BST group) before MTX injection. Those in the post-treatment groups were treated with saline injection or BST-IVHA after MTX injection. Two different dosages of BST-IVHA solution (low dose; BST-1 group, high dose; BST-2 group) were used. The changes in body weight, food intake, and kaolin consumption at 24h, 48h, and 60h were monitored and analyzed.

Results: 1. No significant change was found in body weight. 2. The food intake at 48h was increased significantly in the BST-1 pre-treatment group(19.89±0.01g) compared to the pre-saline group(18.68±0.26g). 3. The kaolin consumption was significantly decreased in the BST-1 pre-treatment group at 24h(0.24±0.02g) and 60h(0.36±0.14g), in the BST-2 pre-treatment group at 48h(0.02±0.01g) and 60h(0.80±0.31g) compared to the pre-saline group(24h:0.81±0.37g, 48h:0.76±0.43g, 60h:1.56±0.03g). The kaolin consumption was also significantly decreased in the in the BST-1 post-treatment group at 24h(0.05±0.02g), 48h(0.64±0.06g) and 60h(0.14±0.05g), in the BST-2 post-treatment group at 48h(0.01±0.01g) and 60h(0.01±0.01g) compared to the post-saline group(24h:0.51±0.4g, 48h:3.58±0.33g, 60h:2.5±0.2g).

Conclusions: BST-IVHA showed an anti-emetic effect in MTX-induced rat-pica model. This result suggests that BST-IVHA could be an effective treatment for chemotherapy-induced emesis.

Key Words : Anti-emesis, Banhasasim-tang, Intravenous herbal acupuncture, Chemotherapy, MTX

서론

항암화학요법은 암세포의 대사 과정에서 여러 가지 경로를 통하여 개입하거나 암세포의 DNA에 직

접 작용함으로써 암세포에 대한 세포독성을 유발시켜 암세포를 파괴하는 치료 방식이다¹⁾. 항암화학요법은 암치료에 있어 가장 먼저 고려되는 치료법이 되는 경우도 많으며, 수술이나 방사선 치료 전후의

• Received : 1 February 2017

• Revised : 17 March 2017

• Accepted : 17 March 2017

• Correspondence to : 임윤경(Yun-Kyoung Yim)

Department of Meridian & Acupoints, College of Korean Medicine, Daejeon University

#12407, 62, Daehak-ro, Dong-gu, Daejeon, 34520, Republic of Korea.

Tel : +82-42-280-2610, E-mail : docwindy@dju.kr

보조 요법으로 선택되어, 암환자의 60~75% 정도가 화학요법을 받고 있다²⁾. 항암제는 인체 내에서 성장과 세포분열이 왕성한 정상 세포까지 그 표적으로 삼기 때문에, 암세포뿐만 아니라 세포성장이 빠른 정상세포까지 손상시킬 수밖에 없다. 위장관을 구성하고 있는 식도, 구강, 점막 외에도 몸 전체의 세포에 손상을 미치며, 여러 가지 치명적인 부작용을 유발하기도 한다³⁾. 이러한 여러 부작용 중 오심과 구토는 항암화학요법과 관련하여 흔히 발생되면서도 고통이 따르는 힘든 부작용이다⁴⁾. 항암화학요법으로 인하여 발생하는 구토는 여러 가지 요인들에 의해 영향을 받아 발생하므로 예후를 판단하기 어렵게 만들 뿐 아니라, 결과적으로 암으로부터의 회복을 지연시키고, 항암치료 자체를 중단하게 만드는 요인이 되기도 한다⁵⁾.

현재 항암화학요법 약물로 사용되고 있는 Methotrexate (MTX)는 엽산의 길항제로 항암 효과를 나타내서 항종양제로 사용되고 있는데 특히 용모상피암에 많이 이용되고 또한 면역 억제 효과도 나타내므로 류마티스 관절염과 같은 자가면역질환에도 널리 사용되고 있다⁶⁾. 하지만 골수기능 억제 및 점막염, 신부전, 간염, 폐섬유화, 중추신경계 독성 및 오심, 구토 등의 소화기계 장애 등의 부작용을 나타낸다⁷⁾.

최근 한의학에서는 항암제가 암세포 이외에 정상 세포까지도 독성을 나타내고 종양세포를 제거하는 효과를 나타내나 골수의 조절기능을 억제하면서 소화기관 및 전신에 부작용을 발생시켜 인체의 면역기능을 저하시키는 문제점에 대해 항암화학요법의 부작용을 감소시키는 치료가 시행되고 있으며 반하사심탕은 益氣健脾의 목적으로 빈용되는 처방 중 하나이다⁸⁾. 임상에서는 오심 및 구토 증상을 나타내는 위장관 및 간담계 질환에 다용되기도 한다⁹⁾.

약침요법은 經絡論을 바탕으로 한 침구요법과 氣味論을 바탕으로 한 약물요법을 결합한 新鍼요법으로, 한약을 추출·정제하여 주사용으로 가공한 약침제제를 혈액내에 주입하는 것을 혈액약침이라고 한다. 혈액약침은 혈액내로 약물이 직접 주입되므로, 경구투여와 달리 위점막관문을 거치지 않아 약물에

대한 소화계의 영향을 배제할 수 있으며 경구투여가 어려운 환자에게 응용할 수 있어 본 실험의 목적에 부합한다¹⁰⁾. 항암화학요법을 받는 환자의 경우 오심, 구토 등의 소화기계 부작용으로 인하여 약의 경구투여가 원활하지 못하므로 경구로 약을 섭취하는 것보다 혈액약침을 적용하는 것이 흡수율을 더 높이고 약의 효과를 증대하기 위한 합리적인 선택이 될 것으로 사료된다.

이에 저자는 반하사심탕 혈액약침이 항암화학요법으로 인한 오심·구토(CINV; chemotherapy-induced nausea and vomiting)에 미치는 영향을 확인하기 위한 기초연구로서, 쥐에 MTX를 주입하여 CINV를 유발하고, MTX 투여 전 또는 후에 반하사심탕 혈액약침을 시행한 후, 음식섭취량 및 kaolin 섭취량을 분석하여 유의미한 결과를 얻었기에 이를 보고하고자 한다.

재료와 방법

1. 동물

동물은 7주령의 수컷 wistar rat (176.8±6.73g, DBL, Chungcheongbuk-do, S. Korea)을 사용하였다. 사육실은 온도 22±2℃와 습도 40~60%, 12시간 낮밤주기를 유지하였다. 모든 동물은 일반 고형사료(Samtako, Osan, S. Korea), kaolin 사료(Junsei, Tokyo, Japan)와 물을 자유롭게 섭취하였으며, 1주일 동안 사육실 환경과 kaolin 사료에 적응한 후 실험에 사용하였다. 본 실험은 OO대학교 동물실험윤리위원회의 승인하에 수행하였다(승인번호: OOOARB2016-001).

2. Kaolin

설치류는 구토를 하지 않으므로, 실험적으로 구토 반응을 간접측정하기 위하여 kaolin을 이용하였다. Kaolin 사료는 Yamamoto¹¹⁾의 방법에 따라 제조하였다. 먼저 chemical pure 등급의 kaolin(Junsei, Tokyo, Japan)에 1% (w/w) arabic gum(Junsei, Tokyo, Japan)을 넣은 후, 1차 증류수를 이용하여

잘 섞이게 반죽하여, 일반 고품사료와 비슷한 무게와 형태로 잘랐다. 이후, 습기가 없는 실온 환경에서 완전히 말린 후, 사용할 때 까지 건조한 곳에 보관하였다.

3. 약침액 제조

半夏瀉心湯의 1첩당 약제구성은 Table 1과 같으며, 본 실험에서 사용한 약제는 모두 옥천당(Busan, Korea)에서 구매하였다. 약제는 사용하기 전에 초음파세척기를 이용하여 60분 동안 세척하였으며, 실온에서 완전히 말린 후 사용하였다.半夏瀉心湯 120g의 약제를 잘게 잘라 플라스크에 담고, 70% 에탄올 용액 1200 ml를 플라스크에 첨가하였다. 이후, 환류추출기를 이용하여 80℃에서 1시간 동안 추출하였다. 추출액은 여과지(Whatman, Maidstone, United Kingdom)를 이용하여 여과하였으며, 여과액은 감압농축기를 이용하여 감압농축 하였다. 그 결과 추출물 14.704g을 얻어 수율은 12.25%였다. 추출물은 사용하기 전까지 -20℃에 보관하였다.

정맥주사를 실시하기 전, 반하사심탕 추출물을 두 가지 농도(0.028g/kg, 0.138g/kg)로 생리식염수에 희석한 후, clean bench에서 0.22µm membrane으로 여과하여 혈맥약침제제로 사용하였다. 혈맥약침액은 사용 전에 제조하여 즉시 사용하였다.

4. 실험군

실험군은 모두 7군으로 나누고, 환경 적응이 끝난 실험동물을 군당 5마리씩 무작위 배정하였다.

Table 1. The Compositions of *Banhasasim-tang*(BST)

| Herbs | Pharmacognostic name | Dose(g) |
|--------------|---|---------|
| 半夏 | <i>Pinellia ternate Breitenbach</i> | 8 |
| 黄芩 | <i>Scutellaria baicalensis Georgi</i> | 6 |
| 人蔘 | <i>Panax ginseng C. A. Meyer</i> | 6 |
| 甘草 | <i>Glycyrrhiza uralensis Fischer</i> | 6 |
| 乾薑 | <i>Zingiber officinale Roscoe</i> | 4 |
| 黄連 | <i>Coptis japonica Makino</i> | 2 |
| 生薑 | <i>Zingiber officinale Roscoe</i> | 4 |
| 大棗 | <i>Zizyphus jujuba Miller var. inermis Rehder</i> | 4 |
| Total amount | | 40 |

Normal군은 아무런 처치도 하지 않았다. 혈맥약침군(BST-IVHA; banhasasim-tang intravenous herbal acupuncture)은 두 가지 농도(BST-1군: 0.028g/kg, BST-2군: 0.138g/kg)의 반하사심탕혈맥약침액 0.4ml를 MTX 투여 전 또는 후에 2회씩 rat의 꼬리정맥을 통해 주입하였다. Saline군은 약침액과 동일량의 생리식염수를 약침군과 동일 방식으로 주입하였다 (Table 2).

5. MTX 투여

Pica-rat model을 유발하기 위해 MTX 20mg/kg을 실험동물에 복강주사 하였다.

6. 혈맥약침 시술

전처치군은 MTX 주사 24시간 전과 직전에 각 1회씩 총 2회의 혈맥약침을 실시하였고, 후처치군은 MTX 주사 직후와 24시간 후에 각 1회씩 총 2회의

Table 2. Group Assignment

| Group | | Treatment |
|-----------------------|-------------|----------------------------|
| Normal | | No treatment |
| pre-treatment groups | Pre-Saline | Saline injection + MTX |
| | Pre-BST-1 | BST-IVHA (0.028g/kg) + MTX |
| | Pre-BST-2 | BST-IVHA (0.138g/kg) + MTX |
| post-treatment groups | Post-Saline | MTX + Saline injection |
| | Post-BST-1 | MTX + BST-IVHA (0.028g/kg) |
| | Post-BST-2 | MTX + BST-IVHA (0.138g/kg) |

BST-IVHA : *Banhasasim-tang* intravenous herbal acupuncture

혈맥약침을 실시하였다. 혈맥약침 시술 시, rat를 특수 제작한 restrainer에 고정시키고, 꼬리를 restrainer 밖으로 노출시킨 상태에서, 반하사심탕 혈맥약침액을 1회에 0.4ml씩 rat의 꼬리정맥을 통해서 주입하였다.

7. 데이터 측정

1) 몸무게

MTX 주사 직전과 MTX 주사 후 24h, 48h, 60h에 전자저울(CAS, East Rutherford, NJ, USA)을 이용하여 0.5g 단위까지 몸무게를 측정하였다.

2) 사료 섭취량

MTX 주사 직전과 MTX 주사 후 24h, 48h, 60h에 전자저울(Mettler-Toledo, Columbus, OH, USA)을 이용하여 사료통에 남아 있는 일반사료의 무게를 0.001g 단위까지 측정하여, 일반사료 섭취량을 계산하였다.

3) Kaolin 섭취량

MTX 주사 직전과 MTX 주사 후 24h, 48h, 60h에 전자저울(Mettler-Toledo, Columbus, OH, USA)

을 이용하여 사료통에 남아 있는 kaolin 사료의 무게를 0.001g 단위까지 측정하여, kaolin 섭취량을 계산하였다.

8. 통계 분석

통계는 SPSS version 18.0 (IBM, Armonk, NY, USA) 프로그램을 이용하였다. 모든 결과는 means±SD (standard)로 나타내었다. 군간 비교는 Kruskal-Wallis test를 실시한 후, Mann-Whitney U test를 실시하여 확인하였다. 분석 결과가 p<0.05 일 경우, 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결과

1. 몸무게

1) 반하사심탕 혈맥약침 전처치

MTX 주사 24시간 전과 직전에 각 1회씩 총 2회의 혈맥약침을 실시하고, MTX 주사 후 체중변화를 확인한 결과, 군간 유의한 차이는 나타나지 않았다 (Figure 1).

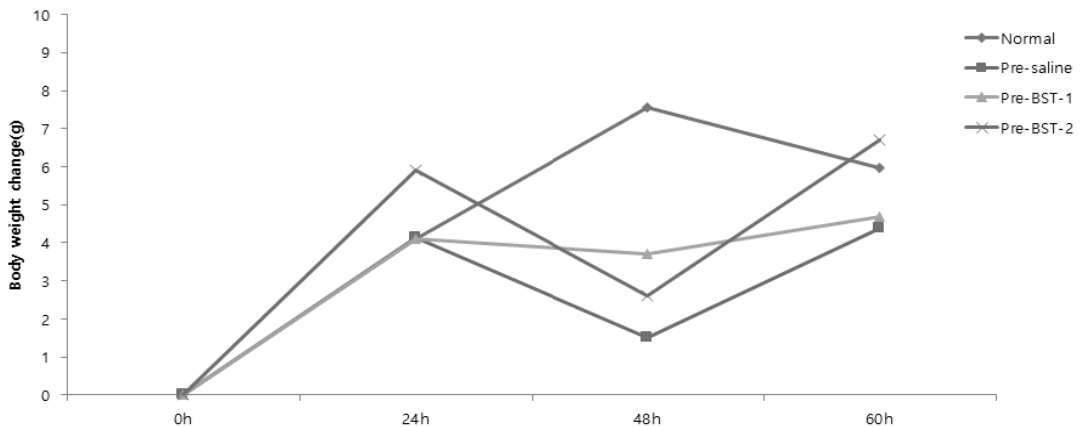


Fig. 1. Body weight change after MTX injection in pre-treatment groups

Rats were treated with *Banhasasim-tang* intravenous herbal acupuncture (BST-IVHA) 24h before and right before MTX injection, Body weight change was monitored every 24 hours after MTX injection.

Normal : No treatment

Pre-Saline : treated with saline (0.4ml) 0h and 24h before MTX (20mg/kg) injection

Pre-BST-1 : treated with BST-IVHA (0.4ml, 0.028g/kg) 0h and 24h before MTX (20mg/kg) injection

Pre-BST-2 : treated with BST-IVHA (0.4ml, 0.138g/kg) 0h and 24h before MTX (20mg/kg) injection

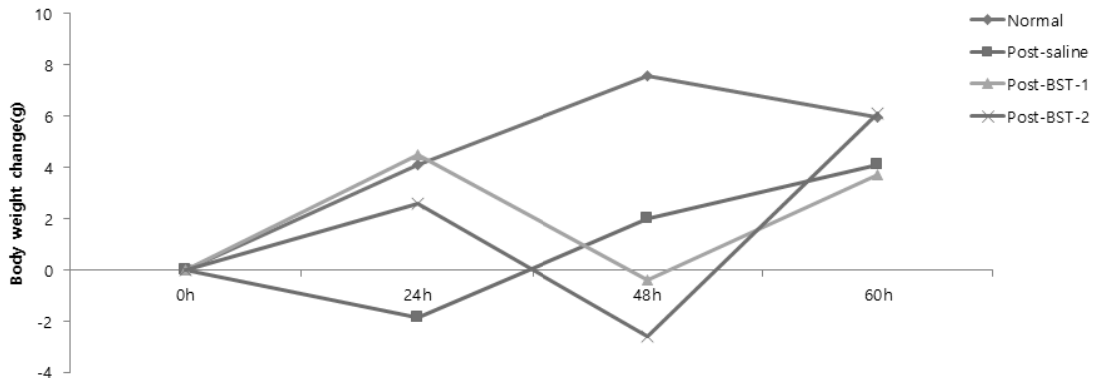


Fig. 2. Body weight change after MTX injection in post-treatment groups

Rats were treated with *Banhasasim-tang* intravenous herbal acupuncture (BST-IVHA) right after and 24h after MTX injection. Body weight change was monitored every 24 hours after MTX injection.

Normal : No treatment

Post-Saline : treated with saline (0.4mL) 0h and 24h after MTX (20mg/kg) injection

Post-BST-1 : treated with BST-IVHA (0.4mL, 0.028g/kg) 0h and 24h after MTX (20mg/kg) injection

Post-BST-2 : treated with BST-IVHA (0.4mL, 0.138g/kg) 0h and 24h after MTX (20mg/kg) injection

2) 반하사심탕 혈맥약침 후처치

MTX 주사 직후와 24시간 후에 각 1회씩 총 2회의 혈맥약침을 실시하고, MTX 주사 후 체중변화를 확인한 결과, 군간 유의한 차이는 나타나지 않았다 (Figure 2).

2. 사료 섭취량

1) 반하사심탕 혈맥약침 전처치

MTX 주사 24시간 전과 직전에 각 1회씩 총 2회의 혈맥약침을 실시하고, 사료섭취량을 측정된 결과, MTX 주사 후 48h에, normal군에 비하여 saline군에서 사료섭취량이 유의하게 감소하였으며 Pre-BST-1군에서 saline군에 비하여 사료섭취량이 유의하게 증가하였다(Figure 3).

2) 반하사심탕 혈맥약침 후처치

MTX 주사 직후와 24시간 후에 각 1회씩 총 2회의 혈맥약침을 실시하고, MTX 주사 후 사료섭취량을 측정된 결과, 48h와 60h에 normal군에 비하여 saline군, Post-BST-1군 및 Post-BST-2군에서 사료섭취량이 유의하게 감소하였다(Figure 4).

3. Kaolin 섭취량

1) 반하사심탕 혈맥약침 전처치

MTX 주사 24시간 전과 직전에 각 1회씩 총 2회의 혈맥약침을 실시하고, kaolin 섭취량을 측정된 결과, MTX 주사 후 24h, 48h, 60h에 normal군에 비하여 saline군에서 kaolin 섭취량이 유의하게 증가하였으며, 24h와 60h에 Pre-BST-1군에서 saline군에 비하여 kaolin 섭취량이 유의하게 감소하였고, 48h와 60h에 Pre-BST-2군에서 saline군에 비하여 kaolin 섭취량이 유의하게 감소하였다(Figure 5).

2) 반하사심탕 혈맥약침 후처치

MTX 주사 직후와 24시간 후에 각 1회씩 총 2회의 혈맥약침을 실시하고, kaolin 섭취량을 측정된 결과, MTX 주사 후 48h와 60h에 normal군에 비하여 saline군에서 kaolin 섭취량이 유의하게 증가하였으며, 24h, 48h, 60h에 Post-BST-1군에서 saline군에 비하여 kaolin 섭취량이 유의하게 감소하였고, 48h 및 60h에 Post-BST-2군에서 saline군에 비하여 kaolin 섭취량이 유의하게 감소하였다(Figure 6).

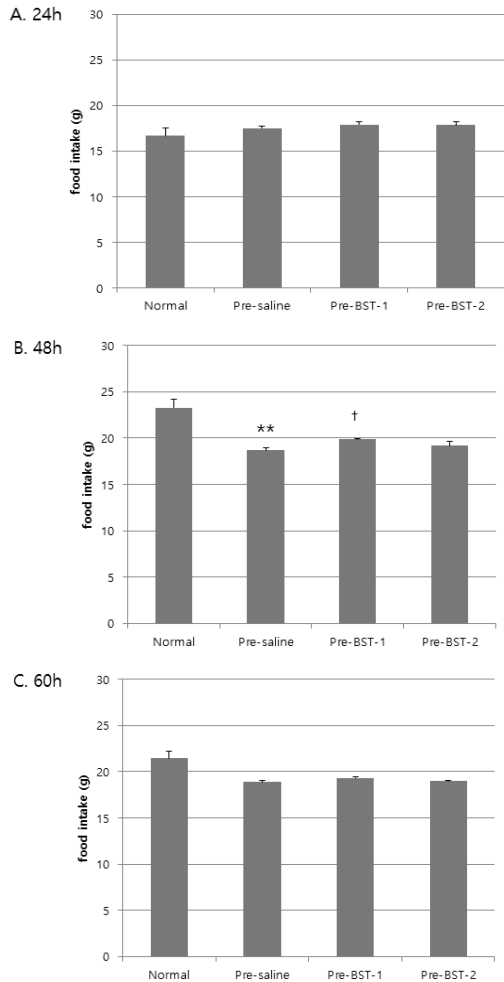


Fig. 3. Food intake after MTX injection in pre-treatment groups

Rats were treated with Banhasasim-tang intravenous herbal acupuncture (BST-IVHA) 24h before and right before MTX injection. Food intake was monitored 24h, 48h, and 60h after MTX injection. Each value and vertical bar represent mean±S.D. (n=5)

Normal : No treatment
 Pre-Saline : treated with saline (0.4ml) 0h and 24h before MTX (20mg/kg) injection
 Pre-BST-1 : treated with BST-IVHA (0.4ml, 0.028g/kg) 0h and 24h before MTX (20mg/kg) injection
 Pre-BST-2 : treated with BST-IVHA (0.4ml, 0.138g/kg) 0h and 24h before MTX (20mg/kg) injection

** : P<0.01, vs normal group by Mann-Whitney U Test
 † : P<0.05 vs saline group by Mann-Whitney U Test

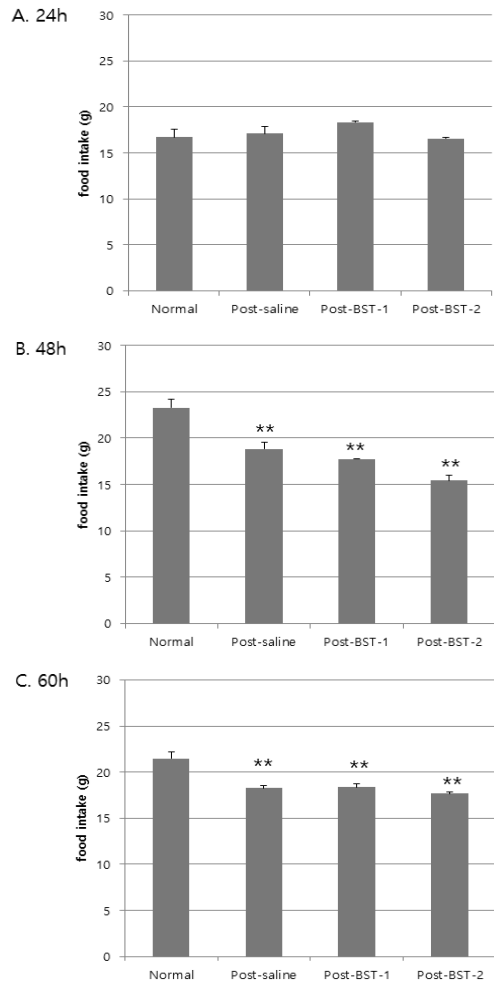


Fig. 4. Food intake after MTX injection in post-treatment groups

Rats were treated with Banhasasim-tang intravenous herbal acupuncture (BST-IVHA) right after and 24h after MTX injection. Food intake was monitored 24h, 48h, and 60h after MTX injection. Each value and vertical bar represent mean±S.D. (n=5)

Normal : No treatment
 Post-Saline : treated with saline (0.4ml) 0h and 24h after MTX (20mg/kg) injection
 Post-BST-1 : treated with BST-IVHA (0.4ml, 0.028g/kg) 0h and 24h after MTX (20mg/kg) injection
 Post-BST-2 : treated with BST-IVHA (0.4ml, 0.138g/kg) 0h and 24h after MTX (20mg/kg) injection

** : P<0.01, * : P<0.05 vs normal group by Mann-Whitney U Test

고 찰

현재의 암 치료에 있어 60-75%의 환자가 항암화

학요법을 받고 있는 실정이다¹⁾. 그러나 이러한 CINV는 항암치료를 받는 환자에게 지속적으로 심각한 문제가 되고 있다²⁾. 또한 환자의 삶의 질에 현

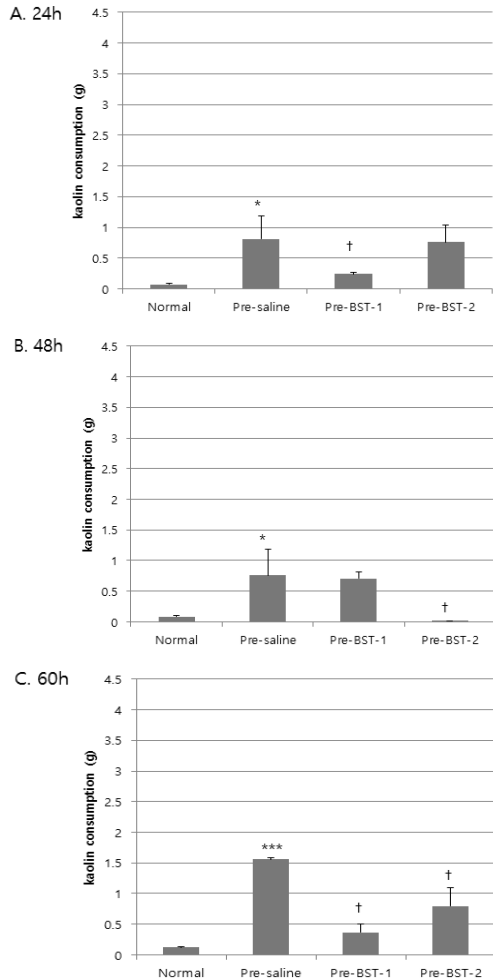


Fig. 5. Kaolin consumption after MTX injection in pre-treatment groups

Rats were treated with Banhasasim-tang intravenous herbal acupuncture (BST-IVHA) 24h before and right before MTX injection. Kaolin intake was monitored 24h, 48h, and 60h after MTX injection. Each value and vertical bar represent mean±S.D. (n=5)
 Normal : No treatment
 Pre-Saline : treated with saline (0.4mL) 0h and 24h before MTX (20mg/kg) injection
 Pre-BST-1 : treated with BST-IVHA (0.4mL, 0.028g/kg) 0h and 24h before MTX (20mg/kg) injection
 Pre-BST-2 : treated with BST-IVHA (0.4mL, 0.138g/kg) 0h and 24h before MTX (20mg/kg) injection
 *** : P<0.001, * : P<0.05 vs normal group by Mann-Whitney U Test
 † : P<0.05 vs saline group by Mann-Whitney U Test

저한 영향을 미치며 대사성 불균형이나 영양 결핍, 상처 치유 지연 및 식도 열상 등 원치 않는 합병증도 발생하게 한다. 향암치료를 받는 환자의 70-80%

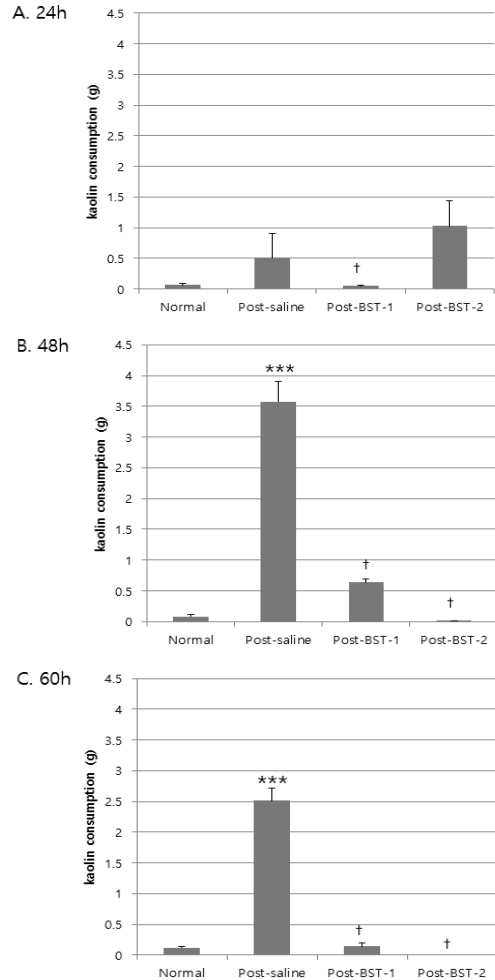


Fig. 6. Kaolin consumption after MTX injection in post-treatment groups

Rats were treated with Banhasasim-tang intravenous herbal acupuncture (BST-IVHA) right after and 24h after MTX injection. Kaolin intake was monitored 24h, 48h, and 60h after MTX injection. Each value and vertical bar represent mean±S.D. (n=5)
 Normal : No treatment
 Post-Saline : treated with saline (0.4mL) 0h and 24h after MTX (20mg/kg) injection
 Post-BST-1 : treated with BST-IVHA (0.4mL, 0.028g/kg) 0h and 24h after MTX (20mg/kg) injection
 Post-BST-2 : treated with BST-IVHA (0.4mL, 0.138g/kg) 0h and 24h after MTX (20mg/kg) injection
 *** : P<0.001 vs normal group by Mann-Whitney U Test
 † : P<0.05 vs saline group by Mann-Whitney U Test

가 오심이나 구토를 경험하며 이 중 10-44%의 환자들이 예기성 오심 및 구토로 고통 받는다. 따라서 환자의 향암치료를 진행함에 있어 적절한 향암제를

선택하는 것 만큼 그 항암제의 부작용 및 위험성을 고려하여 오심 및 구토의 예방을 위해 약물치료 및 비약물적 치료를 통한 다각적인 방법을 모색함이 필요하다¹³⁾. 항암제와 연관된 부작용 중 항암치료를 앞두고 있는 환자들이 가장 걱정하는 증상 중 1위가 오심, 3위가 구토일 정도로 CINV는 항암 치료 환자들이 두려워하는 증상이라고 할 수 있다¹⁴⁾.

항암제가 투여되면 소장의 장 크롬친화세포에서 5-hydroxytryptamine (serotonin)의 분비를 촉진한다. 이 5-HT₃가 미주신경의 구심성 섬유를 자극하여 뇌간의 배부, 고속핵(nucleus tractus solitarius), 화학수용체 방아쇠 구역(chemoreceptor trigger zone)이 있는 맨 아래구역(area postrema)을 활성화시킨다. 여기에서 여러 신경 전달물질이 작용하여 원심성 섬유를 통해 연수의 CPG(central pattern generator)를 자극하게 되고 이 구토중추에서 타액분비 중추, 복부 근육, 호흡 중추, 뇌신경에 까지 동시에 명령을 내려 구토가 발생하게 된다¹⁵⁾. 이런 과정에 관여하는 신경 전달물질 수용체로는 5-HT₃ receptor, dopamine receptor가 있다¹⁶⁾. 이외에도 acetylcholine, corticosteroid, histamine, opiate, neurokinin-1(NK-1) receptor가 관여하는 것으로 알려져 있다. 이 중에서 NK-1 receptor는 지연성 CINV와 연관된 substance p의 수용체 역할을 담당한다¹⁷⁾. 하지만 구토의 공통 경로에 대해서는 아직 알려져 있지 않다. 그러므로 하나의 약제로 여러 단계의 구토 기전을 막을 수는 없다¹⁸⁾.

항암화학치료 후 나타나는 구토의 처치는 phenothiazine 계열의 약제들이 항구토효과가 있다고 알려지면서 1960년대 들어 CINV에 적용하게 되었던 것이 적극적인 CINV 관리의 시작이다. 고용량 metoclopramide와 corticosteroid의 병용 치료법이 소개된 1980년대 이후 표준 치료로 이용되다가 1990년대 들어 serotonin 수용체 길항제가 임상적으로 이용하기 시작했다. 2003년에 NK-1 수용체 길항제인 aprepitant가 임상에 도입되고 2세대 serotonin 수용체 길항제인 palonosetron이 사용되고 있다¹⁹⁾. 하지만 aprepitant를 추가한 후의 항구토제 병용요법

후에도 여전히 70-80% 환자는 오심 증상을 가지고 있다는 연구가 있으며²⁰⁾, 또한 2세대 5-HT₃ receptor antagonist로 사용되는 palonosetron도 1세대 5-HT₃ receptor antagonist에 비해서 반감기가 길어 지연성 구토를 예방하는 목적으로는 더 효과적이다²¹⁾, palonosetron 복용한 환자 중 50-60%는 지연성 구토를 지속적으로 호소하였다는 보고도 있다²²⁾. 따라서 더욱 효과적인 처치 및 약물 치료가 필요한 실정이다.

최근 한의학과 중의학에서도 항암치료부작용인 CINV를 억제하기 위한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 신 등²³⁾은 내관지압이 항암치료를 받는 환자의 오심과 구토에 효과가 있다고 하였으며, 박 등²⁴⁾은 가미반출탕가감방이 항암치료 후 발생하는 오심 증상 개선에 효과가 있다고 보고하였다. 또한 Raghavendran 등²⁵⁾은 cisplatin으로 유발된 rat-pica model에 고려인삼 추출물이 효과가 있다고 보고하였고, 이 외에도 여러 약침과 자침이 항암부작용인 오심과 구토를 개선시키고 억제한다는 연구보고가 있다^{26,27)}.

오심, 구토는 한의학적으로脾胃의 기능 실조, 즉 소화기계의 기질적, 기능적 장애로 인해 발생한다.胃는 섭취한 음식물을 소화시켜 연동 운동을 통해 小腸 및 大腸으로 下降시키는 기능을 하는데, 外邪犯胃, 飲食失調, 情志不和, 胃虛不降, 停痰留飲, 眞陽不足 등의 여러 원인으로 胃氣가 和降하지 못하고 逆上함으로써 오심, 구토가 발생하게 된다²⁸⁾.

MTX의 부작용 중 오심, 구토와 함께 동반되는 소화기계의 증상들을 한의학적으로 표현하면, 全不納食, 四肢倦怠, 食少, 形瘦, 心下痞, 眩暈, 泄瀉 등이다. 이를 辨證하면 虛吐 및 濕痰吐의 범주에 배속시킬 수 있을 것으로 사료되며, 虛吐, 濕痰吐에 이용할 수 있는 처방 중의 하나로 반하사심탕이 있다²⁸⁾.

반하사심탕은, 濕痰으로 인한 증상을 치료하는 半夏를 君藥으로 하며, 虛證에 반응되는 乾薑, 人蔘, 生薑, 大棗, 甘草와 소화기계의 염증 및 상복부 불쾌감 즉, 心下痞 증상에 반응되는 黃芩, 黃連 등의 약물로 구성되어, 임상적으로 心下痞, 腹中雷鳴, 惡心

嘔吐, 軟便 혹은 泄瀉에 사용하고 있으며²⁹⁾, 위장의 수용성 이완장애³⁰⁾, 기능성 소화불량³¹⁾, 역류성 식도염³²⁾ 등의 현대의학에서의 위장관 및 간담계통 질환에 활용되고 있다³³⁾.

본 연구에서는 항암치료에 사용되는 MTX를 실험동물에 투여하여 구토를 유발하고, MTX 투여 전 또는 후에 반하사심탕 혈맥약침을 시술하여, 반하사심탕 혈맥약침이 실험동물의 사료섭취량, 체중, kaolin 섭취행동 등에 미치는 영향을 관찰하였다.

MTX를 투여하면 식욕저하와 체중감소를 유발한다^{7,8)}. 본 연구에서 실험동물의 체중변화에는 군간 유의한 차이가 없었으나, 사료섭취량은 정상군(normal)에 비하여 대조군(saline)에서 유의하게 감소하여, MTX 투여로 인한 식욕저하를 확인하였다. 반면, 약침군 중 저농도 반하사심탕 혈맥약침 전처치군(Pre-BST-1)에서 대조군(saline)에 비하여 사료섭취량이 유의하게 증가하였다(Figure 3). 이러한 결과는 반하사심탕 혈맥약침 전처치가 MTX 투여로 인한 식욕저하의 증상을 예방하였음을 의미하는 것으로 사료되며, 그 효과는 Pre-BST-2 보다 Pre-BST-1에서 뚜렷하게 나타났으므로 고농도보다 저농도에서 유의미한 것으로 보인다.

설치류는 구토를 하지 않기 때문에, 실험적으로 구토반응을 측정하기 위하여 kaolin을 이용한 간접적인 방법을 사용한다. Kaolin은 비영양물질로 설치류가 오심, 구토감을 느낄 경우 섭취량이 증가한다고 알려져 있다³⁴⁾. 따라서 실험동물에 항암제를 투여하고 사료와 별도로 kaolin을 공급하면, 사료섭취량은 감소하고 kaolin 섭취량은 증가한다³⁵⁾.

본 연구에서 실험동물에 MTX를 투여한 결과, 정상군(normal)에 비하여 pre-saline군의 48h 음식 섭취량(18.69±0.26g)과 post-saline군의 48h 음식 섭취량(18.84±0.69g), 60h 음식 섭취량(18.26±0.27g)이 유의하게 감소하였다. 또한 정상군(normal)에 비해서 pre-saline 군의 24h, 48h, 60h kaolin 섭취량(각각 0.81±0.37g, 0.76±0.43g, 1.56±0.03g), post-saline 군의 48h, 60h kaolin 섭취량(각각 3.58±0.33g, 2.51±0.2g)이 유의하게 증가하였다. 반면, MTX 투

여 전에 반하사심탕 혈맥약침을 시술한 결과, 반하사심탕 혈맥약침 전처치군(Pre-BST-1)의 48h 사료섭취량(19.9±0.01g)이 대조군(pre-saline)에 비하여 유의하게 증가하였으며(Figure 3), 반하사심탕 혈맥약침 전처치군 중 Pre-BST-1군은 24h(0.24±0.03g)과 60h(0.37±0.14g), Pre-BST-2군은 48h(0.02±0.01g)과 60h(0.80±0.31g)에서 kaolin 섭취량이 saline군에 비해 유의하게 감소하였다(Figure 5). 또한 MTX 투여 후에 반하사심탕 혈맥약침을 시술한 결과, 반하사심탕 혈맥약침 후처치군 중 Post-BST-1군은 24h(0.05±0.02g), 48h(0.63±0.06g), 60h(0.14±0.05g), Post-BST-2군은 48h(0.01±0.01g), 60h(0.01±0.01g)에서 kaolin 섭취량이 saline군에 비해 유의하게 감소하였다. 이는 반하사심탕 혈맥약침이 MTX 투여로 인한 실험동물의 kaolin 섭취행동을 억제한 것으로, 이러한 결과는 반하사심탕 혈맥약침이 MTX 투여에 의한 구토에 대하여 예방 및 치료 효과를 나타내었음을 의미한다고 할 수 있다.

본 실험에서 반하사심탕 혈맥약침은 MTX로 인한 rat의 구토반응을 억제하였다. 따라서 임상에서 항암화학치료의 부작용으로 구토 증상을 보이는 환자에게 증상 전, 후로 반하사심탕 혈맥약침을 투여하는 것이 효과적인 가능성을 제시하였다고 본다. 또한 진토제에 잘 반응하지 않는 환자에게 경구투여의 부담 없이 적용할 수 있으며, 항암요법과 한약치료 병행 시에 항암요법의 부작용을 완화시키는 치료법이 될 수 있을 것으로 기대된다.

특히 항암화학치료로 인해 발생하는 CINV는 주로 급성, 예기성과 지연성으로 분류하며, 급성 CINV는 약 투여 후 수 분에서 수 시간 내에 발생하고 24시간 이내에 사라지고, 예기성 CINV는 항암화학치료를 받기 전에 발생하고, 지연성 CINV는 항암제 투여 후 24시간 이후에 지속되는 오심, 구토를 의미한다³⁶⁾. 본 실험에서는 MTX 투여 후 24h 부터 60h까지 대조군의 kaolin 섭취량이 유의하게 증가되어 있기 때문에 MTX로 인한 급성과 지연성 CINV가 복합적으로 유발되었다고 판단할 수 있다. 실험결과 반하사심탕 혈맥약침 전처치와 후처치 모두

MTX 투여 48h, 60h 후의 kaolin 섭취량을 대조군에 비해 유의하게 감소시켰기 때문에, 반하사심탕 혈맥약침은 24h 이후에 발생하는 지연성 CINV에 특히 효과가 있다고 사려된다.

다만 BST-2군에서 전, 후 처치 24h 이후에 모두 억제 효과가 없었는데 이는 BST-2의 반하사심탕 혈맥약침의 약물 농도는 BST-1군의 5배로, 고농도의 반하사심탕 혈맥약침은 오히려 초기에 구토를 억제하지 못한다고 사료된다. 또한 반하사심탕 혈맥약침 후처치군의 kaolin 섭취량은 대조군에 비해 유의하게 감소하였지만, 대조군보다 사료섭취량이 증가한 전처치군과 달리 후처치군의 사료섭취량은 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 혈맥약침 전처치와 후처치에 따라 발생한 시간적 차이에 의한 결과로 보이며, 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다. 전처치에서는 대체로 Pre-BST-1군에서 더 큰 효과를 나타내는 경우가 많았고 후처치에서는 48h후 부터 Post-BST-2군에서 큰 효과를 나타냈으나 Post-BST-1군에서는 24h후 부터 지속적인 효과를 나타낸 것으로 볼 때, CINV에 혈맥약침을 투여 시 전처치를 할 경우 저농도의 혈맥약침이 효과적일 것으로 사료되며 후처치를 할 경우 초기에는 저농도의 혈맥약침이 효과적이거나 48h 후에는 고농도의 혈맥약침이 더욱 큰 효과를 내므로 적절한 시간에 맞는 농도 조절이 필요할 것으로 사료된다. 추후 반하사심탕 혈맥약침에 대한 유효성 및 농도와 투여시간, 지속시간에 대한 추가적인 연구가 필요하리라 사료된다.

결론

반하사심탕 혈맥약침이 항암요법으로 인한 흰쥐의 구토 반응에 미치는 영향을 관찰하기 위해, 실험동물에 MTX를 투여하기 전 또는 후에 반하사심탕 혈맥약침을 시술하고 사료섭취량, 체중, kaolin 섭취량을 분석한 결과 아래와 같은 결론을 얻었다.

1. 반하사심탕 혈맥약침 전처치군에서 대조군에

비하여 사료섭취량이 유의하게 증가하였다.

2. 반하사심탕 혈맥약침 전처치군 및 후처치군에서 대조군에 비하여 kaolin 섭취량이 유의하게 감소하였다.

참고문헌

1. Park JG, Park CI, Kim NK. *Oncology*. 1st ed. Seoul:Ilchokak. 2009;3, 128.
2. Graham KM, Pecoraro DA, Ventura M, Meyer CC. Reducing the incidence of stomatitis using a quality assessment and improvement approach. *Cancer Nurs*. 1993;16(2):117-22.
3. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100(9):1995-2025.
4. Hockenberry-eaton M, Benner A. Patterns of nausea and vomiting in children: nursing assessment and intervention. *Oncol Nurs Forum*. 1990;17(4):575-84.
5. Kim HJ, Kim HS. Nausea/Vomiting and Self-care in patients with Cancer on Chemotherapy. *J Korean Acad Funda Nurs*. 2005;12(2):180-5.
6. Ackland SP, Schilsky RL. High-dose methotrexate: a critical reappraisal. *J Clin Oncol*. 1987;5(12):2017-31.
7. Jacobs SA, Stoller RG, Chabner BA, Jones DG. 7-Hydroxy methotrexate as a urinary metabolite in human subjects and rhesus monkeys receiving high-dose methotrexate. *J Clin Incest*. 1976;57(2):534-8.
8. Kim SH, Kim DH. Traditional oriental medicine's therapy on anticancer agent's side effect. *Daejeon University Journal of the institute of Oriental Medicine*. 1993;2(1):32-51.

9. Bae BC. PyoJunImSangBangJeHak(Clinical Basic of Herb Prescription). Seoul:SeongBoSa. 1995: 123-5.
10. Meridians & Acupoints Compliation Committe of Korean Medical Colleges. Principles of Meridians & Acupoints; A Guidebook for College Students. 7th ed. Daejeon:JongRyeoNaMu Publishing. 2015;101, 106.
11. Yamamoto K, Takeda N, Yamatodani A. Establishment of an Animal Model for Radiation-induced Vomiting in Rats Using Pica. *J Radiat Res.* 2002;43(2):135-41.
12. Lohr L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer J.* 2008;14(2):85-93.
13. Kim W. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *KSCO News&Education.* 2008;4:24-9.
14. de Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI, Djontono J, v Beurden V, Stoter G, et al. Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists. *Br J Cancer.* 1997;76(8):1055-61.
15. Kim SG. Managements of Chemotherpay Induced Nausea and Vomiting. *Korean J Clin Oncol.* 2012;8(1):23-9.
16. Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Med.* 2001;111(Suppl 8A): 106S-12S.
17. Kris MG, Radford JE, Pizzo BA, Inabinet R, Hesketh A, Hesketh PJ. Use of an NK1 receptor antagonist to prevent delayed emesis after cisplatin. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(11): 817-8.
18. Jordan K, Gralla R, Jahn F, Molassiotis A. International antiemetic guidelines on chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): Content and implementation in daily routine practice. *Eur J Pharmacol.* 2014;722:197-202.
19. Schwartzberg L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: state of the art in 2006. *J Support Oncol.* 2006;4(2 Suppl 1):3-8.
20. Takahashi T, Hoshi E, Takagi M, Katsumata N, Kawahara M, Eguchi K. Multicenter, phase II, placebo controlled, double-blind, randomized study of aprepitant in Japanese patients receiving high-dose cisplatin. *Cancer Sci.* 2010;101(11):2455-61.
21. Botrel TE, Clark OA, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT(3)R) in preventing chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2010; 19(6):823-32.
22. Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(2):115-24.
23. Shin HS, Lee SB, Ryu KH. Effect of Nei-Guan Acupressure on Nausea, Vomiting and Anorexia in Gynecological Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *J. East-West Nurs. Res.* 2009;15(1):26-33.
24. Park YK, Park KI, Park KS, Hwang DS, Lee CH, Jang JB, et al. A Clinical Study on Two Cases of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV) and Radiotherapy Induced Nausea and Vomiting (RINV) Patients Treated by Gamihachul-Tang-Gagam-bang. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology.* 2015; 28(3):97-106.
25. Raghavendran HR, Rekha S, Shin JW, Kim

- HG, Wang JH, Park HJ, et al. Effects of Korean ginseng root extract on cisplatin-induced emesis in a rat-pica model. *Food and Chemical Toxicology*. 2011;49(1): 215-221.
26. Garcia MK, McQuade J, Haddad R, Patel S, Lee R, Yang PY, et al. Systematic Review of Acupuncture in Cancer Care: A Synthesis of the Evidence. *JCO*. 2013;31(7):952-60.
 27. Cheon SY, Zhang XY, Lee IS, Cho SH, Chae YB, Lee HS. Pharmacopuncture for cancer care: a systematic review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014;2014:804746.
 28. Internal Medicine Professors of Korean Medical Colleges. Digestive system in Internal Medicine. Seoul:HanSeong Planning. 2000:84-8.
 29. Mun JJ, Ahn KS, Kim SH, Uhm HS, Ji GY, Kim SB. SangHanRonJeongHae(Interpretation of Treatise on Febrile Diseases). Seoul:Han UiMunHwaSa. 2003:317-20.
 30. Lee JS, Kim JS, Ryu BH, Yun SH. Effect of Banhasasintang Granule on Gastric Emptying in Rats. *Korean J. Orient. Int. Med*. 2006;27(2): 471-9
 31. Ryu BH, Ryu KW, Kim JS, Yun SH. Evaluation for Therapeutic Effectiveness of Banwhasashim-tang in Functional Dyspepsia. *Korean J. Orient. Int. Med*. 2003;24(2):329-36
 32. Jang MU, Im SU. Experimental Study for Effect of Banhasasim-tang on Mice with Reflux Esophagitis. *Korean J. Orient. Int. Med*. 2013;34(4):362-74.
 33. Lee JH. DongUiImSangNaeGwaHak I(Clinical Internal Medicine of Oriental Medicine I). Seoul:BubIn Books. 1999:271-8.
 34. Takeda N, Hasegawa S, Morita M, Matsunaga T. Pica in rats is analogous to emesis: an animal model in emesis research. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 1993;45(4):817-21.
 35. Raghavendran HR, Rekha S, Cho HK, Jang SS, Son CG. Ginsenoside rich fraction of Panax ginseng C.A. Meyer improve feeding behavior following radiation-induced pica in rats. *Fitoterapia*. 2012;83(6):1144-50.
 36. Kim SG. Managements of chemotherapy induced nausea and vomiting. *Korean Journal of Clinical Oncology*. 2012;6:23-9.