

중의학 데이터베이스 (CAJ)를 이용한 급성백혈병의 한약치료에 대한 임상 연구 동향

김정은¹ · 장진우¹ · 박범찬^{1,2} · 김기봉^{1,2} · 천진홍^{1,2,*}

¹부산대학교 한의학전문대학원, ²부산대학교한방병원 한방소아과

Abstract

Review of Clinical Studies for Herbal Medicine Treatment on Acute Leukemia - Focusing on Studies from the China Academic Journal (CAJ) -

Kim Jeong Eun¹ · Jang Jin Woo¹ · Park Beom Chan^{1,2} · Kim Ki Bong^{1,2} · Cheon Jin Hong^{1,2,*}

¹School of Korean Medicine, Pusan National University,

²Department of Korean Pediatrics, Pusan National University Korean Medicine Hospital

Objectives

The purpose of this study is to obtain knowledge from clinical studies conducted in China to examine the effectiveness of herb medicine in childhood acute leukemia.

Methods

We searched the randomized controlled trials (RCTs) with herbal medicine treatment on childhood acute leukemia from the 'CAJ', Chinese Academic Journal from China National Knowledge Infrastructure (CNKI). And then, demographic data, duration of illness, intervention, treatment period, outcome, adverse events, and composition of herbal medicine were analyzed for this study.

Result

10 RCT studies were selected and analyzed. The control group were given western medicine therapy, the treatment group was given herbal medicine on the basis of the control group. The most commonly used herbal medicine were 清熱解毒藥, 補氣藥, 補陰藥, 活血祛瘀藥 in 'boosting vital force and driving out evil spirit (扶正祛邪)' way to 'relieve heat (熱毒)' and 'assist the vital force (正氣)'. In the treatment group, complete remission was significantly higher than control group and the decrease in TCM syndrome scores also showed significant effects. Adverse events were significantly lower in the treatment group.

Conclusions

Herbal medicine treatment on childhood acute leukemia can be suggested as a new treatment for children who have less response to the conventional therapy, and can supplement the limitations of the western medicine by increasing complete remission and reducing adverse events.

Key words: Acute leukemia, Herbal medicine, Child, Randomized Controlled Trial, Review

Received: December 30, 2020 • Revised: February 18, 2021 • Accepted: February 22, 2021

*Corresponding Author: Cheon Jin Hong

Dept. of Korean Pediatrics, Pusan National University Korean Medicine Hospital,
Geumo-ro 20, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of
Korea

Tel: +82-55-360-5942, Fax: +82-55-360-5942, E-mail: cheonjh@pusan.ac.kr

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. Introduction

백혈병은 지난 수십 년간 15세 이하에서 발생한 소아암 중 가장 많은 비중을 차지하고 있다¹⁾. 우리나라에서도 14세 이하에서 발생하는 암 가운데 10만 명 당 4.1명으로 발생률 1위를 차지하고 있으며, 15세 이상 34세 이하에서도 10만 명 당 3.0명으로 암 가운데 세 번째로 발생 빈도가 높다²⁾. 2017년 기준 소아에서 발생하는 백혈병 중 급성림프구성백혈병 (acute lymphoblastic leukemia, ALL)이 65.0%, 급성골수성백혈병 (acute myeloid leukemia, AML)이 12.4%를 차지하고 있다³⁾.

1960년대 14%에 그쳤던 생존율은 최근 65.8%까지 상승하였다. 백혈병의 5년 생존율은 병형에 따라 상이한데 그 중 ALL에서 71.7%로 가장 높다. 특히 ALL에서의 5년 생존율은, 15세 이하에서는 91.9%, 5살 이하에서는 94.1%로 나이가 어릴수록 높다⁴⁻⁷⁾.

백혈병의 치료에는 대부분 서양의학적 방법만을 사용하고 있으며 치료법에는 관해유도요법 (remission induction therapy), 중추신경계 예방 (central nervous system prophylaxis), 공고요법 (consolidation therapy), 지연 강화요법 (delayed intensification therapy), 유지요법 (maintenance treatment)이 있고, 재발의 위험이 높은 군에게는 치료 강화법과 조혈모세포이식술 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)을 시행하고 있다⁸⁾.

항암치료와 관련된 합병증으로 피로, 통증, 오심, 구토, 변비, 설사, 구내염, 발열, 탈모, 식욕부진, 피부염, 우울, 무기력, 수면장애, 구강 건조, 미각의 변화와 같은 증상들이 동반 된다^{9,10)}. 그 중 항암화학요법 (chemotherapy)을 받는 암 환자의 80-90%가 피로를 호소하고¹¹⁾, 50% 이상에서는 오심과 구토 증상을 보인다¹²⁾. 백혈병을 앓는 환아들 역시 어린 나이에 항암화학요법, 조혈모세포 이식술 (stem cell transplantation), 방사선 치료 (radiation treatment)등의 치료를 병행하게 되는데, 이러한 치료 과정 중에 얻게 된 부작용으로 인해 완치된 이후에도 이차종양의 발생, 만성적인 건강 문제, 내분비장애, 시각장애, 성장장애, 비만, 불임 등 다양한 후유장애를 겪게 된다¹³⁻¹⁵⁾. 따라서 소아 백혈병의 서양의학적 치료법에 수반되는 여러 부작용과 후유장애를 줄이기 위해 한의학적 치료로서 기존의 치료법을 대체하거나 서양의학적 치료법에 이를 병행하는 방법을 고려해볼 수 있다.

한의학적으로 백혈병의 誘因은 感受外邪, 熱毒內蘊, 臟腑虛損과 관련이 있다고 본다. 백혈병은 先天이 不足하거나 後天의인 營養障導로 인하여 臟腑骨髓의 精血이 充足하지 못하고, 衛外不固하면 外邪侵襲에 영향을 받으며, 질병의 초기 혹은 치료가 완해 된 후에는 虛損의 범주로, 급성기와 감염이 합병되어 있을 때는 溫熱病의 범주로, 림프절 (lymph node)이 腫大되는 것은 癰癤의 범주로, 肝脾腫大가 주증상일 경우는 癥瘕의 범주로 또 皮下粘膜과 內藏出血은 血證의 범주로 본다¹⁶⁾.

그러나 백혈병의 한방 치료에 대한 국내 연구를 보면 세포나 동물 연구는 다양하게 진행되고 있으나 임상연구는 증례군 보고^{17,18)}이거나 본초 추출물 연구¹⁹⁾에 그쳤으며 이 연구도 대조군 없이 시행한 증례 보고일 있을 뿐 한약에 대한 치료 효과를 객관적으로 평가하는데 제한이 있다.

반면 중의학계에서는 백혈병에 대한 한약치료 및 양한방 병행 치료에 관련된 무작위 대조군 연구 (randomized controlled trial, RCT)가 비교적 활발하게 진행되고 있다. 이에 저자는 최근 중의학계 백혈병 한약치료에 대한 RCT 연구들을 분석하여 보고하는 바이며, 추후 소아 백혈병에 대한 한의학계의 임상 연구를 위한 기초적인 자료를 제시하고자 한다.

II. Materials and Methods

1. 문헌 검색

대상 논문의 검색은 중국의 전자 데이터베이스 검색 사이트인 중국 학술정보원 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI)의 China Academic Journal (CAJ)을 이용하여 검색하였다. 최근 연구 동향 파악을 위하여 출판연도는 2009년 1월 1일부터 검색일 이전까지 출판된 연구를 대상으로 하였으며, 최종 검색일은 2020년 5월 1일이었다. CAJ에서 검색 범위는 醫藥衛生의 하의 분류로 “中醫學”, “中藥學”, “中西醫結合”에 한정하여 “血癌”, “白血病”을 검색하였고, 그 결과 중 RCT를 선별하기 위해 “對照”, “隨機”를 넣어 재검색하였다.

2. 선정기준 및 배제 기준

치료대상이 ALL 혹은 AML인 급성백혈병 (acute leukemia) 연구만을 선별하였으며, 표본크기가 20명이 넘는 RCT 만을 포함하였다.

CNKI에서 검색어를 통하여 검색한 결과 총 219편의 논문이 검색되었고, 이후 연구자가 각 논문의 제목, 주제, 초록을 검토한 후, 주제에 벗어나거나 중복되거나 세포 및 동물 실험인 경우 등 선정 목적에 부합하지 않는 논문 193편을 제외하고 26편의 논문을 1차 선정하였다. 그 중 RCT가 아니거나, 만성백혈병 (chronic leukemia) 환자가 대상에 포함된 연구이거나, 우리나라에서는 한의학적 치료로서 아직 사용할 수 없는 주사 (injection) 등 약물주입을 통한 치료법을 사용하거나, 치료방법을 명확히 밝히지 않은 연구 등 16편을 제외하여 나머지 10편²⁰⁻²⁹⁾을 본 연구의 분석 대상으로 최종 선정하였다 (Figure 1).

3. 자료수집 및 추출 항목

선정된 연구는 최근 출판연도 순으로 배열하였으며, 각 연구별로 참여인원 수와 연령 등 특성, 유병기간, 치료 방법과 기간, 평가 지표 및 결과, 약물 이상 반응 등에 관한 정보를 추출하여 정리, 요약하였다 (Table 1). 중재로 사용된 한약 처방의 구성과 복용 방법도 정리하였다 (Table 2). 추가로 각 연구에서 사용한 처방을 분석하여 약재 구성과 빈도를 분석하였으며 (Table 3), 효능별 약재의 수와 누적빈도에 대해서도 정리하였다 (Table 4).

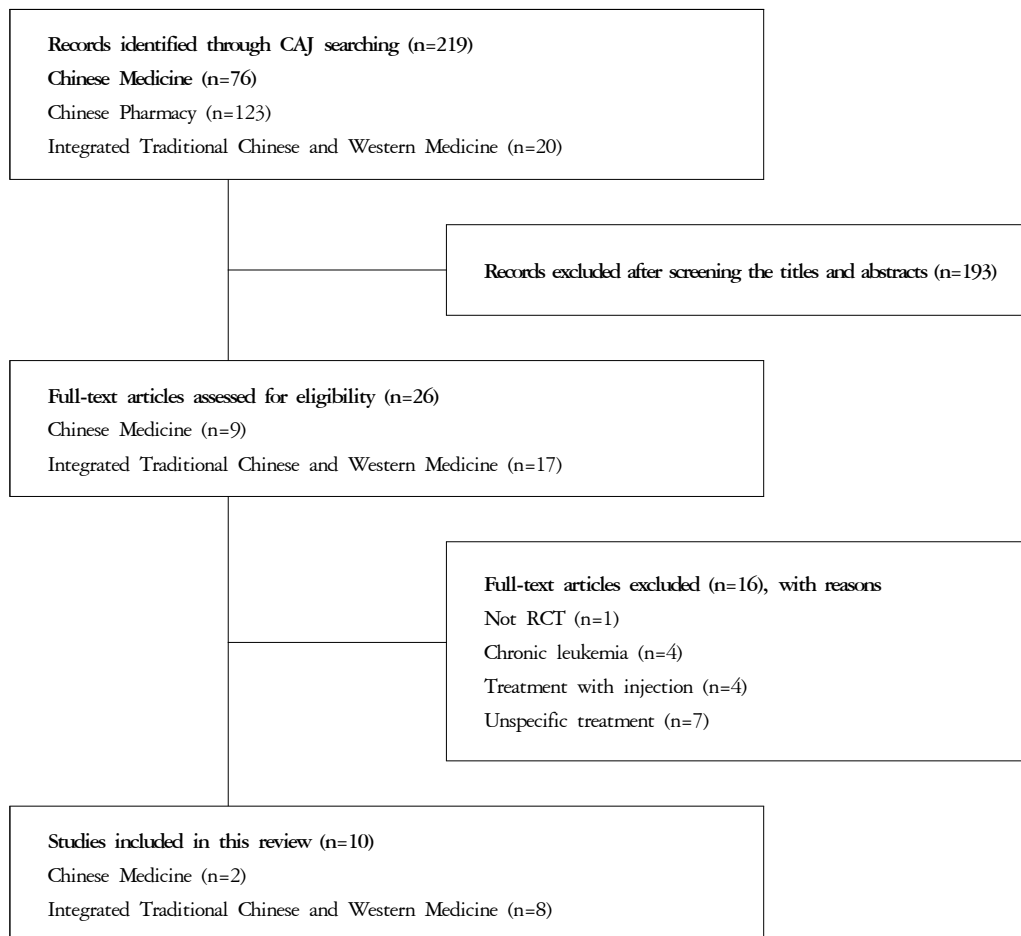


Figure 1. Flow-chart of clinical study selection process

Table 1. Characteristics of the Included Studies

First author (year)	Sample	Age range (y) (mean) / Gender (M:F)		Duration of illness (mean)	Treatment group		Duration of treatment	Outcome measure	Result	Adverse events
		T	C		Treatment group	Control group				
Wang ²⁹⁾ (2019)	60	30 12-66 (36.6) / 17:13		2017 y 6 mo - 2019 y 6 mo	Chemotherapy (tretinoin, arsenite, HA, DA) Chinese medicine		14 d	1) CR + PR (%) 2) the remission period 3) survival period 4) the recurrence rate 5) the mortality rate	1) T>C 2) T>C 3) T>C 4) T=C 5) C>T	NR
		30 13-66 (37.2) / 19:11			Chemotherapy (tretinoin, arsenite, HA, DA)					
Lu ²⁰⁾ (2018)	60	30 60-80 (69.4) / 12:18		2015 y 9 mo - 2017 y 9 mo	Chemotherapy (DCAG) Fuzheng Quxie Detoxification (扶正祛邪解毒)		13 d	1) CR + PR (%) 2) Improvement of TCM Syndrome 3) Adverse reactions	1) T>C 2) T>C 3) C>T	GIT, myelosuppression, lung, sepsis,
		30 62-78 (71.7) / 19:11			Chemotherapy (DCAG)					
Hu ²⁰⁾ (2017)	62	31 6-73(42.1) / 16:15		2016 y 4 mo - 2017 y 4 mo	Chemotherapy (DAM, HAM, HOAP, DAP, VDP) TCM syndrome differentiation		-	1) CR + PR (%)	1) T>C	NR
		31 6-75(41.9) / 17:14			Chemotherapy (DAM, HAM, HOAP, DAP, VDP)					
Shen ²¹⁾ (2017)	120	60 25-45 (37.6) / 31:29		2010 y 3 mo - 2016 y 9 mo	Chemotherapy (DA, HA, VAMP) Yiqi Yangyin (益气养阴)		30 d	1) Level of drug resistance protein P170 2) Percentage of bone marrow blast cells 3) CR+PR (%) 4) Adverse reactions	1) C>T 2) C>T 3) T>C 4) C>T	GIT, Myelosuppression, Alopecia
		60 25-45 (38.6) / 30:30			Chemotherapy (DA, HA, VAMP)					
Liang ²²⁾ (2017)	58	29 48-75 (52.5) / 15:14		2013 y 1 mo - 2016 y 2 mo	Arsenic trioxide Guyuan Shengxue Decoction (固元生血汤)		4 w	1) CR + PR (%)	1) T>C	NR
		29 46-68 (52.6) / 17:12			Arsenic trioxide					
Ming ²⁷⁾ (2014)	28	15 14-60 (37) / 7:8		2005 y 1 mo - 2013 y 6 mo	Retinoic acid and chemotherapy compound Huangdai tablets (复方黄黛片)		more than 3 y	1) CR (%) 2) Time of CR 3) 3 year survival rate 4) Incidence of abnormal liver function 5) Incidence of digestive tract reaction	1) T>C* 2) C>T 3) T>C* 4) C>T 5) T>C*	Liver, GIT
		13 12-60 (36) / 6:7			Retinoic acid and chemotherapy Arsenic trioxide					
Zheng ²⁶⁾ (2013)	114	57 18-62 (33.8) / 31:26		2009 y 10 mo - 2011 y 10 mo	Chemotherapy (VCP, DA, HA) Jiedu Qingjing Decoction (解毒清经汤)		22 d	1) CR + PR (%) 2) Proportion of fever and bleeding	1) T>C 2) C>T	Fever, Bleeding
		57 18-65 (45.9) / 30:27			Chemotherapy (VCP, DA, HA)					
Lian ²⁶⁾ (2012)	193	106 4-80 (39.23) / 54:54		2007 y 6 mo - 2009 y 10 mo	Compound Danshen injection, Shengmai injection Chemotherapy Shenqi Qingre Granules (参芪清热颗粒)		-	1) CR + PR (%) 2) Infection and blood product application 3) Cassete scoring 4) The lowest value of WBC 5) Incidence of abnormal liver and kidney function 6) Incidence of abnormal electrocardiogram	1) T>C* 2) C>T 3) T>C 4) C>T* 5) T<C* 6) T<C	Liver, Kidney, Electrocardiogram
		87 2-85 (35.86) / 47:40			Chemotherapy (VDLP, VDCP, VOLP, VDP, DA, MA, HA, TA)					

First author (year)	Sample	T		Age range (y) (mean) / Gender (M:F)	Duration of illness (mean)	Treatment group		Duration of treatment	Outcome measure	Result	Adverse events
		C	C			Control group	Treatment group				
Ding ²³⁾ (2011)	20	10	32-83 (56.3) / 4:6	1999 - 2009 y	30 d	Chemotherapy (DA, MA) Yiqi Yangxue Jianpi Bushen Method (益氣養血健脾補腎)	Chemotherapy (DA, MA)	1) CR + PR (%) 2) Improvement of TCM Syndrome 3) Blood product infusion average 4) Minimum mean value of WBC, PLT 5) Average recovery time of leukocytes 6) Incidence of liver damage	1) C>T* 2) T>C 3-RBC C>T* 3-PLT C>T* 4-WBC T>C* 4-PLT C>T* 5) C>T* 6) C>T	NR	Heart, Liver, Kidney
Shi ²⁴⁾ (2011)	93	A)30 B)32	26-79 (56) / 15:15 24-78 (58) / 14:18	2005 y 1 mo - 2008 y 12 mo	28 d	Chemotherapy (DA, HA, VDCP) Yiqi Yangyin Recipe (益氣養陰方) Chemotherapy (DA, HA, VDCP) Yiqi Yangyin Recipe (益氣養陰方) Scorpion detoxification soup (全蠍解毒湯)	Chemotherapy (DA, HA, VDCP) Yiqi Yangyin Recipe (益氣養陰方) Chemotherapy (DA, HA, VDCP) Yiqi Yangyin Recipe (益氣養陰方) Scorpion detoxification soup (全蠍解毒湯)	1) CR + PR (%) 2) TNF mRNA level 3) Serum VEGF	1-1) TB>TA* 1-2) TA>C* 1-3) TB>C 2-1) C>T* 2-2) TB>TA* 3-1) C=TA* 3-2) C>TB	NR	

* : $p > 0.05$

* Abbreviations : T = treatment, C = control, M = male, F = female, y = year, mo = month, d = day, TA = treatment A group, TB = treatment B group, NR = not reported, TCM = traditional chinese medicine, DAM = daunorubicin, cytarabine and 6-mercaptopurine, HAM = high-dose cytarabine and mitoxantrone, HOAP = homoharringtonine, vincristine, cytarabine, and prednisone, DAP = daunorubicin, cytarabine and prednisolone, VDP = vincristine, daunorubicin and prednisone, VDLP = vincristine, daunorubicin, l-asparaginase and prednisone, VDCP = vincristine, daunorubicin, cyclophosphamide and prednisone, VOLP = 'VLP'의 오기로 사료됨. (VLP = vincristine, l-asparaginase and prednisone), DA = daunorubicin and cytarabine, MA = mitoxantrone and cytarabine, HA = harringtonine and cytarabine, TA = pirarubicin and cytarabine, DCAG = decitabine, arabin hydrochloride, cytarabine, recombinant human granulocyte stimulating factor, VAMP = vincristine, 6-mercaptopurine, methotrexate, prednisone, VCP = vincristine, cyclophosphamide and prednisone, CR = complete remission, PR = partial remission, TNF = tumor necrosis factor, VEGF = vascular endothelial growth factor, mRNA = Messenger RNA, RBC = red blood cell, WBC = white blood cell, PLT = platelet

Table 2. Constituent of Herbal Medicine, Directions

First author (year)	Herbal medicine / Ingredients	Directions
	(not mentioned the name of medicine) / A total of 16 ingredients <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 20 g, <i>Oldenlandiae Diffusae Herba</i> (白花蛇舌草) 20 g, <i>Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma</i> (山豆根) 20 g, <i>Adenphorae Radix</i> (沙參) 20 g, <i>Isatidis Folium</i> (大青葉) 20 g, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) 15 g, <i>Pseudostellariae Radix</i> (太子參) 15 g, <i>Solani Nigri Herba</i> (龍葵) 15 g, <i>Liriope Radix</i> (麥門冬) 15 g, <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓) 15 g, <i>Citri Pericarpium</i> (陳皮) 12 g, <i>Attractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 12 g, <i>Dryopteridis Crassirhizomatis Rhizoma</i> (貫衆) 10 g, <i>Fritillariae Thunbergii Bulbus</i> (浙貝母) 10 g, <i>Pinelliae Rhizoma</i> (薑半夏) 6 g, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (炙甘草) 6 g	
Wang ²⁹⁾ (2019)	If the patient has anorexia and abdominal distension, add <i>Raphani Semen</i> (萊菔子) 20 g, 焦三仙 15 g, <i>Amomi Fuctus</i> (砂仁) 6 g. If the patient has dry stool, add <i>Coicis Semen</i> (生薏苡仁) 30 g, <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃) 20 g, <i>Scrophulariae Radix</i> (玄參) 15 g. If the patient has liver and spleen enlargement, add <i>Cremastrae Tuber</i> (山慈姑) 20 g, <i>Maniitis Squama</i> (穿山甲) 20 g, <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍) 15 g, <i>Curcumae Rhizoma</i> (莪朮) 15 g. If the patient has lymphatic enlargement, add <i>Prunellae Spica</i> (夏枯草) 30 g, <i>Taraxci Herba</i> (蒲公英) 20 g. If the patient is hot and the poison is blazing, add <i>Gypsum Fibrosum</i> (生石膏) 30 g, <i>Lonicerae Flos</i> (金銀花) 30 g, <i>Forsythiae Fructus</i> (連翹) 15 g, <i>Phellodendri Cortex</i> (黃柏) 15 g, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 15 g, <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連) 10 g. If the patient has bleeding or severe anemia, add <i>Asini Gelatinum</i> (阿膠) 10 g. If the patient has blood heat, add 犀角地黃湯加減.	1 dose a day, twice a day, 2 weeks
Lu ²⁸⁾ (2018)	Fuzheng Quxie Detoxification (扶正祛邪解毒) / A total of 19 ingredients <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Attractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Pseudostellariae Radix</i> (太子參), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Ecliptae Herba</i> (旱蓮草), <i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Psoraleae Semen</i> (補骨脂), <i>Morindae Radix</i> (巴戟天), <i>Cynomorii Herba</i> (鎖陽), <i>pimedi Herba</i> (淫羊藿(仙靈脾)), <i>Oldenlandiae Diffusae Herba</i> (白花蛇舌草), <i>Curcumae Rhizoma</i> (莪朮), <i>Solani Nigri Herba</i> (龍葵), <i>Scutellaria Herba</i> (半枝蓮), <i>Dioscoreae Bulbiferae Tuber</i> (黃藥子), <i>Cremastrae Tuber</i> (山慈姑)	1 dose a day, decoction in 400 ml of water, twice a day.
Hu ²⁰⁾ (2017)	Modified Sancal Fengsui Dan and Liuwei Dihuang Pills (三才封髓丹合六味地黃丸加減) Modified Renshen Yangrong Decoction (人參養榮湯加減) Modified Xijiao Dihuang Decoction (犀角地黃湯加味) Taohong Siwu Decoction and Biejia Decoction Pills (桃紅四物湯合 龜甲煎丸加減)	-
Shen ²¹⁾ (2017)	Yiqi Yangyin (益氣養陰) / A total of 11 ingredients <i>Oldenlandiae Diffusae Herba</i> (白花蛇舌草) 35 g, <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 30 g, <i>Taraxci Herba</i> (蒲公英) 20 g, <i>Scutellaria Herba</i> (半枝蓮) 20 g, <i>Ecliptae Herba</i> (旱蓮草(旱墨蓮)) 20 g, <i>Attractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 20 g, <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨參) 20 g, <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子) 15 g, <i>Liriope Radix</i> (麥門冬) 15 g, <i>Asparagi Radix</i> (天門冬) 15 g, <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓) 15 g	1 dose a day, decoction from 1000 ml to 200 ml of water, twice a day, 30 days.
Liang ²²⁾ (2017)	Guyuan Shengxue Decoction (固元生血湯) / A total of 17 ingredients <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 30 g, <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子) 20 g, <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子) 20 g, <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃) 15 g, <i>Rebmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃) 15 g, <i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 15 g, <i>Persicae Semen</i> (桃仁) 15 g, <i>Polygoni Multiflori Radix Preparata</i> (制何首烏) 15 g, <i>Attractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 10 g, <i>Trichosanthis Radix</i> (瓜蒌根) 10 g, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 10 g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 10 g, <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) 10 g, <i>Zizyphi Fructus</i> (大棗) 10 g, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草) 6 g, <i>Carthami Flos</i> (紅花) 6 g, <i>Maniitis Squama</i> (穿山甲) 5 g	1 dose a day, decoction in water, 4 weeks.
Ming ²⁷⁾ (2014)	compound Huangdai tablets (夏方黃黛片) / A total of 4 ingredients <i>Indigo Pulverata Levis</i> (靑黛), <i>Realgar</i> (雄黃(水飛)), <i>Pseudostellariae Radix</i> (太子參), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參)	5 to 10 tablets at a time, three times a day.
Zheng ²⁶⁾ (2013)	Jiedu Qingjing Decoction (解毒清經湯) / A total of 13 ingredients <i>Lonicerae Flos</i> (金銀花) 30 g, <i>Scrophulariae Radix</i> (玄參) 30 g, <i>Forsythiae Fructus</i> (連翹) 30 g, <i>Asparagi Radix</i> (天門冬) 15 g, <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥) 15 g, <i>Fritillariae Thunbergii Bulbus</i> (浙貝母) 15 g, <i>Ranunculi Tuber</i> (貓爪草) 15 g, <i>Lithospermi Radix</i> (紫草) 15 g, <i>Paridis Rhizoma</i> ((白)蚤休) 15 g, <i>Scutellaria Herba</i> (半枝蓮) 15 g, <i>Cremastrae Appendiculatae Tuber</i> (山慈姑) 15 g, <i>Oldenlandiae Diffusae Herba</i> (蛇舌草) 10 g, <i>Solanum lyratum Herba</i> (排風藤(白英)) 10 g	1 dose a day, decoction in water, twice a day.

First author (year)	Herbal medicine / Ingredients	Directions
	If the patient has symptoms of high fever, add <i>Bubali Cornu</i> (水牛角) 10 g and <i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏) 10g, or <i>Gazellae Cornu</i> (羚羊角) powder with water at the same time. If the patient has symptoms of obvious bleeding, add <i>Notoginseng Radix</i> (田七) powder 10 g, <i>Agrimoniae Herba</i> (仙鶴草) 10 g, 茜草 10g. If the patient has symptoms of obvious gastrointestinal emergence during chemotherapy, add <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏) 10 g, <i>Citri Pericarpium</i> (陳皮) 10 g, <i>Bambusae Caulis In Taeniam</i> (竹茹) 10 g. If the patient has symptoms of bone marrow suppression after chemotherapy, add <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 10 g, <i>Pseudostellariae Radix</i> (太子參) 10 g, <i>Psoraleae Fructus</i> (補骨脂) 10 g. If the patient has symptoms of lymph node infiltration, add <i>Prunellae Spica</i> (夏枯草) 10 g, <i>Platycodi Radix</i> (桔梗) 10 g, <i>Laminariae Thallus</i> (昆布) 10 g, <i>Dioscoreae Bulbiferae Tuber</i> (黃藥子) 10 g.	
Lian ²⁵⁾ (2012)	Shenqi Qingre Granules (參芪清熱顆粒) / A total of 13 ingredients <i>Oldenlandiae Diffusae Herba</i> (白花蛇舌草) 30 g, <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 20 g, <i>Coicis Semen</i> (薏苡仁) 20 g, <i>Pseudostellariae Radix</i> (太子參) 15 g, <i>Ginseng Radix</i> (人參) 10 g, <i>Psoraleae Semen</i> (補骨脂) 10 g, <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子) 10 g, <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精) 10 g, <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓) 10 g, <i>Dioscoreae Bulbiferae Tuber</i> (黃藥子) 10 g, <i>Polygoni Cuspidati Radix</i> (虎杖根) 10 g, <i>Citri Pericarpium</i> (陳皮) 6 g, <i>Persicae Semen</i> (桃仁) 6 g 等	prepared into granules, each bag contains 15g, 1 bag at a time, three times a day, young children take half of it with warm water until the next chemotherapy.
Ding ²³⁾ (2011)	Yiqi Yangxue Jianpi Bushen Method (益氣養血健脾補腎) / A total of 15 ingredients <i>Astragali Radix Preparata</i> (炙黃芪) 30 g, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 30 g, <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精) 30 g, <i>Citri Pericarpium</i> (陳皮) 30 g, <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓) 30 g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 30 g, <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥) 30 g, <i>Cnidii Rhizoma</i> (川芎) 30 g, <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃) 30 g, <i>Rebmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃) 30 g, <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子) 30 g, <i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏(首烏, 制何首烏)) 30 g, <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子) 30 g, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) 30 g, <i>Fritillariae Thunbergii Bulbus</i> (浙貝母) 15 g.	1 dose a day.
Shi ²⁴⁾ (2011)	Yiqi Yangyin Recipe (益氣養陰方) / A total of 6 ingredients. <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子) 15 g, <i>Ecliptae Herba</i> (旱蓮草(旱墨蓮)) 15 g, <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨參) 10 g, <i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Preparata</i> (炙甘草) 10 g, <i>Poria Sclerotium</i> (茯苓) 10 g, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 10 g.	1 dose a day, decoction in 150 ml of water, twice a day.
	Scorpion detoxification soup (全蠍解毒湯) / A total of 3 ingredients. <i>Oldenlandiae Diffusae Herba</i> (白花蛇舌草) 30 g, <i>Scutellaria Herba</i> (半枝蓮) 15 g, <i>Scorpio</i> (全蝎) 10-15 g,	

Table 3. Frequency of Medical Herbs Composing Herbal Medicine

Frequency	Herbal medication
6	<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Oldenlandiae Diffusae Herba</i> (白花蛇舌草)
5	<i>Poria Sclerotium</i> (茯苓), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Astragali Radix</i> (黃芪)
4	<i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Scutellaria Herba</i> (半枝蓮), <i>Pseudostellariae Radix</i> (太子參)
3	<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i> (甘草), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參), <i>Fritillariae Thunbergii Bulbus</i> (浙貝母), <i>Citri Pericarpium</i> (陳皮), <i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏(首烏, 制何首烏)), <i>Ecliptae Herba</i> 旱蓮草(旱墨蓮)
2	<i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨參), <i>Persicae Semen</i> (桃仁), <i>Liriope Radix</i> (麥門冬), <i>Psoraleae Semen</i> (補骨脂), <i>Cremastrae Appendiculatae Tuber</i> (山慈姑), <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Rebmanniae Radix Preparat</i> (熟地黃), <i>Solani Nigri Herba</i> (龍葵), <i>Asparagi Radix</i> (天門冬), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Dioscoreae Bulbiferae Tuber</i> (黃藥子), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精)
1	<i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥), <i>Ginseng Radix</i> (人參), <i>Polygoni Cuspidati Radix</i> (虎杖根), <i>Coicis Semen</i> (薏苡仁), <i>Morindae Radix</i> (巴戟天), <i>Cynomorii Herba</i> (鎖陽), <i>Epimedi Herba</i> (淫羊藿(仙靈脾)), <i>Zedoariae Rhizoma</i> (莪朮), <i>Taraxaci Herba</i> (蒲公英), <i>Corni Fructus</i> (山茱萸), <i>Trichosanthis Radix</i> (瓜蒌根), <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩), <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡), <i>Zizyphi Fructus</i> (大棗), <i>Carthami Flos</i> (紅花), <i>Manititis Squama</i> (穿山甲), <i>Lonicerae Flos</i> (金銀花), <i>Scrophulariae Radix</i> (玄參), <i>Forsythiae Fructus</i> (連翹), <i>Ranunculi Tuber</i> (貓爪草), <i>Litbospermi Radix</i> (紫草), <i>Paridis Rhizoma</i> ((白)蚤休), <i>Solani Herba</i> (排風藤(白英)), <i>Cnidii Rhizoma</i> (川芎), <i>Scorpio</i> (全蝎), <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥), <i>Indigo Pulverata Levis</i> (靛藍), <i>Realgar</i> (雄黃(水飛)), <i>Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma</i> (山豆根), <i>Adenphorae Radix</i> (沙參), <i>Isatidis Folium</i> (大青葉), <i>Dryopteridis Crassirhizomatis Rhizoma</i> (貫眾), <i>Pinelliae Rhizoma</i> (薑半夏)

Table 4. Classification of Medical Herbs Composing Herbal Medicine

Classification	Number of herbs	Cumulative frequency
Heat-clearing and detoxicating medicinal (清熱解毒藥)	14	25
Qi-tonifying medicinal (補氣藥)	7	22
Yin-tonifying medicinal (補陰藥)	7	18
Blood-activating and stasis-dispelling medicinal (活血祛瘀藥)	7	10
Yang-tonifying medicinal (補陽藥)	5	7
Blood-tonifying medicinal (補血藥)	4	10
Heat-clearing and blood-cooling medicinal (清熱涼血藥)	4	5
Water-draining and swelling-dispersing medicinal (利水退腫藥)	2	6
Detoxicating and insecticidal medicinal (解毒殺蟲藥)	2	2
Clearing and resolving heat-phlegm (清化熱痰藥)	1	3
Qi-regulating medicinal (理氣藥)	1	3
Heat-clearing and dampness-drying medicinal (清熱燥濕藥)	1	1
Heat-clearing and fire-purging medicinal (清熱瀉火藥)	1	1
Wind-heat dispersing medicinal (發散風熱藥)	1	1
Liver-pacifying and wind-extinguishing medicinal (平肝熄風藥)	1	1
Essence-securing, urine-reducing and vaginal discharge stanching medicinal (澀精縮尿止帶藥)	1	1
Clearing and resolving cold-phlegm (溫化寒痰藥)	1	1

III. Results

1. 연도별 분포

선정된 연구는 2011년부터 2019년까지 총 9개년 동안 발표된 연구들이다. 가장 많은 연구가 발표된 것은 2017년으로 3편^{20,22)}의 연구가, 그 다음은 2011년으로 2편^{23,24)}의 연구가 발표되었다. 2012²⁵⁾, 2013²⁶⁾, 2014²⁷⁾, 2018년²⁸⁾, 2019년²⁹⁾에는 각 1편의 연구가 발표되었으나, 2015년, 2016년에는 발표된 연구는 한 편도 없었다.

2. 연구 설계

선정된 10편^{20,29)}의 RCT 연구들은 모두 대조군과 치료군으로 나뉘었으며 모든 연구들은 양약치료군을 대조군으로, 양약치료 및 한약치료 병용군을 치료군으로 설정하여 비교하였다. 기존의 양약치료는 국제 표준화 치료방안으로서 화학요법 치료가 활용되었다.

한약치료로서는 湯藥을 사용한 논문이 9편^{20-26,28,29)} 있었고, tablet을 사용한 논문이 1편²⁷⁾ 있었다. 湯藥을 사용한 9편^{20-26,28,29)}의 연구 중에서는 치료군에게 中醫辯證에 의해 4종류의 처방을 한 연구가 1편²⁰⁾, 두 그룹으로 나누어 상이한 2종류의 처방을 사용한 연구가 1

편²⁴⁾ 있었으며, 나머지 7편^{21-23,25,26,28,29)}에서는 단일 대조군에 단일 처방을 사용하였다.

3. 연구 대상자의 특성

연구대상자 수는 최소 20명에서 최대 193명으로 다양했다. 이중 100명 이상을 대상으로 한 연구는 3편^{21,25,26)}이었다. 연령분포는 최소 2세에서 최대 85세로, 소아만을 대상으로 한 연구는 없었다. 연구대상자에 소아가 포함된 연구는 3편^{20,25,29)}이 있었고, 나머지 7편^{21-24,26-28)}의 연구에서는 연구대상자가 18세 이상으로 소아는 포함되지 않았다.

모든 연구는 급성 백혈병을 대상으로 하였다. AML를 대상으로 한 연구는 5편^{22,23,27,28,29)}, ALL와 AML 모두를 대상으로 한 연구가 5편^{20,21,24-26)}이었다.

4. 치료기간

선정된 연구들은 최소 13일에서 최대 3년 이상으로 치료기간이 다양하였다. 이중 1달 이내가 7편^{21-24,26,28,29)}, 치료기간을 명시하지 않는 연구가 2편^{20,25)}, 3년 이상이 1편²⁷⁾이었다.

5. 치료내용

선정된 총 10편²⁰⁻²⁹의 연구 중에서 처방구성을 언급하지 않은 1편²⁰을 제외한 9편²¹⁻²⁹의 연구에서 활용된 처방의 구성 약재를 빈도별로 분석하였다. 그 결과 白朮, 白花蛇舌草가 6회, 茯苓, 女貞子, 黃芪가 5회, 當歸, 半枝蓮, 太子參이 4회, 甘草, 枸杞子, 丹參, 浙貝母, 陳皮, 何首烏(首烏, 制何首烏), 旱蓮草(旱墨蓮)가 3회 등장하였다 (Table 3).

또한 약제들을 효능별로 분류하여 빈도수를 분석하였다. 그 결과 누적 빈도의 관점에서는 清熱解毒藥이 총 25회, 補氣藥이 총 22회, 補陰藥이 총 18회 등장하였으며, 약제 종류별로 보았을 때는 清熱解毒藥이 총 14 종류로 가장 많이 등장하였으며, 補氣藥, 補陰藥, 活血祛瘀藥이 총 7 종류 사용되었다 (Table 4).

6. 평가 지표 및 결과

모든 연구에서 완전 관해율 (Complete remission)을 평가지표로 사용하였고, 1편의 연구²⁷를 제외한 나머지 9편^{20-26,28,29}의 연구에서는 부분 관해율 (Partial remission)을 평가지표로 포함하였다. 총 10편 연구 중 9편^{20-22,24-29}에서 치료군의 관해율이 대조군의 관해율 보다 높다고 보고하였으며, 그 중 2편^{25,27}의 연구에서는 p value가 0.05 이상인 경우로 통계적으로 유의하지 않았다. 나머지 1편²³은 대조군의 관해율이 치료군의 관해율 보다는 높았지만 이 역시 p value가 0.05 이상인 경우로 통계적으로 유의하지 않음을 나타냈다.

치료 전후 화학적 치료의 부작용 발생률을 평가지표로 활용한 논문은 6편^{21,23,25-28}이었다. 이 중 1편²³의 연구는 간 및 신장 부작용 발생률에 있어 치료군이 대조군보다 낮았으나 그 결과값이 통계적으로 유의하지 않았다 ($p > 0.05$). 또 다른 1편²⁷의 연구에서는 치료군의 소화기 장애 발생률이 치료군에서 대조군보다 더 높다고 보고하였으나 이 역시 통계적으로 유의하지 않았다 ($p > 0.05$). 나머지는 모두 대조군보다 치료군에서 부작용 발생률이 유의미하게 낮았다.

중의 증상 점수 (TCM syndrome scores)의 감소 정도를 평가지표로 사용한 연구는 2편^{23,28}이 있었다. 1편²⁸의 연구에서는 치료군의 점수가 대조군 보다 현저히 우수했고 ($p < 0.001$), 다른 1편²³ 역시 대조군에 비해 통계적으로 유의한 감소를 보였다 ($p < 0.05$).

이외에도 관해 기간, 생존 기간, 재발률, 생존율, 혈액 제제의 감염 및 적용, Cassette 점수 결과, 치료 후

백혈구의 최소값, 약물 내성 수준, 골수 미분화 세포 백분율, 3년 생존율, 화학요법 중 발생하는 빈혈 및 혈소판 감소증에 대한 적혈구와 혈소판 수혈의 평균량, 화학요법 동안 백혈구와 혈소판의 최소 평균값, 화학요법 동안 백혈구가 회복 시간 (일), 혈청 VEGF (vascular endothelial growth factor) 값, TNF (tumor necrosis factor) mRNA 값 등이 추가적인 평가지표로 활용되었다.

관해 기간, 생존 기간, 재발률, 생존율을 평가지표로 사용한 연구²⁹에서 관해 기간과 생존 기간은 치료군이 대조군보다 높았고, 재발률은 치료군과 대조군이 동일했으며, 사망률은 치료군이 대조군에 비해 낮았다. 위 평가지표에 대한 결과는 모두 통계적으로 유의미했다 ($p < 0.05$).

혈액 제제의 감염 및 적용을 평가지표로 사용한 연구²⁵에서는 치료 후 두 그룹 간에 감염률은 비슷했으나 치료군에서 평균 감염 시간이 대조군에 비해 단축되어 수혈에 필요한 적혈구 및 혈소판의 양이 감소했다 ($p < 0.05$).

백혈병 환자의 일반적 증상 개선을 나타내는 Cassette 점수 결과를 평가지표로 사용한 연구²⁵에서는 치료군이 대조군보다 유의미하게 높았다 ($p < 0.05$).

치료 후 백혈구의 최소값을 평가지표로 사용한 연구²⁵에서는 통계적으로 유의미한 차이가 없었다 ($p > 0.05$).

약물 내성 수준과 골수 미분화 세포 백분율을 평가지표로 사용한 연구²¹에서는 치료군이 대조군보다 통계적으로 유의미한 차이를 나타냈었다 ($p < 0.05$).

3년 생존율을 평가지표로 사용한 연구²⁷에서는 치료군의 93.3%와 대조군 92.3%와 비교하여 통계적으로 유의미한 차이가 나타나지 않았다 ($p > 0.05$).

화학요법 중 발생하는 빈혈 및 혈소판 감소증에 대해 수혈의 평균량을 평가지표로 사용한 연구²³에서는 치료군의 적혈구 수혈 평균량이 대조군의 적혈구 수혈 평균량보다 낮고 통계적으로 유의미한 차이를 보였다 ($p < 0.05$). 그러나 혈소판 수혈의 평균량에 있어 치료군과 대조군의 통계적인 차이가 없었다 ($p > 0.05$).

화학요법 동안 백혈구와 혈소판의 최소 평균값을 평가지표로 사용한 연구²³에서는 치료군과 대조군의 통계적인 차이가 없었다 ($p > 0.05$).

화학요법 동안 백혈구가 회복 시간(일)을 평가지표로 사용한 연구²³에서는 치료군이 대조군보다 낮았지만 통계적 차이는 없었다 ($p > 0.05$).

TNF mRNA 값을 평가지표로 사용한 연구²⁴에서는 치료군A와 치료군B는 대조군과 비교했을 때 유의미한

차이를 보였다 ($p < 0.05$). 그러나 치료군A와 치료군B 사이에서는 유의미한 차이를 확인할 수 없었다 ($p > 0.05$).

혈청 VEGF 값을 평가지표로 사용한 연구²⁴⁾에서 치료군A와 대조군은 치료 전후의 유의미한 차이가 없었고 ($p > 0.05$), 치료군B는 대조군과 비교하여 통계적으로 유의미하게 감소했다 ($p < 0.05$).

7. 안전성

선정된 연구 중 6편^{21,23,25-28)}의 연구에서 부작용에 대한 언급이 있었다. 보고된 부작용으로 출혈, 발열, 탈모, 소화관 장애, 골수억제, 패혈증, 간 손상, 심장손상, 신장 손상, 비정상 심전도가 있었다. 그러나 언급된 부작용은 모두 서양의학의 화학치료 부작용으로서 한의학적 치료를 병용한 치료군과의 부작용 발생률을 비교하기 위한 평가지표로 언급되었다. 기존 화학치료에 한의학적 치료를 병용하였을 때 새로이 발생하는 부작용에 대한 언급은 확인할 수 없었다.

IV. Discussion

백혈병은 조혈모세포에 암이 생겨 골수의 정상 조혈모세포가 억제되어 발생하는 질환이다. 또한 백혈병은 빈혈, 감염, 출혈과 여러 장기를 침범하는 증상을 동반한다. 백혈병은 특히 소아에게서 높은 빈도로 발생하고 있는데, 2017년 기준 소아 백혈병은 소아암 중 30%를 차지하는 것으로 나타난다. 소아에서 발생하는 백혈병 중 급성 백혈병이 77.4%를 차지하고 있다³⁾. 그러나 최근 강화된 항암 화학요법과 조혈모세포이식을 통하여 급성 백혈병의 치료 및 생존율이 향상되고 있다³⁰⁾.

급성 백혈병에는 ALL와 AML가 있으며 소아 ALL의 치료는 진단 시 약 10^{12} 개의 백혈병 세포를 10^9 개로 줄이고 골수 내에 있는 백혈병 세포를 5% 미만으로 되게 하는 관해유도요법, 백혈병 세포를 10^6 개로 줄이고 중추신경계 치료를 강화하는 공고요법, 백혈병 세포를 완전하게 없애는 장기간의 유지요법으로 이루어져 있다. 약제에 내성을 갖는 클론(clone)의 증식을 억제하기 위해서는 3개월 후 지연 강화요법을 추가하게 된다³¹⁾.

임상적으로 AML의 치료는 완전 관해를 유도한 후에 재발을 방지 위해 2-3회의 공고요법을 시행하고 미

세잔존백혈병을 극소화시킨 뒤에 동종 조혈모세포의 이식을 시행하는 것이 일반적이다. 소아 AML의 경우에는 급성전골수성백혈병 (acute promyelocytic leukemia)을 제외하고는 관해와 공고요법에서는 크게 차이가 없으며 전통적으로 관해요법은 싸이토신 아라비노사이드 (cytosine arabinoside)를 7일간, 안트라사이클린 제제 (anthracycline)를 3일간 병합하여 투여하는 '7+3' 요법이 주로 사용 된다³²⁾.

이러한 항암치료는 널리 알려진 많은 부작용을 동반하고 있다. 백혈병으로 인해 항암치료를 받는 소아 청소년 역시 신체적, 심리적, 사회적 부작용을 겪게 된다. 항암치료 과정 중 절반 이상이 메스꺼움과 구토를 경험하게 되고, 추가로 입맛의 변화나 몸의 가려움, 소리를 지르거나 때를 쓰는 등의 짜증, 기침, 불면, 기운 없음 등을 경험 한다³³⁾.

백혈병의 한약치료에 대한 국내 연구는 박 등이 건칠(乾漆) 추출물의 독성 실험과 급성 림프구성 백혈병환자의 임상증례군 보고¹⁹⁾, 김 등이 만성 림프구성 백혈병을 동반한 뇌경색 환자 1례에 대한 임상보고¹⁷⁾, 백 등이 만성 골수성 백혈병의 치험례¹⁸⁾ 등이 있지만, 이들은 모두 임상보고 및 치험례에 그쳤다는 한계가 있다.

반면 중의학계에서는 소아 백혈병의 한약치료에 대한 연구가 비교적 활발하게 진행됐으며, 이에 저자는 CAJ를 통해 2009년 1월 1일부터 2020년 4월 30일까지 출판된 급성백혈병의 한의학적 치료에 대한 논문을 찾아 백혈병에 처방된 한약의 치료 효과와 안전성을 분석하였다. 논문에 제시된 한의학적 치료법에는 크게 주사요법과 한약요법이 있는데, 한의사가 직접적으로 주사를 사용하지 못하는 우리나라 실정에 맞게 주사요법은 배제하고 그 중 한약을 대상으로 한 연구들만을 선정하였으며, 치료 효과를 객관적으로 분석할 수 있는 RCT 10편²⁰⁻²⁹⁾을 분석하여 본 논문을 작성하였다.

급성 백혈병의 한약치료를 주제로 한 10편의 논문 중 7편^{21-26,28)}에서는 처방명과 처방 구성을 제시하였고, 2편^{20,27)}에서는 처방명만 제시되었으며, 나머지 1편²⁹⁾에서는 처방 구성은 제시하였지만 처방명은 제시되지 않았다. 처방명과 처방 구성을 제시한 8편^{21-26,28)} 중 한 가지 처방만을 사용한 논문에 나온 처방명은 각각 Fuzheng Quxie Detoxification (扶正祛邪解毒)²⁸⁾, Yiqi Yangyin (益氣養陰)²¹⁾, Guyuan Shengxue Decoction (固元生血湯)²²⁾, Jiedu Qingjing Decoction (解毒清髓湯)²⁶⁾, Shenqi Qingre Granules (參芪清熱顆粒)²⁵⁾, Yiqi Yangxue

Jianpi Bushen Method (益氣養血健脾補腎)²³)이고, 다른 1편²⁴)에서는 Yiqi Yangyin Recipe (益氣養陰方), Scorpion detoxification soup (全蠍解毒湯) 총 2개의 처방이 사용되었다. 2편^{20,27})의 논문에서는 처방명은 제시되었으나 처방 구성은 밝히지 않았으며, 한 가지 처방만을 사용한 논문²⁷)에서 사용한 처방명은 compound Huangdai tablets (複方黃黛片)이고 Table 2, Table 3, Table 4에 제시된 처방 구성은 바이두(Baidu)에서 검색한 결과를 바탕으로 작성되었다. 다른 한 편²⁰)은 변증에 따라 처방을 다르게 사용하였다. 환자가 氣陰兩虛證일 경우 Modified Sancai Fengsui Dan and Liuwei Dihuang Pills (三才封髓丹合六味地黃丸加減), 氣血兩虛證일 경우 Modified Renshen Yangrong Decoction (人參養榮湯加減), 熱毒熾盛證일 경우 Modified Xijiao Dihuang Decoction (犀角地黃湯加味), 瘀毒內蘊證일 경우 Taohong Siwu Decoction and Biejia Decoction Pills (桃紅四物湯合龜甲煎丸加減)을 처방해 총 네 가지 종류의 처방을 사용했음을 알 수 있다. 이 네 가지 처방에 대해서는 처방 목적에 따라 처방 구성이 다양하므로 하나로 정하기는 어려움이 있어 처방명만 그대로 두었다. 또한 처방명은 제시하지 않고 처방 구성만을 제시한 논문 1편²⁹)에 대해서는 그 처방 구성의 내용을 table 2에 정리해 두었다. 10편²⁰⁻²⁹)의 논문에서 제시된 처방들 중 처방명이 동일한 Yiqi Yangyin (益氣養陰)이 2편^{21,24})의 논문에 사용되었으나 방제의 구성을 보면 서로 상이하므로 이름만 같을 뿐 각각 다른 처방임을 알 수 있다.

각 논문에서 활용된 처방의 구성 약제들을 빈도별로 분석한 결과 白朮, 白花蛇舌草가 총 6회 사용되어 최다빈도로 활용되었으며 이 약제들은 처방에서 주로 君藥으로 사용되었다. 뒤이어 茯苓, 女貞子, 黃芪가 5회, 當歸, 半枝蓮, 太子參이 4회로 이상의 약제들이 다 빈도로 사용되었다.

이상의 다빈도로 활용된 약제들의 효능을 보면 白朮은 補脾益氣, 燥濕利水, 白花蛇舌草는 清熱利濕, 解毒消癰을 한다. 茯苓은 利水滲濕, 健脾寧心, 女貞子는 滋補肝腎, 明目烏髮, 黃芪는 生으로는 益衛固表, 利水消腫, 托毒生肌하고, 炙한 것은 補中益氣하는 효능이 있다. 이어서 當歸는 補血和血, 調經止痛, 潤燥滑腸하고, 半枝蓮는 消腫解毒, 抗癌을 하며, 太子參은 補氣生津하는 효능이 있다³⁴). 박 등³⁵)의 ‘항암소재의 발굴을 위한 한방소재의 선별’을 보면 白朮, 黃芪, 茯苓, 當歸 등은 암에 효과가 있고, 김 등³⁶)의 연구에 따르면 白花蛇舌草 역시 암의 예방과 치료에 효과적으로 활용될

수 있다고 밝혔다.

대부분의 약제는 하나 이상의 효능을 가지고 있으나 약류별 분석은 약제의 주효능에 따라 분류했으며 약제의 주효능은 本草學 교과서를 기준으로 했다. 清熱解毒藥에 해당하는 약제는 白花蛇舌草, 山豆根, 大靑葉, 山慈姑, 蒲公英, 金銀花, 連翹, (白)蚤休, 半枝蓮, 黃藥子, 龍葵, 靑黛, 猫爪草, 排風藤 (白英) 12가지로 가장 많았고, 補氣藥에 해당하는 약제는 黃耆, 人蔘, 黨參, 白朮, 大棗, 甘草, 太子參, 活血祛瘀藥에 해당하는 약제는 桃仁, 虎杖, 莪朮, 紅花, 穿山甲, 川芎, 丹參 각각 7가지로 뒤를 이어 많은 종류의 약제가 사용되었다. 補陰藥에 해당하는 약제는 女貞子, 枸杞子, 沙參, 旱蓮草, 麥門冬, 天門冬, 黃精으로 6가지 종류, 補陽藥에는 補骨脂, 菟絲子, 巴戟天, 鎖陽, 仙靈脾 (淫羊藿)으로 5가지 종류, 補血藥은 當歸, 何首烏, 白芍, 熟地黃, 清熱涼血藥은 赤芍, 生地黃, 玄參, 紫草로 각각 4가지 종류의 약제가 해당된다. 利水退腫藥에는 茯苓과 薏苡仁, 解毒殺蟲藥에는 雄黃과 貫衆으로 각각 2가지 약제가 해당된다. 浙貝母는 清化熱痰藥, 陳皮는 理氣藥, 黃芩은 清熱燥濕藥, 瓜蒌根은 清熱瀉火藥, 柴胡는 發散風熱藥, 全蝎은 平肝熄風藥, 山茱萸는 澀精縮尿止帶藥, 薑半夏는 溫化寒痰藥에 해당된다.

효능별 약류의 누적 사용빈도 역시 약류별 해당 약제의 수와 순서가 비슷했다. 총 14가지의 약제가 사용된 清熱解毒藥은 누적 사용 빈도 25회로 가장 많았으며, 뒤이어 補氣藥이 22회, 補陰藥이 18회, 活血祛瘀藥과 補血藥이 10회로 이상의 효능을 가진 약류가 10회 이상 사용되었다. 뒤이어 補陽藥은 7회, 利水退腫藥은 6회, 清熱涼血藥이 총 5회 사용되었다. 그 밖의 다른 약류들은 누적 빈도는 1-3회로 널리 사용되지는 않았다.

누적 빈도가 10회 이상으로 많이 사용된 약류의 효능은 다음과 같다. 清熱解毒藥은 각종 熱毒證을 다스리는데, 清熱邪 혹은 清火邪 작용을 하므로 火毒이나 熱毒으로 인한 瘡瘍腫毒을 해소시킬 수 있다. 補氣藥은 인체의 생리기능과 체력을 현저하게 증강시키는 약물로, 주로 氣虛로 인한 병증에 이용되며, 補陰藥은 陰弱을 지양하여 陰虛證을 개선시켜주는 약물로 주로 滋陰, 增液, 潤燥의 작용을 가지고 있기 때문에 陰虛로 인한 津液虧損이 된 경우 사용하여 혈액을 제외한 진액을 보충한다. 活血祛瘀藥은 行血을 촉진하고 瘀滯를 消散시키는 작용을 하여 血行이 不暢하거나 血分에 瘀血이 停滯하여 된 여러 병증에 활용된다. 그 밖에

補血藥은 血虛한 증후를 개선 또는 제거하는 약물로 生血을 滋養하고 調血한다.

다빈도로 사용된 구성 약재들의 효능을 보면 주로 解毒과 補益이었다. 약류별 분석 결과 역시 清熱解毒藥, 補氣藥, 補陰藥, 活血祛瘀藥에 해당하는 약재 종류의 수가 많았으며 누적 사용 빈도도 높았다.

또한 한의학에서는 급성 백혈병을 陰虛火旺, 氣陰陽虛, 熱毒熾盛, 痰瘀內阻로 辨證하는데 陰虛火旺, 氣陰陽虛를 돌보기 위해 正氣를 補益하고 虛弱을 보충하는 補氣藥, 補陰藥, 補血藥, 補陽藥 등 補益藥을 사용하고, 熱毒熾盛과 痰瘀內阻를 돌보기 위해 清熱解毒藥과 活血祛瘀藥을 사용했음을 알 수 있다³⁵. 補益藥은 正氣가 虛弱한 경우 正氣를 보조하여 虛弱한 증상을 개선하고 건강이 빠르게 회복되도록 도우며, 清熱解毒藥이나 活血祛瘀藥과 함께 사용해 邪氣를 몰아내고 扶正祛邪를 도울 수 있다. 清熱解毒藥은 병리적인 熱을 식히고 毒을 풀어주는데, 중의학에서는 熱毒을 염증과 비슷하게 보고 이로 암이 발생한다고 생각하기도 했으며, Yulin Zhang³⁷ 등은 실제로 白花蛇舌草, 半枝蓮 등과 같은 清熱解毒藥이 항암효과를 가진다는 연구로 보았을 때 抗癌의 효능을 위해 清熱解毒藥을 썼음을 알 수 있다. 또한 瘀血을 풀어 암을 없애는 효과를 얻기 위해 活血祛瘀藥을 사용했음을 알 수 있다.

선정된 10편²⁰⁻²⁹의 연구는 치료 효과를 분석하기 위해 모두 관해율을 평가지표로 사용하였다. 선정된 연구들의 관해율을 분석해보면, 1편²³의 연구를 제외한 9편^{20-22,24-29}의 연구에서 치료군의 관해율이 대조군에 비해 높다고 보고하였다. 대조군의 관해율이 더 높다고 보고한 1편²³은 통계적으로 유의미하지 않았다 ($p>0.05$). 또한 치료군의 관해율이 더 높다고 보고한 9편^{20-22,24-29} 중 2편^{25,27}도 통계적으로 유의미하지 않았다 ($p>0.05$). 최종적으로 치료군의 관해율이 대조군 보다 높으며 통계적으로도 유의미한 연구는 총 7편^{20-22,24,26,29}으로 그 중 치료군에서 90% 이상의 관해율을 보이는 연구는 1편²⁸, 80% 이상의 관해율을 보이는 연구는 3편^{20,22,26}이 있었다.

그 밖에도 관해 기간, 생존 기간, 재발률, 생존율, 혈액 제제의 감염 및 적용, Cassette 점수 결과, 치료 후 백혈구의 최소값, 약물 내성 수준, 골수 미분화 세포 백분율, 3년 생존율, 화학요법 중 발생하는 빈혈 및 혈소판 감소증에 대한 적혈구와 혈소판 수혈의 평균량, 화학요법 동안 백혈구와 혈소판의 최소 평균값,

화학요법 동안 백혈구가 회복 시간 (일), 혈청 VEGF (vascular endothelial growth factor) 값, TNF (tumor necrosis factor) mRNA 값 등이 추가적인 평가기준으로 활용되었다. 2편^{23,28}의 논문에서 중의 증상 점수 (TCM syndrome scores)의 감소 정도를 공통된 평가지표로 사용하였고 모두 치료군이 대조군보다 유의하게 효과가 있었다. 그러나 모든 연구에서 사용된 관해율과 2편^{23,28}의 연구에서 사용된 중의 증상 점수 (TCM syndrome scores)의 감소 정도 이외의 평가지표들은 다른 연구와 공통되지 않아 효능을 비교하는 평가지표로 사용하기 어려웠다. 백혈병에 대한 임상연구에서 공통적으로 사용할 만한 객관적인 평가지표가 더 필요할 것으로 생각된다.

선정된 10편의 연구 중 6편^{21,23,25-28}이 부작용에 대해 언급하고 있다. 통계적으로 유의미하지 않은 2편^{25,27}의 연구를 제외한 나머지 연구에서는 모두 대조군보다 치료군에서 부작용 발생률이 유의미하게 감소하였다. 하지만 언급된 부작용은 모두 기존 서양의학적 화학요법의 부작용으로서 한의학적 치료로 인한 부작용은 확인할 수 없었다. 한약과 약물요법을 병용 투여하였을 때 한약이 화학요법의 부작용에 미치는 영향에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

백혈병의 한약치료에 대한 중의논문을 분석하여 임상 연구를 통해 소아 백혈병 임상 진료에 활용할 수 있는 근거를 마련하고자 진행된 연구임에도 최소 2세에서 최대 85세를 대상으로 한 논문 2편^{20,25}과 청소년을 포함한 논문 2편^{27,29}, 성인만을 대상으로 한 논문 6편^{21-24,26,28}만을 분석했다는 데에 본 연구의 한계가 있다.

2009년부터 2020년 4월까지 11개년의 논문을 검색한 결과 2015, 2016년에는 한약 연구가 비교적 활발하게 진행되고 있는 중의학계에서도 급성 백혈병의 한약 치료에 대한 RCT 논문을 찾을 수 없었다. 소아의 경우 취약 집단으로 임상시험 연구의 피험자가 될 경우 지켜야 할 가이드라인이 더 세밀하게 따로 있을 정도로 일반 성인을 대상으로 한 연구와는 달리 그 진행 과정이 복잡하다³⁸. 이와 같은 이유로 소아만을 대상으로 한 연구는 일반 성인을 대상으로 하는 연구에 비해 조금 더 어렵고 진행이 엄격하여 특히나 백혈병과 같은 중증질환 연구가 활발하지 않은 것이 실정이다.

그럼에도 백혈병은 소아암 중 국제적으로는 1/3 이상, 국내적으로는 남아 연령별로 0~4세 75.9%, 5~9세 43.0%, 10~14세 46.5%, 여아 연령별로 0~4세 66.1%,

5~9세 53.6%, 10~14세 26.0%로 가장 큰 비중을 차지하고 있는 혈액종양이다. 환자들이 경험하는 질환의 경중을 비교하는 것은 어려우나 그럼에도 아직 성장 중인 소아청소년 암환자의 경우 삶의 질 변화가 발달 장애를 일으키기도 하며 치료 이후 성인이 된 이후에도 지속적으로 영향을 줄 수 있다^{39,40}. 그렇기에 소아를 대상으로 한 소아암 연구는 반드시 필요하다. 또한 항암 치료로 인해 소아청소년시기에 부작용을 얻게 되면 성인보다 더 오랜 기간 부작용을 겪게 된다. 이에 대해서는 이번 논문 고찰을 통해 백혈병에 있어 서양 의학적 단독치료 보다 한의학적 치료를 병행하였을 때 관해율과 여러 부작용 및 후유장애에 대한 유의한 효과가 확인된 만큼 소아 백혈병에 대한 한의학적 연구가 앞으로 활발히 진행되어 하루 속히 실제 임상 현장에서 활용할 수 있는 근거가 만들어지길 바란다.

V. Conclusion

중국의 전자 데이터베이스 검색 사이트인 중국 학술정보원 CNKI의 CAJ에서 2009년 1월부터 2020년 4월까지 급성 백혈병 한약 치료에 관한 무작위 대조군 임상 연구 10편을 분석한 결론은 다음과 같다.

1. 한약치료는 주로 탕약의 형태로 진행되었으며, 정제 형태의 tablet도 활용되었다. 10편²⁰⁻²⁹의 임상 연구 논문 중 처방 구성이 제시된 논문은 8편^{21-26,28,29}이고, 2편^{20,27}은 처방 구성을 밝히지 않았다. 구성 약재를 빈도별로 분석한 결과 白朮, 白花蛇舌草가 가장 많았고 이어서 茯苓, 女貞子, 黃芪가 사용되었다. 약류별 분석 결과 清熱解毒藥에 해당하는 약제의 종류가 가장 많았고 이어서 補氣藥, 補陰藥, 活血祛瘀藥에 해당하는 약제들이 많이 사용되었다.

2. 선정된 모든 연구는 관해율을 평가지표로 사용하였다. 관해율을 분석해보면 1편²³을 제외한 모두 연구에서 치료군의 관해율이 대조군보다 높았다. 하지만 2편의 연구^{25,27}는 p value가 0.05 이상인 경우로써 통계적으로 유효하지 않았다. 대조군의 관해율이 높다고 보고한 연구²³도 p value가 0.05 이상인 경우로써 통계적으로 유효하지 않았다. 이외에도 2편^{23,28}의 연구에서 TCM Syndrome scores의 감소 정도 사용하였고 모두 치

료군이 대조군보다 유의하게 효과가 있었다. 그 밖의 다른 평가지표는 다른 연구와 공통되지 않아 효능을 비교하는 평가지표로 활용하기 어려웠다. 이를 통해 급성 백혈병에 있어 화학요법 단독 치료보다 한약치료를 병용하는 것이 환자의 증상을 개선시킬 수 있음을 확인하였다.

3. 선정된 10편의 연구 중 부작용 발생률을 비교한 연구는 6편^{21,23,25-28}이었고 모든 연구에서 치료군이 대조군보다 우수하였다. 언급된 부작용은 기존 화학요법의 부작용으로서 한약 치료를 병용했을 때의 부작용 발생률을 비교하기 위한 것으로 한약 단독치료로 인한 부작용은 확인할 수 없었다. 소아는 성인보다 약물에 대한 부작용이 쉽게 발생할 수 있으므로 소아 백혈병에 있어 한약이 화학요법의 부작용에 미치는 영향에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

4. 치료 방법의 경우 기존 화학요법을 대조군으로 하고 한약 치료를 병행한 것을 치료군으로 삼았다. 치료 기간은 가장 짧게는 13일에서 가장 길게는 3년 이상 이루어졌고, 연령분포는 최소 2세에서 최대 85세로 이루어졌다. 10편의 연구를 분석한 결과, 화학요법을 단독으로 시행하는 것보다 한약 치료를 병행하는 것이 소아를 포함한 급성 백혈병 치료에 있어 증상 완화에 더 효과적이었다.

VI. Acknowledgement

본 연구는 2020년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어 졌음.

VII. References

1. Linet MS, Ries LA, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(12):1051-8.
2. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004;350(15):1535-48.
3. Korea Central Cancer Registry, National Cancer Center.

- Annual report of cancer statistics in Korea in 2017. Ministry of Health and Welfare; 2019.
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Atlanta: American Cancer Society; 2020. Report No.: 500820-Rev 6/20.
 5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.
 6. National Program of Cancer Registries and Surveillance, Epidemiology, and End Results SEER*Stat Database: NPCR and SEER Incidence - U.S. Cancer Statistics 2001 - 2017 Public Use Research Database, 2019 submission (2001 - 2017), United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute. Released June 2020. Available at www.cdc.gov/cancer/uscs/public-use.
 7. Sherman R, Firth R, De P, Green D, Hofferkamp J, Johnson C, Kohler B, Charlton M, Hofer B, Hsieh M, Nash S, Qiao B (eds). Cancer In North America, 2012-2016. Volume Three: Registry-specific Cancer Mortality in the United States and Canada. Springfield, IL: North American Association of Central Cancer Registries, Inc. May 2019.
 8. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 1998;339(9):605-15.
 9. Youngblood M, Williams PD, Eyles H, Waring J, Runyon S. A comparison of two methods of assessing cancer therapy-related symptoms. *Cancer Nurs.* 1994; 17(1):37-44.
 10. Meyerowitz BE, Watkins IK, Sparks FC. Quality of life for breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Am J Nurs.*1983;83(2):232-5.
 11. Blesch KS, Paice JA, Wickham R, Harte N, Schnoor DK, Purl S, Rehwalt M, Kopp PL, Manson S, Coveny SB, et al. Correlates of fatigue in people with breast or lung cancer. *Oncol Nurs Forum.* 1991;18(1):81-7.
 12. Martin M. Myths and realities of antiemetic treatment. *Br J Cancer Suppl.* 1992;19:S46-50.
 13. Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH. Late effects in long-term survivors after treatment for childhood acute leukemia. *Clin Pediatr (Phila).* 2009;48(6):601-8.
 14. Löf CM, Winiarski J, Giesecke A, Ljungman P, Forinder U. Health-related quality of life in adult survivors after paediatric allo-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43(6):461-8.
 15. Clarke SA, Skinner R, Guest J, Darbyshire P, Cooper J, Vora A, Urquhart T, Jenney M, Powell J, Eiser C. Clinical outcomes and health-related quality of life (HRQOL) following haemopoietic stem cell transplantation (HSCT) for paediatric leukaemia. *Child Care Health Dev.* 2011;37(4):571-80.
 16. Jeong AR, Lee JY, Chang GT, Lee SH, Lee JH, Baek JH, Lee HL, Koo EJ, Kim JH, Min SY, Kim BNR, Yu SA, Kweon JH, Kim KB, Cheon JH, Jung HS, Sung HK, Jeong MJ, Park EJ. Hanbangsoacheongsongyeonuihak(3rd ed). Seoul; Eui Sung Dang Publishing Co. 2020:843-49.
 17. Kim TY, Cha JH, Shin WJ, Park YJ, Shin SM, Kim GT, Go H. A case of Cerebral infarction with Chronic lymphocytic leukemia. *J Int Korean Med.* 2010;278-84.
 18. Baek TH, Ryu KW. One Case of Chronic Myelogenous Leukemia Treatment -By Gamisiryungtang hab bopae-wontang and Gamibopae-wontang. *J Korean Med.* 1989; 10(2):86-9.
 19. Park JW, Kim KS, Jung HS, Choi WC, Yoon SW. The Study on the Safety and Case Series of the Acute Lymphocytic Leukemia using Rhus Verniciflua Stokes Extract (Nexia). *J of Kor Oriental Oncology.* 2006;11(1): 1-21.
 20. Hu Min, Li Ling. Application effect of TCM syndrome differentiation and treatment of acute leukemia. *Inner Mongolia Traditional Chinese Medicine.* 2017;36(20):154.
 21. Shen Xiangli, Zhang Huiqi, Lin Xia, Huang Jing. Clinical Study on Reversal of Multidrug Resistance of Refractory Acute Leukemia by Integrative Chinese and Western Medicine. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine.* 2017;35(11):2966-8.
 22. Liang Qiaoli. Treatment of 29 cases of acute promyelocytic leukemia with integrated traditional Chinese and Western medicine. *Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine.* 2017;2(08):599.

23. DING Xiao-qing, WANG Ya-jun, SUN Hai-yan, GUO Ming, LANG Hai-yan, ZHANG Yan-ming, LIU Jun-xia, SU Wei. Analysis of Healing Effect of TCM Together with Western Medicine to Treat Acute Myeloid Leukemia in Remission Induction. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2011;38(02):317-9.
24. Shi Zhixin, Yang Wenhua, Gao Hong, Liu Baoshan, Xiangdong, Franny Yao, Zhang Lei, Wangxing Li. Clinical Observation on Treatment of Refractory Leukemia with Combination of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine. *New Chinese medicine*. 2011;43(01):95-6.
25. Yang Shulian, Yan Haixia, Du Wei, Wang Maosheng, Wang Huipeng, Hou Wei, Qiao Zijian, Wang Jiliang, Zhang Guangzhen. Shenqi Qingre Granule Combined with Compound Danshen Injection and Shengmai Injection Treat Acute Leukemia(AL). *Journal of Zhejiang Chinese Medical University*. 2012;36(10):1079-81.
26. Zheng Dabin, Luo Dongmei. Clinical Value Analysis of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in Treating Acute Leukemia. *China Medical Guide*. 2013;11(30):516-7.
27. Chenjiang Ming, Cai Ning, Chen Jinling. Clinical Observation on Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia with Combination of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine. *Practical Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2014;30(06):524-5.
28. Lu Wei, Liu Mingzhu, Zhang Xueying. Efficacy of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in Treating Senile Acute Myeloid Leukemia. *Chinese Journal of Gerontology*. 2018;38(17):4150-1.
29. Wang Wenjie. Effectiveness of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in Treating Acute Myeloid Leukemia. *Psychological Monthly*. 2019;14(20):162-3.
30. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, Reaman GH, Carroll WL. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1663-9.
31. Woodhouse JR, Ferry DR. The genetic basis of resistance to cancer chemotherapy. *Ann Med*. 1995;27(2):157-67.
32. Golub TR, Arceci RJ. Acute myelogenous leukemia. In : Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 4th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. 2002;545-89.
33. Yoon HS, Kim KS, Choi SH, Choi SE, Kim KA, Kim KE. Physical, Psychological and Social Symptoms, Activity and Education of Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia Receiving Maintenance Chemotherapy. *Asian Oncol Nurs*. 2016;16(4):169-75.
34. National Oriental Medicine College Collaborative Textbook Compilation Committee. *Herbology*. Seoul: Young Lim Publishing Co. 2017:186, 205, 208, 216, 231, 233, 236, 238, 242, 243, 246, 248, 256, 261, 266, 273, 345, 349, 389, 425, 447, 452, 458, 459, 462, 463, 467, 485, 501, 546, 573, 576, 577, 579, 584, 586, 595, 600, 607, 618, 622, 630, 633, 635, 636, 642, 645, 647, 652, 655, 658, 659, 688, 707, 725p.
35. Park KH, Kim SY, Chae HJ. Selection of Oriental Medicinal Plants for Screening of Anticancer Agents. *KSBB Journal*. 2007;22(3):139-45.
36. Kim Sung-Hoon, Song Gyu-Yong, Ryu Shi-Yong. Antitumor and antimetastatic activities of ursolic acid and asperu loside. *J Physiol & Pathol Korean Med*. 1999;13(1):65-75.
37. Zhang Y, Liang Y, He C. Anticancer activities and mechanisms of heat-clearing and detoxicating traditional Chinese herbal medicine. *Chin Med*. 2017;12:20.
38. Lee Sun-Hee. Guidelines for clinical trials in children. National Institute of Food and Drug Safety Evaluation; 2018.
39. Baggott CR, Dodd M, Kennedy C, Marina N, Matthay KK, Cooper B, Miaskowski C. An evaluation of the factors that affect the health-related quality of life of children following myelosuppressive chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2011;19(3):353-61.
40. Cantrell MA. Health-Related Quality of Life in Childhood Cancer: State of the Science. *Oncol Nurs Forum* 2007;34(1):103-11.