

소아 암 환자에서 항암제 치료 후 발생한 구내염에 대한 저출력 레이저의 효과

충남대학교 의과대학 마취과학교실

김 혜 자 · 노 시 연 · 신 용 섭

= Abstract =

Effects of Low Level Laser Therapy on Oral Mucositis Caused by Anticancer Chemotherapy in Pediatric Patients

Hae Ja Kim, M.D., Shi Youn Rho, M.D., and Yong Sup Shin, M.D.

Department of Anesthesiology, Chungnam National University, College of Medicine, Daejeon, Korea

Background: Oral mucositis is a common complication of anticancer chemotherapy. The sequelae of this consist of an increased risk of infection, moderate to severe pain, compromised oral function, and bleeding. This study was performed to evaluate the effects of the He-Ne laser and the Ga-Al-As laser on oral mucositis caused by anticancer chemotherapy in pediatric patients.

Methods: There were 3 cases of osteosarcoma and 6 cases of leukemia. All patients received He-Ne laser (632.8 nm wavelength, power 60 mW) application on 400–600 Hz scanning for 5–20 minutes and Ga-Al-As laser (904 nm wavelength, power 40 mW) application by fiberoptic hand piece placed in immediate proximity to the tissue without direct contact with it for 30 seconds per point for 5 days per week. During the application patients wore wavelength-specific dark glasses and were instructed to keep their eyes closed.

Results: The mean number of treatments with oral intake was 4.89 ± 0.64 . The mean number of total treatments was 9.44 ± 2.59 . There were no significant side effects during and after the laser treatments.

Conclusions: He-Ne laser and Ga-Al-As (IR) laser treatment were well tolerated and reduced the severity and duration of chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric oncologic patients.

Key Words: Chemotherapy, Laser therapy, Mucositis

서 론

레이저가 생체에 미치는 작용에는 열 작용, 광화학 작용 외에 광응향 효과, 전자계 효과가 있다. 의료계에 이용되는 것으로는 열작용을 이용한 것이 레

이저칼로 대표되는 고출력 레이저 치료(high level laser therapy, HLLT)로 절개, 기화 증발, 소작으로 지혈, 응고, 창상접착, 혈관 문합을 위한 수술 중 기구로 사용되고, 광화학 작용을 이용한 저출력 레이저 치료(low level laser therapy, LLLT)는 통증완화, 혈액개선, 가골형성 촉진, 창상치유 촉진, 염증치유를 위해 통증치료실에서 사용하고 있다.¹⁾

항암치료를 받고 있는 환자 중에는 항암제로 인한 합병증으로 구내염이 잘 발생하여 심한 통증을 호소하나²⁾ 아편양제제와 비스테로이드성 항염증제제 등

책임저자 : 신용섭, 대전시 중구 대사동 640번지
충남대학교병원 마취과, 우편번호: 301-721
Tel: 042-220-7841/7851, Fax: 042-220-7968
E-mail: ysshin@cnu.ac.kr

의 약물치료에 효과적인 반응을 하지 않으며, 그외 여러 가지 구강 청정제도 함께 사용해 볼 수 있으나 대부분 효과는 좋지 않은 것으로 되어 있다.³⁾ 그러나 다양한 항암제의 개발과 함께 효과적인 항암치료를 위해서는 구내염 등과 같은 합병증이 발생한다 하여도 선택된 약제를 사용해야 하고, 불가피하게 대량을 사용해야 하는 경우도 발생된다.

이에 본 통증치료실에서는 항암치료에 의한 합병증으로 구강을 통한 음식물 섭취가 불가능할 정도의 심한 구내염으로 통증을 호소하는 소아환자 9명(백혈병 6명, 골육종 3명)을 의뢰 받고 LLLT를 이용하여 그 진통효과 및 치료효과를 평가하였다.

대상 및 방법

항암치료 후 발생한 구내염으로 심한 통증이 발생되어 구강을 통한 음식물 섭취가 불가능하며 아편양제제, 비스테로이드성 항염증제제, 그리고 여러 종류의 구강 청정제 등에 반응이 없는 암환자로서 1998년도에서 1999년도에 본 통증치료실로 의뢰된 5세에서 17세의 골육종 환자 3명, 백혈병 환자 6명 등 총 9명의 소아환자를 대상으로 하였다.

저출력 레이저 치료로 하이테크 레이저인 He-Ne 레이저와 Ga-Al-As (IR) 레이저를 사용하였고 He-Ne 레이저는 파장 632.8 nm, 출력 20 mW로 15-20분간 400-600 Hz로 스캐닝조사하였고, Ga-Al-As (IR) 레이저는 파장 904 nm, 출력 40 mW로 접촉형 probe를 사용하여 직접 접촉 없이 환부 가까이에서 각 부위마다 30초씩 원격조사하여 일주일에 5회 실시하였다. 환자의 자세는 침대에 양아위를 취하고 입을 크게 벌리고 협측 점막, 구순 점막, 외측/복측 혀, 입천정, 구강 바닥 중 심한 염증 부위를 중심으로 고투 조사되도록 하였으며 환자는 눈을 감은 채 보호경을 눈에 착용하게 하였다. 환자나 보호자에게 물어 보아서 구강을 통한 음식물 섭취가 가능해지기 시작한 치료 횟수를 조사하였고, 관찰자가 보아 구강내 병변이 사라진 시기를 총 치료 횟수로 간주하였다. 통증의 감소 또는 VAS (visual analogue scale)의 변화는 어린 환자이기 때문에 표현이 불분명하고 부정확하여 구내염이 치료되기 시작하여 통증이 감소는 시기를 구강을 통한 음식물 섭취가 가능해지는 시기로 간주하고 이를 조사하였다.

치료 도중 오심과 구토, 두통, 어지러움, 열감, 그리고 그 외 부작용 등을 경험했는지 환자에게 질문했고, 치료기간 동안에 치료 후 병실에서 같은 증상이 있었는지 보호자에게 관찰을 요구하여 다음날 질문하여 표기하였다.

결 과

전체 9명의 환자 중 골육종 3명, 백혈병 6명이었으며 항암치료 후 구내염이 발생하여 심한 구강내 통증으로 구강으로의 음식물 섭취가 불가능하였으나 레이저 치료시작 후 약 5회 쯤부터 구강으로 음식물 섭취가 가능해졌으며 이때가 통증이 감소되기 시작하는 시기라고 간주되며, 구내염의 병변이 사라진 총 치료횟수는 약 9회 정도로 2주 이내에 치료가 완료되었다(Table 1).

치료 도중 특별한 부작용의 발생은 나타나지 않았으며, 통증 치료실에서의 치료를 마친 후 병실에서 특별한 부작용은 나타나지 않았다. 단, 1명의 환아가 통증 치료실 도착 후 치료 전에 심한 구토를 하였고 안정시킨 후 레이저 치료를 시행하였으나 더 이상의 구토가 발생하지 않아 레이저 치료와는 관련이 없는 것으로 간주하였다.

Table 1. Demographic Data and the Results of Low Level Laser Therapy

Diseases	Age (yr)/ Sex	Numbers of treatment to take a oral intake	Total numbers of treatment
OS	15/f	5	10
OS	17/f	5	7
OS	15/m	5	10
LL	9/m	4	10
NHL	7/m	5	12
NHL	13/m	6	11
NHL	7/m	5	8
NHL	6/m	5	10
ALL	5/f	4	7

Mean \pm SD 4.89 \pm 0.64 9.44 \pm 2.59

OS: osteosarcoma, LL: lymphoblastic lymphoma, NHL: non Hodgkin's lymphoma, ALL: acute lymphoblastic leukemia.

고 찰

레이저가 생체에 미치는 작용에는 열 작용, 광화학 작용 외에 광음향 효과와 전자계 효과가 있다. 의료계에서는 열 작용을 이용한 것으로 HLLT로 생체과피 작용이 있는 레이저칼이 사용되고, 광화학 작용을 이용한 LLLT는 생체 활성화 작용으로 통증 치료에 사용되고 있다.¹⁾

LLLT가 생체에 미치는 효과는 미토콘드리아의 ATP 합성을 촉진시키고 DNA를 자극하여 단백질 합성을 증가시켜 섬유아세포의 증식과 그에 따른 교원질 섬유증의 증가, 혈관 증식, 절단된 신경의 재생 촉진, 피부괴양의 상피화 촉진, 세포분열의 촉진 작용이 있고 조직 효소 활성화도 증가, 혈관 확장, 미세혈류 개선으로 부종을 감소시켜 주고, 진통 효과, 면역 효과 증가가 있다. 이들의 생체에 대한 작용이 통증 완화에 크게 기여하는데 지금까지 밝혀진 기전은 신경이상 흥분의 억제, 자극 전달의 정상화, 국소 혈류의 개선, 발통 물질의 대사 촉진, 근긴장의 억제, 생체 활성화 물질의 생성 촉진, 효소 활성화의 촉진, 소염 작용, 면역 기능의 부활, 창상 치유 촉진, 하행성 억제계의 부활 등이 있다. 기전의 일부는 사람에서도 확인되어 있으나 대부분은 동물에서의 생리적, 생화학적 연구의 결과에 의한다. LLLT는 생체의 상태에 따라서 어떤 때는 기능을 향진시키는 방향으로, 어느 때는 기능을 억제시키는 방향으로 작용한다. 이것은 세포 조직의 정상화라는 표현으로 설명되며 레이저는 생체의 항상성을 유지시키려는 작용을 하게 된다. 통증의 발생은 신경계의 이상흥분에 의한 기능향진의 상태라고 한다면 레이저는 이를 억제하며 정상화하여 통증완화를 초래하는 것으로 생각된다.^{1,4,5)}

레이저 치료는 현재까지의 보고로는 인체에 전혀 부작용을 야기하지 않는다고 알려져 있으나 눈, 갑상선, 성선 부위에 조사하면 안되고 스테로이드 치료를 받고있는 환자, 임산부, 신생아, 질환으로 체력이 약화된 고령자, 심박동기 부착자, 광과민성 질환이 있는 환자에게는 조사를 하지 않거나 필요하다면 국소적으로 신중하게 하여야 한다. 또한 악성종양 환자나 급성 세균성 질환에서는 세포증식을 촉진하므로 조사해서는 안 된다. 가시광선 레이저나 근적외선 레이저는 눈에 조사하면 수정체를 통해 망막에

집중적으로 조사되어 망막의 퇴행성 변화, 심하면 실명을 초래할 수 있기 때문에 얼굴 조사시 반드시 보호경을 착용해야 한다.⁶⁾

세포독성 항암제 치료는 36-100%의 환자에서 구내염을 발생시키는데,²⁾ 발적, 부종, 궤양, 출혈 증상을 보이며 경한 작열감에서부터 심한 통증까지 발생된다.⁷⁾ 이런 임상적 변화로는 면역이 억제된 골수 이식 환자에게는 국소적 감염에 의한 미생물, 바이러스, 그리고 진균의 침입과 전신감염과 같은 심각한 합병증이 발생할 수 있고 저작과 연하 불능으로 비경구적 영양 섭취와 진통제 등이 필요하게 된다.⁸⁾

항암치료 후 생긴 구내염이나 감염은 증상애 따른 고식적 치료와 감염 예방만이 유일한 관리 방법이었다. Chlorohexidine이나 다른 구강 청정제에 의해 구내염의 심한 정도와 기간을 감소시킬 수 있었고,⁹⁾ 통증 감소를 위하여 국소 마취제와 비경구적인 opioid제제의 진통제를 사용하였다.¹⁰⁾

Sucralfate, chlorohexidine, benzydamine 등이 일부 예방적 효과가 있었고 dinoprotone (prostaglandin E₂), silver nitrate, beta-carotene, pentoxifylline, lozenges (tobramycin, amphotericin B, polymixin B를 포함) 등도 예방적 약제로 도입되었다. 비약물적 치료로는 한냉요법(cryotherapy)과 He-Ne 레이저 치료가 소개되었다.^{3,11)}

Barash 등은¹²⁾ 골수 이식 환자의 골수 이식 전 조건화 치료(bone marrow transplantation conditioning therapy)의 주요 합병증인 구내염 예방을 위하여 He-Ne 레이저 치료를 이용하였다. 골수 이식수술을 받을 20명의 환자에게 오른쪽과 왼쪽의 구강내 점막 중 한쪽은 레이저 조사가 되지 않게 차폐를 해서 대조군으로 하고 다른 한쪽은 치료군으로 해서 He-Ne 레이저를 조사한 후 VAS (visual analogue scale)를 이용한 통증의 심한 정도와 OMI-A, B (oral mucositis index scale)와 ECOG (eastern cooperative oncology group)를 이용하여 구내염의 임상 양상을 관찰한 결과 치료군과 대조군 모두 100% 구내염이 생겼고 골수이식 6일째에 통증이 가장 심했으며 치료군은 18일, 대조군은 21일째에 회복되어 통증의 정도와 유병기간이 치료군에서 감소했다는 연구 결과를 보고하였다. 또 Cowen 등은¹³⁾ low energy He-Ne 레이저의 골수 이식 환자의 예방효과를 보기 위해 이중 맹검 무작위 실험(double blind randomized trial)으

로 실시하였다. 즉 골수 이식 또는 말초성으로 수집된 간세포 이식(peripherally collected stem cell transplantation) 시행 전 대량의 항암치료를 5일간 받게 되는데, 이때 파장 632.8 nm, 출력 60 mW로 optic fiber 끝을 이용하여 한 부위당 10초간 총 15부위를 날마다 조사하였다. 그 결과 치료군이 대조군보다 구내염의 발생 시간과 정도(peak severity)가 감소되었고, 유병기간이 2일에서 7일 정도 감소되어 예방의 효과가 증명되었다. 그외에 구내염은 항암 치료 시작 후 7-10일 후에 나타나 그 뒤 6일 후에 가장 심해지고 15-20일 후에 회복되었다는 보고와^{2,14)} 골수 이식 후 7-11일 사이에 발생하여 20일째에 사라진다는 연구보고도 있었다.¹⁵⁾

암 환자의 치료에는 항암제 치료, 방사선 치료가 요구되고, 이런 치료에는 합병증으로 구내염이 자주 발생한다. 방사선 조사가 구강을 포함하게 되면 80-100% 정도의 구내염이 발생한다고 한다.¹⁶⁾ 머리와 목 부분인 구인두(oropharynx), 하인두(hypopharynx), 구강내의 암 환자 중 방사선 치료의 합병증인 구내염을 예방하기 위한 예방적 LEL (low energy laser) 치료는 무작위 이중 맹검 실험의 결과, 병변이 grade 3의 심한 구내염 발생을 35.2%에서 7.6%로 감소시켰고 심한 통증을 23.8%에서 1.9%로 감소시킬 수 있었다는 보고가 있다.¹⁷⁾

Ciasis 등은¹⁸⁾ 5-fluorouracil로 치료받은 암 환자에서 예방적 He-Ne 레이저 치료시 치료받지 않은 대조군은 53주기 중 43%, 치료받은 군은 101주기 중 6%로 구내염의 발생이 감소되었다고 보고하였다. 그 외에도 He-Ne 레이저에 의한 통증 감소와 소화성 궤양과 관절염 치료에 대한 보고가 있고 임상 실험에서도 He-Ne 레이저 사용시 특이할 만한 부작용의 발생이 없었다는 보고도 있다.¹⁹⁾

Hashieh 등은²⁰⁾ He-Ne 레이저가 치료 도중 환부의 온도가 올라가지 않는다 하더라도 치료 자체가 환자에게 스트레스를 가해 생체적 변화를 초래할 수도 있다고 하였는데 열이나 대사성 독성 물질 같은 환경에 노출되었을 때 생체에 반응하여 생산되는 HSP (heat-shock proteins)라는 단백질에 대한 연구에서 대조군과 He-Ne 레이저 조사군과의 차이가 없었고, LLLT가 환자에게 안전하다고 보고하였다. 또 항암제로 인한 구내염의 예방과 치료에 사용하는 레이저 조사량보다 2배 정도 강한 조사에서도(1.5-3 J/cm²)

스트레스 반응이 나타나지 않았다.¹⁹⁾

본 연구에서는 항암치료 후 심한 구내염으로 구강으로의 음식물 섭취가 불가능했던 소아 암 환자 9명을 대상으로 He-Ne 레이저와 Ga-Al-As (IR) 레이저 치료를 일주일에 5회 실시하여 치료 시작 약 5회 쯤부터 구강으로의 음식물 섭취가 가능하였는데 이때부터가 통증이 감소되기 시작하는 시기라고 생각할 수 있다. 그리고 구내염의 병변이 사라지는 총 치료 횟수는 약 9회이었고 2주 내에 치료 효과를 나타내어 일반적으로 구내염이 20일 이상 지속한다는 것을 고려하여 보면 만족할 만한 결과를 보였다. 결론적으로, 본 연구의 결과를 보면 골수 이식 환자, 항암제 치료와 방사선 치료를 병행하는 두경부암 환자, 장기간 대량의 항암제 치료를 시행 받아야 하는 환자, 심한 통증이나 염증으로 구강으로의 음식물 섭취가 불가능하여 많은 고통을 호소하는 소아 암환자에게는 항암제, 방사선 치료와 동시에 또는 치료 전부터 LLLT를 실시하여 구내염 발생을 예방하는 것이 효과적이라고 사료된다.

참 고 문 헌

1. 오희근, 윤덕미: 통증클리닉 요법의 실제. 서울, 군자출판사. 1998, pp 132-4.
2. Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL: A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1993; 72: 1612-7.
3. Verdi CJ: Cancer therapy and oral mucositis. An Apraisal of drug prophylaxis. *Drug Saf* 1993; 9: 185-95.
4. Semion R, Moris R, Moshe N: Systemic effects of low power laser irradiation on the peripheral and central nervous system, cutaneous wounds and burns. *Laser Surg Med* 1989; 8: 174-82.
5. Kubasova T: Biological effect of He-Ne laser. *Laser Surg Med* 1984; 4: 381-8.
6. 대한통증학회: 통증의학. 서울, 군자출판사. 1995, pp 380-3.
7. Carnel SB, Blakeslee DB, Oswald SG, Barnes M: Treatment of radiation- and chemotherapy-induced stomatitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 102: 326-30.
8. Schubert MM, Williams BE, Lloid ME, Donaldson G, Chapko MK: Clinical assessment with bone marrow

- transplantation. *Cancer* 1992; 69: 2469-77.
9. McGaw WT, Belch A: Oral complications of acute leukemia: Prophylactic impact of a chlorohexidine mouth rinse regimen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 275-80.
 10. Ebstein JB, Schubert MM: Management of orofacial pain in cancer patients. *Oral Oncol* 1993; 4: 243-50.
 11. Biron P, Sebban C, Goumet R, Chvetoff G, Philip I, Blay JY: Research controversies in management oral mucositis. *Support Care Cancer* 2000; 8(1): 68-71.
 12. Barasch A, Petrosen DE, Tanzer JM, D'Ambrosio JA, Nuki K, Schubert MM, et al: Helium-Neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995; 76: 2550-6.
 13. Cowen D, Tadiou C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, et al: Low energy Helium-Neon laser in prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 697-703.
 14. Zerbe MB, Parkerson SG, Ortliebe ML, Spitzer T: Relationships between oral mucositis and treatment variables in bone marrow transplant patients. *Cancer Nurs* 1992; 15: 196-205.
 15. Schubert MM, Sullivan KM: Recognition, incidence, and management of oral graft-versus-host disease. *NCI Monogr* 1990; 9: 135-43.
 16. Sonis ST, Clark J: Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. *Oncol* 1991; 12: 92-5.
 17. Besadoun RJ, Franquin JC, Ciasis G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M, et al: Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 1999; 7: 244-52.
 18. Ciasis G, Namer M, Schneider M, Demard F, Pourreau-Schneider N, Martin PM, et al: Laser therapy in the prevention and treatment of mucositis caused by anticancer chemotherapy. *Bull Cancer* 1992; 79: 183-91.
 19. King PR: Low level laser therapy: A review. *Lasers Med Sci* 1989; 4: 141-50.
 20. Hashieh IA, Tardieu C, Franquin JC: Helium-Neon laser irradiation is not a stressful treatment: Study on heat-shock protein (HSP70) level. *Laser Surg Med* 1997; 20: 451-60.