

Dasatinib 제제 복용 중이던 chronic myeloid leukemia 환자의 hypoalbuminemia를 동반한 전신부종 및 흉막삼출에 대한 한·양방 병행치료 1례 보고

강미정, 이동근, 손아현, 신현수
동서한방병원 한방내과

Case Report of Generalized Edema with Hypoalbuminemia and Pleural Effusion Improved by Combined Traditional Korean and Western Medical Treatments in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia Medicated with Dasatinib

Mi-jung Kang, Dong-keun Lee, Ah-hyun Son, Hyeon-su Shin
Dept. of Oriental Internal Medicine, Dong-Seo Oriental Medicine Hospital

ABSTRACT

Objective: This clinical study reports on a case of generalized edema with hypoalbuminemia and pleural effusion improved by combined traditional Korean and Western medical treatments in a patient with chronic myeloid leukemia medicated with dasatinib.

Method: Combined traditional Korean and Western medical treatment was carried out, including herbal medicine, acupuncture, moxibustion, and albumin injection. We examined the serum albumin, measured the circumference of both thighs and ankles to estimate the volume of the edema, and evaluated the pleural effusion symptoms.

Results: The serum albumin increased, and generalized edema and pleural effusion improved significantly after the administration of *Bojungchiseub-tang-gami*.

Conclusion: These results showed that complications of generalized edema and pleural effusion associated with dasatinib medication have the potential to be improved via combined traditional Korean and Western medical treatments.

Key words: generalized edema, hypoalbuminemia, chronic myeloid leukemia, dasatinib, *Bojungchiseub-tang-gami*

1. 서론

만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia, CML)은 2000년대 이후 티로신키나아제 억제제(tyrosine kinase inhibitor, TKI)인 imatinib의 도입

으로 그 치료 성적의 획기적인 향상이 이루어졌다. 더 나아가서 2012년 2세대 TKI인 dasatinib과 nilotinib이 만성기 CML의 초치료로 국내에서도 보험 급여가 인정됨으로써 CML 초치료를 위한 다약제의 시대가 본격적으로 도래되었다¹.

초기 만성기에 imatinib을 사용한 환자의 약 25-35%의 환자는 치료에 실패하고 있다². Imatinib 보다 BCL-ABL1 키나아제에 대한 흡착력을 개선하기 위해 설계된 dasatinib, nilotinib, radotinib,

· 투고일: 2016.03.14, 심사일: 2016.05.18, 게재확정일: 2016.05.23
· 교신저자: 신현수 서울시 서대문구 성산로 365-14
동서한방병원 1층 114호 한방내과 진료실
TEL: 02-320-7815 FAX: 02-320-7917
E-mail: arhat775@hanmail.net

bosutinib 등의 새로운 2세대 표적항암제는 imatinib 치료에 실패한 환자들의 치료를 위한 새로운 대안을 제시하고 있다³. 그러나 아직까지 표적항암제의 부작용은 해결해야 할 과제로 남아있으며, 표적항암제의 부작용으로 인한 치료 중단을 방지하기 위해서 약물 부작용을 효과적으로 조절하기 위한 노력이 필요하다.

한의학 문헌에 백혈병이라는 병명은 없지만, 주요 증상인 發熱, 貧血, 肝脾腫大, 淋巴節腫大 등 증후에 대한 언급으로 보았을 때 虛勞, 急勞, 熱勞, 溫病, 血症, 痰核, 癥瘕, 癩癰 등의 다양한 범위에 속한다고 할 수 있다. 공통적으로 기존에 내재하는 虛損과 陰陽不和 및 臟腑虛弱의 기초 위에 風邪熱毒 등이 虛를 틈타 들어와서 발생한다는 虛中挾實의 종합적인 증상에 해당한다⁴.

현재 한의학계에서는 백혈병 세포주에 대한 한약재 추출물의 효과에 대한 다양한 실험적 연구가 이뤄지고 있으나, 실제 백혈병 환자에 대한 임상연구 논문은 백⁵, 곽⁶, 이⁷, 윤 등⁸의 보고에 불과하여 그 수가 적고, 또한 한방치료를 병행하여 표적항암제로 인한 부작용을 조절한 증례 보고는 찾아보기 힘들다.

이에 저자는 dasatinib 투약 후 저알부민혈증을 동반한 진신부종 및 흉막삼출 증상을 보인 환자에 한·양방 치료를 병행하여 증상의 호전을 보였기에 본 증례를 보고하는 바이다.

II. 증례

1. 인적사항 : 박○○(M/79세)
2. 진단명
 - 1) Sprain and strain of lumbar spine
 - 2) Generalized edema
3. 발병일
 - 1) 2014년 4월 26일
 - 2) 2013년 8월경. 이후 점차 심해짐.
4. 과거력 : Hemorrhoid(91, Op), Hernia(95, Op),

Arrhythmia(05), Peripheral neuropathy(11), Cerebral infarction(11), Cataract(both)(12, Op), Retinal hemorrhage(12, Op), Chronic myeloid leukemia (CML)(13)

5. 사회력

- 1) 직업 및 결혼 : 퇴직상태, 기혼
- 2) 음주 및 흡연 : 금연, 금주

6. 현병력

상기 환자는 2013년 5월 22일 대학병원 혈액종양내과에서 CML 진단을 받은 후로 dasatinib을 복용하던 중, 2014년 4월 26일 길을 걷다가 넘어진 뒤 발생한 극심한 요통을 주소로 2014년 5월 8일 본원에 입원하였다. 입원 당시 전신의 부종이 심한 상태였고, 병력청취 결과, 2013년 8월경부터 전신에 부종이 발생했고, 점차 부종이 심해진 상태라고 하였다. Donepezil hydrochloride 복용 중인 상태로, 인지장애로 인해 보호자가 환자와 병원에 다니기 힘들어 부종에 대해서는 특별히 타 병원 진료 받지 않았다고 하였다.

7. 입원당시 초진소견

- 1) 초진 시 활력징후 : 혈압 110/80, 체온 36.4 °C, 맥박 64회/분, 호흡수 20회/분
 - 2) 體形 : 肥人, 面色 蒼白
 - 3) 睡眠 : 불면
 - 4) 食慾 및 消化: 인지장애 있으신 분으로 요통 발생 후로 식사 시 앉아있기 힘들어하며 식욕이 감퇴. 그 전에는 식욕 양호했음. 최근에는 식사량 늘리면 복부 불편감 호소함.
 - 5) 大便 : 평소 1일 1회
 - 6) 小便 : 평소 1일 약 7회, diaper (+)
 - 7) 口渴 : 渴症을 종종 호소함.
 - 8) 寒熱 : 추위를 많이 타는 편임.
 - 9) 舌 : 質淡紅燥 苔薄白
 - 10) 脈 : 沈遲
- ### 8. 주요 검사 소견
- 1) 주요 혈액학적 검사 소견(Table 1)
 - 2) 방사선학적 소견

Dasatinib 제제 복용 중이던 chronic myeloid leukemia 환자의 hypoalbuminemia를 동반한 전신부종 및 흉막삼출에 대한 한·양방 병행치료 1례 보고

- (1) X-ray(2014년 5월 9일)
- ① Chest AP(Fig. 1) : Cardiomegaly. 요통으로 인해 standing이 되지 않아 AP로 촬영함.
 - ② L-Spine AP & lateral : Compression Fx at L2. R/O Disc lesion at L4-5, L5-S1.
- *Compression Fx 소견에 대해서는 L-spine MRI 상 old fracture임을 확인함.
- (2) Chest CT(2014년 5월 24일, Fig. 1) : BLL atelectasis, uncertain origin. Combined pleural effusion, both. Cardiomegaly
- 3) 심전도 소견(2014년 5월 8일) : Abnormal [Atrial fibrillation, Complete right bundle branch block, Low voltage(Limb leads)]

Table 1. The Change of Laboratory Tests

Test (Unit) / Date		5/9	5/22	5/29	6/5	6/12	6/19	7/26
Complete blood cell count	WBC* ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	5.05	9.9	5.65	6.58	4.86	4.67	4.29
	RBC** ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	2.55	2.45	2.22	2.29	2.15	2.22	3.04
	Hemoglobin (g/dl)	9.1	8.7	8.3	8.2	7.7	8.0	10.4
	Hematocrit (%)	28.3	26.9	24.6	25.1	23.8	24.8	32.4
	Platelet ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	250.0	233.0	243.0	259.0	259.0	269.0	235.0
Biochemical analysis	Protein, total (g/dl)	5.42	5.86	5.1	6.16	5.61	6.3	8.4
	Albumin (mg/dl)	1.71	2.33	2.12	2.77	2.58	2.87	3.7
	Cholesterol, total (mg/dl)	77.0	99.0	83.0	77.0	86.0	95.0	111.0
	AST [†] (U/L)	32.0	28.0	18.0	21.0	15.0	19.0	26.0
	ALT [‡] (U/L)	17.0	17.0	11.0	11.0	7.0	7.0	14.0
Serum electrolyte test	Na (Sodium) (mmol/L)	145.3	138.4	137.1	134.9	136.0	139.7	136.9
	K (Potasium) (mmol/L)	3.3	3.2	3.2	3.4	3.2	3.5	4.6
	Cl (Chloride) (mmol/L)	109.9	100.1	100.2	96.9	97.5	104.7	100.6

*WBC : white blood cell, **RBC : red blood cell, [†]AST : aspartate aminotransferase, [‡]ALT : alanine aminotransferase

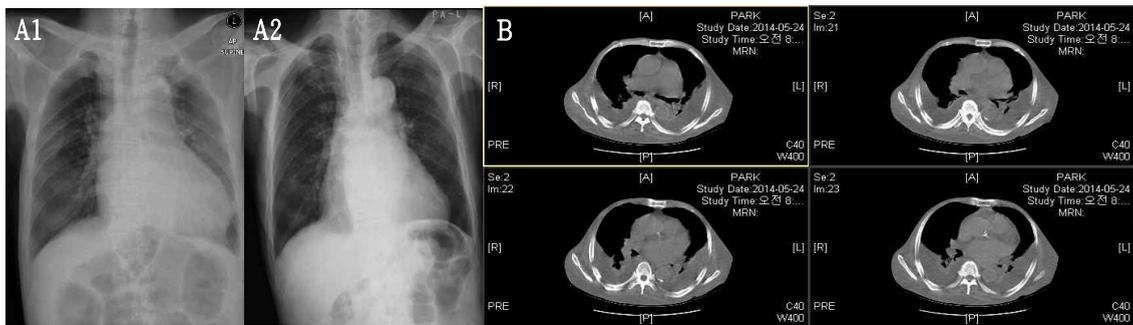


Fig. 1. Chest X-ray (A1, A2), chest CT (B).

A1 : Chest AP (2014.05.09), A2 : Chest PA (2014.07.26), B : Chest CT (2014.05.24)

9. 치료(입원기간 : 2014년 5월 8일~6월 19일)

1) 침약 처방 : 동서한방병원 당진실에서 조제한

당제를 사용하였고, 하루 3침 3팩 120 cc로 전당하여 매일 9AM, 2PM, 7PM에 복용하였다.

- (1) 5월 8일~5월 11일 : 補中益氣湯
- (2) 5월 12일~6월 3일 : 補中治濕湯加味(Table 2)
- *감기 증상으로 5월 13일 저녁부터 3점은 銀翹散으로 대체하였다.
- *5월 19일~21일 및 5월 30일~6월 3일 아침침약은 十全大補湯 加 澤瀉, 車前子로 대체하여 元氣를 補하고자 하였다.
- *5월 24일 이후로는 Table 2의 補中治濕湯加味에 半夏 4 g, 白茯苓 4 g, 防己 4 g, 天麻 4 g을 加하여 투약하였다.
- (3) 6월 4일~6월 19일 : 沙蔘麥門冬湯
- *6월 16일부터 아침침약은 Table 2의 補中治濕湯加味로 대체하여 투약하였다.

Table 2. The Composition of *Bojungchiseub-tang-gami*

Herb	Scientific name	Amount (g)
人 蔘	Root of <i>Panax ginseng</i> C. A. MEYER	4
白 朮	Rhizome of <i>Atractylodes macrocephala</i> KOIDZ	4
蒼 朮	Rhizome of <i>Atractylodes japonica</i> KOIDZ. et KITAM	2.8
陳 皮	Pericarp of <i>Citrus unshiu</i> MARCOR	2.8
赤茯苓	Sclerotium of <i>Poria Cocos</i> Wolf	2.8
麥門冬	Root of <i>Ophiopogon japonicus</i> KER-GAWL	2.8
木 通	Stem of <i>Akebia quinata</i> DECNE	2.8
當 歸	Root of <i>Angelica sinensis</i> DIELS	2.8
黃 芩	Root of <i>Scutellaria baicalensis</i> GEORGI	2
厚 朴	Bark of <i>Magnolia officinalis</i> REHD. et WILS	1.2
升 麻	Rhizome of <i>Cimicifuga heracleifolia</i> KOM	1.2

- 2) 침 치료 : 입원일부터 행림서원 제품 일회용 0.25×30 mm stainless steel 호침을 사용하여 1일 1회 자침하였고 20분간 留鍼하였다.

- (1) 5월 8일~5월 13일 : 주선헌 兩側 LI4(合谷), LR3(太衝), SI3(後谿), BL62(申脈), GB39(懸鐘), BL60(崑崙), BL40(委中), ST36(足三里), GB34(陽陵泉)
- (2) 5월 14일~6월 19일 : 주선헌 CV12(中脘), CV9(水分), 兩側 LI4(合谷), LR3(太衝), ST36(足三里), SP9(陰陵泉), SP6(三陰交)

3) 양방치료

(1) 양약투약

- ① 자가투약 : Dasatinib 100 mg 1T#1(QDAC), Rebamipide 100 mg 2T#2, Clopidogrel bisulfate 97.875 mg(75 mg as clopidogrel) 1T#1, Gabapentin 800 mg 1T#1(HS), Clonazepam 0.5 mg 0.5T#1(HS), Donepezil hydrochloride 5 mg 1T#1(HS), Choline alfoscerate 400 mg 2C#2

- ② 원내투약 : Dried ferrous sulfate 256 mg(80 mg as iron) 1T#1, Biphenyl-dimethyl-dicarboxylate 7.5 mg 2C#2, Potassium chloride 600 mg 2T#2, Carduus marianus ext. 339.4 mg(60 mg as silybin, 140 mg as silymarin) 2C#2, Multivitamins and other minerals, including combinations

*Dasatinib은 5월 19일 대학병원 혈액종양내과 외래진료 이후 5월 20일부터 hold함.

(2) 수액주사

- ① H/S 500 ml+B1C1 injection 후 Purified soybean oil 10 g/100 ml Inj. 500 ml, 5%DW+B1C1 Inj., Amino acids(L-isoleucine 6900 mg, L-leucine 9100 mg, acetic acid-L-lysine 10200 mg, L-methionine 5300 mg, L-phenylalanine 5600 mg, L-threonine 4000 mg, L-tryptophan 1500 mg, L-valine 6600 mg, L-alanine 7100 mg, L-arginine 9500 mg, L-histidine 2800 mg, L-proline 11200 mg, L-serine 5900 mg, amino acetic acid 14000 mg, hydrochloric acid-L-cysteine 240 mg) Inj. 8.5% 500 ml

순으로 이어서 반복적으로 injection(6월 18 일까지)

- ② Cimetidine 200 mg/2 ml Inj. 2 ml 2@#2 daily injection
- ③ Human serum albumin 0.2 g/ml Inj. 20% 100 ml 1bottle 격일로 injection(6월 5일 이후로는 3일 간격으로 injection)

10. 평가방법

환자의 전신부종, 흉막삼출에 대해서 각각 경과관찰을 통해서 단계를 나누어 평가하였으며, 인지장애가 있으신 분으로 요통 발생 후로 식사 시 앉아있기 힘들어하며 심각한 식욕부진 상태였고, 요통 호전 이후로도 식욕이 바로 회복이 되지 않았기 때문에 식욕부진에 대해서도 단계를 나누어 평가하였다(Table 3). 6월 19일 퇴원 이후에, 다음 달인 7월 26일 외래진료 위해 내원하였기 때문에 해당 날짜에 대한 평가도 같이 기술하였다.

1) Generalized edema

양측 대퇴부 및 발목의 둘레를 줄자로 재어 양측의 평균을 낸 수치를 소수점 이하 반올림하여 평가하였다. 대퇴부의 경우, 膝蓋骨 上緣 15 cm의 둘레를 기준으로 하였고, 발목의 경우, 足內·外踝 上緣 높이의 둘레를 기준으로 하였다.

2) Pleural effusion

환자 보호자가 잦은 CT, X-ray 촬영을 원치 않았기 때문에, Chest CT는 입원 중 1회만 촬영하였고, Chest X-ray 역시 퇴원 후 외래진료 시에만 1회 F/U가 이루어졌다. 그에 따라 흉막삼출에 대한 평가는 영상보다는 숨 차는 증상의 호소 정도를 기준으로 하였다.

- (1) +++ : 하루 5회 이상 숨 차는 증상을 호소하며, 30분 이상 정자세로 누워있지 못함.
- (2) ++ : 하루 1~5회 숨 차는 증상을 호소하며, 30분 이상 정자세로 누워있지 못함.
- (3) + : 하루 1~5회 숨 차는 증상을 호소하며,

30분 이상 정자세로 누워있을 수 있음.

- (4) ± : 하루 종일 숨 차는 증상을 호소하지 않으며, 정자세로 누워있기에 불편함이 없으나, 영상 상으로 확인되지 않음.
- (5) - : 하루 종일 숨 차는 증상을 호소하지 않으며, 정자세로 누워있기에 불편함이 없고, 영상 상으로 pleural effusion이 관찰되지 않음.

3) Anorexia : 매끼 식사량을 기준으로 하였다.

- (1) +++ : 음식을 입에 대려고도 하지 않음.
- (2) ++ : 죽이나 밥을 1~2숟가락 정도 먹음.
- (3) + : 죽이나 밥을 3~4 숟가락 정도 먹음.
- (4) ± : 죽이나 밥을 반 공기 이상 먹음.
- (5) - : 식욕이 양호하며, 1공기 가까이 먹음.

11. 치료경과

1) 5월 8일~5월 13일(입원 1일~6일)

환자가 길을 걷다 넘어진 이후로 극심한 요통을 호소하고 있었기 때문에, 침 치료는 요통을 위주로 하였고, 전신부종, 숨 참, 기력저하, 식욕부진 등을 고려하여 한약을 처방하였다. 입원 후 혈액검사 상 albumin 수치가 1.71 mg/dl로 낮은 수치 보였고, 요통 발생 후 심한 식욕부진으로 인한 전신 기력 저하 또한 심했기 때문에 추가적인 수액처치가 들어갔다.

요통은 돌아눕지 못할 정도로 심한 상태에서 점차 호전되었으며, 전신적인 부종, 숨 참, 식욕부진, 기력저하 등 제반 증상 호전양상 보였다.

2) 5월 14일~6월 3일(입원 7일~27일)

요통이 호전되었기 때문에, 5월 14일부터는 침 치료 시 주선혈을 전신부종, 숨 참, 식욕부진 등의 증상에 초점을 맞추어 변경하였다.

Dasatinib 조절 여부 결정하기 위해 5월 19일 대학병원 혈액종양내과 외래진료 다녀오셨고, '2014년 4월 16일 해당 대학병원에서 시행한 BCR/ABL 정성검사 상 음성이었음을 고려했을 때 dasatinib을 1~2개월간 중단하여도 CML의 경과에 크게 영향을 주지 않을 것'이라는 소견에 따라 익일부터 dasatinib을 hold하였다.

전신부종 및 숨 참, 식욕부진은 점차 호전되어 전반적인 컨디션 개선을 보였다. CML 및 식욕저하로 인해 기력이 아직 많이 쇠약한 상태였기 때문에 5월 19일~21일, 5월 30일~6월 3일 아침첩약은 十全大補湯 加 澤瀉, 車前子로 대체하여 元氣를 補하고자 하였다.

3) 6월 4일~6월 19일(입원 28일~43일)

전신적인 부종이 많이 호전되어 얼굴 및 상체는 외관상 거의 정상으로 돌아왔고, 발등 및 발목에 주로 부종이 남았으며, 숨 차는 증상도 개선되어 정자세로 30분 이상 누워있을 수 있었다. 식사량도 반 공기 이상으로 늘어나, 전반적인 脾氣虛 증상은 많이 개선되었으나, 舌診 상 鏡面舌 양상 보이며, 口渴 등 陰虛 증상이 두드러짐을 고려하여 沙蔘麥門冬湯으로 변경하여 투약하였다. 6월 16일부터는 제반 陰虛 증상이 호전된 상태로, 脾氣虛 증상의 추가적인 개선 위해 아침 첩약은 補中治濕湯加味로 대체하여 투약하였다.

6월 19일 제반 증상 호전된 상태로, 식욕도 왕성해져 식사량 1공기 외에도 간식까지 찾는 양상 보였다. Albumin 수치는 2.87 mg/dl로 아직 낮은 수치 보였으나, 경제적 비용 문제로 환자 및 보호자 강력히 퇴원 원하여 퇴원하기로 하였고, 7월 26일 본원 외래진료 내원하여 혈액검사 및 Chest X-ray F/U하였다. 본원 퇴원 후 대학병원 혈액종양내과 외래진료 다니며 dasatinib은 계속 hold한 상태였고, 알부민 주사 등의 추가 치료는 받지 않았다고 하였다. 7월 26일 경과관찰 시 부종은 더욱 호전되어 발목과 발등의 부종도 거의 소실된 상태였으며, 혈액검사 상 albumin 수치는 3.7 mg/dl로 정상수치 보였고 Chest X-ray 상 pleural effusion 소견은 관찰되지 않았다. 2015년 10월 21일 보호자와 전화통화 통해 환자 dasatinib은 계속 hold 중이며, 제반 증상 양호한 상태로 유지 중임을 확인하였다.

Table 3. Progress of Symptoms

Symptoms/Date		5/8	5/15	5/22	5/29	6/5	6/12	6/19	7/26
Generalized edema	Thigh* (cm)	60	59	57	55	54	53	52	51
	Ankle** (cm)	35	34	32	31	31	30	29	28
Pleural effusion		+++	++	++	+	+	±	±	-
Anorexia		+++	++	+	+	±	±	-	-

*Thigh (thigh circumference) : the measurement was performed 15 cm proximal to the superior pole of the patella.

**Ankle (ankle circumference) : the measurement was performed at a level immediately proximal to the malleoli.

III. 고 찰

CML 환자의 일차 치료제로 사용되어 온 1세대 표적항암제 imatinib은 1) 만성 골수성 백혈병의 장기 생존을 증가, 2) 가속기/급성기로의 진행률 감소, 3) 조혈모세포이식과 비교한 삶의 질 향상에 크게 기여해 왔다³. 또한, 최근의 2세대 표적항암제 3상 비교 임상연구들은 다양한 2세대 표적항암제

를 일차 치료제로 사용할 때 얻을 수 있는 여러 가지 장점을 제시하고 있다³. 그럼에도 불구하고, 표적항암제들의 다양한 부작용들이 보고되고 있기 때문에⁹⁻¹², 정확한 일차치료제를 선택하기 위해서는 표적항암제들의 부작용 차이를 잘 고려하여야 하며, 치료제 선택에 앞서 환자의 동반 질환의 유무와 종류가 세심하게 고려되어야만 한다³.

본 증례의 환자의 경우, 2013년 CML 진단 이후

dasatinib을 복용 중이던 환자로 요추 염좌를 주소로 입원했으나, 전신적인 부종 및 흉막삼출, 식욕 부진 등의 증상이 심각했기 때문에 관련한 치료가 병행되었다. Dasatinib의 경우, 비교적 흔한 부작용으로서 흉막삼출(Chronic stage에서 100 mg qd 복용 시, All grades 10%, Grade 3/4 2%) 및 말초 부종(Chronic stage에서 100 mg qd 복용 시, All grades 10%, Grade 3/4 0%)이 보고되고 있으며¹³, 드문 부작용(0.1~1%)으로 저알부민혈증 역시 보고되고 있다¹⁴. Dasatinib을 하루에 70 mg씩 2회 복용하는 경우보다 하루에 100 mg씩 1회 복용할 때 흉막삼출의 발병률(16% vs. 7%)이 낮다고 보고되고 있으며, 흉막삼출 발생과 관련된 위험인자들로 는 고령, 심장질환, 고혈압, 고콜레스테롤혈증 및 자가면역질환이 있는 경우와 imatinib이나 dasatinib 복용기간 중 피부발진이 일어난 병력이 있는 경우 등이 있다¹⁵.

Dasatinib 복용으로 인한 흉막삼출 증상의 기전은 현재 명확히 밝혀져 있지는 않으며, 다양한 인자에 의한 것으로 사료된다. Dasatinib 복용으로 인한 흉막삼출 발생은 platelet-derived growth factor receptor- β (PDGFR- β)나 다른 키나아제(kinase)들에 대한 비특이적 억제와 관련되어 있을 것으로 보이며, 흉수에서 림프구 침윤이 발견된다는 점과 삼출과 면역 매개 반응과의 관련성 등 dasatinib 복용에 의한 흉막삼출이 면역계와 관련되었다는 증거들 또한 보고되고 있다. 또한 dasatinib은 정상 T세포의 기능을 억제하며, 면역계의 주요 조절자들에 결합한다고 보고되고 있다¹⁵.

Dasatinib 복용으로 인한 흉막삼출의 양방 치료는 먼저 dasatinib에 대한 용량조절이 선행되며, 경과에 따라 이노제 및 스테로이드 계통의 약물 투약이 고려된다. Dasatinib 복용 후 흉막삼출이 발생한 경우, grade 1(National Cancer Institute Common Terminology Criteria) 이하로 호전될 때까지 약물 투약을 중단하며, 호전된 후에는 감량된 용량으로 투약한다. 만약 약물 투약 중단 후 7일 이내로 증

상 호전이 없으면 이노제와 스테로이드제 투약이 권장되며, 심각한 경우에는 흉강천자와 산소 치료가 권장된다¹⁵.

본 증례에서 dasatinib의 부작용으로 나타난 전신부종 및 흉막삼출 증상은 補中治濕湯加味로 효과적으로 제어되었다. 補中治濕湯은 《醫林撮要》에 기재되었으며, 《東醫寶鑑》중 浮腫門에 수록된 처방으로, 補中行濕의 治法으로 水病을 通治한다. 人蔘, 白朮을 爲君으로 하여 補中하고, 蒼朮, 陳皮, 茯苓을 臣으로 하여 行濕하고, 黃芩, 麥門冬을 使로 하여 木克土하는 木을 制하고, 厚朴을 加하여 腹脹을 消하고, 氣가 上下로 不通하므로 木通을 加하였고, 氣가 下陷되는 것을 막기 위하여 升麻를 加하여 立方하였다. 따라서 본 처방은 補中하는 四君子湯에서 抗利水作用이 있는 甘草를 去하고, 行濕하는 平胃之劑를 합한 다음, 潤肺, 通調水道하는 麥門冬, 黃芩을 加하고, 當歸로 潤하게 하고, 木通으로 利水시키고, 升麻로 下陷을 막는 방제로서 元氣가 허약한 虛者의 腫脹 시 활용할 수 있다¹⁶.

補中治濕湯에 대한 실험적 연구로서는, 정 등¹⁷은 補中治濕湯이 신증후군에 나타나는 단백뇨, 저단백혈증, 고지혈증 등을 개선시키는 효과가 있다고 사료된다고 결론을 내렸고, 오 등¹⁸은 운동선수 체중 감량 시 補中治濕湯을 복용시켜 補中治濕湯이 체중감량 시 수분 및 전해질의 흡수와 관련하는 대사에 유의한 영향을 미침을 밝혔다. 김 등¹⁹은 補中治濕湯이 완만한 이수작용이 있으며, 이러한 작용은 유리 수분 배설량 및 요 중 creatinine 증가와 관련이 있다고 사료된다고 하였고, 강 등²⁰은 補中治濕湯의 이수작용은 사구체 여과율의 증가와 관련이 있으며, AQP 3 수분 채널의 발현 감소와 ecNOS의 발현 증가가 수분과 염의 배설에 있어서 중요한 역할을 수행할 것이라 밝혔다.

본 환자의 경우, 面色蒼白, 食慾不振, 短氣, 氣力低下 등의 증상을 호소한 환자로, 전반적으로 脾氣虛가 두드러졌기 때문에, 補中行濕의 작용이 있는 補中治濕湯은 그에 적합한 처방이었다고 사료되며,

유의한 효과를 얻었다. 전신부종을 대퇴부 및 발목의 둘레를 기준으로 평가한 결과, 유의하게 감소하였으며, 숨 차는 증상과 식욕부진도 자체적 기준으로 평가했을 때 유의하게 호전되었음을 확인하였다. 혈액검사 상의 albumin, total protein 수치 역시 호전되어 퇴원 후에는 정상 수치로 회복되었고, 보호자가 방사선 촬영을 원치 않아 퇴원 후 외래에서 2014년 7월 26일 Chest PA만 1회 F/U할 수 있었는데 X-ray 상으로 pleural effusion 소견은 보이지 않았다(Fig. 1).

단, 본 증례의 경우, 증례수가 1례에 그쳤다는 점, 한방치료와 더불어 저알부민혈증과 관련하여 알부민 주사가 투약되는 등 양방치료가 동시에 병행되면서 어느 한 치료만의 효과를 뚜렷하게 도출해내지 못했다는 점, dasatinib 투약 후 발생한 부작용에 대해서 환자의 연령, 병력, 흉막삼출의 정도 등 다양한 개인차로 인해 다른 치료와의 회복 속도 등을 비교하기 어려웠다는 점 등은 한계점으로 남아있다. 또한 5월 20일부터 dasatinib을 투약 중단하였기 때문에 약물 중단 자체로 인한 증상 호전도 배제할 수 없으나, 이후 5월 24일 촬영한 Chest CT 상 흉막삼출이 비교적 많은 양 관찰되었고, 약물 중단 후 7일이 지난 후에도 증상을 지속적으로 호소하고 있었던 상태였음에도, 이노제나 스테로이드 계열의 약물 투약 없이 호전을 보였다는 점에서는 의의가 있을 것으로 보인다. 그리고 입원 중 알부민 주사를 지속적으로 투약했으나 albumin 수치가 아직 크게 회복되지 않았던 상태에서도, 육안으로 보이는 전신적인 부종 및 숨 차는 증상, 식욕부진, 기력저하 등이 호전되어 환자의 주관적인 컨디션에 확연한 변화가 있었다는 점, 그에 따라 퇴원 후 추가적 처치 없이도 albumin 수치가 정상적으로 돌아왔으며 제반 증상 호전된 상태로 유지되어 CML 환자의 삶의 질을 높였다는 점에서도 의의가 있을 것으로 보인다.

CML에 관련한 주된 연구과제는 효과가 뛰어나면서 부작용이 적은 치료법을 찾는 것이라 할 수

있다. 현재의 표적항암제 치료는 CML 치료성적 향상에 획기적인 성과를 가져왔으나, 그 부작용들은 아직까지 연구과제로 남아있다. 본 증례에서는 표적항암제 부작용으로 인해 표적항암제를 중단 후 부작용을 치료하였으나, 한의학적 치료와 표적항암제의 병용된 연구가 활발히 이루어진다면, 표적항암제의 부작용으로 인한 치료중단 및 삶의 질 저하에 기여할 수 있을 것으로 보인다. 그를 위해서 향후 한·양방 치료가 병행된 다양한 증례 보고 및 표적항암제와 한약제 간의 상호작용 등에 대한 연구들이 지속적으로 이루어져야 할 것이다.

IV. 결 론

Dasatinib을 복용 중이던 CML 환자가 전신부종 및 흉막삼출 증상을 보여, dasatinib 복용을 중단하였으나 유의한 증상 호전을 보이지 않는 상태에서, 이노제와 스테로이드 제제를 투약하지 않고 한방치료 및 저알부민혈증과 관련하여 알부민 주사치료를 병행하여 유의한 효과를 보였기에 보고하는 바이다. 본 증례는 단일 증례로 한계점을 가지고 있으며, 향후 한의학계에서 CML 및 표적항암제 부작용에 대한 다양한 실험적 연구와 임상보고가 더욱 활발히 진행되어야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Kim DY, Lee JO, Kim KH, Kim BS, Kim SH, Kim YK, et al. Korean Guidelines for Treating Chronic Myelogenous Leukemia - The Korean Society of Hematology Chronic Myelogenous Leukemia Working Party. *Korean J Med* 2015; 88(4):406-19.
2. Kim DH, Goh HG, Kim SH, Choi SY, Park SH, Jang EJ, et al. Comprehensive therapeutic outcomes of frontline imatinib mesylate in newly

- diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients in Korea: feasibility assessment of current ELN recommendation. *Int J Hematol* 2012;96(1):47-57.
3. Kim DW. Recent Advances of Management for Chronic Myeloid Leukemia. *Korean J Med* 2012; 83(6):718-23.
 4. Choi SH. Dongujongyanghaihak. Seoul: Haengrim publisher; 1995, p. 245-6.
 5. Baik TH, Ryu KW. One Case of Chronic Myelogenous Leukemia Treatment (By Gamisiryungtang hab bopaewontang and Gamibopaewontang). *J Korean Med* 1989;10(2):86-9.
 6. Kwack JJ, Lee YS, Choi CW, Lee GN, Kim HC. A Case of Chronic Myeloblastic Leukemia with Intracerebral Hemorrhage. *Korean J Orient Int Med* 2002;23(2):260-7.
 7. Lee JL, Ha KS, Song IS, Shin JN. The Clinical Study on a Case of Acute Myelogenous Leukemia. *J Korean Orient Pediatr* 2004;18(2):49-59.
 8. Yoon SW, Park JW, Kim KS, Jung HS, Choi WC. The Study on the Safety and Case Series of the Acute Lymphocytic Leukemia using *Rhus Verniciflua* Stokes Extract (Nexia). *J Korean Tradit Oncol* 2006;11(1):1-21.
 9. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009;23:1054-61.
 10. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(9):841-51.
 11. Khoury HJ, Guilhot F, Hughes TP, Kim DW, Cortes JE. Dasatinib treatment for Philadelphia chromosome-positive leukemias: practical considerations. *Cancer* 2009;115(7):1381-94.
 12. Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011;118(17):4567-76.
 13. Conchon M, Freitas CM, Rego MA, Braga Junior JW. Dasatinib - clinical trials and management of adverse events in imatinib resistant/intolerant chronic myeloid leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2011;33(2):131-9.
 14. Sprycel - FDA prescribing information, side effects and uses. <http://www.drugs.com/pro/sprycel.html>
 15. Masiello D, Gorospe G III, Yang AS. The occurrence and management of fluid retention associated with TKI therapy in CML, with a focus on dasatinib. *J Hematol Oncol* 2009;2:46.
 16. Yoon YG. Donguibangjewa chuhbanghaeseol. Seoul: Euseongdang; 1998, p. 219.
 17. Jeong JY, Ahn SY, Cho DH, Doo HK, Yang MH. The Effects of *Paeryungsan* and *Bojungchiseubtang* on Rats with Nephrosis Induced by Puromycin Aminonucleoside. *Kyung-Hee Oriental Medical Dissertations Collection* 1995;18(2):59-79.
 18. Oh JK, Lee MJ. The Effects of *Bo-Jung-Chi-Seub-Tang* Administration on Body Composition, Blood Biochemical Factors and Hormonal Changes during 2 weeks Weight Reduction in TaeKwonDo Athletes. *J Korean Med* 1998;19(2):391-400.
 19. Kim JG, Kim YG, Ryoo JH, Lee HS. Effects

- of *Bojungchiseuptang* on the Renal Function in Rats. *J Physiol & Pathol Korean Med* 2001; 15(2):296-9.
20. Kang DG, Kim JG, Kim BH, Cho DK, Sohn EJ, Ryu DG, et al. Effects of *Bojungchiseup-tang* on Renal Expression of Water Channels, Na, K-ATPase and Nitric Oxide Synthase in Rats. *J Physiol & Pathol Korean Med* 2002;16(1):72-7.