

유방암 환자에게 항암화학요법 후 발생하는 말초신경병에서 Total Neuropathy Score-Reduced와 여러 전기생리학적검사 소견들과의 연관성

김선영 양희준 교수진^a

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 신경과, 내과^a

The Correlation of the Grading of Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity (CIPN) Using the Total Neuropathy Score-Reduced and Various Electrophysiological Parameters in Breast Cancer Patients

Sun-Young Kim, MD, Hui-Joon Yang, MD, Soo-Jin Koh, MD^a

Departments of Neurology and Internal Medicine^a, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

Background: The accurate grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) represents an unsolved issue. This study evaluated usefulness of the reduced version of Total Neuropathy Score TNS (TNSr) and the correlation of this scale with various electrophysiological parameters.

Methods: Neuropathic symptoms and quality of life were assessed using the neuropathy symptom scale and the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity (FACT/GOG-NTX) scale. A detailed neurologic examination, nerve conduction study (NCS), and the current perception threshold (CPT) were also performed. The TNSr score was calculated by a single examiner. We divided the patients with small fiber neuropathy and large fiber neuropathy and compared each variable between groups. Also, we analyzed correlations of the TNSr score with various parameters (NCS data, CPT score, and neuropathy symptom scales).

Results: Of 30 recruited patients, 16 (53%) had large fiber neuropathy, and the other 14 (47%) had small fiber neuropathy. Patients with large fiber neuropathy had a lower sural sensory nerve action potential (SNAP) ($p=0.000$), lower peroneal compound muscle action potential (CMAP) ($p=0.002$), higher National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE, NTC) sensory grade ($p=0.029$) and higher TNSr score ($p=0.000$). There were no differences in any domain of the FACT/G, neuropathy symptom scale, or FACT/GOG-NTX between the two groups. The TNSr score was most significantly correlated with the sural SNAP ($p=0.000$), NTC-sensory grade ($p=0.000$), neuropathy symptom scale ($p=0.001$), FACT/GOG-NTX score ($p=0.009$), and pin score ($p=0.002$).

Conclusions: The TNSr score is correlated with sensory peripheral neurotoxicity and also present the symptom severity in CIPN. J Korean Neurol Assoc 37(1):30-37, 2019

Key Words: Breast neoplasms, Polyneuropathies, Neurologic manifestations

Received July 10, 2018 Revised November 7, 2018

Accepted November 7, 2018

Address for correspondence: Sun-Young Kim, MD
Department of Neurology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 877 Bangeojinsunhwando-ro, Dong-gu, Ulsan 44033, Korea
Tel: +82-52-250-8860 Fax: +82-52-250-7080
E-mail: mdneurosk@gmail.com

*This work was funded by Ulsan University Hospital.

서 론

항암화학요법으로 인한 신경독성으로 초래되는 말초신경병 (chemotherapy-induced peripheral neuropathy)은 최근 새로운 약제가 개발되고, 병합 치료가 활발히 이루어지며 또한 암 생존자가 늘어나면서 그 빈도가 증가되고 있는 추세이다.¹ 특히 taxanes이나

백금제(platinum agent) 사용 뒤에 나타나는 말초신경병은 감각증상이 주로 나타나며 이로 인한 신경병통증은 환자의 삶의 질을 감소시키는데 기여한다.^{2,3} 대부분 항암화학요법으로 인한 말초신경병에서는 수초에 둘러싸인 굵은 A-beta 섬유가 손상된다고 알려져 있으나, 증상이 발현되는 초기에는 A-delta, C 섬유가 손상되고 환자의 주관증상만 나타나 진단에 어려움이 있다.³ 항암화학요법 말초신경병 신경독성의 정도를 측정하는 도구로 고전적으로 이용되는 기준은 미국중앙연구회에서 정립한 National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE, NTC) v3.0가 대표적이며, 이는 신경손상의 정도를 객관적으로 측정하는 것보다는 말초신경병의 증상이나 그로 인한 장애에 초점이 맞추어져 있다.⁴ 이를 이용한 신경손상의 측정 단계 또한 0-4로 비교적 단순하여 임상에서 쉽게 측정할 수 있는 장점이 있으나, 좀 더 정확하고 세밀한 신경손상을 측정하기에는 한계가 있다.⁴ Total Neuropathy Score (TNS)는 항암화학요법 말초신경병의 신경손상의 정도를 측정하기 위하여 개발된 도구로, 신경계증상뿐만 아니라 심부건반사 및 진동감각, 근력, 통각검사(pin sensibility), 신경전도검사 소견 및 자율신경검사 등을 종합적으로 반영하여 0-40점까지 보다 세밀하게 신경병의 정도를 측정할 수 있는 장점이 있다.⁵ 또한 최근 여러 연구에서 TNS 점수는 NTC 점수 및 신경전도검사 소견과도 상당한 연관성을 보여 검사의 유용성이 입증되고 있다.^{6,9}

본 연구에서는 TNS 점수를 좀 더 간략화하여 임상에서 더욱 빠르고 쉽게 신경손상을 측정할 수 있게 고안된 TNS-reduced version (TNSr)⁶을 사용하여, 항암화학요법으로 인한 말초신경병의 신경손상의 정도를 보다 객관적으로 측정하고자 하였다. 또한 항암화학요법 말초신경병 환자를 소섬유신경병 및 대섬유신경병으로 나누고, 측정된 신경손상의 정도와 다른 객관적인 전기생리학적 검사들의 결과들 및 신경병통증의 정도 그리고 삶의 질을 비교해 보고자 한다. 또한 TNSr로 측정된 신경손상의 정도와 다른 객관적인 전기생리학적 검사들의 결과치, 말초신경병 통증의 정도 및 삶의 질과의 연관성에 대해서도 알아보고자 한다.

대상과 방법

1. 대상

유방암으로 진단된 이후 paclitaxel이나 docetaxel과 같은 taxanes 계열의 항암 치료를 시행한 20세 이상의 환자로, 항암화학요법 이후 수지 및 족부에 감각이상 증상을 대칭적으로 호소하는 환

자, NCI-CTCAE v3.0 기준에 따라 1등급 이상의 감각신경증상이 있는 경우를 포함하였다. 중추 및 말초신경계에 종양의 침윤이 확인되었거나, 항암 이전에 당뇨병, 갑상선질환, 척추질환 및 다른 원인에 의한 신경병통증이 선행되어 있거나, 현재 복합되어 있다고 판단되는 경우는 제외하였다. 항암 치료 이전에 당뇨병 및 갑상선질환이 있었으나 손발저림의 증상이 전혀 없었고 기준에 말초신경병으로 진단받지 않았던 환자는 연구에 포함하였다. 본 연구는 울산대학교병원 기관임상연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받아 시행하였다(UUH 2014-04-005).

2. 방법

환자들은 간단한 병력청취를 한 다음에 신경병통증(neuropathic pain score), 삶의 질(functional assessment of cancer therapy-general, FACT-G)에 관한 설문지를 작성하였고, 신경과 전문의에 의하여 신경학적 진찰을 받았다. 마지막으로 신경병을 객관적으로 평가하기 위하여 각종 전기생리학적 검사들이 이루어졌다. 환자가 호소하는 증상의 정도 및 검사 결과들에 따라 TNSr 점수를 산출하였다.

본 연구는 항암화학요법 유발 말초신경병 환자들을 증상 및 전기생리학적 검사 결과에 따라 대섬유신경병과 소섬유신경병으로 나누어서 분석하고자 하였다. 소섬유신경병은 피부생검이나 정량 감각역치검사(quantitative sensory testing) 등의 검사를 통하여 확진하는 것이 일반적이나,^{10,11} 저지들이 속한 병원에서는 위의 두 가지 검사가 아직 불가능하여 신경학적 진찰에서 통각검사에 이상이 있으며 환자가 감각증상은 호소하나 운동마비와 상위운동신경계 포질환장후가 없으면서 근전도검사가 정상인 경우 적어도 소섬유신경병이 가능한 상태(possible small fiber neuropathy)로 진단하였다.¹¹

3. 검사 항목

1) 신경학적 진찰

한 명의 신경과 전문의가 모든 환자들에게 신경학적 진찰을 하였고, 기계검출역치(mechanical detection threshold, MDT)는 Semmes-Weinstein monofilaments (Touch Test Sensory Kit, myNeurolab.com)을 사용하여 우측 엄지발가락 말바닥 부위에 0.07 g의 무게를 가할 수 있는 2.83 fiber부터 시작하여 측정하였다. 검사는 monofilament를 발가락에 수직으로 세워서 그것이 굽어지기 시작하면 1초 정도 정지하였다가 제거하는 방식으로 하였

고, 세 번 정도 연속해서 검사 후 세 번 모두 무게를 인지할 수 있는 g수를 역치로 기록하였다.¹²⁻¹⁴ Semmes-Weinstein monofilament를 이용한 검사법의 재현성은 신경손상 환자들 및 대조군 연구에서 확립이 된 바 있다.^{13,14} 진동감각은 Rydel-Seiffer tuning fork를 사용하여 엄지 족지간 관절 발등 쪽에 자극을 주었으며 진동 주파수에 따라 0-8까지의 측정값으로 기록하였고, 점수가 낮을수록 진동감각이 떨어지는 것을 의미한다.^{15,16} 통각감사 점수는 18개이지 주사바늘과 클립을 사용하여 엄지발가락 발바닥 부분에 자극을 번갈아 가면서 6번 주었고, 무딘지 날카로운지 정확하게 대답한 횟수를 정답으로 처리하였다.

2) 전기생리학적검사

(1) 신경전도검사

Oh¹⁷의 방법에 따라 비골신경 및 경골신경의 운동신경전도 및 비골신경 및 비복신경의 감각신경전도검사를 시행하였다. 운동 또는 감각신경의 진폭이 정상치에 비하여 감소하였을 때 이상이 있는 것으로 판단하였다. 신경전도검사는 Medelec Synergy (VIASYS, London, UK) 기기를 사용하였다.

(2) 감각역치검사(current perception threshold, CPT)

감각역치검사는 Neurometer® system을 사용하였다. 5 Hz, 250 Hz, 2,000 Hz로 각각의 신경섬유들을 자극하였으며 양측 제2 수지 및 엄지발가락에서 시행하였고, 0에서부터 최대 9.99 mA까지 자극강도를 올려가며 환자가 느끼는 최소 자극강도를 반복 자극하여 그 역치를 기록하였다. 이 기록을 CPT분석프로그램(analysis program)에 의하여 계산된 CPT등급지표(grading parameter)를 이용하여 0에서 12까지 점수로 나타내었다. 이 점수에 따르면 0은 정상, 0에서 4까지는 경한 감각이상, 7까지는 감각과민, 그 이상은 감각저하(hypoesthesia)에 해당한다.¹⁸ 본 연구에서는 양측 상하지 4군데에서 구한 점수의 총합을 계산하였다.

(3) 정량땀분비축삭반사검사(Q-sweat test)

정량땀분비축삭반사검사는 편측 상지, 하지 근위부, 하지 원위부 그리고 발의 총 4군데에서 아세틸콜린의 화학자극에 의한 땀의 분비량을 측정하였다. 정상치를 참고하여 이상 여부를 판단하였다.¹⁹ 검사 기기는 Quantitative Sweat Measurement System (WR Medical Electronics Co., Stillwater, MN, USA)을 사용하였다.

3) 설문검사

항암화학요법 이후 환자들의 삶의 질, 말초신경병의 정도 및 신경병통증의 정도를 알아보고자 여러 설문검사를 시행하였다. 말초신경병의 증상은 Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity (FACT/GOG-NTX) subscale 한국어판으로 측정된 11문항, 모든 문항은 0-4점 척도로 구성되어 있으며 점수의 합이 높을수록 말초신경병의 정도가 심한 것을 의미한다.^{20,21} 삶의 질은 암 환자의 삶의 질 측정도구인 FACT-G 한국어판 도구로 측정하였다. FACT-G는 4영역의 총 27문항으로 신체 상태 및 치료의 부작용(신체적 안녕, 7문항), 대인관계 및 주변의 지지 정도(사회적 안녕, 7문항), 투병 생활에서의 정서적 어려움(정서적 안녕, 6문항) 그리고 직업이나 집안일 또는 여가 생활(기능적 안녕, 7문항)로 구성되어 있다. 각 문항은 0-4점으로 구성되어 있으며 신체적 안녕과 정서적 상태는 점수가 높을수록 삶의 질이 낮으며, 사회적 안녕과 기능적 안녕은 점수의 합이 높을수록 삶의 질이 높다.^{20,21} 본 도구 사용에 대하여 도구개발 기관인 Functional Assessment of Chronic Illness의 사용 승인을 받았다. 주관 증상인 신경병통증의 척도화를 위하여 Yun 등²²이 개발한 한국어 신경병통증설문지(neuropathic pain score, NPS)를 이용하였다. 총 25개의 문항으로 구성되어 있고 각각 문항별로 0-10점으로 점수가 매겨져 있으며, 점수의 합이 높을수록 신경병통증의 정도가 심하다는 것을 의미한다. 저자들의 보고에 따르면 점수의 합이 46점 이상인 경우 민감도 84%, 특이도 44% 정도에서 신경병통증과 비신경병통증을 의미 있게 구분할 수 있다고 한다.²²

4) Total Neuropathy Score, reduced version (TNSr)

TNSr은 총 7개의 문항으로 이루어져 있으며 각각 0-4점으로 구성되어 있고, 각 문항의 점수의합이 0-28점이며 점수의 합이 높을수록 신경병증의 정도가 심함을 의미한다. 각각의 문항은 다음과 같다.⁶ ① 감각증상(0, 무증상; 1, 손가락 또는 발가락에 국한된; 2, 발목 또는 손목에 국한된; 3, 무릎 또는 팔꿈치까지 국한된; 4, 기능적 손상), ② 통각감각 저하(0, 정상; 1, 손가락 또는 발가락에 국한된; 2, 발목 또는 손목에 국한된; 3, 무릎 또는 팔꿈치까지 국한된; 4, 무릎 또는 팔꿈치 위까지 포함된), ③ 진동감각 저하(0, 정상; 1, 손가락 또는 발가락에 국한된; 2, 발목 또는 손목에 국한된; 3, 무릎 또는 팔꿈치까지 국한된; 4, 무릎 또는 팔꿈치 위까지 포함된), ④ 근력(0, 정상; 1, Medical Research Council (MRC) 4; 2, MRC 3; 3, MRC 2; 4, MRC 0-1), ⑤ 심부건반사(0, 정상; 1, 발목반사 감소; 2, 발목반사 반응 없음; 3, 발목반사 반응 없음 및 다른 부위 반사 저하; 4, 모든 반사 반응 없음), ⑥ 비복감

각신경활동전위(0, 정상치의 95% 이상, 1, 75-95; 2, 51-75; 3, 26-50; 4, 0-25), ⑦ 비골복합근육활동전위(0, 정상치의 95% 이상, 1, 75-95; 2, 51-75; 3, 26-50; 4, 0-25).

4. 통계분석

통계분석은 SPSS version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)

을 이용하여 다음과 같이 하였다. 항암화학요법 독성말초신경병증상을 호소하는 유방암 환자들의 임상 정보 분석을 위하여 인구학적 특성과 임상 특성은 백분율과 평균, 표준편차로 제시하였다. 환자군을 소섬유신경병과 대섬유신경병으로 나누어 두 군의 임상양상을 비교하기 위하여 독립-t-검정(independent t-test), Pearson Chi-square test, Fisher정확검정 및 Mann-Whitney U test를 사용하였다. TNSr로 측정된 신경손상의 정도와 환자의 임상 특성, 전

Table 1. Demographical and clinical characteristics between small fiber neuropathy group and large fiber neuropathy group

	Small fiber group (n=14)	Large fiber group (n=16)	p-value
Demographics			
Age	50.29±8.41 (37-69)	54.63±8.52 (33-67)	0.173
Diabetes	2 (14.3)	5 (31.3)	0.399
Thyroid disease	2 (14.3)	3 (18.8)	1.000
Metastasis	8 (57.1)	7 (43.8)	0.464
Duration (month)	69.86±61.32 (11-252)	54.75±38.84 (10-167)	0.421
Dose of accumulated taxol	947.64±717.04 (0-2100)	773.31±549.76 (206-1925)	0.458
Quality of life (FACT-G)			
PWB	9.07±5.57 (1-22)	12.06±7.07 (2-26)	0.213
SWB	16.93±8.07 (1-28)	15.13±6.54 (3-26)	0.505
EWB	6.57±2.65 (4-12)	9.13±4.98 (2-19)	0.088
FWB	16.93±6.23 (8-25)	15.75±5.57 (8-26)	0.589
Parameters of electrophysiology and sensory sign			
Sural SNAP	14.96±4.58 (8.40-25.10)	6.05±5.33 (0.00-14.60)	0.000
Peroneal CMAP	5.21±2.05 (2.80-10.60)	3.06±1.42 (0.45-5.90)	0.002
CPT sum	15.99±14.12 (0.00-42.50)	20.28±13.13 (0.00-42.15)	0.396
Pin score	3.57±1.22 (1-5)	3.75±2.02 (0-6)	0.776
MDT	2.18±1.30 (0.5-4.0)	9.69±25.08 (0.4-100.0)	0.273
Score of neuropathy and neuropathic pain			
FACT/GOG-NTX subscale	12.93±5.34 (5-24)	15.63±7.13 (3-25)	0.256
TNS-r	3.57±1.45 (2-6)	8.38±4.67 (3-19)	0.000
NPS	48.00±32.41 (11-118)	66.75±38.63 (10-125)	0.164
NTC-Motor			
0	13 (92.9)	14 (87.5)	1.000
1	1 (7.1)	2 (12.5)	
NTC-sensory			
1	13 (92.9)	8 (50.0)	0.029
2	1 (7.1)	5 (31.3)	
3	0 (0.0)	3 (18.3)	

Values are presented as mean±standard deviation (minimum-minimum) or n (%).

FACT-G; functional assessment of cancer therapy-general, PWB; physical well-being, SWB; social/family well-being, EWB; emotional well-being, FWB; functional well-being, SNAP; sensory nerve action potential, CMAP; compound motor action potential, CPT sum; sum of current perception threshold, MDT; mechanical detection threshold, FACT/GOG-NTX subscale; functional assessment of cancer therapy/gynecologic oncology group neurotoxicity subscale, TNS-r; reduced version of total neuropathy scale, NPS; neuropathic pain score, NTC; national cancer institute-common terminology criteria.

기생리학적검사 결과치, 삶의 질 그리고 신경병통증의 정도와의 상관관계를 알아보려고 단순선형회귀분석을 시행하였다. 모든 통계적 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

총 36명의 유방암 환자가 모집되었으나 6명의 환자는 다음과 같은 이유로 중도 탈락하였는데, 2명은 동의 거부, 2명은 암 진단 받기 전 말초신경병의 과거력, 1명은 검사 거부, 1명은 적절한 설문지 취득에 장애가 있을 정도의 집중력저하 등이었다. 그 결과 총 30명의 환자가 모집되었으며 평균 연령은 52세였고, taxol의 누적용량은 평균 854.67 mg이었다. 모든 환자는 여성이었고 유병 기간은 평균 49.8개월이며, 50%의 환자는 유방암의 전이가 확인되었

다. TNSr은 평균 6.13±4.27, 신경병통증은 평균 58.00±36.51점이었다. 전체 환자 30명 중 nerve conduction study에서 이상이 확인된 대섬유신경병 환자는 16명이었다. 다른 14명의 경우 소섬유신경병의 가능성이 있는 것으로(possible) 진단하였다. 소섬유신경병 및 대섬유신경병 환자군 사이의 임상양상, 각종 전기생리학적검사 결과치, 신경통증의 정도 그리고 삶의 질 지표들을 비교해 보았다 (Table 1). 두 군 간의 나이, taxol 누적 용량, 유병 기간, 당뇨병 및 갑상선질환 유무, 전이 여부 등은 차이가 없었다. TNSr 점수는 소섬유신경병증 환자군에서 대섬유신경병 환자군에 비하여 유의하게 낮았고(3.57±1.45 vs. 8.38±4.67, $p=0.000$), 신경전도검사서 측정된 비골, 비복신경의 진폭은 소섬유신경병증 환자군에서 대섬유신경병 환자군에 비하여 높게 측정되었다(비골운동신경진폭; 5.21±2.05 vs. 3.06±1.42, $p=0.002$, 비골감각신경진폭; 14.96±4.58

Table 2. Factors associated with reduced TNS by univariate analyses

	Univariable			
	B	S.E (β)	p-value	95% CI (lower-upper)
Age	0.130	0.090	0.161	-0.055 to 0.315
Diabetes	3.553	1.749	0.052	-0.030 to 7.136
Thyroid disease	0.080	2.126	0.970	-4.275 to 4.435
Metastasis	-0.267	1.584	0.868	-3.511 to 2.978
Duration (month)	-0.006	0.016	0.725	-0.038 to 0.027
Dose of accumulated taxol	0.000	0.001	0.801	-0.002 to 0.003
PWB	0.178	0.120	0.147	-0.067 to 0.423
SWB	-0.7245	0.108	0.190	-0.367 to 0.076
EWB	0.104	0.191	0.590	-0.287 to 0.495
FWB	-0.010	0.139	0.941	-0.294 to 0.274
Sural SNAP	-0.435	0.089	0.000	-0.616 to -0.254
Peroneal CMAP	-0.759	0.369	0.049	-1.515 to -0.002
CPT sum	0.139	0.053	0.015	0.030 to 0.249
Pin score	-1.384	0.406	0.002	-2.217 to -0.552
MDT	0.144	0.029	0.000	0.084 to 0.204
FACT/GOG-NTX subscale	0.310	0.111	0.009	0.082 to 0.539
NPS	0.066	0.018	0.001	0.029 to 0.103
NTC-motor_0			Reference	
NTC-motor_1	6.519	2.337	0.009	1.732 to 11.305
NTC-sensory_1			Reference	
NTC-sensory_2	3.381	1.090	0.004	1.145 to 5.617
NTC-sensory_3	11.714	1.453	0.000	8.733 to 14.695

Statistical analysis method: Linear regression.

TNS; total neuropathy score, CI; confidence interval, PWB; physical well-being, SWB; social/family well-being, EWB; emotional well-being, FWB; functional well-being, SNAP; sensory nerve action potential, CMAP; compound motor action potential, CPT sum; sum of current perception threshold, MDT; mechanical detection threshold, FACT/GOG-NTX subscale; functional assessment of cancer therapy/gynecologic oncology group neurotoxicity subscale, NPS; neuropathic pain score, NTC; national cancer institute-common terminology criteria.

vs. 6.05 ± 5.33 , $p=0.000$). 그에 반하여 두 군 간의 각종 삶의 질의 지표(신체적 안녕, 사회적 안녕, 정서적 안녕 및 기능적 안녕) 및 통증의 정도는 유의한 차이는 없었다. 신경손상의 척도인 TNSr 점수와 환자들의 각종 임상양상, 삶의 질, 전기생리학적검사 결과치들과의 연관성을 알아보고자 단순선형회귀분석을 하였고, 그 결과 나이, 질환 유병 기간, 동반질환, taxol 누적량, 전이암 여부 그리고 각종 삶의 질 지표와의 상관성은 확인할 수 없었다(Table 2). 이에 반하여 TNSr가 높을수록 비골신경 복합근육활동전위와 감각신경 활동전위의 진폭 및 비복신경 감각신경활동전위의 진폭이 낮아지는 경향을 확인할 수 있었으며, NTC-motor, NTC-sensory 및 CPT sum은 증가하는 경향을 관찰할 수 있었다. 특히 비복신경 감각신경활동전위와 NTC-sensory단계는 TNSr 점수와 좀 더 밀접한 관

계를 나타내었다(Fig. 1). 이외에도 본 연구에서 주목할 것은 TNSr 점수는 환자들의 신경병통증의 정도와도 비례하는 경향을 보인다는 사실이다. TNSr 점수가 높을수록 신경병통증의 척도인 NPS와 FACT/GOG-NTX 점수가 높았다(Fig. 2). 뿐만 아니라 신경학적 진찰의 일부인 통각검사 점수의 함과도 상관성이 있었다. MDT도 통계적으로는 TNSr과 상관성이 있는 것으로 보이나 한 환자의 값이 100 g으로 다른 환자들의 값에 비하여(0.4-15, 평균 2.53 ± 4.46) 너무나 동떨어진 값이 관찰되었다. 이 값을 빼고 다시 재분석 시에는 통계적 유의성이 없었기에 MDT와 TNSr의 상관성은 없다고 판단하는 것이 적절하겠다.

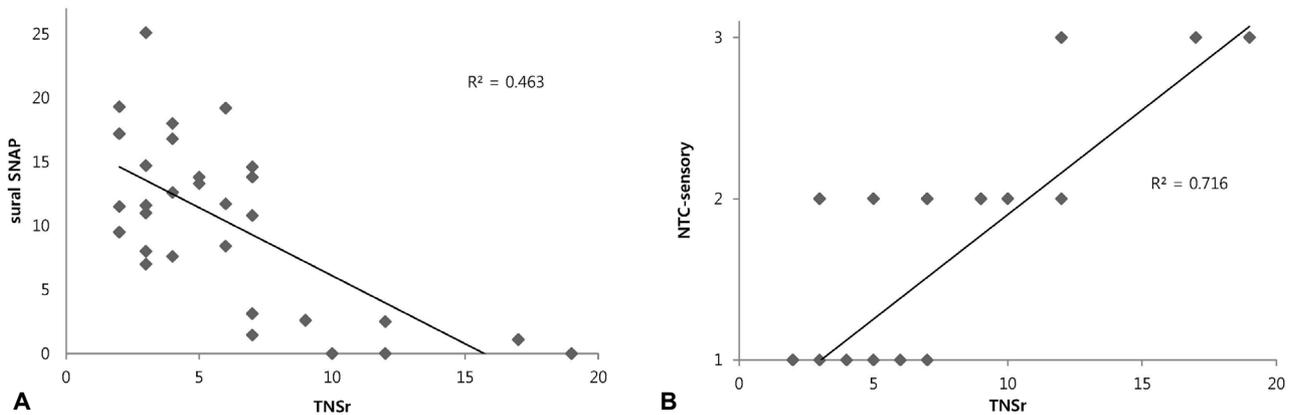


Figure 1. (A) The relationship between TNSr and sural SNAP in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. (B) The relationship between TNSr and grade of NTC sensory in patients. There are significant correlations between them. SNAP; sensory nerve action potential, TNSr; reduced version of total neuropathy score, NTC; national cancer institute-common terminology criteria.

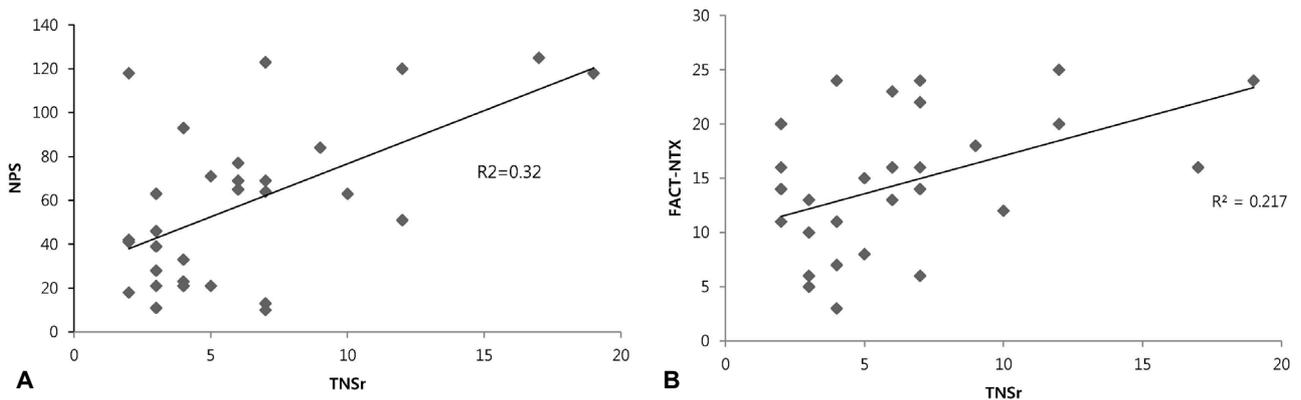


Figure 2. (A) The relationship between TNSr and NPS in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. (B) The relationship between TNSr and FACT/GOG-NTX in patients. There are significant correlations between them. NPS; neuropathic pain score, TNSr; reduced version of total neuropathy scale, FACT/GOG-NTX subscale; functional assessment of cancer therapy/gynecologic oncology group neurotoxicity subscale.

고찰

항암화학요법 독성감각신경병에서는 수초에 둘러싸인 굵은 A-beta 섬유가 손상된다고 알려져 있으나, 증상이 발현되는 초기에는 소섬유신경인 A-delta, C 섬유가 손상되고 환자의 주관 증상만 있을 뿐 객관적인 국소신경학적 결손이나 신경전도검사에서 이상이 없어 진단의 어려움이 있다.² 또한 미국중앙연구회에서 정립한 National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)는 신경병증상이나 그로 인하여 환자가 호소하는 장애에 초점을 맞추고 있어서 신경독성으로 인한 신경손상의 정도를 객관적으로 측정하기는 어렵다.⁴ 본 연구는 이러한 한계를 보완하고자 소섬유신경병을 검사하는데 있어 더 유리한 정량땀분비측삭반사검사를 하였고, 소섬유신경병을 진단하기 위하여 기계검출역치(mechanical detection threshold) 및 통각검사 점수 등의 좀 더 세밀한 신경학적 진찰을 추가하여 환자들의 감각증상을 더 객관적으로 파악하고자 노력하였다. 본 연구에서 주목을 끌었던 것은 소섬유신경병 및 대섬유신경병 환자들간의 임상양상을 비교하였을 때 TNSr 수치는 두 군 간에 의미 있는 차이가 있었으나, 주관적인 신경병통증의 정도를 반영하는 NPS 및 NTX 점수는 두 군 간에 의미 있는 차이가 없었다는 점이다. 이는 환자들의 통증의 정도는 신경손상의 정도와는 상관이 없음을 반영하는 결과로 비록 신경전도검사에 이상이 없다고 해도 소섬유신경병 환자들의 주관적인 통증 및 삶의 질은 검사로 확인된 대섬유신경병 환자들에 못지 않는 것을 시사한다. TNSr는 기존의 항암화학요법의 독성신경손상을 평가하는데 쓰이는 NTC-motor, NTC-sensory, 환자들의 신경증상을 반영하는 NTX, NPS 점수, 비골 및 비복신경의 활동전위, CPT 점수의 합과 상관성이 있었다. 상관관계 분석에서 설명력이 특히 높았던 것들은 NTC-sensory, 비복신경 활동전위, FACT/GOG-NTX, NPS 점수 등이다. 이중 비복신경 활동전위와 TNSr이 선형관계가 뚜렷한 것은 TNSr 항목에 비복신경 활동전위값이 구간별로 가중치를 주는 것이 그대로 반영된 결과일 것이다. TNSr 결과치와 NTC-sensory 단계값이 일관성 있게 비례관계를 보이는 것은 TNSr 값이 기존의 항암화학요법 말초신경독성평가 도구로 사용되어 왔던 NTC-sensory를 대체할 수 있음을 검증한 것으로 생각할 수 있겠다. 이와 더불어 고무적인 것은 TNSr이 신경병통증을 반영하는 NTX, NPS 점수 및 감각신경징후를 반영하는 통각검사 점수와도 상관성이 있었다는 사실이다. 본 연구의 제한점은 비교적 적은 수의 환자가 모집되어 통계적으로 검정력이 크지 않은 것과 소섬유신경병을 직접적으로 평가하는데 필요한 피부생검 및 QST를 시행하지 못한 것이라고 할 수 있겠다. 따라서 본 연구에서 주장하는

소섬유신경병 환자가 대부분이 의심이 가는 정도의 진단수준에 그치고 말았다. 그러나 본 연구에서는 항암화학요법 이후 감각신경 증상이 발생한 환자 중 절반 정도(30명 중 16명, 53%)에서만 기존의 신경전도검사에서 이상을 확인할 수 있어서, 실제 항암화학요법 유발 신경독성이 대섬유신경을 침범하는 경우가 많지 않음을 확인할 수 있었다. 이러한 제한점에도 불구하고, 신경전도검사에서 이상 소견을 보이지 않았던 환자의 삶의 질이나 신경병통증의 정도가 대섬유신경병 환자들에 비하여 결코 작지 않았기 때문에, 임상가에게 시사하는 바가 크다고 할 수 있겠다.

항암화학요법유발 말초신경병은 신경과 의사들이 협진을 통하여 자주 접하는 질환이지만 바쁜 진료 현장에서 신경병의 정도를 객관적으로 측정하거나 신경손상의 정도에 대하여 평가하는 것은 쉽지 않다. 본 연구에서 사용된 TNSr 점수는 기존의 TNS에 비하여 항목이 많지 않고 신경학적 진찰 및 신경전도검사 등 흔히 진료 현장에서 이용하는 항목들로 점수를 매길 수가 있어 이러한 환자들을 평가하는데 있어 유용할 것이다. 저자들은 본 연구를 통하여 TNSr 점수가 환자들의 주관 증상뿐만 아니라 신경학적 진찰 소견 및 신경전도검사 소견과도 연관성이 높은 것을 확인하였고, 기존에 항암화학요법의 말초신경독성 평가시 자주 사용되던 NTC값과도 연관성이 있음을 검증하였기에 향후 TNSr 점수를 이용하여 항암화학요법 독성말초신경병을 객관적으로 측정하고 평가하는 것이 가능하고 또한 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, Howe HL, Ward E, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1407-1427.
2. Roytta M, Raine CS. Taxol-induced neuropathy: further ultrastructural studies of nerve fibre changes in situ. *J Neurocytol* 1985;14: 157-175.
3. Polomano RC, Mannes AJ, Clark US, Bennett GJ. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel. *Pain* 2001;94:293-304.
4. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003;13: 176-181.
5. Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, Zincone A, Piatti M, Colombo N, et al. Grading of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using the total neuropathy scale. *Neurology* 2003;61:1297-1300.
6. Cavaletti G, Jann S, Pace A, Plasmati R, Siciliano G, Briani C, et al. Multi-center assessment of the total neuropathy score for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *J Peripher Nerv Syst* 2006; 11:135-141.

7. Chaudhry V, Chaudhry M, Crawford TO, Simmons-O'Brien E, Griffin JW. Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy. *Neurology* 2003;60:337-340.
8. Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, Zincone A, Piatti M, Colombo N, et al. Early predictors of peripheral neurotoxicity in cisplatin and paclitaxel combination chemotherapy. *Ann Oncol* 2004;15:1439-1442.
9. Cavaletti G, Beronio A, Reni L, Ghiglione E, Schenone A, Briani C, et al. Thalidomide sensory neurotoxicity: a clinical and neurophysiologic study. *Neurology* 2004;62:2291-2293.
10. Thaisethawatkul P, Fernandes Filho JA, Herrmann DN. Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2013;48:883-888.
11. Blackmore D, Siddiqi ZA. Diagnostic criteria for small fiber neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2017;18:125-131.
12. Bell-Krotoski JA, Fess EE, Figarola JH, Hiltz D. Threshold detection and semmes-weinstein monofilaments. *J Hand Ther* 1995;8:155-162.
13. de Sonnaville JJ, Colly LP, Wijkel D, Heine RJ. The prevalence and determinants of foot ulceration in type II diabetic patients in a primary health care setting. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;35:149-156.
14. Felix ER, Widerstrom-Noga EG. Reliability and validity of quantitative sensory testing in persons with spinal cord injury and neuropathic pain. *J Rehabil Res Dev* 2009;46:69-83.
15. Martina IS, van Koningsveld R, Schmitz PI, van der Meche FG, van Doorn PA. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. European inflammatory neuropathy cause and treatment (INCAT) group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:743-747.
16. Pestronk A, Florence J, Levine T, Al-Lozi MT, Lopate G, Miller T, et al. Sensory exam with a quantitative tuning fork: rapid, sensitive and predictive of SNAP amplitude. *Neurology* 2004;62:461-464.
17. Oh SJ. *Clinical electromyography: nerve conduction studies*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993;517-526.
18. Technology review: the neurometer current perception threshold (CPT). AAEM equipment and computer committee. American association of electrodiagnostic medicine. *Muscle Nerve* 1999;22:523-531.
19. Low PA, Caskey PE, Tuck RR, Fealey RD, Dyck PJ. Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects. *Ann Neurol* 1983;14:573-580.
20. Huang HQ, Brady MF, Cella D, Fleming G. Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: a gynecologic oncology group study. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:387-393.
21. Calhoun EA, Welshman EE, Chang CH, Lurain JR, Fishman DA, Hunt TL, et al. Psychometric evaluation of the functional assessment of cancer therapy/gynecologic oncology group-neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:741-748.
22. Yun DJ, Oh J, Kim BJ, Lim JG, Bae JS, Jeong D, et al. Development of Korean neuropathic pain questionnaire for neuropathic pain screening and grading: a pilot study. *J Korean Neurol Assoc* 2012;30:15-25.