

신경근전기자극치료가 암환자의 근육 손실에 미치는 영향: 체계적 문헌고찰을 위한 프로토콜

박은수*¹ · 김종희*¹ · 김수담* · 김동현[†] · 오민석[‡] · 이은정[‡] · 유화승*[§]

대전대학교 대전한방병원 임상시험센터*, 부산대학교 한방병원 한의약 임상연구센터[†], 대전대학교 한의과대학 한방재활의학교실[‡], 대전대학교 서울한방병원 동서암센터[§]

Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation on Muscle Wasting with Cancer Patient: Study Protocol for a Systematic Review

Eun Soo Park, M.Sc.*¹, Jong Hee Kim, M.S.*¹, Soo Dam Kim, M.S.*¹, Dong Hyun Kim, M.S.[†], Min Seok Oh, K.M.D.[‡], Eun Jung Lee, K.M.D.[‡], Hwa Seung Yoo, K.M.D.*[§]

Clinical Trial Center, Daejeon Korean Medicine Hospital, Daejeon University*, National Clinical Research Center of Korean Medicine, Korean Medicine Hospital, Pusan University[†], Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Daejeon University[‡], East West Cancer Center, Seoul Medicine Hospital, Daejeon University[§]

¹These authors are contributed equally to this study as co-first authors.

This study was supported by the 2022 Startup Commercialization Support Project funded by the Ministry of Small and Medium-sized Enterprises and Startups (Project No. 20052267).

This protocol has been registered on PROSPERO (CRD 42023414523).

RECEIVED March 15, 2023

REVISED April 5, 2023

ACCEPTED April 9, 2023

CORRESPONDING TO

Hwa Seung Yoo, Seoul Korean Medical Hospital, Daejeon University, 32 Beobwon-ro 11-gil, Songpa-gu, Seoul 05836, Korea

TEL (02) 2222-8106

FAX (02) 2222-8111

E-mail althys@dju.kr

Objectives The purpose of this study is to analyze randomized controlled trials about neuromuscular electrical stimulation for muscle wasting with cancer patient and evaluate its motor functionality effect.

Methods Studies will be searched from 7 online databases (PubMed, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure [CNKI], Korean studies Information Service System [KISS], Research Information Sharing Service [RISS], Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System [OASIS]). Participants will be cancer patients with muscle loss, regardless of cause, gender, race or age, interventions will be neuromuscular electrical stimulation. Other treatments than interventions will be the control group and the main outcome will be reviewed by motor functionality effect.

Results Randomized controlled trials about neuromuscular electrical stimulation for muscle wasting should be included in the study. Primary outcomes include motor functionality effect. Secondary outcomes evaluate adverse event. The data uses Review Manager Software 5.4.

Conclusions The conclusion of this study will provide a basis for determining whether neuromuscular electrical stimulation treatment for muscle wasting with cancer patient treatment is an effective and safe treatment method in clinical practice. (**J Korean Med Rehabil 2023;33(2):49-55**)

Key words Neoplasms, Muscle atrophy, Electric stimulation therapy, Systematic review

서론»»»»

국가암정보센터, 국가 암 등록 통계 발표자료에 따르면, 2020년 암 발생자는 25만여 명이며 5년 생존율은 71.5%로 95년 42.9%에서 무려 28.6%나 증가하였다¹⁾. 현재 세계적으로는 약 1,930만 건의 암환자가 발생했지만 발병률에 비해 사망률은 낮은 추세를 보여 암환자가 점점 늘어나고 있음을 시사했다²⁾. 또한 2020년도에 비해 2040년의 암 발생률은 47% 증가된 2,840만 건으로 전망하고 있어 향후 암 발생 환자의 수는 더욱 증가할 것으로 보인다³⁾. 이러한 암환자의 증가는 암 자체뿐 아니라 수반되어지는 암 관련 증상 또한 큰 문제이다. 암 관련 증상은 암환자의 삶의 질을 감소시키며 정신적, 신체적 고통을 야기한다⁴⁾. 이에 따라 암 관련 증상이나 항암 치료로 인한 부작용을 개선하는 것이 중요한 실정이며 서양의학으로는 이를 완전히 해결할 수 없어 전 세계적으로 보완대체의학에 대한 관심이 높아지고 있다⁴⁾.

암이 진행되며 나타나는 증상 중 하나인 암 악액질은 체중 감소, 근육 손실의 원인이 되며 이는 염증성 사이토카인의 증가, 피로, 항암치료에 대한 반응 감소 등 환자의 삶의 질과 생존에 심각한 문제를 일으킨다⁵⁾. 뿐만 아니라 고형 종양 치료에 사용되는 항암치료제인 Folfox 나 Folifiri가 악액질과 근육 손실의 문제를 일으킬 수 있다고 보고하였으며, 이는 화학 요법의 부작용으로 근육 손실이 발생할 수 있다는 점을 시사한다⁶⁾. 악액질과 화학 요법 자체는 근육 손실을 유발할 수 있는데 화학 요법 중 골격근의 손실은 암환자에게 있어 생존율 저하의 예후이다⁷⁾. 이와 반대로 근육량이 많거나 근감소증을 보이지 않는 환자는 저항력이 더 높고 화학 요법을 더 잘 견딜 수 있음이 보고되었다⁸⁾. 결과적으로 화학 요법 치료를 받는 환자에서 근육 손실을 줄이는 것이 중요하다고 볼 수 있다.

신경근전기자극(neuromuscular electrical stimulation)은 패드를 피부에 부착해 근육에 수축 자극을 전달한다⁹⁾. 일반적으로는 반복적인 수축을 통하여 근력 증진이나 지구력, 근육 내 혈류를 향상시키는 것을 목표로 한다. 이러한 관점에서 신경근전기자극 치료는 다양한 재활 환경에 있어서 많은 도움이 된다¹⁰⁾. 이전 연구에 따르면 신경근전기자극 치료가 하지 근육의 크기를 증가시

키는 것으로 보고되었으며, 근력 및 전반적인 운동 능력을 향상시켰다^{11,12)}.

다른 환자 집단에서는 신경근전기자극의 효과에 대한 연구가 이루어지고 있지만 정작 암환자에서 신경근 전기자극 치료 효과를 위한 연구는 상대적으로 부족한 실정이다⁹⁾. 신경근전기자극이 걷기 훈련과 병용되어 암환자의 골격근의 이동성과 기능성이 개선되었다는 연구가 있지만 이는 한 건의 증례보고였다¹³⁾. 일반적인 운동치료를 따라갈 수 없는 열악한 환경에 처해있는 암환자에게 신경근전기자극 치료는 암환자의 근력 회복에 중요한 역할을 할 것이다⁹⁾. 그 외에도 간간히 무작위배정 임상연구가 보고되고 있지만 현재까지 암환자의 골격근 손실에 대한 체계적 문헌 고찰은 이루어지지 않고 있는 상태이다. 이에 본 연구는 암환자의 근력 증진과 삶의 질에 대해 신경근전기자극의 효과를 정확하게 확인하고자 무작위배정임상시험연구를 토대로 체계적 문헌고찰을 실시하고자 한다.

대상 및 방법»»»»

1. 연구대상(participants)

연구대상은 원인과 관계없이 암으로 진단받은 환자를 기준으로 하며 항암 치료의 부작용이나 악액질 증상으로 발생한 상지나 하지 등 골격근 근력 약화, 근육 손실을 기준으로 한다. 성별이나 인종, 연령 등의 제한은 두지 않는다.

2. 중재법(interventions)

중재법은 신경근전기자극 처치를 기준으로 한정하였으며 신경근전기자극에 다른 치료를 병용하는 방법도 포함하였다. 신경근 전기자극의 패드 크기, 모델의 종류, 부착 위치, 기간, 횟수는 제한하지 않는다.

3. 대조군(comparisons)

대조군은 운동치료, 재활치료, 무치료 등 신경근전기 자극 외 처치를 치료법으로 하며 대조군의 치료 방법과 기간, 횟수는 제한하지 않는다.

4. 중재 결과(outcomes)

1) 주 평가 항목(primary outcomes)

근력을 주 평가 항목으로 선정하였다. 측정 방법으로는 Cybex NORM test와 digital hand dynamometer test를 사용하기로 한다. 이 평가지표는 손가락, 손, 팔, 다리 등 근력을 측정하기에 적합하며 이를 통해 치료 결과의 신뢰성을 높일 수 있을 것으로 예상되어 선정하였다.

2) 이차 평가 항목(secondary outcomes)

근육 기능 개선 과정 중 나타나는 가동범위와 삶의 질을 이차 평가로 측정한다. 평가 항목으로는 관절 가동범위(range of motion) test와 QLQ-C30과 같은 삶의 질 평가도구를 사용한다. 이를 통해 근육의 활동성에 대한 개선을 파악하고 환자 삶의 질에 미치는 영향을 평가한다. 또한 이상반응을 별도 분석하여 연구 과정에서 나타나는 부작용 발생률을 측정하기로 한다.

5. 연구 설계(study designs)

연구 선정 시 무작위배정임상연구(randomized controlled trial)에 한해 시행한다. 시험에는 치료 대상이 암환자의 근육 치료가 아닌 경우, 연구 대상이 인간이 아닌 경우, 대조군이 신경근전기자극을 병행하여 신경근전기자극의 효과 비교가 불가능한 경우를 제외한다.

6. 데이터베이스 선택 및 검색방법

연구에서 진행할 데이터베이스는 국외 데이터베이스인 PubMed, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI)이며 국내 데이터베이스인 Research Information Sharing Service (RISS), Korean

studies Information Service System (KISS), Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System (OASIS)을 선택하여 국외 4종, 국내 3종을 선정하였다. 자료 검색 기간은 2022년 12월까지이며 국가, 언어에는 제한을 두지 않았다.

7. 검색 전략

2명의 독립적인 연구자(KJH, PES)가 총 7개의 데이터베이스를 통해 검색하기로 결정하였다. 연구대상과 중재법을 기준으로 검색식을 설정하였고, 각 데이터베이스에 맞는 언어(한국어, 영어, 중국어)를 사용하여 검색하였다. 대표적으로 PubMed에서 검색한 검색식은 Table I과 같다.

8. 자료 선정

자료 선정은 두 명의 연구자가 7개의 데이터베이스를 통해 선정된 연구의 제목 및 초록을 확인하여 적합한 연구를 선정 및 배제한다. 그 후 선별된 연구들의 원문을 읽어 2차 검토하여 최종 분석을 시행할 연구를 결정한다. 연구 선정 과정 중에 연구자들의 의견이 불일치하는 경우에는 제 3의 연구자(KSD)와의 논의를 통해 선정 여부를 결정한다. 자료 선정 과정은 Fig. 1과 같이 체계적으로 분석 및 기재한다.

9. 자료 추출

최종 선정된 연구는 두 명의 연구자(KJH, PES)가 독립적으로 데이터를 추출한다. 검토할 항목은 Table II와 같다. 검토 과정 중 연구자들의 의견이 불일치하는 경우에는 제 3의 연구자(KSD)와의 논의를 통해 조정하도록 한다.

10. 비뚤림 위험 평가

비뚤림 위험 평가 도구인 Chochrane risk of bias를 사용하여 선정된 문헌 평가를 진행한다¹⁴⁾. 비뚤림 평가 도구는 7가지 항목에 대하여 비뚤림 위험 낮음, 높음,

Table I. Search Terms

No.	Search terms
#1	Neoplasms [Mesh Terms] or neoplasms [Title/Abstract]
#2	(Carcin*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cyst*[Title/Abstract] OR growth*[Title/Abstract] OR adenocarcin*[Title/Abstract] OR malig*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract])
#3	#1 OR #2
#4	Neuromuscular electrical stimulation [Mesh Terms] or neuromuscular electrical stimulation [Title/Abstract]
#5	NMES [Title/Abstract]
#6	#4 OR #5
#7	Muscle [Mesh]
#8	Upper extremity [Mesh Terms] OR upper extremity [Title/Abstract] OR Lower extremity [Mesh Terms] OR lower extremity [Title/Abstract]
#9	(Skeletal muscle[Mesh Terms] OR skeletal muscle[Title/Abstract]) OR (Muscle strength[Mesh Terms] OR muscle strength[Title/Abstract]) OR (Muscle weakness[Mesh Terms] OR muscle weakness[Title/Abstract])
#10	#7 OR #8 OR #9
#11	(Controlled clinical trial[Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract]) OR (clinical trials[MeSH Major Topic]) OR (randomly[Title/Abstract]) OR (trial[Title])
#12	#3 AND #6 AND #10 AND #11

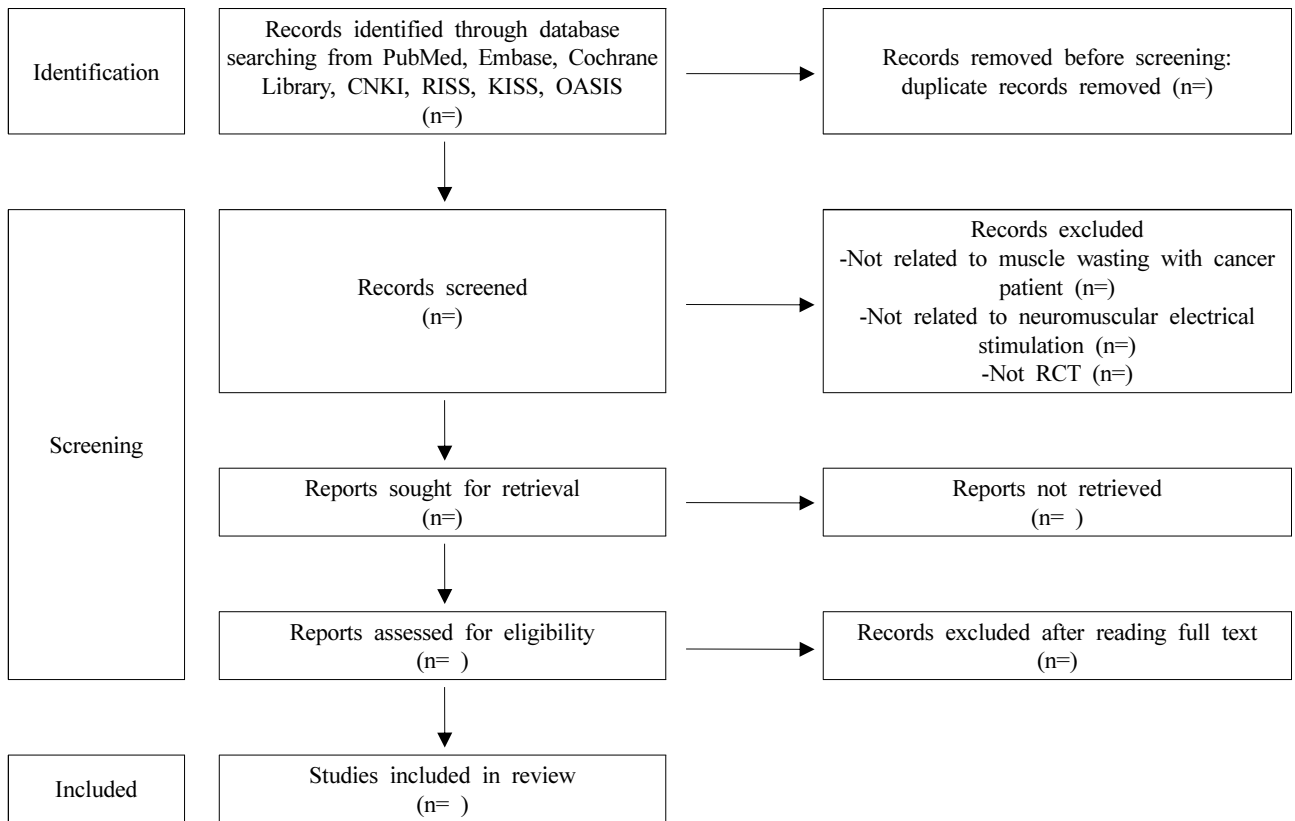


Fig. 1. PRISMA flowchart. CNKI: China National Knowledge Infrastructure, RISS: Research Information Sharing Service, KISS: Korean studies Information Service System, OASIS: Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, RCT: randomized controlled trial.

Table II Data Extraction Variables

Content	Data Items
Prospective study information	Author(s), country, year of publication, language of publication, location of the study
Number of participants	Number of participants invited, number of participants dropped-out, number of participants randomized, number of participant eligible
Participants	Gender, average age, diagnostic criteria for cancer, muscle weakness due to anti-cancer treatments
Intervention	Neuromuscular electrical stimulation attachment site, length of intervention session, duration and frequency of intervention
Comparison	Name of intervention, type of intervention, length of intervention session, frequency and duration of intervention
Outcome	Cybox NORM test, digital hand dynamometer test, range of motion, QLQ-C30, adverse event
Follow-up	Duration of follow-up

불확실함으로 각 연구의 품질에 따른 평가가 진행된다. 평가 과정에서 연구자들의 의견이 불일치할 경우에는 제 3의 연구자(KSD)와의 논의를 통하여 평가를 최종적으로 결정하도록 한다.

11. 메타분석

최종 선정된 연구에 대해 신경근전기자극의 치료 효과를 분석하기 위한 근육 손실 개선에 대한 다양한 평가 도구를 연속형 변수로 하여 표준화된 평균 차이(standardized mean difference)와 95% 신뢰 구간(confidence interval)을 사용하여 분석한다. Cochrane의 Review Manager Software 5.4 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark)를 통하여 모든 데이터의 결과값을 계산, 추출하도록 한다. 또한 이질성 검정인 Higgins' I^2 를 통하여 이질성 검사를 시행하는데, 각 연구들이 인구집단, 중재법 등이 동일할 경우나 연구 결과의 수가 적은 경우에는 고정효과 모형(fixed-effect model)을 사용하고, I^2 값이 50%를 초과한다면 이질성이 높다고 판단하며 변량효과모형(random-effect model)을 사용하여 합성한다.

고찰»»»»»

암은 세포증식 및 분열을 비정상적으로 제어하는 유전자 문제로 발병되는 질환이며 사망률이 높다. 암은 단

기간에 치료가 되지 않아 어려움을 겪는데 그 이유는 사람마다 유전자 돌연변이가 존재하기 때문이며 암이 증식한 후 돌연변이가 추가적으로 발생하기 때문이다¹⁵⁾.

국내 암 통계에 따르면 대한민국의 암 발생자는 꾸준히 증가하는 추세를 보이며¹⁾, 현재 시행되고 있는 서양 의학적 항암 치료는 많은 부작용을 유발한다¹⁶⁾. 이는 환자의 삶의 질을 떨어뜨리기에 부작용을 줄이기 위한 보완대체의학에 대한 수요가 늘어나고 있다¹⁷⁾.

근육 손실에는 저항 운동, 영양 섭취, 아미노산이나 비타민 보충과 같은 치료가 사용되며 약물 치료도 꾸준히 발전 중이다¹⁸⁾. 운동치료는 보편적 근육 손실의 치료로 사용되며 근력 증진뿐만 아니라 암성 피로나 불안 감소 등 다양한 이점이 존재한다¹⁹⁾. 하지만 연령군별 발생률을 참고하였을 때 대다수의 암 발생자가 55세 이상 고연령이다¹⁾. 또한 50세부터 매년 근육량이 1% 감소하여 80세까지 약 50%까지 감소한다²⁰⁾. 즉, 운동치료는 고령화, 암으로 인한 피로, 기능 제한 등 일반적인 운동치료를 따라갈 수 없는 암환자들에게는 적합하지 않을 수 있다. 그러나 신경근전기자극치료는 전기 자극을 통하여 근력 증진, 근육 내 혈류를 향상시키는 것을 목표로 하며 신경근전기자극 치료는 근육의 크기를 증가시킬 수 있는 것으로 나타났다¹¹⁾. 신경근전기자극 치료가 운동치료를 따라갈 수 없는 환경에 있는 암환자들의 근력 회복에 큰 역할을 할 수 있을 것이다⁹⁾.

이에 본 연구는 암환자의 근육 손실에 대한 근력 증진과 기능 개선에 신경근전기자극 치료가 유효성, 안전성이 나타나는지 파악하기 위해 체계적 문헌고찰 연구를 설계하고자 한다. 검색은 국내외 데이터베이스를 통

하여 무작위대조연구 중 기준에 적합한 연구를 선정하고 연구 대상은 원인을 불문하고 암으로 진단받은 환자 중 항암 치료의 부작용이나 악액질로 인한 상지나 하지 등 골격근 근력 약화, 근육 손실이 일어난 환자를 기준으로 한다. 성별이나 인종, 연령 등의 제한은 두지 않는다. 중재법은 신경근전기자극 처치를 기준으로 한정하였으며 신경근전기자극에 다른 치료를 병용하는 방법도 포함하였다. 기기의 패드 크기, 모델의 종류, 부착 위치, 기간, 횟수 등의 제한은 하지 않는다. 대조군은 운동치료, 재활치료, 무치료 등 신경근전기자극 외 처치를 치료법으로 하며 종합적인 운동 기능성 평가를 주 평가 항목으로, 부작용 발생률을 이차 평가 항목으로 평가한다.

본 연구의 한계점은 선정된 연구에서 주 평가 항목에서 일관성이 없으며 기기 패드의 크기나 패드 부착 위치, 시행 시간, 횟수 등 많은 부분에서 일률적이지 않아 통계적 이질성이 있을 수 있다는 점이다. 그러나 본 연구에서 선정한 연구들을 체계적으로 고찰함으로써 신경근전기자극이 암환자의 근육 손실에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 현황을 알 수 있을 뿐 아니라 향후 이루어질 많은 연구에 도움이 될 것으로 기대한다. 또한 임상에서 신경근전기자극이 암환자를 치료하기 위한 기초 자료로서 그 역할을 다할 수 있기를 기대한다.

References>>>>

1. National Cancer Information Center. National Cancer Registration Project statistics report (2020 cancer registration statistics). National Cancer Information Center. 2020.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
3. Park SB, Yoon JH, Kim EH, Lee JY, Yoon SW. A review of studies using syndrome differentiation questionnaire in cancer patients. *Journal of Korean Traditional Oncology*. 2021;26(1):1-15.
4. Choi YJ, Lee JS, Cho SH. Use of Korean medicine among cancer patients. *The Journal of Korean Medicine*.

- 2012;33(3):46-53.
5. Barreto R, Mandili G, Witzmann FA, Novelli F, Zimmers TA, Bonetto A. Cancer and chemotherapy contribute to muscle loss by activating common signaling pathways. *Frontiers in Physiology*. 2016;7:472.
6. Barreto R, Waning DL, Gao H, Liu Y, Zimmers TA, Bonetto A. Chemotherapy-related cachexia is associated with mitochondrial depletion and the activation of ERK1/2 and p38 MAPKs. *Oncotarget*. 2016;7(28):43442-60.
7. Daly LE, Ní Bhuachalla ÉB, Power DG, Cushen SJ, James K, Ryan AM. Loss of skeletal muscle during systemic chemotherapy is prognostic of poor survival in patients with foregut cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):315-25.
8. Stene GB, Helbostad JL, Amundsen T, Sørhaug S, Hjelde H, Kaasa S, Grønberg BH. Changes in skeletal muscle mass during palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer. *Acta Oncologica*. 2015;54(3):340-8.
9. Windholz T, Swanson T, Vanderbyl BL, Jagoe RT. The feasibility and acceptability of neuromuscular electrical stimulation to improve exercise performance in patients with advanced cancer: a pilot study *BMC Palliative Care*. 2014;13:23.
10. Bax L, Staes F, Verhagen A. Does neuromuscular electrical stimulation strengthen the quadriceps femoris? A systematic review of randomised controlled trials. *Sports Medicine*. 2005;35(3):191-212.
11. Maillefert JF, Eicher JC, Walker P, Dulieu V, Rouhier-Marcet I, Branly F, Cohen M, Brunotte F, Wolf JE, Casillas JM, Didier JP. Effects of low-frequency electrical stimulation of quadriceps and calf muscles in patients with chronic heart failure. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*. 1998;18(4):277-82.
12. Deley G, Eicher JC, Verges B, Wolf JE, Casillas JM. Do low-frequency electrical myostimulation and aerobic training similarly improve performance in chronic heart failure patients with different exercise capacities? *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2008;40(3):219-24.
13. Crevenna R, Marosi C, Schmidinger M, Fialka-Moser V. Neuromuscular electrical stimulation for a patient with metastatic lung cancer—a case report. *Support Care Cancer*. 2006;14(9):970-73.
14. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group, Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
15. Yazaki Y. *Asakura internal medicine*. 11th ed. Wooripub. 2020:28.
16. Freter CE, Longo DL. 125 late consequences of cancer and its treatment. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson

- JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. McGraw-Hill Professional Pub. 2018:620-5.
17. Yates JS, Mustian KM, Morrow GR, Gillies LJ, Padmanaban D, Atkins JN, Issell B, Kirshner JJ, Colman LK. Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment. *Support Care Cancer*. 2005;13(10):806-11.
 18. Anjanappa M, Corden M, Green A, Roberts D, Hoskin P, McWilliam A, Choudhury A. Sarcopenia in cancer: risking more than muscle loss. *Technical Innovations & Patient Support in Radiation Oncology*. 2020;16:50-7.
 19. Fong DY, Ho JW, Hui BP, Lee AH, Macfarlane DJ, Leung SS, Cerin E, Chan WY, Leung IP, Lam SH, Taylor AJ, Cheng KK. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:e70.
 20. Larsson L, Degens H, Li M, Salvati L, Lee YI, Thompson W, Kirkland JL, Sandri M. Sarcopenia: aging-related loss of muscle mass and function. *Physiological Reviews*. 2019;99(1):427-511.