

## 항암 치료 후 발생한 수족증후군에 대한 한의학적 치료의 효과에 대한 고찰

김은지<sup>1,2</sup>, 박찬란<sup>1,2</sup>, 손창규<sup>1,3</sup>, 조정호<sup>1,3</sup>, 이남현<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>대전대학교 대학원 한의학과 간계내과학교실, <sup>2</sup>대전대학교 부속 천안한방병원 내과 통합암센터  
<sup>3</sup>대전대학교 부속 대전한방병원 간장면역연구센터

### The Effect of Traditional Korean Medicine for Chemotherapy-Induced Hand-Foot Syndrome in Cancer Patients: Review

Eun-ji Kim<sup>1,2</sup>, Chan-ran Park<sup>1,2</sup>, Chang-gue Son<sup>1,3</sup>, Jung-hyo Cho<sup>1,3</sup>, Nam-hun Lee<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Hepatology & Hematology, Graduated School of Korean Medicine, Daejeon University  
<sup>2</sup>Dept. of Internal Medicine, Integrative Cancer Center, Cheonan Korean Medicine Hospital, Daejeon University  
<sup>3</sup>Liver and Immunology Research Center, Daejeon Korean Medicine Hospital of Daejeon University

#### ABSTRACT

**Objectives:** Hand-foot syndrome (HFS) is a common adverse effect of chemotherapy in cancer patients. This review synthesizes research results to assess the effect of traditional Korean medicine (TKM) on HFS in cancer patients.

**Methods:** Four databases (PubMed, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, Research Information Sharing Service, China National Knowledge Infrastructure) were searched for randomized controlled trials (RCTs) to assess the effects of TKM on HFS. The effects and quality of RCTs were assessed with the Cochrane risk of bias (ROB) tool.

**Results:** Six RCTs met our study criteria. In all six, TKM showed improvement in HFS symptoms as well as quality of life scores when compared to the control group. However, the methodological quality of RCTs was relatively low due to the unclear or high ROB.

**Conclusions:** TKM would be helpful to patients with HFS after chemotherapy. To clarify the clinical efficacy of TKM, well-designed studies are required in the future.

**Key words:** hand-foot syndrome, palmar-plantar erythrodysesthesia, herbal medicine, traditional Korean medicine, systemic review

## 1. 서론

수족증후군으로 불리는 손발바닥 홍반성 감각이상은 doxorubicin, capecitabine, fluorouracil, sorafenib,

· 투고일: 2021.05.26, 심사일: 2021.07.02, 게재확정일: 2021.07.02  
· 교신저자: 이남현 천안시 서북구 노태산로 4길  
대전대학교 천안한방병원 한방내과  
TEL: 041-521-7536 FAX: 041-521-7007  
E-mail: nhlee@dju.ac.kr

sunitinib, gefitinib 등의 항암제 사용에서 흔히 발생하며 발생률은 대략 7.3%~63%로 보고되었다<sup>1,2</sup>. 수족증후군은 초기에 손발의 가벼운 통증부터 감각저하, 홍반, 부종, 박리, 괴사로 진행되어 환자들의 삶의 질을 떨어뜨리고<sup>3</sup> 항암제의 용량을 감소시키거나 중단시켜, 항암치료의 효과를 떨어뜨리게 된다<sup>1</sup>. 이로 인해 수족증후군의 예방과 치료에 대한 연구가 진행되고 있으나, 현재 명확한 가이드라인은 없다<sup>3</sup>.

수족증후군은 항암 화학 요법 이후 2일에서 3주 사이에 발생하며 최대 10개월까지 보고되었다<sup>3</sup>. 수족증후군의 분류로 주로 이용되는 NCI분류에 따르면, 수족증후군 1단계에서는 경증 피부 변화가 발생하며 2단계에서는 통증이 피부 증상과 일상 생활의 제한이 발생하고 3단계에서는 통증이 동반된 심각한 피부 증상과 일상 생활의 제한이 발생한다<sup>3</sup>.

수족증후군의 통상 치료로는 경구 스테로이드 복용, 피리독신(B6) 복용, Celecoxib, 비타민E, 진통제, 니코틴패치, 피부연화제 등이 사용되고 있지만 개선 효과에 대해 뚜렷이 밝혀진 치료법은 없다<sup>3</sup>. 주로 사용되는 치료법인 비타민 B6를 수족증후군 환자에게 복용시킨 무작위 대조시험에서는 B6를 경구 복용한 치료군과 위약을 경구 복용한 대조군 사이에 의미있는 차이가 없었으며<sup>5</sup>, 수족증후군 환자에게 B6의 예방 및 치료 유효성을 측정 한 메타 분석 논문에서도 비타민B6를 복용하는 것이 치료 효과가 없다고 보고되었다<sup>6</sup>. 현재 수족증후군의 예방 조치로는 항암화학요법 시작 전 보습제를 바르고 손발에 기계적 외상을 피하며 딱 끼지 않는 의복을 입는 것이 권고 된다<sup>3</sup>.

수족증후군의 한의학적 치료를 이용한 연구도 이루어지고 있다. 국내에서 加味桃紅四物湯, 약침, 뜸 치료를 이용한 수족증후군 호전 사례 연구<sup>7</sup>가 보고된 바 있으며, 국외에서도 加味瀉心湯, 黃芪桂枝湯, 益氣活血湯을 활용하여 수족증후군의 발생률과 호전도의 개선을 연구한 논문이 진행된 적 있다<sup>8-10</sup>.

현재까지 항암 치료로 발생한 수족증후군 환자에게 한약 치료를 사용한 임상 시험 논문이나 한방 치료를 통해 수족증후군이 호전된 사례를 발표한 논문은 있으나 수족증후군에 한방 치료가 미치는 영향을 전반적으로 고찰한 논문은 발표되지 않았다. 본 연구에서는 항암 치료 후 발생한 수족증후군 환자에게 한의학적 치료가 미치는 임상적 효과에 대한 근거를 제공하기 위하여 기존의 연구들을 체계적으로 고찰하였다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 문헌선정기준

항암치료 후 발생한 수족증후군을 가진 암 환자를 대상으로 한약 치료를 한 후, 그 효과를 연구한 국내외의 논문을 대상으로 하였다. 선정 기준은 다음과 같으며, 선정 기준에 부합하지 않은 연구는 제외하였다.

#### 1) 연구대상

항암치료를 받은 후 수족증후군이 발생한 암 환자

#### 2) 중재

(1) 한약치료, 침치료, 뜸치료

(2) 투약 유형, 기간, 횟수에 제한을 두지 않음.

(3) 한방치료 단독 혹은 병용 치료를 포함.

#### 3) 비교중재

통상 치료 혹은 무치료

#### 4) 연구유형

무작위대조시험(randomized controlled trial, RCT)

#### 5) 언 어

한국어, 영어, 중국어로 제한

#### 6) 배제 기준

연구대상, 중재, 비교중재, 연구유형, 언어의 선정기준을 부합하지 않은 논문은 배제

### 2. 연구 방법

#### 1) DB및 검색 방법

문헌검색을 위해 Pubmed, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, Research Information Sharing Service(RISS), China National Knowledge Infrastructure(CNKI)를 Data Base(DB)로 이용하였으며, 2020년 3월 22일까지 검색하였다. 언어는 한국어, 영어, 중국어로 제한하였으며 출판된 시기에는 제한을 두지 않았다. 검색어로는 'hand foot syndrome', 'palmar plantar erythrodysesthesia', 'herbal medicine', 'herb', 'randomized controlled trial', 'TCM', 'acupuncture', 'moxibustion'를 사용하였다.

#### 2) 문헌 선택 과정

2명의 연구자는 논문의 초록을 독립적으로 확인하는 과정을 거쳐 문헌을 1차 선별하였다. 이후 선별된 논문의 전문을 확보하여 선정 기준에 부합하는 연구를 2차 선별하였다. 두 명의 연구자 간의 합의를 거쳐 최종적으로 포함될 문헌을 선별하였고, 의견이 일치하지 않은 경우에는 제3자가 개입하여 토의를 통해 다수결로 결정했다.

3) 비플림 위험 평가

최종적으로 포함된 문헌에 대한 비플림 위험 평가는 2명의 검토자가 독립적으로 시행하였다. 연구의 질 평가 도구는 코크란 비플림 위험 평가 도구 (the Cochrane's Risk of Bias tool version 5.4.1)<sup>11</sup>를 이용하였고, 세부적인 판정 기준은 NECA 체계적 문헌고찰 매뉴얼<sup>12</sup>을 참조하였다.

III. 결 과

1. 문헌 선정

일차적으로 검색된 문헌에서 문헌의 제목과 초록을 검토하여 선정 기준에 부합하지 않은 논문을 배제하였다. 남은 문헌은 전문을 확인하여 연구 대상이 문헌 선정 기준에 맞지 않은 연구, 한의학적 치료 과정이 아닌 연구들을 배제하였다.

4개의 DB 검색 결과 1차로 검색된 문헌은 55편이며 매뉴얼 서치를 통해 15편을 추가로 찾아 총 70편의 논문을 찾았다. 그 중 제목과 초록을 검토하여 57편을 제외하였고, 전문을 검토하여 연구 대상이 항암 치료를 받은 후 수족증후군이 발생한 암 환자가 아닌 연구, 치료군에게 한방 치료를 사용하지 않은 연구들을 배제하였다. 최종적으로 6편의 문헌이 선정 기준에 부합하여 본 체계적 고찰에 포함되었다(Fig. 1).

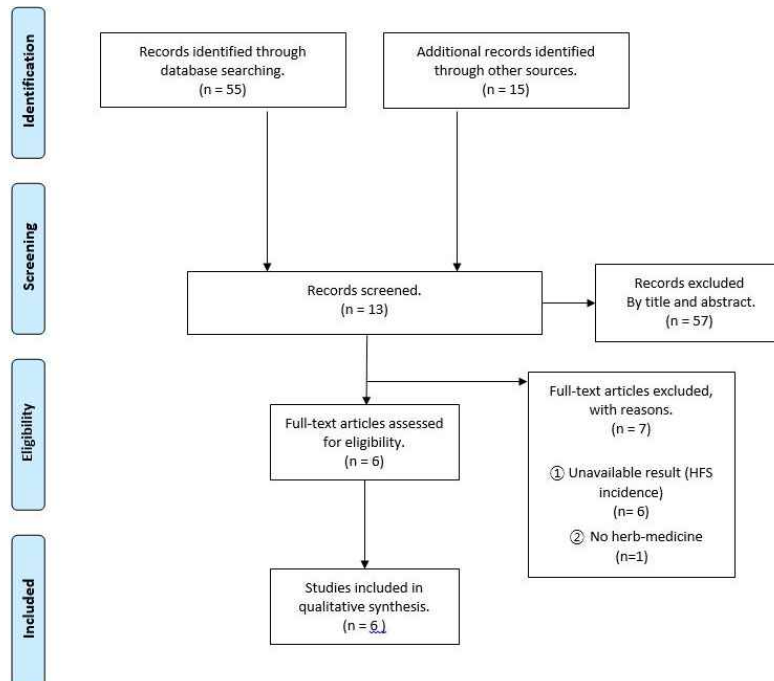


Fig. 1. Flow chart of study selection process for the systemic review.

Four electronic database were searched for the randomized controlled trials evaluating the effects of Traditional oriental medicine on Hand-foot syndrome in cancer patients. At first, 70 citations were retrieved from the databases. After screening titles and abstracts, the full-texts, 6 randomized controlled trials were included in the systematic review.

## 2. 선정된 문헌의 일반적 특성

최종 선정된 6편의 문헌 모두 중국에서 진행된 연구<sup>13-18</sup>이다. 5편은 학술지에 게재된 논문<sup>13-17</sup>이며, 1편은 학위논문<sup>18</sup>이었다. 5편은 2-arm study<sup>14-18</sup>로 한방치료 단독군과 통상치료 단독군을 비교하거나, 한방치료와 통상치료 병용군과 위약과 통상치료 병용군을 비교하거나, 또는 한방치료와 통상치료 병용군과 통상치료 단독군을 비교하거나, 한방치료 단독군과 위약 단독군을 비교하였다. 3-arm study<sup>13</sup>는 1편으로 고용량 한약 단독군과 저용량 한약 단독군, 무처치군을 비교하였다. 각 연구의 표본수의 범위는 30~78명이었다. 탈락률을 보고한 연구는 3편<sup>14,16,17</sup>이었으며, 탈락률의 범위는 0~8.9%였다.

중재로 사용된 치료 유형은 한약단독치료 3편<sup>13,14,17</sup>, 한약과 통상치료의 병용 치료 3편<sup>15,16,18</sup>이다. 한약단독치료 연구 중 3편은 모두 약재를 끓인 물에 수족을 담그는 외용법을 사용<sup>13,14,17</sup>하였다. 한약과 통상치료의 병용치료 중 2편은 약재를 끓인 물에 수족을 담그거나<sup>14</sup> 탕전액으로 훈증<sup>18</sup>하는 외용법을 사용하였고, 1편은 약재를 달인 물을 경구 복용<sup>15</sup>하였다. 6편의 한약치료 RCT에서 모두 복합 한약 추출물을 사용하였으며 단독 추출물을 사용한 연구는 없었다. 한의 중재 치료와 관련된 부작용을 보고한 논문은 2편<sup>15,17</sup>이다. 1편은 치료군에서 위장관 불편감, 발열이 발생하였지만 대조군과의 부작용률을 비교했을 때 통계적으로 유의하지는 않았다<sup>15</sup>. 다른 1편은 치료군에서 피부알레르기가 발생하였다<sup>17</sup>. 2편 모두 비가역적이거나 심각한 부작용은 없었다. 6편의 연구 모두에서 치료군이 대조군보다 항암치료로 유발된 수족증후군의 임상 증상에 호전을 보인다는 결과가 나왔으며 모두 통계적으로 유의하였다. 3-arm study 1편에서는 고용도 五味宣痹湯을 외용으로 적용했을 때 저농도 五味宣痹湯을 적용하거나 무처치를 했을 때에 비해 수족증후군이 의미 있게 호전되었고, 저농도 五味宣痹湯을 적용했을 때가 무처치 대조군보다 수족증후군의 증상이 더 의미 있게 호전되었다<sup>13</sup>.

## 3. 사용된 치료 방법 및 결과

### 1) 한약 단독 외용 치료(n=3)

외용법을 사용한 3편의 연구<sup>13,14,17</sup> 모두에서 한약 외용법을 사용한 치료군이 위약대조군 또는 항암치료 대조군과 비교하여 수족증후군 증상 호전 정도가 높았다. 한약 외용법을 사용한 연구 가운데 1편은 桃紅四物湯(桃仁, 紅花, 地黃, 當歸, 川芎, 白芍藥, 桂枝, 川牛膝, 甘草, 大棗)에 손발을 담그는 방식을 치료군에게 사용하였고, 대조군은 비타민B6를 경구 복용하였다. 치료군에서 통증, 궤양, 근위축이 회복되어 88.3%의 유효율을 보였으나 대조군에서는 같은 증상이 50%의 유효율을 보였다. 결과값은 통계적으로 유의하였으나 위약으로 사용한 B6가 치료군의 외용법과는 다르게 경구 복용을 하는 형태이기 때문에 맹검이 정확히 이루어졌는지에 대해 추가적 설명이 필요하다고 생각된다<sup>14</sup>.

다른 1편의 연구에서는 通絡活血方(老鸛草, 川烏, 桂枝, 紅花)에 손발을 담그는 방식을 사용한 치료군이 치료 전후 통증 점수가 5.89±1.97에서 2.12±2.20로 변화하였으며 플라시보 탕전액에 손발을 담근 대조군은 통증 점수가 5.91±1.76에서 4.88±2.38로 변화하여 치료군에서 통증이 더 완화된 것으로 측정되었으며, 통계적으로 유의하였다<sup>17</sup>.

나머지 1편의 연구에서는 카페시타빈을 경구 복용하면서 五味宣痹湯(川烏, 草烏, 透骨草, 紅花, 金錢草)을 고용량으로 달인 물에 손발을 담근 치료군이 카페시타빈을 경구 복용하면서 五味宣痹湯 10% 농도에 손발을 담근 저용량 치료군 혹은 카페시타빈 단독 복용을 한 대조군에 비해 손발증후군 증상이 개선되었으며, 통계적으로 유의성이 있는 결과였다<sup>13</sup>. TCM임상증후군 점수는 고용량 치료군 4.52±2.04, 저용량 치료군 6.43±2.42, 대조군 9.10±2.29이며, 통증 점수는 고용량 치료군 1.42±1.04, 저용량 치료군 3.13±1.41, 대조군 5.32±1.29으로 측정되었다. 이 연구도 한약 외용법을 시행한 두 치료군에 비해 대조군은 카페시타빈 경구 복용 외에 한약 외용법을 받지 않았으므로 맹검이 어떻게 이루어졌는지에 대한 설명이 필요하다고 생각된다.

한약 단독 외용 치료를 다룬 연구를 정리한 표는 다음과 같다(Table 1).

Table 1. The Characteristics of the Randomized Controlled Trials Included in the Systematic Review-Herbal Medicine (External)

First author and year of publication	Cancer type	Sample size (T : C) dropout rate	Duration of Tx.	Route of administration	Treatment group	Control group	Observation indexes	Results
Haifeng, 2014	Colorectal cancer	Total N=90 (30 : 30 : 30) NR	6 cycles	Herbal medicine (External, by soaking)	1. High capacity group : Wuwei Xuanbi Decoction (川烏, 草烏, 透骨草, 紅花, 金錢草 30 g) qd/20 min 2. Low capacity group : 10% treatment 3. Hand and foot skin pain score 4. Self-scoring criteria for health status (KPS score)	No treatment	1. TCM Clinical Syndrome Score T1>T2>C (P<0.05) 2. Grading degree of hand-foot syndrome (NCI grade) T1<T2<C (P<0.05) 3. Hand and foot skin pain score 4. Self-scoring criteria for health status (KPS score) T1<T2<C (P<0.05) 4. Self-scoring criteria for health status (KPS score) T1>T2>C (P<0.05)	1. TCM Clinical Syndrome Score T1>T2>C (P<0.05) 2. Grading degree of hand-foot syndrome (NCI grade) T1<T2<C (P<0.05) 3. Hand and foot skin pain score 4. Self-scoring criteria for health status (KPS score) T1>T2>C (P<0.05)
Changlin, 2014	Lung, Breast, Colorectal Cancer	Total N=92 (60 : 32) 0% (0%, 0%)	2 weeks	Herbal medicine (External, by soaking)	Taohongsiwu decoction (桃仁, 紅花, 地黃, 當歸 30 g, pyridoxine (B6) 川芎, 白芍藥, 桂枝, 川牛膝 15 g, 甘草 6 g, 大棗 3枚) 100 mg qd/30 min		1. effective rate T>C(P=0.000)	1. effective rate T>C(P=0.000)
Yanni, 2013	NR	Total N=102 (68 : 34) 2.941% (4.41%, 0%)	1 week	Herbal medicine (External, by soaking)	Chinese herbal extract (老鸛草, 川烏, 桂枝, 紅花 10 g) bid/20 min	placebo lotion	1. NRS score T>C (P<0.0001) 2. Pain relief rate T>C (P<0.05) 3. Pain impact score NCCN symptom score analysis T (P<0.0001)<C (P= 0.1258). 4. Analysis of treatment satisfaction T>C (P<0.0001)	1. NRS score T>C (P<0.0001) 2. Pain relief rate T>C (P<0.05) 3. Pain impact score NCCN symptom score analysis T (P<0.0001)<C (P= 0.1258). 4. Analysis of treatment satisfaction T>C (P<0.0001)

\*T : treatment group, †C : control group, #N : number, \$NR : none reported, ||Tx. : treatment

2) 한약외용치료+통상외용치료(n=1)

한약 외용 치료와 일반적인 통상 외용 치료를 병행한 치료군과 일반적 통상 외용 치료만을 시행한 대조군을 비교한 연구는 1편이 있었고, 치료군에서 수족증후군의 임상 증상이 대조군에 비해 호전되었으며 이는 통계적으로 유의하였다<sup>16</sup>.

해당 연구에서 치료군은 한약재(黃芪, 紅花, 紫草, 老鸛草, 當歸)를 달인 물에 손발을 담그는 치료를 받았으며 치료군과 대조군은 모두 수족증후군의 치료에 효과적인 Urea cream을 적용하는 치료를 받았다. 치료군은 유효율 70.42%, 통증 점수 0.98±0.87, 통증 완화율 81.91%, DLQI score 25.38±5.17, IADL score 20.08±3.09, 대조군은 유효율 44.44%, 통증 점수 2.11±1.57, 통증 완화율 47.30%, DLQI score 23.08±5.17, IADL score 18.83±4.86을 보였다. Urea cream은 실험군과 대조군에서 모두 사용되었기 때문에 시험 결과에 영향을 미치지 않는 것으로 보지만 Urea cream의 적용 빈도나 용량에 대한 보고가 없어서 이에 대한 추가적 설명이 필요하다고 생각된다.

3) 한약외용치료+통상경구약복용(n=1)

한약 외용 치료와 일반적 경구약 복용 치료를 병행한 치료군과 일반적 통상 치료만 받은 대조군을 비교한 1편의 연구에서 치료군의 수족증후군 호전도가 대조군에 비해 높았다<sup>18</sup>.

해당 연구에서는 加味桂枝湯(桂枝, 白芍藥, 威靈

仙, 生薑, 紅花, 連翹, 蒺藜子, 甘草)을 고온으로 달여 혼증을 한 후 상온으로 식혀 손발을 담그는 방식을 치료군에게 사용하였고, 대조군은 온수로 혼증을 한 후 두 군 모두 비타민B6을 경구 복용하였다. 치료군은 유효율 100%, 수축기 말 혈류 속도 4.76, 이완기 말 혈류 속도 3.74, 통증 완화율 100%, 대조군은 유효율 20%, 수축기 말 혈류속도 1.33, 이완기 말 혈류 속도 1.19, 통증 완화율 20%을 보였다.

4) 한약경구치료+통상경구약복용(n=1)

한약 경구 치료와 일반적 경구약 복용 치료를 병행한 치료군과 통상적 경구약 복용 치료만 받은 대조군을 비교한 1편의 연구에서 치료군의 수족증후군이 의미있게 호전되었다<sup>15</sup>.

한약 치료와 통상 경구약 복용을 병행한 연구 중 1편은 치료군에 益氣通痺湯合四物湯(黃芪, 桂枝, 熟地黃, 赤芍藥, 當歸, 川芎, 地龍, 鷄血藤, 蒺藜子, 生薑, 大棗)과 비타민B6을 경구 복용하는 치료를 모두 받게 하고 대조군에는 비타민B6을 복용하는 치료만을 받게 하였다. 치료군은 유효율 91.67%, 통증 점수 0.77±0.62, KPS 점수 86.62±7.24, 대조군은 유효율 88.33%, 통증 점수 1.53±0.85, KPS 점수 81.02±6.37을 보였다.

한약 치료와 통상 치료의 병용 치료를 다룬 연구를 정리한 표는 다음과 같다(Table 2).

Table 2. The Characteristics of the Randomized Controlled Trials Included in the Systematic Review-Herbal Medicine, Conventional Medicine

First author and year of publication	Cancer type	Sample size (T : C) dropout rate	Duration of Tx.	Treatment group		Control group	Observation indexes	Results
				Traditional Chinese medicine	Conventional medicine			
Ran, 2020	Colorectal, Breast Cancer	Total N = 156 (78 : 78) 8.333% (8.97%, 7.69%)	2 cycles	Herbal medicine (External, by soaking) Cream (External)	Urea cream granular formulation (5% low dose herb : Rehmannia Glutinosa, rhizoma alismatis, garden burnet, and calamus, 95% starch)	Urea cream granular formulation (5% low dose herb : Rehmannia Glutinosa, rhizoma alismatis, garden burnet, and calamus, 95% starch)	1. the National Cancer Institute (NCI) grade T>C (P=0.003) 2. HFS effectiveness rate T>C (P=0.002) 3. Numerical Rating Scale (NRS) pain score T<C (P<.001) 4. pain alleviation rate T>C (P<.001) 5. no significant differences in The Dermatology Life Quality Index (DLQI) scale between 2 groups (P>.05) 6. no significant differences in Instrumental Activity of Daily Living (IADL) scale between 2 groups (P>.05) 7. chemotherapy completion rate T>C (P = 0.021)	1. the National Cancer Institute (NCI) grade T>C (P=0.003) 2. HFS effectiveness rate T>C (P=0.002) 3. Numerical Rating Scale (NRS) pain score T<C (P<.001) 4. pain alleviation rate T>C (P<.001) 5. no significant differences in The Dermatology Life Quality Index (DLQI) scale between 2 groups (P>.05) 6. no significant differences in Instrumental Activity of Daily Living (IADL) scale between 2 groups (P>.05) 7. chemotherapy completion rate T>C (P = 0.021)
Qingman, 2018	Colorectal, Gastric, Breast, Liver, Gallbladder, Cervical Cancer, Chondro sarcoma, Spindle cell tumor	Total N = 30 (15 : 15) NR	2 weeks	Herbal medicine (External, Steam, by soaking)	Guizhi decoction (桂枝 12 g, 白芍藥 18 g, 威靈仙 30 g, 生薑 10 g, 紅花 8 g, 連翹 30 g, 茯苓子 30 g, 甘草 10 g) bid/10 min 熏蒸 후 20 min 담금	Urea cream granular formulation (5% low dose herb : Rehmannia Glutinosa, rhizoma alismatis, garden burnet, and calamus, 95% starch)	1. total effective rate T>C (P<.05) 2. hemodynamic changes of the fingers (PSV, EDV) T>C (P<.05) 3. Relieving of the pain T>C (P<.05) 4. enhancing the quality of existing T>C (P<.05)	1. total effective rate T>C (P<.05) 2. hemodynamic changes of the fingers (PSV, EDV) T>C (P<.05) 3. Relieving of the pain T>C (P<.05) 4. enhancing the quality of existing T>C (P<.05)
Jinlin, 2019	Colorectal Cancer	Total N = 120 (60 : 60) NR	6 weeks (2 courses)	Herbal medicine (oral)	Yiqi Tongbi combined with Siwu Decoction (黃芪 30 g, 桂枝 10 g, 熟地黃 15 g, 赤芍藥 10 g, 當歸 10 g, 川芎 10 g, 地龍 10 g, 鷄血藤 15 g, 茯苓子 10 g, 生薑 3塊, 大棗 5枚) bid	pyridoxine (B6) 100 mg pyridoxine (B6) 100 mg Mecobalamin 0.5 g Mecobalamin 0.5 g	1. The effective rate T>C (P<.05) 2. The Karnofsky score (KPS) T>C (P<.05) 3. NRS scores T<C (P<.05) 4. TCM syndrome score T<C (P<.05)	1. The effective rate T>C (P<.05) 2. The Karnofsky score (KPS) T>C (P<.05) 3. NRS scores T<C (P<.05) 4. TCM syndrome score T<C (P<.05)

\*T : treatment group, †C : control group, ‡N : number, \$NR : none reported, ||Tx : treatment

4. 비뚤림 위험 평가

1) 무작위 배정 순서 생성

3편의 RCT<sup>15,16,18</sup>는 무작위 배정 방식으로 난수표를 이용하여 비뚤림 위험이 낮다고 평가하였다. 2편의 RCT<sup>13,17</sup>는 연구 배정 방법을 기술하지 않아 '불확실'로 판정하였다. 1편의 RCT<sup>14</sup>는 무작위 배정 방법으로 컴퓨터를 이용했다고 기술하였는데 사용한 프로그램의 명칭이나 배정 원리가 기술되어 있지 않아 '불확실'로 평가하였다.

2) 배정 순서 은폐

6편의 연구<sup>13-18</sup> 모두 배정 순서 은폐에 대한 언급이 기술되어 있지 않아 '불확실'로 평가하였다.

3) 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림

1편의 연구<sup>17</sup>에서 대조군은 부형제와 인공 색소를 첨가하여 치료군의 한약과 외관이 비슷한 플라시보 한약을 사용하여 비뚤림 위험을 '낮음'으로 판정하였다. 반면, 나머지 5편의 연구에서는 눈가림에 관한 언급이 없었다. 그 중 1편의 연구<sup>18</sup>에서 치료군과 대조군은 각각 한약과 온수를 이용한 치료를 받았으나 용액의 색이나 향에 대한 눈가림 방식의 언급이 없어 눈가림이 확실치 않았을 것이라 생각되어 비뚤림 위험을 '불확실'로 판정하였다.

다른 4편의 연구<sup>13-16</sup>는 치료군과 대조군의 치료법이 상이하여 추가적 치료에 대한 눈가림 언급이 없으므로 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림이 이루어지지 않았다고 판단하여 비뚤림 위험을 '높음'으로 판정하였다.

4) 결과 평가에 대한 눈가림

6편의 연구<sup>13-18</sup> 모두에서 결과 평가에 대한 눈가림이 언급되지 않았다.

5) 불충분한 결과 자료

3편의 연구<sup>14,16,17</sup>는 탈락률을 명확히 보고하여 비뚤림 위험을 '낮음'으로 평가하였다. 나머지 3편의 연구<sup>13,15,18</sup>에서는 시험 결과로 미루어 보아 탈락이 없어 보이지만 탈락률에 대한 기술이 없어 '불확실'로 평가하였다.

6) 선택적 보고

6편의 연구<sup>13-18</sup> 모두 결과 평가의 객관적 기준을 정하고 그에 따른 결과 값을 모두 기술하여 비뚤림 위험을 '낮음'으로 판정하였다.

7) 그 외 비뚤림

그 외 비뚤림으로 데이터의 이질성 및 오염 여부, 이해의 상충 등을 고려하였으나, 특이한 비뚤림이 관찰되지 않았다(Fig. 2, 3).

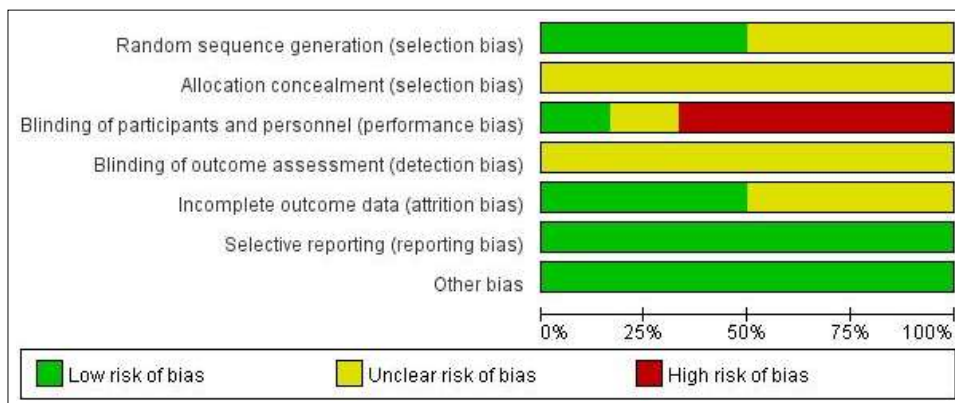


Fig. 2. Risk of bias graph.



	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
Changlin, 2014	?	?	●	?	+	+	+
Haifeng, 2014	?	?	●	?	?	+	+
Jinlin, 2019	+	?	●	?	?	+	+
Qingnan, 2018	+	?	?	?	?	+	+
Ran, 2020	+	?	●	?	+	+	+
Yanni, 2013	?	?	+	?	+	+	+

Fig. 3. Risk of bias summary.

#### IV. 고찰 및 결론

본 연구는 수족증후군 환자에게 한의학적 치료의 임상적 효과를 입증하기 위해 항암 치료 후 수족증후군이 발생한 암 환자를 대상으로 한 국내외의 연구를 종합하여 체계적 고찰을 시행한 것이다.

고찰한 연구들 모두 한약을 이용한 치료였으며 외용법 뿐 아니라 경구 복용을 다룬 연구도 있었다. 외용법에는 桃紅四物湯, 五味宣痹湯, 通絡活血方, 加味桂枝湯, LC90이 사용되었으며 내복법에는 益氣通痺湯合四物湯이 사용되었다. 연구에서 주로 사용된 약재는 홍화, 당귀, 도인, 계혈등의 활혈거약과 당귀, 작약, 숙지황 등 보혈약, 생강, 계지의 해표약이었다. 가장 많이 쓰인 약재는 5편의 연구<sup>13,14,16-18</sup>에서 언급된 홍화이다.

이 고찰에 포함된 RCT 중 대조군이 치료군에

비해 더 나은 결과를 보인 연구는 없었으며, 6편 모두 치료 결과가 통계적으로 의미가 있었다. 연구에서 치료군은 대조군에 비해 통증 완화, 삶의 질, 임상 증상 완화, 혈류 속도 개선에서 더 나은 연구 결과를 보였다.

본 연구가 지닌 한계점은 첫째, 고찰에 포함된 RCT의 중재가 한약 치료만 사용된 점이다. 뜸 치료나 침 치료 같은 다양한 한방 치료를 이용한 후속 연구가 필요하다. 둘째, 고찰에 포함된 RCT에서 모두 맹검에 대한 설명이 부족하여 연구 방법의 질이 높지 않은 편이다. 치료군과 대조군 간의 맹검이나 연구자와 실험 대상 간의 맹검이 어떻게 이루어졌는지에 대한 서술이 명확한 후속 연구가 필요하다. 또한 이 고찰은 영어, 중국어의 RCT로 이루어져 있어 본 고찰에 포함되지 않은 다른 언어의 추가 문헌이 있을 수도 있다.

그러나 본 연구는 한의학적 치료가 항암 치료 후 발생한 수족증후군을 호전시킬 수 있다는 근거를 얻기 위해 기존의 연구들을 종합했다는 의의가 있다. 그동안 임상시험 논문이나 치험례 논문은 발표되었으나 임상결과에 대한 체계적인 고찰 논문은 없었다. 본 연구에서는 한의학적 치료가 항암 치료 후 발생하는 수족증후군의 임상 증상을 완화시키고 삶의 질을 향상시키는 효과를 전반적으로 고찰했다.

결론적으로 본 연구의 체계적 고찰의 결과를 통해서 한의학적 치료가 항암 치료 후 발생한 수족증후군의 증상 완화와 삶의 질 향상에 임상적 효과를 알 수 있었다. 단, 적은 임상시험에 의한 부족한 데이터는 본 연구의 제한점으로, 향후 잘 디자인된 더 많은 임상시험의 필요성이 요구된다.

#### 감사의 글

이 연구는 대한민국 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2020R1F1A1069711).

참고문헌

1. Kang YH, Lee GY, Park CR, Cho JH, Son CG, Lee NH. A case report of Hand-foot syndrome due to sorafenib with Jaungo. *J Haehwa Med* 2019;28(2):54-9.
2. Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(4):787-94.
3. Nikolaou V, Syrigosa K, Saif WM. Incidence and implications of chemotherapy related hand-foot syndrome. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(12): 1625-33.
4. Heo YS. Frequency, clinical course and risk factors of hand-foot syndrome in patients administered capecitabine containing chemotherapies. *Graduate School, Yihwa University* 2003:1-48.
5. Kang YK, Lee SS, Yoon DH, Lee SY, Chun YJ, Kim MS, et al. Pyridoxine is not effective to prevent hand-foot syndrome associated with capecitabine therapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2010;28(24):3824-9.
6. Chen M, Zhang L, Wang Q, Shen J. Pyridoxine for Prevention of Hand-Foot Syndrome Caused by Chemotherapy: A Systematic Review. *PLoS One* 2013;8(8):1-7.
7. Han GJ, Jang MW, Seong S, Kim SS. A Case Report of Chemotherapy-Induced Hand-Foot Syndrome Treated with Modified Dohongsamul-tang. *J Intern Korean Med* 2018;39(2):259-67.
8. Chen X. External Use of Yiqi Tongluo Treatment in Hand-Foot Syndrome Caused by Capecitabine: A Clinical Study. *Zhejiang Univ Tradit Chinese Med* 2015.
9. Liu K. Clinical Observation of Using Modified Xiexin Decoction Combined with Porphyra Olive Oil External Use in the Prevention and Treatment of 80Cases of Kababine Related Hand Foot Syndrome. *J Sichuan Tradit Chinese Med* 2018; 36(9):119-21.
10. Zhou L. Clinical observation of the modified Huangqi Guizhi Wuwu Tang for external use in preventing and treating 23 cases with capecitabine related hand foot syndrome. *J Gansu Univ Chinese Med* 2017;34(3):46-8.
11. Rev Man 5 download(current version: 5.4.1) Cochrane Community.
12. Kim SY, Park JE, Seo HJ, Seo HS, Son HJ, Shin CM, et al. NECA's Guidance for Undertaking Systematic Reviews and Meta-Analyses for Intervention. Seoul: NECA(National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency) Center for New Health Technology Assessment; 2011.
13. Ying H, Guo Y, Zheng L, Zhang W, Cao Q, Shen X, et al. Clinical Observation of Wuwei Xuanbi Decoction of Early Intervention on Colon Cancer Patients with Hand Foot Syndrome Cause by Capecitabine. *Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine* 2014; 16(10):108-10.
14. Zhao CL, Chen J, Yu B, Wu XL, Dai CQ, Zhou C, et al. Effect of Modified Taohongsiwu Decoction on Patients with Chemotherapy-Induced Hand-Foot Syndrome. *J Tradit Chinese Med* 2014;34(1):10-4.
15. Jinlin Z, Zhidong L, Bin N, Xiangqiong M. Clinical Study of Yiqi Tongbi Prescription Combined with Siwu Decoction in Treatment of Colon Cancer Patientspostoperative Chemotherapy Related Hand Foot Syndrome. *Chinese Arch Tradit Chinese Med* 2019:1906-9.
16. Yu R, Wu X, Jia L, Lou Y. Effect of Chinese

- Herbal Compound LC09 on Patients With Capecitabine-Associated Hand-Foot Syndrome: A Randomized, Double-Blind, and Parallel-Controlled Trial. *Integr Cancer Ther* 2020;19(8):1-10.
17. Yanni L, Xinyi C, Aiping T, Xia Z, Li F, Huangying T, et al. External Use of Tongluo Huoxue Treatment in Hand-Foot Syndrome Caused by Capecitabine—A Clinical Study. *Journal of Liaoning University of TCM* 2013; 15(4):68-70.
  18. Qingnan M. Clinical Study on External Bath of Modified Guizhi Decoction in Treatment for Hand-foot Syndrome Caused by Apatinib. *Zhejiang Univ Tradit Chinese Med* 2018:1-25.
  19. Sibaud V, Dalenc F, Chevreau C, Roché H, Delord JP, Mourey L, et al. HFS-14, a specific quality of life scale developed for patients suffering from hand-foot syndrome. *Oncologist* 2011;16(10):1469-78.
  20. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events. United States: U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health, National Cancer Institute: 2009, p. 1-78.
  21. Nathan C, Marie F, Stein K, Russell P, David C. Karnofsky Performance status scale definitions rating criteria. *Oxford Textb Palliat Med* 1993: 109.