

乾漆 추출물(Nexia)의 독성 실험과 급성 림프 구성 백혈병환자의 임상증례군 보고

윤성우^{*,**} · 박재우^{*} · 김경석^{**} · 정현식^{**} · 최원철^{**}

*경희대학교 한의과대학 한방소화기내과 · **경희대학교 동서신의학병원 통합암센터

The Study on the Safety and Case Series of the Acute Lymphocytic Leukemia using *Rhus Verniciflua* Stokes Extract (Nexia)

Seong-Woo Yoon^{**,} Jae-Woo Park^{*}, Kyung-Suk Kim^{**}, Hyun-Sik Jung^{**}, Won-Cheol Choi^{**}.

* Department of Oriental Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University, Korea

** MU Integrative Cancer Center, East-West Medical Center, Kyung Hee University, Korea

This study was undertaken to evaluate safety and antitumor activity of Nexia, a processed extract of *Rhus verniciflua* STOKES by heating according to Korean patent 0504160 through toxicology, cancer research and clinical application.

Nexia did not exhibit any toxicological symptoms through 13 week continuous treatment, dosage accumulation study and anaphylaxis response.

The lifespan of four patients with acute lymphocytic leukemia under complete remission were 110, 83, 97, and 86 months after treatment of Nexia, respectively.

These data suggest that Nexia, a processed extract by removing allergen from *Rhus verniciflua* STOKES, may have safety and antitumor activity and also still need continuous study on its mechanism and clinical trial.

Key words : *Rhus Verniciflua* Stokes(Nexia), safety, acute lymphocytic leukemia

교신저자: 윤성우, 서울시 강동구 상일동
동서신의학병원 통합암센터

Tel: 02-440-7280 E-mail: stepano3@chol.com

I. 서 론

종양은 조직의 자율적인 과잉성장으로 개체에 의의가 없거나 이롭지 않고 정상 조직에 대해서 파괴적인 것으로, 임상 및 병리 형태적인 소견에 의해 양성종양과 악성종양으로 구분된다.¹⁾ 양성종양은 비교적 서서히 일정한 속도로 성장하며 신체 여러 부위에 확산 즉 전이를 일으키지 않을 뿐 아니라 제거하면 완전히 치유될 수 있다. 이에 반해 악성종양은 불규칙하고 빠른 성장을 하며, 침윤성 혹은 침입성 성장으로 주위 정상조직을 파괴하고 체내 여러 부위로 확산 및 전이를 일으켜 정상세포를 파괴하므로 생명을 위협한다. 진행성 암의 경우 타 장기에 원격 전이가 되는데 수술요법, 항암요법 및 방사선요법의 한계가 있다.

욱(乾漆)은 한의학에서 性味가 辛溫鹹하고 肝脾胃大小腸으로 歸經하며 주로 血分에 작용하여 破血하고 胃腸의 積滯를 消散시키므로 주로 瘀血, 積聚, 癥瘕 및 冷心痛 등에 주로 활용되어 왔으며, 최근 암치료 활용 가능성이 제기되었다²⁾. 그 후 옷나무 추출물 및 성분이 실험적으로 세포증식억제, 면역증진 및 항산화 작용 등이 있다고 보고되었다³⁾. 그러나 옷나무의 주요성분인 urushiol이 유발하는 T 세포 매개성 면역반응은 옷나무 추출물의 임상적 응용에 많은 제약을 주는 부분이 되었다.

본 연구는 옷나무 껍질 (*Rhus verniciflua* STOKES)을 고압상태에서 열처리를 하여 알레르기 반응 유발물질을 제거한 옷나무 추출물 (Nexia; 특허 제0394089 /제0504160)을 시료로 사용하였다. Nexia를 한방 항암치료제로 개발하고자 하는 의도로 Nexia의 독성실험연구에 관한 결과와 급성 백혈병 환자 4명에 대한 임상증례를 평가하여 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

II. 연구방법

1. Nexia의 독성유무 평가

Nexia의 독성안정성시험은 KFDA 인증 GLP 기관인 바이오독스텍(주)에서 의뢰하여 시행하였고 다음과 같은 방법을 거쳤다.

1) Nexia의 비글견을 이용한 13주 반복 경구 투여 독성시험 및 4주 회복시험

본 시험은 암·수 비글견을 이용하여 Nexia를 13주간 반복 경구투여 시 나타나는 독성반응 및 그 안전성에 대하여 평가하고, 4주간의 회복군을 두어 독성의 가역성 여부를 확인하기 위하여 실시하였다. 이 시험의 모든 과정은 GLP 규정인 비임상시험관리기준 (식품의약품안전청고시 제2000-63호)을 준수하여 실시하였고 의약품 등의 독성시험기준(식품의약품안전청고시 제1999-61호)에 근거하여 실시하였다.

군 구성은 대조군(n=10), 저용량군(n=6), 중용량군(n=6), 고용량군(n=10)으로 나누었고 Nexia 투여용량(mg/kg)은 각각 0, 50, 150, 450으로 13주간 반복 경구투여 하였고 투여역량은 5 mL/kg이었다. 회복군은 대조군 및 450 mg/kg군 각각 4마리로 구성하였다. 반복투여군 및 회복군 모두 각 군 내 암·수 배정 비율은 50:50으로 하였다.

관찰 및 검사항목으로는 일반상태, 외관, 운동성, 자율신경 등의 일반증상과 체중, 사료섭취량, 안과학적 검사, 심전도검사, 뇨검사, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사를 하였고 부검을 통해 장기별 중량을 계산하였다.

통계방법으로는 검사자료들에 대해 분산의 동질성을 비교하기 위하여 Levene's test를 실시한 결과 분산이 동질하거나, 분산이 이질적이면 적절한 data transformation을 실시하고 다시 transformed data에 대한 Levene's test를 실시한 결과 분산이 동질하여 one way ANOVA test를

실시하였으며, 시험물질투여군과 대조군 사이에 유의차가 있는 시험군을 확인하기 위하여 Dunnett's t-test를 실시하였다.

2) Nexia의 비글견을 이용한 용량증가 반복 경구투여 독성시험

이 시험은 비글견을 이용하여 Nexia를 일정 기간마다 증가된 용량으로 반복 경구투여시 사망여부(사망률), 일반증상, 체중변화, 임상병리, 부검 및 조직병리학적 검사 등을 실시하여 나타나는 독성반응을 평가하여 반복투여 독성시험에서 용량설정의 근거자료로 이용하기 위해 실시하였다. 시험물질투여군에는 200→400→800→1,600 mg/kg의 용량을 4일 간격으로 증가하여 반복투여하였고, 최종투여 후 1주일간 관찰하였으며, 대조군에는 부형제인 주사용수를 투여하였다. 투여액량은 5 mL/kg 이었고 마리 수는 각 군마다 수컷 2마리, 암컷 2마리를 사용하였다.

3) Nexia의 기니픽에서의 항원성 평가 (아나필락시스 쇼크 반응시험 및 동종 수동 피부 아나필락시스 반응시험)

Nexia가 수컷 기니픽의 면역계에 작용하여 나타나는 이상면역반응을 검색하기 위하여 아나필락시스 쇼크 반응시험 (Active Systemic Anaphylaxis, ASA) 및 기니픽의 배부 피부내에 시험물질에 의해 감작된 기니픽의 항혈청을 수동면역시켜 시험물질에 대한 기니픽의 특이적인 세포친화성 항체 생산 유무를 검색하기 위하여 동종 수동 피부 아나필락시스 반응시험(Passive Cutaneous Anaphylaxis, PCA)를 실시하였다.

본 시험은 Nexia의 이상면역반응을 검색하기 위하여 기니픽을 이용하여 부형제대조군, 저용량군(45 mg/kg), 고용량군(200 mg/kg), 고용량+FCA의 혼합투여군(200 mg/kg) 및 양성대조군(OVA 5mg/kg+FCA)의 5군을 설정하여 기니픽에서의 항원성 평가를 실시하였다. 6-7주령의 수컷 기니픽을 군당 5마리씩 나누어 약 3주간

부형제대조군, 저용량군 및 고용량군을 동물의 견갑간부 피하에 감작항원량을 9회 투여하였고 혼합투여군과 양성대조군은 견갑간부 피하에 약 3주간 총 5회 투여하여 감작시켰다.

동종 수동 피부 아나필락시스 반응시험은 최종감작 12일째에 안와정맥총으로부터 부분채혈하여 분리된 기니픽의 항혈청을 1개당 감작되지 않은 2마리의 기니픽 배부 피부내에 10배에서 5120 배까지 연속배수 희석하여 수동감작시켰다. 4 시간 후 야기항원량을 후지정맥으로 투여하여 관찰하였다.

아나필락시스 쇼크 반응시험은 최종감작 15일째에 야기항원량을 기니픽의 후지정맥에 투여하여 30분간 아나필락시스 쇼크반응 유무를 관찰하였다.

2. Nexia를 활용한 백혈병 환자 임상증례 군 보고

1) 임상증례군 대상

1997년 3월부터 2001년 5월까지 광혜원한방병원에 암으로 내원한 환자 중에서 급성 림프구성 백혈병으로 진단받고 이를 증명할 수 있는 양방병원의 양방자료를 첨부하며 양방치료로 완전 관해 (complete remission)된 4명의 환자에 대한 임상사례 분석을 하였다. 양방자료란 의무기록사본, 진단서, 소견서, 임상실험실검사사본, 영상검사결과사본을 말하며 양방병원의 근거문서 수집은 환자가 직접 암 진단 또는 주로 암 치료를 받은 양방병원에 가서 발급을 받아오거나 사본을 입수하는 방식으로 이루어졌다.

2) 환자생존 여부

환자생존여부조사는 일차적으로 환자의 광혜원병원 방문일과 대한암환우협회(Korea Clean Cancer Association) 자료를 통해 이루어졌다. Lost follow up 환자의 경우, 환자의 생존여부에 관한 조사는 대한암환우협회를 통해 환자의

생존여부를 확인하거나 국민건강보험공단의 환자보험자격을 유지 또는 말소되었는지를 통해 확인하였고 또는 환자와의 직접 전화통화를 통해 확인하였다(Kwanghyewon oriental medicine hospital call back system).

공식적인 환자의 생존기간은 조사가 공식적으로 완료된 2005년 3월 2일을 기준으로 하여서 계산하였고 현재 상태의 생존여부와 환자 상태(current status)는 2006년 3월 22일을 기준으로 하여 확인하였다.

3) 옷나무 추출물(Nexia)과 기타 한약물의 투여

환자는 Nexia를 1일 3회 분복하였고 복용시점은 시간에 제한 없이 환자가 편한 시간으로 정하였다. Nexia는 포 단위로 처방 되었다. 한포 안에 농축되어 있는 Nexia 주성분의 용량은 각각 다르므로 1일 용량이 150mg인 환자는 특수 미네랄 2호(KHW) 300cc에 희석하여 복용하였고 1일 용량이 450mg인 환자는 특수 미네랄 1호(DX)에 300cc 희석하여 복용하였다. 용량선정의 기준은 환자가 특진 진료를 받았거나 질병 치료의 완급에 따라 선택되었다.

주 치료약인 Nexia 이외에 환자가 일시적인 증상을 호소하는 경우 즉 감기, 발열, 두통, 식욕부진 등에 소시호탕, 형방패독산, 평위산, 사백산, 오령산, 보중익기탕 등의 일반 한약제를 일시적으로 투여하였다.

III. 결 과

1. Nexia의 독성평가 결과

1) Nexia의 비글견을 이용한 13주 반복 경구 투여 독성시험 및 4주 회복시험

본 시험은 암·수 비글견을 이용하여 Nexia를 13주간 반복 경구투여 시 나타나는 독성반응 및 그 안전성에 대하여 평가하고, 4주간의

회복군을 두어 독성의 가역성 여부를 확인하기 위하여 실시하였다. 이 시험의 모든 과정은 GLP 규정인 비임상시험관리기준 (식품의약품안전청고시 제2000-63호)을 준수하여 실시하였고 의약품등의 독성시험기준(식품의약품안전청고시 제1999-61호)에 근거하여 실시하였다.

군 구성은 대조군(n=10), 저용량군(n=6), 중용량군(n=6), 고용량군(n=10)으로 나누어 투여용량(mg/kg)은 각각 0, 50, 150, 450으로 13주간 반복 경구투여 하였다. 회복군은 대조군 및 450 mg/kg군 각각 4마리로 구성하였다. 반복투여군 및 회복군 모두 각 군 내 암·수 배정 비율은 50:50으로 하였다.

실험기간 중 투여 86일째에 수컷 450 mg/kg 투여군의 1례에서 투여실수로 시험물질이 폐로 투여되어 코와 입으로 포말성 액체가 배출되었으며 사망 직전에 빈사처리 하였다. 그 외의 시험군에서는 사망례가 나타나지 않았다.

투여기간 중 암·수 모든 시험군에서 관찰된 황갈색의 착색뇨 및 착색변은 시험물질의 색소에 의한 것이며, 암·수 대조군 및 수컷 50 및 150 mg/kg 투여군의 일부 개체에서 간혹 나타난 경미한 식욕부진은 개체 차이인 것으로 사료되나, 암컷 150 mg/kg 투여군 및 암·수 450 mg/kg 투여군에서 나타난 간헐적인 식욕부진과 유연증상은 시험물질에 의한 영향으로 여겨진다. 그러나 회복기간을 걸쳐 이상의 증상은 거의 회복된 것으로 사료된다. 그 외 수컷 450 mg/kg 투여군에서 1례의 투여실수로 인한 급성 이물성폐렴으로 사망직전에 빈사 처리하였다.

실험기간 동안 체중변화, 사료섭취량, 안과학적 검사 및 심전도검사에서 시험물질투여군과 대조군 사이에 큰 차이는 보이지 않아 시험물질에 의한 영향은 인정되지 않았으며, 뇨검사에서도 leukocyte가 일부개체에서 양성반응을 보였으나, 기타 검사항목에서는 이상변화가 없었고, 대조군과 시험물질투여군에서 투여전과 투여후 모두 산발적인 분포를 보였으며, 용량의존성 또

한 관찰되지 않아 시험물질에 의한 영향은 아닌 것으로 사료된다.

혈액학적 및 혈액생화학적 검사에서 비록 ALT, Glu, T-Chol, Na, GGT 및 APTT 등의 측정치가 대조군과 비교시 차이가 나타났으나, 정상참고치 범위내에 속하여 생물학적으로 의의 있는 차이는 인정되지 않았다.

본 시험군에 대한 부검에서는 수컷 50 mg/kg 투여군에서 1례의 소형고환이 관찰된 외에 이상소견은 관찰되지 않았으며, 장기중량에서는 수컷의 50 및 150 mg/kg 투여군에서

고환의 평균 절대 및 상대중량이 대조군에 비해 감소하는 경향이 관찰되었는데, 조직병리학적 검사결과 각각 1례에서 미성숙 된 소견이 관찰된 외의 이상소견은 관찰되지 않아 성성숙에 있어서의 개체차이인 것으로 사료되며, 이것으로 인한 고환중량의 평균치가 감소된 것으로서 시험물질에 의한 영향은 아닌 것으로 사료된다. 또한 암컷 50 mg/kg 투여군에서만 좌측 갑상선의 상대중량이 대조군에 비하여 증가되었으나, 그 차이가 미미하여 무의미한 것으로 인정되었다(Table 1).

Table 1. Necropsy findings(main test)

Organs	Sex	Male				Female			
	Group	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4
	Dose(mg/kg)	0	50	100	450	0	50	100	450
	Number of animals	3	3	3	3	3	3	3	3
Abdominal cavity	No. of examined	3	3	3	3	3	3	3	3
	Not Remarkable	3	3	3	3	3	3	3	3
	Remarkable	0	0	0	0	0	0	0	0
Adrenals	No. of examined	3	3	3	3	3	3	3	3
	Not Remarkable	3	3	3	3	3	3	3	3
	Remarkable	0	0	0	0	0	0	0	0
Aorta	No. of examined	3	3	3	3	3	3	3	3
	Not Remarkable	3	3	3	3	3	3	3	3
	Remarkable	0	0	0	0	0	0	0	0
Brain	No. of examined	3	3	3	3	3	3	3	3
	Not Remarkable	3	3	3	3	3	3	3	3
	Remarkable	0	0	0	0	0	0	0	0
Esophagus	No. of examined	3	3	3	3	3	3	3	3
	Not Remarkable	3	3	3	3	3	3	3	3
	Remarkable	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyes	No. of examined	3	3	3	3	3	3	3	3
	Not Remarkable	3	3	3	3	3	3	3	3
	Remarkable	0	0	0	0	0	0	0	0
Heart	No. of examined	3	3	3	3	3	3	3	3
	Not Remarkable	3	3	3	3	3	3	3	3
	Remarkable	0	0	0	0	0	0	0	0
Kidneys	No. of examined	3	3	3	3	3	3	3	3
	Not Remarkable	3	3	3	3	3	3	3	3
	Remarkable	0	0	0	0	0	0	0	0

Large Intestine	No. of examined	3	3	3	3	3	3	3	3
	Not Remarkable	3	3	3	3	3	3	3	3
	Remarkable	0	0	0	0	0	0	0	0
Liver with gall bladder	No. of examined	3	3	3	3	3	3	3	3
	Not Remarkable	3	3	3	3	3	3	3	3
	Remarkable	0	0	0	0	0	0	0	0
Lungs	No. of examined	3	3	3	3	3	3	3	3
	Not Remarkable	3	3	3	2	3	3	3	3
	Remarkable	0	0	0	1	0	0	0	0
	-Dark-red, diffuse, severe	0	0	0	1	0	0	0	0
Pancreas	No. of examined	3	3	3	3	3	3	3	3
	Not Remarkable	3	3	3	3	3	3	3	3
	Remarkable	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin	No. of examined	3	3	3	3	3	3	3	3
	Not Remarkable	3	3	3	3	3	3	3	3
	Remarkable	0	0	0	0	0	0	0	0
Small intestine	No. of examined	3	3	3	3	3	3	3	3
	Not Remarkable	3	3	3	3	3	3	3	3
	Remarkable	0	0	0	0	0	0	0	0
Spinal cord	No. of examined	3	3	3	3	3	3	3	3
	Not Remarkable	3	3	3	3	3	3	3	3
	Remarkable	0	0	0	0	0	0	0	0
Spleen	No. of examined	3	3	3	3	3	3	3	3
	Not Remarkable	3	3	3	3	3	3	3	3
	Remarkable	0	0	0	0	0	0	0	0
Stomach	No. of examined	3	3	3	3	3	3	3	3
	Not Remarkable	3	3	3	3	3	3	3	3
	Remarkable	0	0	0	0	0	0	0	0
Testis/Ovaries	No. of examined	3	3	3	3	3	3	3	3
	Not Remarkable	3	2	3	3	3	3	3	3
	Remarkable	0	1	0	0	0	0	0	0
	-Small, bilateral	0	1	0	0	0	0	0	0

조직병리학적 검사에서는 수컷 450 mg/kg 투여군의 3례 모두에서 관찰된 고환의 정세관내 정자세포와 제2정모세포의 출현이 정도 차이는 있으나 시험물질에 의한 영향으로 사료된다. 즉, 고환의 정세관내 정자세포의 탈락은 시험물질이 고환에서 생식세포의 성숙단계 및 부고환으로의 이행시간(transit time)에 영향을 미치는 것으로

서, 생식기능에 민감한 영향이 있는 것으로 사료된다. 부고환관내 생식세포의 존재는 부고환에 대한 직접적인 손상이 아닌 고환유래 세포에 의한 것으로 부고환에 대한 독성은 아닌 것으로 판단된다. 또한 4주 회복기간 후에도 수컷 450 mg/kg 투여군의 2례 중 1례에서 고환과 부고환에 동일한 소견이 나타나 50%의 회복률을 보였

으므로 개체차이는 있으나, 완전히 회복되지 않은 것으로 판단된다. 그 외 암·수 대조군 및 시험물질 투여군에서 뇌하수체, 간, 신장, 폐, 비장, 침샘 및 위점막 등 조직에서 산발적으로

관찰된 소견들은 자연발생적인 병리변화 (background lesion)로서 시험물질과는 관련 없는 것으로 사료된다(Table 2).

Table 2. Necropsy findings(recovery test)

Organs	Sex	Male		Female	
	Group	G1	G4	G1	G4
	Dose(mg/kg)	0	450	0	450
	Number of animals	2	2	2	2
Abdominal cavity	No. of examined	2	2	2	2
	Not Remarkable	2	2	2	2
	Remarkable	0	0	0	0
Adrenals	No. of examined	2	2	2	2
	Not Remarkable	2	2	2	2
	Remarkable	0	0	0	0
Aorta	No. of examined	2	2	2	2
	Not Remarkable	2	2	2	2
	Remarkable	0	0	0	0
Brain	No. of examined	2	2	2	2
	Not Remarkable	2	2	2	2
	Remarkable	0	0	0	0
Esophagus	No. of examined	2	2	2	2
	Not Remarkable	2	2	2	2
	Remarkable	0	0	0	0
Eyes	No. of examined	2	2	2	2
	Not Remarkable	2	2	2	2
	Remarkable	0	0	0	0
Heart	No. of examined	2	2	2	2
	Not Remarkable	2	2	2	2
	Remarkable	0	0	0	0
Kidneys	No. of examined	2	2	2	2
	Not Remarkable	2	2	2	2
	Remarkable	0	0	0	0
Large Intestine	No. of examined	2	2	2	2
	Not Remarkable	2	2	2	2
	Remarkable	0	0	0	0
Liver with gall bladder	No. of examined	2	2	2	2
	Not Remarkable	2	2	2	2
	Remarkable	0	0	0	0
Lungs	No. of examined	2	2	2	2

	Not Remarkable	2	1	2	2
	Remarkable	0	1	0	0
	-Dark-red, diffuse, severe	0	1	0	0
Pancreas	No. of examined	2	2	2	2
	Not Remarkable	2	2	2	2
	Remarkable	0	0	0	0
Skin	No. of examined	2	2	2	2
	Not Remarkable	2	2	2	2
	Remarkable	0	0	0	0
Small intestine	No. of examined	2	2	2	2
	Not Remarkable	2	2	2	2
	Remarkable	0	0	0	0
Spinal cord	No. of examined	2	2	2	2
	Not Remarkable	2	2	2	2
	Remarkable	0	0	0	0
Spleen	No. of examined	2	2	2	2
	Not Remarkable	2	2	2	2
	Remarkable	0	0	0	0
Stomach	No. of examined	2	2	2	2
	Not Remarkable	2	2	2	2
	Remarkable	0	0	0	0
Testis/Ovaries	No. of examined	2	2	2	2
	Not Remarkable	2	2	2	2
	Remarkable	0	0	0	0

이상의 결과를 종합하면, Nexia를 비글견에 13주 반복 경구투여시 수컷은 450 mg/kg 투여군에서 식욕부진, 유연 및 고환의 정세관내 생식세포의 탈락소견이 관찰되었고, 암컷은 150 및 450 mg/kg 투여군에서 간헐적인 식욕부진 및 유연증상이 관찰되어, 본 시험의 조건하에 수컷의 무독성량(NOEL)은 150 mg/kg이고, 암컷의 무독성량은 50 mg/kg인 것으로 판단되어 최대내성용량(MTD)은 암·수 모두에서 450 mg/kg 이상인 것으로 사료된다. 또한 4주의 회복기간 경과 후, 수컷은 1례에서 고환의 병리소견이 여전히 관찰되어 회복이 지연되는 것으로 사료되나, 암컷에서 나타난 증상은 회복되었다.

2) Nexia의 비글견을 이용한 용량증가 반복 경구투여 독성시험

본 시험은 보다 넓은 범위내에서 Nexia의 비글견에 대한 독성반응을 평가하여 반복투여 독성시험에서 용량설정의 근거자료를 얻고자 암·수 비글견을 각각 4마리씩 이용하여 시험물질투여군에는 200→400→800→1,600 mg/kg의 용량을 4일 간격으로 증가하여 반복투여하였고, 최종투여 후 1주일간 관찰하였으며, 대조군에는 부형제인 주사용수를 투여하여 사망여부, 일반증상, 체중, 사료섭취량, 심전도, 임상병리, 부검 및 조직병리학적 검사를 실시하였다.

관찰기간 동안 대조군을 포함한 모든 시험군

에서 사망례는 관찰되지 않았으며(Table 3) 암수 시험물질투여군에서 투여기간 중 관찰된 황갈색의 착색뇨 및 착색변은 시험물질의 색소에 의한 것으로 판단되며 1,600 mg/kg 투여 시 수컷 1례에서 관찰된 1회의 구토증상은 시험물질에 의한 영향으로 사료된다.

관찰기간 동안 체중 및 사료섭취량에 있어서 시험물질투여군과 대조군 사이에 큰 차이는 없었으며(Table 4, 5) 뇨검사, 혈액학적 및 혈액생화학적 검사에서도 시험물질에 의한 영향으로 인정되는 변화는 관찰되지 않았다.

장기중량, 부검 및 조직병리학적 검사에서 시험물질투여군의 1례에서 관찰된 우측 부고환의 위축소견은 비글견종에서 다발되는 개체특이적

인 소견으로서 시험물질과는 관련이 없다고 사료된다.

대조군 및 시험물질투여군의 일부 개체에서 관찰된 신장의 염증세포 소견 역시 비글견종에서 다발되는 자연발생적인 소견으로서 시험물질에 의한 영향은 아닌 것으로 사료된다.

이상의 결과를 종합하면, Nexia를 비글견에 용량증가 반복 경구투여를 실시한 결과 수컷의 1,600 mg/kg 용량에서 나타난 구토증상 외에 다른 용량에서는 어떠한 이상변화도 관찰되지 않아 비글견을 이용한 반복투여 독성시험에서 최고용량을 1,600 mg/kg 이하 800 mg/kg 이상으로 설정하는 것이 바람직하다고 판단된다.

Table 3. Mortality

Group	Dose(mg/kg)	Sex	No. of animals	No. of death	Mortality (dead/total)
G1	Control	Male	2	0	0%(0/2)
		Female	2	0	0%(0/2)
G2	200→400→ 800→1600	Male	2	0	0%(0/2)
		Female	2	0	0%(0/2)

Table 4. Changes of body weight

Sex : male (kg)

Group/Dose(mg/kg)	Animal ID	Treatment period (day)					
		0	4	8	12	16	22
G1 0→0 →0→0	1M01	9.54	9.93	10.02	10.10	10.33	10.34
	1M02	10.37	10.96	10.65	10.52	10.94	11.35
	Mean	9.96	10.45	10.34	10.31	10.64	10.85
	S.D.	0.59	0.73	0.45	0.30	0.43	0.71
	N	2	2	2	2	2	2
G2 200→ 400→ 800→ 1,600	2M03	10.37	10.56	10.52	10.87	10.60	10.68
	2M04	9.72	10.09	9.97	10.32	10.26	10.34
	Mean	10.05	10.33	10.25	10.60	10.43	10.51
	S.D.	0.46	0.33	0.39	0.39	0.24	0.24
	N	2	2	2	2	2	2

Sex : female (kg)

Group/Dose (mg/kg)	Animal ID	Treatment period (day)					
		0	4	8	12	16	22
G1 0→0→	1F01	9.61	9.70	9.85	9.95	10.20	10.32
	1F02	9.54	9.62	9.94	10.14	10.30	11.56
0→0	Mean	9.58	9.66	9.90	10.05	10.25	10.44
	S.D.	0.05	0.06	0.60	0.13	0.07	0.17
	N	2	2	2	2	2	2
G2 200→	2F03	9.35	9.60	9.63	9.88	9.75	9.74
	2F04	9.77	9.95	9.95	10.12	10.20	10.25
400→ 800→	Mean	9.56	9.78	9.79	10.00	9.98	10.00
	S.D.	0.30	0.25	0.23	0.17	0.32	0.36
1,600	N	2	2	2	2	2	2

Table 5. Food consumption

Sex : male (g/day)

Group/Dose (mg/kg)	Animal ID	Treatment period (day)						
		0	4	8	12	16	20	21
G1 Control	1M01	300	300	300	300	300	300	300
	1M02	300	300	300	300	300	300	300
	Mean	300	300	300	300	300	300	300
	S.D.	0	0	0	0	0	0	0
	N	2	2	2	2	2	2	2
G2 200→400→	2M03	300	300	300	300	300	300	300
	2M04	300	300	300	300	300	300	300
800→1,600	Mean	300	300	300	300	300	300	300
	S.D.	0	0	0	0	0	0	0
	N	2	2	2	2	2	2	2

Sex : female (g/day)

Group/Dose (mg/kg)	Animal ID	Treatment period (day)						
		0	4	8	12	16	20	21
G1 Control	1M01	300	300	300	300	300	300	300
	1M02	300	300	300	300	300	300	300
	Mean	300	300	300	300	300	300	300
	S.D.	0	0	0	0	0	0	0
	N	2	2	2	2	2	2	2
G2 200→400→	2M03	300	300	300	300	300	300	300
	2M04	300	300	300	300	300	300	300
800→1,600	Mean	300	300	300	300	300	300	300
	S.D.	0	0	0	0	0	0	0
	N	2	2	2	2	2	2	2

3) Nexia의 기니픽에서의 항원성 평가 (아나필락시스 쇼크 반응시험 및 동종 수동 피부 아나필락시스 반응시험)

본 시험에서는 감각항원으로서 부형제대조군, 저용량군(45mg/kg) 및 고용량군(200mg/kg)을 약 3 주간 9회 피하 투여하였고, 혼합투여군(200mg/kg) 및 양성대조군(5mg/kg)은 약 3 주간 3 회 피하 투여하여 일반증상, 사망률 및 체중변화를 관찰하였으며, 최종감작일로부터 15 일째 야기 항원량을 후지정맥에 투여하여 30 분간 아나필락시스 쇼크반응 유·무를 관찰하여 항원성을 평가하였다. 최종감작일로부터 12 일째 감작된 기니픽의 항혈청을 분리하여 감작되

지 않은 기니픽의 경배부 피부내에 시험물질에 의해 감작된 기니픽의 항혈청을 수동 감작시킨 후, 야기 항원량을 후지정맥으로 투여하여 기니픽에 대한 특이적인 세포친화성 항체 생산 유·무를 관찰하였다.

아나필락시스 쇼크반응 결과 부형제대조군은 배뇨의 중등도 증상이 나타났으나 이는 투여 후 15분 이후의 증상으로 자연적인 생리현상으로 판단된다. 저용량군, 고용량군 및 혼합투여군에서 용량의존적은 아니지만 투여 즉시 진전, 짹 짹거리는 소리 등의 전형적인 아나필락시스 쇼크 반응이 관찰되었다. 양성대조군에서도 야기 항원량 투여 즉시 전형적인 아나필락시스 쇼크 반응이 관찰되다가 3례는 사망하였다(Table 6).

Table 6. Active systemic anaphylactic(ASA) symptoms

Symptom	Group	G1	G2	G3	G4	G5
	Test item	Saline	Nexia	Nexia	Nexia	OVA
	Challenge dose(mg/kg)	0	45	200	200	10
	Number of animal	5	5	5	5	4
Asymptomatic		3	0	0	0	0
Restlessness		0	1	0	0	1
Piloerection		0	1	0	0	4
Tremor		0	5	2	1	3
Rubbing or licking nose		0	0	0	0	4
Sneezing		0	0	0	0	1
Coughing		0	0	1	2	0
Hyperpnea		0	0	0	0	2
Urination		2	0	1	0	4
Evacuation		0	0	0	2	0
Lacrimation		0	1	0	0	0
Dyspnea		0	0	0	3	4
Rhonchus		0	4	5	4	4
Cyanosis		0	0	0	0	1
Staggering gait		0	0	1	2	2
Jumping		0	0	1	0	4
Gasping and Writhing		0	1	2	0	3
Side position		0	0	0	2	4
Chene-Stokes respiration		0	0	0	0	0
Death		0	0	0	0	3

FCA : Freund's Complete Adjuvant
OVA : Ovalbumin

동종 수동 피부 아나필락시스 반응시험 결과 부형제대조군, 시험물질 투여군 및 혼합투여군 모두에서 음성반응이 관찰되었으며, 반면 양성 대조군에서는 모든 동물에서 최대 희석배수 2560 배부터 양성반응이 관찰되었다(Table 7).

관찰기간동안 시험물질로 인한 특이한 일반증상은 관찰되지 않았으나, 양성대조군에서 1례의 사망례가 관찰되었다. 부검소견 결과 자연발생적으로 유발되는 심한 미만성 출혈성 폐렴으로 시험물질에 의한 것이 아닌 것으로 판단된다.

이상의 결과로부터, 시험물질 Nexia는 동종 수동 피부 아나필락시스 반응시험 결과 음성이었으나, 아나필락시스 쇼크반응 시험에서 용량 상관성은 없으나, 아나필락시스 쇼크반응이 일어나는 것으로 보아 항원성이 있는 것으로 판단된다.

2. Nexia를 투여한 급성림프구성 백혈병 환자의 임상증례군 분석

1) 임상증례 1

박○○는 59세의 여환으로 1998년 2월 1일

여의도 S병원에서 급성 림프구성 백혈병으로 최초로 진단을 받았으며 type은 pre B-cell이었다. 가족력으로 아버지와 남동생이 위암을 가지고 있었다. 98년 2월 1일에 여의도 S병원에 입원 후 98년 10월 15일까지 약 8개월에 걸쳐서 화학요법, 방사선치료, 말초혈액조혈세포 이식(PBSC) 등의 양방치료를 집중적으로 받았다. 98년 2월 16일부터 98년 4월 8일까지 idarubicin, VPL 등으로 관해 유도 항암치료를 하였는데 치료의 부작용으로 폐부종, 급성신부전, steroid induced DM, 구강 칸디다증이 발생하였다. 또한 98년 3월 26일부터 98년 4월 8일까지 화학요법과 병행하여 방사선 치료(Prophylactic Cranial Irradiation)를 8회 받았다. 관해유도의 결과로 98년 3월 28일 골수검사에서 완전관해로 판정을 받았으나 98년 4월 6일의 임상검사에서는 BUN/CR (40/1.3 mg/dl)이 측정되었다. 98년 5월 16일에서 5월 20일까지 공고요법을 1차로 받았고 98년 6월 5일 말초혈액조혈세포 이식(PBSC)을 1회 받았고 98년 7월 22일에서 10월 15일까지 공고요법을 3차례 시행하였다. 98년 7월 21일의 골수검사에서는

Table 7. Passive cutaneous anaphylaxis(PCA) test

Group/		Test item	Number of animal	Dilution factor of antiserum									
Sensitization Dose (mg/kg)	Challenge Dose (mg/kg)			0 × 5120	× 2560	× 1280	× 640	× 320	× 160	× 80	× 40	× 20	× 10
G1 0	G6 0	Saline	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
G2 45	G7 200	Nexia	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
G3 200	G8 0	Nexia	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
G4 200+FCA	G9 200	Nexia	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
G5 5+FCA	G10 10	OVA	4	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0

FCA : Freund's Complete Adjuvant

OVA : Ovalbumin

20% CR, 98년 10월 5일에는 30% CR로 나왔다.

광혜원 한방병원에 최초로 내원한 때는 99년 4월 24일로 관해후의 재발방지와 양방치료의 병행을 목적으로 하였다. Nexia를 투여한 기간은 99년 5월 14일에서 2000년 5월 24일까지 총 1년 10일간 50mg/포의 용량으로 1일 3분복 투여하였다. 슬통, 협통, 요통, 감기 등의 간헐적인 증상에 당귀수산이나 형방패독산의 한약을 투여하였다. 치료기간 동안 환자는 백혈병 재발의 징후는 없었고 양방치료와 병행한 경우는 없었다. 2004년 8월 10일 이원임상검사센터에서 시행한 임상검사 결과 WBC $6.48(\times 10^3/\mu\text{l})$ RBC $3.32(\times 10^6/\mu\text{l})$ Hb 10.7(g/dL) Hct 33(%) PLT $157(\times 10^3/\mu\text{l})$ 로 나와 특별한 이상은 없었다. 환자는 1차 관해 성공 후 재발없이 현재 생존해 있으며 최초 진단일부터 현재까지 9년 2개월 동안의 무병 생존율을 보이고 있다.

2) 임상증례 2

서○○는 9세의 남아로 1999년 5월 3일 P대 학교 병원에서 급성 림프구성 백혈병 L1 type으로 진단받았다. 초진 증상은 도한, 안면부종, 간헐적인 기침과 고열을 동반하였다. 가족력으로는 특별한 것이 없었다. 99년 5월 5일부터 2개월간 vincristine, MTX, mercaptopurine, asparaginase 등의 화학요법으로 관해 유도를 유도하여 99년 6월 1일 골수검사에서 1차 관해 판정을 받았다. 그러나 99년 5월 10일 urine culture에서 녹농균이 검출되었고 99년 5월 21일 혈액검사에서 범혈구감소증(pancytopenia)과 호중구감소증(neutropenia)으로 판정되었으며 99년 7월경 사구체신염과 간수치의 상승으로 예정되었던 콩고요법을 포기하고 99년 7월 5일 광혜원 한방병원에 처음 내원하였다.

광혜원 한방병원에 처음 내원한 당시 환자는 mercaptopurine과 steroid를 복용하고 있었고 내원 동기는 항암치료의 부작용과 골수천자시 마

취가 잘 안듣는 부작용으로 양방치료를 포기하고 한방치료를 위하여 내원하였다.

99년 7월 5일부터 2000년 2월까지 Nexia를 양방치료 병행없이 150mg/포 1일 3분복으로 복용하였다. 그러나 2000년 2월말 백혈병이 재발하여 daunorubicin, vincristine, MTX, asparaginase, steroid 등의 항암제로 화학요법을 시행하여 2000년 3월 30일 2차 관해에 성공하게 되었다. 이 후 환자는 vincristine, MTX, mercaptopurine과 같은 항암치료를 받으면서 2004년 4월까지 Nexia를 병행하여 복용하였다. 병행 치료 중에서도 환자는 항암치료로 인해 간수치의 상승이 간헐적으로 나타났었다. 병행 치료 중에 Nexia 이외에 사용되었던 처방은 형방패독산, 보충익기탕, 평위산 등으로 감기나 식욕 부진일 경우에 간헐적으로 투여 되었다. 2000년 2월 7일 마산S병원에서의 임상검사 결과 WBC $12.7(\times 10^3/\mu\text{l})$ RBC $4.17(\times 10^6/\mu\text{l})$ Hb 11.7(g/dL) Hct 35(%) PLT $139(\times 10^3/\mu\text{l})$ 로 나왔고 2004년 8월 18일 이원임상검사에서의 결과에서는 WBC $8.18(\times 10^3/\mu\text{l})$ RBC $4.09(\times 10^6/\mu\text{l})$ Hb 11.5(g/dL) Hct 35.1(%) PLT $272(\times 10^3/\mu\text{l})$ 로 나타났다.

환자는 2차 관해 유도 성공 후 재발이 없었으며 무병 생존일이 5년 1개월로 현재 생존하고 있음이 확인되었다.

3) 임상증례 3

김○○은 15세의 여아로 96년 11월 13일 여의도 S병원에서 급성 림프구성 백혈병으로 진단받았으며 L1, biphenotype에 속하였다. 가족력과 기왕력에는 특별한 것이 없었다. 환자는 96년 11월부터 97년 3월까지 5개월간 항암요법, 방사선치료를 받았고 골수이식은 하지 않았다. 96년 11월 13일 항암치료 전의 임상검사서 WBC $3.4(\times 10^3/\mu\text{l})$ ANC 11 Hb 7.9(g/dL) PLT $177(\times 10^3/\mu\text{l})$ 이 나왔고 96년 11월 16일부터 96년 12월 14일까지 vincristine, daunor-

ubicin, prednisolone, MTX 등의 약제로 관해유도를 하였으며 96년 12월 11일 골수검사서서 완전관해 판정을 받았다. 96년 12월 20일부터 97년 1월 3일까지 MTX로 4회 치료 받으면서 CNS prophylaxis 위해 방사선치료를 하였고 기간은 2주동안 180cGy에서 1800cGy로 받았다. 97년 1월 8일부터 97년 3월 12일까지 vincristine, asparaginase, cyclophosphamide, dexamethason, prednisolone 등으로 공고요법을 받았고 골수이식은 시행하지 않았다. 97년 3월 20일날 여의도 성모병원에서 받은 임상검사결과 WBC 0.9 Hb 11.2 PLT 73으로 판정되었고 항암치료의 이러한 부작용으로 양방치료를 포기하고 97년 3월 31일 광혜원 한방병원에 처음으로 내원하였다.

Nexia 투여는 97년 3월 31일부터 2000년 5월 10일까지 3년 1개월 10일간 150mg/포 1일 3분복의 용량으로 투여되었으며 이 동안 양방치료의 병행은 없었다. 환자는 특별한 이상없이 생활하였으며 2002년 7월 15일 이원임상검사센터에서 검사한 결과 WBC $6.6(\times 10^3/\mu\text{l})$ RBC $4.7(\times 10^6/\mu\text{l})$ Hb 13.3(g/dL) Hct 40.2(%) PLT $309(\times 10^3/\mu\text{l})$ 로 비교적 양호한 결과를 나타내었다.

환자는 1차 관해 유도에 성공한 후 재발이 없이 지냈으며 무병 생존일이 8년 3개월로 현재도 별다른 증상없이 생존하고 있다.

4) 임상증례 4

김○○은 9세의 남아로 99년 1월 18일 여의도 S 병원에서 급성 림프구성 백혈병, L2 type으로 진단받았다. 가족력은 특이사항 없으며 기왕력으로 98년 12월 SG 병원에서 좌측 다리에 골수염을 진단받고 수술한 경력이 있다. 환자는

99년 1월부터 99년 10월까지 10개월간 항암요법, 방사선치료를 받았고 골수이식은 하지 않았다. 99년 1월 20일부터 cyclophosphamide, daunorubicin, dexamethason, MTX 등으로 관해 유도 항암치료를 받고 99년 2월 23일 골수검사 상 완전 관해 판정을 받았다. 99년 3월 17일에서 99년 10월 14일까지 공고요법 및 강화요법을 받았으며 99년 5월 27일에서 99년 6월 9일까지 방사선 치료(Prophylactic Cranial Irradiation)를 10회 병행하였다. 99년 3월 6일 여의도 S병원에서 받은 임상검사에서는 WBC $0.19(\times 10^3/\mu\text{l})$ Hb 12.0(g/dL) PLT $109(\times 10^3/\mu\text{l})$ AST 64(IU/L) ALT 128(IU/L)의 결과가 나왔다.

환자는 양방치료를 받으면서 99년 3월 23일 광혜원 한방병원에 처음으로 내원하였는데 내원당시의 소견으로는 미열, 수족부종, 간비종대를 주소증으로 가지고 있었다. 내원목적은 양방치료와 병행하기 위해서였고 Nexia 투여는 99년 3월 23일부터 2000년 5월 24일까지 총 1년 2개월간 50 mg/포 1일 3분복으로 복용하였다. 환자는 99년 10월 28일까지 병행치료를 해오다가 후부터는 양방치료를 거부하고 Nexia 투여만 단독으로 하였다. 간헐적인 증상이 나타나면 연교패독산, 형방패독산, 제중단, 소평사 등의 한약제를 사용하였다. 2004년 8월 18일 이원임상검사센터에서의 임상검사서서 WBC $10.3(\times 10^3/\mu\text{l})$ RBC $5.21(\times 10^6/\mu\text{l})$ Hb 13.7(g/dL) Hct 40.6(%) PLT $408(\times 10^3/\mu\text{l})$ 로 비교적 양호한 결과를 나타내었다.

환자는 1차 관해 유도에 성공한 후 재발 없이 지냈으며 무병 생존일이 6년을 기록하고 현재 건강히 생존해 있다.

Table 8. Clinical features and therapy history of the acute leukemia

No.	Name	Sex Age	Dx.	Type	First Dx.	First Dx. hospital	Chemotherapy	Radiation therapy	Stem cell transplantation	Western medicine treatment*	Relapse
1	PYJ	F/59	ALL	Pre-B	98/2/1	S. Hospital	IDA, VPL, MTZ, ARA, VM21, MTX	PCI	PBSC	8 months	CCR
2	SKH	M/9	ALL	L1	99/5/3	P. Hospital	VCR, MTX, 6-MP, ARA, ASP, LON	None	None	2 months	Relapse, 2nd CR
3	KKB	F/15	ALL	L1	96/11/13	S. Hospital	VCR, DX, ARA, MTX, ASP, LON, CPV, C-VMA, AR10	PCI	None	5 months	CCR
4	KGH	M/9	ALL	L2	99/1/18	S. Hospital	CPV, CRV, ARA, DX, VCR, MTX, ASP, AR10	PCI	None	10 months	CCR

UK=Unknown; AML=Acute Myeloid Leukemia; ALL=Acute Lymphoblastic Leukemia; ARA=daunorubicin; 6-MP=6-mercaptopurine; MTX=methotrexate; VCR=vincristine; ASP=asparaginase; DX=dexamethasone; CPV=cyclophosphamide; PCI=prophylactic cranial irradiation; IDA=idarubicin; LON=prednisolone; VPA=vepesid; AR10=cytarabine; PBSC=peripheral blood stem cell; CR=complete remission; CCR=continuous complete remission.

* : Western medicine therapies including remission induction chemotherapy, consolidation chemotherapy, intensification chemotherapy, prophylaxis cranial irradiation and stem cell transplantation.

Table 9. Immunophenotypic markers and cytogenetic analysis of the acute leukemia

No.	Name	Sex Age	Dx.	Subtype	Immunophenotypic markers	Cytogenetics
1	PYJ	F/59	ALL	Pre-B cell	CD10(+) CD19(+) CD22(-) CD13(-) HLA-DR(+)	46 XX t(1:19)(1p19q:1q19p)[10] 46 XX t(1:19)(1p19q:1q19p) t(7:21)(p22:q22)[7]/46XX[12]
2	SKH	M/9	ALL	L1	CD45(+) CD34(+) CD10(+) CD19(+) HLA-DR(+) slg(-)	hyperdiploid 46XY 56XY +X +4 +6 +9 +10 +14 +17 +18 +21 +21
3	KKB	F/15	ALL	L1, biphenotype	CD2(+) CD3(-) CD10(+) CD15(-) CD19(+) CD20(-) CD5(-)	UK
4	KGH	M/9	ALL	L2	CD2(-) CD10(+) CD19(+) CD20(-) CD24(-)	UK

UK=Unknown; CD=cluster of differentiation; HLA-DR=human leukocyte antigen D-related

Table 10. Side effects of chemotherapy in the acute leukemia

No.	Name	Sex/ Age	Dx.	Treatment	Side effects	Changed treatment plan
1	PYJ	F/59	ALL	ChemoTx PCI PBSC	pulmonary edema, ARF, steroid induced DM, oral candidasis	UK
2	SKH	M/9	ALL	ChemoTx	glomerulonephritis, hepatitis, pancytopenia, neutropenia, UTI(pseudomonas aeruginosa)	refuse treatment
3	KKB	F/15	ALL	ChemoTx PCI	UK	refuse treatment
4	KGH	M/9	ALL	ChemoTx PCI	UK	refuse treatment

UK=Unknown; PBSC=peripheral blood stem cell; PCI=prophylactic cranial irradiation; ChemoTx=Chemotherapy; BMT=bone marrow transplantation; UTI=urinary tract infection; DIC=disseminated intravascular coagulation

Table 11. Nexia administration and survival times of the acute leukemia

No. Name	First visit KHW	Visit KHW to first Dx.	Purpose to visit	Nexia adm.	Nexia dose	Combined Treatment	Survival* after Nexia adm.	Disease Free Survival*	Current status†
1 PYJ	99/4/24	14 months	Combined Treatment	12 months	150 mg/day	None	71 months	85 months	Alive, in CR, 110 months after ALL Dx.
2 SKH	99/7/5	2 months	Refuse treatment	15 months	450 mg/day	15 months	68 months	61 months	Alive, in CR, 83 months after ALL Dx.
3 KKB	97/3/31	5 months	Refuse treatment	37 months	450 mg/day	UK	96 months	99 months	Alive, in CR, 97 months after ALL Dx.
4 KGH	99/3/23	2 months	Combined Treatment	14 months	150 mg/day	7 months	72 months	72 months	Alive, in CR, 86 months after ALL Dx.

UK=Unknown; adm=administration; KHW=Kwanghyewon oriental medicine hospital

* : Survival Time was recorded at March 2, 2005 according to Korea Clean Cancer Association.

† : Current status was checked at March 22, 2006 according to KHW call back system.

IV. 고찰 및 결론

악성종양은 불규칙하고 빠른 성장을 하며, 침윤성 혹은 침입성 성장을 하여 주위의 정상조직을 파괴하고 체내 여러 부위로 확산 및 전이를 일으키는 특성이 있다. 대부분 암의 원인이 밝혀지지 않았으나 최근 DNA 염기서열의 돌연변이로 인해 ras, myc 유전자처럼 직접 세포의 증식을 증가시켜 암을 유발하는 原癌유전자(Proto-oncogen)의 증폭이나 Rb, P53 유전자처럼 세포증식을 억제해 암 발생을 억제하는 종양억제 유전자(Tumor suppressor gene)의 결실이 비정상적인 세포의 증식과 밀접한 관계가 있다고 보고되며⁵⁾ 분자생물학적인 탐구가 활발히 진행되고 있다^{6,7)}.

한의학에서 병을 기술하는 방법은 望診·聞診·問診·切診을 이르는 望聞問切의 四診에 의해 관찰한 病의 증상을 하나의 증후군으로 묶어서 표현하는 방법을 사용하였기에 서양의학에서 이학적, 조직병리학적으로 진단을 내려 기술하는 방법과는 분류의 방법과 체계가 다르다⁸⁾. 따라서 현재 악성종양을 나타내는 한의학의 병명은 여러 병증에 혼재되어 나타나고 있는데 積聚, 癥瘕, 癰疽, 食噎, 反胃, 噎膈, 癭瘤, 乳癌, 失榮, 舌菌, 崩漏, 帶下 등이 각각의 악성종양에 해당하는 증상을 포함하고 있어 한방

종양치료는 이러한 병증에 견주어 치료하고 있다.

웃은 乾漆이라고 하며 생약명은 Laacca Sinica Exsiccata고 漆, 漆渣, 漆低, 漆脚이라고 불리기도 한다. 여름에 웃나무의 莖幹과 樹皮 위에 刺像을 입혀 흘러나오는 樹脂를 건조한 것으로 漆槌 안에 남은 漆脚을 취하여 햇볕에 말린 후 깨끗한 乾漆을 부스러뜨려 밀폐된 용기 안에서 가열해 불을 끄고 식으면 부셔서 약용으로 쓰며 밀폐해 보존하고 불을 피한다. 주 성분은 生漆 속의 urushiol이 laccase의 작용으로 공기중에서 산화되어 생성된 검은색의 renin樣 물질이다.

웃은 주로 치료하는 病症인 血積과 疝瘕의 병리적 소견을 역대문헌을 통해 살펴본바 양방적으로 胃, 腸, 肝, 膽, 脾, 骨盤 및 腹膜後의 腫物을 포함하는 腹腔內의 腫物과 유사한 개념으로 인식되어 암치료 활용 가능성을 시사하고 있다²⁾.

만성 질환과 통증에 사용되던 건칠(乾漆, Rhus Verniciflua)은 한의학에서는 어혈 치료제로 활용되어오던 한약제로 '건칠', '생칠', 'Nexia'라고 불리우기도 하였으며, 전통적으로 구충효과, 어혈치료 효과, 종양치료 효과 그리고 위질환(위염 및 위궤양)치료에 효과가 있는 것으로 알려져 왔다^{2,4)}. 본 실험에 활용한

Nexia는 이 약재를 한 번 더 알려지 성분을 제거하고 항암효능이 높도록 제조한 천연물 유래 약재이다.

Nexia는 1996년부터 관절 및 여성질환(근종), 양성질환 및 통증에 사용되어 왔고, KAIST 및 여러 대학 등에서 항암효능이 발표되었다⁹⁾. 이에 관심을 갖고 연구를 하던 중, 옷나무의 '알러지'만을 해결하면 훌륭한 암치료에 응용될 수 있다는 확신을 갖게 되어 1996년부터 연구를 시작하여 알려지 제거 방법을 개발 성공, 특수한 미네랄 워터를 함유한 특수기법(특허 제 0394089호)을 이용하여 제조하였다.

Nexia는 독성안정성시험을 바이오독스텍(KFDA 인증 GLP)에서 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

Nexia의 비글견을 이용한 13주 반복 경구투여 독성시험 및 4주 회복시험 결과 Nexia를 비글견에 13주 반복 경구투여시 수컷은 450 mg/kg 투여군에서 식욕부진, 유연 및 고환의 정세관내 생식세포의 탈락소견이 관찰되었고, 암컷은 150 및 450 mg/kg 투여군에서 간헐적인 식욕부진 및 유연증상이 관찰되어, 본 시험의 조건하에 수컷의 무독성량(NOEL)은 150 mg/kg이고, 암컷의 무독성량은 50 mg/kg인 것으로 판단되어 최대내성용량(MTD)은 암·수 모두에서 450 mg/kg 이상인 것으로 사료된다. 또한 4주의 회복기간 경과 후, 수컷은 1례에서 고환의 병리소견이 여전히 관찰되어 회복이 지연되는 것으로 사료되나, 암컷에서 나타난 증상은 회복된 것으로 판단된다.

Nexia의 비글견을 이용한 용량증가 반복 경구투여 독성시험 결과에서는 수컷의 1,600 mg/kg 용량에서 나타난 구토증상 외에 다른 용량에서는 어떠한 이상변화도 관찰되지 않아 비글견을 이용한 반복투여 독성시험에서 최고용량을 1,600 mg/kg 이하 800 mg/kg 이상으로 설정하는 것이 바람직하다고 판단되었다.

Nexia의 기니픽에서의 항원성 평가 실험에서

는 시험물질 Nexia는 동종 수동 피부 아나필락시스 반응시험 결과 음성이었으나, 아나필락시스 쇼크반응 시험에서 용량 상관성에 없이 아나필락시스 쇼크반응이 일어나는 것으로 보아 항원성이 있는 것으로 판단되었다.

모든 종양의 3%를 차지하는 백혈병은 경과에 따라 급성과 만성 그리고, 발병된 혈액세포의 종류에 따라서 골수구성 및 림프구성으로 분류된다¹¹⁾. 한국인에서 급성 백혈병의 발병 양상은 급성 골수구성 백혈병이 70%이고 급성 림프구성 백혈병이 30%를 차지하는데¹¹⁾, 급성 림프구성 백혈병은 주로 소아나 젊은 성인에게서 비교적 발생률이 높고 급성 골수성 백혈병은 나이에 따라 증가하여 65세 이상에서 높은 발병율을 보인다¹²⁾.

급성 백혈병의 치료는 항암화학요법, 방사선요법 및 조혈모세포 이식 등으로 과거보다 치료율과 평균 생존율이 높아지고 있는데 급성 골수성 백혈병에서 1차 관해를 받고 골수조혈세포 이식을 받은 경우는 5년간의 무병 생존율이 45-50%에 가깝고¹⁴⁻¹⁸⁾ 급성 림프구성 백혈병도 소아에 있어서는 80%에 가까운 치료율이 보고되었다¹³⁾. 그러나 항암치료로 인해 생긴 2차 질병의 이환율은 여전히 남아있고 그 항암치료로 인한 사망률도 20-30%에 다다르고 있으며¹⁴⁻²⁰⁾, 소아에서의 좋은 치료율과는 달리 성인에서의 급성 림프구성 백혈병은 10년 장기 생존환자가 25%에 이르는 생존율의 차이를 나타내고 있는 실정이다²¹⁾.

급성 림프구성 백혈병은 소아에서 발생하는 백혈병의 90%를 차지하는 가장 흔한 백혈병으로서 비교적 독성이 적은 관해유도요법 및 유지요법을 사용하여 완전관해율이 90%를 상회하고 치유율이 50~75%에 이르는 것으로 알려져 있다²²⁻²⁴⁾.

한편 성인의 급성 림프구성 백혈병은 성인의 백혈병 중 20% 정도로 그 빈도가 낮고 소아 백혈병과 유사한 화학요법을 시행한 경우 관해

율이 약 36~67% 정도로 그 성적이 저조하며 관해지속기간이나 평균생존기간에서도 소아에서의 성적에 미치지 못하는 실정이다²⁵⁻²⁷⁾.

급성림프구성 백혈병에서 완전 반응을 얻는데 불리한 예후인자로는 1) 연령, 2) 백혈구수, 3) B-세포백혈병인 경우가 알려져 있고²⁸⁾ 완전 반응의 지속기간에 관련한 예후인자로는 1) 연령, 2) 백혈구수 3) 염색체 이상 (t(9;22), t(4;11), t(8;14)), 4) 완전반응에 도달하는 기간, 5) 백혈병세포의 면역형으로 알려져 있다²⁹⁾.

여러 연구에서 연령에 비례하여 예후가 나쁨이 알려졌으며 백혈구수가 30,000/ μ l 이상인 경우 예후가 나빴다. 필라델피아 염색체는 소아백혈병에서 2~3%에서 양성이나 어른에서는 15%까지 양성으로 발견된다. 필라델피아 염색체 (Ph1) 양성인 경우 예후가 나쁘나 그 이유는 아직 밝혀지고 있지 않다. 림프아구세포에서 골수구계 항원이 양성인 경우 예후가 좋지 않다고 알려졌으나 최근의 프랑스 다기관연구와 미국 CALGB 연구결과 이는 예후와 무관한 것으로 나타났다³⁰⁻³¹⁾.

소아 급성 림프구성 백혈병은 장기 무병 생존율이 50~60%에 이른다. 특히 저위험군에서는 항암제의 용량을 줄여도 80~90%의 완치율을 얻을 수 있는가를 연구하는 정도이다. 반면에 어른에서는 완전반응율이 80~90%로 높은 편이나 완치율은 완전반응이 온 환자의 30~40%에 불과하여 전체 환자의 15~30%에서만 완치가 가능하다. 소아에 비하여 어른 급성림프구성 백혈병의 예후가 왜 저조한가에 대하여는 몇 가지 가설이 유력하다. 첫째로 어른에서 L2 형이 많으며 myeloid 항원 발현이 많은데 이들은 예후에 나쁜 영향을 갖는다고 해석되었다. 그러나 이들은 전술한 바와 같이 최근 연구에서는 부정되고 있다. 둘째는 세포유전학적 이상으로 연령증가에 따라 Ph1 염색체가 소아의 2~3%에서 성인의 경우 15%까지 증가된다. Ph1 염색체는 나쁜 예후의 중요한 표지이다. 셋째로는

약물대사의 차이점인데 소아의 경우 Methotrexate(MTX)의 polyglutamination이 높아 세포내 약물 축적이 잘 되고 따라서 반응율이 높다고 생각된다³²⁾. 고용량 항암제를 연속적으로 투여할 경우 약제에 대한 독성도 어른에서 더 심하게 나타난다. 또한 스테로이드 사용에 속발되는 진균감염과 당뇨병도 어른에서 빈도가 높다. 이러한 차이점과 그 외에 어른의 림프구가 갖는 분자 및 세포 생물학적 특성이 소아 백혈병에서 보다 나쁜 예후를 나타내는 이유로 생각된다.

1997년 3월부터 2001년 5월까지 광혜원한방병원에 암으로 내원한 환자 중에서 급성 림프구성 백혈병으로 진단받고 이를 증명할 수 있는 양방병원의 양방자료를 첨부하며 완전 관해 (Complete Remission)된 4명의 환자에 대한 임상사례 분석을 하였다.

4명의 급성 림프구성 백혈병 환자에서 성인 여자(case 1)는 1명이고 나머지 3명(case 2,3,4)은 15세 이하였다. Case 1은 pre-B type이었고 case 2, 3, 4는 각각 L1, L1, L2 type이었다. 모두 골수 이식은 받지 않았으나 3명의 환자(case 1,3,4)는 방사선치료를 받았으며 case 1 환자만 말초조혈세포이식을 받았다. Case 2는 재발하여 2차 관해에 성공하였고 그 외는 모두 1차 관해에 성공하여 지속적으로 재발이 없었다(Table 8).

Case 1은 항암화학요법의 부작용으로 폐부종, 급성신부전, steroid induced DM, 구강 칸디다증이 발생하였고 case 2는 범혈구감소증(pancytopenia), 호중구감소증(neutropenia), 사구체신염, 간수치 상승이 발생하였다. 이러한 부작용으로 3명의 환자는 항암치료를 거부하였다(Table 10).

급성 림프구성 백혈병을 처음으로 진단받고 광혜원 한방병원에 내원하기까지의 기간은 각각 14개월, 2개월, 5개월, 2개월로 case 1만 제외하고는 비교적 일찍 내원하였다. Case1, 4

양방치료와 병행하기 위해서, case 2, 3은 양방 치료를 거부하고 한방단독치료를 원하였다. 실제로 양방치료와 병행한 경우는 case 2, 4로 각각 15개월, 7개월간 병행치료를 하였다. Nexia 투여기간은 각각 12, 15, 37, 14개월이었고 용량은 각각 150, 450, 450, 150 mg/day로 투여하였다. Nexia 투여시작 이후부터 2005년 3월 2일까지의 생존기간은 각각 71, 68, 96, 72개월이었고 무병생존기간은 각각 85, 61, 99, 72개월로 나타났다. 논문작성시기인 2006년 3월 22일까지의 생존기간을 전화확인을 통해 알아본 결과 각각 110, 83, 97, 86개월로 재발없이 관해상태를 계속 유지하고 있었다(Table 11).

급성 백혈병의 치료는 항암화학요법, 방사선 요법 및 조혈모세포 이식 등으로 과거보다 치료율과 평균 생존율이 높아지고 있는데 급성 림프구성 백혈병에서 소아는 80%에 가까운 치료율이 보고되나¹³⁾ 항암치료로 인해 생긴 2차 질병의 이환율은 여전히 남아있고 그 항암치료로 인한 사망률은 20-30%에 다다르고 있으며¹⁴⁻²⁰⁾ 소아에서의 좋은 치료율과는 달리 성인에서의 급성 림프구성 백혈병은 10년 장기 생존 환자가 25%에 이르는 생존율의 차이를 나타내고 있다¹⁰⁾. GIMEMA Group의 보고에 의하면 778명의 급성 림프구성 백혈병 환자의 전체 생존율의 평균은 2.2년이었으며 장기 생존에 속하는 9년 생존율에 해당되는 경우는 27%에 불과하였으며, 완전 관해 후의 지속기간의 평균은 2.4년이었고 완전관해지속(CCR)이라고 판단되는 9년간 해당되는 경우는 33%로 나타났다³³⁾.

본 임상사례에 해당되는 4명의 급성림프구성 백혈병 환자들은 양방치료로 관해된 후에 Nexia를 단독 혹은 양방치료와 병행하여 치료한 결과 모두 생존하고 있었으며 그 생존기간이 7년에서 9년에 이르기 때문에 완전관해지속(CCR)이라고 할 수 있는바 비록 임상례가 적더라도 윗나무 추출물인 Nexia의 백혈병 재발 억제효과가 인정되어 항암보조제로 활용 가능성

을 시사하고 있다. 그러나 향후 Nexia를 이용한 더 많은 임상시험과 기전연구가 지속되어야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 대한병리학회. 병리학. 서울: 고문사; 989-9992, 2002.
2. 송미선, 김운상, 임은미. 건칠에 대한 문헌적 고찰. 대한한방부인과학회지 2002; 15(1):60-76.
3. 이승호, 조종관. 활혈화어법을 이용한 암의 전이와 성장 억제에 관한 문헌적 연구. 대전대 한의학연구소 논문집. 1998;7(1):700.
4. Hong DH, Han SB, Lee CW et al. Cytotoxicity of urushiols isolated from sap of Korean lacquer tree (*Rhus vernicifera* Stokes). Arch Pharm Res. 1999 Dec;22(6):638-41.
5. Herman J. G., Baylin S. B. Mechanisms of Disease: Gene Silencing in Cancer in Association with Promoter Hypermethylation. N Engl J Med 2003; 349:2042-2054, Nov 20, 2003
6. Chao EC, Lipkin SM. Molecular models for the tissue specificity of DNA mismatch repair-deficient carcinogenesis. Nucleic Acids Res. 2006 Feb 6;34(3):840-52.
7. Huang J, Li X, Hilf R, Bambara RA, Muyan M. Molecular basis of therapeutic strategies for breast cancer. Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord. 2005 Dec;5(4):379-96.
8. Katsutoshi Terasawa. Evidence-based Reconstruction of Kampo Medicine: Part

- II—The Concept of Sho. Evid. Based Complement. Altern. Med., Sep 2004;1:119 - 123.
9. 김명조 외 8인. 알레르기 유발성분을 배제한 옷나무 추출물(NexiaQ)의 항암 및 항산화 활성. 한의신문 1053호:12(제11차 ICOM 발표논문)
 10. SH Kaufman. Apoptosis: Pharmacological Implication and Therapeutic Opportunities, Academic Press, San Diego, CA, USA. 1997.
 11. 박재갑, 박찬일, 김노경. 종양학. 일조각, 2003:786.
 12. Kasper et al. Harrison's principal of internal medicine 16th edition Vol.1. McGrawHill, 2005:631-2.
 13. Griffin P. Bethesda Handbook of clinical hematology. Lippincott Williams & Wilkins, 2005:136, 141-2, 153.
 14. Cliff RA, Buckner CD, Thomas ED, et al. The treatment of acute non-lymphoblastic leukemia by allogeneic marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1987;2:243-58.
 15. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. N Engl J Med. 1995;332(4):217-23.
 16. Reiffers J, Stoppa AM, Attal M, et al. Allogeneic vs autologous stem cell transplantation vs chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission: the BGMT 87 study. Leukemia. 1996;10(12):1874-82.
 17. Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. Blood. 1997;90(8):2978-86.
 18. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. N Engl J Med. 1998;339(23):1649-56.
 19. Keating S, Suciu S, de Witte T, et al. Prognostic factors of patients with acute myeloid leukemia (AML) allografted in first complete remission: an analysis of the EORTC-GIMEMA AML 8A trial. Bone Marrow Transplant. 1996;17(6):993-1001.
 20. Mehta J, Powles R, Treleaven J, et al. Long-term follow-up of patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission after cyclophosphamide-total body irradiation and cyclosporine. Bone Marrow Transplant. 1996;18(4):741-6.
 21. Mandelli F, Annino L, Rotoli B. The GIMEMA ALL 0183 trial: analysis of 10-year follow-up. Br J Haematol. 1996 Mar;92(3):665-72.
 22. Nesbit ME, Sather H, Robison LL. et al. Sanctuary therapy: a randomized trial of 724 children with previously untreated acute lymphoblastic leukemia: A Report from Children's Cancer Study Group. Cancer Res. 1982 Feb;42(2):674-80.
 23. Riehm H, Gadner H, Henze G, et al.

- The Berlin childhood acute lymphoblastic leukemia therapy study. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1980;2299.
24. Sallan SE, Hitchcock-bryan S, Gelber R. Influence of intensive asparaginase in the treatment of childhood non-T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res.* 1983;43:5601.
 25. Gee TS, Hanhbin M, Dowing MD, et al. Acute lymphoblastic leukemia in adults and children. *Cancer.* 1979;37:1256.
 26. Jacob AD, Gale RP. Recent advances in the biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med.* 1984;311:1219.
 27. Chessells JM. Acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol.* 1982;19:155.
 28. Copelen EA, McGuire EA. The biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood.* 1995;85:1151.
 29. Hoelzer D, Thiel E, Loeffler H, et al. Intensified therapy in acute lymphoblastic and acute undifferentiated leukemia in adults. *Blood.* 1984;64:38.
 30. Boucheix C, David B, Sebban C, et al. For the French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Immunophenotype of a prospective trial including 562 tested patients (LALA87). *Blood.* 1994;84:1603.
 31. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 8811. *Blood.* 1995;85:2025.
 32. Goker E, Lin JT, Trippett T, et al. Decreased poluglutamylation of methotrexate in acute lymphoblastic leukemia blasts in adults compared to children with this disease. *Leukemia.* 1993; 7:1000.
 33. Annino L, Vegna ML, Camera A, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood.* 2002 Feb 1;99(3):863-71