

Review Article

암 환자에 대한 봉독 약침요법의 임상문헌 고찰 및 연구동향 분석

김주희*

상지대학교 한의과대학 침구의학교실, 상지대학교 한의학연구소

A clinical literature review and research-trends analysis of bee venom pharmacopuncture for cancer patients

Joo-Hee Kim*

Department of Acupuncture and Moxibustion Medicine, College of Korean Medicine, Sangji University,
Research Institute of Korean Medicine, Sangji University

Objectives: This review aims to investigate clinical studies related to bee venom pharmacopuncture for cancer patients and to analyze the research trend for further study.

Methods: We searched for clinical studies using bee venom pharmacopuncture therapy on patients with cancer through the electronic databases including Pubmed, Cochrane library, OASIS, KISS, NDSL, and KMBASE. There was no restriction on language and publication date, and after selection/exclusion process, the study design, target disease, intervention details including acupoints, treatment frequency and period, outcomes, study results and adverse events were extracted.

Results: Thirteen clinical studies were finally selected. There were a randomized controlled trial RCT about the effect of sweet bee venom pharmacopuncture on cancer-related pain, and three case series about chemotherapy-induced peripheral neuropathy. In case reports, there were nine studies about oligodendroglioma, plexiform neurofibroma, breast cancer, prostate cancer, lung cancer, urachal adenocarcinoma, malignant melanoma, and atypical squamous cells of undetermined significance. The bee venom therapy affected the improvement of outcomes such as symptoms, quality of life, tumor response, and lab findings.

Conclusions: The present study found that bee venom therapy is applicable to the treatment of cancer patients, and showed some effect on various symptoms. However, due to insufficient number and quality of studies, well designed and high-quality clinical trials are necessary to confirm the effectiveness and safety of bee venom pharmacopuncture therapy in patients with cancer.

Key Words : Cancer, Neoplasm, Bee venom, Pharmacopuncture, Clinical research, Review

서론

한국인 암 발생률의 최근 4년간 전반적 감소 추세 및 현대 의학의 항암치료기술 발전과 이로 인한 생

존율의 증가에도 불구하고, 암은 여전히 2018년 국가 사망원인 통계에서도 부동의 1위를 차지하고 있는 질환으로, 2017년까지 암유병자는 총 180만명이 상으로, 전체인구대비 3.6%에 해당하며 꾸준히 증가

• Received : 6 August 2020 • Revised : 13 August 2020 • Accepted : 14 August 2020

• Correspondence to : Joo-Hee Kim

Department of Acupuncture and Moxibustion Medicine, College of Korean Medicine, Sangji University

83, Sangjidae-gil, Wonju-si, Gangwon-do, 26339, Republic of Korea

Tel : +82-33-742-9268, Fax : +82-33-732-2124, Email : jhkim712@sangji.ac.kr

추세에 있다¹⁾. 암 환자들은 암과 직접적 또는 수술이나 항암화학요법, 방사선 요법 등의 암 치료와 관련하여 다양한 증상들을 겪게 되는데, 이로 인해 일상생활기능의 장애, 삶의 질의 저하, 암 치료에 대한 순응도 저하 등에 부정적인 영향을 주게 됨에도 불구하고 임상현장에서는 아직 적절한 치료가 제공되지 못하는 한계점들이 있다.

최근 국제적으로 암 환자의 증상 관리로서 침치료에 대한 관심이 높아지고 있으며²⁾, 다양한 암 질환 및 관련 증상들에 대한 침치료를 포함한 한의학적 치료들의 효과와 안전성 보고되어 있다³⁻⁷⁾. 또한 침치료와 더불어 약침 치료는 한방병원을 내원하는 암 환자에게서 만족도가 가장 높은 치료로서, 임상에서 보편적으로 시행되는 한의학의 대표적인 치료 방법 중 하나이다⁸⁾. 이 중 봉독 약침 요법은 추출한 봉독을 정제 가공하여 약침제제로 만든 후 질병과 관련된 경혈 및 환부에 주입함으로써, 침의 물리적 자극과 봉독의 약리학적 자극 효과를 동시에 응용하는 치료 방법으로⁹⁾, 다양한 근골격계 통증과 염증성 질환, 신경마비질환, 면역관련 질환 등에 효과적인 치료수단으로 활용되고 있다^{10,11)}.

기존에 봉독의 항암효과와 기전에 대한 많은 실험실적 연구들이 보고되었는데, 대장암¹²⁾, 유방암¹³⁾, 자궁경부암^{14,16)}, 난소암¹⁷⁾, 폐암^{18,19)}, 간암²⁰⁾, 췌장암²¹⁾, 전립선암²²⁾, 방광암²³⁾ 등 다양한 암종에 있어 봉독의 암세포에 대한 세포독성 기전 및 성장과 증식 억제 기전들을 통한 항암 효과에 대한 근거들이 제시되었다. 또한 암 자체 및 항암치료 관련하여 흔하게 발생하는 질환 및 난치성 증상으로서 암성 골통증²⁴⁾, 말초신경병증²⁵⁾ 등에 대한 봉독의 통증 조절 및 예방 효과에 대한 연구들도 다수 보고된 바 있다. 그러나 이러한 실험실적 연구들의 근거 기반에 비해 보고된 임상 근거는 매우 희소한 상태이다. 2000년에 보고된 암 관련 봉독 연구에 대한 리뷰 논문²⁶⁾에서는 pubmed에서 검색된 실험 및 임상 문헌을 모두 포함하였으나, 최종 선정된 36편의 연구에서 인간을

대상으로 한 임상 문헌은 없었고, 2013년²⁷⁾ 및 2015년²⁸⁾ 한국에서 보고된 봉독 관련 연구들을 고찰한 리뷰 논문과, 2014년 보고된 암 치료에 대한 약침요법 리뷰 논문²⁹⁾에서도 실제 봉독을 암환자에게 적용한 임상 문헌은 전혀 없거나 1건이 포함되어 있었다.

실제 한의학 임상 현장에서는 빈번하게 활용되고 암 환자들의 치료 만족도도 높은 봉독 요법에 있어, 다수 축적되고 있는 실험실적 근거들에 비해 임상 근거를 탐색한 문헌 고찰은 아직 찾을 수 없었으며, 이에 본 연구에서 현재까지 보고된 암 환자에서 봉독 약침 요법의 임상 문헌에 대한 고찰과 연구동향 분석을 통해 향후 그 효과 및 안전성 평가와 양질의 임상근거 구축을 위한 기초 자료를 제시하고자 한다.

연구 대상 및 방법

1. 문헌 검색

국외 논문의 검색을 위한 데이터베이스로는 Pubmed와 Cochrane library를 사용하였고, 봉독요법의 특성상 가장 많이 활용되는 국가 중 하나인 한국의 임상 문헌의 포괄적 검색을 위해 국내 논문의 검색은 OASIS (Oriental medicine Advanced Searching Integrated System), NDSL (National Discovery for Science Leaders), KISS (Korean Studies Information Service System), KMBASE (Korean Medical Database) 4개의 국내 데이터베이스를 활용하여 체계적인 검색을 수행하였다. 검색은 2020년 7월에 시행되었으며, 검색어는 대상자 (Participants) 관련하여 질환 검색어로 “neoplasm* OR cancer* OR carcino* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR 암 OR 종양” 등을 위주로 검색하였고, 증재 치료 검색어로는 “bee OR venom OR pharmacopuncture OR apitoxin OR apitherapy OR 봉독 OR 봉약침 OR 봉침” 등을 각 데이터베이스의 특성에 따라 적합하도록 변형 조합하여 검색하였다.

2. 대상 문헌의 선정 및 배제

본 연구는 암종이나 병기, 항암치료의 종류 등에 상관없이 모든 암 환자에 대하여 봉독 약침 치료를 시행한 임상 문헌을 대상으로 선정하였다. 임상 문헌의 경우 봉독 요법을 시행한 증례 보고 (case report), 연속증례군 보고 (case series), 비무작위 (non-randomized) 및 무작위 배정 대조 임상시험 (randomized controlled trial, RCT) 등 연구 디자인 및 대조군에 제한을 두지 않았으며, 봉독 요법을 포함한 복합 치료 연구를 포함하여 현재 실제 임상현황을 반영하고 치료 구성 및 방법 등에 대해 살펴보고자 하였다. 중재 치료에 있어 봉독 요법의 자극 방법으로 경혈점 주입외에도 보고된 다양한 제형을 포함하였다. 리뷰 논문은 제외하였으며, 다만 약침 치료나 봉독 요법에 대한 리뷰 논문의 경우 포함된 연구 목록을 참조하여, 암에 대한 임상 문헌이 포함되어 있는지 검토하고 본 연구의 선정 기준을 충족하는 경우 추가적으로 포함하였다. 암 세포 및 동물 대상 (in vitro 및 in vivo) 등의 실험 연구는 제외하였다. 검색 대상의 언어 및 연구 출판 시기에는 별도의 제한을 두지 않고 검색이 수행된 날까지 각 검색 데이터베이스에서 제공하는 전 범위의 게재된 논문 및 학위 논문도 포함하였다. 검색된 문헌의 선택 배제는 두 명의 연구자(KJH, YHJ)가 독립적으로 수행하였으며, 제목과 초록을 통해 1차 선택 배제 후, 선정 기준을 충족할 가능성이 있는 경우 해당 논문의 원문을 검토하는 2차 선택 배제를 거쳐 최종적으로 선정하였다.

3. 자료 추출 및 분석

선택된 문헌들에 대해 전문을 검토하여 사전에 정해진 추출 양식에 따라 각 논문의 출판 연도, 연구 디자인, 대상 질환, 치료군 및 대조군의 중재 방법, 봉독 약침 치료의 종류 및 농도, 용량, 경혈, 치료 횟수와 기간, 추적관찰기간, 평가 변수, 결과, 이상반응 등을 정리하였다. 선정된 RCT에 대한 비뚤림 위험

평가는 Cochrane's Risk of Bias를 사용하여 두 명의 연구자가 독립적으로 시행하였다.

결 과

1. 문헌 선정 결과

국내외 총 6개의 데이터베이스에서 검색어를 통해 총 2270건 (Pubmed 1667건, Cochrane Library 15건, OASIS 52건, NDSL 254건, KISS 73건, KMBASE 209건)의 논문이 검색되었으며, 중복배제하고, 리뷰 논문 등의 원문을 검토하는 과정에서 확인된 추가 논문 3편을 포함하여 총 2054편의 논문을 검토하였고, 1차 및 2차 선택 배제를 통해 임상 문헌이 아닌 경우, 암 환자를 대상으로 하지 않은 경우 및 치료 중재로 봉독 요법이 시행된 것이 아닌 경우 등 선정 기준에 부합하지 않는 문헌들을 제외하여, 최종적으로 총 13건의 논문이 선정되었다 (Figure 1).

2. 문헌 분석

1) 선정된 연구의 특성

연구 출판 시기별로는 2005년 1건, 2007년 1건, 2010년 1건, 2011년 3건, 2012년 2건, 2014년 2건, 2015년이 1건, 2018년 2건이었고, 연구 유형별로는 RCT가 1편³⁰⁾, 증례보고가 12편으로 포함된 연구의 저자, 연도, 대상 질환 및 환자 수, 중재 치료 세부 내용, 병행치료, 평가도구, 치료 결과, 이상반응 등 주요 내용에 대한 분석 결과는 Table 1에 제시하였다.

2) 대상 질환 및 환자 분석

선정된 13건의 논문에서 보고된 대상으로는 암성 통증 1편, 항암화학요법 유발 말초 신경병증 (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) 3편, 유방암 환자 1편, 폐암 환자 2편, 림프관종 1편, 총상신경섬유종 1편, 전립선암 1편, 요막관선암 1편, 흑색종 1편, 미확정 비정형 편평상피세포 (Atypical squamous cells of undetermined

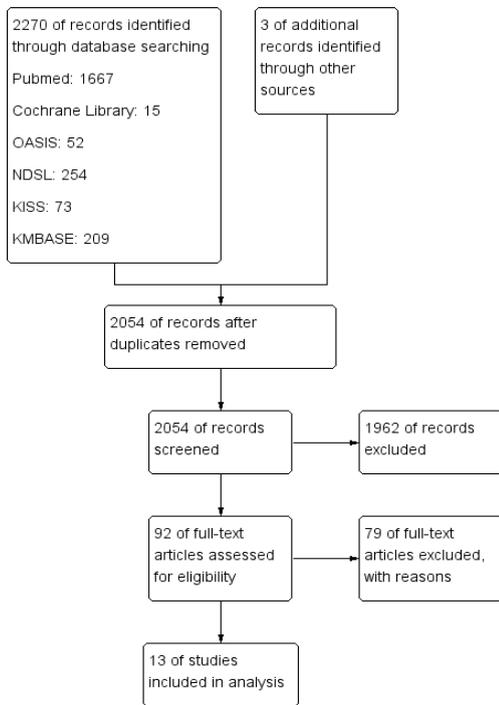


Fig. 1. Study flow chart

significance, ASCUS) 1편으로 다양하였다. RCT의 경우 양성 통증을 호소하는 암환자 11명을 대상으로 하였는데, 이 중 위암 환자 7명, 식도암, 유방암, 췌장암, 폐암 환자가 각 1명이 포함되었고, 증례 보고에서 가장 많이 다뤄진 CIPN 논문들의 경우 3편에서 총 20명의 증례가 보고되었는데, 난소암 6명, 자궁암 4명, 유방암 3명, 대장암 3명, 위암 2명, 복막암 1명, 폐암1으로 조사되었다.

3) 중재 분석

선정된 연구들에서 사용된 봉독은 일반적인 전봉독 (bee venom, BV)을 사용했다고 보고된 경우가 5건이었고, sweet bee venom (SBV)을 사용했다고 보고된 경우가 7건으로 가장 많았으며, 1건³¹⁾의 연구에서 무독화 봉독 약침 (non-toxic Bee Venom, nBV)이라고 보고한 봉독제제를 사용하였다. 또한

봉독 요법이 단독으로 시행된 결과를 보고한 논문이 6건, 복합 치료로서 봉독이 시행된 연구가 7건이었다.

중재 치료로 제공된 봉독 요법의 제형에 있어서 경혈 또는 환부에 주사의 형태로 주입하는 약침 치료가 시행된 연구가 12건으로 대부분이 이에 해당하였는데, 1편³²⁾의 논문에서 연고 제형으로 환부의 피부에 도포하는 봉독 요법을 시행한 보고가 있었고, 중재 시술부위에 있어 봉독을 경혈에 주입한 논문이 10건, 종양 병변 및 환부에 직접 시행한 연구가 3건으로 분석되었다. RCT³⁰⁾ 경우에는 대조군 중재로서 생리식염수를 동일 경혈에 동일 용량 주입하는 플라세보 대조군을 시행하여 비교하였다.

4) 봉독 시술 방법 및 치료 관련 분석

자침 깊이는 피내라고 언급한 논문이 1편³³⁾, 0.1촌 또는 0.1cm이라고 제시한 논문이 2편이었고, 그 외 논문들에서는 깊이에 대해 언급하지 않았다. 치료 용량은 한 부위당 주입 용량이 최소 0.1ml에서 최대 1ml로 보고되었으며, 1회 치료에 주입된 총 용량의 경우 이를 보고한 연구들 중에서는 5ml이 최대 용량으로 보고되었다. 사용된 봉독의 농도로는 0.1mg/ml이 3편에서 보고되었고, 3000:1과 10000:1이 각 1편씩 있었다. 치료 횟수 및 기간 관련하여, 가장 적은 치료는 일주일간 격일로 하여 총 3회 시행한 후 결과를 보고한 연구가 있었고, 가장 긴 치료기간은 격주로 2주에 1회 치료하여 4년간의 경과를 보고한 연구가 있었으며, 주 2-3회 치료가 가장 많은 연구들에서 사용된 치료 빈도였다.

5) 병행 치료

봉독 요법이 다른 한의학적 치료와 병행하여 복합 치료로 시행된 총 7건의 연구를 살펴본 결과 침치료를 병행한 연구가 6건, 뜸치료를 병행한 연구가 3건, 한약치료를 병행한 연구가 4건, 부항치료를 병행한 연구가 2건, 명상을 병행한 연구가 2건, 산삼약침과 병행한 연구가 4건, 그 외 경피전기자극치료, 마사

지, 수치료(hydrotherapy) 등 물리치료를 병행한 연구가 1건 있었다.

6) 치료 효과

암성 통증에 대한 SBV의 통증 감소 효과를 플라세보 대조군과 비교한 RCT에서는, numerical rating scale (NRS)로 측정된 치료 직후의 단기 통증은 대조군 대비 치료군에서 통계적으로 유의한 호전을 보였고 ($p < 0.05$), 24시간 평균 통증 정도는 두 군간 유의한 차이를 보이지는 않았다. 증례 보고에서는 선정된 총 12편의 연구 중 종양 반응 (Tumor response)을 주 평가변수로 보고한 논문이 3편이었는데, 1편에서 유의한 감소, 2편에서는 안정적인 상태의 유지를 보고하였고, 전립선 특이 항원 (Prostate specific antigen, PSA), 세포진 검사 (pap smear), 인유두종 바이러스 검사 (Human papillomavirus test, HPV test), 자궁경부생검 (cervical biopsy) 등 검사 지표를 주 평가변수로 보고한 논문은 2편으로 여기서도 모두 객관적 검사결과의 호전을 보고하였다. 또한 이를 포함한 모든 연구에서 증상의 변화를 평가하였으며 모두 시술 후로 호전된 결과를 제시하였고, 삶의 질에 대해 보고한 연구는 2건 있었는데 치료 전후로 호전되었다 (Table 1).

7) 평가도구

Visual analogue scale (VAS)와 NRS가 가장 다빈도로 사용되었고, 각 질환에 대한 구체적 평가도구로 CIPN의 경우는 Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ), WHO CIPN grade가 사용되었으며, 우울 관련해서는 Beck's depression inventory (BDI)와 Hamilton rating scale for depression (HRSD), 불안 관련해서는 Beck's anxiety inventory (BAI)와 Anxiety status inventory (ASI)가 사용되었다. 또한 삶의 질 평가 관련해서는 Health-Related Quality of Life (HRQOL)와 Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G)이 사용되었으며, 종양

반응 관련하여 MRI와 CT등 영상의학적 검사가 사용되었고, PSA, Pap smear, HPV test, cervical biopsy 및 혈액학적 검사가 사용되었다. 그 외 range of motion (ROM) 및 Common Toxicity Criteria for Adverse Event (CTCAE), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 이 사용되었다.

8) 이상반응

봉독 요법과 관련한 이상반응을 보고한 논문은 선정된 연구 총 13편 중 5편에서 이상반응에 대해 언급하였는데, 4편의 연구에서 부작용이 없었음을 보고하였고, 1편³⁴⁾에서 2건이 보고되었는데, SBV 시술 부위에 CTCAE grade 2의 부종과 소양감이 발생한 경우가 1건, 시술과의 인과성은 명확하지 않지만 첫 시술 후 발생한 CTCAE grade 1의 미열 (38.2℃)이 1건 보고되었다. 나머지 5편에서는 이상반응에 대해 보고되지 않았다.

고찰

봉독의 구성성분은 효소, 펩티드, 저분자 유기물질로 구분되는 40여 성분이 보고되어 있다⁹⁾. 효소 성분으로는 phospholipase A2 (PLA2), hyaluronidase, acidphosphomonoesterase, α -glucosidase, lysophospholipase 등이 해당되는데, 이 중 PLA2는 암세포에 대한 세포독성 효과 및 항염증, 항종양 효과를 보이는 것으로 알려져 있고³⁵⁾, 펩티드 성분은 melittin, apamin, MCD peptide, adolapin, protease inhibitor 등이 해당되는데, 이 중 melittin이 봉독의 생물학적 주활성 성분으로, 건조 봉독의 약 40-50%를 차지하며, PLA2의 활성을 강화할 뿐 아니라 항염증, 항바이러스, 면역조절 및 억제 작용을 하고 암세포에 대한 cycle arrest, apoptosis 및 증식 억제 등의 다양한 항종양 효과를 보이는 것으로 보고되었다³⁶⁻³⁸⁾. 또한 apamin은 Ca²⁺-activated K⁺ channels의 선택적 억제제가 주 작용으로³⁹⁾, 항염증, 항세포로토

Table 1. Characteristics of the Included Studies

Author, year	Study design	Patients (n)	Interventions (n)	Acupoint/ Dosage	Frequency of Treatment	Concomitant treatment	Outcomes	Results	Adverse events (n)
Yoo et al., 2008 ³⁰⁾	RCT	Patients with cancer-related pain (11)	TG: SBV (6), 0.1mg/ml CG: Placebo (5), normal saline	CV12/ 1ml	daily for five days	-	1. NRS 1) immediate pain relief 2) long term	1. T>C (p<0.05) 2) NS	NR
Kim et al., 2018 ³¹⁾	Case report	Breast cancer patient with chemotherapy-induced Side effects (1)	nBV	ST36, ST35, ST34, GB34, Ashi /0.2-0.4cc each point	3 times/week, total 10 session	AT, MT, HM PA(CWG, TC)	1. CTCAE 2. ECOG	Improved	NR
Kim et al., 2015 ⁴¹⁾	Case report	Oligodendroglioma (1)	BV	GV20, EX-HNI /0.2 mL each point	once weekly for 18 months	ATX, HM, PA(MG)	1. Tumor size (Brain MRI) 2. Symptoms 3. Survival	1. decreased markedly 2. improved symptoms	NR
Lim et al., 2014 ³³⁾	Case report	Plexiform neurofibroma (1)	SBV, intracranially	the borders of the PNFs/ 5 mL	every two weeks for 4 years	PA(MG)	1. Tumor response (MRI) 2. Symptoms (hip joint pain, ROM)	1. the growths of the PNFs have almost stopped 2. improved symptoms	NR
Park et al., 2014 ³²⁾	Case series	CIPN (4)	BV, Ointment	Hand and/or foot	1-2 times/day	-	1. VAS	1. improved	None
Yoon et al., 2012 ³⁴⁾	Case series	CIPN (11)	SBV, 0.1 cm	L14, TE5, GB39, LR3/0.1 ml each point	Total 6 session for 3 weeks	-	1. WHO grading system, 2. PNQ 3. VAS 4. HRQOL	1. improved (p<0.01) swelling and itchiness at the injection site (1) 2. improved (p<0.05) 3. improved (p<0.01) 1. improved (p<0.01) mild fever (1)	None
Park et al., 2012 ⁴⁰⁾	Case series	CIPN (5)	SBV, Melittin of 0.1 mg/mL, 0.1 cm	EX-LE10, EX-UE9 / 0.1 ml each point	3 sessions over a 1-week period	-	1. VAS: pain 2. WHO CIPN grade 3. FACT-G	1. improved: 8.75-> 2.75 2. improved: 2.5->1 3. improved: physical section: 10.5->18.5	None
Lee et al., 2011 ⁴²⁾	Case report	Prostate cancer patients (2)	SBV	CV12, CV6/ 0.3ml each point, L14, LR3, ST36, CV3, SP6, CV1/ 0.1 ml each point	2-5 times/week	AT, PA(MG)	1. PSA	1. decreased	NR

Table 1. Characteristics of the Included Studies

Author, year	Study design	Patients (n)	Interventions (n)	Acupoint/ Dosage	Frequency of Treatment	Concomitant treatment	Outcomes	Results	Adverse events (n)
Gu et al., 2011 ⁽⁴³⁾	Case report	Lung Cancer Patient (1)	SBV, 10%	BL13, Ashi/0.4-0.6ml	3 times/week	AT, MT, cupping, HM, breathing meditation	1. BDI 2. HRSD 3. BAI 4. ASI	1. decreased 2. decreased 3. decreased 4. decreased	NR
Choi et al., 2011 ⁽⁴⁴⁾	Case report	Urachal Adenocarcinoma Patient (1)	SBV	LI4, LR3/0.1ml each point, BL20, BL21/0.25ml each point	2-3 times/week	AT, HM	1. Symptoms 2. Lab finding	1. Stable 2. Stable	NR
Park et al., 2010 ⁽⁴⁵⁾	Case report	lung adenocarcinoma (1)	BV	CV12, GV3	every 2 days	AT, MT, cupping, HM, PA(placenta), Massage, TENS, Hydrotherapy (hip bath and foot bath), meditation, exercise	1. Symptoms: exertional pain and pain in both upper limbs, emotional stress	1. improved disease-free survival of 28 months	NR
Bang et al., 2007 ⁽⁴⁶⁾	Case report	Malignant melanoma (1)	BV, 10000:1	Lesion, 1.5ml	Once a day for 1 year	-	1. Tumor response (PET CT, Neck CT)	1. Stable disease	None
Kim et al., 2005 ⁽⁴⁷⁾	Case report	ASCUS (2)	BV	Lesion, SC 0.2-0.6ml	Once a week, total 12 session	-	1. Pap smear 2. HPV test 3. Cervical biopsy	1. negative 2. negative 3. (1) Immature metaplasia→ Squamous metaplasia (2) Squamous metaplasia→ Koilocytotic change	None

SBV, Sweet Bee Venom; NRS, Numerical Rating Scale; NR, not reported; NS, non-statistically significant; nBV, non-toxic Bee Venom; CWG, Cultivated Wild Ginseng; TC, Trionycis Carapax; Common Toxicity Criteria for Adverse Event, CTCAE; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; MG, mountain ginseng; ROM, range of motion; CIPN, chemotherapy-induced peripheral neuropathy; PNQ, Patient Neurotoxicity Questionnaire; HRQOL, Health-Related Quality of Life; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy-General; PSA, Prostate specific antigen; BDI, Beck's depression inventory; HRSD, Hamilton rating scale for depression; BAI, Beck's anxiety inventory; ASI, Anxiety status inventory; ASCUS, Atypical squamous cells of undetermined significance; HPV, human papilloma virus; SC, subcutaneous; AT, acupuncture; HM, herbal medicine; MT: Moxibustion; PA, pharmacopuncture; TENS, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation.

닌 작용을 하는 것으로 알려져 있다.

이러한 봉독의 효과를 기반으로 하여 임상에서도 다양한 암환자의 증상에 봉독 요법이 적용되고 있으며, 본 연구에서는 국내외의 주요 데이터베이스의 포괄적 검색을 통해 현재까지 보고된 암 환자에 대한 봉독 요법을 시행한 모든 임상 문헌을 고찰하고 연구 동향을 파악하여 향후 양질의 임상근거 생성을 위한 기초 자료를 제공하고자 진행되었다.

총 6개의 국내외 데이터베이스를 통해 중복제거 후 총 2054편의 문헌들을 스크리닝하여, 암 환자를 대상으로 봉독 요법을 적용한 임상 문헌 13개를 최종 선정하여 정리 분석하였다. 이 중 RCT는 1편으로, 기존에 적절한 진통제 지속 복용에도 불구하고 NRS 3이상의 암성 통증을 호소하는 암 환자를 대상으로 0.1mg/ml 농도의 SBV약침을 중완혈에 1ml주입한 치료군과 생리식염수를 동일 부위에 동일 용량 적용한 플라세보 대조군의 효과를 비교하였다. 본 RCT에 참여한 대상자 암종으로는 위암이 7명으로 가장 많았고, 5일간의 비교적 단기간의 치료를 적용하고 종료 후 추적관찰 없이 평가를 종료한 결과, NRS로 평가한 치료 직후의 단기 통증에서만 대조군과 비교했을 때 유의한 호전을 보였다.

다음으로 총 3건의 연속 증례군 보고가 포함되어 있는데, 이 연구들은 모두 CIPN을 대상으로 하였으며, 3편에서 총 20명의 증례가 제시되었다. CIPN은 platinum, taxane, vinca alkaloids 계열을 포함한 항암제의 신경독성으로 인해 발생하는 비교적 흔한 부작용으로, 지속시 환자의 일상생활 및 삶의 질을 저하시킬 뿐만 아니라, 항암치료의 용량을 감량하거나 지연, 중단하게 되는 등 치료 효과에도 영향을 미칠 수 있는 주된 질환이다. 그러나 기존에 CIPN에 대한 gabapentin, pregabalin, duloxetine의 일관된 치료효과에 대해서는 논란의 여지가 있으며, 이에 봉독 요법이 좋은 치료 중재로 탐색될 수 있다. 선정된 3편의 연속 증례군 보고 중 2편은 SBV 약침 치료를 시행하였고, 1편은 BV 연고 제형으로 환부인 손발의

피부에 도포하는 봉독 요법을 시행하였다. CIPN의 경우 감각, 운동, 자율신경 영역에서 다양한 증상이 발생하는데, 주로 병변부위인 손발의 심한 통증, 냉감, 이질통 등을 호소하므로, 임상 치료에 있어 환부의 경혈에 봉독 약침을 자입시 유발되는 통증이 치료에 장애로 작용할 수 있다. 따라서 이러한 제형의 변화와 효과적인 봉독성분의 전달방법의 개발이 향후 CIPN 환자들에게 봉독 요법의 외연을 확장하는데 도움이 될 수 있을 것이다.

상기에 서술한 3편 외 총 9편의 증례보고 중 2편에서 각각 흑색종과 ASCUS를 대상으로 봉독 약침 요법 단독으로 시행한 결과를 보고하였다. 두 편 모두 병변에 직접 주입하는 약침 치료가 시행되었으며, 흑색종은 PET CT와 neck CT로 종양 반응 (tumor response)을 평가하였고, ASCUS는 pap smear, HPV test, cervical biopsy로 평가하였다. 그 외 7편의 증례보고에서는 다양한 암종에 있어 봉독 약침 요법을 포함한 복합치료가 시행되어, 임상현장에서 시행되는 한의학적 치료의 구성과 경향성을 살펴볼 수 있다. 평가 도구에 있어서는 VAS와 NRS가 가장 많이 사용되었고, 질환 특이적 증상 평가도구로 CIPN의 경우는 PNQ, WHO CIPN grade, 우울은 BDI와 HRSD, 불안은 BAI와 ASI가 사용되었으며, 삶의 질 평가는 HRQOL과 FACT-G가 사용된 것으로 조사되었다. 대부분의 연구들에 있어 환자의 주 호소 증상의 심도를 VAS나 NRS로 묻는 다소 간결한 평가가 진행되었으며, 증상의 호전여부만 보고한 경우도 있었다.

향후 증례 보고를 위한 제언으로 암환자의 단순 증상뿐 아니라 근골격계 증상이나 통증, 수면장애나 인지기능, 정신보건상태, 삶의 질, 그리고 객관적인 검사결과 등 일반적으로 다학제적으로 복합적으로 나타나는 암환자의 다양한 수반 증상들에 있어 적절한 평가도구의 사용을 통해, 암환자의 상태를 보다 폭넓게 이해하고, 또한 봉독 치료의 효과를 다양한 면에서 측정할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 시행

된 봉독 치료에 있어 약침 치료의 자침 깊이가 선정된 13편중 10편에서 언급되지 않았는데, 사용한 약침의 길이와 피하, 피내, 근육 등 자입 깊이뿐 아니라 사용한 봉독의 농도, 1부위 용량과 1회 총 사용량 등 증재의 세부 내용들이 Standard for Reporting Interventions in Controlled Trials of Acupuncture (STRICTA) 항목에 근거하여 보고되면 향후 근거 자료의 이해와 활용에 유용할 것이다.

선정된 연구 중 5편 총 23명에서 시행된 증재와 관련한 이상반응을 언급하였는데, 이 중 4편에서는 부작용이 없었음을 보고하였고, 1편³⁴⁾에서 SBV 시술부위의 부종과 소양감 1건, 인과성이 명확치 않은 미열 1건이 보고되었고 이 2명의 환자는 중도탈락하였다. 이 외 중도탈락과 관련하여 상기 연구를 포함한 총 3건의 연구에서 중도탈락이 보고되었으며, 1건의 RCT³⁰⁾에서 SBV 치료군과 대조군에서 각 1명씩 발생하였는데, 치료군의 경우 연구 참여 중 통증이 심해졌다는 자의적 판단에 중지한 경우가 1건, 대조군의 경우 치료효과가 없다는 자의적 판단에 중지한 경우가 1건이었다. 다른 1건의 증례보고⁴⁰⁾에서는 SBV 약침 시술시 통증으로 1명이 중도탈락하였다. 보고된 이상반응의 경우, CTCAE 및 검사실 검사와 같은 적절한 평가도구를 시행하여 잘 평가하고 보고하였으며, 2건 모두 경미하였고 회복 소실된 점 등을 고려할 때, 봉독 약침 치료는 비교적 안전한 치료라 사료된다. 그러나 포함된 연구들이 표본수가 적고, 연구 디자인의 제한점 등이 있으며, 특히 다양한 복합치료로 시행되는 경우가 많음을 고려할 때 향후 암환자의 특성 외에도 이와 결부된 치료간의 상호작용 및 안전성에 대한 지속적인 평가와 보고가 수반되어야 할 것으로 판단된다.

결론

암 환자를 대상으로 한 봉독 약침 치료 현황을 알아보기 위해 국내외 데이터베이스를 검색하여 총 13

편의 임상 문헌을 선정하여 분석한 결과, 다양한 암종 및 증상에 있어 봉독 치료 후 호전된 결과를 보고하였다. 그러나 봉독의 항암 효과 및 기전에 대한 실험 연구가 다수 축적되어 있음에 비해 현재까지 임상 근거는 연구의 양과 질이 부족한 상황이다. 향후 암 환자에 대한 봉독 치료의 효과와 안전성에 대한 수준높은 근거 확보를 위해, 엄격한 방법론과 적절한 표본수를 가진 체계적인 임상연구의 수행 및 투명한 보고가 지속적으로 필요하며, 이에 본 연구가 기초자료로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

Acknowledgments

This research was supported by Sangji University Research Fund, 2018. I thanks to my medical student Hyeon-Jong Yoo for performing study selection and data extraction.

참고문헌

1. National cancer information center. Cancer prevalence rates. Available from: URL: <https://www.cancer.go.kr/lay1/S1T654C655/contents.do>.
2. Towler P, Molassiotis A, Brearley S. What is the evidence for the use of acupuncture as an intervention for symptom management in cancer supportive and palliative care: an integrative overview of reviews. *Supportive Care in Cancer*. 2013;21(10):2913-23.
3. Bao T, Patil S, Chen C, Zhi IW, Li QS, Piulson L, et al. Effect of Acupuncture vs Sham Procedure on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e200681.

4. Garcia MK, Meng Z, Rosenthal DI, Shen Y, Chambers M, Yang P, et al. Effect of True and Sham Acupuncture on Radiation-Induced Xerostomia Among Patients With Head and Neck Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):e1916910.
5. Jin H, Xiang Y, Feng Y, Zhang Y, Liu S, Ruan S, et al. Effectiveness and Safety of Acupuncture Moxibustion Therapy Used in Breast Cancer-Related Lymphedema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine*. eCAM. 2020;2020:3237451.
6. Lu W, Giobbie-Hurder A, Freedman RA, Shin IH, Lin NU, Partridge AH, et al. Acupuncture for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Pilot Trial. *The oncologist*. 2020; 25(4):310-8.
7. Hershman DL, Unger JM, Greenlee H, Capodice JL, Lew DL, Darke AK, et al. Effect of Acupuncture vs Sham Acupuncture or Waitlist Control on Joint Pain Related to Aromatase Inhibitors Among Women With Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2018;320(2):167-76.
8. Park JM, You SJ, Choi SY, Moon G, Lyu YS. Survey of Motives for Visiting Oriental Medical Hospital and Satisfaction with Oriental Medical Care for Cancer Patients: Report of 22 Cases. *J of Oriental Neuropsychiatry*. 2015;26(1):23-38.
9. Committee KAMSTC. *Acupuncture Medicine*. Seoul: Hanmi medicine. 2020.
10. Kim J, Kang DI. A descriptive statistical approach to the Korean pharmacopuncture therapy. *J Acupunct Meridian Stud*. 2010;3(3): 141-9.
11. Son DJ, Lee JW, Lee YH, Song HS, Lee CK, Hong JT. Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacology & therapeutics*. 2007;115(2):246-70.
12. Zheng J, Lee HL, Ham YW, Song HS, Song MJ, Hong JT. Anti-cancer effect of bee venom on colon cancer cell growth by activation of death receptors and inhibition of nuclear factor kappa B. *Oncotarget*. 2015; 6(42):44437-51.
13. p SW, Liao SS, Lin SY, Lin JP, Yang JS, Lin ML, et al. The role of mitochondria in bee venom-induced apoptosis in human breast cancer MCF7 cells. *In vivo (Athens, Greece)*. 2008;22(2):237-45.
14. Kim DH, Lee HW, Park HW, Lee HW, Chun KH. Bee venom inhibits the proliferation and migration of cervical-cancer cells in an HPV E6/E7-dependent manner. *BMB reports*. 2020.
15. Lee HL, Park SH, Kim TM, Jung YY, Park MH, Oh SH, et al. Bee venom inhibits growth of human cervical tumors in mice. *Oncotarget*. 2015;6(9):7280-92.
16. Kim YW, Chaturvedi PK, Chun SN, Lee YG, Ahn WS. Honeybee venom possesses anticancer and antiviral effects by differential inhibition of HPV E6 and E7 expression on cervical cancer cell line. *Oncology reports*. 2015;33(4): 1675-82.
17. Jo M, Park MH, Kollipara PS, An BJ, Song HS, Han SB, et al. Anti-cancer effect of bee venom toxin and melittin in ovarian cancer

- cells through induction of death receptors and inhibition of JAK2/STAT3 pathway. *Toxicology and applied pharmacology*. 2012;258(1):72-81.
18. Han G, Shin H, Seong S, Kim S. Systematic Review of Case Reports about Korean Medicine for Lung Cancer. *J Korean Med*. 2018;39(4):136-57.
 19. Jeong YJ, Park YY, Park KK, Choi YH, Kim CH, Chang YC. Bee Venom Suppresses EGF-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition and Tumor Invasion in Lung Cancer Cells. *The American journal of Chinese medicine*. 2019;47(8):1869-83.
 20. Liu S, Yu M, He Y, Xiao L, Wang F, Song C, et al. Melittin prevents liver cancer cell metastasis through inhibition of the Rac1-dependent pathway. *Hepatology*. 2008; 47(6):1964-73.
 21. Wang X, Li H, Lu X, Wen C, Huo Z, Shi M, et al. Melittin-induced long non-coding RNA NONHSAT105177 inhibits proliferation and migration of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cell death & disease*. 2018;9(10):940.
 22. Park MH, Choi MS, Kwak DH, Oh KW, Yoon DY, Han SB, et al. Anti-cancer effect of bee venom in prostate cancer cells through activation of caspase pathway via inactivation of NF- κ B. *The Prostate*. 2011;71(8):801-12.
 23. Ip SW, Chu YL, Yu CS, Chen PY, Ho HC, Yang JS, et al. Bee venom induces apoptosis through intracellular Ca²⁺ -modulated intrinsic death pathway in human bladder cancer cells. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2012;19(1):61-70.
 24. Ryu HK, Baek YH, Park YC, Seo BK. Current studies of acupuncture in cancer-induced bone pain animal models. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2014;2014:191347.
 25. Choi S, Chae HK, Heo H, Hahm DH, Kim W, Kim SK. Analgesic Effect of Melittin on Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy in Rats. *Toxins*. 2019;11(7).
 26. Yun HS, Lee JD, Lee YH. Systemic Review: The Study on Bee Venom Related to Cancer in PubMed. *J Acupunct Res*. 2000;17(4): 69-78.
 27. Han CH, Lee YS, Kwon OM, Lee YJ. The Review on the Study of Bee Venom in the Journals of Korean Medicine. *Korean Journal of Acupuncture*. 2013;30(1):27-36.
 28. Han C, Lee Y, Sung S, Lee B, Shin H, Lee Y. Trend Analysis of the Research on Bee Venom Acupuncture in South Korea, Based on Published Articles. *J Korean Med*. 2015; 36(4):80-103.
 29. Cheon S, Zhang X, Lee IS, Cho SH, Chae Y, Lee H. Pharmacopuncture for cancer care: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014(12):804746.
 30. Yoo H, Kim J. The Effect of Sweet Bee Venom Pharmacopuncture(SBVP) on Cancer -Related Pain : A Randomized Controlled Trial and Double Blinded - Pilot study. *Journal of Pharmacopuncture*. 2008;11(1):21-9.
 31. Kim M, Jung Y, Hong S. A Case Report of Cyclophosphamide plus Doxorubicin-induced Side effects in Patient with Both Sides Breast Cancer Treated with Integrative Medicine Therapy Including Pharmacopuncture. *J of Kor. Traditional Oncology*. 2018;23(1):33-43.

32. Park B, Kim J, Cho C, Shin S, Yoo H. Effect of Bee Venom Ointment Treatment for Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy : A Case Series. 2014;22(2):111-7.
33. Lim C, Kwon K, Lee K. Plexiform Neurofibroma Treated with Pharmacopuncture. Journal of Pharmacopuncture. 2014;17(3):74-7.
34. Yoon J, Jeon JH, Lee YW, Cho CK, Kwon KR, Shin JE, et al. Sweet Bee Venom Pharmacopuncture for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Journal of Acupuncture and Meridian Studies. 2012;5(4):156-65.
35. Oršolić N. Bee venom in cancer therapy. Cancer and metastasis reviews. 2012;31(1): 173-94.
36. Ma R, Mahadevappa R, Kwok HF. Venom-based peptide therapy: insights into anti-cancer mechanism. Oncotarget. 2017;8(59):100908-30.
37. Park JH, Jeong YJ, Park KK, Cho HJ, Chung IK, Min KS, et al. Melittin suppresses PMA-induced tumor cell invasion by inhibiting NF-kappaB and AP-1-dependent MMP-9 expression. Molecules and cells. 2010;29(2):209-15.
38. Cornara L, Biagi M, Xiao J, Burlando B. Therapeutic Properties of Bioactive Compounds from Different Honeybee Products. Frontiers in pharmacology. 2017;8:412.
39. Lazdunski M, Fosset M, Hughes M, Mourre C, Romey G, Schmid-Antomarchi H, The apamin-sensitive Ca²⁺-dependent K⁺ channel molecular properties, differentiation and endogenous ligands in mammalian brain. Biochemical Society symposium. 1985;50:31-42.
40. Park JW, Jeon JH, Yoon J, Jung TY, Kwon KR, Cho CK, et al. Effects of sweet bee venom pharmacopuncture treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a case series. Integrative cancer therapies. 2012;11(2):166-71.
41. Kim JS, Lee HJ, Lee SH, Lee BH. Recurrent Oligodendroglioma Treated with Acupuncture and Pharmacopuncture. Journal of Acupuncture and Meridian Studies. 2015;8(3):147-51.
42. Lee Y, Kim C, Lee K. A case report of monitoring PSA level changes in two prostate cancer patients treated with Mountain Ginseng Pharmacopuncture and Sweet Bee Venom along with western anticancer therapy. Journal of Pharmacopuncture. 2011;14(4):81-8.
43. Gu JH, Kim SR, Im EY, Kim SH, Kim JD. One Clinical Case Report of Lung Cancer Patient with Depression and Anxiety Disorder Improved by Korean Traditional Medical Treatment and Breathing Meditation. Korean J Oriental Physiology & Pathology. 2011;25(6): 1102-7.
- 44) Choi J, Cho C, Lee Y, Yoo H. A Case of Urachal Adenocarcinoma Patient Treated with Oriental Medicine. J of Kor. Traditional Oncology. 2011;16(2):53-61.
45. Park HM, Kim SY, Jung IC, Lee YW, Cho CK, Yoo HS. Integrative tumor board: a case report and discussion from East-West Cancer Center. Integr Cancer Ther. 2010;9(2):236-45.
46. Bang SH, Yoo HS. A Case Report on the Patient of Malignant Melanoma at Right Maxilla with the Treatment of Bee Venom Phamacopuncture. Journal of Pharmacopuncture. 2007;10(2):99-105.
47. Kim SW, Zhang KH, Yi YJ, Kim BN, Kim SH. A report of Atypical squamous cells of

undetermined significance(ASCUS) treated by
Bee Venom Therapy. The Journal of Oriental
Obstetrics & Gynecology. 2005;18(2):169-75.

ORCID

김주희 <https://orcid.org/0000-0003-1435-5649>