

악성 난소 생식세포 종양 환자의 항암 치료 후 발생한 부작용 증상에 대한 한방치료 증례 보고 1례

¹경희대학교 대학원 임상한의학과, ²경희대학교 한의과대학 부인과교실
정소미¹, 황덕상², 이진무², 이창훈², 장준복²

ABSTRACT

A Case Study of Malignant Germ Cell Tumor Patient Experiencing Chemotherapy Side Effects Managed by Traditional Korean Medicine

So-Mi Jeong¹, Deok-Sang Hwang², Jin-Moo Lee²,
Chang-Hoon Lee², Jun-Bock Jang²

¹Dept. of Clinical Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University

²Dept. of Gynecology, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

Objectives: The purpose of this study is to report the effect of Korean medical treatment in case of germ cell tumor patient treated by chemotherapy.

Methods: The patient was treated with Korean medical treatment (herbal medicine, acupuncture) for 11 months. By taking computed tomography and laboratory testing, we could compare before and after.

Results: The patient treated with combination of Korean medical treatment and Chemotherapy recovered after taking Korean medicine for 11 months. *Panax ginseng*, *C.A. Meyer*, *Astragalus membranaceus*, *Rhus Verniciflua Stokes* were main ingredient of the korean medical treatment.

Conclusions: This report shows the Korean medical treatment is effective on Germ cell tumor patient. Korean medical treatment alleviates the side-effect of Chemotherapy such as nausea, vomiting, hot flush and anorexia. Also Blood test results prove long-term use of Korean medicine is safe for lung and kidney function.

Key Words: Germ Cell Tumor, Herbal Medicine, Combination Therapy, Chemotherapy, Korean Medical Treatment

I. 서 론

난소암은 난소에 발생하는 악성 종양으로, 한의학에서는 여성의 생식기관에 발생하는 腫塊를 통칭하여 癥瘕라고 한다. 癥瘕는 下焦의 病이며 여성 고유의 腫塊를 지칭한다는 점에서 積聚, 痰癖과 구별된다. 《內經》에서는 癥瘕의 治法으로 “堅而軟之, 留而攻之”라는 원칙에 따라 活血化癥, 軟堅散結을 위주로 하되 正氣가 부족한 경우, “養正邪自除, 必先調養, 使營衛充實, 若不消散, 方可議下.”라 하였다¹⁾.

난소암은 암이 발생하는 조직에 따라 상피성 종양(Epithelial Cancer), 생식세포 종양(Germ Cell Tumor), 그리고 성삭기질 종양(Sex Cord-Stromal Tumor)으로 구분된다. 이 중 난소의 상피세포에서 발생하는 상피성 종양이 전체 난소암의 90% 이상에 해당하며, 비상피성 종양 중 악성 난소 생식세포 종양은 전체 난소암의 0.4% 정도이다. 중앙암등록본부의 최근 자료에 따르면, 2016년의 난소암 전체 발생 건수 2,630건 가운데 암 종(Carcinoma)이 84.5%에 해당되며, 생식세포종양은 4.0%를 차지하였다²⁾.

난소 생식세포종양(Germ Cell Tumor)은 난소의 난자를 만드는 세포 즉, 원시 생식세포에서 유래하는 종양이다. 악성 난소생식세포 종양은 조직형에 따라 미분화 세포종(Dysgerminoma), 내배엽동종양(Endodermal Sinus Tumor), 미성숙 기형종(Immature Teratoma), 융모암(Choriocarcinoma) 다배아종(Polyembryoma), 혼합 생식세포종(Mixed germ cell tumor)로 분류된다. 이 중 난소의 내배엽동 종양은 태생 외분화(extraembryonic) 과정

에서 발생하는 것으로, 원시적 난황에서 유래되기 때문에 “난황낭 종양(Yolk sac tumor)”이라고도 불린다³⁾.

난소 생식세포종양의 평균 발생 연령은 16-18세이며⁴⁾, 질병의 악성도가 비교적 높고, 진행속도가 상당히 빨라 생존율이 낮은 매우 치명적인 종양이었다. 그러나 최근 항암화학요법이 발달하여, Bleomycin, Etoposide, Cisplatin(BEP) 병합 항암화학요법이 표준 치료로 사용되고 있다. 또한 종양표지 물질인 α -FP(alpha-fetoprotein)으로 치료 효과 판정과 경과 추적이 용이해지면서 생존율이 과거에 비해 크게 향상되었다⁵⁾. Williams⁶⁾는 난소 생식세포종양의 항암화학요법으로 인한 생존율을 79-96%로 보고하였으며, Greshenson⁷⁾은 분화도가 좋은 Ia기의 미성숙 기형종과 순수 미분화 세포 종을 제외한 모든 경우의 악성 생식세포종양은 수술 후 항암화학요법을 필수적으로 시행해야한다고 하였다. 난소 생식세포 종양환자가 대부분 가임기의 젊은 연령임을 고려할 때, 항암화학요법으로 그들의 가임력을 최대한 보존하는 것은 매우 의미 있다고 볼 수 있으며, 실제 항암치료 이후 정상 분만 사례도 많이 보고된다⁸⁾.

하지만 항암화학요법은 암 세포뿐만 아니라 정상 세포에도 영향을 주기 때문에 다양한 부작용이 발생하게 된다. Bleomycin, Etoposide, Cisplatin 병합 항암화학요법의 부작용은 골수 억제로 인한 백혈구 감소증, 위장관계 독성으로 인한 오심과 구토, 식욕 저하, 탈모 및 피부 반응, 말초 신경병증, 폐 독성(Bleomycin), 신 독성(Cisplatin) 등이 있다⁴⁾. 이러한 부작용은 환자의 삶의 질을 심각하게 떨어뜨려 환자로 하여금 항암치료의 지속을 주저하게 만든다. 따

라서 이를 보완하기 위해 한방치료를 서양의학적 표준 암 치료와 병행하는 사례가 많아지고 있으며, 그 효과도 꾸준히 보고되고 있다⁹⁾. 또한 다양한 한약재의 항종양 효과에 대한 연구들이 진행되어, 한의약이 면역 기능을 강화하고, 종양 성장을 억제한다는 것이 확인되고 있다.

이를 기초로 하여 ○○한방병원에서 약 11개월간 13차례 입원을 하며, 한·양방 병용치료를 시행한 난소 생식세포 종양 환자의 사례를 보고하고자 한다. 난소 생식세포종양이 대개 Stage Ia에 진단을 받아 예후가 좋은 비율이 높은 것⁸⁾에 반해, 본 환자는 진단 당시 Stage IIIc로 거대종양, 복막전이 확인되었고, IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) classification에 의하면¹⁰⁾ “Poor prognosis”로 나쁜 예후가 예상되는 사례였다. 하지만 한·양방 병용치료를 진행하며, RECIST(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) version 1.1에 근거한 항 종양효과 평가 중 부분 반응(Partial Response)과 종양표지자의 감소를 보였고, 장기간 한약 복용 이후 간·신 독성의 부작용이 없었으며, 환자 자각 증상의 호전이 나타났기에 보고하는 바이다.

II. 증례 보고

1. 성 명 : ○○○
2. 성별 및 나이 : F/26
3. 한방치료 기간 : 2018년 1월~12월경
4. 진단 날짜 및 진단명
 - 1) 진단 날짜 : 2017년 11월 12일
 - 2) 진단명 : Ovarian Ca. M/Peritoneal seeding
 - 3) Endodermal sinus tumor(내배엽동 종

양), Stage IIIc

- 4) [Mixed germ cell tumor : Yolk sac tumor (95%) and mature cystic teratoma (5%)]
- 5) Site of tumor : ovary, Right
- 6) Size of tumor : 14.6×12.6×17.8 cm
5. 주소증
 - 1) 오심과 구토
 - 2) 식욕 부진으로 인한 식사량 저하
 - 3) 상열감 및 자한
6. 현병력
 - 1) 2017년 11월 중순 지속되는 하복부 통증 및 종괴감으로 내과 진료. 내과 진료상 Rt. Ovary 종양 의심되어 further evaluation위해 전원
 - 2) 2017년 11월 14일 미국의 병원에서 Rt. Salpingo-Oophorectomy, Ant. Abdominal wall, peritoneum & Omentum Dissection, Rt. PLND, Small bowel nodule removal 시행
 - 3) 수술 이후 귀국하여 2017년 12월 16일~2018년 4월 22일 서울대학교 병원에서 항암화학요법 BEP(Bleomycin +Etoposide+ Cisplatin) 총 6차까지 시행
 - 4) 2018년 1월 18일 항암화학요법 시행 이후 발생한 Nausea, Anorexia, Vomiting, General Weakness, Poor oral intake 등을 주 호소로 ○○한방병원 여성 암센터 입원. 이후 18년 5월 5일까지 한·양방 병용치료를 받고, 항암화학요법 치료 완료 후 18년 5월 9일~12월 12일 동안 ○○한방병원에서 한방 단독치료 시행
7. 과거력 : Pelviscopic Lt. Ovarian Cystectomy d/t teratoma(2007년 ◇◇ 병원)

8. 가족력 : 별무
 9. 산과력 : para 0-0-0-0
 10. 월경력 : LMP(Last Menstrual Period)
 2017년 10월 1일

11. 초진 소견

- 1) 신 장 : 169 cm
- 2) 체 중 : 62 kg
- 3) 聞 診 : 顔面 蒼白, 氣虛形
- 4) 消 化 : 不良
- 5) 便 : 1회/day
- 6) 睡 眠 : 천면
- 7) 舌 : 紅, 無苔
- 8) 脈 : 細, 緩/滑, 澁

12. 양방 치료

1) 수 술

- (1) 2017년 11월 14일(Dallas, USA) :
 RSO(Rt. Salpingo-Oophorectomy),
 Anterior abdominal wall, Peritoneum,
 Omentum Dissection, PLND(Pelvic
 Lymph Node Dissection)

2) 항암화학치료 : s/p BEP(Bleomycin
 D1+Etoposide D1~D5+Cisplatin D1
 ~D5) #6 시행(q4wks)

- (1) 2017년 12월 6일~12월 20일 #1
- (2) 2018년 1월 13일~1월 17일 #2
- (3) 2018년 2월 7일~2월 11일 #3
- (4) 2018년 2월 28일~3월 4일 #4
- (5) 2018년 3월 21일~3월 25일 #5
- (6) 2018년 4월 18일~4월 22일 #6

3) 양약 복용 : 서울대병원에서 처방받아
 복용하였으며, 항암치료 1차부터 4차까
 지 항암 마지막 날에 복용 시작하였다.

- (1) 텍사메타손 0.5 mg 8T qd(3 days)
- (2) 에멘드캡슐 80 mg 1C bid(2 days)
- (3) 맥페란정 5 mg 2T tid(5 days)
- (4) 란스톤캡슐 15 mg 1T qd(prn)

13. 한방 치료 내용

1) 한약 치료

- (1) SSR50 : 산양산삼, 현삼을 탕전한
 50 cc의 탕약으로서, 아침식전 1포
 씩 복용하였다.
- (2) 해50 : 황기, 생강, 암염을 탕전한
 50 cc의 탕약으로서, 아침식전 1포
 씩 복용하였다.
- (3) SGY50 : 인삼, 당귀, 녹용을 탕전
 한 50 cc의 탕약으로서, 아침식전
 1포씩 복용하였다.
- (4) 건칠단 : 건칠 400 mg/cap을 식후
 2 cap씩 2회 복용하였다.

2) 침치료 : 0.25×30 mm 일회용 호침
 (Stainless steel, 東方針)을 사용하여
 습곡(LI4), 太衝(LR3), 足三里(ST36),
 解谿(ST41), 足臨泣(GB41), 陽谿(LI5),
 陽谷(SI5)혈에 입원 기간 동안 1회/일
 자침하여 20분간 하였다.

3) 경피 적외선 조사요법 : 1회/일, 30
 분간

14. 치료 경과

- 1) 1차~5차 입원기간(2018년 1월 18일~
 5월 5일) : 본 환자는 항암 2차 이
 후 ○○한방병원에 입원하여 한방치
 료를 시행하였다. 항암치료 후 발생
 한 기력저하, 식욕부진, 식사량 저하
 의 증상을 개선하고, 면역력 상승을
 위하여 산양산삼, 황기를 君藥으로
 한 SSR50, 해50, SGY50을 매회 1포
 씩 복용하였다.

- 2) 6차~13차 입원기간(2018년 5월 9일~
 12월 22일) : 본 환자는 2018년 4월
 22일을 기점으로 항암화학요법을 완
 료하였으며, 이후 ○○한방병원에서
 건칠단을 중심으로 한 적극적인 거
 사법(去邪法)으로 한방 단독치료를
 시행하였다.

Table 1. Summary of the Progression and Prescription

Date	Admission treatment	Treatment of SNU* hospital	Treatment of ○○ Korean medicine hospital	
		Chemotherapy (BEP)	Regular medicine	Symptomatic medicine
# 1 (18/1/18~1/31)	CTx.* #1-#2	SSR, Hae 50 qd* EOD§	- Hb ↓ : <i>Dangguibohyul-tang</i> bid¶ (01/18-01/22)	
# 2 (18/2/12~2/26)	CTx.* #3	SSR, Hae 50 qd* EOD§	- Nausea : <i>Lijin-tang</i> tid¶ (02/12-02/16)	
# 3 (18/3/4~3/19)	CTx.* #4	SSR (→SGY), Hae 50 qd* EOD§ : d/t general weakness (03/04-03/08)	- Stomatitis : <i>Hoechunyangghyuk-san</i> (gargling daily)	
# 4 (18/3/26~4/9)	CTx.* #5	SSR, Hae 50 qd* EOD§	- Diarrhea : <i>Bulwhangeumjunggi-san</i> tid¶ (03/05-03/07)	
# 5 (18/4/22~5/5)	CTx.* #6	SSR, SGY qd* EOD§	- Hot-flush : <i>Gamisoyo-san</i> tid¶ (daily)	
# 6 (18/5/9~5/15)		<i>Geonchil-dan</i> (2 cap) bid*	- Cough, sputum (r/o bleomycin side effects) : <i>Sochungryong-tang</i> (03/26-03/30)	
# 7 (18/5/23~6/11)		<i>Geonchil-dan</i> (2 cap) bid*	- Diarrhea : <i>Bulwhangeumjunggi-san</i> tid¶ (04/23-04/25)	
# 8 (18/6/23~6/29)		<i>Geonchil-dan</i> (2 cap) bid*	- Dry cough : <i>Macmundong-tang</i> tid¶ (daily)	
# 9 (18/7/8~7/18)	CTx.* completion	<i>Geonchil-dan</i> (2 cap) qd*	- Hot-flush : <i>Gamisoyo-san</i> tid¶ (daily)	
# 10 (18/7/30~8/12)		<i>Geonchil-dan</i> (2 cap) qd*	- Hot-flush : <i>Gamisoyo-san</i> tid¶ (daily)	
# 11 (18/9/5~9/14)		<i>Geonchil-dan</i> (2 cap) qd*	- Heartburn : <i>Ophae-whan</i> tid¶ (06/25)	
# 12 (18/10/10~10/13)		<i>Geonchil-dan</i> (2 cap) qd*	- Paresthesia : <i>Uchashingi-whan</i> tid¶ (daily)	
# 13 (18/12/11~12/22)		<i>Geonchil-dan</i> (2 cap) qd*	- Dyspepsia : <i>Banhasasim-tang</i> tid¶ (07/30-08/02)	
			- Heartburn : <i>Ophae-whan</i> tid¶ (09/05-09/07)	

*SNU : Seoul national university, †CTx. : chemotherapy, ‡qd : once in a day, §EOD : every other day, ¶bid : twice in a day, ¶¶tid : three times in a day

15. 평가 척도

1) 고형암 반응 평가 기준(RECIST)

항암 치료 이후 고형암의 반응을 평가하는 기준으로서 영상 검사를 이용하여 병변의 직경을 합한 것을 측정한다. 완전 반응(Complete Response, CR), 부분 반응(Partial Response, PR), 정지 병변(Stable Disease, SD), 진행 병변(Progressive Disease, PR) 네 가지 단계로 나뉜다.

2) 종양 표지자(Tumor Marker) 검사

종양 표지자는 종양에 의해 생성된 물질을 측정하는 검사로서 암의 선별, 진단, 예후, 재발·전이 등을 판단하는 데

유용하게 사용되는 지표이다. 본 환자에 대해 서울대병원과 ○○한방병원에서는 α-FP(alpha-fetoprotein), CA-125(Cancer Antigen-125), CEA(CarcinoEmbryonic Antigen, CA 19-9(Cancer Antigen 19-9) 검사를 주기적으로 실시했다. α-FP은 원발성 간암의 표지자이기도 하나, 난소 생식세포 종양에 대해서 특이성이 매우 높은 지표이다. 또한 CA-125는 난소의 암세포에서 유래된 항원으로 항원에 대해 높은 양성률을 보이는 지표이다.

3) 혈액 검사

○○한방병원에서 한약을 복용하는 기간

동안 혈액검사를 주기적으로 시행하였다. 항목은 WBC(White Blood Cell), RBC(Red Blood Cell), LFT(Liver Function Test), RFT(Renal Function Test), Electrolytes (Na, K, Cl) 등을 포함하고 있으며, 혈액 검사 결과의 추이를 통해 항암 후 기본적인 영양 상태, 백혈구 감소증 발생 여부, 간·신 독성 등에 대해 관찰하고자 하였다.

16. 치료 결과

1) 종양의 변화

본 환자는 2017년 11월 14일 Rt. Salpingo-Oophorectomy를 진행했으며, Ant. abdominal wall, Omentum, Rt. pelvic lymph node, small bowel nodule의 dissection 이후 Biopsy를 시행한 결과 Ovary germ cell tumor로서, 내배엽종 종양(Endodermal sinus tumor) stage IIIc를 진단 받았다. 2017년 12월 13일에 촬영한 영상검사상 14.6×12.6×17.8 cm size의 거대 난소 종양을 확인했고, Bilateral internal iliac, Lt. para-aortic, aorto-caval lymph nodes의 metastasis가 발견되었으며, whole peritoneal and pelvic lesion의 multiple hyper metabolic mass가 발견되었다. 2017년 12월 16일부터 BEP 항암 화학요법을 시작하였고, 2018년 1월 12일부터 ○○한방병원에서 한방치료를 병행하였다. 이후 2018년 2월 26일 복부 CT (Computed Tomography) 결과 “Interval decreased extent”가 확인되어 RECIST에 근거하여 종합적으로 판단할 때 PR(partial response)소견을 받았으며, liver S4 falciform lig. area의 “Interval markedly decreased low-attenuating lesion”도 확인되었다. 하지만 Lymph node의 metastasis는 여전히 뚜렷한 것으로 확인되었다(still remained

prominent).

이후 BEP 항암을 총 6차까지 시행하여 2018년 4월 22일에 완료하였고, 5월 9일에 추적검사를 시행한 결과 복부 CT상 “No definite local recurrence, No significant change of small LNs, aortocaval areas, No definite evidence of distant metastasis”가 확인되어 RECIST상 CR(complete response)소견을 받았다. 추후 지속적인 추적관찰로 2018년 7월 11일, 9월 10일에 시행한 복부 CT 결과에도 여전히 No recurrence, No metastasis 소견을 확인하여 CR 상태가 유지되고 있음을 확인하였다(Fig. 1, 2 참조).

종양표지자인 α-FP, CA-125는 2017년 12월 12일 검사 시 각각 37520, 121 ng/ml이었으나 항암화학요법 및 한방 병용치료 시행 이후 대폭 감소하여 2018년 4월 30일 검사 결과 각각 4.7, 7.8 ng/ml로 확인되었다. 또한 항암화학요법이 종료된 이후에도 α-FP 수치를 지속적으로 관찰한 결과, 18년 7월 27일 4.1로 확인되며 낮은 수치를 유지하고 있는 것을 확인하였다.

2) 신·간독성 및 부작용

2018년 1월 30일 WBC 2100, ANC 378로 호중구 감소증(Neutropenia)이 확인되어 백혈구촉진제(류코스팀 주사액300 μg) 투여되었고, 이후 정상 WBC 수치를 회복하였다. 또한 2018년 1월 18일 ○○한방병원에서 한방치료를 병용한 이후로 간수치(AST, ALT), 신기능 수치(BUN, Creatinine) 모두 정상 범위를 유지하여 한방약 복용 이후 간독성이나 신독성이 없었음을 확인하였다.

Table 2. Tumor Marker Follow up after Combined Therapy

종양표지자	α-FP	CA-125	CEA	CA 19-9
17/12/12	37520	121		
18/01/12	2987	38		20
18/01/30	630	16.6		10.5
18/02/27	47.3	7.5		16.9
18/03/20	14.2	-		
18/04/30	4.7	7.8	0.7	
18/05/15	3.7	-		
18/07/09	2	-	1.4	
18/07/27	4.1	-		
18/08/17	3.9	-		

Table 3. Laboratory Findings

결 과	01/30	02/14	02/27	03/20	04/30	05/15	07/09	07/27	08/17
WBC* (×10 ³ /μL)	2100	14480	11620	11100	6700	9100	16800	9600	5700
ANC [†]	378	12598	7437	8680	4649	5369	9206	5990	2485
AST [‡] (U/L)	17	25	23	24	15	23	28	25	20
ALT [§] (U/L)	11	12	13	15	8	28	23	27	20
BUN (mg/dL)	13	9	12	16	12.7	11	13.8	14	14
Cr [¶] (mg/dL)	0.58	0.73	0.61	0.68	0.74	0.67	0.95	0.81	1.03
T-pro ^{**} (g/dL)	7.3	8.2	8	7.7	-	7.4	-	7.7	7.32
Alb ^{**} (g/dL)	3.9	4.5	4.6	4.2	-	4.1	-	4.2	4.3
Electrolytes ^{**}	137-3.8 -100	135-4.9 -95	130-4.0 -0.97	136-4.2 -101	-	138-4.4 -103	-	140-4.0 -101	-

*WBC : white blood cell (3.9-10), †ANC : absolute neutrophil count, ‡AST : aspartate aminotransferase (8-38), §ALT : alanine aminotransferase (4-44), ||BUN : blood urea nitrogen (8-20), ¶Creatinine (0.5-0.9), **T-protein (6.5-8), **Albumin (3.8-5.3), **Electrolytes : sodium (135-148), potassium (3.5-5.3), chloride (98-107), () : reference range

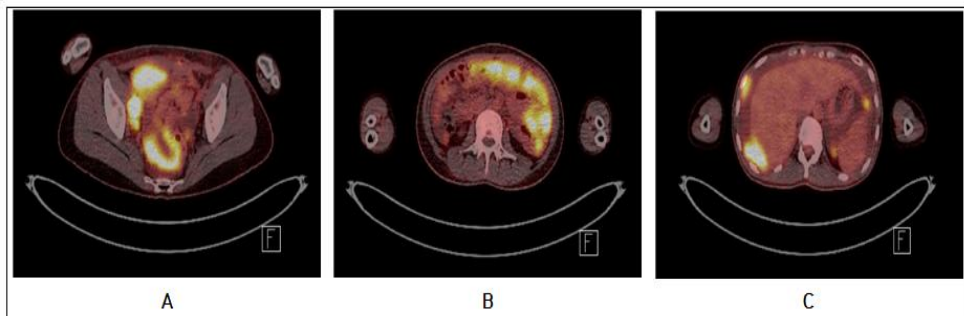


Fig. 1. F-18 FDG (fluorodeoxyglucose) uptake images PET (positron emission tomography) of 2017.12.14.

2017-12-14 F-18 FDG PET Torso

A : About 14.6×12.6×17.8 cm sized huge solid and cystic mass at pelvic cavity → pathology confirmed mixed germ cell tumor from ovary

B : Multiple prominent bilateral int. iliac LNs, Lt. para-aortic and aortocaval LNs → r/o metastasis

C : Small amount of pelvic ascites, with suspicious peritoneal seeding nodule at Rt. PCDS.

3.1 cm sized low-attenuating lesion at liver S4 falciform lig. area → r/o metastasis

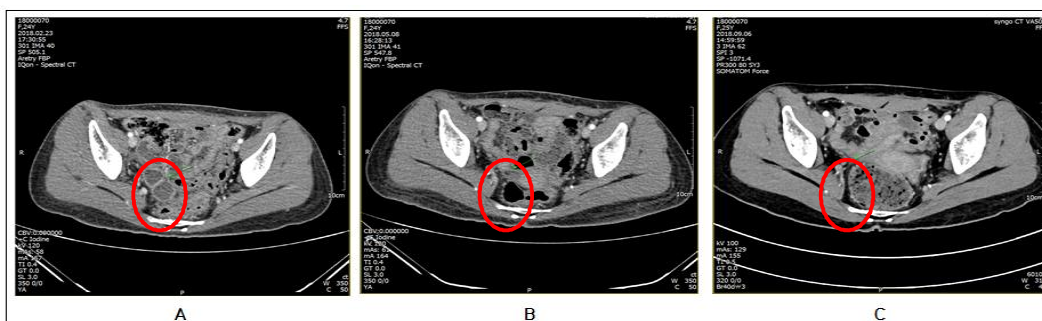


Fig. 2. Comparison of computed tomography images : taken february, may and september 2018. A. 2018-02-26 CT pelvis & abdomen (Uro & GY) + 3D (contrast)

(1) Interval decreased extent, but still remained prominent LNs at aorto caval, both para aortic and bilateral ext. iliac area. → r/o metastatic LNs.

(2) Interval markedly decreased low-attenuating lesion at liver S4 falciform lig area

(3) Mild peritoneal thickening in pelvic cavity → post op. change, more likely.

B. 2018-05-08 CT pelvis & abdomen

(1) No definite local recurrence.

(2) No definite evidence of distant metastasis.

(3) No significant change of small LNs, aortocaval areas.

(4) Residual low attenuated area, S4 of liver.

(5) No significant change of mild peritoneal thickening in pelvic cavity → post Op. change, more likely

C. 2018-09-10 CT pelvis & abdomen

Compared with 2018-05-08 CT

(1) No definite local recurrence

(2) No definite evidence of distant metastasis

(3) No significant change of small LNs, aortocaval areas

(4) Not clearly delineated previously mentioned low attenuated area, S4 of liver

(5) No significant change of mild peritoneal thickening in pelvic cavity → post Op. change, more likely

(6) No significant ascites

(7) No hydronephrosis

Ⅲ. 고찰 및 결론

2016년 난소암은 2,630건으로 전체 암 발생의 1.1%이며, 전체 여성암 발생의 2.4%를 차지한다. 악성 난소 생식세포 종양은 전체 난소암의 0.4%에 해당한다²⁾. 한의학적으로 난소암은 여성의 생식기관에 발생하는 腫塊를 통칭하는 癥瘕에 해당하며¹⁾, 《內經》에서는 活血化癥, 軟堅散結을 위주로 하되 正氣가 부족한 경우, “養正邪自除, 必先調養, 使營衛充實, 若不消散, 方

可議下.”하라는 治法을 제시하였다.

본 증례를 통해 악성 난소 생식세포종양 환자에서 한·양방 병용치료가 종양의 완전 반응(CR)을 유도하고, 종양 표지자 수치를 안정화시키며, 간·신독성에 안정성이 있음을 확인하였다. 또한 한방 치료로 항암화학요법 후 발생한 오심, 상열감이 완화되는 것을 확인하였다.

본 환자에게 시행된 치료로는 한약치료(SSR50, 해50, SGY50, 건칠단과 한방보험제제), 침 치료로 요약할 수 있다. 항암 치료 과정 중 발생하는 면역기능 저하,

체력 저하를 보완하기 위해 산양삼과 황기가 근약인 SSR50, 해50, SGY50을 사용하였으며, 종양세포 증식 억제를 목적으로 건칠단을 사용하였다.

산양삼은 한의학적으로 그 性이 微寒, 微溫, 溫 등으로 味는 甘, 苦이며, 補五臟, 安精神, 定魂魄, 止驚誠, 除邪氣, 開心, 明目, 益智 등의 효능이 있다¹¹⁾. 산양삼의 주요 성분인 Ginsenoside는 Panax ginseng, C.A. Meyer에서 추출한 성분으로서, 종류가 100여개 이상이고, 체내에서 다양한 약리적 작용을 한다. 그 중, 난소암을 대상으로 한 Ginsenoside Rg3의 in-vivo, in-vitro 연구를 살펴보면, Ginsenoside Rg3가 세포 자멸(apoptosis)을 유도하고, 신생혈관의 증식을 억제하여 종양의 재발·전이를 방지한다는 보고가 있다¹²⁻⁵⁾. 다른 실험연구에 따르면, Ginsenoside Rg3가 쥐의 복강 대식세포에서의 TNF- α (Tumor necrosis factor), Interleukin-1 β , Interferon- γ 의 생성을 촉진하여 암세포의 증식을 억제함이 보고되었다¹⁶⁾.

해50은 황기와 생강이 주요 성분이며, 이들이 종양세포 증식을 억제하고, 체력 저하를 개선하는데 도움이 되었을 것으로 사료된다. 황기는 性味가 溫, 無毒하고 微甘한 약재로, 氣血虛證을 補하는 효능이 있으며¹⁷⁾, 補氣升陽, 固表止汗, 托毒排膿 및 利水消腫의 효능을 지닌 대표적인 보기약이다¹¹⁾. 황기는 백혈구 수를 증가시키고, 중성과립세포와 대식세포의 탐식 작용 및 살균 능력을 촉진하며, NK cell의 활성도를 증가시켜 면역 증강을 유도한다^{18,19)}. 황기는 Bax 유전자의 활성을 유도하여 Bcl-2의 발현을 억제하는데, Bcl-2는 세포의 세포 자멸을 저해하는 인자이기 때문에, 결과적으로 종양 세포의

사멸을 유도한다는 것을 확인한 in-vitro 연구 보고도 있다^{20,21)}. 또한 ○○한방병원에서 해50을 전이성 유방암 환자에 항암치료 없이 단독으로 사용하여 호전된 증례나 진행성 유방암 환자에 대해 한·양방 병용치료를 한 이후 호전된 증례 보고도 있다^{22,23)}.

건칠단은 본 환자의 항암치료가 완료된 이후 약 9개월간 투여되었으며, 완전반응(CR) 이후 종양의 재발·전이를 방지하기 위해 시행된 적극적인 거사법(去邪法) 치료이다. 건칠은 Rhus Verniciflua Stokes(옻나무과 Anacardiaceae)에 속한 옻나무의 외피에서 채취한 수액을 건조시켜 만든 것이며, 주성분은 Urushiol과 Gallic acid이다²⁴⁾. 한의학적으로는 그 性味가 辛溫鹹, 有毒하여 유형의 血積과 胃腸積滯를 없애며¹⁷⁾, 行血, 止血, 殺蟲, 消散積滯하는 작용으로 부인의 瘀血性 질환과 風寒濕痺, 위장 질환 및 암 등의 종양 질환에 효과가 있다고 확인된다²⁵⁾. 건칠은 다양한 기존 연구에서 종양 세포의 세포 자멸(apoptosis)을 유도하여 종양 억제 작용이 있다는 것이 밝혀져²⁶⁻⁸⁾ 한의 임상에서 적극적으로 활용되고 있다. 이²⁹⁾는 건칠이 종양의 혈관내피성장인자(VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor)의 생성을 억제한다는 것을 보고하였고, 장³⁰⁾은 건칠이 Bcl-2, p-STAT3 등의 종양 촉진 유전자의 발현을 억제하여 종양 세포의 사멸을 유도한다는 것을 밝혔다. Kaufman³¹⁾은 우루시올(Urushiol)이 체내의 Cytokine, Chemotactic factor의 활동성을 촉진하여 면역기능을 증가시킬 뿐만 아니라, 암 세포를 직접적으로 공격한다는 것을 보고하였다. 또한 ○○한방병원에서 건칠단을 유방암 환자에 대해

사용한 이후 호전된 증례보고도 있다³²⁾.

이를 근거로, 산양산삼과 황기, 건칠을 통해 암 환자의 면역 기능을 강화하고, 암세포의 증식을 억제하고자 하였으며, 이는 한의학적 접근법인 부정(扶正), 거사(去邪)에 부합한다고 할 수 있다.

본 환자는 신장 169 cm, 체중 62 kg의 마른 체형으로 2017년 11월 난소 생식세포종양을 진단 받기 전부터 평소 만성 피로, 체력 저하, 식욕 부진, 간헐적인 현훈 증상이 있었다고 한다. 수술과 항암 치료 2차를 시행한 이후 2018년 1월 12일, ○○한방병원에 처음 입원하였으며 당시 체중이 3개월간 7 kg 빠진 상태로 視診上 顔面과 口脣이 蒼白하였다. 또한 무기력하고, 심한 구역감과 식욕부진이 있었으며, 항암 후 발생한 상열감과 自汗을 호소하였다. 초진 소견상 舌苔는 거의 없으나 舌面에 다소 윤기가 돌았고, 眼目이 생기가 없고, 下眼瞼이 蒼白하여 陰證으로 진단하였다. 腹診上 복부 전체가 無力하고 피부의 탄력이 많이 떨어진 상태였고, 脈診上 주로 細, 緩하여 虛證으로 진단했으나 脈은 가끔 滑·澁할 때도 있었다³³⁾. 이를 종합해서 辨證하면, 본 환자는 원래 虛症(氣虛, 陰虛)인데, 항암 치료를 진행하며 그 양상이 더 심해져 濕痰 鬱滯, 血熱까지 유발된 것으로 판단할 수 있다. 따라서 산양산삼, 황기와 같은 補氣劑가 君藥인 SSR50, 해50을 처방하였으며, 氣虛가 더 극심해진 경우 산삼, 당귀, 녹용으로 구성된 SGY50으로 변경하여 血虛, 精虛를 補하고자 하였다.

본 환자는 항암 후 오심(惡心)을 주로 호소하였는데, 이를 단순히 항암제 부작용으로 볼 수도 있지만 虛症의 환자가 항암 치료 이후 에너지 및 체액 소모가

과다해져 체내 순환장애가 발생하고, 濕痰 鬱滯가 더 심해진 것으로 유추할 수 있다³⁴⁾. 이에 본원에서는 虛證의 중추성 구토 및 구역감에 사용하는 이진탕(한풍제약, 1일 1포씩 3회 복용)을 처방하고³⁵⁾ 中脘(CV12), 足三里(ST36), 內關(PC6), 公孫(SP4)에 침 치료를 시행하였으며³⁶⁾, 본 환자의 오심이 VAS 6에서 2~3 정도로 완화되는 양상을 확인하였다. 5차 항암 이후에는 오심보다 식욕부진이 심해져서 항암화학요법시 발생하는 식욕부진 증상 개선에 유효하다고 보고된 육군자탕(1일 1팩씩 3회 복용)³⁷⁾으로 변경하여 처방하였고, 환자의 식사량이 증가함을 확인하였다.

항암치료 4차 이후부터 본 환자는 상열감과 自汗을 주로 호소하였다. 한의학적으로 난소에 발생한 종양은 癥瘕에 해당하며, 癥瘕의 病因病機는 크게 氣滯, 瘀血, 濕痰으로 분류된다.

본 환자는 복부의 腫塊가 堅硬하게 고정되어 이동하지 않고, 통증이 심하며, 월경 양상이 紫黑色으로 血塊가 있다는 점에서 瘀血로 변증할 수 있다¹⁾. 본원에서는 환자의 상열감 및 자한 증상을 瘀血 積滯 이후 발생한 血熱로 판단하고, 가미소요산을 처방하였다. 이는 瘀結成癥한 후에는 陽氣 손상으로 인체의 기능이 쇠퇴되어 水濕이 운화되지 못하여 浮腫과 腹水가 생기고, 陰血이 耗損되어 肌肉이 滋養되지 못하여 虛熱이 内生하고 熱이 血絡에 작용한다는¹⁾ 내용과 부합한다. 또한 하복부 수술을 시행하였기 때문에 下焦에 瘀血이 발생하는 것은 불가피했을 것으로 사료된다. 본원에서는 상열감, 자한 증상에 대해 가미소요산(경방신약, 1회 1포씩 3회 복용)을 처방

하였으며, 침 치료는 下焦 瘀血에 유효하다고 알려진 血海(SP10), 三陰交(SP6), 中極(CV3), 關元(CV4), 小腸腧(BL27), 次膠(BL32)혈에 시행하였다³³⁾. 가미소요산 복용 및 침 치료 이후 상열감과 자한의 발생 횟수, 빈도, 지속 시간과 강도는 유의한 개선을 보였다.

본 환자는 2017년 11월 난소 생식세포 종양을 진단 받았고 당시 시행한 PET-CT 상 14.6×12.7×17.8 cm의 거대 종양이었으며, 복막 전이까지 진행되어 Stage IIIc였다. 이후 미국에서 우측 난소-난관 절제술을 받았고, 귀국하여 2017년 12월부터 Bleomycin+Etoposide+Cisplatin의 항암화학요법을 총 6차례 시행하였으며, 2018년 1월 12일부터 한방 치료를 병행하였다. 18년 2월 26일에 시행한 Abd. CT 결과 부분 반응(PR)을 확인하였고, 종양 표지자 수치 또한 크게 감소함을 확인하였다. 이는 당시 사용했던 항암화학요법과 SSR50, 해50, SGY50의 한약이 유효한 작용했을 것으로 사료된다. 항암치료를 완료한 2018년 5월부터 12월까지의 9개월간은 건칠단을 중심으로 한방 단독 치료를 시행하였다. 2018년 5월 9일에 시행한 Abd. CT결과 “No recurrence, No metastasis”로 완전 관해(CR)소견을 확인하였고 이후 2018년 7월과 9월에 진행한 CT에서도 종양의 재발·전이가 없음을 확인하였다. 2017년 12월 당시 α-FP 수치가 37,520이었는데, 이후 10차례에 걸쳐 추적 관찰한 결과 2018년 8월 17일 α-FP 수치가 3.9로 확인되어, 종양 표지자가 크게 감소한 이후 안정된 수치를 유지하고 있음을 확인하였다. 또한 종양 반응 외에도 한약과 침 치료를 통해 항암치료 후 발생한 오심, 구토, 식욕부진,

상열감, 자한 증상이 유의하게 개선되었음을 확인하였다.

난소 생식세포종양은 대부분 Ia기에 진단을 받아 비교적 예후가 좋으며, 항암화학요법의 발전을 통해 최근 생존율도 높아졌다. 하지만 본 환자의 경우, 발견 당시 종양의 크기가 14.6×12.7×17.8 cm에 이르는 거대 종양이었으며, 이미 복막 전이까지 있는 IIIc기였다. 1977년에 제정된 IGCCCG(International Germ Cell Cancer Collaborative Group) classification 기준에 의하면¹⁰⁾ 본 환자는 최초 α-FP 수치가 37,520으로서 “Poor prognosis”에 해당되는 상태였다(α-FP>10,000 ng/ml : Poor prognosis, 1000<α-FP<10,000 ng/ml : Intermediate prognosis, α-FP<1000 ng/ml : Good prognosis).

항암제의 효과를 평가할 때 사용하는 개념 중 무진행 생존기간(PFS, Progression-free Survival)이 있다³⁸⁾. 이는 종양의 크기가 20% 이상 증가하지 않은 상태에서 진행(PD) 또는 사망에 이르기 전까지 생존한 기간을 의미한다. 기존 연구에 따르면 “Poor prognosis”에 해당하는 난소 생식세포종양 환자에 대한 BEP 항암화학요법의 무진행 생존기간이 1년인 비율은 연구대상에 따른 차이는 있지만 43%-53%였다^{39,40)}. 또한 1899명의 환자를 추적 관찰한 논문에서 따르면⁴¹⁾ “Good prognosis”의 환자는 무진행 생존기간이 5년인 비율이 90%, “Intermediate prognosis”의 환자는 76%였으나 “Poor prognosis”의 환자는 55%에 그쳤다. 또한 본 환자와 동일한 난소 생식세포 종양이면서 Stage III인 환자 중 수술, 항암치료를 완료한 이후 1달 만에 급속도로 재발하여 몇 주 후 사망에 이른 사례가 있는데⁴²⁾, 이를

통해 생식세포종양이 예후가 좋은 경우가 많지만 재발이 발생할 경우 급속도로 악화될 수 있음을 짐작할 수 있다. 본 환자는 2017년 11월 진단 이후, 2018년 2월에 부분 반응(PR) 소견을 받고, 2018년 5월에 완전 반응(CR)이 확인되어 2018년 9월까지 재발·전이 없이 완전반응(CR)이 유지되어 종양의 관해를 확인하였다. 또한 2019년 4월, 5월 두 차례 ○○한방병원에 외래 방문하였으며 현재는 다시 미국으로 돌아가 대학교에 재학 중인 것을 확인하였다. 표준 항암치료만 시행한 “Poor prognosis”에 해당하는 환자의 무진행 생존기간이 1년간 유지되는 비율이 43-53%임을 참고할 때, 본 환자가 현재 무진행 생존기간이 1년 6개월을 넘기고, 현재 암을 진단받기 전의 일상으로 복귀한 것은 한·양방 병용치료가 유효하게 작용한 결과로 사료된다.

○○한방병원에서는 약 10개월의 한약 복용 기간 동안 주기적인 혈액검사를 통해 간·신독성에 대한 안정성을 평가하고자 하였다. 그 결과 간 기능과 신장 기능 수치 모두 정상 범위 내를 유지한 것을 확인하였다. 대부분의 암 환자들이 한·양방 병용치료를 시작하기 전에 간 기능의 안정성에 대해 의문을 가진다는 것을 고려할 때, 이와 같은 증례가 축적된다면 장기간의 한약 복용도 안전하다는 근거를 확립하는데 기여할 것으로 예상된다.

본 증례의 의의는 난소 생식세포종양이라는 희귀한 질환에 대해 한·양방 병용치료를 장기간 시행한 이후 그 효과를 추적 관찰 하였다는 점이다. ○○한방병원에서는 본 환자의 종양이 관해에 이르기까지 항종양효과가 있는 산양산삼, 건

칠, 황기를 바탕으로 치료하였고, 이를 통해 관해 이후 무진행 생존기간을 연장하는데 유효한 작용을 했을 것으로 판단된다.

또한 다양한 한약 치료 및 침 치료를 통해 표준 서양 의학적 암 치료로 발생하는 부작용을 최대한 감소시키고, 환자의 삶의 질을 개선하였다. 뿐만 아니라 장기간의 한약 복용기간동안 혈액검사를 시행하여 한약 치료의 간·신기능 관련 안정성을 증명하였다.

한의학연구원의 보고⁴³⁾에 따르면, 협진을 통한 한·양방 병용치료는 크게 2가지 측면에서 유용한데, 첫째는 암과 같은 난치성 질환에 대하여 치료효과를 증대할 수 있는 점이고, 둘째로 양약의 부작용을 한약으로 감소시킬 수 있다는 점이며, 이는 본 사례와 상동하다.

그러나 단일 증례라는 한계가 있으므로, 추후 대규모 임상 연구를 통해 암 증별 한·양방 병용치료에 대한 유효성 및 안정성 평가가 필요하겠다. 또한 난소 생식세포 종양이라는 비교적 희귀 암종에 대한 한·양방 병용치료의 유효성에 대한 다 학제적 연구가 이루어져야 할 것이다.

Received : Jul 15, 2019

Revised : Aug 01, 2019

Accepted : Nov 29, 2019

References

1. The Society of Korean Medicine Obstetrics and Gynecology. Oriental Obstetrics & Gynecology. Seoul:Publishing Co.

- Eui Seong Dang. 2012:347-52.
2. Ministry of Health and Welfare, National Cancer Control Institute. Cancer registration · Statistics Program. 2016.
 3. Jacobs IJ, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomized controlled trial. *Lancet*. 1999 Apr 10;353(9160):1207-10.
 4. Nogales FF, et al. Germ cell tumors of the ovary: an update. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(3):351-62.
 5. Nawa A, et al. Prognostic factors of patients with yolk sac tumors of the ovary. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(6):1182-8.
 6. Williams SD, et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin : a trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2004;95(3):496-9.
 7. David M, et al. Managemnt of Early Ovarian Cancer: Germ cell and Sex Cord-Stromal Tumors. *Gynecol Oncol*. 1994;55(3):562-72.
 8. Zanetta G, et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):1015-20.
 9. Lee KW, et al. A Preliminary Study for Development of Clinical Practice Guidelines of Korean Medicine in Breast Cancer. *The Journal of Korean Obstetrics and Gynecology*. 2016;29(2):47-66.
 10. Mead GM, et al. The International Germ Cell Consensus Classification : a new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumors. *Clin Oncol*. 1997;9(4):207-9.
 11. Kim CM, et al. The encyclopedia of oriental herbal medicine. Publishing Co. Jungdam. 1997;(7):3473-9.
 12. Wang JH, et al. 20(s)-ginsenoside Rg3 promotes apoptosis in human ovarian cancer HO-8910 cells through PI3K/Akt and XIAP pathways. *Tumour Biol*. 2014;35(12):11985-94.
 13. Xu TM, et al. Inhibitory effect of ginsenoside Rg3 on ovarian cancer metastasis. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121(15):1394-7.
 14. Ting Liu, et al. Ginsenoside 20(S)-Rg3 Targets HIF-1 α to Block Hypoxia-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Ovarian Cancer Cells. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e103887.
 15. Li J, et al. Ginsenoside 20(S)-Rg3 inhibits the Warburg effect through STAT3 pathways in ovarian cancer cells. *Int J Oncol*. 2015;46(2):775-81.
 16. Zheng X, et al. Ginsenoside 20(S)-Rg3 induced autophagy to inhibit migration and invasion of ovarian cancer. *Biomed Pharmacother*. 2017;85:620-6.
 17. National Compilation Committee of Korean Medicine college(全國 韓醫科大學 共同教材編纂委員會). *Herbology (本草學)* Seoul:Publishing Co. Young rim. 2016:320-4.
 18. Kang H, et al. *Astragali Radix* Increases Survival and Activity of Spleen Lymphocyte. *Journal of physiology & pathology in Korean medicine*. 2001;15(4):560-5.
 19. Cho WC, et al. In vitro and in vivo

- anti-tumor effects of *Astragalus membranaceus*. Cancer Lett. 2007; 252(1):43-54.
20. Evan GI, et al. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. Nature. 2011; 411(6835):342-8.
 21. Park JG, et al. Effects of *Astragalus membranaceus* Extract on Cell Cycle and Apoptosis of Human Leiomyoma Cell. The Journal of Korean Obstetrics and Gynecology. 2008;21(2):49-58.
 22. Lee DH, et al. A case report of metastatic breast cancer treated with korean medicine therapy as a substitute for chemotherapy. Case Rep Oncol. 2017; 10(1):27-36.
 23. Han GJ, et al. A case study of an advanced breast cancer patient treated with a combination of traditional korean medicine and chemotherapy. J Int Korean Med. 2018;39(2):268-76.
 24. Shin MG. Clinical Traditional Herbalogy. Seoul:Publishing Co. Young-rim. 1989 :55-7
 25. Song MS, et al. The Study of Literature Review on *Lacas Sinicia Exsiccate*. The Journal of Korean Obstetrics and Gynecology. 2002;15(1):61-76.
 26. David D.Kitts, et al. Antitumorogenic and cytotoxic properties of an ethanol extract derved from *Rhus Verniciflua Stokes*. J Toxicol Environ Health A. 2001;64(4):357-71.
 27. Oh PS, et al. Glycoprotein Isolated from *Rhus verniciflua stokes* Inhibits Inflammation-Related Protein and Nitric Oxide Production in LPS-Stimulated RAW 264.7 Cells. Biol Pharm Bull. 2007;30(1):111-6.
 28. Nancy A. The caspase family of cysteine proteases. British Medical Bulletin. 1997;53(3):478-90.
 29. Lee JH. The effect of G2 cell cycle arrest in ATM/ATR-cdc25c-cdc2-cyclin B pathway by Butein-the active material of *Rhus verniciflua stokes* in Human breast cancer MCF-7 cell lines. Department of Oriental Medicine, Kyung Hee Graduate School. 2010.
 30. Jang HJ. Molecular mechanism by which *Resina Toxicodendrii* induces apoptosis and suppresses chemo-resistance in MCF-7/DOX cells. Department of Clinical Korean Medicine, Kyung Hee Graduate School. 2017.
 31. Williams P, et al. Apoptosis: Pharmacological Implications and Therapeutic Opportunities. Mayo Clinic Proceedings. 1998;73(9):917.
 32. Han GJ, et al. A case study of a patient with breast cancer treated with a combination of traditional Korean medicine and chemotherapy. J Int Korean Med. 2017;38(5):820-7.
 33. Kwon SJ, et al. EuiMunChuiEeon (醫門贅言) Wonju:Publishing Co. Eui bang 2014:124-6.
 34. Lee JD. The Physio-pathology of Oriental Medicine with 30 Essential Herbal Formulas. Seoul:Publishing Co. Jeong-dam. 2015:414-40.
 35. Kwon SW, et al. Korean Internal Medicine Diagnosis & Treatment (韓方內科 診察診斷 治療) Goyang:Guide. Gaonhamedia. 2017:84-8.

36. Dundee JW, et al. Acupuncture prophylaxis of cancer chemotherapy-induced sickness. *J R Soc Med.* 1989;82(5):268-71.
37. Ohno T, et al. *Rikkunshito*, a traditional Japanese medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in humans. *Clin Exp Gastroenterol.* 2011;4(1):291-6.
38. Lin JC, et al. Phase III Study of Concurrent Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy Alone for Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Positive Effect on Overall and Progression-Free Survival. *J Clin Oncol.* 2003;21(4):631-7.
39. Huddart RA, et al. A randomised phase 2 trial of intensive induction chemotherapy (CBOP/BEP) and standard BEP in poor-prognosis germ cell tumours (MRC TE23, CRUK 05/014, ISRCTN 53643604). *Eur Urol.* 2015; 67(3):534-43.
40. Tryakin A, et al. Paclitaxel+BEP (T-BEP) regimen as induction chemotherapy in poor prognosis patients with non-seminomatous germ cell tumors: a phase II study. *Urology.* 2011;78(3):620-5.
41. Kier MG, et al. Prognostic Factors and Treatment Results After Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin in Germ Cell Cancer: A Population-based Study. *Eur Urol.* 2017;71(2):290-8.
42. Chang HJ, et al. A case of Ovarian Mixed Germ cell tumor with rapid relapse. *Journal of Gynecologic Oncology.* 2002;13(2):171.
43. Kim CS, et al. A Literature Review of the East-West Medical Combined Treatment) Korean Institute of Oriental Medicine. 2012;18(2):101-16.