

복어독의 주성분인 Tetrodotoxin의 항암 기전, 효과에 대한 문헌 고찰

조예은, 이승민, 윤강현, 임지석, 이승훈, 최도영, 이재동

경희대학교 한의과대학 침구의학교실



[Abstract]

The Antitumor Mechanism and Effects of Tetrodotoxin: a Literature Review

Ye Eun Cho, Seungmin Lee, Kang Hyun Yoon, Ji Seok Lim, Seung Hoon Lee,
Do Young Choi and Jae Dong Lee

Department of Acupuncture & Moxibustion Medicine, College of Korean Medicine,
Kyung Hee University

Objectives : The purpose of this study is to explore the antitumor mechanism and effects of tetrodotoxin through a literature review of experimental and clinical studies.

Methods : Medical databases, including The *Cochrane Library*, *Pubmed*, *NDSL*, *RISSE4u* and *National Assembly Library*, were searched for relevant articles published from January 1, 2000 to October 31, 2014 using the keywords 'tetrodotoxin', 'cancer' and 'tumor'. The results were classified into experimental studies(in vitro and in vivo) and clinical studies. Analysis of the results was conducted on several research areas including the mechanism, antitumor effect and adverse effects of tetrodotoxin(TTX).

Results : A total of 34 experimental studies(32 *in vitro* and 2 *in vivo*) and 3 clinical studies were found in the search. Most of the experimental studies suggested blocking of voltage-gated sodium channels in metastasis of tumor cells as the main antitumor mechanism of TTX. The most common type of cancers mentioned in the experimental studies were prostate and breast cancer. All of the clinical studies were on the application of TTX on moderate to severe cancer-related pain. No adverse effects of TTX were reported in *in vivo* studies but mild to moderate adverse events were reported in clinical studies.

Conclusions : The results show that tetrodotoxin, which is the main component of *Tetraodontidae*(commonly known as pufferfish) poison, could be clinically used for antitumor therapy. However, further studies should be conducted on its safety.

Key words :
Tetrodotoxin;
Tetraodontidae;
Pufferfish;
Antitumor;
Mechanism

Received :2015. 02. 10.

Revised :2015. 02. 25.

Accepted : 2015. 02. 28.

On-line : 2015. 03. 20.

* Corresponding author : Department of Acupuncture & Moxibustion Medicine, Kyung Hee University
Korean Medicine Hospital, 23, Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul, 130-872, Republic of
Korea
Tel : +82-2-958-9202 E-mail : ljdacu@khmc.or.kr

I. 서 론

e-나라지표에 따르면 암은 최근 10년간 우리나라 사망원인 1위로, 2013년의 통계에 따르면 인구 10만 명당 149명이 암으로 사망한 것으로 나타났다. 암이 가장 큰 사망 원인이 되는 것은 최초로 발생한 암 그 자체가 아니라 암세포가 최초의 암 발생 장소에서 다른 새로운 부위에 2차적인 전이암을 형성하기 때문이다.

암세포는 초기 종양으로부터 분리, 주위 혈관 조직으로 침입 후 혈액 속에서 제거되고 남은 0.1 % 만으로도 전이조직에 침윤, 증식하여 전이암이 형성된다. 이 과정에는 전압 의존성 나트륨 통로(voltage gated sodium channel, VGSC)가 관여하는데, 전이 정도가 큰 암세포일수록 VGSC가 비정상적으로 발현된다는 것이 밝혀졌다¹⁾. VGSC 차단제가 항암효과로 쓰이는데 tetrodotoxin(TTX)이 강력한 VGSC 차단제이다.

TTX는 복어, 개복치, 열대어 등 해양생물에서 얻을 수 있는 독이다. 이를 다시 말하면 以毒治毒의 원리로 복어독의 주성분인 TTX를 항암치료에 응용하여 한방 침구 영역의 범위를 넓힐 가능성이 있다.

복어독, TTX에 대한 국내 논문은 거의 중독과 관련된 연구이다. 2000년 문헌고찰²⁾로 복어독의 약용 역사, 생리활성, 독양 및 독력, 치료응용에 대한 고찰이 이루어진 바 있으나, 실험이나 임상연구에 대한 자료는 부족한 실정이다. 이에 본 연구에서는 2000년도 이후 복어독의 주성분인 TTX를 암에 응용한 실험, 임상연구를 모아 항암 기전, 효과에 대해 고찰하여 임상에서 복어독을 활용하기 위한 문헌적 배경을 마련하고자 한다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상 및 검색방법

관련 문헌의 검색은 국외 의학논문의 원문 및 초록을 확인할 수 있는 데이터베이스 The Cochrane Library, Pubmed와 국내 데이터베이스 국가과학기술전자도서관, 학술연구정보서비스, 국회도서관을 기반으로 시행하였다.

검색 시기는 2000년 1월 1일부터 2014년 10월 31일까지 발간된 논문을 대상으로 시행하였다.

검색어는 국문은 ‘복어독’, ‘암’으로, 영문은 ‘tetrodotoxin’, ‘cancer’, ‘tumor’를 검색어로 검색하였다.

2. 원문 선정기준

출판 형식 및 내용에 대해서는 국문 혹은 영문으로 국내 및 국외 학술지에 발간되었으며, TTX를 직접 주입하여 시행한 세포실험, 동물실험, 임상연구를 대상으로 하였다. 리뷰 논문, 전문을 구할 수 없는 것은 제외하였다.

3. 분석기준

in vitro 연구, *in vivo* 연구, 임상연구로 분류하고 다음과 같이 분석하였다.

- ① *in vitro* 연구 : 발행연도, 대상종양, 기전을 분석하였다.
- ② *in vivo* 연구 : 암 종류 및 종, 주입농도, 기전, 결과, 이상반응을 분석하였다.
- ③ 임상연구 : 저자 및 연도, 연구 설계, 환자정보, 치료, 비교치료, 결과, 이상반응을 분석하였다.

III. 결 과

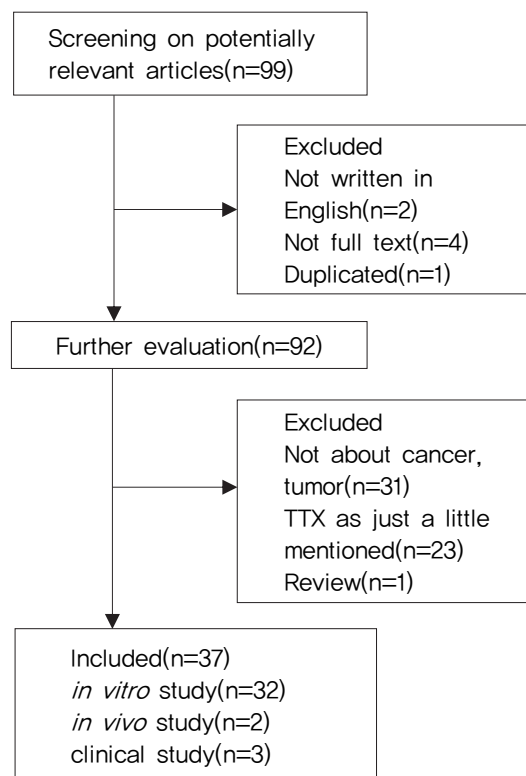


Fig. 1. Flowchart of study selection process

초기 검색된 99편의 논문 중 원문을 구할 수 없거나 국문이나 영문이 아닌 것, 중복된 논문을 배제하고 92편의 논문의 제목과 초록을 수작업으로 확인하였다. 암에 해당되지 않은 논문 31편과 TTX가 단순 언급된 논문 23편, 리뷰 논문 1편을 배제한 뒤 37편의 논문을 최종 선정하였는데(Fig. 1), *in vitro* 연구 32편, *in vivo* 연구 2편, 임상연구 3편이다.

1. *in vitro* 연구

in vitro 연구 32편을 발행연도, 대상종양, 기전을 분석하였다(Table 1).

1) 발행연도

2002년부터 2009년까지 증가하여 2009년 최대 6편의 논문이 발행되었고, 그 이후로 감소하여 2013년에는 1편의 논문이 발행되었다(Fig. 2).

2) 대상종양

전립선암을 대상으로 한 논문이 12편으로 가장 많았고, 다음으로 유방암 9편, 대장암, 비소세포폐암 2편순이었다. 그 외 소세포폐암, 신경아세포종, 신경교종, 난소암, 악성 흑색종, 횡문근육종이 1편씩 있고, 그 외 중피세포암도 1편 있었다(Fig. 3).

Table 1. Summary of *in vitro* Studies about Antitumor Effect of TTX

Cancer type	Study	Cell	Species	TTX	Na ⁺ channels	Other mechanism	Process		
							Inhibit	Promote	No effect
Non small cell lung cancer	2013/Campbell TM ³⁾	H460		0.5 μ M	Na(v) 1.7		Invasion		
	2007/Roger S ⁴⁾	H23, H460, Calu-1	Human	30 μ M	Not specific		Invasion		Proliferation, migration
Small cell lung cancer	2005/Onganer PU ⁵⁾	H69, H209, H510	Human	5, 10, 100, 1,000 nM		Not specific	Endocytosis		
Neuroblastoma	2007/Kawaguchi A ⁶⁾	NG108-15		0.1 μ M	Na(v) 1.7		INa		
Glial tumor	2001/Kraft R ⁷⁾	1321N1, A172	Human	300 nM	Not specific		INa		
Colon cancer	2010/House CD ⁸⁾	SW620, SW480, HT29	Human	10, 30 μ M	Na(v) 1.5		Invasion		
	2004/Maselli MA ⁹⁾	colon tissue	Human	2 μ M		Not specific	Contraction		
Ovarian cancer	2010/Gao R ¹⁰⁾	Caov-3, SKOV-3	Human	30 μ M	Na(v) 1.5		Migration, invasion		Proliferation
Breast cancer	2010/Fraser SP ¹¹⁾	MDA-MB-231	Human	10 μ M	Not specific		E2-cell adhesion		
	2010/Chioni AM ¹²⁾	MDA-MB-231	Human	5, 10 μ M	nNa(v) 1.5		Migration		
	2009/Krasowska M ¹³⁾	MDA-MB-231, MCF-7	Human	1 μ M	Not specific		Endocytosis		
	2009/Gao R ¹⁴⁾	MDA-MB-231	Human	30 μ M	nNa(v) 1.5	MMP-9	Invasion		
	2009/Gillet L ¹⁵⁾	MDA-MB-231	Human	30 μ M	Na(v) 1.5		Invasion		

	2009/Tran TA ¹⁶⁾	MDA-MB-231	Human	30 µM	Na(v) 1.5	Invasion	
	2005/Fraser SP ¹⁷⁾	MDA-MB-231	Human	10 µM	nNa(v) 1.5	Motility, endocytosis, invasion	
	2004/Roger S ¹⁸⁾	MDA-MB-231	Human	30 µM	Not specific		Proliferation
	2003/Roger S ¹⁹⁾	MDA-MB-231	Human	30 µM	Not specific	Invasion	Migration, proliferation
	2009/Nakajima T ²⁰⁾	PC-3	Human	1, 10 µM	Na(v)1.6, 1.7	Migration, endocytosis	
		Mat-LyLu	Rat		Na(v) 1.7	INa	
	2007/Uysal-Onganer P ²¹⁾	PC-3M	Human	500 nM	Na(v) 1.7	Migration, endocytosis > invasion	
	2008/Ding Y ²²⁾	Mat-LyLu	Rat	500 nM	Not specific	Migration	
	2008/Palmer CP ²³⁾	Mat-LyLu, PC-3M	Human	1 µM	Not specific		Adhesion
	2006/Scorey N ²⁴⁾	PC-3	Human	5 nM	Not specific	Motility, migration	
Prostate cancer	2006/Brackenbury WJ ²⁵⁾	Mat-LyLu	Rat	1 µM	Na(v) 1.7	Feedback mechanism involving PKA	Migration
	2005/Mycielska ME ²⁶⁾	PC-3M	Human	2 µM	Not specific	INa	
	2004/Bennett ES ²⁷⁾	C4, C4-2	Human	1 µM	Not specific	Migration, invasion	
	2003/Fraser SP ²⁸⁾	Mat-LyLu, AT-2	Rat	1 µM	Not specific	Motility	Proliferation, viability
	2003/Mycielska ME ²⁹⁾	Mat-LyLu, AT-2	Rat	1 µM		Not specific	Endocytosis
	2001/Djamgoz MBA ³⁰⁾	Mat-LyLu, AT-2	Rat	1, 5 µM	Not specific	Migration	
	2000/Fraser SP ³¹⁾	Mat-LyLu, AT-2	Rat	6 µM	Not specific		Proliferation
Melanoma	2009/Carrithers MD ³²⁾	THP-1	Human	300 nM	Na(v) 1.6, not Na(v) 1.5	Invasion	Migration
		HTB-66			Na(v) 1.6		
Rhabdomyosarcoma	2006/Randall A ³³⁾	SJ-RH30	Human	1 µM	Na(v) 1.4	INa	
Neoplastic mesothelial cells	2006/Fulgenzi G ³⁴⁾	MPM	Human	2 µM	Na(v)1.2, 1.6, 1.7	Migration	Cell viability, proliferation, apoptosis

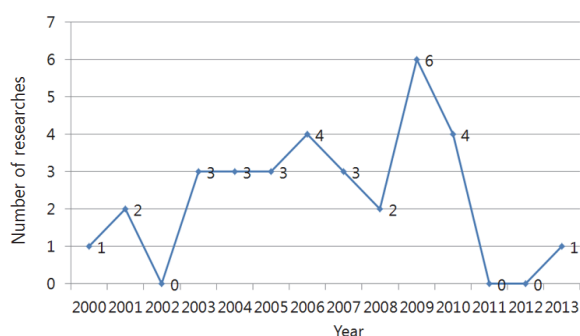


Fig. 2. Number of researches according to published year of *in vitro* studies of TTX

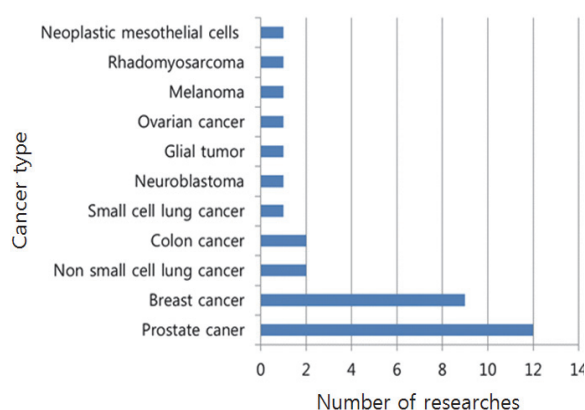


Fig. 3. Number of researches according to cancer type of *in vitro* studies of TTX

3) 기전

전압 의존성 나트륨이온 통로에 의한 것이 32편 중 29편 (90.63 %)이었다. 나머지 세 편의 논문은 정확한 기전을

밝히지 않은 2편, 대장 세포의 수축을 억제한다는 1편의 논문이었다.

TTX에 의해 억제된 전압의존성 나트륨이온 통로가 암세포의 전이과정에 미치는 영향을 보니, invasion을 막는 예가 12건, migration을 막는 예가 10건, motility를 막는 예가 3건, endocytosis를 막는 예가 2건이었다. 전혀 영향을 주지 않은 것은 proliferation 7건, migration 3건, apoptosis 1건이었다.

2. *in vivo* 연구

in vivo 연구 2편을 암 종류 및 종, 주입농도, 기전, 결과, 이상반응에 대해 분석하였다(Table 2).

1) 암 종류 및 종

전립선암 1편, 복수암 1편으로 모두 쥐 실험이었다.

2) 주입농도

전립선암을 유발한 쥐 연구는 격일로 200 nM, 1 ml TTX을 피하로 총 13회 주입하였고 복수암을 유발한 쥐 연구는 LD 1/20을 2주에 6회 복강 내에 주사하였다.

3) 기전

전립선암을 유발한 쥐 연구는 활성화된 전압의존성 나트륨이온 통로를 억제하는 기전이었고, 복수암을 유발한 쥐 연구는 간 종양 표지자인 TNF- α , caspase-3를 감소시키고 항산화효소를 증가시키는 기전이었다.

Table 2. Summary of *in vivo* Experimental Studies about Antitumor Effect of TTX

Cancer type	Study	Species	Inoculated cell	Inj.	TTX dose	Total number of inj.	Mechanism	Result	Adverse effect
Prostate cancer	2012/ Yildirim S ³⁵⁾	Rat	Mat-LyLu	s.c.	200 nM, 1 ml	13/ every other day	Nav channel – maybe Na(v)1.7	The number of lung metastasis is reduced(~44 % reduction) and that lifespan is significantly improved.	no
Ehrlich ascites carcinoma	2012/ El-Dayem SM ³⁶⁾	Mice	2.5×10 ⁶ EAC/ml	IP	1/20 LD	6 over 2 weeks	Antitumor biochemistry	1. Significant decrease in the mean tumor weight and an increase in the cumulative mean survival time 2. Reduced the elevated liver tumor markers(caspase-3, TNF- α) 3. Increased liver antioxidant enzymes(SOD, GST, GSH)	no

4) 결과

전립선암을 유발한 쥐 연구는 폐로의 전이가 44 % 줄었고 복수암을 유발한 쥐 연구는 종양 크기가 유의하게 줄었다. 두 연구 모두 수명도 유의하게 연장됐다.

5) 이상반응

두 연구 모두 이상반응이 관찰되지 않았다.

3. 임상연구

임상연구 3편을 저자 및 연도, 연구 설계, 환자 정보, 치료, 비교 치료, 결과, 이상반응에 대해 분석하였다(Table 3).

1) 저자 및 연도

Hagen NA 같은 사람이 쓴 것으로 2007, 2008, 2011년에 각 1편씩 발간하였다.

Table 3. Summary of clinical trials about TTX on cancer-related pain patients

Study	Design	Patient information	Intervention	Comparison	Outcome measures	Result
2007/ Hagen NA ³⁷⁾	A phase IIa, open-label, multi-dose efficacy	Severe cancer pain Total 31 treatment (n=24)	5 groups 1) 7.5 µg bid	No	BPI-SF	Persistent responders(n =13) vs Non-responders (n=14) Transient responders(n=4) With a 33 % reduction in the intensity of worst, average, or current pain for at least two consecutive days.
			2) 15 µg bid		NPS	Change proportionally to the dose of TTX ($r^2 = 0.698$, $p = 0.078$) More sensitive to TTX : characteristics of burning pain, dull pain, and cold pain
			3) 22.5 µg bid			Response to pain
			4) 30 µg bid			Somatic and visceral pain(9 of 11) > neuropathic pain(8 of 20)($r^2 = 3.465$, $p = 0.0627$)
			5) 30 µg tid X 4 days		Opioid use	Reduction of total daily dosages of opioids for more than two consecutive days : 12 of 31 treatments(39 %) The reduction in opioids : 20~100 % Period : 3-12 days Not associated with the dose of TTX
2008/ Hagen NA ³⁸⁾	Multicenter, randomized, double-blind, Placebo-controlled, parallel	Moderate to severe cancer pain n = 77	TTX 30 µg bid X 4 days	Placebo (not specifically mentioned)	Proportion of responders	16 of 38 patients in the TTX arm(42 %) and 12 of 39 in the placebo arm(31 %).($p = 0.425$)
					MPQ	14 responders of 31 to TTX and 10 of 27 to placebo, $p=0.719$
					NPS	10 responders of 18 to TTX and 11 responders of 18 to placebo, $p=1.000$
					Onset of TTX	After 1~4 days of treatment
					Average duration of analgesia	TTX 19.5±14.3 days, placebo 18.0±12.9 days, ranging from 4 to 42 days
					Response to pain	Response to TTX : neuropathic 44 %, non-neuropathic 44 % Response to placebo : neuropathic 18 %, non-neuropathic 18 %

					non-neuropathic 27 %
					Post hoc analysis
					With a responder experiencing either improvement of pain or significant fall in opioid use, along with improvement of quality of life, 17 of 38(45 %) were responders to TTX and 8 of 39(21 %) were responders to placebo($p=0.043$)
					Number of
					Of the 41 evaluable patients, 16 were patients : responders, 5 were clinical responders, and 20 responder, were non-responders to TTX at completion of non-resp treatment, order
					Average duration of pain relief : 20 days for all subsequent cycles
					Duration mean total duration of TTX : 105±86 days(ranging 20~400 days)
					2526 patient-days in total

2011/ Open-label
Hagen longitudinal
NA³⁹⁾ trial

TTX 30
μg bid
X 4
days
Moderate to
severe cancer
pain
n = 45

When pain returned, re-evaluation for re-treatment

No

2) 연구설계

2007년에는 TTX 용량이 다른 5개의 집단을 비교한 연구, 2008년에는 환자-대조군 무작위배정 연구, 2011년에는 장기간 등록 연구였다.

3) 환자 정보

최소 2주 이상 암성 통증을 호소하는 사람을 모집하였으며 2007년 연구는 NRS 6 이상의 통증 24명, 2008년, 2011년 연구는 NRS 4 이상의 통증 77명, 41명을 대상으로 하였다.

선정 및 배제 기준이 비슷하였는데 공통적인 것을 열거하면 다음과 같다. 18년 이상 암 병력이 있고 기대 수명이 2개월 이상, 아편계 진통제를 규칙적으로 복용하는 사람을 선정하였다. 최근 3주 이내에 화학요법, 호르몬 치료, 방사선 치료를 받거나 추후 2주 내에 치료 계획이 있는 사람, 항응고제를 복용하는 사람, 심전도상 QT 간격이 450 ms를 초과한 사람, 수유 중이거나 임신의 위험이 있는 사람, 의사소통이 불가능한 사람은 배제하였다. 2007년과 2008년의 연구에서는 암성 통증 환자로 암의 종류에 대한 언급은 없었고, 2011년의 연구에서는 언급이 있었는데, 폐암 12명, 위장관계 암 8명, 유방암 6명, 전립선암 4명, 그 외 15명이었다. 이 중 4명이 자료 부족으로 배제되고, 총 41명의 환자의 자료가 분석되었다.

4) 치료

2007년의 연구에서는 TTX 용량을 다르게 한 5개의 집

단(7.5 μg bid, 15 μg bid, 22.5 μg bid, 30 μg bid, 30 μg tid 4일간 피하주사)으로 나누어 효과를 비교하였다. 2008년의 연구에서는 환자-대조군 연구로 TTX 30 μg bid 4일간 피하주사한 군과 위약군으로 나누어 비교하였다. 2011년 연구는 TTX 30 μg bid 4일간 피하 주사하는 과정을 통증 호소 시 다시 참여할 수 있도록 하였다.

5) 비교치료

2007년과 2011년의 연구는 비교치료가 없는 연구이고, 2008년의 연구는 위약군을 대조군으로 두었으나, 위약에 대한 구체적인 언급은 없었다.

6) 결과

2007년의 연구에서는 31건의 치료 중 17건에서 통증 감소가 유의했고, 2주 이상 통증이 감소된 채로 유지되었다.

2008년의 연구에서는 TTX 피하주사 시 42 %, 위약군은 31 % 호전을 보였으나, p 값이 0.425로 유의한 차이는 없었다. 하지만 진통기간이 10일째 극대화되었고 2주 이상 효과를 보였다고 하였고, 삶의 질 면에서 TTX군이 위약군보다 유의하게 높았다.

2011년의 연구에서는 30 % 이상 호전을 보인 사람을 responder, 호전을 보이나 30 % 이내인 사람을 subclinical responder, 호전을 보이지 않은 사람을 non responder라 명칭하고, 호전 반응을 responder, subclinical responder 수로 평가하고 총 치료 기간을 점검하였다. 41명

의 환자 중 responder 16명, subclinical responder 5명, non responder 20명이었고 총 치료기간은 2,526일로 환자별 가장 긴 치료기간은 400일이었다.

7) 이상반응(Table 4)

2007년의 연구에서 발견된 이상반응은 총 98 % 가깝거나 중증도였고, 대부분 감각이상이었다. TTX 저용량 집단(7.5 μ g bid, 15 μ g bid)에서 26 %의 이상반응이, 고용량 집단(30 μ g bid, 30 μ g tid)에서 50 %의 이상반응이 나타나 용량 의존적이었다. TTX와 관련된 이상반응으로 TTX 30 μ g tid를 피하주사한 군에서 일시적인 보행장애 2건(중대한 이상반응), 우울감, 갱년기 증상의 악화 1건이 있었고 중도탈락하였다. 중대한 이상반응으로 보고된 보행장애 2건은 환자가 복용하던 다른 약(gabapentin, mor-

phine, hydromorphone, methadone, dimenhydrinate, omeprazole, benzodiazepine)과의 상호작용으로 보인다고 하였다.

2008년의 연구에서 발견된 이상반응은 TTX군이 위약군보다 더 많았는데 대부분 저림, 일시적인 감각 증상이었고, TTX와 관련된 이상반응으로 일시적인 보행 장애, 일시적인 중증도의 어수 2건이 있었다.

2011년 연구에서 발견된 이상반응은 82 % 정도 13 % 중증도였는데, 가장 흔한 이상반응은 신경계와 위장관련 증상이었다. TTX와 관련한 이상반응은 1례로, TTX 30 μ g bid 하루 피하주사 후 저혈압과 현훈을 느껴 하루 치료 받은 후 호전되었으며 다음 2일간은 TTX 15 μ g bid를 피하주사한 후 이상반응 없이 치료를 완료하였다.

IV. 고 찰

복어는 약 2,000년 전 중국의 《山海經》이란 책에 肺魚라 처음 언급되었고, 《千金方》과 《東醫寶鑑》에서는 河豚이라 하였고, 《本草拾遺》, 《本草綱目》, 《本草綱目拾遺》에서는 그 독에 대해 언급되어 있다. 복어의 독은 1909년에 복어의 난소에서 분리하여 tetrodotoxin으로 명명되었고, Na channel만을 차단하여 신경간의 자극이 전도되지 않게 하는 특성을 이용하여 치료에 응용한 연구가 이루어지고 있다²⁾.

암세포의 분리, 주위 혈관 조직으로 침입, 전이조직에 침윤, 증식의 암전이 과정에서도 VGSC가 관여하여 이를 억제하는 TTX가 항암 효과를 나타낸다. 본 연구에서는 임상에서 복어독을 활용하기 위한 문헌적 배경을 마련하고자, TTX의 항암 기전 및 효과에 대한 문헌고찰을 하였다. 검색과정을 거쳐 최종 선정된 *in vitro* 연구 32편, *in vivo* 연구 2편, 임상연구 3편을 고찰하였다.

연구 경향은 2000년도 초반에는 *in vitro* 연구 위주로 이루어지다가 2007년 이후로 *in vivo* 연구, 임상연구가 시행되었다. TTX의 항암기전은 대다수가 전이암에서 많이 발현되는 VGSC를 억제하는 것이었고, 작용은 proliferation에는 영향을 주지 않고 invasion이나 migration을 억제하는 것으로 밝혀졌다.

in vitro 연구에서 TTX가 많이 응용된 암은 전립선암, 유방암이었다. *in vivo* 연구는 수가 적었고 임상시험은 환자 원발암에 대한 언급이 1편만 되어 있어 TTX가 어떤 암에 더 효과적이었는지는 알 수가 없었다. 임상시험에서는 환자 모집 시 암의 종류를 제한하지 않고 암성통증으로 하

Table 4. Adverse effect of TTX in clinical trials

Study	Adverse effect		
	Number / severity	Common	SAE related to TTX
2007/ Hagen NA ³⁷⁾	Total 531 / 98 % mild~moderate.	Paresthesia, hypesthesia dose-dependent manner	2 people : ataxia
			1 person : anxiety, wobbly legs, menopausal syndrome(hot flushes) exaggeration ⇒ withdraw
2008/ Hagen NA ³⁸⁾	TTX : total 570/ mild 442, moderate 99, severe 29	Tingling, numbness, other transient sensory symptoms	1 person : transient ataxia
	Placebo : total 216 / mild 173, moderate 26, severe 17		1 person : transient moderate dysphagia ⇒ withdraw
2011/ Hagen NA ³⁹⁾	Total 45 / mild(82 %), moderate (13 %)	Nervous and gastrointestinal systems	1 person : hypertension, dizziness

여 TTX 30 μ g을 하루 2번, 총 4일 피하주사 하는 것이 2주 이상의 진통효과가 있고 장기간 지속해도 안전하다는 것을 밝혔다. 암성 통증은 암 환자들이 겪는 가장 흔하며 고통스러운 증상 중의 하나이며, 암의 진단초기에 있거나 적극적인 항암치료를 받는 환자의 30~50 %, 진행성인 경우에는 약 60~70 %, 말기에는 80~90 % 정도가 통증으로 고통을 겪는 것으로 알려져 있다. 암성 통증에 대한 약으로 아편계 진통제, 프로스타글란딘 억제제, 항우울제, 항경련제 등이 쓰이나 약물 내성, 심각한 신경정신과적 부작용 등이 있어, 점차 부작용은 적으면서 효과가 뛰어난 약제 연구가 이루어지고 있는데 그중 TTX를 응용해볼 수 있다.

TTX를 임상에 사용함에 제일 문제가 되는 부분은 안정성이다. *in vivo* 연구에서는 이상반응이 없었지만, 임상연구에서는 경도-중등도의 이상반응 비율이 80 % 이상이었다. 많이 발현되는 TTX의 이상반응은 감각이상이고, 중대한 이상반응은 일시적인 보행장애, 어살, 고혈압, 현훈이었다.

일반적으로 복어 중독은 섭취 후 10~45분 이내에 증상이 발생하며 사망률은 30~60 %로 높게 보고되어 있는데 초기에 사망하지 않으면 적절한 보존적 치료로 후유증 없이 수일에 걸쳐 점진적으로 완전하게 회복될 수 있다. 일반적인 복어 중독 증상은 Fukuda 분류법에 의해 IV단계로 분류한다. I 단계는 입주위의 무감각 혹은 이상감각, 오심과 구토 동반 가능, II단계는 안면부 및 신체 원위부의 무감각, 정상 반사를 보이지만 초기 운동 마비 및 조화운동장애, III단계는 전신적인 이완성 마비, 호흡 부전, 동공 이완, 의식 정상, IV단계는 중증의 호흡부전, 저산소증, 저혈압, 부정맥, 의식소실이다⁴⁰⁾. 본 연구에서 고찰한 3개의 임상연구는 발생한 이상반응을 Fukuda 분류법에 따라 임상적 중증도를 분류하면 I~II단계에 해당한다. 임상연구에서 TTX의 이상반응이 중증도가 심하지는 않았으나 비율이 높아 안정성 문제를 배제할 수 없어 추후 이를 고려한 연구가 더 진행되어야 될 것이다. 3개의 임상연구 모두 TTX 피하 주사하는 4일 기간은 입원을 시켜서 가까이서 상태를 지켜봤는데, 앞으로의 임상연구에서도 TTX의 이상반응에 즉각 대처가 필요한 과정으로 보인다.

이상 복어독의 주성분인 TTX의 항암 기전, 효과를 알아보고자 2000년도 이후 나온 *in vitro* 연구, *in vivo* 연구, 임상연구 문헌고찰을 하였다. TTX의 항암 기전, 효과는 입증되었지만 아직 안정성의 문제가 확실히 배제되지 않았다. 추후 안정성을 입증하고 TTX를 항암치료에 응용하여 한방 침구 영역의 범위를 넓힐 수 있길 바란다.

V. 결 론

1. The cochrane library, Pubmed, 국가과학기술전자도서관, 학술연구정보서비스, 국회도서관의 검색 시스템을 이용, 'tetrodotoxin', 'cancer', 'tumor'을 검색어로 설정, 2000년도 이후 발표된 논문 중 *in vitro* 연구 32편, *in vivo* 연구 2편, 임상연구 3편을 분석하였다.
2. TTX는 32건의 *in vitro* 연구 중 29건이 전이암에서 많이 발현되는 VGSC를 억제하여 항암효과를 보였다. TTX는 proliferation에는 영향을 주지 않고 주로 invasion이나 migration을 억제하였다.
3. *in vitro* 연구에서 TTX가 많이 응용된 암은 전립선암, 유방암이었고, 임상연구에서는 암성 통증 환자에게 응용하여 유의한 진통효과를 보였다.
4. *in vivo* 연구에서는 이상반응이 없었지만 임상연구에서는 80 % 이상의 경도-중등도 이상반응이 있었고 중대한 이상반응 또한 발견되었다. 추후 안정성에 대한 연구가 더 진행되어야 될 것으로 사료된다.

VI. References

1. Onkal R, Djamgoz MB. Molecular pharmacology of voltage-gated sodium channel expression in metastatic disease: clinical potential of neonatal Nav1.5 in breast cancer. *Eur J Pharmacol*. 2009 ; 625(1-3) : 206-19.
2. Hwang TJ, Kwon GR, Choe IS. Bibliographic studies on the tetrodotoxin(TTX). *J of Korean Institute of Herbal-Acupuncture*. 2000 ; 3(2) : 1-25.
3. Campbell TM, Main MJ, Fitzgerald EM. Functional expression of the voltage-gated Na⁺-channel Na(v)1.7 is necessary for EGF-mediated invasion in human non-small cell lung cancer cells. *J Cell Sci*. 2013 ; 126(21) : 4939-49.
4. Roger S, Rollin J, Barascu A et al. Voltage-gated sodium channels potentiate the invasive capacities of human non-small-cell lung cancer cell lines. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007 ; 39(4) : 774-86.

5. Onganer PU, Djamgoz MB. Small-cell lung cancer (human): potentiation of endocytic membrane activity by voltage-gated Na(+) channel expression *in vitro*. *J Membr Biol*. 2005 ; 204(2) : 67–75.
6. Kawaguchi A, Asano H, Matsushima K, Wada T, Yoshida S, Ichida S. Enhancement of sodium current in NG108–15 cells during neural differentiation is mainly due to an increase in Nav1.7 expression. *Neurochem Res*. 2007 ; 32(9) : 1469–75.
7. Kraft R, Basrai D, Benndorf K, Patt S. Serum deprivation and NGF induce and modulate voltage-gated Na(+) currents in human astrocytoma cell lines. *Glia*. 2001 ; 34(1) : 59–67.
8. House CD, Vaske CJ, Schwartz AM et al. Voltage-gated Na⁺ channel SCN5A is a key regulator of a gene transcriptional network that controls colon cancer invasion. *Cancer Res*. 2010 ; 70(17) : 6957–67.
9. Maselli MA, Piepoli AL, Guerra V et al. Colonic smooth muscle responses in patients with diverticular disease of the colon: effect of the NK2 receptor antagonist SR48968. *Dig Liver Dis*. 2004 ; 36(5) : 348–54.
10. Gao R, Shen Y, Cai J, Lei M, Wang Z. Expression of voltage-gated sodium channel alpha subunit in human ovarian cancer. *Oncol Rep*. 2010 ; 23(5) : 1293–9.
11. Fraser SP, Ozerlat-Gunduz I, Onkal R, Diss JK, Latchman DS, Djamgoz MB. Estrogen and non-genomic upregulation of voltage-gated Na(+) channel activity in MDA-MB–231 human breast cancer cells: role in adhesion. *J Cell Physiol*. 2010 ; 224(2) : 527–39.
12. Chioni AM, Shao D, Grose R, Djamgoz MB. Protein kinase A and regulation of neonatal Nav1.5 expression in human breast cancer cells: activity-dependent positive feedback and cellular migration. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010 ; 42(2) : 346–58.
13. Krasowska M, Grzywna ZJ, Mycielska ME, Djamgoz MB. Fractal analysis and ionic dependence of endocytotic membrane activity of human breast cancer cells. *Eur Biophys J*. 2009 ; 38(8) : 1115–25.
14. Gao R, Wang J, Shen Y, Lei M, Wang Z. Functional expression of voltage-gated sodium channels Nav1.5 in human breast cancer cell line MDA-MB–231. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2009 ; 29(1) : 64–7.
15. Gillet L, Roger S, Besson P et al. Voltage-gated sodium channel activity promotes cysteine cathepsin-dependent invasiveness and colony growth of human cancer cells. *J Biol Chem*. 2009 ; 284(13) : 8680–91.
16. Tran TA, Gillet L, Roger S, Besson P, White E, Le Guennec JY. Non-anti-mitotic concentrations of taxol reduce breast cancer cell invasiveness. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 ; 379(2) : 304–8.
17. Fraser SP, Diss JK, Chioni AM et al. Voltage-gated sodium channel expression and potentiation of human breast cancer metastasis. *Clin Cancer Res*. 2005 ; 11(15) : 5381–9.
18. Roger S, Le Guennec JY, Besson P. Particular sensitivity to calcium channel blockers of the fast inward voltage-dependent sodium current involved in the invasive properties of a metastatic breast cancer cell line. *Br J Pharmacol*. 2004 ; 141(4) : 610–5.
19. Roger S, Besson P, Le Guennec JY. Involvement of a novel fast inward sodium current in the invasion capacity of a breast cancer cell line. *Biochim Biophys Acta*. 2003 ; 1616(2) : 107–11.
20. Nakajima T, Kubota N, Tsutsumi T et al. Eicosapentaenoic acid inhibits voltage-gated sodium channels and invasiveness in prostate cancer cells. *Br J Pharmacol*. 2009 ; 156(3) : 420–31.
21. Uysal-Onganer P, Djamgoz MB. Epidermal growth factor potentiates *in vitro* metastatic behaviour of human prostate cancer PC–3M cells: involvement of voltage-gated sodium channel. *Mol Cancer*. 2007 ; 6 : 76.
22. Ding Y, Brackenbury WJ, Onganer PU et al. Epidermal growth factor upregulates motility of Mat–LyLu rat prostate cancer cells partially via voltage-gated Na⁺ channel activity. *J Cell Physiol*.

- 2008 ; 215(1) : 77-81.
23. Palmer CP, Mycielska ME, Burcu H et al. Single cell adhesion measuring apparatus(SCAMA): application to cancer cell lines of different metastatic potential and voltage-gated Na⁺ channel expression. *Eur Biophys J*. 2008 ; 37(4) : 359-68.
24. Scorey N, Fraser SP, Patel P, Pridgeon C, Dallman MJ, Djamgoz MB. Notch signalling and voltage-gated Na⁺ channel activity in human prostate cancer cells: independent modulation of in vitro motility. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006 ; 9(4) : 399-406.
25. Brackenbury WJ, Djamgoz MB. Activity-dependent regulation of voltage-gated Na⁺ channel expression in Mat-LyLu rat prostate cancer cell line. *J Physiol*. 2006 ; 573(Pt 2) : 343-56.
26. Mycielska ME, Palmer CP, Brackenbury WJ, Djamgoz MB. Expression of Na⁺-dependent citrate transport in a strongly metastatic human prostate cancer PC-3M cell line: regulation by voltage-gated Na⁺ channel activity. *J Physiol*. 2005 ; 563(Pt 2) : 393-408.
27. Bennett ES, Smith BA, Harper JM. Voltage-gated Na⁺ channels confer invasive properties on human prostate cancer cells. *Pflugers Arch*. 2004 ; 447(6) : 908-14.
28. Fraser SP, Salvador V, Manning EA et al. Contribution of functional voltage-gated Na⁺ channel expression to cell behaviors involved in the metastatic cascade in rat prostate cancer: I. Lateral motility. *J Cell Physiol*. 2003 ; 195(3) : 479.
29. Mycielska ME, Fraser SP, Szatkowski M, Djamgoz MB. Contribution of functional voltage-gated Na⁺ channel expression to cell behaviors involved in the metastatic cascade in rat prostate cancer: II. Secretory membrane activity. *J Cell Physiol*. 2003 ; 195(3) : 461-9.
30. Djamgoz MBA, Mycielska M, Madeja Z, Fraser SP, Korohoda W. Directional movement of rat prostate cancer cells in direct-current electric field: involvement of voltagegated Na⁺ channel activity. *J Cell Sci*. 2001 ; 114(Pt 114) : 2697-705.
31. Fraser SP, Grimes JA, Djamgoz MB. Effects of voltage-gated ion channel modulators on rat prostatic cancer cell proliferation: comparison of strongly and weakly metastatic cell lines. *Prostate*. 2000 ; 44(1) : 61-76.
32. Carrithers MD, Chatterjee G, Carrithers LM et al. Regulation of podosome formation in macrophages by a splice variant of the sodium channel SCN8A. *J Biol Chem*. 2009 ; 284(12) : 8114-26.
33. Randall A, McNaughton N, Green P. Properties of voltage-gated Na⁺ channels in the human rhabdomyosarcoma cell-line SJ-RH30: conventional and automated patch clamp analysis. *Pharmacol Res*. 2006 ; 54(2) : 118-28.
34. Fulgenzi G, Graciotti L, Faronato M et al. Human neoplastic mesothelial cells express voltage-gated sodium channels involved in cell motility. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006 ; 38(7) : 1146-59.
35. Yildirim S, Altun S, Gumushan H, Patel A, Djamgoz MB. Voltage-gated sodium channel activity promotes prostate cancer metastasis in vivo. *Cancer Lett*. 2012 ; 323(1) : 58-61.
36. El-Dayem SM, Fouda FM, Ali EH, Motelp BA. The antitumor effects of tetrodotoxin and/or doxorubicin on Ehrlich ascites carcinoma-bearing female mice. *Toxicol Ind Health*. 2013 ; 29(5) : 404-17.
37. Hagen NA, Fisher KM, Lapointe B et al. An open-label, multi-dose efficacy and safety study of intramuscular tetrodotoxin in patients with severe cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*. 2007 ; 34(2) : 171-82.
38. Hagen NA, du Souich P, Lapointe B et al. Tetrodotoxin for moderate to severe cancer pain: a randomized, double blind, parallel design multicenter study. *J Pain Symptom Manage*. 2008 ; 35(4) : 420-9.
39. Hagen NA, Fisher KM, Lapointe B et al. A multicentre open-label safety and efficacy study of tetrodotoxin for cancer pain. *Curr Oncol*. 2011 ; 18(3) : e109-16.
40. Hyun SH, Sohn CH, Ryoo SM, Oh BJ, Lim KS. Clinical analysis of puffer fish poisoning cases. *J of the Korean Society of Clinical Toxicology*. 2011 ; 9(2) : 95-100.