

항암화학치료 후 발생한 호중구 감소증에 대한 사물탕가감방 증례 보고

강휘중 · 박소정 · 조종관 · 이연월 · 유화승*

대전대학교 둔산한방병원 동서암센터

Recovery From Chemotherapy Induced Neutropenia Treated with Samul-tanggagambang

Hwi Joong Kang, So Jung Park, Chong Kwan Cho, Yeon Weol Lee, Hwa Seung Yoo*

East West Cancer Center, Dun-San Korean Medical Hospital of Daejeon University

The purpose of this study is to report two patients with neutropenia caused by chemotherapy who prescribed Samul-tanggagambang. Samul-tanggagambang was prescribed three times a day to two patients with chemotherapy induced neutropenia. Complete blood cell count is measured before and after prescription. Absolute Neutrophil Count (ANC) was gradually increased after administration of Samul-tanggagambang to the cancer patients. Significantly, no related adverse events were found. Samul-tanggagambang has shown benefit in improving chemotherapy induced neutropenia. It is expected to be a promising treatment for improving chemotherapy induced neutropenia and more clinical research will be required for evidence based using.

keywords : Neutropenia, Absolute Neutrophil Count, Chemotherapy, Samul-tanggagambang

서 론

사람 몸속에는 외부로부터의 이물질과 병원체로부터 스스로를 방어하는 다양한 기전이 있는데, 혈액 속에 있는 백혈구 세포 중에서 호중구는 이러한 역할을 담당하는 혈액세포이다. 항암화학요법 후에 야기되는 호중구 감소증은 가장 흔한 항암제 투여에 의한 독성반응으로, 상당한 질병을 및 치사율과 지속적인 관련을 가지며, 심각한 감염의 발생 위험도를 증가시켜 생명을 위협할 수 있다¹⁾. 그러므로 이러한 호중구 감소증의 예방과 호중구 수치의 회복기간의 감축이 가능하다면, 주기적 항암치료의 지속은 물론, 병원에서의 입원기간 단축 및 감염으로 인한 환자의 이차 질병을 피함과 동시에, 이로 인한 치사율의 감소를 기대할 수 있다.

사물탕은 태평혜민화제국방<太平惠民化劑局方>에 최초로 기재된 처방으로 “調益榮衛, 滋養氣血, 治衝任虛損, 月水不調...”라고 하여 一切血虛와 血不和로 發하는 諸症을 治하는 補血調血之劑의 通治方이다. 사물탕은 滋陰補血의 숙지황, 補血活血의 당귀, 和營養肝의 백작약, 行血通肝의 천궁이 相互扶助하여 이루어진 처방으로 각 약재의 一錢二分半을 한 첩으로 하여 水煎 溫服하는 것으로 되어

있다. 사물탕은 면역력 강화^{2,3)}, 혈관생성⁴⁾, 항경련⁵⁾ 등에 있어서의 연구가 보고된 바 있으며, 실험연구에 의하면 면역반응에서 비장세포와 대식세포의 증식에 더불어 용량 의존적으로 유의한 Nitric Oxide (NO) 합성을 하였고, Intereukin (IL)-4를 분비하였다는 보고⁶⁾가 있다. 마우스를 이용한 사물탕의 방사선치료에 대한 보호효과에 대한 실험에 있어, 소장염세포의 apoptosis에 의한 세포사를 감소시키고, 고선량의 방사선조사에 대해서 소장염의 생존을 증가시켰으며 내재성 비장조혈세포 집락(endogenous spleen colony) 형성의 증가로 방사선장해에 대한 유의성 있는 방호효과를 보였다⁷⁾. 또한, 당귀, 천궁, 백작약으로 생약복합조성물을 만들어 시험관내 면역세포 활성화와 골수세포 성장촉진 효과와 더불어 방사선에 의해 유발된 위장관 및 면역계 조직의 손상을 감소시키는 효과를 가지고 있음이 보고되어 있다⁸⁾.

본 증례에서 사용된 사물탕가감방은 사물탕, 사군자탕, 보중익기탕, 십전대보탕, 귀비탕, 삼령백출산의 여섯 가지 처방의 방사선에 대한 재생조직 및 조혈계 조직의 방어효과를 관찰하고, 구성 생약 각각의 효과검증(골수세포 증식효과, 소장염 생존 증가 효과, 소장염 세포자살 억제 효과 등) 결과를 바탕으로 재생조직 방어, 조혈

* Corresponding author

Hwa-Seung Yoo, East-West Cancer Center, Dunsan Korean Medical Hospital of Daejeon University, 176-75 Daedukdaero, Seo-gu, Daejeon 302-122, Korea

E-mail : altyhs@dju.kr · Tel : +82-42-470-9132

Received : 2015/01/05 · Revised : 2015/02/09 · Accepted : 2015/02/11

© The Korean Society of Oriental Pathology, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2015.02.29.1.85

Available online at http://society.kisti.re.kr/sv/SV_svjsj03L.do?method=list&poid=ksomp&kojic=DRSRDH&sVnc=v28n5&menuid=1&subid=13

계 방어, 면역조혈계 회복 증진 효과를 동시에 높게 나타내는 조합을 도출한 것³⁾으로 당귀(*Angelica gigas Nakai*), 천궁 (*Cnidium officinale Makino*) 및 작약(*Paeonia japonica Miyabe*)을 등 비율로 하여 열수 및 에탄올 추출한 것이다. 저자는 본 사물탕가감방을 이용하여, 항암화학치료 유발의 호중구 감소증의 회복에 대한 개선 효과를 경험하여 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1. 처방약물 및 투여

당귀, 천궁 및 작약을 등 비율로 하여 혼합한 후, 혼합 약재에 증류수와 에탄올을 가한 후 가열하여 추출물을 얻었다. 추출물을 여과하고 감압농축한 후 봉밀을 1(5 g) : 1(5 g) 로 혼합하여 1회 10 g씩 매일 3회 투여하였다(Table 1).

Table 1. Prescriptions of Samul-tanggagambang

Prescription name	Scientific name	Amount of herbal extraction (g)
Samul-tanggagambang	<i>Angelicae Gigas N.</i>	1.7
	<i>Cnidii Officinale M.</i>	1.7
	<i>Paeoniae japonica M.</i>	1.7
	<i>Apis mellifera L.</i>	5.0
	Total amount	10.0

증 례

1. 증례 1

- 1) 성별/나이 : 여성/51세
- 2) 입원 기간 : 2014년 5월 ○일 - 2014년 6월 ○일 (26일간)
- 3) 진단명 및 병기
유방의 중앙부의 악성 신생물, 오른쪽(C5010)
침윤성 도관암(invasive ductal carcinoma)
IIB (pT2N1M0)
- 4) 주소증 : 全身痛, 頭痛, 全身浮腫, 惡心, 上熱感, 盜汗
- 5) 과거력 : 2014년 4월 고혈압 진단 이후 약물복용 중
- 6) 가족력
(1) 부 - 고혈압
(2) 모 - 고혈압
- 7) 현병력
상기환자 2013년 12월에 우측 유방암 진단받고, 3개월에 걸쳐 수술 전 선행 항암요법(neoadjuvant chemotherapy)을 받고, 2014년 3월 우측 유방 부분절제술을 받았다. 이후 2014년 4월부터 3주 간격으로 Docetaxel로 항암치료 중인 환자로 5월에 2차 항암 치료 후 내원한 환자이다.
- 8) 계통문진
(1) 음식 : 3끼/1일, 반공기
(2) 대변 : 1회/1일, 正常便
(3) 소변 : 頻尿경향, 야간뇨 1-2회
(4) 수면 : 6-7시간, 淺眠경향
(5) 설진 : 치흔, 薄白苔

- (6) 맥진 : 細數脈
- (7) 面色萎黃, 口脣淡白
- (8) 변증 血虛

9) 임상병리검사 결과

입원 경과에 따른 검사결과는 Table 2와 같다.

백혈구와 절대호중구수치가 항암치료 후 8일째에 1,110/mm³, 340/mm³에서 항암치료 후 14일째에 3,720/mm³, 2,083/mm³으로 증가하였다.

Table 2. Complete Blood Cell Count of Case 1

Administration Day	CBC WBC (103 mm ³) (4.5-11)	NE (%) (40-80)	ANC (cells/mm ³) (>2,000)	RBC (106 mm ³) (4-7.2)	Hb (g/dl) (12-16)	HCT (%) (36-46)	PLT (104/μl) (15-45)
Day 1 (After 8 days from CTx)	1.11 ↓	30.6 ↓	340	3.87 ↓	12.2	35.3 ↓	24.7
Day 2 (After 9 days from CTx)	1.84 ↓	38.4 ↓	707	3.67 ↓	11.6 ↓	33.6 ↓	24
Day 4 (After 11 days from CTx)	2.79 ↓	32.3 ↓	901	3.85 ↓	12	35.1 ↓	27.2
Day 7 (After 14 days from CTx)	3.72 ↓	56.1	2,083	3.60 ↓	11.4 ↓	32.9 ↓	25.8

CBC : Complete Blood Cell Count, WBC : White Blood Cell, NE : Neutrophil, ANC : Absolute Neutrophil Count, RBC : Red Blood Cell, Hb : Hemoglobin, HCT : Hematocrit, PLT : platelet, CTx : Chemotherapy

10) 기타 복용약 및 처치약

- (1) 세비카에이치씨티정5/20/12.5밀리그램(pc 1-0-0) : Amlodipine besylate 6.944 mg Hydrochlorothiazide 12.5mg Olmesartan medoxomil 20 mg, 기타 고혈압치료제
- (2) 씨프로바이정250밀리그램(pc 1-0-1) : Ciprofloxacin HCl 291 mg, 퀴놀론계 항생제
- (3) 류코스팀주사액150마이크로그램 : Filgrastim 150 μg, 조혈제

2. 증례 2

- 1) 성별/나이 : 여성/46세
- 2) 입원 기간 : 2014년 5월 ○일 - 2014년 6월 ○일 (14일간)
- 3) 진단명 및 병기
위의 체부의 악성 신생물, 진행형(C1621)
poorly cohesive carcinoma
IIIB (pT3N2M0)
- 4) 주소증 : 腹痛, 惡心, 疲勞, 腰痛, 肩痛
- 5) 과거력
(1) 2012년 9월 우측유방암 진단받고 10월에 부분절제술, 이후 12월까지 방사선 치료 28회
(2) 2013년 4월 Cervical, Lumbar herniation
(3) 2013년 7월 편측의 자궁 물혹 2개(7.5 cm)로 Unilateral hysterosalpingo-oophorectomy
- 6) 가족력
(1) 부 - 고혈압
(2) 모 - 당뇨
(3) 오빠 - 고혈압, 당뇨

7) 현병력

상기환자 2014년 4월 X일 위암으로 진단받고 4월 X+14일 위 전절제술을 받은 후 5월부터 3주 간격으로 xeloda와 oxaliplatin의 병합요법 예정인 환자로, 1차 항암치료 후 본원 내원한 환자이다.

8) 계통문진

- (1) 음식 : 6끼/1일, 죽 3술갈, 식후 더부룩한 느낌 호소
- (2) 대변 : 便秘
- (3) 소변 : 頻尿(2시간마다), 야간頻尿(2회/하룻밤)
- (4) 수면 : 3-4시간/1일, 淺眠
- (5) 복진 : 배꼽주위 硬結 및 壓痛
- (6) 설진 : 淡紅舌 薄白苔
- (7) 맥진 : 弦脈
- (8) 面白, 口脣淡白
- (9) 변증 血虛

9) 임상병리검사 결과

입원 경과에 따른 검사결과는 Table 3과 같다.

백혈구와 절대호중구수치가 항암치료 후 5일째에 2,260 /mm³, 974 /mm³에서 항암치료 후 10일째에 3,120 /mm³, 1,479 /mm³로 항암치료 후 13일째에 4,870 /mm³, 3,419 /mm³로 증가하였다.

Table 3. Complete Blood Cell Count of Case 2

Administration Day	CBC						
	WBC (103 mm ³) (4.5-11)	NE (%) (40-80)	ANC (cells /mm ³) (>2,000)	RBC (106 mm ³) (4-7.2)	Hb (g/dl) (12-16)	HCT (%) (36-46)	PLT (104/μl) (15-45)
Day 1 (After 5days from CTx)	2.26 ↓	43.1	974	3.31 ↓	10.3 ↓	30.4 ↓	12.4 ↓
Day 6 (After 10days from CTx)	3.12 ↓	47.4	1,479	3.39 ↓	10.6 ↓	31.2 ↓	14.8 ↓
Day 9 (After 13days from CTx)	4.87	70.2	3,419	3.13 ↓	10.1 ↓	28.5 ↓	12.8 ↓

10). 기타 복용약

- (1) 젤로다정500밀리그램(pc2-0-2) : Capecitabine 500 mg, 항종양제, 항암제
- (2) 젤로다정150밀리그램(pc1-0-1) : Capecitabine 150 mg, 항종양제, 항암제
- (3) 동아가바펜틴캡슐100밀리그램(pc1-1-1) : Gabapentin 100 mg, 항경련제
- (4) 보령퀘스트란현탁용산(pc1-1-1) : 1포 중 Cholestyramine Resin 4 g, 고지혈증 치료제
- (5) 맥페란정(pc1-1-1) : Metoclopramide 3.84 mg, 위장운동조절 및 진경제
- (6) 일성호이판정(pc1-1-1) : Camostat Mesylate 100 mg, 기타 위장관계 약물
- (7) 뮤코스텐캡슐200mg(pc1-1-1) : Acetylcysteine 200 mg, 진해거담제 & 기침감기약
- (8) 오메드정(ac1-0-0) : Omeprazole 20 mg, 프로톤 펌프 저해제
- (9) 보령에바스텔정(pc1-0-0) : Ebastine 10 mg, 항히스타민 & 항알러지약

(10) 코푸시럽(pc1-1-1 20 ml) : 100 ml 중 Ammonium Chloride 1000 mg 외 3종, 진해거담제 & 기침감기약

Table 4. NCI-CTCAE definitions of severity for adverse reactions

Grade	Degree of severity
1	Mild, with no or mild symptoms; no interventions required
2	Moderate; minimal intervention indicated; some limitation of activities
3	Severe but not life-threatening; hospitalization required; limitation of patient's ability to care for him/herself
4	Life-threatening; urgent intervention required
5	Death related to adverse event

NCI -CTCAE : National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events

Table 5. Neutropenia severity by grade

Adverse reaction	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Neutropenia	Neutrophils< LLN to 1,500/mm ³	Neutrophils< 1,500 to 1,000/mm ³	Neutrophils< 1,000 to 500/mm ³	Neutrophils< 500/mm ³	N/A

LLN : Lower limit of normal, N/A : None available

Table 6. Distribution of the chemotherapy score linked to the degree of induced neutropenia

Score	Anti-cancer drugs
0	Bleomycin, asparaginase, leucovorin
1	5-fluorouracil, cisplatin, fludarabine
2	Melphalan, mitomycin C, methotrexate, carmustin, busulfan, vinblastin, gemcitabine, vinorelbine, mitoxantrone, raltitrexed, vindesine, dacarbazine
3	Doxorubicin, carboplatin, cyclophosphamide, epirubicin, ifosfamide, cytarabine, idarubicin, oxaliplatin
4	Paclitaxel, docetaxel, etoposid, irinotecan, topotecan, HD doxorubicin, HD cyclophosphamide, HD cisplatin, HD ifosfamide, HD etoposid, HD cytarabine

Score 0, no neutropenia; score 1, mild neutropenia; score 2, moderate neutropenia; score 3, intermediate neutropenia; score 4, severe neutropenia. High-dose chemotherapy doses (HD): doxorubicin >90 mg/m², cisplatin >100 mg/m², cyclophosphamide >1000 mg/m², ifosfamide >9000 mg/m², etoposide >500 mg/m² and cytarabine >1000 mg/m²

고 찰

항암화학요법은 암환자에게 있어 표준적인 치료법이다. 골수기 능력에는 항암화학요법의 가장 큰 부작용으로 생명을 위협하는 호중구 감소성 발열, 항생제의 정맥주입과 입원기간 연장 등의 결과를 초래할 수 있다⁹⁾. 또한 항암화학요법 용량의 감소와 지연은 흔한 휴유증으로 치료 결과에 불리한 영향을 미칠 수 있다^{10,11)}.

절대호중구수치(Absolute Neutrophil Count)는 백혈구 수와 호중구분율의 곱으로 계산하는데, Common Terminology Criteria of Adverse Event (CTCAE) 4.03 에 따르면, 호중구 감소증은 2,000 /mm³ 미만으로 정의되고, Grade 1에서 Grade 4의 단계로 구분할 수 있다¹²⁾. 또한, 항암화학치료에 사용되는 항암제에 따른 예상되는 호중구 감소증의 정도는 단일 항암제치료 데이터를 이용한 연구에 의하면, Score 0에서 Score 4의 단계로 구분할 수 있다^{13,14)}.

이와 같은 호중구 감소증이 발생했거나 예방하기 위하여 통상적으로 감염의 기회를 줄이기 위한 격리시행이 이루어지며, 중증 저하환자 및 이의 발생에 대한 예방책으로 사용되는 것이 Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)의 피하주입이다

¹⁵⁾ 그리고 그 부작용으로는 때때로 골통, 근육통, 오심, 구토, 피로, 두통 등이 알려져 있으나, 그 유용성이 인정되어 Grade 4의 호중구 감소증 환자에 있어 사용되고 있다. 한의학적인 처치로는 마우스를 이용한 실험에서는, cyclophosphamide 투여로 인한 골수기능 저하의 억제 및 회복에 있어 보중익기탕가미방이 유효하였고¹⁶⁾, vincristine 투여로 인한 백혈구 감소증의 회복에 십육미유기음이 유효하였으며¹⁷⁾, 황기의 전투여로 Cyclophosphamide투약으로 유발된 호중구 감소증의 회복에 유효하였다¹⁸⁾는 연구가 있다.

본 증례보고의 두 환자에게 사용된 항암제는 각각 docetaxel과 oxaliplatin으로 score 4와 score 3의 중증 및 중증도의 호중구 감소증 유발약제이다. 대개의 경우 항암치료일로부터, 7-10일 경에 절대호중구 수치가 최저에 달하게 되며, 이후 서서히 회복하게 된다.

증례 1에서의 절대호중구수치는 항암치료 후 8일째에 340으로, CTCAE에 의한 호중구 감소증 Grade 4에 해당하는데, 본원에서는 감염의 위험도를 최소화하기 위하여 일인실 격리를 시행하였고, 류코스팀(G-CSF제) 1회 처치와 사물탕가감방을 병용하여 경과관찰 하였다. 격리 시행 하루가 지난 뒤, ANC가 707로 상승하기 시작하였고 꾸준히 상승하여 6일 후에는 2,083으로 정상범위 이상으로 상승하였다. CTCAE Grade 4의 중증 ANC 저하에 있어, 추가적인 G-CSF 투여 없이 사물탕가감방을 사용함으로써 근육통, 피로 등의 G-CSF로 인한 부작용이 나타나지 않은 상태로 ANC 회복을 보였다는 것은 좋은 결과로 해석된다.

증례 2에서의 절대호중구수치는 항암치료 후 5일째에 974로, CTCAE에 의한 호중구 감소증 Grade 3에 해당하며, 본원에서는 다 인실격리를 시행하고 사물탕가감방을 투약하여 경과관찰하였다. 류코스팀을 사용하지 않았으며, Capecitabine을 하루 2,300 mg을 복용하여 지속적인 혈구 저하 상태의 유지가 예상됨에도 불구하고 호중구 수치의 증가를 나타내어 사물탕가감방이 호중구 감소증에 일정 정도의 효과가 있음을 보여주었다고 할 수 있다.

호중구 감소증에 대한 기존의 처치에 있어 ANC가 500 미만인 환자에게 G-CSF제의 주사를 사용하여 그 수치가 1000이상으로 상승할 때까지 계속해서 G-CSF제를 사용하는 것을 표준적인 방법으로 삼고 있다. G-CSF제는 골수의 미분화된 세포들의 분화를 자극하는데, 이러한 항암치료 중의 G-CSF제 사용은 비록 그 절대적인 위험도는 작다고는 하지만, 치료와 연관된 골수종양 생성 위험도를 증가시킨다. 이 외에도 부작용으로 골통 및 두통, 자가면역 질환, 비장파열, 급성 호흡부전 증후군 등의 발생의 위험도를 가지고 있어¹⁹⁾, 반복되는 항암과 잦은 혈구수치 저하를 보이는 환자에게는 위험 부담이 있다. 본 두 증례는 기존의 사물탕의 효과가 항암 후 ANC 저하뿐만 아니라 항암중인 환자에 있어서도 혈액학적인 효과를 가지고 활용할 수 있는 가능성을 제시한다고 사료된다. 또한 잦은 G-CSF제의 사용을 줄임으로써 이차적인 골수종양 발생의 위험을 줄이고, 감기와 같은 양상의 발열, 근육통, 피로감 등의 부작용으로 인한 불편감을 덜어주는데 기여할 것으로 기대된다.

선 등²⁰⁾에 의하면, 중국에서는 益氣, 生血, 健脾, 補腎 위주로 하여, 和胃, 滋陰, 補骨髓, 益精, 化痰 등의 처방을 쓰고 있고, 황기, 백복령, 인삼, 백출, 감초, 당삼 등 補氣藥과 당귀, 숙지황, 백작약, 하수오, 아교 등 補血藥이 주로 사용되었으며, 升白湯, 生血寶

등 황기를 위주로 하는 처방이 활용되었다. 본 증례 보고에 사용된 사물탕가감방은 당귀, 백작약을 포함하고 있어 生血의 처방에 초점을 둔 처방이라고 볼 수 있으며, 두 증례에 있어 口脣淡白의 공통 증상과 面色萎黃, 面白의 血虛의 변증소견을 가지고 있어 증에 맞는 처방이 이루어졌고, ANC의 상승 및 유지에도 효과를 보였다고 사료된다. 이후 추가적인 연구를 통하여 사물탕가감방이 補氣를 위주로 하는 약제 혹은 처방과 함께 사용한다면, 보혈 및 조혈효과의 상승을 기대할 수 있을 것으로 보인다.

본 증례 보고에 있어서 조혈기능에 초점을 맞추어 혈액검사가 이루어져, 여러 가지 양약을 복용하고 있는 환자에 대한 안전성 검사로써 간기능과 신장기능 검사가 추적되지 않은 점과 환자들의 사정으로 이후에 이루어진 항암치료에 있어서 추적관찰이 이루어지지 못한 점이 한계로 향후 항암치료 후 ANC 저하가 우려되는 환자에 대한 보다 많은 임상 증례의 수집을 통하여 사물탕가감방에 대한 체계적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

유방암과 위암 환자 각 1례에 있어, 항암화학치료 후에 발생한 호중구 감소증에 대하여 사물탕가감방 투약 후, 호중구수치의 회복 및 제반 증상의 개선을 관찰할 수 있었다. 향후 진일보한 임상연구를 통하여 항암화학치료 유발의 호중구 감소증에 대한 한의학적 치료효과의 데이터 축적과 연구가 필요할 것으로 사료된다.

감사의 글

이 연구는 한국보건산업진흥원의 한의약선도기술개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (HI12C-1893-030014)

References

1. Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y., Freireich E.J. Quantitative relationships between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 64(2):328-339, 1966.
2. Lee, B.R., Ahn, B.C. The effects of Sakunjatang and Samultang Aqua-acupuncture on immune response. *K.O.M.S* 18(1):357-374, 1997.
3. Park, H.R., Kim, S.H., Lee, S.T., Byun, M.W., Jo, S.K. Effect of a Herb Mixture (HIM - I) on the Protection of the Hematopoietic - Immune System and Self - renewal Tissues against Radiation Damage. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 34(5):605-612, 2005.
4. Xu, X., Wang, S., Chen, W., Chen, G. Effects of taohong siwu decoction II in the chick chorioallantoic membrane (CAM) assay and on B16 melanoma in mice and endothelial cells ECV304 proliferation. *J Tradi Chin Med* 26(1):63-67, 2006.

5. Li, R., Qin, L., Wang, Y. Experimental study on preventive effect of traditional Chinese medicine replenishing recipe on acute oxygen toxicity caused by hyperbaric oxygen. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 18(10):623-625, 1998.
6. Lee, H.Y., Ha H.K., Jung, D.Y., Lee, N.H., Shin, H.K. Immuno stimulatory activities of Samul-tang, Sagunja-tang, Pamul-tang and Sipseondaebotang in vitro. *J of Oriental Neuropsychiatry* 21(4):41-51, 2010.
7. Kim, S.H., Oh, H., Lee, S.E., Jo, S.K., Byun, M.W. Effect of Si-Wu-Tang and Si-Jun-Zi-Tang on the Survival of Jejunal Crypt Cells and Hematopoietic Cells in Irradiated Mice. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 30(4):888-894, 1998.
8. Jo, S.K., Park, H.R., Jung, W.H., Oh, H., Kim, S.H., Lee, S.T. Protective Effect of a Herbal Preparation (HemoHIM) on the Self - Renewal Tissues and Immune System against γ - Irradiation. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 34(6):805-813, 2005.
9. Howard, O, James, O.A., Charles, L.B., Jeffrey, C., George, D.D., Philip, A.P. et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 18(20):3558-3585, 2000.
10. Balducci, L. Myelosuppression and its consequences in elderly patients with cancer. *Oncology* 17(11 Suppl 11):27-32, 2003.
11. Link, B.K., Budd, G., Scott, S., Dickman, E., Paul, D., Lawless, G. et al. Delivering Adjuvant Chemotherapy to Women with Early-Stage Breast Carcinoma. *Cancer* 92(6):1354-1367, 2001.
12. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Published May 28, 2009(v.403: June 14, 2010).
13. Lalami, Y., Paesmans, M., Muanza, F., Barette, M., Plehiers, B., Dubreucq, L. et al. Can we predict the duration of chemotherapy-induced neutropenia in febrile neutropenic patients, focusing on regimen-specific risk factors? A retrospective analysis. *Annals of Oncology* 17(3):507-514, 2005.
14. Blay, J.Y., Chauvin, F., Le Cesne, A., Anglaret, B., Bouhour, D., Lasset, C. et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as risk factor for febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 14(2):636-643, 1996.
15. Camp-Sorrell, D.A.W.N. Core curriculum for oncology nursing. St. Louis, Elsevier Saunders. pp 259-274, 2005.
16. Kim, D.W., Ko, H. Inhibiting and Repairing Effects of Bojung-ikki-tang Gamibang on Cyclophosphamide induced Bone Marrow Injuries in Rats. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology* 19(3):736-742, 2005.
17. Shim, S.H., Kim, J.H., Choi, J.H., Jeong, H.W. Influences on the Anticancer and Inhibitive Effects of the Secondary Effects by Anticarcinogen of Shibyukmiyouki-Eum. *J of Oriental Medical Surgery, Ophthalmology & Otolaryngology* 15(2): 302-314, 2002.
18. Jeong, S.M., Ko, S.K., Ko, H.Y., Choi, Y.K., Kim, D.W., Park, J.H., Jun, C.Y. Effects of Astragali Radix on Neutropenia Caused by Cyclophosphamide. *Korean J. Orient.Int. Med* 28(1): 1-11, 2007.
19. Tigue, C.C., McKoy, J.M., Evens, A.M., Trifilio, S.M., Tallman, M.S., Bennet, C.L. Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Bone Marrow Transplant* 40(3):185-192, 2007.
20. Sun, S.H., Ko, S.G., Jung, Y.S., Bu, S.A., P, K.H. A Bibliographical Study of Chinese Medical Journals regarding the Treatment of Leucopenia, Occurred after Radiotherapy and Chemotherapy Treatment of Cancer Patients. *Korean J. Oriental. Int. Med* 23(1):117-122, 2002.