

항암화학요법으로 인한 백혈구감소증 환자의 침 치료 증례 보고

최진용^{1,2}, 조재현^{1,2}, 배고은^{1,2}, 심소현^{1,2}, 서희정^{1,2}, 최준용^{1,2},
권정남^{1,2}, 이 인^{1,2}, 홍진우^{1,2}, 윤영주^{1,2}, 박성하^{1,2}, 김소연^{1,2}, 한창우^{1,2}
¹부산대학교 한방병원 한방내과, ²부산대학교 한의학전문대학원 한의학과

A Case Report of a Patient with Chemotherapy-induced Leukopenia Treated with Acupuncture

Jin-yong Choi^{1,2}, Jae-hyun Cho^{1,2}, Go-eun Bae^{1,2}, So-hyun Shim^{1,2}, Hee-jeong Seo^{1,2}, Jun-yong Choi^{1,2},
Jung-nam Kwon^{1,2}, In Lee^{1,2}, Jin-woo Hong^{1,2}, Young-ju Yun^{1,2}, Seong-ha Park^{1,2}, So-yeon Kim^{1,2}, Chang-woo Han^{1,2}

¹Dept. of Internal Medicine, Korean Medicine Hospital of Pusan National University

²Dept. of Korean Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University

ABSTRACT

Leukopenia is a commonly encountered adverse event experienced by cancer patients. It can cause serious infections and delays in chemotherapy. We describe a case of leukopenia induced by colon cancer chemotherapy. After acupuncture treatment, the patient showed improvement in the leukopenia and completed the scheduled chemotherapy without delay or additional administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Therefore, acupuncture may have a substantial benefit for treatment of leukopenia in this patient.

Key words: chemotherapy, leukopenia, neutropenia, acupuncture

1. 서 론

항암화학요법(chemotherapy)은 수술치료, 방사선요법(radiation therapy)과 함께 흔히 사용되는 항암치료 중 하나이다. 항암화학요법은 수술치료 전후에 시행되어 더 좋은 예후를 나타내기도 하며, 방사선치료와 함께 시행되기도 한다¹. 하지만 항암

화학요법은 피로감, 식욕부진, 오심, 설사, 탈모, 인지장애, 골수억제 등의 부작용을 일으킬 수 있다². 백혈구감소증(leukopenia)은 백혈구(WBC, white blood cell)의 수가 4,000/ μ L 이하인 상태이며, 골수중독증(myelotoxicosis)을 일으킬 수 있는 항암제(anticancer agent)를 사용할 때 흔히 나타나는 부작용 중 하나이다³. 항암제의 종류와 용량, 암의 종류에 따라 차이는 있지만 항암화학요법을 받는 환자의 대부분은 백혈구감소증이 발생할 가능성이 있다⁴. 항암화학요법으로 발생한 백혈구감소증은 환자의 면역체계(immune system)를 손상시킴으로써 사망에 이를 수도 있는 위험한 감염을 일으킬 수도 있다⁵. 그러므로 백혈구감소증은 입원기간을

· 투고일: 2017.09.05, 심사일: 2017.10.25, 게재확정일: 2017.10.26
· 교신저자: 한창우 경상남도 양산시 물금읍 금오로20
부산대학교한방병원 한의약임상연구센터 418호
TEL: 055-360-5957 FAX: 050-4181-6118
E-mail: hancw320@pusan.ac.kr
· 본 연구는 2017년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어 졌음.

연장시키고, 병원 내 사망률을 증가시킨다⁶. 또한 백혈구감소증은 항암화학요법을 지연시키고 항암제의 용량과 강도를 줄임으로써 본래는 치료가 가능한 환자에게 부정적인 치료 결과를 야기할 수도 있다⁷.

현재, 항암화학요법으로 인해 감소한 백혈구감소증에는 granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 또는 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF)를 사용한다⁸. 이러한 hematopoietic colony-stimulating factor들은 백혈구 수를 효율적으로 증가시키지만, 근육격계 통증, 발열, 알레르기반응, 아나필락시스(anaphylaxis), 폐포출혈, 피부혈관염, 호흡곤란증후군, 비장파열 등 심각한 부작용을 일으킬 수 있는 문제점이 있다⁹. 또한 치료 효과가 지속되는 시간이 짧고 비용이 비싸다는 문제점도 있다¹⁰.

침 치료는 몇몇 동물실험에서 백혈구 수와 활동성에 영향을 주는 것으로 나타났고¹¹, 일부 임상 연구에서 항암화학요법으로 인한 백혈구감소증을 완화시킬 수 있는 것으로 나타났다¹². 또한 최근 발표된 체계적 문헌고찰(systematic review)에서도 항암화학요법으로 인한 백혈구감소증에 효과가 있는 것으로 보고되었다^{13,14}. 그러나 국내에서는 아직 임상 현장에서 암환자에게 침 치료가 보편적으로 시행되고 있지 않으며, 항암화학요법으로 인한 백혈구감소증 환자에게 침 치료를 시행한 증례 보고 역시 없었다. 이에 저자는 항암화학요법 이후 백혈구감소증이 발생한 환자에게 지속적 침 치료를 시행하며 관찰한 경과를 보고하는 바이다.

II. 증례

1. 증례

2015년 11월, 대장암으로 항암화학요법을 받고 있던 70세의 여성이 항암화학요법 중 발생한 백혈구감소증을 주소로 내원하였다. 환자는 colon cancer로 2014년 11월 right hemicolectomy를 시행 받았으며, liver metastasis로 2015년 8월 liver

segmentectomy를 시행하였다. 항암화학요법은 Bevacizumab plus FOLFOX regimen을 2015년 6월부터 시작하였다. 2015년 11월 5회차 치료 전 시행한 혈액검사에서 neutrophil count 720/ μ L으로 감소하여, filgrastim 처치 후 항암화학요법을 받고, 4일 뒤 한방병원 외래로 내원하였다.

별다른 가족력은 없었고, angina pectoris, hypertension, hyperlipidemia, 및 hypothyroidism의 과거력이 있었다. 흡연이나 음주는 하지 않는다고 하였으며, 항암제를 제외하고는 백혈구감소를 유발할 가능성이 있는 다른 요인이 발견되지 않았고, 항암치료와 시간적 인과성이 인정되어 항암화학요법으로 인한 백혈구감소증으로 판단되었다. 항암치료 중 한약을 투여하는 것에 대해 동의를 구하기 어려운 점을 고려하여, 항암화학요법 기간 중 침 치료만을 병행하며 경과를 관찰하기로 하였다.

2. 치료방법

침 치료 시 취혈 부위는 膈俞(BL17), 血海(SP10), 足三里(ST36), 三陰交(SP6), 豐隆(ST40), 八風(EX-LE10), 曲池(LI11), 外關(TE5), 八邪(EX-UE9)로 하였다^{14,15}. 모든 혈자리에 양측 취혈하였으며, 침은 0.20×40 mm 규격의 일회용 멸균침(한국, 동방침구제작소)을 관침법을 이용하여 시술하였다. 깊이는 부위에 따라 0.5~2 cm 정도의 깊이로 자입하였고, 자입 중 득기가 유발되면(빠근하거나 찌릿한 느낌 등을 표현하도록 함), 20분간 유침 후 발침하였다. 별도의 수기법은 사용하지 않았다. 항암 일정과 환자의 증상 등을 고려하여 주 1~2회 치료하시도록 안내하였으며, 2015년 11월부터 2016년 6월까지 총 39회 시행되었다.

Bevacizumab plus FOLFOX는 2015년 6월부터 2016년 3월까지 총 12차례 시행되었다. 3회차 시행 후 2015년 8월 liver segmentectomy 시행하였고, 이후 10월부터 다시 시작하여 14일 간격으로 2016년 3월까지 9회(4~12회차) 더 시행하였다.

3. 치료결과

위에서 기술한 바와 같이 2015년 11월 5회차 시행 후 침 치료를 시작하였고, 침 치료를 시작한 이후에도 항암치료 시 백혈구 및 호중구 수치는 다소 낮게 관찰되었으나, G-CSF를 투여하거나 항암 치료를 지연시켜야 할 정도의 감소는 나타

나지 않았다. 2016년 3월, 12회차의 Bevacizumab plus FOLFOX 치료가 완료되었다. 침치료는 이후 3개월 간 더 지속되었고, 2016년 6월 백혈구 수가 치료 전의 수준으로 회복된 것을 확인 후 종료하였다. 백혈구 수의 변화와 임상 경과를 요약하면 Fig. 1 및 Table 1과 같다.

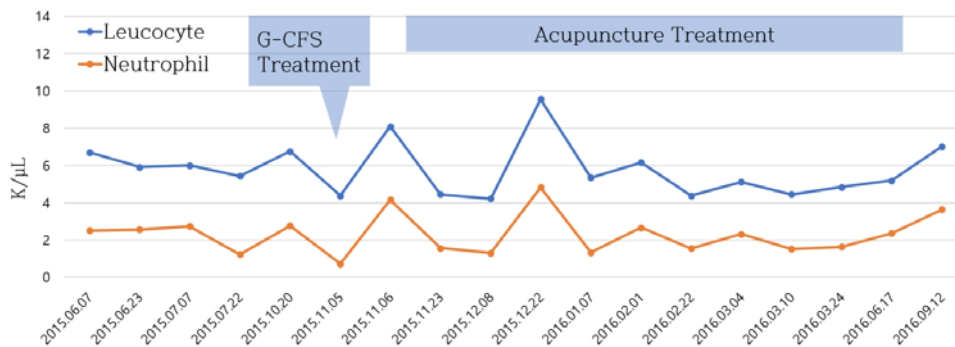


Fig. 1. Change of leukocyte and neutrophil count.

Table 1. Change of Leukocyte and Neutrophil Count

	Leukocyte count (normal range : 4.0-11.0 μL)	Neutrophil count (normal range : 1.7-7.0 μL)
2015.06.07.	6.69	2.51
2015.06.23.	5.91	2.56
2015.07.07.	6.00	2.73
2015.07.22.	5.43	1.22
2015.10.20.	6.76	2.77
2015.11.05.	4.37	0.72
2015.11.06.	8.09	4.15
2015.11.23.	4.44	1.56
2015.12.08.	4.22	1.30
2015.12.22.	9.55	4.83
2016.01.07.	5.35	1.33
2016.02.01.	6.16	2.66
2016.02.22.	4.38	1.54
2016.03.04.	5.12	2.32
2016.03.10.	4.45	1.52
2016.03.24.	4.84	1.63
2016.06.17.	5.19	2.35
2016.09.12.	7.01	3.63

III. 고찰 및 결론

본 증례의 환자는 대장암 수술 후 항암화학요법 중 백혈구감소증 및 호중구감소증이 발생하여, 침 치료를 시작하였다. 침 치료는 2015년 11월 09일부터 2016년 6월 24일까지 주 2회 간격으로 총 39회 시행하였다. 조혈 촉진을 목적으로 膈俞(BL17), 血海(SP10), 足三里(ST36), 三陰交(SP6)를 선택하였고¹⁴, 항암치료로 인한 손발 저림도 개선할 목적으로 豐隆(ST40), 八風(EX-LE10), 曲池(LI11), 外關(TE5), 八邪(EX-UE9)를 함께 취혈하였다¹⁵. 침 치료를 시행한 이후로는 추가적인 조혈제 처치 없이 항암화학요법을 계획에 따라 완료할 수 있었으며, 침 치료와 관련된 부작용은 발견되지 않았다. 항암 화학요법 종료 3개월 후 시행한 검사에서 백혈구 수치 정상 범위로 회복되었음이 확인되었고, 종료 6개월 후인 2017년 9월 시행한 검사에서는 백혈구 및 호중구 수치 모두 항암치료 이전의 수준으로 측정되었다.

전체 치료 기간 중 침 치료와의 인과성이 없는 것으로 판단되는 백혈구 및 호중구 수치의 상승도 몇 차례 있었다. 2015년 10월 20일 상승의 경우 2015년 8월 시행된 간절제술(hepatectomy) 전후 약 3개월 이상 항암화학요법이 시행되지 않았기 때문에 조절 기능이 회복된 것으로 보인다. 2015년 11월 6일의 수치는 전날 투여한 조혈제 filgrastim로 인해 급격히 상승한 것으로 판단된다. 2015년 12월 22일에도 다른 검사값과 차이가 큰 상승이 있었는데, 당시 환자 상황을 추정할 만한 추가적 기록 없어 정확한 원인은 알 수 없으며, 다만 계절적 요인을 고려할 때 상기도감염으로 일시적 상승하였을 것으로 추정된다.

FOLFOX는 leucovorin(folinic acid), fluorouracil (5-FU), oxaliplatin로 구성된 대장암에 대한 항암화학요법이다. 주로 2주를 주기로 투여하며, 총 12회를 시행한다. 대표적인 부작용으로는 백혈구 감소로 인한 감염 위험 증가, 호흡곤란, 창백함, 명, 잇몸출혈, 비출혈, 피로감, 감각이상, 통증, 설사, 구내염, 무월경, 불임 등이 알려져 있다¹⁶. Avastin은 FOLFOX와 함께 병행치료로 대장암에 주로 쓰이는 약물로 암세포의 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor)를 방해하여 암세포의 증식을 억제한다. 대표적인 부작용으로는 설사, 고혈압, 피로감, 전신통, 감염 위험 증가, 감각이상, 식욕저하, 변비, 무월경, 유루증 등이 알려져 있다¹⁷. 2015년 11월 5일 환자에게 사용된 filgrastim은 골수 내에서 호중구의 증식과 분화에 영향을 미치는 조혈제로 인체에 존재하는 granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF)와 유사한 효과를 나타낸다. 항암화학요법으로 인한 호중구감소증, 백혈병, 골수이식 후유증 등을 치료하는데 쓰이며, 비장파열, 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome), 낮적혈구병(sickle cell disease), 중증만성호중구감소증 등의 심각한 부작용이 보고되고 있으며, 주로 발열, 요통, 골통, 간수치 이상 등의 부작용을 나타낸다¹⁸.

현재까지 침 치료가 백혈구 수치에 영향을 미치는 기전에 대한 몇 가지 연구들이 있다. Weidong 등은 한 pilot 시험에서 침 치료가 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF)를 상승시킴으로써 항암화학요법으로 인한 골수억제 작용을 완화할 수 있음을 보였다¹⁹. Mao 등은 백혈구에 대한 침 치료 효과를 밝힌 논문에서 침 치료가 백혈구가 비장에서 전신순환체계로 가는 운동성을 향상시킬 수 있다고 보고하였다¹¹. 하지만 이러한 가설들은 아직까지 백혈구 수치에 대한 침 치료 효과의 기전을 완전히 설명하지 못하며 이에 대한 추가적인 연구들이 필요하다. Han 등은 86명의 항암화학요법 후 발생한 백혈구감소증환자들에 대한 무작위 대조시험에서 GM-CSF 단독치료군보다 GM-CSF와 침 치료를 병행한 군이 백혈구 수치와 호중구 수치 모두에서 유효한 개선이 있음을 보였다²⁰. Lee 등은 항암화학요법으로 발생한 백혈구감소증에 대한 침 치료의 효과에 대해 체계적 문헌고찰(systematic review)을 시행한 결과 일반적인 침 치료(conventional manual acupuncture)와 화침(fire needle)이 통계적으로 유의하게 백혈구감소증을 경감시킬 수 있음을 밝혔다¹⁴.

본 증례에서 하나의 사례만으로는 환자가 심각한 백혈구감소증이 재발하지 않고 항암화학요법을 마칠 수 있었던 것이 침 치료의 효과인지, 다른 요인에 의한 것인지는 명확하지 않다. 일부 측정값에서 나타난 백혈구 및 호중구 수치의 급격한 상승이 어떠한 원인에 의한 것인지에 대한 정확한 설명도 어려운 한계점이 있다. 하지만 기존의 연구들을 바탕으로 항암화학요법으로 인한 백혈구감소증을 경감시키는데 침 치료가 긍정적인 역할을 했을 것이라 사료되며, 본 증례와 같이 항암화학요법 대부분의 기간에 걸쳐 침 치료를 시행하며 그 경과를 관찰한 증례는 국내에서는 처음이라는 측면에서 보고의 의의가 있다고 생각된다. 향후 더 많은 환자들을 대상으로 한 체계적인 연구 및 정확한 기전에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 2017년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어 졌음

참고문헌

1. Longo DL. Approach to the Patient with Cancer. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e. New York, NY: McGraw-Hill Education: 2015.
2. Richard AH, Michelle AC, Richard F, Jose AR, Karen W. Pharmacology, 5th ed. Philadelphia: LWW: 2011.
3. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist* 2005;10(6):427-37.
4. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia. *Cancer* 2004;100(2):228-37.
5. Li H, Ma Q, Al P, Zhang H, Li M. Treatment of chemotherapy-induced leucopenia in patients with malignant tumor by Chinese herbal medicine: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Zhongguo Zhong xi yijie he zazhi Zhongguo Zhongxiyijiehezazhi = Chinese journal of integrated traditional and Western medicine / Zhongguo Zhong xi yijie he xuehui, Zhongguo Zhongyiyianjiu yuan zhu ban* 2015;35(2):157-66.
6. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;106(10):2258-66.
7. Crawford J, Barth Geller G. Prevention and treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 2013;11(8):514-7.
8. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Lago LD, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European Journal of Cancer* 2011;47(1):8-32.
9. Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, Wang J, Tsai WY, McBride R, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute* 2007;99(3):196-205.
10. Clavarezza M, Del Mastro L, Pronzato P, Bruzzi P, Venturini M. Re: Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute* 2007;99(13):1050-1.
11. Mao HJ, Wu HH, Bu LL, Zhou YB, Sun J, Sun PL. Relationship between electroacupuncture-induced regulatory effect on leukocytes and the caliber of splenic sinusoid basal lamina eyehole on rabbits. *Zhen ci yanjiu = Acupuncture research* 2008;33(5):291-5.
12. Fu H, Chen B, Hong S, Guo Y. Acupuncture Therapy for the Treatment of Myelosuppression after Chemotherapy: A Literature Review over the Past 10 Years. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies* 2015;8(3):122-6.
13. Lu W, Hu D, Dean-Clower E, Doherty-Gilman A, Legedza AT, Lee H, et al. Acupuncture for chemotherapy-induced leukopenia: exploratory

- meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the Society for Integrative Oncology* 2007;5(1):1-10.
14. Lee JH, Jang E, Jung MH, Ha KT, Han C. Clinical effectiveness of acupuncture in the treatment of chemotherapy-induced leukopenia: A systematic review. *European Journal of Integrative Medicine* 2016;8(5):802-8.
 15. Kim SY, Choi JY, Yun YJ, Park SH, Han CW. A Case Report of Long-term Acupuncture Treatment in Bortezomib Induced Peripheral Neuropathy. *Korean Journal of Acupuncture* 2015;32(4):208-12.
 16. Folinic acid, fluorouracil and oxaliplatin (FOLFOX). Available from: URL:<http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/cancer-drugs/drugs/folfox>
 17. Bevacizumab (Avastin). Available from: URL:<http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/cancer-drugs/drugs/bevacizumab>
 18. Filgrastim. Available from: URL:<https://www.drugs.com/monograph/filgrastim.html>
 19. Lu W, Matulonis UA, Doherty-Gilman A, Lee H, Dean-Clower E, Rosulek A, et al. Acupuncture for chemotherapy-induced neutropenia in patients with gynecologic malignancies: a pilot randomized, sham-controlled clinical trial. *Journal of alternative and complementary medicine* 2009;15(7):745-53.
 20. Han YF, Gong Z, Huang LQ, Xia X, Zhao WJ. Clinical study on acupuncture for leukopenia induced by chemotherapy. *Zhongguozhenjiu = Chinese acupuncture & moxibustion* 2010;30(10):802-5.