

급성백혈병 환자를 대상으로 구강함수제별 구내염 및 구강안위감에 대한 무작위대조시험연구

송지은¹ · 소향숙² · 주 덕³ · 김은정⁴

¹화순전남대학교병원 혈액내과 전문간호사, ²전남대학교 간호대학 교수, ³화순전남대학교병원 수간호사, ⁴화순전남대학교병원 간호사

Randomized Controlled Trial for Preventing Stomatitis and Discomfort among Acute Leukemic Patients

Song, Chi Eun¹ · So, Hyang Sook² · Ju, Deok³ · Kim, Eun Jeong⁴

¹Nurse, Chonnam National University Hwasun Hospital, Hwasun; ²Professor, College of Nursing, Chonnam National University, Gwangju; ³Head Nurse, Chonnam National University Hwasun Hospital, Hwasun; ⁴Nurse, Chonnam National University Hwasun Hospital, Hwasun, Korea

Purpose: This study compared the effect of two oral care agents on preventing stomatitis and discomfort for acute leukemic patients. **Methods:** A total of forty patients was enrolled and randomly assigned to sodium bicarbonate or chlorhexidine group. WHO oral toxicity scale was used for measuring stomatitis and Beck's subjective oral discomfort scale for evaluating oral comfort. Data was collected from August 2009 to February 2010. The data was analyzed using Chi-square test, Fisher's exact test, and Mann-Whitney test. **Results:** Data analyzed was thirty five one. The incidence of stomatitis was 47.4%, 68.8% in sodium bicarbonate and chlohexidine group respectively. The onset of stomatitis was about the 10th and 9th day after chemotherapy initiation, and the duration was 8.0 and 8.67 day respectively. The severity of stomatitis was highest on the 21st day after chemotherapy initiation. There were no statistical differences in the status of stomatitis and the levels of oral comfort during treatment periods. **Conclusion:** Nurses should routinely assess oral cavity and encourage patients to do oral care actively from second to third week after chemotherapy initiation. Also sodium bicarbonate agent can be recommended to for preventing stomatitis.

Key Words: Randomized Controlled Trial, Stomatitis

서 론

1. 연구의 필요성

항암화학요법은 백혈병 환자의 구강점막 장애와 구강기능 장애를 유발하여 환자들은 구강의 통증, 영양불균형, 국소 및 전신 감염을 경험하게 된다. 이로 인해 입원기간이 연장되고, 의료비 지출이 증가하며 나아가 환자의 삶의 질도 저하된다. 더욱이 3-4단계의 심각한 구내염이 발생한 경우에는 암 치료기간 연장 및 항암제 용량 감량 등으로 치료결과에 영향을 미치게 된다.^{1,2)}

최근에 구내염의 병태생리 기전이 새롭게 밝혀짐으로써 구내염의 발생 과정을 억제하거나 구강점막의 회복을 촉진시키는 여러 치료법이 개발되고 있으나,⁴⁾ 구내염은 여전히 암 환자의 치료결과 및 생명을 위협하는 부작용으로 인식되고 있다.⁵⁾ 특히 급성 백혈병의 경우에는 항암화학요법으로 인해 7일 이상 장기간 호중구감소증이 지속되어,⁶⁾ 구내염을 비롯한 전신감염의 위험성이 매우 높다. 그러므로 항암화학요법을 받는 급성 백혈병 환자들의 구내염 발생 예방을 위한 노력은 지속적으로 이루어져야 할 필요가 있다.

구내염 예방 및 합병증 관리를 위한 근거 중심 가이드라인으로 Cochrane Collaboration,⁷⁾ Multinational Association of Supportive Care in Cancer와 the International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO) 가이드라인,⁸⁾ 미국 펜실베이니아 건강체계 간호연구위원회가 만든 가이드라인⁹⁾ 및 미국중앙간호협회가 출간한 Putting Evidence Into Practice (PEP)¹⁰⁾ 등이 있다. 이러한 가이드라인은 기본 구강간호, 구강 사정 및 구강관리 교육을 강조하고 몇 가지 효과가 있는 구

주요어: 무작위대조시험연구, 구내염

Address reprint requests to: So, Hyang Sook

College of Nursing, Chonnam National University, 5 Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 501-746, Korea
Tel: 82-62-220-4352 Fax: 82-62-227-4009
E-mail: hssso@chonnam.ac.kr

투 고 일: 2010년 11월 17일 심사완료일: 2010년 11월 19일
심사완료일: 2011년 1월 12일

강함수제 및 치료제 사용을 제안하고 있다. 그러나 특정 질환에 대한 구강 가이드라인이나 무엇으로 어떻게 어느 정도 구강관리를 할 것인지에 대한 구체적인 표준은 아직 마련되지 않은 실정이다.

구내염 예방과 치료를 위해 구강함수제를 이용하는 이유는 구강을 부드럽게 유지하고, 구강 내 이물질을 제거하기 위함이다. 주로 사용하는 구강함수제로는 0.9% 생리식염수, 중조, 중조 생리식염수 혼합제 등이 있으며, 점막보호제로 sucralfate 현탁액, prostaglandin E₂, amifostine 등이 있고, 항균제로는 클로르헥시딘과 과산화수소수 및 포비돈 등이 있으나,¹¹⁾ 이러한 다양한 구강함수제와 적용방법의 상이점들은 표준화된 구강간호를 수행하는 데 장애가 되고 있다. 더구나 종양간호 실무에서 이들 다양한 구강간호 프로토콜의 효과를 입증할 만한 근거 연구결과도 충분하지 않은 실정이다.¹²⁾

현재 본 연구자가 근무하는 병동은 혈액암 병동으로 구강함수제로 생리식염수와 클로르헥시딘 용액을 사용하고 있다. 그러나 미국 종양간호학회 그룹에서 발표한 자료에 따르면 클로르헥시딘 용액의 구내염에 대한 효과성이 bland rinses보다 높다는 증거가 확실하지 않고, 구강 불편감, 입맛의 변화, 치아 착색 등 부작용이 발생하여 암환자의 구내염 예방을 위해 클로르헥시딘 용액은 권장하지 않은 함수제로 제시되어,¹⁰⁾ 구강프로토콜 변경이 필요하고 새로운 구강함수제의 선택이 불가피하게 되었다.

Kim 등¹³⁾이 급성백혈병 환자 20명을 대상으로 구내염 예방을 위해 중조생리식염수 함수와 클로르헥시딘 함수 효과를 비교한 비동등성 전후시차 유사실험연구 결과에서, 치료경과시점에 따라 두 구강함수액별 구내염 및 주관적 구강안위감 정도에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다($p > .05$).

그리하여 본 연구자는 무작위시험 연구설계 하에 중조생리식염수 구강함수제와 기존에 사용해온 클로르헥시딘 함수제의 구내염과 구강안위감에 미치는 효과를 검증하여, 백혈병 환자의 구강 프로토콜을 만들기 위한 근거 중심 자료를 제안하고자 본 연구를 시도하였다.

2. 연구 목적

본 연구는 급성 백혈병 환자를 대상으로 구강함수제 종류별로 구내염 및 구강안위감에 미치는 효과를 비교하기 위한 무작위 임상 시험연구이며, 구체적인 목적은 다음과 같다.

첫째, 대상자의 일반적 그리고 임상적 특성을 파악하고 두 군 간의 동질성을 검증한다.

둘째, 중조생리식염수군과 클로르헥시딘군의 치료경과시점별 구내염 정도를 비교한다.

셋째, 중조생리식염수군과 클로르헥시딘군의 치료경과시점별 구강안위감 정도를 비교한다.

3. 용어 정의

1) 구내염

구내염이란 항암화학요법 후 구강 점막의 궤양을 일으키는 흔한 독작용의 결과로, 본 연구에서 구내염 정도는 World Health Organization (WHO) 구강독성척도¹⁴⁾로 측정한다.

2) 구강 안위감

환자가 주관적으로 느끼는 구강의 안위감을 말하며 Beck¹⁵⁾이 개발한 도구를 Park¹⁶⁾이 수정 보완한 도구로 측정하였다. 4점 척도로 이루어져 있으며 점수가 높을수록 구강 안위감이 높음을 의미한다. 급성백혈병 치료 시 항암요법이 주로 5-7일간 이루어지고, 항암요법이 끝난 후 제7-10일경 백혈구 수치가 최저치에 도달하고 이후 제14일경부터 회복하는 추세를 보이므로,¹³⁾ 항암화학요법 전, 항암요법 시작부터 제7일째, 제14일째, 제21일째에 치료경과시점을 정하여 구강안위감을 측정하였다.

3) 중조생리식염수 함수

클렌조(평균생리식염수, 1L)에 중탄산나트륨 20g을 섞은 용액으로 매 식후, 그리고 취침 전 양치질 후 30초 이상 여러 번 헹군 후 뱉어내는 것을 의미한다.¹³⁾

4) 클로르헥시딘 함수

0.1% 클로르헥시딘 클루코네이트(상품명: 클로르헥시딘 250 mL)로, 매 식후 그리고 취침 전 양치질 후 클렌조로 헹군 후 바로 클로르헥시딘으로 30초 이상 여러 번 헹군 후 뱉어내는 것을 의미한다.

연구 방법

1. 연구 설계

본 연구는 항암화학요법을 받는 급성 백혈병 환자를 대상으로 두 유형의 구강함수제 사용에 따른 구내염 및 구강안위감 정도에 미치는 효과를 비교하기 위하여 이중 맹검법을 적용한 무작위 임상 시험연구설계를 사용하였다.

2. 연구 대상

대상자는 전남 H군에 위치한 C대학교병원에 급성 백혈병을 치료하기 위해 입원한 환자 중 본 연구자의 연구전반에 관한 설명을 직접 서면을 통하여 들은 후에 본 연구에 참여하기로 동의한 환자이다. 2008년 8월부터 2009년 2월까지 항암화학요법을 받았던 환자 40명이 본 연구대상자로 선정되었으며, 중조생리식염수군을 실험군으로, 클로르헥시딘군을 대조군으로 하여 두 군에 각각 20명씩

통계프로그램을 이용하여 무작위 할당하였다. 그러나 연구가 진행되는 동안 3명은 건강 악화로 탈락되었으며, 2명은 자료 수집 불충분으로 탈락되어 실험군 19명, 대조군 16명으로 총 35명의 자료가 최종 분석에 활용되었다. 효과크기 0.5, 유의수준 0.05로 설정하였을 때 본 연구의 검정력은 0.76이었다.

연구대상 선정기준은 다음과 같다.

- 1) 급성 백혈병을 진단 받은 18세 이상의 성인 환자
- 2) 급성백혈병 치료를 위해 관해유도요법이나 공고요법을 목적으로 항암화학요법을 받은 자
- 3) ECOG에 의거하여 활동상태 2점 이하 환자(자가 간호를 수행할 수 있는 환자)

3. 연구 도구

1) 구내염 측정도구

구내염 정도는 WHO 구강독성척도¹⁴⁾를 사용하였다. WHO 구강독성척도는 구강사정 시 흔히 사용되는 도구로 측정 소요시간은 5분 이내이다. Grade 0는 '구강 내 아무 이상이 없고, 기능이 정상인 상태'이며, Grade 1은 '통증을 동반한 홍반이 있으나 궤양은 없고, 기능은 정상인 상태'이다. Grade 2는 '궤양이 있으나 고형식을 섭취할 수 있는 상태'이고, Grade 3은 '통증과 함께 궤양이 있으며, 고형식을 섭취하지 못하고 유동식을 섭취하는 상태'이며, Grade 4는 '궤양이 존재하며, 구강섭취가 불가능한 상태'이다. 구내염 사정은 병동 책임간호사와 수간호사가 항암화학요법을 시작하기 전부터 퇴원 시까지 매일 오전에 1회 실시하였다. 구내염 발생과정 중 궤양형성은 호중구 감소증 환자에서 패혈증을 유발시킬 수 있는 위험요인으로⁴⁾ 임상적으로 중요한 증상이므로 구내염 정도 분석 시 궤양 유무에 따라 Grade 2 미만과 Grade 2 이상으로 구분하여 분석하였다.

2) 구강안위감 측정도구

Beck¹⁵⁾이 입술, 잇몸, 타액, 입맛, 식사 시 불편감에 대해 환자가 주관적으로 인지한 구강안위감 정도를 측정하기 위해 개발한 도구를 Park¹⁶⁾이 혀에 대한 항목을 추가하여 수정 보완한 도구로 4점 척도이며 가능한 점수 범위는 6점에서 24점으로 점수가 높을수록 주관적 구강안위감이 높음을 의미한다. Park¹⁶⁾연구에서 이 도구의 Cronbach α 계수는 .74였으며, 본 연구에서는 .734였다.

4. 자료 수집

본 연구는 전남 H군 C대학교병원 IRB에서 2009년 8월 승인을 받은 후에 실시하였다(IRB 승인번호 2000-61). 자료 수집 기간은 2009년 8월부터 2010년 2월로 구체적인 자료 수집 방법은 다음과 같다.

- 1) 대상자가 입원을 하면 연구자는 연구대상자 선정기준에 의거

하여 선별한 후에 직접 동의서를 받았다.

- 2) 동의서 획득 후 연구자는 Statdirect 통계프로그램을 통해 무작위 배정 받은 순서로 대상자를 실험군(중조생리식염수군)과 대조군(클로르헥시딘군)에 무선 할당하였다.

3) 각 군에 적용하는 함수용액은 본 연구자가 직접 대상자에게 제공하였다. 실험군인 중조생리식염수군에게는 조제한 중조생리식염수와 칫솔 소독용 클로르헥시딘 용액을 제공하였고, 대조군인 클로르헥시딘군에게는 클로르헥시딘 함수제와 함수용 생리식염수용액을 제공하여 육안적으로 두 군 간에 구별되지 않도록 용기의 모양과 색, 제공된 용액 수를 일치시켰다. 그리고 대상자를 간호하는 담당간호사에게도 대상자가 속한 집단을 인식하지 못하도록 하여 이중 맹검법을 적용하였다. 만약 소독액 교환이 필요한 경우에는 대상자가 담당간호사에게 요구하면 담당간호사는 곧바로 본 연구자에게 보고하여 본 연구자가 직접 대상자를 확인하고 해당 함수액을 제공하였고, 본 연구자 외에 다른 사람이 함수액 제공을 하지 않도록 철저히 관리하였다.

4) 구내염 사정은 병동 책임간호사가 항암화학요법을 시작하기 전부터 퇴원 시까지 매일 오전에 1회 실시하였다. 병동 책임간호사가 비번인 날은 수간호사가 측정하였다. 우선 평가자 간 신뢰도를 확보하기 위해서 두 평가자의 구내염 사정 오차를 줄이고자 WHO 구강독성척도의 측정방법에 대해 본 연구자가 교육한 후에 4일 동안 지명된 4명의 환자를 동시에 측정하여 평가자 간 일치도를 산출한 결과 Cohen의 kappa계수는 0.625였다. 사정 비뚤림(bias)을 방지하기 위하여 책임간호사 및 수간호사에게도 맹검법을 적용하였다.

5) 대상자의 주관적 구강안위감 측정은 항암화학요법 전, 항암화학요법 후 7일, 14일, 21일째에 자가 보고식으로 이루어졌다.

6) 대상자가 퇴원하기 전에 연구자는 의무기록과 대상자 면담을 통하여 대상자의 일반적 및 임상적 특성에 대한 자료를 확보하였다.

5. 분석 방법

연구자료는 SPSS 12.0 프로그램을 이용하여 분석하였으며, 대상자의 수가 적고 정규성이 이루어지지 않아 비모수적 통계방법을 적용하였으며, 유의수준은 5%로 채택하였다.

1) 대상자들의 일반적 및 임상적 특성. 두 군 간의 동질성을 파악하기 위하여 빈도수, 백분율 및 chi-square test, Fisher's exact test를 이용하였다.

2) 중조생리식염수군과 클로르헥시딘군의 각 치료경과시점에 따른 구내염 정도가 차이 나는지를 파악하기 위하여 빈도수, 백분율 및 Fisher's exact test를 이용하였다.

3) 중조생리식염수군과 헥사메딘군의 각 치료경과시점에 따른 구강안위감 정도가 차이 나는지를 파악하기 위하여 Mann-Whit-

ney test를 이용하였다.

6. 연구의 제한점

본 연구는 일개 대학병원의 1개 병동에 입원한 환자를 대상으로 이루어진 연구이며, 대상자의 치료유형에 따른 항암 regimen이 다르므로 연구결과를 일반화하는 데 제한이 있다.

연구 결과

1. 대상자의 일반적 및 임상적 특성

중조생리식염수군과 클로르헥시딘군의 일반적 및 임상적 특성의 분포는 유의한 차이가 없었다(Table 1).

두 집단의 성별은 남자 20명(57.1%)과 여자 15명(42.9%)으로 중조생리식염수군과 클로르헥시딘군에 고르게 분포되었으며, 연령별로는 두 군 모두 40대가 각각 31.6%, 37.5%, 그리고 60대가 각각 42.1%와 25.0%로 다른 연령군에 비해 높은 분포를 보였다. 응답자의 약 85.7%

가 비흡연가이며, 칫솔질 또는 구강함수를 1일 3회 이상 한 경우 모두에서 약 88.6%였다. 항암치료나 방사선 치료를 받은 과거력이 있는 경우는 중조생리식염수군의 경우 약 63.1%, 클로르헥시딘군의 경우 약 56.3%이었다.

급성 골수구성 백혈병 진단을 받은 자는 총 35명 중 28명(80.0%)이었고, 관해유도요법을 받은 자는 두 군 평균 57.1%를 차지하였다. 항암치료 Regimen을 살펴보면, 급성 림프구성 백혈병 환자의 경우 모두 VPDL 치료법을 사용하였고, 급성 골수구성 백혈병의 경우에는 초기 관해 유도요법으로 Idarubicine+Cytarabine 치료법이 가장 많이 사용되어 중조생리식염수군이 약 31.6%, 클로르헥시딘군이 약 37.5%에서 사용하였다. 그리고 과거 구내염이 발생한 경험이 있는 자는 중조생리식염수군에서 3명(15.8%), 클로르헥시딘군에서 5명(31.3%)이었다.

이상에서 일반적 특성과 임상적 특성이 두 함수제 사용집단별로 분포도에 유의한 차이가 없어서 동일한 집단으로 확인되었다.

Table 1. Homogeneity test for general and clinical characteristics of subjects

Variables	Class	Sodium bicarbonate group (n=19)	Chlorhexidine group (n=16)	Total	χ^2 /Fisher test	p-value
		No (%)	No (%)	No (%)		
Gender	Male	12 (63.2)	8 (50.0)	20 (57.1)	0.614	.506
	Female	7 (36.8)	8 (50.0)	15 (42.9)		
Age (yr)	20-29	1 (5.3)	1 (6.3)	2 (5.7)	-	.719
	30-39	2 (10.5)	1 (6.3)	3 (8.6)		
	40-49	6 (31.6)	6 (37.5)	12 (34.3)		
	50-59	2 (10.5)	4 (25.0)	6 (17.1)		
	60-69	8 (42.1)	4 (25.0)	12 (34.3)		
Smoking	Yes	3 (15.8)	2 (12.5)	5 (14.3)	0.077	1.000
	No	16 (84.2)	14 (87.5)	30 (85.7)		
Toothbrush (No/day)	≤ 2	3 (15.8)	1 (6.3)	4 (11.4)	0.892	.640
	3	12 (63.1)	12 (75.0)	24 (68.6)		
	≥ 4	4 (21.1)	3 (18.7)	7 (20.0)		
Gargling (No/day)	≤ 2	3 (15.8)	1 (6.3)	4 (11.4)	1.060	.589
	3	13 (68.4)	11 (68.8)	24 (68.6)		
	≥ 4	3 (15.8)	4 (25.0)	7 (20.0)		
Past history of cancer treatment	Yes	12 (63.1)	9 (56.3)	21 (60.0)	0.173	.739
	No	7 (36.9)	7 (43.8)	14 (40.0)		
Diagnosis	AML	16 (84.2)	12 (75.0)	28 (80.0)	0.461	.677
	ALL	3 (15.8)	4 (25.0)	7 (20.0)		
Type of treatment	Induction	11 (57.9)	9 (56.3)	20 (57.1)	0.010	1.000
	Consolidation	8 (42.1)	7 (43.7)	15 (42.9)		
Treatment regimen	Idarubicin+ara-c	6 (31.6)	6 (37.5)	12 (34.3)	-	.766
	High dose ara-c	6 (31.6)	3 (18.7)	9 (25.7)		
	FLAG	1 (5.3)	2 (12.5)	3 (8.6)		
	VPDL	4 (21.0)	3 (18.7)	7 (20.0)		
	Idarubicine+vesanoid	2 (10.5)	1 (6.3)	3 (8.6)		
	Cytarabine+Etoposide	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (2.8)		
Past history of oral mucositis	Yes	3 (15.8)	5 (31.3)	8 (22.9)	1.177	.424
	No	16 (84.2)	11 (68.7)	27 (77.1)		

AML, Acute Myeloid Leukemia; FLAG, Fludarabine, Cytarabine, G-CSF; ALL, Acute Lymphoblastic Leukemia; VPDL, Vincristine, Prednisolone, Daunorubicin, Leunase. (-) Fisher exact probability test.

2. 구강함수제와 치료경과시점별 구내염 정도

항암화학요법 시작 전부터 제21일까지 구내염 발생률과 발생시점, 그리고 발생장소를 분석한 결과, grade 1 이상의 구내염은 중조생리식염수군의 경우 19명 중 9명(47.4%)이 발생했고, 클로르헥시딘군은 16명 중 11명(68.8%)이었다. 구내염 발생 시점은 중조생리식염수군의 경우 항암치료 후 평균 9.89일(SD=5.86), 클로르헥시딘군은 평균 8.89일(SD=6.99)에 발생했으며, 지속 기간은 각각 평균 8.00일(SD=4.15), 평균 8.67일(SD=4.66)로 구내염 발생 시점 및 지속기간에 두 중재군의 유의한 차이는 없었다($p=.929, p=.825$). 구내염 발생 장소는 두 군 모두 연구개, 오른쪽 뺨, 왼쪽 뺨 순으로 많이 발생하였다.

임상적으로 의미가 있는 grade 2 이상의 구내염 발생률은 항암요법 후 제7일째, 14일째, 21일째로 갈수록 높아지는 경향이며, 두 군 모두 항암치료 후 제21일째 각각 4명(21.1%), 4명(25.0%)으로 가장 높았다(Table 2).

3. 구강함수제와 치료경과시점별 구강 안위감 정도

구강함수제 유형별로 항암요법 전, 항암요법 후 제7일, 14일, 21일째에 구강 안위감을 반복 측정한 결과는 Fig. 1과 같다. 4회 측정시기에서 두 군별 구강안위감의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=.182, p=.832, p=.832, p=.857$).

논 의

본 연구는 항암화학요법을 받는 급성 백혈병 환자의 구강 함수제 사용에 따른 구내염 및 구강안위감 효과를 파악하기 위한 무작위 임상시험연구이다.

구내염은 항암치료에 의해 절대호중구 감소증이 장기간 지속되는 급성 백혈병 환자에게는 생명의 위협을 가하는 합병증 중의 하나이다.

Table 2. Difference of oral mucositis over WHO grade 2 by periods between two groups

Period	WHO grade	Sodium bicarbonate group (n=19)	Chlorhexidine group (n=16)	Fisher's exact test (p)
		n (%)	n (%)	
Before	<2	19 (100)	15 (93.8)	- (0.457)
Chemotherapy	≥2	0 (0.0)	1 (6.3)	
	7th day	<2	18 (94.7)	15 (93.8)
14th day	≥2	1 (5.3)	1 (6.3)	
	<2	16 (84.2)	14 (87.5)	(1.000)
21th day	≥2	3 (15.8)	2 (12.5)	
	<2	15 (78.9)	12 (75.0)	(1.000)
	≥2	4 (21.1)	4 (25.0)	

(-) Fisher exact probability test.

나이다. 그러므로 항암치료 시 정기적인 구내염 사정은 아주 중요한 간호 업무이기에, 신뢰도와 타당도가 입증된 도구를 이용하여 구강상태의 변화를 사정하고 중재에 대한 효과를 명확히 평가하는 것이 중요하다.⁸⁾ 구내염을 측정하는 도구는 많으나 임상에서 가장 흔히 사용하는 도구는 WHO 구강독성척도로, 환자의 주관적·객관적 구강상태 및 구강 섭취에 따른 기능적 상태도 측정할 수 있으며, 사정 소요시간이 5분 이내로 짧기 때문에 임상에서 사용하기에 적절하다.^{2,17)}

연구 측정기간 동안(항암화학요법 실시 후 21일 동안) 구내염 발생 시점은 항암치료 후 약 9-10일 사이이며, 지속기간은 약 8-9일로 grade 1 이상의 구내염은 총 35명 중 20명(57.1%)이 발생했으며, 중조생리식염수군(47.4%)이 클로르헥시딘군(68.8%) 보다 덜 발생한 것으로 나타났다. 또한 궤양을 동반한 grade 2 이상의 구내염은 두 군 모두에서 항암요법 시작 후 제7일, 14일, 21일째로 갈수록 더 많이 발생하였으나 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

멕시코의 1개 병원에서 항암치료를 받는 급성백혈병 환자 29명을 대상으로 구내염 정도를 평가한 연구결과를 살펴보면, 전체 41.4%가 구내염이 발생했으며 평균 발생 시점은 10일이었고, 지속기간은 7일이었다. 이 연구에서는 표준 구강 프로토콜은 없었으며 구내염이 발생하였을 때 benzydamine rinse 등을 사용하였으며, 연구결과는 타액흐름정도, 구강통증, 음식섭취능력 및 섭취음식의 유형이 구내염 발생과 상관관계가 있는 것으로 보고되었다.¹⁸⁾

또한 세르비아의 1개 병원에서 관해유도요법을 받는 급성 백혈병 환자를 대상으로 치료 전문의에 의한 구강 프로토콜의 효과를 측정하는 연구에 따르면 0.12% 클로르헥시딘 용액과 3% 과산화수소수 및 니스타틴 100,000 IU를 혼합한 용액을 구강함수제로 사용하였으며, 제21일째 구내염의 중증도가 가장 높았으며, 궤양을 동반한

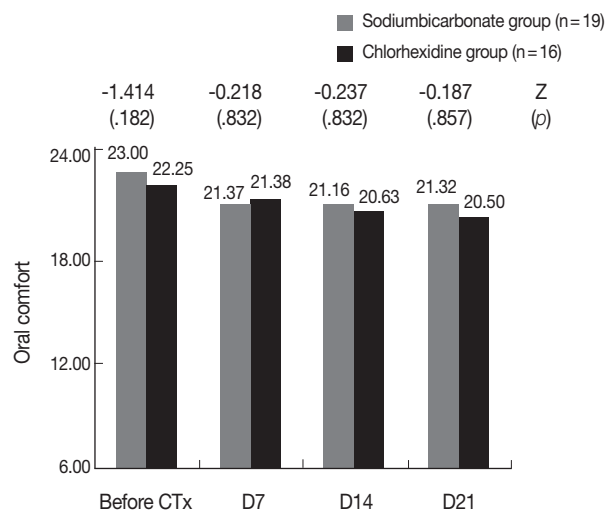


Fig. 1. Status of oral comfort by treatment periods.

구내염이 32.4% 발생하였다.¹⁹⁾

그리고 Kim 등¹³⁾의 연구에 따르면 총 20명의 급성백혈병 환자를 대상으로 0.2% 클로르헥시딘 용액과 중조생리식염수 가글링에 따른 구내염과 구강안위감을 평가하였는데 항암요법 후 제14일경 절대호중구수치가 가장 낮았고, 이 시기에 구내염 정도가 가장 높았으나 두 군 간의 구내염의 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다.

본 연구 결과와 이상의 세 연구 결과를 살펴보면, 구내염 발생은 중조생리식염수군의 경우 멕시코군과 비슷한 발생을 보였으나 본 연구 대상자의 클로르헥시딘군의 경우 더 높은 발생률을 보였고, 구내염 발생 시점 및 지속기간은 본 연구결과와 비슷하였다. 그러나 구내염이 3-5일 시점에 주로 발생하고 7-10일경 가장 심해지며 2주경 회복되는 고행암 환자보다는 발생시점 및 지속기간이 더 길었다.¹²⁰⁾

그리고 구내염 중증도는 Kim 등¹³⁾의 경우 제14일에 가장 높은 것으로 나타났으나, 본 연구에서는 세르비아군의 연구결과와 같이 제 21일째에 가장 높았다. 그러나 본 연구의 경우 궤양을 동반한 구내염(WHO grade 2 이상)이 각각 약 21.1%, 25.0% 발생한 반면 세르비아군은 32.4% 정도가 발생해 본 연구 대상자들의 궤양을 동반한 구내염 발생률이 낮은 것으로 나타났다.

또한 본 연구에서는 grade 4의 심각한 구내염이 항암요법 후 제14일에 클로르헥시딘군에서 1명 발생하였는데 이 환자는 조혈모세포 이식 후 기간이 얼마 지나지 않아 재발한 환자로 이식기간 동안 구내염이 발생하였고, 재발 후 항암치료 시 구강섭취가 불가능할 정도의 구내염이 입안 전체에 발생하였다. 그리하여 이식 후 재발한 환자의 구강간호는 항암치료 초기부터 적극적으로 수행하여 구내염을 예방하고 완화해야 한다고 본다.

결과적으로 항암화학요법을 받은 급성 백혈병 환자는 항암요법 후 약 2주 이내에 백혈구 수치가 가장 낮아지며 이 시기에 구내염이 가장 잘 발생하고, 또한 21일째까지 점차적으로 중증의 구내염이 지속되기에 항암치료 후 2-3주간의 구강간호를 집중적으로 수행함이 가장 중요하겠다.

구내염 발생과정에 따른 간호중재는 다음과 같다.²¹⁾ 구내염의 초기단계(Initiation)는 항암치료 및 방사선 치료 후 즉시 발생하며, 기저 상피세포가 직접 손상을 입어 DNA와 non-DNA가 파괴되고, Reactive oxygen species가 발생하는 단계로 구강점막은 정상으로 보일 수 있다. 이 시기에는 매일 구강사정을 실시하며, 환자와 보호자에게 체계적인 구강간호에 대한 교육을 실시한다. 두 번째 단계는 손상에 대한 반응 단계(Damage response)로 gene의 과도 조절로 인해 염증 전구 물질이 대량으로 생산되어 점막 조직의 사멸(apoptosis)을 일으킨다. 이 시기에 점막은 생물학적으로는 변화가 일어났으나 정상으로 보일 수 있으며, 환자는 통증을 느끼기 시작한다. 그러므로 정기적인 구강사정뿐만 아니라 피해야 할 음식이나 음료(예, 산

성식품, 뜨거운 음식, 자극적인 음식 등)에 대한 교육이 필요하다. 세 번째 단계는 대량으로 만들어진 사이토카인에 의해 초기의 손상이 더 심해지는 단계(Amplication)로 구강점막에 홍반이 나타나고 통증은 더 심해진다. 그러므로 최소 4시간에서 8시간 간격으로 구강사정을 실시하며 국소 혹은 전신 통증 조절이 필요한 지를 사정해야 한다. 또한 구강 점막의 청결을 유지하도록 지속적인 관리가 요구된다. 네 번째 단계는 궤양(Ulceration)이 발생하는 것으로 이 시기에 통증은 극도로 심해지고, 감염의 위험도 높아져 임상적으로 아주 중요한 시기이다. 이때에는 3단계에서 이루어진 간호중재와 더불어 영양소가 풍부한 연식을 섭취하도록 환자에게 지시한다. 마지막 단계는 회복단계로 새로운 기저세포와 조직이 생성되며, 환자에게는 다음 치료 시 구내염이 재발할 위험이 더 높음을 알려야 한다. 그러므로 WHO 독성평가 척도 grade 2 이상의 구내염이 발생하였을 경우에는 구강간호뿐만 아니라 영양 식이에 대한 교육도 함께 이루어져야 하겠다.

구강함수제에 따른 구내염 정도에 대한 통계적인 차이는 없었으나 중증도와 상관없이 중조생리식염수군이 클로르헥시딘군보다 구내염 발생이 적은 것으로 나타났다. 미국간호협회에서 발표한 근거중심실무를 위한 구내염 가이드라인을 살펴보면, 알콜이 함유되어 있지 않은 클로르헥시딘은 효과가 아직 입증되지 않은 군에 분류되었고, 알코올을 함유한 클로르헥시딘은 권장하지 않은 함수용액으로 구분되었다. 또한 클로르헥시딘은 구강불편감, 입맛의 변화, 치아 착색을 유발하므로,¹⁰⁾ 급성백혈병 환자의 구내염 예방을 위한 함수용액으로 클로르헥시딘은 피하는 것이 좋을 것으로 사료된다.

치료경과시점별로 구강안위감을 반복 측정한 결과, 두 군 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 그러나 구강안위감은 중조생리식염수군의 경우 제14일에 가장 낮았으며, 클로르헥시딘군의 경우 제 21일째 가장 낮아서 두 군 모두 제21일에 가장 불편한 구강안위감을 보인 Kim 등¹³⁾의 연구 결과와 상이한 결과를 나타냈으나 중조생리식염수와 클로르헥시딘 간의 주관적 구강안위감은 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

요약하면 본 연구는 중조생리식염수 함수와 클로르헥시딘 함수에 따른 항암화학요법을 받는 백혈병 환자의 구내염 예방 및 구강안위감에 대한 효과를 살펴보기 위한 무작위임상시험연구로, 두 군 간에 구내염 정도와 구강안위감에 차이가 없는 것으로 나타났다. 그러나 중증도와 상관없이 전반적인 구내염 발생이 중조생리식염수군에서 낮았으며, 구내염 중증도 및 구강안위감이 항암요법 후 제21일째 가장 저조하여 이러한 환자를 돌보는 간호사는 항암치료 후 2-3주에 좀 더 적극적이고 효과적인 구강간호를 시행할 필요성이 있다. 또한 본 연구를 통하여 구강사정도구로서 WHO 구강독성 척도는 바쁜 업무 중에서 간단하고도 신속하게 환자의 기능적, 주

관적, 객관적 구강 상태를 파악할 수 있는 도구로 백혈병 환자의 구강 사정도구로 적합하며, 구내염을 예방하기 위하여 중조생리식염수 용액을 이용한 구강간호는 권장할 수 있는 실무로 본다.

결론 및 제언

본 연구는 화학요법을 받는 급성백혈병 환자를 대상으로 중조생리식염수 함수와 클로르헥시딘 함수가 구내염과 구강안위감에 미치는 효과를 비교하기 위한 무작위 임상시험연구이다.

2009년 8월부터 2010년 2월까지 전남 C대학교병원 혈액종양내과에 입원한 35명의 환자를 대상으로 19명은 중조생리식염수군, 16명은 클로르헥시딘군으로 무작위 할당하여, 각 군의 구내염 및 구강안위감 정도를 파악하였다.

연구도구로는 구내염 측정을 위해 WHO 구강독성척도를 이용하였으며, 구강안위감은 Beck의 주관적 구강안위감 측정도구를 이용하였다. 자료분석방법은 변수에 따라 chi-square test, Fisher's exact test, Mann-Whitney test로 분석하였다.

본 연구의 결과, 전체 구내염은 중조생리식염수군의 경우 47.4%, 클로르헥시딘군의 경우 68.8%가 발생하였으며, 구내염 발생 시점은 각각 평균 약 10일과 약 9일이었으며 지속기간은 평균 8일과 약 8.7일로 두 중재군의 유의한 차이는 없었다($p = .929, p = .825$). 치료경과 시점별 구내염 정도와 구강안위감 정도의 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

이상의 연구결과를 통해 항암화학요법을 받는 급성백혈병 환자의 구내염을 예방하고 완화하기 위해 클로르헥시딘 용액 대신 중조생리식염수 용액을 구강함수제로 사용 가능하고, 특히 항암요법 후 제14일경부터 제21일째까지는 절대호중구 수치가 가장 낮고, WHO 구강독성 grade 2 이상의 구내염이 가장 많이 발생하는 시기이며 구강안위감도 낮으므로 이때 집중적인 구강간호가 잘 이루어지도록 해야 한다. 또한 조혈모세포이식 후 재발한 환자는 심각한 구내염이 발생할 수 있으므로 초기부터 좀 더 적극적인 구강관리가 필요하다.

그리하여 다음과 같은 제언을 하고자 한다.

첫째, 중조생리식염수의 구내염 예방 효과를 좀 더 효과적으로 입증하기 위한 다기관 단일군 무작위 시험연구가 필요하다.

둘째, 조혈모세포 이식 후 재발 환자를 위한 구강관리 프로토콜 개발이 필요하다.

참고문헌

1. Park HJ, Shin HS. The effects of mouth care with sterile normal saline

on chemotherapy-induced oral stomatitis. *J Nurs Acad Society* 1995; 25:5-16.

2. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100(9 Suppl):1995-2025.

3. Sonis ST. Pathobiology of mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004;20:11-15.

4. Peterson DE. New strategies for management of oral mucositis in cancer patients. *J Support Oncol* 2006;4(2):9-13.

5. Avritscher EBC, Cooksley CD, Elting LS. Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004;20:3-10.

6. Shelton BK. Evidence-based care for the neutropenic patient with leukemia. *Semin Oncol Nurs* 2003;19:133-41.

7. Worthington HV, Clarkson JE, Eden TO. Interventions for prevention oral mucositis for patients with cancer receiving treatment(review). Available at: <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD000978/frame.html> [accessed on 10 January 2010].

8. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100(9 Suppl):2026-46.

9. Stricker CT, Sullivan JS. Evidence-based oncology oral care clinical practice guidelines: development, implementation, and evaluation. *Clin J Oncol Nurs* 2003;7:222-7.

10. Harris DJ, Eilers J, Harriman A, Cashavelly BJ, Maxwell C. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for the management of oral mucositis. *Clin J Oncol Nurs* 2008;12:141-52.

11. Eilers J, Epstein JB. Assessment and measurement of oral mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004;20:22-9.

12. McGuire DB. Barriers and strategies in implementation of oral care standards for cancer patients. *Support Care Cancer* 2003;11:435-41.

13. Kim YH, Jun MH, Choi JS. Prevention of chemotherapy induced oral mucositis in patients with acute leukemia by the two oral care protocols. *J Korean Acad Adult Nurs* 1997;9:98-111.

14. Quinn B, Stone R, Uhlenhopp M, McCann S, Blijlevens N. Ensuring accurate oral mucositis assessment in the European Group for blood and marrow transplantation prospective oral mucositis audit. *Euro J Oncol Nurs* 2007;11(Suppl 1):10-8.

15. Beck S. Impact of a systematic oral care protocol on stomatitis after chemotherapy. *Cancer Nurs* 1979;2:185-99.

16. Park YJ. The influence of saline and betadine solution for gargle in leukemic patients receiving chemotherapy [master's thesis]. Kwangju: Chonnam National Univ;1997.

17. Barker GJ, Epstein JB, Williams KB, Gorsky M, Raber-Durlacher JE. Current practice and knowledge of oral care for cancer patients: a survey of supportive health care providers. *Support Care Cancer* 2005;13:32-41.

18. Ramirez-Amador V, Anaya-Saavedra G, Crespo-Solis E, Camacho EI, Gonzalez-Ramirez I, Ponce-de-Leon S. Prospective evaluation of oral mucositis in acute leukemia patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer* 2010;18:639-46.

19. Djuric M, Hillier-Kolarov V, Belic A, Jankovic L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Can-*

- cer 2006;14:137-46.
20. Byun YS, Kim AK. Experimental study for construction of mouth care in chemotherapy patients. J Nurs Acad Soc 1996;26:428-42.
21. Rutledge D. Oncology nurses look to the latest evidence to treat mucositis. ONS News 2005; 20(2):1-6.