

항암화학요법 유발 말초신경병증의 한의학적 치료에 대한 국내 연구동향 고찰

최수현¹, 윤채림¹, 정나현^{1,2}, 정다희^{1,2}, 심유현^{1,2}, 정해인^{1,3}, 하나연^{1,3}, 김진성^{1,2,3}
¹경희대학교 한방병원 위장소화내과, ²경희대학교 대학원 한의과대학 임상한의학과
³경희대학교 한의과대학 비계내과학교실

A Review of Domestic Research on Traditional Korean Medicine for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy

Su-Hyun Choi¹, Chae-Rim Yoon¹, Nahyun Jeong^{1,2}, Dahee Jeong^{1,2},
Yoohyun Sim^{1,2}, Hae-in Jeong^{1,3}, Na-Yeon Ha^{1,3}, Jinsung Kim^{1,2,3}

¹Division of Digestive Diseases, Dept. of Korean Internal Medicine, Kyung Hee University Korean Medicine Hospital

²Dept. of Clinical Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University

³Dept. of Digestive Diseases, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

ABSTRACT

Objectives: This study was performed to research Korean medical treatment methods for chemotherapy-induced peripheral neuropathy by summarizing domestic studies.

Methods: All domestic research papers on the Korean medical treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy were selected from the literature published until April 2024 in four domestic databases. In total, 26 domestic papers were selected.

Results: Eighteen clinical studies and eight experimental studies were published by April 2024. Most of the studied patients were in their fifties, and 93.4% of the subjects were women. Uchashinki-hwan (牛車腎氣丸) was the most frequently prescribed herbal formula, and Rehmanniae Radix Preparata was the most commonly used herb. All studies showed significant effects of Korean medical treatment, and any adverse events were not reported.

Conclusion: This study included all domestic research papers on chemotherapy-induced peripheral neuropathy to identify research trends in the Korean medicine community. Based on this, it is meaningful to confirm areas that need to be supplemented in future research plans. However, large-scale studies are needed.

Key words: chemotherapy-induced peripheral neuropathy, Korean medical treatment, herbal medicine, acupuncture

1. 서론

암은 국내에서 가장 많은 사망원인을 차지하고

있는 질환으로, 1999년 인구 10만 명당 101.857명이던 암발생자 수는 2021년 277.523명으로 약 20년 동안 2배 이상 증가하였다¹. 이렇듯 암 발생률이 높아짐에 따라, 암 환자들의 긴 항암치료 기간과 통증으로 인해 낮아진 삶의 질을 향상시키는 것이 더욱 중요해지고 있다. 그러나 암 환자의 60-75%가 시행하는 항암화학요법(chemotherapy)은 종양을 억제하기 위해 사용하는 표준 치료 중 하나이

· 투고일: 2024.05.28, 심사일: 2024.07.09, 게재확정일: 2024.07.09

· 교신저자: 김진성 서울시 동대문구 경희대로 23

경희대학교 한방병원 위장소화내과

TEL: 02-958-8895

E-mail: oridoc@khu.ac.kr

지만, 오랜 시간 동안 반복적으로 시행하게 되면 광범위한 세포 파괴와 전신적인 부작용을 유발할 수 있다². 그 중, 항암화학요법 유발 말초신경병증(chemotherapy induced peripheral neuropathy, CIPN)은 골수 억제에 이어 두 번째로 빈도가 높은 항암화학요법 유발 부작용으로 항암제의 신경 독성이 축적되면서 말초신경섬유가 손상되거나 염증, 퇴화하여 발생하는 증상이다³.

CIPN의 증상으로는 사지 말단 부위의 저림, 통증, 무감각, 이상 감각 등의 감각 장애가 가장 흔하게 발생하며, 근력 저하나 근육 경련 등 운동 장애나 기립성 저혈압, 변비, 성 기능 장애, 비노기계 기능장애 등 자율신경 증상도 나타날 수 있다⁴. CIPN의 증상이 심하면 삶의 질을 떨어뜨리며, 신체기능 저하를 유발하여 항암제를 바꾸거나 용량을 줄이게 되고 이로 인해 치료를 지연시킬 수 있다. 또한, 치료 종료 후에도 수개월에서 수년간 지속될 수 있으며, 심한 경우 영구적으로 지속될 수 있다⁵. 임상에서는 CIPN의 치료를 위해 gabapentin, pregabalin 등의 항경련제, 마약성 진통제, 삼환계 항우울제 등의 약물 치료와 신경자극술, 재활치료, 운동치료 등의 비약물적 치료가 시행되고 있으나 그 효과에 비하여 유효성과 안정성에 대한 근거가 부족하여 정립된 치료법이나 예방법은 없는 실정이며, 2020년 미국 임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO)에서 발표한 CIPN 가이드라인에서는 serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI)계 항우울제인 duloxetine에 대한 권고만 제시되어 있다^{6,7}.

이처럼 CIPN에 대한 양방의 확실한 치료법이 없는 상황에서, 보완대체요법으로서 침, 한약, 뜸 등의 한의학적 치료에 대한 수요가 증가하고 있다. ASCO에서 2020년 발표한 CIPN 가이드라인에 따르면, 침 치료가 안전하며 CIPN 증상을 감소시킬 수 있는 기대가 있다고 제시되었으며⁶, 한약 또한 Kim(2020)⁸에서 투여 경로와 관계없이 CIPN에 일관된 유의한 유효성을 보였다고 제시되었고, Noh

(2018)⁹에서도 CIPN에 대한 한약의 잠재적 치료 효과가 있다고 보고되었다.

그러나 국내에서 CIPN의 침치료 및 한약치료 등의 한의학적 치료에 대하여 현재까지 발표된 선행 연구들⁸⁻¹⁰은 리뷰 논문에 포함된 연구들이 모두 해외에서 출판된 무작위 대조 연구로 국내의 연구 동향을 파악하기에는 어려움이 있었으며, 현재 국내 CIPN의 한의학적 치료에 대한 전반적 연구 동향을 살펴본 연구는 전무한 실정이다. 이에 본 논문에서는 CIPN의 한의학적 치료와 관련된 국내 한의학 논문의 연구 동향을 분석하여 향후 임상 및 연구의 참고 자료로 활용하고자 한다.

II. 연구방법

1. 검색 데이터베이스 및 검색방법

CIPN의 한의학적 치료와 관련된 국내 연구 동향을 파악하고자, 국내 논문 데이터베이스인 전통의학 정보 포털(Oriental medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS), 학술연구정보서비스(Research Information Sharing Service, RISS), Science ON, 한국 학술지 인용 색인(Korea Citation Index, KCI)을 이용하였다. 검색일까지 출판된 모든 국내 연구를 대상으로 하였으며, 학위 논문도 포함시켰다. 검색일은 2024년 4월 24일을 기준으로 하였다. 구체적으로, OASIS는 '(neuropathy OR neuropathic) AND (chemotherapy OR cancer)', '(신경병증) AND (항암 OR 암)'의 검색식을 이용하였다. RISS, Science ON, KCI의 경우 '(neuropathy OR neuropathic) AND (chemotherapy OR cancer) AND (acupuncture OR herbal medicine OR korean medicine)', '(신경병증) AND (항암 OR 암) AND (침 OR 한약 OR 한의학)'의 검색식을 사용하였다.

2. 논문 선정 및 제외 기준

논문의 선정 및 제외 기준은 각각 다음과 같다.

1) 논문 선정기준

(1) CIPN의 치료법으로 한의학적 치료를 사용한 논문(예 : 침, 약침, 한약, 뜸, 경혈지압 등)

(2) 1저자 혹은 절반 이상의 저자의 소속이 국내이거나 학위논문의 경우 지도교수의 소속이 국내인 연구

2) 논문 제외기준

(1) 리뷰 및 체계적문헌고찰(systematic review, SR) 논문

(2) 연구 내용이 CIPN와 CIPN의 한의학적 치료와 직접적인 관련이 없는 경우

(3) in vivo/in vitro 논문에 한하여 한약재가 아닌 단일 물질이나 한약재의 특정 성분만을 추출하여 사용한 연구

(4) in vivo/in vitro 논문에 한하여 한약의 구체적인 조성을 알 수 없는 연구인 경우

3. 논문 선별과정

4개의 국내 전자데이터베이스에서 총 191편의 논문이 검색되었으며, 이 중 96편이 중복되었다. 중복 논문을 제외한 95개의 논문 중 제목 및 초록을 통해 CIPN과 관련이 없는 논문 37편, CIPN의 한의학적 치료와 직접적인 관련이 없는 논문 14편을 배제하였다. 남은 44편의 원문을 확인하여 리뷰 및 체계적 문헌고찰 논문 7편, 파일럿 연구 3편, 원문을 확인할 수 없는 연구 2편, in vitro 논문 중 한약재의 특정 성분만을 추출하여 사용한 연구 2편, 한약의 구체적인 조성을 알 수 없는 연구 1편, 중재 목표 중 CIPN이 주 목표가 아닌 연구 1편, 국내 학술지에 등재되었지만, 모든 저자의 소속이 국외로 국내 연구 동향을 파악하기에 적합하지 않은 연구 1편, 국내 학술지 논문이 아닌 연구 1편을 제외하고 총 26편의 논문을 선정하였다. 선정 과정에서 암의 종류 혹은 항암치료의 종류에는 제한을 두지 않았다(Fig. 1, Table 1).

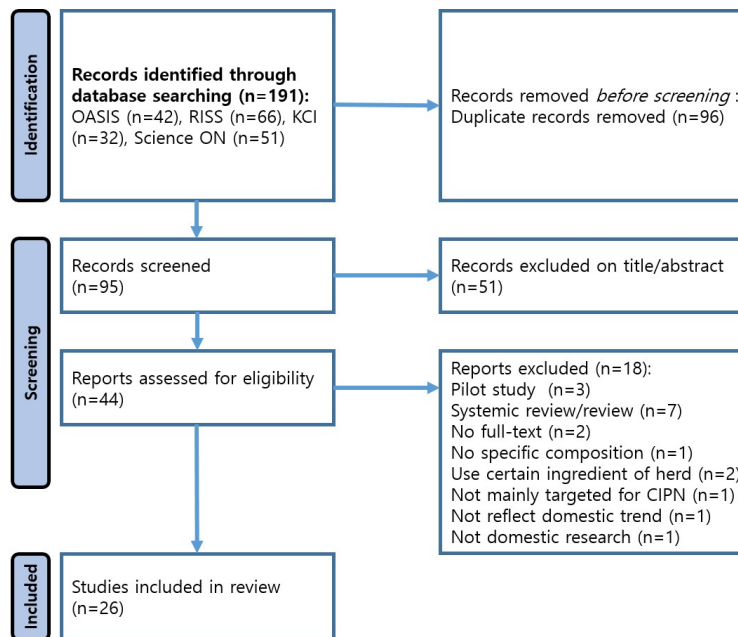


Fig. 1. Prisma flow diagram for process of literature search and selection.

OASIS : oriental medicine advanced searching integrated system, RISS : research information sharing service, KCI : Korea citation index.

Table 1. The List of Clinical and Experimental Researches

Method	Title of the paper	Author (year)
Clinical study (18)	A Case Report of Chronic Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Treated by Korean Traditional Medicine	An (2020) ¹¹
	A Case Report of Chemotherapy-induced Neuropathic Pain Treated with Oriental Medicine	Cho (2010) ¹²
	A Case Report of Long-term Acupuncture Treatment in Bortezomib Induced Peripheral Neuropathy	Kim (2015) ¹³
	A Case Report of Korean Medicine Treatment of a Lung Cancer Patient with Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy	Kim (2021) ¹⁴
	A Case Report on Improvement of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy and Paresthesia Side Effects with Integrated Cancer Treatment in a Breast Cancer Patient	Kim (2023) ^{a15}
	A Case Report of Peripheral Neuropathy after Induction Chemotherapy before Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in a Patient with Multiple Myeloma with Amyloidosis Treated with Complex Korean Medicine Treatment	Kim (2023) ^{b16}
	Case Report of Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy Treated with Korean Medicine	Lee (2014) ¹⁷
	Electroacupuncture for the Treatment of the Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patient : A Case Report	Park (2015) ¹⁸
	A Case Report of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Treated with Modified Guibi-tang	Park (2022) ¹⁹
	Case Report : Korean Medicine Treatment for Diabetic Peripheral Neuropathy Concurrent with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy	Park (2023) ²⁰
	Case Report of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Treated with Korean Medicine	Shin (2021) ²¹
	Korean Medicine Treatments with Joripewon-tang for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy of Ovarian Cancer : Case Report	Yeum (2022) ²²
	Traditional Korean Medical Treatment for Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy-a Case Report	Yoo (2007) ²³
	A Case Report of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Treated with Warm Needling	Yoon (2021) ²⁴
Case series (3)	Effect of Bee Venom Ointment Treatment for Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy : A Case Series	Park (2014) ²⁵
	A Case Series of Snake Venom Pharmacopuncture for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy : A Retrospective Observational Study	Song (2017) ²⁶
	Case reports: Effect of Korean Medicine Including Pharmacopuncture on Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy	Hong (2019) ²⁷
RCT (1)	The Effect of Self-Acupressure on Chemotherapy induced Peripheral Neuropathy and Quality of Life in Breast Cancer Patients	Kim (2021) ²⁸
Experimental study (8)	Effects of Bogijetong-tang treatment on animal model of peripheral neuropathy induced by Taxol and crush injury	An (2011) ²⁹
	Effects of YideungJetong-Tang on Peripheral Neuropathy Induced by Taxol and Compression Injury in the Rat Sciatic Nerve	Jeong (2012) ³⁰
	A Combination Effect of Bee Venom Acupuncture and Morphine on Oxaliplatin-Induced Neuropathic pain in Mice	Kim (2016) ³¹
	Analgesic Effect of Gabapentin Combined with Electro-Acupuncture on Paclitaxel Induced Neuropathic Pain	Kim (2018) ³²
	Cinnamomi Cortex Suppresses Oxaliplatin-induced Neuropathic Pain in Rats via Spinal Glia Modulation	Lee (2017) ³³
	The Analgesic Effect of Bee Venom Acupuncture and Its Central Noradrenergic Mechanisms on Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Rats	Li (2021) ³⁴
	Effects of electroacupuncture on cold allodynia in a rat model of oxaliplatin-induced neuropathic pain	Moon (2013) ³⁵
	Effect of Bee Venom Acupuncture on Oxaliplatin-induced Cold Allodynia in Rats	Lim (2013) ³⁶

4. 연구 방법

최종 선정된 26편의 연구 자료를 연구 형태에 따라 분류 및 분석하였다. 연구 유형, 연구대상 정보(대상자 수, 연령, 성별, 진단받은 암 및 시행하였던 항암화학요법 종류), 치료 정보(치료 기간, 한의학 변증, 치료 방법(침, 한약, 뜸 등), 평가 정보(평가 방법, 평가 결과)를 연구 유형(임상 연구, 실험 연구)에 따라 분석하였다.

III. 결 과

1. 연구의 일반적인 분류

1) 연도별 분류

연구 출판년도에 따른 논문 편수는 2007년 1편, 2010년 1편, 2011년 1편, 2012년 1편, 2013년 2편, 2014년 2편, 2015년 2편, 2016년 1편, 2017년 2편, 2018년 1편, 2019년 1편, 2020년 1편, 2021년 5편, 2022년 2편, 2023년 3편이었다. 2020년 이전에는 매년 평균 약 1편 내외의 논문이 출간되었으나, 2020년 이후에는 매년 평균 약 3.3편의 논문이 출간되어 최근 들어 더 많은 연구가 수행되고 있음을 알 수 있다(Table 1).

2) 연구 유형별 분류

최종 선정된 26편의 연구를 연구 유형별로 분류한 결과, 임상 연구가 18편¹¹⁻²⁸(69.23%) 실험 연구가 8편²⁹⁻³⁶(30.77%)이었다. 임상 연구 18편 중 case report가 14편, case series가 3편, 무작위 대조군 시험(Randomized Controlled Trial, RCT)이 1편으로 대부분이 증례보고임을 확인할 수 있다. 실험 연구의 경우 모두 비교 대조군 연구에 해당하였으며, 동물을 대상으로 하였다(Table 1).

3) 학회지별 분류

출판학회지는 대한한학회지 2편^{12,30}, 대한한방내과학회지 7편^{11,14,16,19-21}, 대한암학회지 5편^{15,18,22,23,27}, 대한경락경혈학회지 1편¹³, 동의생리병리학회지 1편¹⁷, 대한약침학회지 1편²⁶, 대전대학교 한의학연구

소 논문집 1편²⁵으로 대한한방내과학회지와 대한암학회지에서 대부분 출판되었다. 한편, 학위논문은 총 8편으로 경희대학교 대학원 6편³¹⁻³⁶, 대전대학교 1편²⁹, 계명대학교 1편²⁸이었으며, 석사학위논문 2편^{28,33}, 박사학위논문 6편^{29,31,32,34-36}이었다.

2. 임상 연구

1) 대상자 특성

증례보고 논문 14편 모두 대상자가 1명이었으며, 증례보고 시리즈 3편은 각 2명, 3명, 4명을 대상으로 하였다. RCT 연구에서는 대상자가 58명으로 총합 81명의 CIPN 환자를 대상으로 하였다.

대상자 81명 중 40대 미만은 5명, 40대는 24명, 50대는 30명, 60대 이상은 22명으로 구성되어 50대가 37%로 가장 많았으며 40대 미만이 6.2%로 가장 적게 나타났다. 성별은 전체 대상자 81명 중 여성 76명, 남성 5명으로 여성이 대부분을 차지했다.

대상자 81명 중 유방암 환자가 62명으로 가장 많았으며, 난소암 환자가 5명, 다발성 골수종 환자 3명, 위암, 자궁내막암 환자가 각각 2명, 폐암, B세포 림프종, 대장암, 췌장암, 복막암, 전립선암, 자궁경부암 환자가 각 1명으로 나타났다.

RCT 연구에서는 대상자 58명이 모두 taxane계 항암화학요법을 받았으며, 증례보고 연구에서는 taxane계(paclitaxel, docetaxel)와 platinum계(cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, neoplatin) 항암제가 많이 사용되었다.

치료 기간이 아닌 치료 횟수를 제시한 증례보고 3례가 포함된 Song(2017)²⁶의 연구를 제외하고, 치료가 진행된 기간은 가장 짧게는 6일에서 가장 길게는 8개월로 확인되었다. 증례보고 연구에서는 치료 기간 2주 미만이 4례, 2주-4주가 8례, 4주-12주가 3례, 12주-24주가 2례, 24주 이상이 3례로 2주에서 1달 미만의 치료 기간을 가진 경우가 가장 많았다(Table 2).

Table 2. Characteristics of the Included Clinical Studies

	Author (year)	Patients (sex/age)	Cancer type/chemotherapy regimen	Duration (or session) of treatment
Case report	An (2020) ¹¹	M/59	Multiple myeloma/bortezomib	28 days
	Cho (2010) ¹²	F/51	Ovarian cancer/paclitaxel, carboplatin	1 month
	Kim (2015) ¹³	F/69	Multiple myeloma/mephalan, prednisolone, bortezomib	32 weeks
	Kim (2021) ¹⁴	M/66	Lung cancer, Squamous cell Carcinoma/taxol, carboplatin	36 days
	Kim (2023) ^a ¹⁵	F/63	Breast Cancer, right/paclitaxel, carboplatin, doxorubicin, cyclophosphamide	103 days
	Kim (2023) ^b ¹⁶	F/56	Multiple myeloma/bortezomib, lenalidomide, dexamethasone	15 days
	Lee (2014) ¹⁷	F/47	Ascending colon cancer/oxaliplatin, leucovorin, 5-Fluorouracil	15 days
	Park (2015) ¹⁸	F/56	Breast Cancer, right with lung, peritoneum, 2nd thoracic spine metastasis/docetaxel	2 weeks
	Park (2022) ¹⁹	F/54	Ovarian cancer, Left/paclitaxel, carboplatin, bevacizumab	14 days
	Park (2023) ²⁰	M/58	Stomach cancer, advanced/capecitabine, oxaliplatin	16 days
	Shin (2021) ²¹	F/58	B-cell lymphoma/R-CHOP, rituximab, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine, prednisone	49 days
	Yeum (2022) ²²	F/63	Ovarian cancer, both/bleomycin, etoposide, cisplatin	98 days
	Yoo (2007) ²³	F/52	Rt. breast Cancer, Stomach Cancer, Myoma uteri Rectal Cancer/cisplatin, leucovorin, epirubicin, irinotecan, 5-Fluorouracil	10 days
	Yoon (2021) ²⁴	F/46	Recurred ovarian cancer with lung metastasis/gemcitabine, carboplatin	6 months
Case series	Park (2014) ²⁵	① F/57	① Ovarian cancer/carboplatin, gemcitabine	① 10 days
		② F/61	② Gastric cancer/oxaliplatin, xeloda	② 7 days
		③ F/55	③ Peritoneum cancer/taxol	③ 24 days
		④ F/53	④ Endometrium cancer/taxol, neoplatin	④ 6 days
Song (2017) ²⁶	① F/61	① Endometrial cancer/cisplatin, bevacizumab	① 4 sessions	
	② F/54	② Cervical cancer/NR	② 6 sessions	
	③ M/64	③ Prostate cancer/NR	③ 8 sessions	
Hong (2019) ²⁷	① M/75	① Pancreatic head cancer, gallbladder cancer/gemcitabine, cisplatin	① 7 months	
	② F/46	② Lt. breast cancer/NR	② 32 days	
RCT	Kim (2021) ²⁸	Breast cancer patients who are undergoing taxane based chemotherapy or are terminated within one month (n=58) Exp (n=28) Age : ① ≥39 (n=2) ② 40~49 (n=14) ③ 50~59 (n=7) ④ ≤60 (n=5) Con (n=30) Age : ① ≥39 (n=3) ② 40~49 (n=7) ③ 50~59 (n=11) ④ ≤60 (n=9)		3 weeks

M : man, F : female, NR : not reported, Exp : experimental group, Con : control group

Table 3. Experimental Research about Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy

Author (year)	Animal/cell	Intervention	Results
KM treatment			
An (2011) ²⁹	1. Schwann cell, DRG sensory neuron applied with taxol (0.01 µg/ml) 2. Rat's sciatic nerve injected with taxol (1.25 mg/kg)	1. water extract of BJT (0.5 mg/ml) 2. BJT (400 mg/kg), oral administration, QD, 5 days	1. Recovery of decreased neurite length, decreased axon integrity, severe disintegration of DRG sensory neurons and corresponding nuclei. 2. Colocalization of DRG sensory neurons and Schwann cells. 3. Schwann cell structural improvement. 4. Decrease of Caspase 3 protein. 5. Increase of Tubulin, phospho-Erk1/2, Cdc2 and phospho-vimentin protein.
Jeong (2012) ³⁰	1. Schwann cell, DRG sensory neuron applied with taxol (0.01 µg/ml) 2. Rat's sciatic nerve injected with taxol (1.25 mg/kg)	1. water extract of YJT (0.5 mg/ml) 2. YJT (400 mg/kg), oral administration, QD, 5 days	1. Recovery of decreased neurite length, decreased number of Schwann cells, and decreased axon integrity. 2. Colocalization of DRG sensory neurons and Schwann cells. 3. Schwann cell structural improvement. 4. Decrease of Caspase 3 protein. 5. Strong phospho-Erk1/2 protein signal.
Lee (2017) ³³	Rats given single peritoneal injection of oxaliplatin (6 mg/kg) which was dissolved in a 5% glucose solution at a concentration of 2 mg/ml, and rats' spinal astrocytes	WECC diluted in PBS at 100, 200, or 400 mg/kg/day. Oral administration, QD, 5 days.	1. Dose-dependently attenuation of cold allodynia. 2. Reduction of increased spinal astrocytes and increased spinal microglial. 3. Decrease of TNF-α and IL-1β.
Li (2021) ³⁴	Rats and its WDR neurons which given repeated intraperitoneal infusions of vincristine (1 mg/kg/day, days 1-5 and 8-12)	BV (1.0 mg/kg), subcutaneous inject, ST36.	1. Alleviation of cold and mechanical hypersensitivity. 2. Inhibition of hyperexcitation of spinal WDR neurons.
Moon (2013) ³⁵	Rats given single peritoneal injection of oxaliplatin (6 mg/kg) which was dissolved in a 5% glucose solution at a concentration of 2 mg/ml.	1. ST36, 2 Hz, 20 min, 0.2-0.3 mA 2. ST36, 100 Hz, 20 min, 0.2-0.3 mA 3. non-acupoint, 20 min, 0.2-0.3 mA	1. Markedly reliefation of cold allodynia by low-frequency (2 Hz) EA stimulation at ST36 acupoint.
Lim (2013) ³⁶	Rats given single peritoneal injection of oxaliplatin (6 mg/kg) which was dissolved in a 5% glucose solution at a concentration of 2 mg/ml.	1. BV (1.0 mg/kg) dissolved in NS, subcutaneous inject, GV3, right LI11 or right ST36. 2. BV (0.25, 1.0, or 2.5 mg/kg) dissolved in NS, subcutaneous inject, GV3.	1. Allevation of cold allodynia in all groups. 2. Longer effectiveness at GV3 acupoint. 3. More effectiveness of low dose of BV (1.0 mg/kg and 0.25 mg/kg) than high dose of that (2.5 mg/kg).
KM treatment+WM treatment			
Kim (2016) ³¹	Mice given single peritoneal injection of oxaliplatin (6 mg/kg) which was dissolved in a 5% glucose solution at a concentration of 2 mg/ml.	1. BV (0.25, 1.0, or 2.5 mg/kg) dissolved in NS, subcutaneous inject, ST36. 2. Morphine (0.5, 2, or 2.5 mg/kg) diluted in NS, intraperitoneal inject. 3. Combined administration of BV (1 mg/kg) and morphine (2 mg/kg).	1. Dose-dependently attenuation of cold and mechanical allodynia by single injection of BV and morphine. 2. Stronger and longer anti-allodynic effect of combined administration of BV (1 mg/kg) and morphine (2 mg/kg) than combination of BV or morphine with NS (NS+NS, BV+NS, and morphine+NS).

Kim (2018) ³² Mice given total four peritoneal injections for 6 days of paclitaxel (2 mg/kg)	<ol style="list-style-type: none"> 1. ST36, EA, 2 Hz, 20 min. 2. ST36, MA, 20 min. 3. Along with EA or MA at ST36, mice received GBT (3 mg/kg) or the same volume of PBS, intraperitoneally. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Strong anti-allodynic effect (EA>MA). 2. Stronger and longer anti-allodynic effect of combined administration of GBT and EA than combination of GBT with MA or PBS with EA. 3. No motor dysfunction at the combination of GBT with EA.
---	---	--

KM : Korean medicine, DRG : Dorsal root ganglia, BJT : Bogijetong-tang, Cdc2 : cell division control protein, YJT : YideungJetong-Tang, BV : Bee Venom, NS : Normal Saline, EA : Electroacupuncture, MA : Manual acupuncture, GBT : Gabapentin, PBS : Phosphate buffered saline, WECC : Water extract of Cinnamomi Cortex, TNF- α : Tumor necrosis factor- α , IL-1 β : Interleukin- 1 β , WM : Western medicine

2) 변증 유형

7편의 증례보고 연구^{11,16,19-22,27}에서 명확한 변증이 언급되었으며, 한 논문에서 2가지 이상 변증을 언급한 경우에는 모두 별개로 분류하였다. 가장 많이 언급된 변증은 비증(痺證)(비증(痺證), 한비(寒痺), 한습비(寒濕痺))으로 3편^{11,20,21}에서 기술되었다. 그 다음으로 신양허(腎陽虛)로 변증한 논문이 2편^{16,27}, 심비양허(心脾兩虛)¹⁹, 비기허(脾氣虛)²⁷로 변증한 논문이 각각 1편이었다. 그 외, 태음인(太陰人) 위완한폐조증(胃脘寒肺燥證)의 사상체질변증으로 진단하고 치료한 논문은 1편²²이었다.

3) 한의학적 중재

(1) 침 치료(침, 약침, 전기침, 경혈 지압 포함) 중재

18편 중 봉독 크림을 단독 증재로 사용한 1편의 연구²⁵를 제외한 17편에서 침 치료를 주요 치료법으로 사용하였으며, 그중 침 치료 시행 논문은 13편, 온침 치료 시행 논문은 1편, 전침 치료 시행 논문은 6편, 약침 치료 시행 논문은 3편, 경혈 지압 시행 논문은 1편이다.

① 침 치료

침 치료 증재에 사용된 혈위는 다빈도 순으로 ST36(足三里) 11회, LI4(合谷) 8회, EX-UE9(八邪), CV12(中脘) 7회, TE5(外關), LR3(太衝) 6회, EX-LE10(八風), ST25(天樞), SP6(三陰交) 5회순으로 사용되었으며, 4회 이하의 빈도로 사용된 혈위는 Table 4에 상세히 정리되어 있다.

Table 4. List of Acupoints in Clinical Treatments

Frequency	Acupoint
11	ST36 (足三里)
8	LI4 (合谷)
7	EX-UE9 (八邪), CV12 (中脘)
6	TE5 (外關), LR3 (太衝)
5	EX-LE10 (八風), ST25 (天樞), SP6 (三陰交)
4	LI11 (曲池), PC6 (內關), KI3 (太谿)
3	CV10 (下脘), CV13 (上脘)
2	GB20 (風池), LU5 (尺澤), SP9 (陰陵泉), KI2 (然谷), A-shi points
1	PC8 (勞宮), PC7 (大陵), KI1 (湧泉), ST40 (豐隆), KI7(復溜), SP3(太白), LR4(中封), EX-LE4 (內膝眼), ST35 (犢鼻), SP1 (血海), ST34 (梁丘), LU6 (孔最), HT8 (少府), GV20 (百會), GV29 (印堂), GB34 (陽陵泉), 十井穴 (SP1(隱白), LR1 (大敦), ST45 (厲兌), GB44 (足竅陰), BL67 (至陰))

② 온침 치료

1편의 연구²⁴에서 시행되었으며, 자침 후, 쑥뜸 (태극미니뜸, 행림, 한국)을 점화하여 자침한 침에 끼우듯이 올려놓는 방식으로 치료를 시행하였다.

③ 전기침 치료

ST36(足三里), EX-UE9(八邪), EX-LE10(八風)가 각 2회 사용되었으며, LI4(合谷), LI11(曲池), LR3(太衝), PC6(內關)이 각 1회 사용되었다. 6편의 논문 중 1편¹¹에서는 전기침 강도 및 빈도에 대한 언급이 없었으며, 2편^{20,21}에서는 1 Hz, 나머지 3편에서는 각각 3 Hz, 300 μ s¹⁶, 110 μ A¹⁸, 20/100 Hz¹⁷의 빈도 및 강도로 시행되었다.

④ 약침 치료

Yeum(2022)의 연구²²에서는 소염약침(기린한의

원부설 원외탕전실, 강원 원주, 한국)을 0.1 cc씩 투여하였다. Hong(2019)의 연구²⁷에서는 동서비교 한의학회 원외탕전실의 건칠(乾漆)약침(특허등록 제10-1538055), 활혈(活血)약침을 기본으로 1 cc씩 mix하여 투여하였으며, 증상 호소에 따라 최대 건칠약침 3 cc, 활혈약침 2 cc까지 증량하여 치료하였다. Song(2017)의 연구²⁶에서는 10 mg/ml 농도의 봉독 약침을 0.25 cc씩 투여하였다. 각 논문에 사용된 약침 종류 및 혈위는 모두 상이했다.

⑤ 경혈 지압 치료

경혈 지압을 치료 증재로 사용한 연구는 1편²⁸이었으며, 각각의 혈위 당 10초간 3회 지압하는 것을 하루에 3번씩 시행하도록 하였다(Table 5).

Table 5. Clinical Research about Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy

Author, year	Intervention	Outcome measurement	Results	Adverse events
Case report				
An (2020) ¹¹	1. Herbal decoction (Ojeok-san (Ext. granule)) 2. Acupuncture (EX-UE9, EX-LE10, ST36, TE5) 3. Electroacupuncture (EX-UE9, EX-LE10) 4. Moxibustion (CV4, CV12) 5. Cupping (Back-Shu points) 6. Physiotherapies (TENS)	(1) QLQ-C30 (2) QLQ-CIPN20 (3) MDASI (4) NRS (5) TRP, % (6) BDI	(1) Global health status : 0→50, Symptom scale : 82.1→46.2, Function scale : 5.1→42.2. (2) Sensory scale : 78.1→55.5, Motor scale : 78.1→59.3, Autonomic scale : 75→66.7 (3) Symptom scale : 126→81, Interference scale : 59→37 (4) 9→3 (5) 100%→20% (6) 50→20	NR
Cho (2010) ¹²	1. Herbal decoction (Bogijetong-tang) 2. Acupuncture (EX-LE10, EX-UE9, LI4, LR3, ST36, TE5) 3. Moxibustion (CV12, KI1, HT8)	(1) Modified TSS (2) VAS	(1) 13.64/7.32 (upper limbs/lower limbs) →3.32/3.32 (2) 19/10 (upper limbs/lower limbs) →6/8	None
Kim (2015) ¹³	1. Acupuncture (ST36, ST40, EX-LE10, LI11, TE5, EX-UE9)	(1) ECOG grade (2) NCIC-CTC (3) NRS (4) NPS	(1) 2→1 (2) 2→1 (3) 8→1 (4) 41→5	NR
Kim (2021) ¹⁴	1. Acupuncture (EX-UE9, LI4, LU5, LR4, KI3, EX-LE4, ST35, SP10, ST34, both hand's PIP joints) 2. Herbal decoction (Uchashinki-hwan)	(1) NRS	(1) 4→2	NR
Kim (2023) ^{a15}	1. Acupuncture (ST36, LI4, CV13, CV12, ST25, Ex-UE9, EX-LE10) 2. Hand and foot bath (當歸 300g, 川芎 300 g, 紅花 15 g) 3. Herbal steam therapy (羌活, 獨活, 木瓜, 香附子, 桂枝, 薄荷, 芍藥 0.56 g, 丁香 0.19 g)	(1) NRS (2) CTCAE (3) ECOG grade	(1) 50→25 (2) Grade 3 (3) 2→1	None

Kim (2023) ¹⁶	<ol style="list-style-type: none"> 1. Acupuncture (CV10, CV12, ST25, LI4, EX-UE9, ST36, LR3, SP6, KI7, SP3) 2. Electroacupuncture (EX-UE9), 3 Hz, 300 μs constant mode 3. Moxibustion (CV12, CV4) 4. Herbal decoction (Palmijihwang-whan (Ext. granule)) 5. Physiotherapies (paraffin bath, bicycle exercise) 	(1) VAS	(1) 8→1	NR
Lee (2014) ¹⁷	<ol style="list-style-type: none"> 1. Acupuncture (GB20, CV12, CV10, ST25, TE5, HT7, KI3, ST36) 2. Electroacupuncture (Ex-LE10) 20/100 Hz, slow and fast mode 3. Moxibustion (TE4, TE5, LR3, GB41, KI1) 4. Herbal decoction (Uchashinki-hwan (Ext. granule)) 	(1) G/A (2) CTCAE (3) QLQ-C30 (4) QLQ-CIPN20	(1) 10→5 (2) Grade 2→1 (3) Global health status : 66.67→83.33, Functional scale : 68.89→93.33, Symptom scale : 20.51→0.00 (4) Sensory scale : 48.15→14.81, Motor scale : 4.17→0.00, Autonomic scale : 16.67→0.00	NR
Park (2015) ¹⁸	<ol style="list-style-type: none"> 1. Electroacupuncture (PC6, SP6) 110 μA 	(1) PNQ (2) VAS	(1) Numbness : Grade D→C, Weakness : Grade C→B (2) Hand : 7→2, Foot : 7→4	NR
Park (2022) ¹⁹	<ol style="list-style-type: none"> 1. Herbal decoction (modified Guibi-tang, Haeam-dan, Gunchil-dan) 2. Acupuncture (LI4, LI11, ST25, ST36, LR3, TE5, GB20, CV10, CV12, CV13) 3. Moxibustion (CV4, CV12, LI4, LI11, ST36, LR3) 4. Cupping (Back-Shu points, A-shi points) 	(1) NRS (2) Sensory score (3) FACT/GOG-Ntx	(1) Hand : 2→1, Foot : 5→3 (2) Hand : 0→40, Foot : 20→60 (3) 84→92	NR
Park (2023) ²⁰	<ol style="list-style-type: none"> 1. Acupuncture (CV12, CV13, ST36, LR3, LI4, ST25, PC6, SP6, SP9, KI3) 2. Electroacupuncture (ST36, LR3) 1 Hz, continuous mode 3. Moxibustion (CV12, Hand and Foot pain point) 	(1) NRS	(1) Hand : 7→0, Lt. foot : 3→2, Rt. Foot : 4→2	NR
Shin (2021) ²¹	<ol style="list-style-type: none"> 1. Acupuncture (ST36, LI4, LR3, LI11, TE5, EX-UE9, EX-LE10) 2. Electroacupuncture (LI4, LI11, LR3, ST36) 1 Hz 3. Moxibustion (TE4, TE5, GB41, KI1, Both limb's MP joint, DIP joint) 4. Herbal decoction (Uchashinki-hwan) 5. Physiotherapies (ICT, hot pack, paraffin bath) 	(1) NRS (2) CTCAE (3) QLQ-CIPN20 (4) MMT	(1) Both limb pain : 7→3, both limb tingling sense : 7→2, both lower leg & hand cold sense : 5→2 (2) Grade 3→2 (3) Sensory scale : 31.25→22.5, Motor scale : 30→26.25, Autonomic scale : 5→2.5 (4) wrist 3/2→3/3, finger 3/2→3/3, knee 3/3→4/4, ankle 2/2→3/3, 1st toe 2/2→3/3	None
Yeum (2022) ²²	<ol style="list-style-type: none"> 1. Herbal decoction (modified Joripewon-tang, Taeumjowee-tang (Ext. granule)) 2. Acupuncture (PC8, PC7, PC6, LU5, SP9, SP6, KI3, KI2, KI1) 3. Moxibustion (PC8, KI1) 4. Cupping (PC6, PC7, KI3, KI1) 5. so-yeom pharmacopuncture 0.1 cc per each points (PC8, PC7, KI3, KI1) 6. Physiotherapies (paraffin bath, TENS) 	(1) NRS (2) FACT/GOG-Ntx	(1) Hand : 10→1, Foot : 6→0 (2) Physical part : 12→21, Social/Family part : 13→13, Emotional part : 9→14, Functional part : 10→15, Additional part : 14→34.	NR

Yoo (2007) ²³	1. Acupuncture (CV12, LI4, LU6, HT8, PC6, LR3, ST36, SP6, KI2, 十井穴 (Sybsun-points-SP1, LR1, ST45, GB44, BL67)) 2. Blood pressure (十井穴 (Sybsun-points-SP1, LR1, ST45, GB44, BL67))	(1) VAS	(1) Numbness : 7.5→6, Dysaesthesia : 7.5→7, Heatness : 7→2.5	NR
Yoon (2021) ²⁴	1. Warm needling (EX-LE10, A-shi points)	(1) NRS (2) FACT/GOG-NTX	(1) 7→2 (2) 82→94	NR
Case series				
Park (2014) ²⁵	1. Bee venom ointment (base cream 60 ml, bee venom 60 mg)(hand and foot)	(1) VAS	(1) ① 7.5→3 ② 7.5→4 ③ 6.5→4 ④ 3.5→1.5	None
Song (2017) ²⁶	1. Bee venom pharmacopuncture (10 mg/mL) 0.25 cc per each points (LI4, TE3, LR3, GB41)	(1) NRS (2) CTCAE	(1) ① 6→0 ② 9→2 ③ 6→0 (2) ①, ②, ③ Neuralgia : Grade 2→1, Paresthesia : Grade 2→1	① Bruising, pain ② Mild chilling, sore throat, bruising ③ Bruising, bleeding
Hong (2019) ²⁷	1. Acupuncture (GV20, GV29, CV12, LI11, PC6, GB34, ST36, SP6, A-shi points) 2. Mix 1 cc each of 乾漆 and 活血 pharmacopuncture, 0.2-0.4 cc per each points (PC6, GB34, ST36, SP6, A-shi points) 3. Moxibustion (CV8, KI1, LR3, SP6, PC6)	① (1) VAS (2) CIPNAT ② (1) VAS (numbness)	① (1) Hand numbness : 10→0, lower limb numbness : 10→2, lower limb and foot's feeling of cold : 10→1, (2) Severity : 8.00→2.33, symptom duration : 8.11→2.11, disruption to daily life : 9→3.214 ② (1) Hand : 6→0, Foot : 8→1~2	None
RCT				
Kim (2021) ²⁸	Experimental group> Self-acupressure, each acupressure was performed for 10 seconds and 3 times in 1 session. TID (LI11, LI10, LI4, Ex-UE9, ST36, Ex-LE10), (n = 28) Control Group> Nothing, (n = 30)	(1) QLQ CIPN 20 (2) VAS (3) Difference of pre-post CIPNAT (4) Difference of pre-post FACT-G	(Experimental group/Control group) (1) 22.52±12.37/33.12±11.40 (p=0.001) (2) 4.08±1.27/7.70±1.26 (p<0.001) (3) -3.46±13.18/13.50±13.40 (p<0.001) (4) 4.12± 6.94/-3.21± 7.27 (p<0.001)	NR

QLQ-C30 : Quality of Life Questionnaire-Core 30, QLQ-CIPN20 : Quality of life questionnaire chemotherapy-induced peripheral neuropathy, MDASI : Medicinae Doctor Anderson Symptom Inventory, NRS : Numerical Rating Scale, TRP : Treatment Response Percentage, BDI : Beck Depression Inventory, NR : Not Reported, TSS : Total Symptom Score, VAS : Visual analogue scale, ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale, NCIC-CTC : National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, NPS : Neuropathy Pain Scale, PIP joint : Proximal Interphalangeal joint, CTCAE : Common Toxicity Criteria for Adverse Event, G/A : Global Assessment PNQ : Patient Neurotoxicity Questionnaire for taxanes, MP joint : Metacarpophalangeal joint, DIP joint : Distal Interphalangeal joint, FACT/GOG-Ntx : Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity, MMT : Manual muscle test, CIPNAT : Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool, FACT-G : Functional Assessment of Cancer Therapy-General

(2) 한약 증재

한약을 치료 증재로 사용한 논문은 증례 보고 논문 8편이었으며 case series와 RCT에서는 한약을 사용한 연구가 없었다. 한 편의 논문에서 2가지 이상의 처방을 사용한 경우 모두 별개로 분류하였으며, CIPN이 아닌 다른 증상을 목적으로 처방한 경

우에는 분석에서 제외하였다. Kim(2023)의 연구¹⁵에서 애엽생강고, 건철담두시키고, 쌍화탕 등의 한약을 사용하였지만 환자의 소화 기능 증진을 위해 사용되었다고 기술되었으며, Park(2023)의 연구²⁰에서는 환자의 설사 증상을 개선하기 위해 이증탕 가감방, 피부가 갈라지고 벗겨지는 증상을 개선하

기 위해 팔물탕을 투약하였다고 기술되어 분석 대상에서 제외하였다. CIPN의 치료를 위해 가장 많이 사용된 처방은 우차신기환(牛車腎氣丸)으로 3편의 연구에서 처방되었다. 그 외 귀비탕가미방(歸脾湯加味方), 건칠단(乾漆丹), 해암단(解癌丹), 조리폐원탕가미방(調理肺元湯加味方), 태음조위탕(太陰調胃湯), 팔미지황환(八味地黃丸), 오적산(五積散), 보기제통탕(補氣制痛湯)이 1번씩 사용되었다 (Table 5).

임상 연구의 대상이 된 총 9개의 처방에서 4회 이상 사용된 약재를 분석하면, 숙지황(熟地黃) (Rehmanniae Radix Preparata)이 6회, 산약(山藥) (Dioscoreae Rhizoma)이 5회, 산수유(山茱萸)(Corni Fructus), 택사(澤瀉)(Alismatis Rhizoma), 복령(茯苓)(Poria Sclerotium), 부자(附子)(Aconiti Lateralis Radix Preparata)가 4회 이상 사용되었으며 자세한 내용은 Table 6에 정리하였다(Table 6).

Table 6. List of Herbal Name

Frequency	Herbal name
6	熟地黃 (Rehmanniae Radix Preparata)
5	山藥 (Dioscoreae Rhizoma)
4	山茱萸 (Corni Fructus), 澤瀉 (Alismatis Rhizoma), 茯苓 (Poria Sclerotium), 附子 (Aconiti Lateralis Radix Preparata)
3	當歸 (Angelicae Gigantis Radix), 甘草 (Glycyrrhizae Radix et Rhizoma), 牡丹皮 (Moutan Radicis Cortex), 薏苡仁 (Coicis Semen), 桔梗 (Platycodonis Radix), 麻黃 (Ephedrae Herba), 肉桂 (Cinnamomi Cortex), 牛膝 (Achyranthis Radix)
2	黃芪 (Astragali Radix), 大棗 (Zizyphi Fructus), 人蔘 (Ginseng Radix), 香附子 (Cyperis Rhizoma), 萊菔子 (Raphani Semen), 五味子 (Schisandra chinensis Baillon), 麥門冬 (Liriope platyphylla), 車前子 (Plantaginis Semen), 桂枝 (Cinnamomi Ramulus), 川芎 (Cnidii Rhizoma), 芍藥 (Paeoniae Radix)
1	龍眼肉 (Longan Arillus), 山棗仁 (炒)(Zizyphi Semen (parched)), 白朮 (Atractylodis Rhizoma Alba), 茯神 (Poria Sclertum Cum Pini Radix), 生薑 (Zingiberis Rhizoma Recens), 木香 (Aucklandiae Radix), 遠志 (Polygalae Radix), 山查 (炒)(Crataegi Fructus (parched)), 神麩 (炒)(Massa Medicata Fermentat (parched)), 麥芽 (炒)(Hordei Fructus Germinatus (parched)), 梔子 (Gardeniae Fructus), 瓦松 (Orostachys Herba), 山豆根 (Sophorae Tonkinensis Radix), 山慈姑 (Cremastreae Tuber), 青皮 (Citri Unshius Pericarpium Immaturus), 三稜 (Sparganii Rhizoma), 莪朮 (Zedoariae Rhizoma), 青蒿 (Artemisiae Annuae Herba), 茴香 (Foeniculi Fructus), 玄胡索 (Corydalis Tuber), 砂仁 (Amomi Fructus), 漆皮 (Allergen-removed Rhus Verniciflua Stokes), 乾栗 (Castaneaee Semen), 石菖蒲 (Acorus gramineus Solander), 桑黃蘑菇 (Phellinus linteus), 黃芩 (Scutellariae Radix), 桑白皮 (Mori Radicis Cortex), 杏仁 (Armeniacaee Semen), 車前子皮 (Plantaginis Testa), 蒼朮 (Atractylodis Rhizoma), 白芷 (Angelicae Dahuricae Radix), 枳實 (Ponciri Fructus Immaturus), 厚朴 (Magnoliae Cortex), 陳皮 (Citri Unshius Pericarpium), 半夏 (Pinelliae Rhizoma), 乾薑 (Zingiberis Rhizoma), 丹蔘 (Salviae Miltiorrhizae Radix), 桃仁 (Persicaee Semen), 紅花 (Carthami Flos), 谿血藤 (Spatholobi Caulis), 淫羊藿 (Epimedium Koreanum), 葛根 (Puerariae Radi), 金毛狗脊 (Cibotii Rhizoma), 鈞鈞藤 (Uncariae Ramuluset Uncus), 木瓜 (Chaenomelis Fructus), 牡蠣粉 (Ostreae Testa), 地龍(Lumbricus)

(3) 뜸 중재
임상 논문 18편 중, 뜸 치료를 치료 중재로 사용한 논문은 9가지이며 사용된 혈위는 다빈도 순으로

로 CV12(中脘) 5회, K11(湧泉) 4회, CV4(關元) 3회 순으로 사용되었으며 자세한 내용은 Table 7에 정리하였다(Table 7).

Table 7. List of Moxibustion Points in Clinical Treatments

Frequency	Acupoint
5	CV12 (中脘)
4	KI1 (湧泉)
3	CV4 (關元)
2	LR3 (太衝), TE4 (陽池), TE5 (外關), GB41 (足臨泣)
1	LI4 (合谷), LI11 (曲池), ST36 (足三里), PC8 (勞宮), Hand and Foot pain point, Both limb's MP joint, DIP joint

MP : Metacarpophalangeal, DIP : Distal Interphalangeal

(4) 기타 중재

Park(2014)의 연구²⁵에서는 봉독 크림이 단독 중재로 사용되었으며, 1일 1-2회씩 손과 발에 사용하도록 하였다. 파라핀욕, TENS, 자전거 운동 등의 물리치료는 총 5편의 연구^{11,15,16,21,22}에서 시행되었다. 부항 치료가 시행된 연구는 총 4편으로 그 중 3편^{11,19,22}에서는 건부항, 1편²³에서는 습부항이 시행되었으며 자세한 내용은 Table 5에 정리하였다(Table 5).

4) 치료 결과

(1) CIPN의 증상 평가

18편 모두, 수치평가척도(Numerical Rating Scale, NRS), 시각통증점수(Visual analogue scale score, VAS score), Global Assessment(G/A), Neuropathy Pain Scale(NPS), 치료 반응 백분율(Treatment Response Percentage, %), sensory score의 평가 척도를 활용해 CIPN의 증상에 대한 주관적인 호전 정도를 평가하였으며 모든 연구에서 평가 지표 상 치료 후 주관적으로 CIPN 증상이 호전되었음이 보고되었다.

객관적으로 증상을 평가하는 척도인 Common Toxicity Criteria for Adverse Event(CTCAE), National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria(NCIC-CTC) v4.0, Patient Neurotoxicity Questionnaire for taxanes(PNQ), M.D 앤더슨증상조사지(Medicinae Doctor Anderson Symptom Inventory, MDASI), modified Total Symptom Score(TSS), Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool

(CIPNAT)를 활용한 연구는 10편으로, 모든 연구에서 평가 지표 상 증상의 경험 시간, 중등도 등이 감소하여 객관적인 호전이 있음이 보고되었다. Kim(2023)의 연구¹⁵에서는 CTCAE가 객관적인 증상의 평가가 아닌 한방 통합 치료로 나타나는 부작용을 평가하기 위한 척도로 사용되었으며, 한방 통합 치료로 인한 부작용은 발생하지 않았다고 보고하였다.

(2) 삶의 질 평가

삶의 질 평가 척도인 Quality of life questionnaire chemotherapy-induced peripheral neuropathy(QLQ-CIPN20), Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity(FACT/GOG-Ntx), Quality of Life Questionnaire-Core 30(QLQ-C30), Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) Performance Status Scale, Functional Assessment of Cancer Therapy-General(FACT-G)를 활용한 연구는 9편으로 모든 연구에서 평가 지표 상 삶의 질 향상이 보고되었다. 그 중, QLQ-CIPN20을 평가지표로 활용한 연구 1편과 FACT/GOG-Ntx를 평가지표로 활용한 연구 2편에서는 각 영역의 점수가 아닌, 총합만 제시되어 각 영역의 호전도를 파악할 수 없었다.

(3) 기타(부작용, 근력 등) 평가

환자의 근력을 평가하기 위해 도수근력검사(manual muscle test, MMT)를 사용한 Shin(2021)의 연구²¹에서는 치료 후 근력의 호전이 보고되었

다. 백 우울 척도(Beck Depression Inventory, BDI)를 평가 척도로 사용한 An(2020)의 연구¹¹에서는 CIPN으로 인해 심한 우울 상태를 보였던 환자가 치료 후 가벼운 우울 상태를 보였다고 보고되었다(Table 5).

3. 실험 연구

1) 실험 동물 및 CIPN 유발 방법

실험 연구는 모두 rat 또는 mouse를 실험체로 사용하였으며, 3-12마리씩 2-8군으로 나누어 실험을 진행하였다. 총 8편 중 4편에서 CIPN 유발을 위해 platinum계 항암제인 oxaliplatin을 사용하였으며, 3편에서 taxane 계열(taxol, paclitaxel), 1편에서 vinca alkaloid계 항암제인 vincristine이 사용되었다(Table 3).

2) 한의학적 중재

(1) 침 치료(침, 약침, 전기침, 경혈 지압 포함) 중재

8편 중 침치료를 중재로 이용한 논문은 5편이었으며, 그 중 약침 치료를 중재로 사용한 논문이 3편, 전기침 치료를 중재로 사용한 논문이 2편이다.

① 약침 치료

모두 봉독을 사용하였으며, ST36(足三里)을 혈위로 선택하였으며, 1편의 논문³⁶에서는 ST36(足三里)와 함께 GV3(腰陽關), LI11(曲池)에 취혈하였다. 1편의 논문³⁴에서 1.0 mg/kg 봉독을 피하로 주입하였으며, 2편의 논문^{31,36}에서는 0.25, 1.0 그리고 2.5 mg/kg로 주입 양을 달리하였다.

② 전기침 치료

2편 모두 ST36(足三里)을 혈위로 선택하였으며, 20분 동안 유침하였다. Moon(2013)의 연구³⁵에서는 2 Hz, 100 Hz 2가지 빈도 및 0.2-0.3 mA로 중재가 시행되었으며, Kim(2018)의 연구³²에서는 2 Hz로 중재가 시행되었다(Table 3).

(2) 한약 중재

한약을 치료 중재로 사용한 논문은 2편, 단일 한약재를 치료 중재로 사용한 논문은 1편이었다. 한

약의 경우, 보기제통탕(補氣制痛湯)과 보기제통탕(補氣制痛湯)의 감미방(減味方)인 이등제통탕(二藤除痛湯)이 1번씩 사용되었으며 모두 400mg/kg의 농도로 실험체에게 구강 투여되었다. 단일 한약재를 치료 중재로 사용한 논문의 경우, 육계(肉桂)(Cinnamomi Cortex, WECC)이 사용되었으며 100, 200, 400 mg/kg의 농도로 실험체에게 구강 투여되었다. 8편 모두 질병이 없는 생쥐에게 임의로 독성 물질을 투여하여 CIPN을 유발한 것이므로 변증을 구분하는 것이 적절하지 않으나, 중재 방법으로 한약이 사용된 2편의 연구^{29,30}를 살펴보면 보익(補益) 등의 작용을 하는 허증(虛證) 위주의 처방이 사용되었다(Table 3).

3) 실험 결과

8편 모두 무처치 정상군, CIPN 유발군, 한의학적 중재군을 포함하는 3군 이상으로 나누어 실험을 진행하였다. CIPN 유발 후 한의학적 중재와 함께 morphine, gabapentin 등 양약 처치가 시행된 병행 중재군, 양약 처치만 시행된 양성대조군까지 포함하는 연구가 2편^{31,32}, 투여 용량에 따라 세분한 연구가 3편^{31,33,36}, 혈위 혹은 자극 강도 및 빈도에 따라 세분한 연구가 3편^{32,35,36}, in vitro 연구까지 포함된 연구가 2편^{29,30}, 구성 성분에 따라 세분한 연구가 2편^{33,34} 확인되었다.

(1) 냉각 이질통 및 기계적 이질통에 대한 행동기능검사

평가지표로는 냉각 이질통(cold allodynia) 및 기계적 이질통(mechanical allodynia)에 대한 행동기능검사(behavioral test)가 가장 많이 사용되었다.

냉이질통을 유발해 tail immersion test를 시행한 3편의 연구^{33,35,36}에서, 감소된 tail withdrawal latency (s)가 한의학적 중재군에서 증가해 냉이질통이 감소하는 것을 확인하였으며, Lee(2017)의 연구³³에서는 농도의존적으로 감소하였다. Lim(2013)의 연구³⁶에서는 GV3(腰陽關)에서 가장 효과가 높았으며, 비교적 낮은 농도(1.0, 0.25 mg/kg)의 봉독이 더 효

과가 있었다. Moon(2013)의 연구³⁵에서는 저빈도(2 Hz) 자극이 더 효과적이었다. Acetone drop test를 시행한 3편의 연구^{31,32,34}에서, 증가된 licking and shaking frequency가 한의학적 중재군에서 감소하였으며, Kim(2016)의 연구³¹에서는 농도의존적으로 감소하였다.

Von Frey filament assay를 통해 기계적 이질통을 평가한 4편의 연구 중 3편^{31,32,34}에서, 증가된 percentage of withdrawal response가 한의학적 중재군에서 감소하였으며, 그 중 Kim(2016)³¹의 연구에서는 농도의존적으로 감소하였다. 기계적 이질통을 평가한 나머지 1편의 연구³³에서도 감소된 50% threshold value가 한의학적 중재군에서 증가해 효과가 있음을 확인할 수 있었다. Kim(2018)의 연구³²에서는 일반 침군보다 전침군이 기계적 이질통 및 냉이질통에 더 효과적임이 보고되었다.

① 구성 성분에 따라 세분한 연구

한약재 및 봉독의 구성성분에 따라 세분한 연구 2편을 살펴보면, Li(2021)의 연구³⁴에서는 봉독의 구성성분인 melittin(0.5 mg/kg), bvPLA2(0.12 mg/kg)을 투여한 군보다 봉독(1 mg/kg)이 효과적임을 보고하였다. Lee(2017)의 연구³³에서는 실험군인 육계(肉桂)(Cinnamomi Cortex)의 구성성분인 coumarin(10 mg/kg)이 냉이질통, 기계적이질통을 감소시키는 것으로 나타났다.

② 양약 처치를 병행한 연구

한의학적 중재와 morphine, gabapentin 등의 양약을 병행한 2편의 연구^{31,32}에서는 병행 투여군이 한의학적 치료/양약 단독 중재군보다 더 효과 있었으며, 한의학적 치료/양약 단독 중재군에서 발생 하였던 부작용(swelling³¹, motor dysfunction³²)이 발생하지 않았다고 보고하였다.

봉독을 중재군으로 설정한 3편의 연구 중, 2편^{34,36}에서는 봉독의 진통 효과가 부분적으로 noradrenergic system에 의해서 매개된다고 보고하였으며 1편³¹에서는 serotonergic system에 의해 매개된다고 보고하였다. 전기침을 중재군으로 설정한 2편의 연구^{32,35}

에서는 진통효과가 endogenous opioid system에 의해서 매개된다고 보고하였다.

(2) 면역형광염색법

면역형광염색법을 통한 신경돌기의 길이, 슈반 세포의 수, 축삭 연결성 및 caspase 3, p-Erk1/2 등의 지표 단백질을 평가 지표로 활용한 연구는 2편^{29,30}으로 in vitro 연구의 한약 투여군에서는 감각신경의 신경돌기에 인접해 분포한 슈반세포의 핵, 감소된 신경돌기 길이의 증가, 분열하고 있는 슈반세포, 감소된 caspase3 단백질 신호가 관찰되었다^{29,30}. 또한, 감소된 슈반세포의 수의 증가와 p-Erk1/2 단백질이 관찰되었다³⁰. In vivo 연구의 한약 투여군에서는 감소된 축삭 연결성의 증가, 와해된 세포 구조의 개선, 높은 수준의 tubulin, p-Erk1/2, p-vimentin, Cdc2, 감소된 caspase 3가 관찰되었다^{29,30}. 또한, western blot 분석을 통해 p-Erk1/2^{29,30}, Cdc2, p-vimentin의 발현, caspase 3의 감소²⁹가 확인되었다. 2편의 연구 결과, 재생 유도성 단백질인 p-Erk1/2, p-vimentin, Cdc2의 발현, apoptosis 후 활성화되는 caspase 3의 감소, 세포 골격을 구성하는 단백질인 tubulin이 관찰되어 신경세포 재생 및 성장을 촉진해 CIPN에 유의한 효과가 있던 것으로 확인되었다.

(3) 기타(면역조직화학염색, 효소면역분석법 등)

면역조직화학염색을 통한 척추 신경교세포의 활성화(spinal glial activation), 그리고 효소면역분석법을 통한 전염증성 사이토카인 농도를 분석한 1편의 연구³³에서는 증가했던 spinal astrocytes와 spinal microglia의 수와 전염증성 사이토카인인 IL-1 β , TNF- α 의 농도가 단일 한약재 투여 후 감소한 것을 바탕으로, 육계(肉桂)(Cinnamomi Cortex)가 spinal astrocytes와 spinal microglia 활성을 억제시켜 염증유발 사이토카인 분비 감소를 유발해 CIPN에 대한 진통효과 및 항염증효과가 있다고 보고하였다.

Extracellular single-unit recording을 이용한 연구 1편³⁴에서는 WDR 뉴런의 과흥분이 BV군에서 억제되어 진통효과가 있는 것으로 확인되었다(Table 3).

IV. 고찰

항암화학요법 유발 말초신경병증은 항암화학요법을 시행하는 암 환자의 19-85%가 겪는 신경 손상 병증으로, 손발 저림, 감각 이상, 통증, 냉감 등의 증상을 호소한다³. 그 중 말초신경병증을 주로 유발하는 항암제로는 백금화합물계인 Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin, 미세소관 저해제인 Paclitaxel, Docetaxel, Ixabepilone, Vincristine, 프로테아좀 억제제인 Bortezomib 및 Thalidomide 등이 있다³⁷.

양방에서는 CIPN의 예방 및 치료를 위해 Gabapentin, Pregabalin, Duloxetine, Calcium 및 Magnesium, Vitamin E, Glutathione, Amifostine, Amitriptyline 등이 임상적으로 사용되고 있으나 아직 효과가 명확하게 밝혀지지 않았으며, 2020년 ASCO 가이드라인에서도 Duloxetine이 유일하게 통증성 CIPN에 근거가 있는 약물이지만, 임상적 효과의 크기에 대해서는 제한적인 면이 있다고 보고되었다⁶.

이에 CIPN의 치료에 대한 보완대체요법으로서 한의학적 치료가 더욱 주목을 받고 있어 본 연구에서는 CIPN에 대한 한의학적 치료 정립 및 연구 방향에 대해 고찰하기 위해 국내 한의학 연구 26편을 대상으로 분석하였다.

선정된 26편의 연구는 모두 2000년 이후에 발행되었으며, 2021년 발행된 논문이 5편으로 가장 많았으며, 2020년 이후로 11편의 연구가 출판되어 최근 관련 국내 연구가 증가하고 있는 것으로 보인다. 사람을 대상으로 한 RCT 연구는 1편으로, 연구의 증가 추세가 지속된다면 추후 사람을 대상으로 한 RCT 연구가 많이 행해질 것으로 여겨지며 국내 RCT연구를 대상으로 한 Meta-analysis, Systemic Review의 출판을 통해 연구의 양적, 질적 개선은 도모할 필요가 있다고 사료된다.

임상 연구 대상자 81명 중 50대가 가장 많았으며, 성별은 여성이 대부분을 차지하였다. 구체적인 나이를 언급하지 않은 무작위 대조 연구 1편을 제

외하였을 때, 연구 대상자의 최소 나이는 46세, 최대 나이는 75세로 모두 중장년층임을 알 수 있었다.

대상자 81명 중 유방암 환자 58명을 대상으로 한 1편의 RCT 연구로 인해 유방암 환자의 수가 가장 많았으며, 증례보고 논문에 포함된 대상자 23명이 진단받은 암은 12종으로 다양하게 나타났다.

임상 연구에서 사용된 항암화학요법으로는 CIPN을 흔히 유발한다고 알려져 있는³ taxane계(paclitaxel, docetaxel)와 platinum계(cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, neoplatin) 항암제가 많이 사용되었다. 실험 연구에서 CIPN 유발을 위해 사용된 항암화학요법으로는 platinum계 항암제인 oxaliplatin이 가장 많이 사용되었다.

임상 연구 18편 중 치료 기간이 나와있지 않은 연구 1편을 제외하면 17편의 증례보고 연구 중 30일 이내의 단기 치료가 이루어진 연구는 8편이며, 3개월 이상의 장기 치료가 이루어진 연구는 5편으로 CIPN 환자에게 한방치료를 적용할 때 유의미한 증상 개선을 위해 장기 치료가 요구되는 경우가 있으므로 치료 시 환자에게 장기간의 치료가 필요할 수 있음을 설명해주어야 할 필요성이 있다고 사료된다.

CIPN은 한의학적으로 비증(痺證), 마목(麻木) 등으로 보는 경우가 많다. 비증은 풍한습열사(風寒濕熱邪)가 신체 관절을 침범하여 동통, 마목 등 활동 장애를 점진적 또는 반복적으로 일으키는 특징이 있으며, 각종 근골격계 염증 및 통증 질환을 통칭한다. 기혈조폐불통(氣血阻閉不通)이 주된 병기로, 풍한습비(風寒濕痺) 등의 실비(實痺)와 기혈허비(氣血虛痺), 음허비(陰虛痺), 양허비(陽虛痺) 등의 허비(虛痺)로 나뉜다³⁸⁻⁴⁰. 마목은 피부(肌膚) 감각이 저하 또는 소실되는 것으로 위기불행(衛氣不行)으로 나타나며 기허(氣虛), 혈허(血虛), 풍한습(風寒濕), 담음(痰飲), 어혈(瘀血) 등으로 발생한다⁴⁰. 본 연구에서 변증을 명확히 언급한 7편의 논문 중 실비(實痺)(한비(寒痺), 한습비(寒濕痺))가 3편에서 나타났으며, 신양허(腎陽虛)가 2편, 심비

양허(心脾兩虛), 비기허(脾氣虛)가 각 1편으로 비교적 다양한 변증을 대상으로 하였음을 알 수 있었다.

본 연구에 포함된 임상 연구에서 CIPN의 변증을 제시한 경우, 각 연구마다 변증을 선정하는 기준이 제각기 달랐으며, 사상체질변증으로 진단하여 치료한 연구도 있었다. 이에 앞으로의 연구에서는 신뢰도 및 타당도가 입증된 변증설문지나 표준화된 지침서에 따른 연구자 간 합의를 통해 CIPN 변증에 대한 가이드라인과 근거를 제시할 필요가 있을 것이다. 박 등의 연구^{38,41}에서 CIPN 변증평가 도구가 개발되었으며, 이에 대한 신뢰도 및 타당도 평가가 이루어졌으나, 충분한 타당도를 얻지 못하였고 피험자 수가 66명으로 적어, 충분한 논의가 필요하므로 신뢰도 및 타당도가 입증된 변증설문지 개발을 위해 더 큰 규모의 임상시험이 필요할 것으로 사료된다.

침 치료 중재에 가장 다용되었던 혈위인 ST36(足三里)는 통경활락(通經活絡)의 작용⁴²이 있으며, 신경병증성 통증에 대한 진통효과가 보고된 바 있다⁴³. LI4(合谷)은 수양명대장경의 혈로 인체의 순환을 조절하는 사관혈(四關穴) 중 하나이다. EX-UE9(八邪), EX-LE10(八風)은 비증의 상용혈이자 경외기혈로 거풍통락(祛風通絡)하는 작용⁴²이 있으며 수지동통구련(手指疼痛拘攣)에 EX-UE9(八邪), 족저동통(足底疼痛)에 EX-LE10(八風)을 쓴다고 알려져 있다⁴⁰. LI4(合谷)과 LR3(太衝)는 사지마목(四肢麻木)에 사용되는 혈자리이며⁴⁰, TE5(外關)은 전신의 기를 주관하는 수소양삼초경의 혈자리이며 통경락기체(通經絡氣滯)의 작용이 있다⁴². 5회 이상 빈용된 혈자리를 보면 대부분 사지 말단에 있는 경혈을 취하였음을 알 수 있다. 네트워크 분석에 기반한 항암화학요법 유발 말초신경병증의 최적 경혈 조합⁴⁴도 ST36(足三里), LI4(合谷), EX-LE10(八風), TE5(外關) 등으로 본 연구에서 다용된 혈위와 유사하였다. 또한, 국외에서 발표된 CIPN의 침 치료에 대한 SR 연구⁴⁵도 침치료가 안전하고 효과적이

며 통증을 감소시키고, 신경전도속도의 회복에 좋은 효과를 보이며, ST36(足三里), LI4(合谷), EX-UE9(八邪), EX-LE10(八風), LI11(曲池)이 가장 다용되었다고 보고하였는데, 이는 본 연구에서 다용된 혈위와 유사하였다. 침 치료가 통증 관련 이온 채널의 활성화를 줄여 통증 역치를 증가시키거나⁴⁶, 신경교세포 억제를 통해 염증성 사이토카인 등의 방출을 감소시켜 신경원 흥분성과 염증반응을 줄이거나⁴⁷, 5-hydroxytryptamine 및 norepinephrine를 증가시켜 descending pain control system를 활성화해 신경병증성 통증에 작용한다고^{48,49} 보고된 바 있지만, 아직 기전이 명확하게 밝혀지지는 않았다.

실험 논문 중 약침을 사용한 논문 3편 모두 봉독 약침을 사용하였는데, 봉독은 거풍습(祛風濕), 통경활락(通經活絡), 청열량혈(淸熱涼血), 진통(鎮痛), 항염(抗癰) 등의 작용⁵⁰을 하며, serotonergic system의 활성화를 통해 CIPN에 대한 진통 효과를 나타낸다고 보고된 바 있다⁵¹. 활혈 약침은 육계를 원료로 한 약침으로, 육계는 온리약(溫裏藥)으로 산한 온비지통(散寒溫脾止痛)의 효능이 있어 통증을 경감시키기 위해 사용되었을 것으로 사료되며, 건칠 약침은 건칠로 만들어진 약침으로, 혈분(血分)에 작용하며 파혈(破血)의 작용이 있어⁵² 기혈조폐불통(氣血阻閉不通)으로 나타나는 CIPN에 사용되었을 것으로 사료된다.

18편의 임상 논문 중 한약을 중재로 사용한 논문은 8편으로 모두 증례보고 논문이었다. 그 중, 3편의 연구에서 처방된 우차신기환(牛車腎氣丸)은 온신보양(溫腎補陽)의 기본방인 팔미지황환에 우슬(牛膝), 차전자(車前子)가 추가된 처방으로 숙지황(熟地黃), 산약(山藥), 차전자(車前子), 백복령(白茯苓), 목단피(牡丹皮), 부자포(附子炮), 육계(肉桂)로 구성되어 있다. 무감각, 진동감, 냉감, 당뇨병성 신경병증과 관련된 사지 통증 증상에 많이 사용되어 왔으며, 최근 연구에서 oxaliplatin으로 유발된 말초신경독성에 대한 억제 효과가 보고되기도 하였다⁵³.

실험 논문 중 한약을 중재로 사용한 논문은 2편으로 보기제통탕(補氣制痛湯)과 이등제통탕(二藤除痛湯)이 사용되었다. 보기제통탕(補氣制痛湯)은 활혈거어약(活血祛瘀藥)과 보익약(補益藥)으로 구성되어 있으며, 익기양음(益氣養陰), 활혈거어(活血祛瘀)의 효능이 있어 사용된 것으로 보인다. 이등제통탕(二藤除痛湯)은 보기제통탕(補氣制痛湯)에서 숙지황(熟地黃), 음양곽(淫羊藿), 지룡(地龍), 구척(狗脊), 모과(木瓜), 모려분(牡蠣粉) 등을 제외하고 서근활락(舒筋活絡) 작용이 있는 조구등(釣鉤藤), 계혈등(鷄血藤)에 초점을 맞춘 처방이다. 따라서, 평간서근(平肝舒筋), 익기양음(益氣養陰), 보혈(補血), 활혈통락(活血通絡)의 효능으로 기혈조폐불통(氣血阻閉不通)으로 나타나는 비증(痺證)에 효과가 있어 CIPN의 증상인 감각이상, 감각불쾌, 저림 등 치료를 위해 사용된 것으로 사료된다.

한약재의 경우 임상 연구에서 숙지황(熟地黃) (Rehmanniae Radix Preparata)이 6회로 가장 많이 사용되었는데, 숙지황은 자음보혈(滋陰補血), 익정진수(益精填髓)하는 효능이 있으며 보혈약(補血藥)에 속한다. 숙지황 추출물이 cisplatin에 의한 세포독성을 유의하게 억제하는 효과를 보였다고 보고되었으며⁵⁴, 또 다른 연구에서도 cisplatin에 의해 유도된 apoptosis를 숙지황 추출물이 억제하였다고 보고되어⁵⁵ 숙지황의 신경보호 효과가 있음을 시사하였다. 국외에서 발표된 CIPN의 한약 치료에 대한 SR 연구⁵⁶에 따르면, 계지(桂枝)가 가장 많이 사용된 한약재였으며 황기(黃芪), 홍화(紅花)가 그 뒤를 이어 본 연구에서 빈용된 한약재와 상이하였다. 계지(桂枝)는 혈액 흐름을 가속화하며, 혈소판 응집 및 혈전증을 억제해 항암 활성과 혈관 보호를 촉진하는 효과⁵⁷가 있어 CIPN에 활용된 것으로 사료된다.

CIPN의 논문에서 사용된 평가 지표로는 크게 증상에 대한 평가와 삶의 질에 대한 평가로 나눌 수 있으며, 증상에 대한 평가 지표는 주관적인 지표와 객관적인 지표로 나눌 수 있다. 포함된 18개의

임상 논문 모두에서 NRS, VAS, G/A 등의 주관적인 평가지표를 사용하였으나, 객관적으로 증상을 파악할 수 있는 평가 지표인 CTCAE, NCIC-CTC, PNQ, MDASI, TSS, CIPNAT 등을 사용한 연구는 10편으로 적었다. 주관적인 평가 지표는 환자의 성향에 따라 다르게 측정될 수 있기에 앞으로의 연구에서는 연구 결과의 신뢰도와 정확도를 높이기 위해 통계적 유의성을 확보하거나 추가적으로 CTCAE, PNQ 등의 객관적인 평가 지표를 보다 더 많이 사용해야 할 것으로 사료된다. 삶의 질에 대한 평가를 시행한 연구는 9편으로 전체 논문 중 절반에 해당되었으나, CIPN의 경우, 증상이 심하면 삶의 질 저하를 유발할 수 있으므로 삶의 질에 대한 평가 역시 앞으로 더 많이 이루어져야 할 것으로 사료된다. 또한, 총점만으로 증상 및 삶의 질을 비교한 경우, 각 항목의 호전 정도를 확인할 수 없으므로 이에 대한 개선이 필요할 것으로 사료된다.

임상 연구 중 한의학적 치료에 대한 부작용을 평가한 연구는 6편^{12,15,21,25-27}이었으며, Song(2017)의 연구²⁶에서 희미한 명, 통증, 출혈, 일시적으로 약간의 오한 및 인후통이 나타났으나 심각한 부작용은 나타나지 않았다고 보고하였으며, 5편의 연구들에서는 치료 후 부작용이 나타나지 않았다. 나머지 연구들에서는 관련 내용이 없어 치료의 안정성에 대한 평가를 할 수 없었으므로 치료에 대한 부작용 평가가 향후 이루어질 연구에서는 필요할 것으로 사료된다. 또한 추적조사가 시행된 연구는 없으므로 향후 임상 연구 시 추적 관찰 단계가 포함되어야 할 것이다.

8편의 실험 연구 결과, 한의학적 치료가 냉각 이질통 및 기계적 이질통을 개선시킨다는 것이 행동 기능검사상 확인되었으며, 조직학적 검사를 통해 신경 재생 및 성장의 효과, 진통 효과, 항염증 효과 등이 확인되었다. 본 연구에 포함된 비교 대조군 연구 중 Kim(2021)의 연구²⁸를 제외하면 모두 동물을 대상으로 한 연구이므로 사람을 대상으로 한 비교 대조군 연구가 진행되어야 할 것이다.

본 논문은 국내 한의학 논문 중 CIPN에 대한 임상 연구 및 실험 연구를 분석하고 정리하였다. 이 연구를 통해 CIPN에 대한 한의학적 치료가 효과가 있다는 것을 확인하였으며 국내 연구의 경향성을 파악한 것에 의의가 있으며 향후 임상 및 연구의 기초자료로 기여할 수 있을 것으로 사료된다. 본 연구에 포함된 18편의 임상연구 중 17편이 증례 보고 논문이고, 1편만이 RCT 논문이었으며 1편의 RCT 논문에서 사용된 치료 중재가 한약 치료나 침 치료가 아닌 자가 경혈 지압이었으므로 한약 치료나 침 치료를 치료 중재로 사용한 RCT 연구가 추후에 진행되어야 할 필요성이 있으며, 일관된 평가 도구나 신경전도검사와 같은 객관적인 평가 도구를 이용하여 장기간의 항암치료기간 동안 지속적으로 추적관찰을 하는 방향으로 설계되어야 할 것이다. 본 연구는 데이터의 규모 및 질의 측면에서 매우 부족하므로 추후 신뢰도를 높이기 위해 RCT 연구들을 대상으로 한 문헌고찰 및 메타 분석과 같은 대규모의 다양한 연구가 진행된다면 보다 유의미한 치료 데이터가 확립될 것이다.

V. 결 론

본 연구는 OASIS, RISS, Science ON, KCI를 통하여 CIPN의 한의학적 치료에 대한 국내 연구 동향을 조사하였다. 그 결과 26편의 논문이 연구 대상으로 선정되었으며, 분석 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 선정된 26편의 논문은 증례 시리즈를 포함한 증례 보고 논문이 17편, 무작위 대조 연구가 1편, 실험 논문이 8편이었으며, 연도별로 분류한 결과 2020년 이후에 시행된 연구가 11편으로 최근 관련 연구가 상당히 증가하였음을 알 수 있었다.
2. 임상연구 논문의 대상은 50대가 37%로 가장 많았으며, 여성의 비율이 93.4%로 대부분을 차지하였고, 유방암 환자가 가장 많았으며, 치료 기

간은 가장 짧게는 6일에서 가장 길게는 8개월로 확인되었다. 실험 연구는 실험대상으로 모두 쥐를 취급하였으며, CIPN 유발을 위해 사용한 항암제로는 oxaliplatin이 가장 많았다.

3. 임상연구에서 CIPN에 대한 변증은 實痺(痺證, 寒痺, 寒濕痺)가 3회로 가장 많았으며, 실험 연구에서는 변증이 언급되지 않았다.
4. 연구에 사용된 한의학적 개입은 침, 전기침, 약침, 한약, 뜸 등이 사용되었다.
 - 1) 침 치료 시에 가장 다빈도로 사용된 혈위는 ST36(足三里)이며, 전기침은 ST36(足三里), EX-UE9(八邪), EX-LE10(八風)이다. 약침은 소염약침, 건칠(乾漆)약침, 활혈(活血)약침, 봉독 약침이 각 1편씩 사용되었다.
 - 2) 한약 처방 중 가장 많이 사용된 처방은 우차신기환(牛車腎氣丸)으로 3편의 연구에서 처방되었다. 나머지 처방은 각 1편씩 사용되었다.
 - 3) 뜸요법은 CV12(中脘), KI1(湧泉), CV4(關元) 등 복부 및 사지 말단의 혈위에 대부분 시행되었다.
5. 임상연구 18편에서 모두 CIPN에 대한 한방 치료에 호전반응을 보고하였다. 실험연구 8편에서는 평가 지표가 모두 유의하게 호전되었다. CIPN에 한방 치료가 효과가 있음을 시사한다.

참고문헌

1. 국가암정보센터. 1999-2011 암발생자수 [accessed April 2024]. Available from: <https://www.cancer.go.kr/lay1/S1T639C640/contents.do>.
2. Yarbro CH, Wujcik D, Gobel BH. Cancer nursing : principles and practice. USA: Jones & Bartlett Publishers; 2010, p. 1063.
3. Zajczkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *International journal of molecular sciences* 2019;

- 20(6):1451.
4. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2008;13(1):27-46.
 5. Tofthagen C, Visovsky C, Beckstead J, Loy I, Eckelman E. Results of a strength and balance training pilot study for colorectal cancer survivors with peripheral neuropathy caused by oxaliplatin. *Rehabilitation Oncology* 2014;32(4):38-44.
 6. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3325-48.
 7. Woo IS. Recent updates on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *The Korean Journal of Medicine* 2015;88(1):35-7.
 8. Kim EH, Yoon JH, Lee JY, Yoon SW. The Therapeutic Efficacy of Herbal Medicine for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J of Kor Traditional Oncology* 2020;25(2):23-36.
 9. Noh H, Yoon SW, Park B. A systematic review of herbal medicine for chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2018;2018:6194184.
 10. Kim EH, Yoon JH, Lee JY, Yoon SW. The Therapeutic Efficacy of Acupuncture for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kor Traditional Oncology* 2020;41(3):350-61.
 11. An YM, Lee YN, Baek K, Jang WS. A Case Report of Chronic Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Treated by Korean Traditional Medicine. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2020;41(5):892-901.
 12. Cho JH, Kim JM, Kim JH, Oh YS, Kim CJ. A Case Report of Chemotherapy-induced Neuropathic Pain Treated with Oriental Medicine. *The Journal of Korean Oriental Medicine* 2010;31(6):58-63.
 13. Kim SY, Choi JY, Yun YJ, Park SH, Han CW. A Case Report of Long-term Acupuncture Treatment in Bortezomib Induced Peripheral Neuropathy. *Korean Journal of Acupuncture* 2015;32(4):208-12.
 14. Kim KH, Kim MH, Heo GY, Lee C, Cho IH, et al. A Case Report of Korean Medicine Treatment of a Lung Cancer Patient with Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2021;42(6):1341-8.
 15. Kim EJ, Bae HR, Lee NH. A Case Report on Improvement of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy and Pains Side Effects with Integrated Cancer Treatment in a Breast Cancer Patient. *J of Kor Traditional Oncology* 2023;28(1):11-24.
 16. Kim M, Lee SY, Ku KB, Nam IR, Kim MH, Kim SY. A Case Report of Peripheral Neuropathy after Induction Chemotherapy before Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in a Patient with Multiple Myeloma with Amyloidosis Treated with Complex Korean Medicine Treatment. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2023;44(5):1092-100.
 17. Lee JH, Park HL, Lee HY, Cho MK, Hong MN, Han CW, et al. Case Report of Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy Treated with Korean Medicine. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology* 2014;28(5):565-70.
 18. Park JH, Lee JS, Cho CK, Yoo HS. Electroacupuncture for the Treatment of the

- Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patient: A Case Report. *J of Kor Traditional Oncology* 2015;20(1):1-9.
19. Park SB, Yoon JH, Kim EH, Yoon SW. A Case Report of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Treated with Modified Guibi-tang. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2022; 43(3):451-9.
 20. Park JY, Kim YS, Hong JH, Rhee YJ, Seok EJ, Ahn L. Case Report: Korean Medicine Treatment for Diabetic Peripheral Neuropathy Concurrent with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2023;44(2):222-30.
 21. Shin H, Seo W, An SH, Won JH, Song BK. Case Report of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Treated with Korean Medicine. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2021; 42(2):104-13.
 22. Yeum JY, Kim SH, Oh SY, Park SJ. Korean Medicine Treatments with Joripewon-tang for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy of Ovarian Cancer : Case Report. *J of Kor Traditional Oncology* 2022;27(1):49-56.
 23. Yoo SY, Jeong JS, Park JW, Yoon SW. Traditional Korean Medical Treatment for Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy—a Case Report. *J of Kor Traditional Oncology* 2007;12(1):83-9.
 24. Yoon JH, Park SB, Lee JY, Kim EH, Yoon SW. A Case Report of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Treated with Warm Needling. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2021;42(2):114-21.
 25. Park B, Kim J, Cho C, Shin SH, Yoo H. Effect of Bee Venom Ointment Treatment for Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy : A Case Series. *Thesis: Oriental Medicine Research Institute of Daejeon University* 2014; 22(2):111-7.
 26. Song SY, Bae K, Shin KH, Yoo HS. A Case Series of Snake Venom Pharmacopuncture for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Retrospective Observational Study. *Journal of pharmacopuncture* 2017;20(4):280-6.
 27. Hong SH, Jung Y. Case reports: Effect of Korean Medicine Including Pharmacopuncture on Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy. *J of Kor Traditional Oncology* 2019;24(2):23-31.
 28. Kim SY. The Effect of Self-Acupressure on Peripheral Neuropathy, Disturbance in Daily Activity, and Quality of Life in Breast Cancer Patients undergoing Chemotherapy [master's thesis]. *Keimyung University* 2021.
 29. An SH. Effects of Bogijetong-tang treatment on animal model of peripheral neuropathy induced by Taxol and crush injury [doctor's thesis]. *Daejeon University* 2012.
 30. Jeong HY, Kim CJ, Cho CS. Effects of YideungJetong-Tang on Peripheral Neuropathy Induced by Taxol and Compression Injury in the Rat Sciatic Nerve. *J Korean Oriental Med* 2012;33(3):133-46.
 31. Kim W. A Combination effect of bee venom acupuncture and morphine on oxaliplatin-induced neuropathic pain in mice [doctor's thesis]. *Kyung Hee University* 2016.
 32. Kim MJ. Analgesic Effect of Gabapentin Combined with Electro-Acupuncture on Paclitaxel Induced Neuropathic Pain [doctor's thesis]. *Kyung Hee University* 2018.
 33. Lee JH. Cinnamomi cortex suppresses Oxaliplatin-induced neuropathic pain in rats via spinal glia modulation [master's thesis]. *Kyung Hee University* 2017.

34. Li D. The Analgesic Effect of Bee Venom Acupuncture and Its Central Noradrenergic Mechanisms on Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Rats [doctor's thesis]. *Kyung Hee University* 2021.
35. Moon HJ. Effects of electroacupuncture on cold allodynia in a rat model of oxaliplatin-induced neuropathic pain [doctor's thesis]. *Kyung Hee University* 2013.
36. Lim BS. Effect of Bee Venom Acupuncture on Oxaliplatin-induced Cold Allodynia in Rats [doctor's thesis]. *Kyung Hee University* 2013.
37. Balayssac D, Ferrier J, Descoeur J, Ling B, Pezet D, Eschalier A, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: from clinical relevance to preclinical evidence. *Expert opinion on drug safety* 2011;10(3):407-17.
38. Park Jh, Jung I, Lee S, Lee J, Bae K, Cho C, et al. Preliminary study to develop an instrument for pattern identification and evaluation for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *The Journal of Internal Korean Medicine* 2016;37(1):77-89.
39. Yang TH, Oh MS. The recent essay of Bijeung-Study of <Bijeungjujip (痺證專輯)> III. *Journal of Haehwa Medicine* 2000;9(1):513-45.
40. Association of Korean Medicine Professors for Cardiovascular and Neurological Medicine. Cardiovascular and Neurological Medicine in Korean Medicine I. Seoul: Wooripub; 2018, p. 289-308.
41. Park J, Jung I, Lee S, Lee S, Choi S, Yoo H. Reliability and Validity Analysis of an Instrument for Pattern Identification and Evaluation in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2016; 37(4):631-44.
42. Lim YK, Park HJ, Lee HS, Lee HJ, Lim SBN, Chae YB, et al. Details of Meridians & Acupoints. 6st rev. Daejeon: Jonglyeonamu; 2012, p. 213-30, 1168, 1186.
43. Xu Q, Liu T, Chen S, Gao Y, Wang J, Qiao L, et al. The Cumulative Analgesic Effect of Repeated Electroacupuncture Involves Synaptic Remodeling in the Hippocampal CA3 Region. *Neural Regener Res* 2012;7(18):1378-85.
44. Kim MW, Kim JI, Lee JH, Jo DC, Kang SB, Lee JW, et al. Optimal Combination of Acupoints Based on Network Analysis for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation* 2022;32(1):107-24.
45. Jin Y, Wang Y, Zhang J, Xiao X, Zhang Q. Efficacy and Safety of Acupuncture against Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020;2020: 8875433.
46. Fang J, Du J, Xiang X, Shao X, He X, Jiang Y, et al. SNI and CFA induce similar changes in TRPV1 and P2X3 expressions in the acute phase but not in the chronic phase of pain. *Exp Brain Res* 2021;239(3):983-95.
47. Lee JY, Choi DC, Oh TH, Yune TY. Analgesic effect of acupuncture is mediated via inhibition of JNK activation in astrocytes after spinal cord injury. *PLoS One* 2013;8(9):e73948.
48. Kim SK, Park JH, Bae SJ, Kim JH, Hwang BG, Min BI, et al. Effects of electroacupuncture on cold allodynia in a rat model of neuropathic pain: Mediation by spinal adrenergic and serotonergic receptors. *Exp Neurol* 2005;195(2): 430-6.
49. Murotani T, Ishizuka T, Nakazawa H, Wang X, Mori K, Sasaki K, et al. Possible involvement

- of histamine, dopamine, and noradrenalin in the periaqueductal gray in electroacupuncture pain relief. *Brain research* 2010;1306:62-8.
50. Gang HM, Kim GS, Kim DY, Ryu YJ, Park HS, Kwon KR. Two Cases of Benign Prostatic Hyperplasia with Bee Venom Pharmacopuncture Therapy. *Journal of Pharmacopuncture* 2008; 11(2):125-30.
51. Lee JH, Li DX, Yoon H, Go D, Quan FS, Min BI, et al. Serotonergic mechanism of the relieving effect of bee venom acupuncture on oxaliplatin-induced neuropathic cold allodynia in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2014;14:1-7.
52. Song MS, Kim YS, Im EM. The Study of Literature Review on *Lacus Sinicus Exsiccatus*. *The Journal of Korean Obstetrics and Gynecology* 2002;15(1):61-76.
53. Kono T, Mamiya N, Chisato N, Ebisawa Y, Yamazaki H, Watari J, et al. Efficacy of goshajinkigan for peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in patients with advanced or recurrent colorectal cancer. *Evidence-based complementary and alternative medicine* 2011;2011:418481.
54. Yu HH, Seo SJ, Kim YH, Park R, So HS, Jeon BH, et al. Protective Effect of *Rehmannia Radix Preparata* Extract on the Cisplatin-induced Cytotoxicity of HEI-OC1 Cells via Scavenging of Free Radicals. *Korean J Oriental Physiology & Pathology* 2005;19(5):1349-55.
55. Ju SM. Inhibitory effect of *Rehmanniae radix preparata* extract on cisplatin-induced apoptosis in rat mesangial cells [doctor's thesis]. *Wonkwang University* 2009.
56. Li Q, Cai F, Lu Y, Liu H, Wang X, Li F, et al. External Treatment With Chinese Herbal Medicine for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:764473.
57. Huang J, Wang S, Luo X, Xie Y, Shi X. Cinnamaldehyde Reduction of Platelet Aggregation and Thrombosis in Rodents. *Thrombosis research* 2007;119(3):337-42.