

한방치료 후 NK세포 활성도의 호전을 보인 암환자 증례보고 3례

박찬란^{1,2}, 김은지^{1,2}, 손창규^{1,3}, 조정호^{1,3}, 이남현^{1,2}

¹대전대학교 대학원 한의학과 간계내과학교실, ²대전대학교 부속 천안한방병원 통합암센터

³대전대학교 부속 대전한방병원 간장면역연구센터

3 Cases of Cancer Patients Whose Natural Killer Cell Activity Improved with Traditional Korean Medicine Treatment: A Case Series

Chan-ran Park^{1,2}, Eun-ji Kim^{1,2}, Chang-gue Son^{1,3}, Jung-hyo Cho^{1,3}, Nam-hun Lee^{1,2}

¹Dept. of Hepatology & Hematology, Graduated School of Korean Medicine, Daejeon University

²Dept. of Internal Medicine, Integrative Cancer Center, Cheonan Korean Medicine Hospital, Daejeon University

³Liver and Immunology Research Center, Daejeon Korean Medicine Hospital of Daejeon University

ABSTRACT

Objectives: High natural killer cell activity (NKA) is associated with a clinically favorable status in patients with cancer. This study explores whether traditional Korean medicine (TKM) improves NKA in patients with cancer.

Methods: We report three clinical cases involving patients with cancer who underwent NKA tests while they received TKM treatment, including acupuncture, moxibustion, wild ginseng pharmacopuncture, and Korean herbal medicines. We analyzed the treatment process and NKA test results of each patient.

Results: The NKA of all three patients presented with an increasing tendency during the treatment process. Patient 1, who had been diagnosed with breast cancer, received inpatient treatment 3 times between September 16, 2017 and February 27, 2019. The NKA increased from 7.2 pg/mL to 571.7 pg/mL. Patient 2, who had thyroid cancer, was hospitalized 4 times between July 23, 2019 and August 27, 2020. The NKA improved from 317.4 pg/mL to 2000 pg/mL. Patient 3, who had liver cancer, received inpatient treatment 4 times between May 27, 2016 and January 10, 2017. The NKA increased from 22.2 pg/mL to 459.5 pg/mL. The chief complaints of these patients also were alleviated.

Conclusions: TKM may be an effective treatment for accelerating NKA. Further research is needed to establish evidence that TKM stimulates NKA.

Key words: natural killer cell activity, cancer, traditional Korean medicine

1. 서론

2017년을 기준으로 국내 암 발생률은 232,255명 이었으며, 유병률은 1,867,405명으로 이는 약 3.6%의

국민이 암 진단을 받았다는 것을 의미한다¹. 2018년 사망원인통계에 따르면 암은 남녀를 통틀어 사망 원인 1위를 차지하였다². 이처럼 적극적인 암 치료가 필요한 가운데, 한방치료가 암환자의 생존율을 높이고 암으로 인한 통증, 피로, 악액질 등의 증상을 관리하는 데에 효과적이라는 여러 연구들이 발표된 바 있다^{3,4}. 한의학에서는 인체의 정기(正氣)를 북돋아 사기(邪氣)를 막는다는 의미의 '부정거사(扶正祛邪)'를 강조하여 종양 환자에게 있어 면역력을 향상

· 투고일: 2021.05.25, 심사일: 2021.06.18, 게재확정일: 2021.06.18

· 교신저자: 이남현 천안시 서북구 노태산로 4길

대전대학교 천안한방병원 한방내과

TEL: 041-521-7536 FAX: 041-521-7007

E-mail: nhlee@dju.ac.kr

시키는 것을 중요한 치료법으로 인식하고 있다⁵. 서양의학에서도 기존 항암치료에서 나타나는 면역력 저하와 같은 부작용을 보완하기 위해 점차 면역세포치료제가 주목을 받고 있으며, 특히 NK세포가 암의 발생, 전이, 재발을 막는 주요 세포임이 밝혀져 이에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다⁶.

NK세포(Natural killer cell, 자연살해세포)는 감염, 악성종양 등에서 주요한 역할을 하는 선천면역 림프구로, 항원감작을 거치지 않고 적응면역이 시작되기 이전에 면역반응을 일으킨다^{7,8}. NK세포는 퍼포린(perforin)과 그랜자임(granzyme)을 함유한 과립으로 암세포의 사멸을 유도하거나 또는 인터페론-감마(interferon- γ , 이하 IFN- γ)를 생산하여 암세포에 대항하는 면역세포들의 작용을 촉진시킨다⁹.

NK세포활성도(NK cell activity, 이하 NKA)와 암의 관련성은 다양한 암종을 대상으로 이루어져 왔으며, 몇몇 암종에서 암환자의 NKA가 높을수록 생존율이 높아지고, 높은 NKA가 암 발생의 가능성을 낮출 수 있다는 등의 연구결과가 발표되었다¹⁰⁻¹³. 따라서 NKA검사는 암환자의 예후와 치료에 대한 반응을 평가하는 데에 의미있는 지표가 될 수 있다.

본 연구에서는 침치료, 뜸치료, 약침술, 한방항암 약물 등의 한방치료를 받은 후 NKA가 높아진 세 명의 암환자 치료사례가 있어 이를 보고하고자 한다. 본 연구는 ○○대학교 ○○한방병원 기관생명 윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의면제 승인을 받았다(DJUMC-2021-BM-05).

II. 증례

본 연구는 암 진단 후 수술을 마치고 경과관찰 중이거나 혹은 보조적 항암화학요법을 받는 중에 ○○대학교 ○○한방병원에서 한방치료를 받은 암환자를 대상으로 하였다. Eastern Cooperative Oncology Group¹⁴(ECOG) grade 2 이하의 비교적 양호한 일상수행능력을 보였으며, 한방치료 중 NKA를 2회 이상 측정하고 치료 전 후의 Global assessment(G/A)

또는 Numeral rating scale(NRS)를 기준으로 증상을 평가한 기록이 있는 환자들을 선별하였다.

<증례 1>

1. 성별/나이 : 여성/62세

2. 진단명

유방암(좌측) 1기. 호르몬 수용체 검사에 대한 서류상의 정보가 없었으나 호르몬성 항암제 복용중으로 에스트로겐 또는 프로게스테론 수용체 양성 유방암일 것으로 추정된다.

3. 진단일 : 2017년 7월 26일 지역 산부인과 의원에서 진단

4. 주증상 : 피로, 식욕부진, 두통

5. 과거력

1) 1977년경 충수염 수술

2) 2011년 12월경 골다공증으로 약복용

3) 2014년경 고지혈증 진단

6. 가족력 : 별무

7. 현병력

1) 2017년 8월 17일 타 대학 부속병원에서 좌측유방 부분절제술 1회

2) 2017년 9월 14일부터 2017년 11월 22일까지 타 대학 부속병원에서 4차례의 항암화학치료

3) 2017년 12월 18일부터 2018년 1월 31일까지 타 대학 부속병원에서 35차례의 방사선치료

8. 기타 복용약물 : 호르몬성 항암제인 페마라징(Letrozole 2.5 mg)을 아침 식후에 1정씩 복용했다.

9. ECOG grade 2로 자가간호 가능하나 직장 또는 집안일 등을 하기 어려운 상태였다.

10. 치료방법

2017년 9월 16일부터 2019년 2월 27일까지 5차례에 걸쳐 총 54일간의 한방치료를 받았다.

복부 뜸치료와 한방항암약물 처방은 치료 기간에 매일 받았다. 한방항암약물로는 2017년 11월까지는 우황거사단과 황기부정단을 처방하였고, 이후 치료부터는 건칠정까지 3가지의 약을 복용하도록 했다. 45일 동안 애엽(艾葉)과 생강

한방치료 후 NK세포 활성도의 호전을 보인 암환자 증례보고 3례

(生薑) 성분의 한방온열팩치료를 받았고, 합곡(合谷, LI4), 족삼리(足三里, ST36), 백회(百會, GV20) 및 아시혈에 26일 동안 침치료를 받았다. 우황거사단과 황기부정단의 처방 구성은 Table 1, 2에 건칠정의 처방 구성 및 성분 분석은 Table 3과 Fig. 1에 나타내었다.

Table 1. Composition of *Woohwanggeosa-Dan*

Composition of <i>Woohwanggeosa-Dan</i>	Relative amounts (mg)
Coix lachryma semen (薏苡仁)	259
Panax notoginseng radix (三七根)	86
Hippocampus kelloggi (海馬)	26
Cordyceps militaris (冬蟲夏草)	26
Santsigu Tuber (山慈姑)	26
Ginseng radix (人蔘)	26
Bovis calculus (牛黃)	17
Margarita (珍珠)	17
Moschus (麝香)	17
Total amount (1 capsule)	500

Table 2. Composition of *Hwanggibujeong-Dan*

Composition of <i>Hwanggibujeong-Dan</i>	Relative amounts (mg)
Panax ginseng (人蔘)	750
Hericium erinaceum (猴頭菇)	750
Astragali radix (黃芪)	750
Salviae radix (丹蔘)	750
Total amount (1 capsule)	500

Table 3. Fingerprinting Analysis of *Gunchil-Jung* Components

Fingerprinting analysis of <i>Gunchil-Jung</i> components	Fustin	Fisetin	Sulfuretin
Retention time (min)	9.160	20.767	23.653
Mean (mg/capsule)	35.65	28.75	5.24

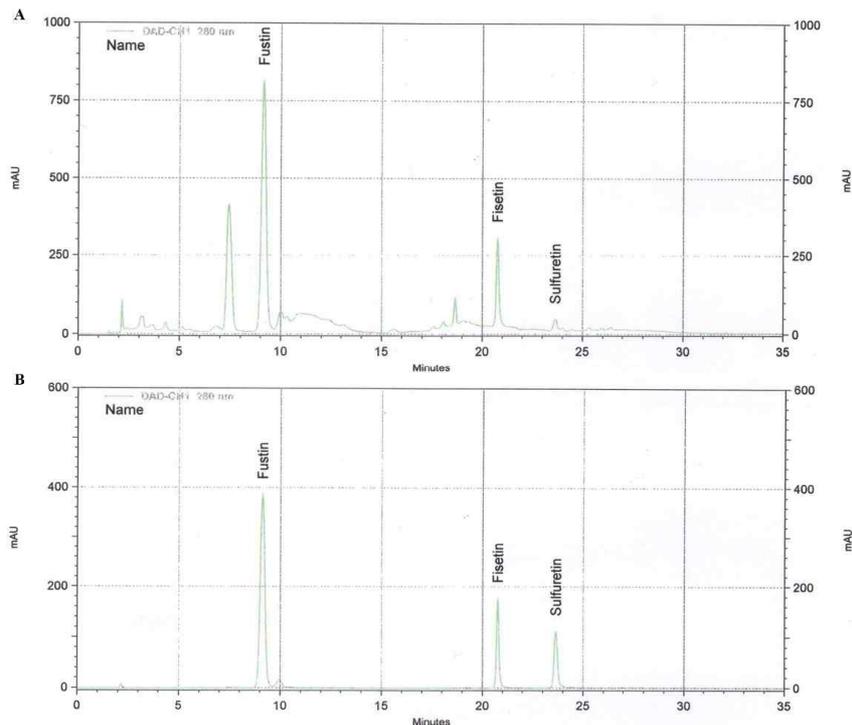


Fig. 1. (A) fingerprinting analysis of *Gunchil-Jung*, (B) fingerprinting analysis of standard solution.

11. 주요검사

- 1) 3번의 NKA 검사 시행 : 2017년 9월 18일, 2018년 9월 4일, 2019년 2월 20일
- 2) 종양표지자 검사로 carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen15-3(CA15-3)을 4번 측정 : 2017년 8월 25일, 2017년 10월 13일, 2018년 9월 3일, 2019년 2월 19일

12. 치료경과

NKA 검사 결과는 7.2 pg/mL, 60.7 pg/mL, 571.7 pg/mL로 점차 상승했다.

CEA(정상범위 : 0~5 ng/mL)는 1.97~2.33 ng/mL, CA15-3(정상범위 : 0~26.4 U/mL)은 7.49~10.49 U/mL로 정상범위를 유지했다.

주소증 가운데 두통과 식욕부진의 증상은 소실되었고, 피로 또한 환자가 느낀 불편한 정도를 10, 불편감이 없는 상태를 0으로 정하여 G/A로 평가했을 때, 자각적 호전도가 G/A 4로 치료 전과 비교하여 40%로 호전되었다.

증례 1의 치료경과는 Fig. 2에 나타내었다.

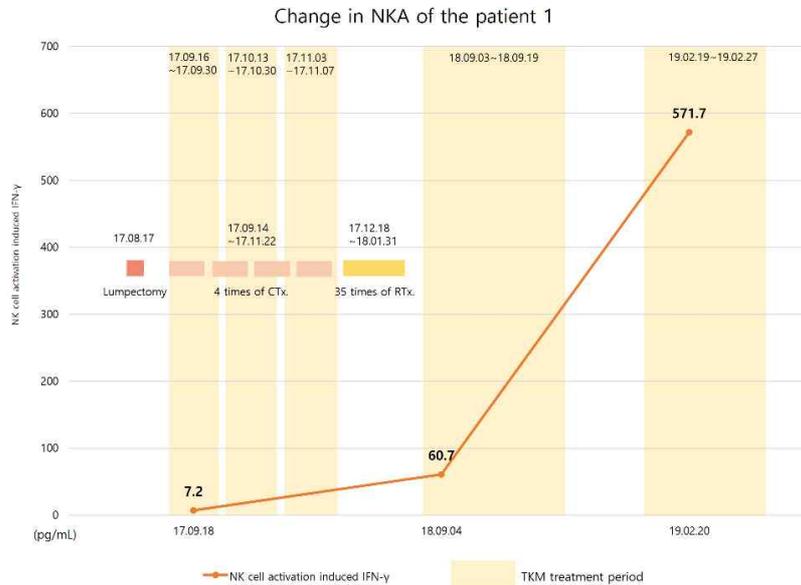


Fig. 2. NKA of the patient 1 during the treatment process.

CTx : chemotherapy
 IFN- Γ : interferon- Γ
 NKA : Natural killer cell activity
 RTx : radiotherapy
 TKM : traditional Korean medicine

<증례 2>

1. 성별/나이 : 여성/50세
2. 진단명 : 갑상선암 1기 (좌엽, 유두암)
3. 진단일 : 2019년 4월 말경 타 대학 부속병원에 서 진단

4. 주증상 : 인후통, 인후 이물감, 기력저하
5. 과거력 : 2019년 3월경 자궁근종으로 자궁적출 술 1회
6. 가족력
 - 1) 부 : 위암

한방치료 후 NK세포 활성도의 호전을 보인 암환자 증례보고 3례

- 2) 모 : 폐암
- 7. 현병력 : 2019년 5월 9일 타 대학 부속병원에서 갑상선 좌엽 절제술 1회
- 8. 기타 복용약물 : 갑상선호르몬 제제인 썬지로이드정 0.1 mg(Levothyroxine Sodium hydrate 0.1 mg)을 아침 식전에 1정씩 복용했다.
- 9. ECOG grade 2로 자가간호 가능하나 직장 또는 집안일 등을 하기 어려운 상태였다.
- 10. 치료방법
2019년 7월 23일부터 2020년 8월 27일까지 4차례에 걸쳐 총 51일간의 한방치료를 받았다. 치료기간 중 합곡(合谷, LI4), 족삼리(足三里, ST36), 백회(百會, GV20), 외관(外關, TE5) 및 아시혈에 침치료, 복부 뜸치료가 매일 시행되었다. 한방항암약물로 2020년 4월까지의 우황거사단, 황기부정단, 건칠정을, 2020년 8월 이후로는 건칠정만 처방하였다. 애엽, 생강 성분의 한방온열팩치료는 9일간, 산양산삼약침술은 12 mL

를 화타협척혈에 근육내 주입, 8 mL를 네블라이저로 흡입하는 방식으로 2회 시행되었다.

- 11. 주요검사
 - 1) 4번의 NKA 검사 시행 : 2019년 7월 23일, 2019년 11월 6일, 2020년 4월 6일, 2020년 8월 19일
 - 2) 종양표지자 검사로 CEA를 4번 측정 : 2019년 7월 23일, 2019년 11월 5일, 2020년 3월 26일, 2020년 8월 19일
- 12. 치료경과
NKA 검사 결과는 317.4 pg/mL, 1534.1 pg/mL, 1387.6 pg/mL, 2000 pg/mL로 상승하는 경향을 보였다. CEA는 1.01~1.48 ng/mL으로 정상범위를 유지했다. 주소증 가운데 인후통, 인후부 이물감은 G/A2로 치료 전과 비교하여 20%로 증상이 감소하였다. 기력저하는 NRS로 평가하여 증상이 없으면 0, 최대 심하면 10이라고 했을 때, 치료 전 NRS 5에서 치료 후 NRS 3으로 호전되었다. 증례 2의 치료경과는 Fig. 3에 나타내었다.

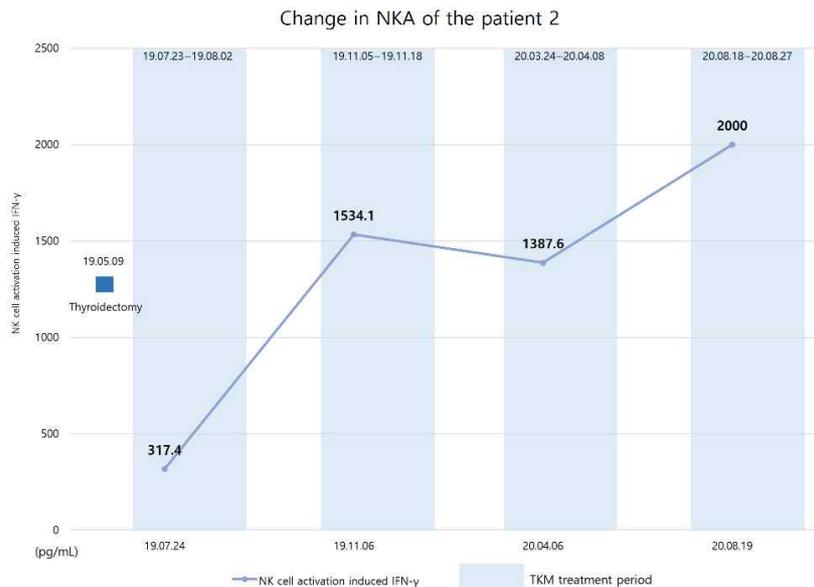


Fig. 3. NKA of the patient 2 during the treatment process.

IFN- Γ : interferon- Γ
 NKA : Natural killer cell activity
 TKM : traditional Korean medicine

<증례 3>

1. 성별/나이 : 남성/48세
2. 진단명 : 간세포암, 복강, 림프절 전이
3. 진단일 : 2014년 5월경 서울 소재 타 병원에서 간세포암 1기 진단. 2016년 10월경 복강, 림프절 전이 확인되며 4기 진단.
4. 주증상 : 피로, 우상복부통증, 소화불량
5. 과거력 : 2008년경 만성B형간염, 고혈압, 고지혈증 진단
6. 가족력
 - 1) 모 : 고혈압, 뇌혈관질환
 - 2) 동생 : B형간염
7. 현병력
 - 1) 2015년 4월 22일 서울 소재 타 병원에서 간부 분절제술
 - 2) 2015년 9월~2017년 5월 서울 소재 타 병원 및 지역병원에서 transarterial chemoembolization (TACE, 동맥경유 화학색전술) 9회.
 - 3) 2016년 6월경 지역병원에서 방사선치료 10회
 - 4) 2016년 10월경 서울 소재 타 병원에서 복강, 림프절 전이 진단
8. 기타 복용약물
B형간염 치료제인 항바이러스제 비리어드정 (Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg)과 고혈압약인 노바스크정 10 mg(Amlodipine besylate 13.889 mg)과 카나브정 60 mg(Fimasartan potassium trihydrate 66.01 mg)을 아침 식후 1정씩 복용했다. 고지혈증약으로 메바로친정 20 mg(Pravastatin Sodium 20 mg)과 리피딜슈프라정(Fenofibrate 160 mg)을 저녁 식후 1정씩 복용했다.
9. ECOG grade 2로 자가간호 가능하나 직장 또는 집안일 등을 하기 어려운 상태였다.
10. 치료방법
2016년 5월 27일부터 2017년 1월 10일 사이에 6번에 걸쳐 총 59일간의 한방치료를 받았다. 치료기간 중 합곡(合谷, LI4), 족삼리(足三里, ST36) 및 아시혈에 침치료를 했고, 애엽과 생

강 성분의 한방온열팩치료와 한방항암약물인 우황거사단, 황기부정단을 39일 동안 처방했다. 복부 뜸치료는 32일 동안 받았으며, 산양산삼약 침술은 회당 20 mL씩 경혈주입방식으로 6회 시행되었다.

11. 주요검사

- 1) 4번의 NKA 검사 시행 : 2016년 5월 28일, 2016년 9월 21일, 2016년 11월 23일, 2017년 1월 7일
- 2) 종양표지자 검사로 α-fetoprotein(AFP), protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II)를 3번 측정 : 2016년 9월 21일, 2016년 11월 23일, 2017년 1월 6일
- 3) B형간염 이환을 확인하고 항바이러스제에 대한 반응을 살피기 위해 surface antigen of the hepatitis B virus(HBsAg) 정량검사를 3회 시행 : 2016년 5월 27일, 2016년 11월 22일, 2017년 1월 6일
- 4) 치료 종료 5개월 후 AFP, PIVKA-II를 한번 더 검사함 : 2017년 6월 7일

12. 치료경과

NKA 검사 결과는 22 pg/mL, 146.7 pg/mL, 58 pg/mL, 459.5 pg/mL로 상승하는 경향을 보였다. AFP(정상범위 : 0~7 ng/mL)는 치료 기간 중 2016년 9월 523.7 ng/mL, 2016년 11월 244.6 ng/mL, 2017년 1월 229.2 ng/mL으로 측정되었으나, 치료 종료 5개월 후인 2017년 6월 7일에는 1210 ng/mL로 상승하였다. PIVKA-II(0~40 mAU/mL)는 2016년 9월 3049 mAU/mL, 2016년 11월 1628 mAU/mL, 2017년 1월 1898 mAU/mL로 측정되었으나, 치료 종료 5개월 후인 2017년 6월 7일에는 7378 mAU/mL로 역시 상승하였다. HBsAg 정량검사(정상범위 : 0.05 IU/mL)상으로는 5974 IU/mL~7670 IU/mL의 값이 측정되어 B형간염이 확인되었고, 항바이러스제 치료에 적절한 반응을 보이지 않고 있는 상태였다¹⁵. 주소증 가운데 인후통, 인후부 이물감은 G/A2

한방치료 후 NK세포 활성도의 호전을 보인 암환자 증례보고 3례

로 치료 전과 비교하여 20%로 증상이 감소하였다. 기력저하는 NRS로 평가하여 증상이 없으면 0, 최대로 심하면 10이라고 했을 때, 치료 전

NRS 5에서 치료 후 NRS 3으로 호전되었다. 증례 3의 치료경과는 Fig. 4에 나타내었다.



Fig. 4. NKA of the patient 3 during the treatment process.

IFN- Γ : interferon- Γ
 NKA : Natural killer cell activity
 RTx : radiotherapy
 TACE : transarterial chemoembolization
 TKM : traditional Korean medicine

III. 고찰 및 결론

본 연구는 한방치료 후 NKA가 호전된 3명의 암환자 증례를 분석하였다.

NKA는 각종 염증성 질환, 만성피로, 바이러스 감염, 종양, 자가면역질환과 밀접한 연관이 있다고 밝혀져 있다⁶. 특히 NK세포는 암 줄기세포를 제거하여 암의 전이와 재발을 막는 주요 세포이다¹⁶.

NKA 측정하기 위해 개발된 몇몇 방법들 중 본 연구에서 사용된 검사법은 NK Vue® Kit(NKMAX, Seongnam, Korea)이다. 이는 환자의 말초혈관에서 채취한 전혈 1 mL에 Promoca®(NKMAX, Seongnam, Korea)라는 유전자 조작 재조합 사이토카인을 가하여

NK세포를 활성화시킨 다음 분비된 IFN- Γ 의 양을 효소결합면역흡착검사(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)로 측정하는 방법이다. 검사 결과는 100 pg/mL 미만일 때 이상구간(Low), 100 pg/mL 이상이면서 250 pg/mL 미만일 때 경계구간(Borderline), 250 pg/mL 이상이면서 500 pg/mL 미만일 때 관심구간(Concerned), 500 pg/mL 이상일 때 정상구간(Normal)으로 해석한다¹⁷.

NK vue® Kit를 이용하여 NKA와 암환자의 임상적 결과 사이의 관계를 분석한 연구들이 꾸준히 발표되고 있다. NKA가 높을수록 암의 발생 가능성은 낮아지고 환자의 생존기간은 길어지는 반면, 종양의 크기가 클수록, 병기가 높을수록 낮은 NKA를

보이는 경우가 많았다^{12,18}.

선행된 임상 연구 중, 한약, 항암식단, 대사활성, 호흡명상의 4가지 치료로 구성되는 수레바퀴암치료(Wheel Balance Cancer Therapy, 이하 WBCT)를 받은 42명의 위암, 유방암, 췌장암 환자를 대상으로 NKA, erythrocyte sedimentation rate(ESR), neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR), fibrinogen을 측정하여 그 관계성을 분석한 연구가 있다. ESR, NLR, fibrinogen은 전신 염증반응에 관여하며 종양의 증식, 전이 및 암환자의 불량한 예후와 연관되기도 하는 지표들이다. 분석 결과 NKA가 높으면 ESR, NLR, fibrinogen의 수치는 낮은 경향을 보이는 것으로 확인되었다. 또한 WBCT를 시행한 후 각 지표의 변화를 관찰했더니 NKA가 높은 환자는 NKA가 낮은 환자에 비해 치료 후 NLR이 유의하게 감소하여, 높은 NKA가 긍정적인 치료 효과와 연관될 수 있다는 결론을 얻었다¹⁹. 또 다른 연구에서는 암환자 80명을 잔여 암의 유무와 치료의 진행 상태에 따라 전이 및 재발 억제군(암 제거 후 경과 관찰 중인 환자), 한방단독치료군(체내에 암이 존재하는 상태로 한방치료만 받는 환자), 한양방병용치료군(체내에 암이 존재하는 상태로 한양방치료를 병행하는 환자)으로 나누어 한방치료 전후의 변화를 평가하였다. 결과적으로 한양방병용치료군에서 치료 후 NK세포가 증가하였고, 전이 및 재발 억제군과 한양방병용치료군에서 치료 후 ECOG grade가 호전되었다²⁰. 이처럼 앞선 연구들에서도 한방치료와 NKA의 연관성을 찾으려는 다양한 시도들이 이루어져왔다.

본 연구의 세 가지 증례에서 시행한 한방치료를 종합해보면 침치료, 복부의 뜸치료, 산양산삼약침술, 한방온열팩치료, 한방항암약물 투약으로 정리된다.

한 연구에서는 족삼리(足三里, ST36), 합곡(合谷, LI4), 백회(百會, GV20) 등의 혈자리에 침치료를 했을 때 NK세포의 수가 늘어나고 NK세포의 세포독성 작용이 활성화되어 항암면역반응이 촉진될

수 있다고 보고되었다²¹. 뜸치료에 대해서는 신궤(神闕, CV8)혈에 뜸자극을 가하는 동물실험을 했을 때 NKA가 높아졌다는 연구가 보고된 바 있다²².

산에서 자란 야생의 인삼(人蔘, *Panax ginseng*)인 산양산삼은 우수한 보기약(補氣藥)이며, 산양산삼 1g을 증류하여 10 mL의 약침으로 조제한 것이 산양산삼약침이다²³. Anthocyanidin, Quercetin, Panecene 등의 항산화, 항암 효과를 가진 성분들을 함유하고 있는 산양산삼약침은, 몇몇 임상연구와 동물실험에 따르면 암의 성장을 억제, 암환자의 증상 완화시킬 수 있고, 암 성장에 관여하는 염증 사이토카인을 감소시키는 등의 항암 효과를 가진다^{24,25}.

본 연구에서 쓰인 애엽과 생강을 주성분으로 한 한방온열팩치료 역시 암환자의 면역력 개선목적으로 처방되었다. 애엽의 성분 가운데 하나인 Artemisinin은 p53, EGFR 등의 종양증식표지자를 줄여 암의 증식을 막고 혈관생성을 감소시킨다²⁶. 생강의 주성분인 [6]-Gingerol도 항산화, 항암효과를 가진다고 알려져 있고, 온열팩처럼 외용제로 쓰였을 때에 피부암을 호전시킨다는 동물실험 결과도 보고되어 있다²⁷.

처방된 한방항암약물인 우황거사단, 황기부정단, 건칠정은 선행된 연구들에서 각종 암의 재발과 전이를 억제하는 효과가 있고, 암환자의 생존기간 연장에도 도움이 된다고 보고된 한약들이다^{28,29}. 우황거사단은 우황(牛黃, *Bovis calculus*), 인삼(人蔘, *Panax ginseng*), 삼칠근(三七根, *Panax notoginseng*) 등 9가지의 약재로, 황기부정단은 황기(黃芪, *Astragalus membranaceus*), 후두고(猴頭菇, *Hericium erinaceum*) 등 4가지 약재로 구성된 한약이다(Table 1, 2). 우황거사단은 대식세포가 항종양기능을 하도록 유도하며 혈관의 신생과 암의 전이를 억제하기도 한다³⁰. 황기부정단의 구성 약재 중 하나인 후두고는 NK세포를 활성화시켜 면역력 증진, 항종양 효과를 가진다³¹. 건칠정은 알려진 성분인 Urushiol을 제거한 건칠(乾漆, *Rhus verniciflua* Stokes)의 추출물로서 Fustin, Fisetin, Sulfuretin을 주성분으로 한다(Table

3, Fig. 1).

첫 번째 증례의 환자는 지역 산부인과 의원에서 유방암 진단을 받고 타 대학 부속병원에서 유방절제술을 받은 후 본원에 내원한 환자로, 2017년 9월 16일부터 2019년 2월 27일까지 5차례에 걸쳐 총 54일간의 한방치료를 받았고 3번의 NKA 검사를 받았다. 2017년 9월 18일 시행한 첫 NKA 검사 결과인 7.2 pg/mL와 2018년 9월 4일 시행한 두 번째 검사결과인 60.7 pg/mL는 이상구간에 속하는 값이나, 치료 후 2019년 2월 20일에 측정된 세 번째 검사 결과는 571.1 pg/mL로 정상구간에 속했다. 다만, 이 환자의 경우 2017년 9월 14일부터 3주 간격으로 받은 4회의 항암화학요법과, 2017년 12월부터 2018년 1월 사이에 받은 35번의 방사선치료가 각각 첫 번째, 두 번째 NKA검사의 결과에 영향을 미쳤을 가능성도 배제할 수는 없다.

두 번째 증례의 환자는 타 대학 부속병원에서 갑상선암 진단 및 갑상선절제술 후 본원에 내원한 환자로, 2019년 7월 23일부터 2020년 8월 27일까지 4차례에 걸쳐 총 51일간의 한방치료를 받았고 4번의 NKA 검사를 받았다. 그 결과 치료 후 2000 pg/mL로 높은 NKA가 측정되었고, 이는 2019년 7월 24일 치료 시작 당시의 측정값인 317.4 pg/mL에 비해 상승한 결과이다.

세 번째 증례의 환자는 서울 소재 타 병원에서 간세포암을 진단받고 간부분절제술 및 TACE 후 본원에 내원한 환자로, 2016년 5월 27일부터 2017년 1월 10일 사이에 6번에 걸쳐 총 59일간의 한방치료를 받았으며 4번의 NKA 검사를 받았다. 2016년 5월 30일의 첫 NKA 검사에서는 22.2 pg/mL로 이상구간에 속하였으나, 2017년 1월 9일의 네 번째 검사에서는 459.5 pg/mL로 역시 양호한 결과를 보였다. 그러나 이후에 종양이 진행되어 TACE를 2017년 1월, 5월경에 두 차례 더 받았고 그 후로는 본원에서 진료를 받지 않아 구체적 경과를 알 수 없으나 보험말소일자 조회 시 2018년 4월 2일 사망한 것으로 확인되었다. 이 환자의 경우 만성 B형간염

이 인자가 되어 간세포암이 유발된 사례로, B형간염 연관 간세포암 환자가 바이러스 감염과 무관한 간세포암 환자에 비해 생존기간이 짧다는 연구 결과³²에 따라 불량한 예후가 예상되는 환자였다. 그럼에도 불구하고 한방치료를 받은 기간에는 치료가 진행됨에 따라 NKA가 정상치에 가까운 수치로 회복되었다는 점에서 보고할 가치가 있다 사료되었다.

본 연구에 포함된 증례에는 모두 치료 도중에 중단 또는 추가된 처방이 존재한다. 또한 3명의 환자가 모두 일관된 치료를 받은 것이 아니므로 그 가운데 NK세포의 활성화에 도움이 된 특정 처방을 골라내기 어렵다는 한계를 가진다. 입원치료를 받지 않은 기간에 환자들이 일상생활을 하면서 NKA에 영향을 줄 수 있는 여러 환경에 노출되었다는 점 역시 아쉬운 부분이다. 그러나 근래에 각광받는 암치료법으로서 면역치료가 활발하게 연구되고 있는 현 시점에서, 본 연구는 한방치료를 통해 항종양능력을 가진 대표적 면역세포인 NK세포를 활성화시킬 수 있음을 제시했기에 의의를 가진다고 여겨진다. 향후 한방치료를 이용 또는 다른 치료와 병행했을 때에 암환자의 NKA에 어떤 변화를 주는지에 대해 지속적인 임상연구가 필요할 것으로 사료된다.

감사의 글

이 연구는 대한민국 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2020R1F1A1069711).

참고문헌

1. Hong S, Won YJ, Park YR, Jung KW, Kong HJ, Lee ES, et al. Cancer statistics in Korea: Incidence, mortality, survival, and prevalence in 2017. *Cancer Res Treat* 2020;52(2):335-50.
2. Statistics Korea Vital statistics division, Shin

- HY, Kim J, Lee S, Park MS, Park S, et al. Cause-of-death statistics in 2018 in the Republic of Korea. *J Korean Med Assoc* 2020;63(5):286-97.
3. Yoon SW, Jeong JS, Kim JH, Aggarwal BB. Cancer prevention and therapy: Integrating traditional Korean medicine into modern cancer care. *Integr Cancer Ther* 2014;13(4):310-31.
 4. Bae K, Kim E, Choi JJ, Kim MK, Yoo HS. The effectiveness of anticancer traditional Korean medicine treatment on the survival in patients with lung, breast, gastric, colorectal, hepatic, uterine, or ovarian cancer: A prospective cohort study protocol. *Medicine* 2018;97(41):e12444.
 5. Park JH, Son CG, Cho CK. A literature study on oncological immune therapy. *Journal of Haehwa Medicine* 2001;9(2):211-21.
 6. Kim HS. Natural killer cell and cancer Immunotherapy. *Hanyang Med Rev* 2013;33(1):59-64.
 7. Spits H, Di Santo JP. The expanding family of innate lymphoid cells: Regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. *Nat Immunol* 2011;12(1):21-7.
 8. Chan CJ, Smyth MJ, Martinet L. Molecular mechanisms of natural killer cell activation in response to cellular stress. *Cell Death Differ* 2014;21(1):5-14.
 9. Smyth MJ, Hayakawa Y, Takeda K, Yagita H. New aspects of natural-killer-cell surveillance and therapy of cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2(11):850-61.
 10. Hansen TF, Nederby L, Zedan AH, Mejiholm I, Henriksen JR, Steffensen KD, et al. Correlation between natural killer cell activity and treatment effect in patients with disseminated cancer. *Transl Oncol* 2019;12(7):968-72.
 11. Tang YP, Xie MZ, Li KZ, Li JL, Cai ZM, Hu BL. Prognostic value of peripheral blood natural killer cells in colorectal cancer. *BMC Gastroenterol* 2020;20(1):1-8.
 12. Jobin G, Rodriguez-Suarez R, Betito K. Association between natural killer cell activity and colorectal cancer in high-risk subjects undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2017;153(4):980-7.
 13. Imai K, Matsuyama S, Miyake S, Suga K, Nakachi K. Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: an 11-year follow-up study of a general population. *Lancet* 2000;356(9244):1795-9.
 14. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649-55.
 15. 탁원영. Clinical Significance of Serum HBsAg Titer. *Single Topic Symposium* 2014;2014(1):1-8.
 16. Castriconi R, Daga A, Dondero A, Zona G, Poliani PL, Melotti A, et al. NK cells recognize and kill human glioblastoma cells with stem cell-like properties. *J Immunol* 2009;182(6):3530-9.
 17. NKMAX. NK Vue® kit range of application. Available at : https://nkmax.com/eng/bbs/content.php?co_id=kit_nkcell. Accessed May 17, 2021.
 18. Lee HS, Leem G, Kang H, Jo JH, Chung MJ, Jang SJ, et al. Peripheral natural killer cell activity is associated with poor clinical outcomes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36(2):516-22.
 19. Kang HJ, Bae K, Kim JH, Cho CK, Yoo HS. Correlation between natural killer cell activity and systemic inflammatory markers for heterogeneous cancer patients treated with Wheel Balance

- Cancer Therapy. *Integr Cancer Ther* 2018;17(2):322-31.
20. Yoon J, Cho CK, Shin JE, Yoo HS. Changes in the laboratory data for cancer patients treated with Korean-medicine-based inpatient care. *J Pharmacopuncture* 2014;17(1):20-6.
 21. Johnston MF, Ortiz Sánchez E, Vujanovic NL, Li W. Acupuncture may stimulate anticancer immunity via activation of natural killer cells. *Evidence-based Complement Altern Med* 2011;2011:481625.
 22. Qiu X, Chen K, Tong L, Shu X, Lü X, Wen H, et al. Effects of moxibustion at Shenque (CV 8) on serum IL-12 level and NK cell activities in mice with transplanted tumor. *J Tradit Chinese Med* 2004;24(1):56-8.
 23. 대한약침학회 학술위원회, 약침의학연구소, 약침학. 2판. 서울: 엘스비어코리아; 2011, p. 229-46.
 24. Cho BJ, Kwon KR. Effects of cultivated wild ginseng herbal acupuncture to the serum cytokine on hepatic metastatic model using colon 26-L5 carcinoma cells. *J Pharmacopuncture* 2006;9(1):127-37.
 25. Park BK, Cho CK, Kwon KR, Yoo HS. A case report for stage III B Squamous cell lung carcinoma patient treated with cultured wild ginseng pharmacopuncture therapy. *J Pharmacopuncture* 2007;10(3):143-7.
 26. Goodrich SK, Schlegel CR, Wang G, Belinson JL. Use of artemisinin and its derivatives to treat HPV-infected/transformed cells and cervical cancer: A review. *Futur Oncol* 2014;10(4):647-54.
 27. Park KK, Chun KS, Lee JM, Lee SS, Surh YJ. Inhibitory effects of [6]-gingerol, a major pungent principle of ginger, on phorbol ester-induced inflammation, epidermal ornithine decarboxylase activity and skin tumor promotion in ICR mice. *Cancer Lett* 1998;129(2):139-44.
 28. Jun HJ, Park SJ, Kang HJ, Lee GY, Lee N, Park JH, et al. The survival benefit of combination therapy with mild temperature hyperthermia and an herbal prescription of Gun-Chil-Jung in 54 cancer patients treated with chemotherapy or radiation therapy: a retrospective study. *Integr Cancer Ther* 2020;19:1872145015.
 29. Yoo HS, Lee YY, Song KC, Choi BL, Seo SH, Chol JH, et al. The effects of HangAmDan (HAD) on anti-metastasis and preventing relapses, administered to 69 cancer patients. *Korean J Orient Intern Med* 2002;23(2):165-73.
 30. Park HR, Lee EJ, Moon SC, Chung TW, Kim KJ, Yoo HS, et al. Inhibition of lung cancer growth by HangAmDan-B is mediated by macrophage activation to M1 subtype. *Oncol Lett* 2017;13(4):2330-6.
 31. Yim MH, Shin JW, Son JY, Oh SM, Han SH, Cho JH, et al. Soluble components of *Hericium erinaceum* induce NK cell activation via production of interleukin-12 in mice splenocytes. *Acta Pharmacol Sin* 2007;28(6):901-7.
 32. Xue X, Liao W, Xing Y. Comparison of clinical features and outcomes between HBV-related and non-B non-C hepatocellular carcinoma. *Infect Agent Cancer* 2020;15(1):1-6.