

알러젠 제거 옷나무 추출물 위주의 한방치료와 항암화학요법을 병용한 폐암 환자 2례

권은미 · 정의민 · 김경석 · 이수경 · 최원철 · 윤성우

경희대학교 동서신의학병원 한방암센터

Abstract

Two Cases of Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated with Allergen Removed *Rhus Verniciflua* Stokes Based Traditional Korean Medicine and Chemotherapy

Eun-Mi Kwon, Ui-Min Jerng, Kyung-Suk Kim, Soo-Kyung Lee,
Won-Cheol Choi, Seong-Woo Yoon

M-μ Integrative Cancer Center, Kyunghee East-West Neo Medical Center

Lung cancer remains the leading cause of cancer-related death throughout the world. Non-small cell lung cancer(NSCLC) is the most deadly form of lung cancer. Patients with non-small cell lung cancer are often found to be unavailable for operation at primary diagnosis. They are typically given conventional chemotherapy. When the tumor progresses during chemotherapy, a change in regimen is considered. The average period of administration differs with the regimen.

In this case report, the authors introduce two cases of non-small cell lung cancer patients treated with allergen removed *Rhus verniciflua* stokes based herbal medicine along with pemetrexed(Alimta[®]) and erlotinib(Tarceva[®]). The authors report this case because these molecular-targeted agents were used for longer periods than expected, while improving the performance and other symptoms.

Further studies illuminating the synergistic effects through conjunctive treatment with both conventional and Eastern medicine in lung cancer treatment should be performed in the future.

Key words: non-small cell lung cancer(NSCLC), pemetrexed, erlotinib, allergen removed *Rhus verniciflua* Stokes(aRVS)

I. 서 론

폐암의 발생빈도는 전 세계적으로 증가하는 추세에 있으며, 우리나라의 경우 근래에 급격히 증가하고 있다. 2001년 보건복지부의 암등록자료에 의하면 폐암의 발생율은 남자에서 위암에 이어 2위이며 여자에서는 4위를 차지하고 있다. 폐암은 조직학적으로 소세포성 폐암과 비소세포 폐암으로 구분되며 소세포폐암의 경우 항암제와 방사선 치료가 권장되나 비소세포폐암은 근치적 절제술이 최선의 방법으로 알려져 있다. 선진국의 경우 진단 당시에 수술이 가능한 초기 병기(I기 또는 II기)가 비소세포폐암 환자의 25%, 절제 불가능한 III기가 40%이며, 우리나라의 경우 진단 당시에 수술이 불가능한 III기가 60%를 차지한다¹⁾. 또한 IV기 비소세포폐암 환자들의 경우 최선의 보존적 치료를 한다 해도 중앙생존기간이 16~17주로 예후가 극히 불량하다²⁾.

진행된 비소세포 폐암에서 기대여명이 짧기 때문에, 생존기간을 늘리는 것 뿐만 아니라 삶의 질을 향상시키는 것도 치료에 있어 중요한 목표가 될 수 있다. 항암치료나 방사선 치료는 몇몇 증상의 완화를 불러올 수 있지만 종종 심각한 독성을 야기시켜 실질적으로 삶의 질을 저하시킬 수 있기 때문에 다양한 치료방법 등이 개발 중이다³⁾. 최근에는 gefitinib(Iressa[®]), erlotinib(Tarceva[®]), pemetrexed(Alimta[®]) 등을 이용한 표적 치료가 행해지고 있다.

한의학에서 行血祛瘀하는 효능이 있는 것으로 알려진 건칠(乾漆)은 옷나무과(Anacardiaceae)에 속하는 자웅이성의 낙엽교목의 수지를 건조한 것이다⁴⁾. 옷은 성미가 신온함(辛溫鹹)하고 간비위대소장으로 귀경하며 주로 혈분에 작용하여 파어혈(破瘀血)하고 위장의 적체를 소산시키므로 주로 어혈(瘀血), 적취(積聚), 징가(癥瘕) 및 냉심통(冷心痛) 등에 주로 활용되어 왔다. 최근에는 옷나무 추출물 및 성분이 실험적으로 세포증식억제, 자연고사 유도작용, 항혈전 및 항산화작용 등이 있다고 보고되면서 암치료 활용 가능성이 제기되었다⁵⁾.

저자들은 비소세포폐암에 있어서 최근 표적 치료제로서 흔히 사용되는 pemetrexed, erlotinib과 알러젠이 제거된 옷나무 추출물 위주의 한방 치료를 병행하여 항암제의 적용기간이 연장되었고, 부수 증상 호전 및 환자의 활동도 개선에 기여한 바가 있기에 보고하는 바이다.

II. 증 례

<증례 1>

1. 환자

주 ○ ○, 63세 남성

2. 주소증

연하곤란, 소화불량

3. 발병일

2006년 10월 2일

4. 과거력

Hepatitis(HBV)

5. 현병력

상기 63세 된 남자환자로 2006년 10월 2일 서울에 위치한 3차 의료기관에서 non-small cell lung cancer(이하 NSCLC) 및 림프절 전이를 진단 받고 2006년 10월 13일 gemcitabine과 carboplatin 병합 항암화학요법을 1회 시행 후 상기 소견에 대한 한방치료를 병행하기 위하여 2006년 10월 30일 본 병원에 내원하였다.

6. 진단명 : NSCLC, lymphnode metastasis(Stage IV, T4 N2 M1)

7. 치료방법

① 한약치료

본 임상증례에 사용된 알러젠(Urushiol)이 제거된 옷나무 추출물(allergen removed *Rhus Verniciflua* Stokes, 이하 aRVS)은 옷나무를 물

용매 10배수로 95℃에서 3시간동안 2회 추출하고 진공농축하여 동결건조하는 방법(특허번호 0504160)을 채택하여 추출되었다. 상기환자는 2006년 11월 6일부터 2008년 4월 까지 알러젠이 제거된 옷나무 추출물 1.8g을 하루 3회로 균등하게 나누어 지속적으로 복용하였다. 피로감과 소화장애 등의 부수적인 증상 완화를 위하여 補中益氣湯, 防風解毒湯을 보조적으로 사용하였다.

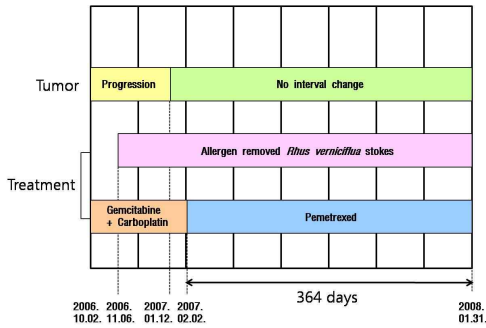


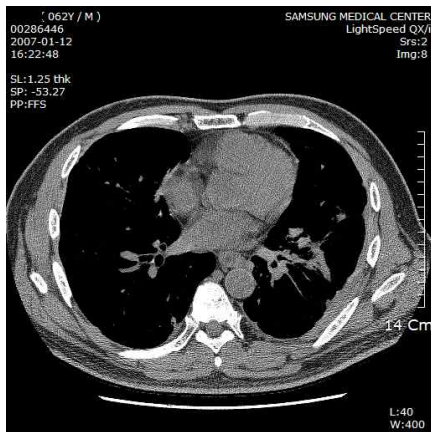
Fig. 1. Treatment Process and Tumor Response of case 1

법과 한방치료를 병행하였으나, 2007년 1월 12일 computed tomography(이하 CT) 촬영 결과 bone, liver metastasis가 확인되었다.

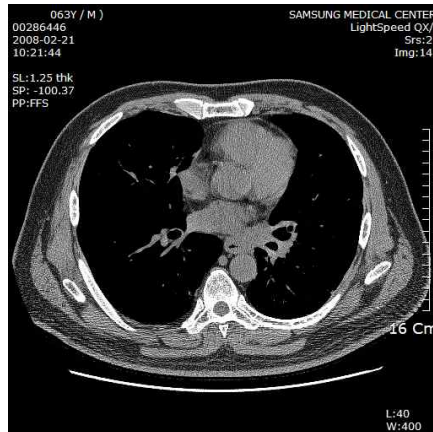
2007년 2월 2일부터 2008년 1월 31일까지 총 364일 동안 항암화학요법은 pemetrexed (Alimta®)로 바꾸어 시행하였으며, 이 기간 동안 알러젠 제거 옷나무 추출물은 용량 변화 없이 투여하였다.

pemetrexed를 이용한 항암화학요법을 종료한 후 촬영한 2008년 2월의 Chest CT상 좌하엽의 다발성 전이 결절 범위가 감소하였고 좌측 흉수가 감소하였다.

ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) performance score를 이용하여 측정된 일반활동도는 최초 외래 방문시 ECOG 2였으며 연하장애로 인해 고형식 섭취가 힘든 상태였다. 2007년 4월에는 주소증이던 연하곤란이 개선되어 식사가 가능해졌고, 2008년 4월 11일 외래추적 관찰시점까지 식사와 소화가 양호하였고 전반적인 몸 상태의 호전으로 ECOG 1의 양호한 활동상태를 보였다.



2007-01-12



2008-02-21

Fig. 2. Chest CT of the patient (case I). Extent of multifocal metastatic nodules in LLL and left pleural effusion decreased .

② 치료경과

gemcitabine와 carboplatin 병합 항암화학요

<증례 2>

1. 환자

장 o o, 64세 여자

2. 주소증

호흡곤란, 식욕부진, 우하복통

3. 발병일

2006년 6월 8일

4. 과거력

없음

5. 현병력

64세 된 여자환자로 2006년 6월 8일 서울에 소재한 3차 의료기관에서 비소세포폐암(adenocarcinoma, Stage IIIB, T4 N3 M0), 우측 흉수 및 림프절 전이를 진단 받고 흉수천자 시행 후, 2006년 6월 14일부터 2006년 7월 21일까지 vinorelbine tartrate(Navelbine[®])와 cisplatin을 병합하여 두 차례 항암화학요법을 진행하였으나 우측 흉수가 악화되고 호흡곤란이 심해져 다시 흉관삽입술을 시행하여 흉수 배액을 지속하였으며 2006년 11월 9일 흉관을 제거하였다. 2006년 11월 4일부터 2006년 11월 24일까지 docetaxel(Taxotere[®]) 치료를 시행하던 중 기침, 설사 및 복통으로 인해 추가적인 항암제 치료를 연기하였고, 이후 화학항암요법과 한방치료를 병행하기 위하여 2006년 12월 1일 본원에 내원하였다.

6. 진단명

비소세포폐암(adenocarcinoma, Stage IIIB, T4 N3 M0), 우측 흉수 및 림프절 전이

7. 치료방법

① 한약치료

상기한 알러젠 제거 율나무 추출물을 2006년 12월 1일부터 복용하기 시작하였으며, 2009년 4월 16일까지 1일 복용량 1.8g을 하루 3회로 균

등하게 나누어 지속적으로 복용하였다. 증상에 따라 보조적으로 행소청기탕(杏蘇淸氣湯), 보중익기탕(補中益氣湯), 가감위령탕(加減胃苓湯)을 간헐적으로 병용투여하였다.

② 치료경과

2007년 2월 20일부터 erlotinib(Tarceva[®]) 치료를 시행하였으며, 2007년 5월 7일 CT 촬영 결과 종양 크기가 감소하였다(Partial Response). 이후 약 3개월마다 이루어진 방사선적 평가에서는 종양 크기에 큰 변화가 없었으며, 2007년 1월에 발생한 심낭삼출은 조금씩 증가하였다. 2008년 10월 24일부터 항암제를 pemetrexed(Alimta[®])로 바꾸었고 2008년 12월 5일까지 3회 적용하였다. 한방치료는 2006년 12월 1일부터 2009년 4월까지 지속되었으며 erlotinib 적용과 한방치료가 병행된 기간은 612일이다.

ECOG performance score를 이용하여 측정한 일반활동도는 최초 외래 방문시 ECOG 1이었으며 2008년 12월까지 ECOG이 저하되지 않고 지속적으로 양호한 활동상태를 유지하였다. 복용 중 erlotinib과 관련된 부작용 중의 하나인 설사는 하루 2~3회 발생하였으며 2008년 8월 이후 완화되었다.

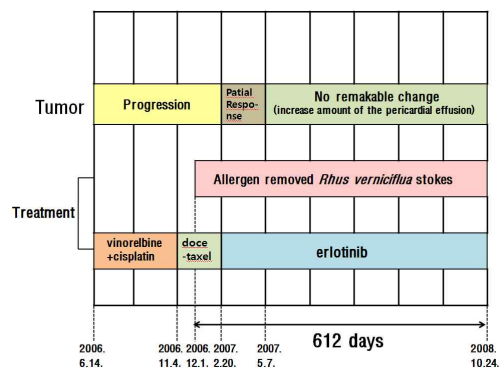
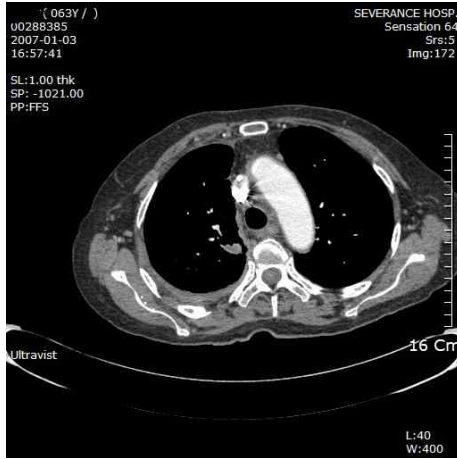
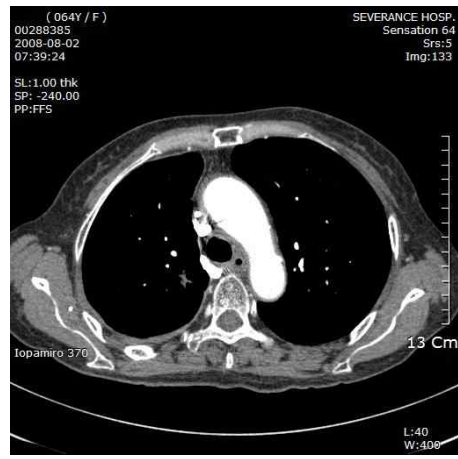


Fig. 3. Treatment Process and Tumor response of case 2



2007-01-03



2008-08-02

Fig. 4. Chest CT of the patient (case II). No remarkable change of residual lung cancer of RS2 and malignant pleural effusion.

III. 고 찰

폐암은 조직학적으로 크게 소세포성 폐암과 비소세포폐암으로 구분되며 비소세포폐암이 폐암 전체의 75~85%를 차지한다. 소세포성 폐암은 항암제와 방사선 치료가 표준적 치료법이지만, 비소세포암의 경우 근치적 절제술이 최선의 방법으로 알려져 있다. 그러나 우리나라의 경우 폐암 진단 초기에 수술이 불가능한 경우가 60%를 차지하고 있다¹⁾.

수술이 불가능한 비소세포암의 치료에 있어서는 항암화학요법과 방사선요법이 적용된다. 항암화학요법에 사용되는 항암제는 암세포의 각종 대사경로에 작용하여 핵산전구체의 합성을 방해하고 세포분열을 저해하며, 암세포에 대하여 세포독성이나 성장억제 효과를 나타내고, 오심, 구토, 탈모, 점막염, 신경계 부작용, 감염 등의 전신적인 부작용을 일으킬 수 있다. 따라서 최근 암세포의 생성·활동에 관여하는 특이 분자변화를 판단해 이것을 치료목표로 삼는 표적치료에 관한 연구가 활발하게 진행되고 있다.

최근 개발되어 비소세포폐암에 이용되는 표적치료제로는 gefitinib(Iressa[®]), erlotinib(Tarceva[®]), pemetrexed(Alimta[®]) 등이 있다. 이 중 본 증례에 사용된 erlotinib은 epidermal growth factor receptor(EGFR)를 target으로 하며, pemetrexed는 folate antagonist로 thymidylate synthase(TS), dihydrofolate reductase(DHFR), purine synthetic enzyme, glycinamid ribo-nucleotide formyltransferase(GRAFT)를 억제하는 작용을 한다⁶⁾.

저자들이 보고하는 2가지 증례에서 항암화학치료와 함께 알러젠 제거 옷나무 추출물과 한약 복용을 병용한 환자들의 항암제 투여기간이 각 항암제의 median time to progression보다 연장되어있음을 알 수 있다.

median time to progression이란 질병이 진단 또는 치료된 후부터 질병이 악화되기 시작할 때까지의 시간의 중간값이며, 일반적으로 화학항암요법 시행 중 질병이 악화된 것이 확인되면 치료를 중단하고 항암제 교체를 고려한다.

증례 1에서 적용된 pemetrexed는 기존의 보고에 따르면 platinum 계열을 먼저 적용했던 비소

세포페암 환자에게 시행시 median time to progression은 2.0개월(95% CI 1.4~2.8개월), median duration of response는 6.8개월, median survival time은 5.7개월을 나타내었다는 보고가 있다⁶⁾. 본 증례에서는 pemetrexed를 약 12개월간(364일) 복용 유지하는 것이 가능하였고, 환자의 주소증이던 연하곤란과 소화장애가 개선되었고 종양의 크기도 감소되었으며, 활동도도 ECOG 2에서 ECOG 1로 호전되었다.

증례 2에서 적용한 erlotinib은 70세 이하의 진행된 비소세포폐암 환자에게 3차 항암제로 적용할 경우 각각 median time to progression은 3.0개월, median overall survival time은 7.8개월로 보고된 바 있다⁷⁾. erlotinib이 2차 또는 3차로 적용된 다른 증례에서는 median time to progression은 2.24개월, median overall survival은 6.3개월로 보고되었다⁸⁾. gefitinib 실패 후 2차 항암제로 erlotinib을 적용한 증례보고에서 median duration of disease control은 125일로 나타났다⁹⁾.

따라서 위의 보고에 따른 erlotinib 적용 평균 기간은 대략 2~4개월 정도이다. 그러나 본 증례에서는 612일간 erlotinib을 적용하였으며 그동안 환자의 활동도가 ECOG 1로 양호하게 유지되었다. 복용 중 erlotinib과 관련된 부작용 중의 하나인 설사는 Grade 1(하루 2~3회, Common Terminology Criteria of Adverse Event version 3.0에 따름)에 해당하였고 2008년 8월 이후 완화되었다.

본 증례들에서 화학항암요법과 한방치료를 병행하였고, 특히 알려젠 제거 옷나무 추출물이 투여되었다. 옷은 한의학에서 성미가 신온함(辛溫鹹)하고 간·비·위·대장·소장(肝·脾·胃·大腸·小腸)으로 귀경하며 주로 혈분에 작용하여 파어혈(破瘀血)하고 위장의 적체를 소산시키므로 주로 어혈(瘀血), 적취(積聚), 징가(癥瘕) 및 냉심통(冷心痛) 등에 주로 활용되어 왔다⁹⁾.

최근에는 옷의 종양치료에 대한 보고들이 있었는데, 김 등¹⁰⁾은 옷나무 에탄올층 50 μ g/ml의 농도에서 진행성 위암 세포주에 대해 자연고사작용을 유도한다고 보고하였고, Kitts 등¹¹⁾은 BNL CL2 마우스 간세포에 대해 미토콘드리아 의존성 자연고사작용을 유도한다고 하였으며 이 등¹²⁾도 옷나무 추출 flavonoid 층이 사람의 골육종에 대해 capsase-8, cytochrome c 등을 활성화시키고 Bcl-2를 억제하며 자연고사작용을 유도한다고 보고하였다. 장 등¹³⁾의 연구에 따르면 옷나무에서 추출한 flavonoid 성분 중 일부를 추출하여 RCMF(the allergen removed *thus verniciiflua* xokes chloroform-methanol fraction)라고 명명하고 연구한 결과 인간 골육종 세포에서 성장억제 및 자연고사작용 효과가 관찰되었다.

본 증례보고에 사용된 알려젠 제거 옷나무 추출물은 기존의 옷나무에 존재하는 urushiol이 T세포 매개성 면역반응을 유발하는 문제점을 해결하기 위하여 고압상태에서 열처리를 하여 urushiol을 제거한 것으로 최 등⁵⁾이 이같은 방식으로 연구한 결과가 보고된 바 있으며 폐암 세포주에 투여하여 실험한 결과 항암효과가 관찰되었고 그 작용기전은 혈관형성(angiogenesis)를 저해하여 나타난다고 하였다. 실제 환자들을 대상으로 적용된 연구결과도 보고되었는데 백혈병 환자를 대상으로 투여하여 의미있는 결과를 보여준 증례보고¹⁴⁾도 있다.

본 증례들에서는 항암화학요법과 알려젠 제거 옷나무 추출물 위주의 한방치료를 병행함으로써 기존에 연구된 각 항암제의 median time to progression보다 연장된 기간으로 항암제를 적용하며 부수 증상 호전 및 환자의 활동도 개선에 기여하였다. 향후 폐암치료에 있어 양방과 한방치료를 병행함으로써 기대되는 긍정적 효과에 관한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

IV. 결 론

저자들은 비소세포폐암에 있어서 최근 표적 치료제로서 흔히 사용되는 pemetrexed, erlotinib 과 알러젠이 제거된 옷나무 추출물 위주의 한방 치료를 병행하여 항암제의 적용기간이 연장되었고, 부수 증상 호전 및 환자의 활동도 개선에 기여한 바가 있기에 보고하는 바이다.

V. 참고문헌

1. 박재갑, 박찬일, 김노경. 종양학. p.304. 서울, 일조각, 2003
2. 김명훈, 박희선, 강현모, 장필순, 이연선, 안진영 등. 제 4병기 비소세포폐암의 예후인자. 대한결핵 및 호흡기학회지. 53:380, 2002
3. Gelibter A, Ceribelli A, Camillo F, Pollera M, Moscetti L, Sperduti I et al. Impact of gefitinib (Iressa) treatment of the quality of life of patients with advanced non-small-cell lung cancer. J cancer Res Clin Oncol. 131: 783-788, 2005
4. 김태정. 한국의 자원식물. p.194. 서울대학교 출판부, 1996
5. 최원철, 이재호, 이은옥, 이효정, 윤성우, 안규석 등. 법제 옷나무 추출물의 혈관형성저해 및 항암효과에 관한 연구. 동의생리병리학회지. 20(4):825-829, 2006
6. Smit EF, Mattson K, Pawel VJ, Manegold C, Clarke S, Postmus PE. Alimta (pemetrexed disodium) as Second-line Treatment of Non-small cell Lung Cancer: A Phase II Study. Annals of Oncology. 14:455 - 460, 2003
7. Glen JW, Corey L, Rafael R, Nasser H, Frances S, Lawrence HE, Binh N et al. Elderly Patients Benefit From Second-Line Cytotoxic Chemotherapy: A Subset Analysis of a Randomized Phase III Trial of pemetrexed Compared With Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology. 24(27):4405-4411, 2006
8. Marinis DF, Grossi F. Clinical evidence for second- and third-line treatment options in advanced non-small cell lung cancer. Oncologist. 13(1):14-20, 2008
9. Cho BC, Im CK, Park MS, Kim SK, Chang J, Park JP et al. Phase II study of erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer after failure of gefitinib. J Clin Oncol. 25(18):2528-2533, 2007
10. Kim JH, Kim HP, Jung CH, Hong MH, Hong MC, Bae HS et al. Inhibition of cell cycle progression via p27 Kip1 upregulation and apoptosis induction by an ethanol extract of Rhus verniciflua Stokes in AGS gastric cancer cells. Int J Mol Med. 18(1):201-208, 2006
11. Kitts DD, Lim KT. Antitumorigenic and cytotoxic properties of an ethanol extract derived from Rhus verniciflua Stokes (RVS). J Toxicol Environ Health A. 64(4):357-371, 2001
12. Lee SJ, Oh PS, Lim K, Lim KT. 6 kDa glycoprotein isolated from Rhus verniciflua stokes inhibits G/GO-induced mitochondrial apoptotic signal pathways in BNL CL.2 cells. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 97(6):399-405, 2005
13. Jang HS, Kook SH, Son YO, Kim JG, Jeon YM, Jang YS et al. Flavonoids purified from Rhus verniciflua Stokes actively inhibit cell growth and induce

apoptosis in human osteosarcoma cells.
Biochim Biophys Acta. 1726(3):309-316,
2005

14. 윤성우, 박상재, 김경석, 정현식, 최원철.

건칠추출물의 Quality Control을 위한 기
시법 및 안정성 연구. 대한암한학회
지.11(1):1-22, 2006