

십전대보탕가감방을 투여한 간세포암종 환자에서 범혈구감소증 호전 및 간수치 상승 증례

김종민, 전형준, 조종관, 이연월, 유화승
대전대학교 둔산한방병원 동서암센터

Pancytopenia Improves with Compromised Liver Function in A Hepatocellular Carcinoma Patient Treated by Modified *Sipjeondaebo-tang*

Jong-min Kim, Hyung-joon Jeon, Chong-kwan Cho, Yeon-weol Lee, Hwa-seung Yoo
East-West Cancer Center, Dun-San Korean Medical Hospital of Dae-Jeon University

ABSTRACT

Objectives : To observe the therapeutic effects of an oriental herbal prescription in a hepatocellular carcinoma patient with splenomegaly and pancytopenia.

Methods : Modified *Sipjeondaebo-tang* was prescribed three times a day to a hepatocellular carcinoma patient with splenomegaly and pancytopenia. Laboratory tests were carried out regularly to observe the therapeutic effects of the oriental herbal prescription for pancytopenia.

Results : When treated with modified *Sipjeondaebo-tang* including *Cinnamomi Cortex*, the levels of white blood cells, red blood cells, hemoglobin, and hematocrit increased. However, aspartate transaminase, alanine transaminase, alkaline phosphatase, gamma-glutamic transpeptidase, total bilirubin, direct bilirubin levels also increased.

Conclusions : Administering modified *Sipjeondaebo-tang* with *Cinnamomi Cortex* showed effect in improving pancytopenia but an increase in liver enzyme levels was also observed.

Key words : hepatocellular carcinoma, splenomegaly, pancytopenia, *Sipjeondaebo-tang* (*shiquandafu-tang*), *Cinnamomi Cortex*

1. 서론

간세포암은 우리나라에서 암발생률 5위(남자 4위, 여자 6위)를 차지하고 사망률은 총 암환자의 15.3% 2위를 차지하며¹, 그 예후가 매우 불량하여 생존기간 연장 및 재발 방지를 위해 간기능 유지 등의 다양한 치료 및 지표들이 연구되고 있다².

간세포암종의 환자에게 간을 치료하는 것도 중요하지만 현재 암의 상태를 정확히 진단하고 평가하여 다각적인 방법으로 관리를 해야 생존기간을 늘릴 수 있다. 이에 다각적 치료 방법에 대한 다양한 연구가 진행 중이며, 한 가지 치료 보다 병행치료 등을 통하여 2년 생존율의 연장 및 중간생존기간의 연장이라는 결과도 나오고 있다³. 한의학에서도 통합의학적인 측면에서 치료를 접근하고 있다.

간세포암종을 진단받고 간동맥화학색전술(transarterial chemoembolization, TACE)을 진행 중인 환자가 내원하였고, 환자는 치료 중에도 잦은 재발과 비장종

· 교신저자: 유화승 대전시 서구 대덕대로 176번길 75
대전대학교 둔산한방병원 동서암센터
TEL: 042-470-9132 FAX: 042-470-9006
E-mail: altyhs@dju.kr

대 및 범혈구감소증으로 치료 유지가 어렵고 삶의 질이 저하되어 추가처치를 받지 못하는 상태였다. 환자에게 범혈구감소증을 치료하고 간 기능을 유지하는 것이 필요했다.

十全大補湯은 동의보감 虛勞편에 “治虛勞氣血兩虛能調和陰陽”에 사용한다고 하였으며⁴, 최근 연구에서도 실혈성 빈혈 등에 십전대보탕이 red blood cell (RBC), hemoglobin(Hb)의 회복속도를 증가시켜 주고⁵ 혈중 농도를 높였다고 밝혔다⁶. 또한 화학항암치료에 의한 백혈구감소에 혈중 white blood cell (WBC), neutrophil(NE)를 증가시키고⁶ 방사선 및 약물에 의해 발생한 빈혈에서도 WBC, RBC, Hb, hematocrit(Hct), platelet(PLT)의 농도를 증가시켰다^{7,8}.十全大補湯의 구성약물에 대한 연구에서는 黃芪, 肉桂가 대식세포 증가 및 비장세포 증식능 증가 등 면역기능에 대한 활성화를 돕는다고 밝혔다^{9,10}. 여러 연구에서 십전대보탕이 혈구개선에 도움이 된다는 것을 밝히고 있다. 이에 필자는 내원한 비장종대 및 범혈구감소증을 동반한 간세포암종 환자에게十全大補湯加減方을 투여 후 혈구수치 개선을 보인 경과에 대해 보고하는 바이다.

II. 증 례

1. 성별/나이 : 여성/53세
2. 치료 기간 : 2013년 7월 12일 ~ 2013년 08월 12일 (32일간)
3. 진단명
 - 1) Pathologic type : hepatocellular carcinoma(HCC) segment 4 (S4)
 - 2) Histologic type : microtrabecular
4. 진단일 : 2009년 6월 10일
5. 과거력
 - 1) Hepatitis B virus : 2003년 진단
 - 2) Esophageal varix : 2013년 6월 15일 치료
6. 가족력
 - 1) 삼촌 : 간암으로 사망

7. 현병력

본 환자 2009년 6월경 OO병원에서 liver S4 wedge resection 시행 받고 biopsy결과 HCC 최종진단 후, 추가 처치 없이 경과관찰 하던 중 2010년 경 간세포암종이 재발되어 TACE 시행하였으며, 2013년 3월까지 경과관찰 및 TACE 반복하여 총 9회 시행 받았다. 2013년 5월 1일 computed tomography(CT) 상 이전 영상에 비해(2012년 12월 11일) liver S4/8에 recurrent HCC 소견 보이고, 이전 영상에서 보였던 aortocaval space와 mesenteric root 주변으로 lymph nodes(LNs) 이 증가소견 보였고, ascites의 증가, 이전부터 있던 splenomegaly가 변화 없이 관찰 되었다. 혈구수치의 저하 등으로 추가 처치 받지 못하고 2013년 6월 13일 follow up 결과 liver S4/8 nodule가 추가로 증가하였고 이전의 LNs는 더 증가하지 않았고, ascites 및 splenomegaly는 변함없이 관찰 되었다. 반복되는 TACE에도 불구하고 HCC의 재발이 계속 관찰되고 복수의 양도 조금씩 증가하며, splenomegaly 등으로 pancytopenia 보여 몇 차례 transfusion도 받았으나 별무소견 보여 추가 TACE 거부하고 2013년 7월 12일 본원에 입원하였다.

8. 주소증 및 변증소견 : 복수, 소화불량, 피로, 우협통식욕(양호), 소화(불량), 대변(1-2회/1일, 보통 변 또는 약간 묽은 변), 소변(양호, 야간뇨 1-2회/1일), 수면(입면장애), 脈(左:沈遲無力, 右:沈遲無力), 舌(舌紅無苔), 腹診(右脇下痛, 左脇滿), 辨證(腎陰虛, 氣血兩虛)

9. 임상병리검사 결과

1) 검사항목

- (1) Liver function test(LFT) : total bilirubin(TB), direct bilirubin(DB), Aspartate transaminase (AST), Alanine transaminase(ALT), Alkaline phosphatase(ALP), gamma-glutamic transpeptidase (γ-GTP)
- (2) Complete blood cell count(CBC) : WBC, NE,

십전대보탕가감방을 투여한 간세포암종 환자에서 범혈구감소증 호전 및 간수치 상승 증례

RBC, Hb, Hct, PLT
 2) 환자는 입원당시 HCC로 인해 간 기능 수치는 정상 이상으로 상승되어 있었고, splenomegaly

에 의한 pancytopenia를 동반하여 그에 따른 한방 처치를 시행하였으며, 임상병리검사 결과는 다음과 같다(Table 1, 2).

Table 1. Laboratory Findings (Liver Function Test).

Date	TB (mg/dl) (0.3-1.2)	DB (mg/dl) (0.1-0.2)	AST (U/l) (0-31)	ALT (U/l) (0-34)	ALP (U/l) (30-120)	γ-GTP (U/l) (7-32)
2013/07/13	2.9 ↑	1.2 ↑	75 ↑	58 ↑	158 ↑	172 ↑
2013/07/17	4.6 ↑	2.1 ↑	166 ↑	82 ↑	268 ↑	273 ↑
2013/07/20	2.2 ↑	1.1 ↑	86 ↑	53 ↑	212 ↑	220 ↑
2013/07/26	1.7 ↑	0.8 ↑	58 ↑	44 ↑	151 ↑	158 ↑
2013/08/05	1.5 ↑	0.6 ↑	62 ↑	43 ↑	153 ↑	162 ↑
2013/08/09	2.4 ↑	1.0 ↑	114 ↑	74 ↑	244 ↑	233 ↑
2013/08/12	2.9 ↑	1.5 ↑	150 ↑	82 ↑	236 ↑	253 ↑

TB : total bilirubin, DB : direct bilirubin, AST : aspartate transaminase, ALT : alanine aminotransferase, ALP : alkaline phosphatase, γ-GTP : gamma-glutamic transpeptidase

Table 2. Laboratory Findings (Complete Blood Cell Count).

Date	WBC (10 ³ mm ³) (4.5-11)	NE (%) (40-80)	RBC (10 ⁶ mm ³) (4-7.2)	Hb (g/dl) (12-16)	HCT (%) (36-46)	PLT (10 ⁴ /μl) (15-45)
2013/07/13	0.58 ↓	43.3	2.66 ↓	7.7 ↓	23.7 ↓	3.2 ↓
2013/07/17	1.66 ↓	65.1	3.19 ↓	9.4 ↓	28.6 ↓	3.0 ↓
2013/07/20	0.73 ↓	54.4	2.63 ↓	7.6 ↓	23.5 ↓	1.9 ↓
2013/07/26	0.71 ↓	50.9	2.67 ↓	7.7 ↓	23.7 ↓	2.3 ↓
2013/08/05	0.66 ↓	44.3	2.74 ↓	7.9 ↓	24.0 ↓	2.1 ↓
2013/08/09	1.41 ↓	57.9	3.15 ↓	8.9 ↓	27.8 ↓	3.1 ↓
2013/08/12	0.83 ↓	57.1	2.83 ↓	8.0 ↓	24.6 ↓	2.5 ↓

WBC : whiteblood cell, NE : Neutrophil, RBC : red blood cell, Hb : hemoglobin, HCT : hematocrit, PLT : platelet

10. 진단 방사선 검사 결과

2013년 6월 13일 Liver pre- & post-contrast CT 검사 결과 liver의 S4/8에 nodule이 증가된 것을 발견하였고(2013년 5월 1일 CT와 비교) splenomegaly는 이전부터 큰 변화 없이 유지 중이었다.

11. 기타 복용 약물

spironolactone 50 mg, atorvastatin 10 mg, lamivudine 100 mg, adefovir dipivoxil 10 mg, 뼈کم정(ascorbic Acid 50 mg 외 6종, vitamin B with C)을 최초 내원 전부터 복용 중이었고 치

료 중에도 계속 복용하였다.

12. 치료경과

본 환자는 2010년 6월 10일 서울 소재 ○○병원에서 HCC 진단 받고 경과관찰 및 TACE 치료 받던 분으로 2013년 3월 마지막 9회차 TACE 받고, 혈구수치 저하 등의 이유로 추가 처치 못하고 경과관찰 중 내원하였다. 이전에도 수혈 등의 처치 받았으나 호전반응 없어서 환자 본인은 적극적인 한방치치를 받기를 원하는 상태였다. 이에 한의학적으로 大補氣血할 수 있는

十全大補湯에 鹿茸을 추가하여 처방하였고 환자의 소화상태 등에 의해 熟地黃대신 乾地黃을 사용하였다(Table 3)
 2013년 7월 13일부터 2013년 7월 17일까지 十全大補湯 加鹿茸, 2013년 7월 18일부터 7월 30일까지는 개인사유 및 ○○병원 진료 등으로 탕약 중단하고, 2013년 7월 31일부터 十全大補湯加減

方 去黃芪肉桂乾地黃, 2013년 8월 6일부터 十全大補湯加減方, 2013년 8월 9일부터 十全大補湯加減方 去肉桂를 처방하였다(Table 4). 탕약 사용 시 혈구수치 상승 및 증상에 대한 호전은 있었으나 간 기능 수치 상승 등의 이유로 추가처치 진행하지 못하였다.

Table 3. Prescriptions of Modified *Sipjeondaebo-tang*.

Prescription name	Scientific name	Relative amount (g)
Modified <i>Sipjeondaebo-tang</i> (十全大補湯加減方)	<i>Ginseng Radix</i> (人蔘)	10
	<i>Attractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮)	10
	<i>Poria Sclerotium</i> (茯苓)	10
	<i>Glycyrrhizae Radix et rhizome</i> (甘草)	10
	<i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸)	8
	<i>Cnidii Rhizoma</i> (川芎)	8
	<i>Paeoniae Radix</i> (芍藥)	8
	<i>Rehmanniae Radix</i> (乾地黃)	8
	<i>Astragali Radix</i> (黃芪)	8
	<i>Cinnamomi Cortex</i> (肉桂)	8
	<i>Cervi Pantotrichum Cornu</i> (鹿茸)	4
Total amount		92

Table 4. Dates of Modified *Sipjeondaebo-tang* and *Cinnamomi Cortex* Administered.

Date	Modified <i>Sipjeondaebo-tang</i>	<i>Cinnamomi Cortex</i>
2013/07/13	O	O
2013/07/18	X	X
2013/07/20	X	X
2013/07/31	O	X
2013/08/06	O	O
2013/08/09	O	X

III. 고찰

내원 당시 간세포암증으로 전반적인 간기능 수치가 상승되어 있었다. 또한 혈구수치 검사상 WBC, RBC, Hb, PLT이 저하되어 있었으며(Table 1, 2),

방사선 결과상 splenomegaly가 보였다. 특히 WBC 580 mm³, NE 43.3%, absolute neutrophil count(ANC) 251로 면역력이 떨어져 추가 TACE 처치를 받을 수 없었다. 이전에도 혈구 수치의 저하가 있어 수혈 등의 처치도 받은 경험이 있었으나 그 효과가 부족하였으며 현재 다시 저하되어 있는 상태로 한 방변증으로 氣血兩虛하여 十全大補湯加減方을 사용하여 치료하면서, 검사결과를 통해 경과진행을 지켜보기로 하였다.

2013년 7월 13일부터 2013년 7월 17일까지 十全大補湯加減方 복용하고 CBC follow-up study(f/u) 결과 WBC(mm³) 580→1660, Hb(g/dl) 7.7→9.4, RBC(10⁶ mm³) 2.66→3.19의 호전결과를 보였으며, LFT는 TB(mg/dl) 2.9→4.6, DB(mg/dl) 1.2→2.1, AST(U/l) 75→166, ALT(U/l) 58→82, ALP(U/l)

158→268, γ -GTP(U/l) 172→273으로 증가하는 소견을 보였다.

상기환자 간세포암종 환자로 간세포암종에 의한 간 기능 문제인지 약물에 대한 판단을 위하여 2013년 7월 18일부터 우선적으로 탕약을 제외하고 처치하였고, 2013년 7월 20일 f/u 결과 TB 4.6→2.2, DB 2.1→1.1, AST 166→86, ALT 82→53, ALP 268→212, γ -GTP 273→220로 LFT 수치는 감소하였으나, WBC 1660→730, Hb 9.4→7.6, RBC 3.19→2.63 등의 CBC 수치도 같이 하락하였다. 이후 2013년 7월 30일까지 환자 개인 사유 등으로 탕약치료가 중단되고, 이 기간(2013년 7월 20일부터 2013년 7월 26일까지) 동안 TB 2.2→1.7, DB 1.1→0.8, AST 86→58, ALT 53→44, ALP 212→151, γ -GTP 220→158로 LFT 수치는 조금 더 감소하였으며, WBC 730→710, Hb 7.6→7.7, RBC 2.63→2.67 등의 CBC는 별다른 변화가 없었다.

十全大補湯加減方이 투여되었을 경우와 그렇지 않았을 경우 CBC 상의 변화가 크게 보여, 혈구수치 상승에 기여한다고 판단되었고, 환자의 혈구수치 상승이 중요한 치료목적인 이유로 2013년 7월 31일부터 다시 탕약을 투여하여 치료를 시작하였다. 그러나 간수치의 동반 상승 우려도 있어 약물 치료를 최소화하고, 건강보조식품 등 간 기능에 영향을 미칠 만한 것들을 모두 배제하게 하였다. 그리고十全大補湯加減方에서 黃芪와 肉桂를 제외하여 처방한 결과 2013년 7월 26일과 2013년 8월 5일 사이의 간수치 및 혈구수치의 변화는 거의 없었다. 이전 연구에서十全大補湯에 黃芪와 肉桂가 면역 체계에 중요한 역할을 하고 있음을 밝혀^{8,9}, 2013년 8월 6일 黃芪와 肉桂를 모두 추가하여 투여한 결과 TB 1.5→2.4, DB 0.6→1.0, AST 62→114, ALT 43→74, ALP 153→244, γ -GTP 162→233로 LFT 수치가 다시 증가하였으나, WBC 660→1410, Hb 7.9→8.9, RBC 2.74→3.15 등의 CBC 또한 증가하였다. 黃芪와 肉桂를 제외한 약물들에서는 간 기능에 영향을 미치지 않는다는 것을 알 수 있었고, 반대로

혈구수치도 상승시키지 못하였다. 그리고 황기와 육계 중에 혈구수치에 영향을 수 있는 것이 있다는 것을 알 수 있었다.

2013년 8월 9일 十全大補湯加減方에서 肉桂만 제외하고 투약을 하였고, 2013년 8월 12일 검사 결과 TB 2.4→2.9, DB 1.0→1.5, AST 114→150, ALT 74→82, ALP 244→236, γ -GTP 162→253, WBC 1410→830, Hb 8.9→8.0, RBC 3.15→2.83 측정되었다.

2013년 8월 6일과 2013년 8월 9일의 처방의 차이는 肉桂의 포함 여부였다. 肉桂가 포함되지 않은 경우 CBC 등 혈구수치에 별다른 변화를 보이지 못하였으나, 肉桂가 포함된 경우 3일 만에 CBC 수치상의 현저한 상승변화를 보여주었다. 하지만 육계가 포함된 처방을 사용하였을 경우 LFT의 동반 상승도 보였다.

이상의 결과를 통해 肉桂는 비장종대 및 범혈구감소증을 가진 간세포암종 환자에게 혈구수치를 상승시킬 수 있다는 가능성을 얻을 수 있었다. 하지만 간 기능 수치에서 한계점이 있었다. 肉桂가 포함된十全大補湯에 대하여, 이전 연구에서十全大補湯을 사용하였을 경우 기간이 길어도 간독성을 나타내지 않는다는 안전성에 대한 발표들이 있었고^{11,12}, 또 간암세포주를 억제하는 효능이 있다는 연구 결과도 있었다¹³. 본 환자의 경우 간세포암종이 진행 중인 환자로十全大補湯 및 肉桂와 간손상 사이의 직접적인 관계를 추론하기는 힘들지만 간 기능의 문제가 있는 환자에게 사용할 경우에는 고려해봐야 할 것으로 사료된다. 이 사례를 통해 肉桂의 조절기능에 대한 가능성을 보았고 간 기능에 무리를 주지 않는 방안에 대해 추가연구가 필요할 것이다.

IV. 결 론

비장종대 및 범혈구감소증을 동반한 간세포암종 환자가 肉桂를 포함한十全大補湯加減方을 복용한 결과 범혈구감소증을 개선시키는 결과를 보였으나

간수치의 상승 또한 동반하였다.

감사의 말씀

이 연구는 한국원자력연구원의 자금 지원을 받아 수행되었음(과제번호 [HI12C1893]).

This research was supported by a grant [HI12C1893] from the Korea Atomic Energy Research Institute.

참고문헌

1. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Seo HG, Lee JS. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival and Prevalence in 2010. *Cancer Res Trea* 2013;45(1):1-14.
2. Jun CH, Sim da W, Kim SH, Hong HJ, Chung MW, Myoung E, et al. Predictive factors for recurrence and survival in hepatocellular carcinoma in South Korea. *Anticancer Res* 2013;33(9):4129-34.
3. Jennifer G, Robin K, John R, Robert K, Francis Y, Norah T. Multidisciplinary Management of Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10(1):354-62.
4. 허준. 대역동의보감. 초판. 서울: 법인출판사; 2002. p. 1176.
5. 周永祿, 張莉, 何光星, 劉云, 齊尙斌. 十全大補膠囊的藥效學研究. *中藥藥理与臨床* 1998;14(3):8-10.
6. 類湘紅, 陳利萍, 王實强. 十全大補顆粒劑的藥理研究. *湖南中醫雜誌* 1994;10(2):49-50.
7. 이상인, 강호신. 십전대보당의 투여방법이 빈혈된 가토의 RBC, Hemoglobin 및 Hematocrit치 변화에 미치는 영향. *대한한의학회지* 1977;14(1):57-64.
8. 정다영, 하혜경, 이호영, 이남현, 신현규. 황기 육계의 배합에 따른 면역활성 비교. *대한본초학회지* 2011;26(4):187-94.
9. 이호영, 하혜경, 정다영, 최지윤, 이남현, 마진열, 등. 십전대보당에서 황기·육계의 함량 변화에 따른 약리활성 비교 연구. *대한한의학회지* 2008;29(1):156-66.
10. 石姬萍, 祝彼得, 黃茜, 鄭軼峰, 趙菊花. 十全大補湯配方顆粒對骨髓抑制小鼠外周血及促紅細胞生成素的影響. *檢驗醫學与臨床* 2009;6(15):1221-3.
11. Shin IS, Yu YB, Seo CS, Ha HK, Lee MY, Huang DS, et al. Subchronic toxicity of Sipjeondaebo-tang (SDT) in Sprague-Dawley rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011;59(3):375-84.
12. 한용주, 이선동, 최종환, 박종구, 박해모, 장인수. 다용 한약처방 투여가 흰쥐의 간기능에 미치는 영향 - 십전대보탕, 육미지황탕, 보중익기탕 및 오적산을 중심으로-. *대한한의학회지* 2006;27(1):78-90.
13. Rong R, Wang B, Cao Z, Tang Z, Zhao L, Wang X. Anti-tumor effects of total polysaccharide extracted from Shiquan Dabu decoction in vitro. *Shandong Medical Journal* 2011;51(7):15-7.