

Case Report

감마나이프 시술 후 옷나무 추출물 투여로 전이성 뇌종양 소퇴 및 생존기간이 연장된 환자 1례

정의민^{1,2}, 김혜미¹, 정종수^{1,2}, 이진수^{1,2}, 김경석^{1,2}, 윤성우^{1,2}
¹경희대학교 동서신의학병원 한방내과, ²경희대학교 동서신의학병원 한방암센터

A Case Report of Regressed Metastatic Brain Tumors and Prolongation of Life with Allergen Removed *Rhus verniciflua* Stokes after Gamma Knife Radiosurgery

Ui-Min Jerng^{1,2}, Hye-Mi Kim¹, Jong-Soo Jeong^{1,2}, Jin-Soo Lee^{1,2},
Kyung-suk Kim^{1,2}, Seong-Woo Yoon^{1,2}

1 Department of Oriental Internal medicine, Kyung Hee University East-West Neo Medical Center
2 Korean Traditional Medicine Cancer Center, Kyung Hee University East-West Neo Medical Center

Objectives: The purpose of this study is reporting the possibility of the treatment of metastatic brain tumors with allergen removed *Rhus verniciflua* Stokes (aRVS) after gamma knife radiosurgery.

Methods: A patient with lung cancer felt a headache about one year after conventional therapies, and metastatic brain tumors were diagnosed. He received gamma knife radiosurgery twice but refused to get more conventional therapies afterwards. So he has been treating with aRVS since then.

Results: During 143 weeks of administration of aRVS, the size of brain masses has decreased continuously without extracranial metastasis and the patient has maintained a good performance status.

Conclusions: This report suggests that aRVS may play a therapeutic role in the treatment of metastatic brain tumors. Further studies will be needed to determine the effect of aRVS on metastatic brain tumors.

Key Words : metastatic brain tumors, *Rhus verniciflua* Stokes, gamma knife radiosurgery

서론

폐암은 크세 비소세포암(Non small cell carcinoma)과 소세포암(Small cell carcinoma)으로 분류되며 각각의 조직형에 따라 발생빈도, 진행속도, 치료 약물에 대한 감수성 및 생존율이 다르다¹⁾. 연령으로 보정한 폐암 사망률이 15년 마다 2배씩 증가하고 있고 발병빈도 역시 꾸준히 증가하고 있어 폐암은 중대한 질병 중 하나이다²⁾.

폐암은 진단 시 주위 조직 및 원격 전이 여부를 체계적으로 검사해야 하며, 이에 대한 예후와 치명적인 합병증 유무를 결정하여야 한다. 뇌 전이는 폐암에서 흔하게 나타나는데, 폐암의 진단당시 30~70%에서 뇌 전이의 소견이 함께 나타나고, 환자의 약 40%는 폐암 치료 중 뇌 전이가 진행되기도 한다. 뇌 전이는 유병율이 높을 뿐 아니라, 이로 인한 신경학적 증상으로 예후가 더욱 불량하고 추가적인 치료가 요구되므로 그 중요성이 현재 대두되고 있다³⁾.

• Received : 27 April 2009

• Revised : 8 July 2009

• Accepted : 23 July 2009

• Correspondence to : 윤성우(Seong-Woo Yoon)

서울특별시 강동구 상일동 149번지 경희대학교 동서신의학병원 한방암센터

Tel : +82-2-440-7279, Fax : +82-2-440-6295, E-mail : stepano3@chollian.net

현재 뇌 전이에 대한 표준적인 치료는 ‘Whole brain radiation therapy (WBRT)’로 인식되고 있지만 시행 후에도 평균 6개월 미만의 생존기간을 보여, 이를 향상하기 위해 여러 가지 기술들이 도입되고 있다. ‘Gamma knife radiosurgery (GKS)’는 이중 하나로, WBRT보다 효과가 우수하다고 알려지고 있고, 최근 그 사용빈도가 증가하고 있다⁴⁾.

옻나무(*Rhus verniciflua* Stokes)는 한의학에서는 칠수(漆樹) 혹은 칠피(漆皮)라고 일컬어졌다. 주로 파혈(破血)하고 위장의 적체(積滯)를 소산(疏散)시켜 주로 어혈, 적취, 징가(癢癩) 및 냉심통(冷心痛) 등에 응용하였다⁵⁾. 최근에는 암환자에게 투여하여 유의한 효능이 있다고 보고되고 있으며, 폐암에 대한 증례가 현재 보고되어 있다^{6,7)}.

이에 저자들은 옻나무 추출물이 폐암에서 유래한 전이성 뇌종양에 유의한 효과가 있을 것으로 기대하여 전이성 뇌종양에 두 차례 감마나이프 수술을 받은 후 잔존한 종양에 대하여 알러젠이 제거된 옻나무 추출물을 투여하여 종양의 소퇴 및 생존기간 연장에 대한 양호한 결과를 얻어 이에 보고하는 바이다.

증례

1. 환 자

엄○○ 51세 남성

2. 주소증

하지무력감, 수족마비감, 불면

3. 발병일

2005년 8월 14일

4. 과거력

없음.

5. 현병력

2005년 8월 14일 기침 및 객혈 증상이 있어서 서울에 소재한 3차 종합의료기관에 내원하여 폐암(mucoepidermoid carcinoma) stage IIA 로 진단받고, 2005년 8월 24일 left pneumonectomy를 시행하였다. 2006년 9월 두통으로 두부 자기공명영상촬영(MRI)을 시행한 결과 multiple brain metastasis of right frontal and parietal lobe 및 peritumoral edema 소견을 얻어 이에 2006년 9월 12일 감마나이프 수술을 받았다. 2006년 10월 17일에 두부 MRI 재촬영 후 metastasis of right lobe and left frontal lobe으로 2006년 10월 19일 두 번째 감마나이프 수술을 받았다. 이후 양의학적 치료를 거부하고 한의학적 치료를 시행하기 위하여 2006년 10월 24일 본원에 내원하여 2009년 7월 22일 현재까지 한방치료를 지속하고 있다.

6. Impression

Lung cancer with metastatic brain tumors

7. 검사소견

1) 신체 활력 증후 (2007년 12월 4일)

혈압 117/84mmHg, 맥박수 71회/분, 체온 36.6℃

2) 일반 혈액 검사 (2007년 12월4일)

WBC 5.20 ($\times 10^3/\mu\text{l}$) RBC 3.80 ($\times 10^6/\mu\text{l}$)

Hb 12.0 (g/dL) Hct 35.4 (%)

AST 18(IU/L) ALT 18(IU/L) BUN(15mg/dL)

8. 치료방법

본 임상증례에 사용된 알러젠(Urushiol)이 제거된 옻나무 추출물(aRVS)은 옻나무를 물 용매 10배수로 95℃에서 3시간동안 추출을 2회하고 진공 농축하여 동결 건조하는 방법(특허번호 0504160)을 채택하여 추출되었다. 2006년 10월 24일부터 2009년 7월 22일 현재까지 aRVS를 1일 복용량 1.35g을 3회에 나누어 복용하고 있다.

9. 치료경과

뇌부종으로 steroid를 지속적으로 복용하던 중 발생한 불면이 있었으며, 신경학적 증상으로 수족마비감 및 하지무력감이 있는 상태에서 내원하였다. aRVS를 복용한 후 2007년 1월 불면이 호전되었으며, 2007년 2월 수족마비감이 호전되었다. 지속적으로 추적관찰하면서 steroid 복용량을 감량하였고 2007년 3월에 steroid 복용을 중지하였다. 첫 내원일의 몸무게는 54.8kg이었고 지속적으로 몸무게 증가를 보여 2009년 6월 24일 현재 66.2kg으로 증가하였다. Karnofsky performance status score(이하 KPS score)를 이용하여 일반 활동도를 측정하였을 때 최

초 외래 방문할 때 80점이었으며, 2009년 7월 현재 잔존한 증상 없이 90점 이상을 유지하고 있다.

2006년 10월 17일 2번째 감마나이프 시술 전 두부 MRI상 2군데에 뇌전이가 있었으며, 감마나이프를 종료하고 한방치료를 2006년 10월 24일부터 시작하여 이후 지속적인 추적관찰 결과 뇌전이 부위의 확장소견 없이 점차 감소하였고 2009년 2월 11일 마지막 추적관찰 결과 전이 부위 중 1부위는 CT상 관찰되지 않았다(Fig. 1). 기타 부위의 전이는 관찰된 바 없으며, aRVS를 복용하던 중 투약과 관련된 불편감은 호소하지 않았다.

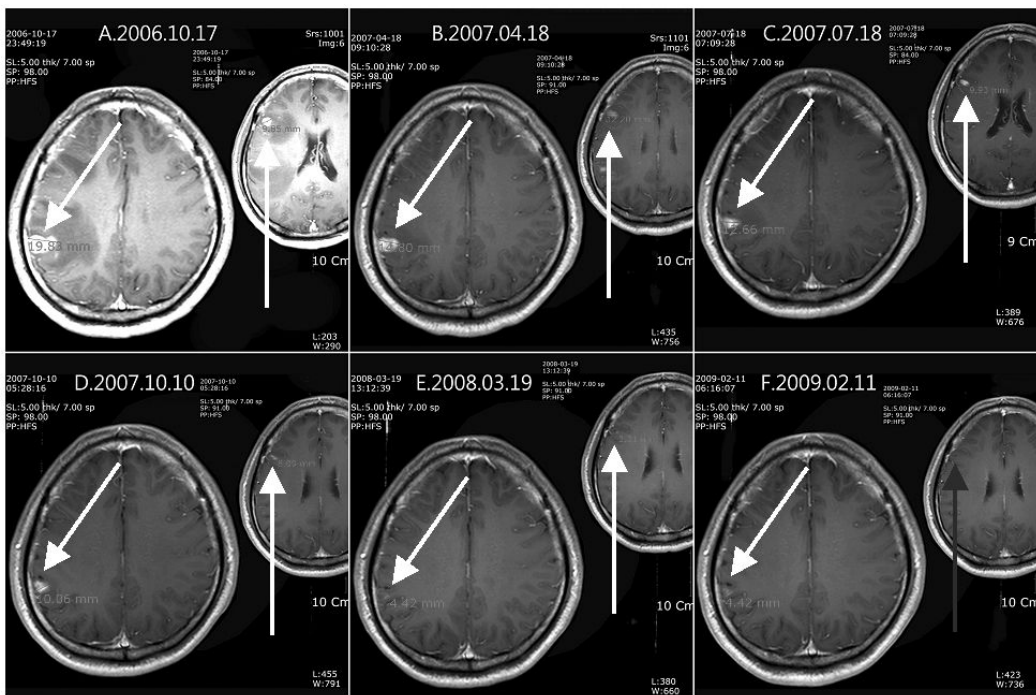


Fig. 1. Chronological radiographic findings. The size of brain mass decreased after Allergen removed *Rhus verniciflua* Stokes(aRVS) intake.

White arrow : Brain mass

Black arrow : Mass of right frontal lobe was not observed macroscopically.

A. Diameters of right parietal lobular mass and right frontal lobular mass before taking aRVS were 19.83mm and 9.85mm.

B. Diameters of these masses after 176 days taking aRVS were 14.80mm and 12.20mm respectively.

C. Diameters of these masses after 267 days taking aRVS were 14.80mm and 12.20mm respectively.

D. Diameters of these masses after 351 days taking aRVS were 10.06mm and 8.09mm respectively.

E. Diameters of these masses after 512 days taking aRVS were 4.42mm and 3.31mm respectively.

F. Diameter of right parietal lobular mass after 841 days taking aRVS was 4.42mm.

고찰 및 결론

선암은 전체 폐암의 30~35%에 해당되며 여성과 비흡연자에게 호발한다. 조기에 원격전이, 흉막에 대한 침범이 자주 발견되며, 편평상피세포암에 비해 천천히 자란다. 그러나 현재 선암은 편평상피세포암과 달리 발병률이 증가하는 추세에 있다. 증상은 일반적으로 기침, 객혈, 천명(喘鳴), 호흡곤란, 흉통, 폐렴증상, 연하곤란, 식욕감소 및 체중감소 등이 있다. 폐와 연관되지 않는 국소 증상으로 상지부종, 뼈의 통증과 골절, 두통, 오심, 구토 등이 있다. 전이에 의하지 않은 전신증상 및 대사증상으로 악액질, 식욕 감퇴 및 체중감소(30%), 발열(20%) 등이 나타난다⁸⁾.

폐암은 뇌로 잘 전이되는데, 폐암 진단당시 30~70%에서 뇌 전이의 소견이 함께 나타나고, 환자의 약 40%는 폐암 치료 중 뇌 전이가 진행된다³⁾. 뇌 전이는 예후가 불량하여 중앙 생존기간이 4~5개월, 1년 생존율이 약 10%이다. 원발암이 비소세포암인 경우로 한정짓게 된다면, 중앙 생존기간이 6개월, 1년 생존율이 약 20%이다³⁾. 뇌전이가 관찰되면 치료의 방향이 바뀌게 되고 예후 또한 불량하므로, 폐암 환자에 있어 뇌 전이의 조기 진단은 치료의 방향과 기대여명을 결정하는 중요한 요건이 된다⁴⁾.

전이성 뇌종양의 경우 다른 장기의 암과 다르게 작은 병소임에도 불구하고 심한 증상을 야기할 수 있다. 증상은 두통이 가장 많으며, 현기증, 오심, 구토, 언어지체, 시력저하, 좌반신 마비, 경련 발작, 감각변화 등 다양한 신경계 증상이 있으며 무증상인 경우도 흔하다. 단층 전산화 촬영(CT)상 전이성 뇌종양 결절의 양상은 선암의 경우 다발성 결절이 많다. 전두엽과 두정엽에 전이가 잘 되는 경향이 있고 결절의 형태는 주로 구상결절이 많다¹⁾.

뇌 자체의 혈관 장벽에 의해 화학약물의 투과성이 제한되므로 전이성 뇌종양의 치료는 수술적 치료 혹은 방사선 요법이 대표적이다. 외과적 수술은 단일 혹은 다발성 결절에 대한 치료 및 증상 완화의 목적으로 이용되고 있으며, 방사선 요법은 예방적 목적 혹은 수술과 병행하여 재발률을 낮추는 목적으

로 이용되고 있다.

방사선 요법은 비침습적이고, 단발성이거나 3개 이하의 병변에 대하여 안전하고 간편하게 시행할 수 있으며, 치료 반응 또한 수술과 유사하거나 오히려 우수한 결과가 보고되고 있어, 최근에는 전이성 뇌종양의 일차 치료로 시행하고 있다. Adler 등에 의하면 방사선수술 후 29%에서 병변이 사라졌고, 50%에서 병변의 크기가 감소되었으며, 12%가 병변의 크기에 변화가 없어 91%의 종양 조절율을 보인다고 하였다⁹⁾.

특히 최근에는 방사선 요법의 일종인 감마나이프 시술로 간편하고 빠르게 방사선을 이용하여 종양을 제거하는 방법이 널리 이용되고 있다. 감마나이프는 청신경종양, 뇌수막종, 뇌동정맥 기형, 전이성 뇌종양에서 두루 쓰이며 수술 위험도가 높거나 뇌의 위험부위에 있어 수술하기 어려운 경우에도 쓰일 수 있다. Serizawa 등은 종양의 크기가 30mm 이상으로 수술하기 어려운 경우, 전이암의 병소가 10개 이하인 경우, 직경이 25mm 이상인 종양이 최대 3개 이하인 경우, MRI상 석회화 소견이 없는 경우에 감마나이프 수술이 가능하다고 제시하였다¹⁰⁾.

‘The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)’은 전이성 뇌종양의 방사선 치료 효과에 대한 예후 인자를 분석하기 위해 대량의 환자 분석을 통해 3등급으로 나누어 예후를 평가하였다¹¹⁾. 이는 KPS score, 원발 종양의 조절 여부, 연령, 두개의 전이 유무 등을 기준으로 나누었으며, 등급이 낮을수록 예후가 양호하다. 이를 ‘The RTOG brain metastasis recursive partitioning analysis classes(이하 RPA classes)’라고 한다.

Franzin 등은 전이성 뇌종양에 감마나이프 시술 시 RPA class가 낮을수록 시술 후 중앙 생존 기간이 연장됨을 관찰하였는데, class 1이 17개월, class 2가 10개월, class 3이 3개월로 나타났¹²⁾. Kim 등은 RPA class 1 및 2에 해당하는 환자 26명의 전이성 뇌종양(병소 10개 이상)에 감마나이프를 시술하였을 때 overall median survival이 34주로 나타났고, 감마나이프 시술 6개월 후 local control rate는 79.5%, 전

체 병변에 대한 control rate는 53.8%, 새로운 병변 발현은 26.9%에서 발현됨을 관찰하였다¹³⁾. Park 등은 폐암의 뇌전이 환자를 대상으로 RPA class 1 및 2에 해당하는 환자 총 14명을 대상으로 감마나이프 시술시 overall median survival이 32주이며 6개월 생존율 64.3%, 1년 생존율 47.7%로 나타났다고 보고하였다⁴⁾.

한의학에서는 종양이 외감육음(外感六淫), 내상칠정(內傷七情), 음식부절(飲食不節), 과로(過勞) 및 사독(邪毒) 등에 의해 발생하며, 개체의 장부(臟腑)기능과 기혈실조(氣血失調)로 말미암아 기체어혈(氣滯瘀血), 담결습취(痰結濕聚), 열독온결(熱毒蘊結), 정기허약(正氣虛弱), 경락어저(經絡瘀阻) 등의 병리변화가 나타나고 이런 변화가 단독 혹은 교잡(交雜)되면서 기기불통(氣機不通), 취집일구(聚集日久)하여 발생하는 만성적인 질환으로 이해한다. 특히 어혈(瘀血)은 암의 병인병리에서 가장 중요한 인자이며 그 의미에 가장 많이 내포되어 있는 것은 기체(氣滯)이다. 기체가 오래되면 반드시 혈어(血瘀)가 발생하며, 기혈(氣血)이 응체되면 어혈이 쌓여 종괴가 형성된다. 때문에 종괴의 구성은 혈어로 인식할 수 있다¹⁴⁾.

옷은 파혈(破血)하고 위장의 적취(積聚)를 소산(消散)시키므로 주로 어혈, 적취, 징가(癥瘕) 및 냉심통(冷心痛) 등에 주로 활용되어 왔다. 본 증례에서 사용된 옷나무 추출물은 알러젠(Urushiol)이 제거된 것으로, 1996년부터 관절질환, 자궁근종, 양성질환 및 통증에 사용되어 왔고, 최근에는 항암효과가 있다고 발표되었다¹⁵⁾. 폐암주에 투여한 결과 암세포에 대한 혈관형성을 저해함으로써 항암효과가 있다고 보고되었고¹⁶⁾, 실제 환자를 대상으로 한 연구에서도 유효한 결과가 보고되었다. 즉 비소세포성 폐암 환자들을 대상으로 투여하였을 때 삶의 질 및 생존율 향상에 유의한 결과가 나타난다는 전향적 임상연구 결과가 보고되었고¹⁷⁾, 단일 증례에 불과하나 비소세포성 폐암 4기암 환자를 대상으로 동일한 약물을 투여하여 4기 진단후 26개월 이상 생존한 결과를 발표하기도 하였다⁷⁾.

상기 환자의 경우 폐의 선암에서 유래된 전이성

뇌종양 환자로 진단을 받은 후 pneumonectomy 시행 후 항암화학요법을 받았으며 진단 후 약 1년 후에 두통을 호소하여 Brain MRI 검사를 실시하여 전이성 뇌종양을 진단받았다. 감마나이프 시술 전 환자의 KPS score는 80점에 해당되었고 RPA class 1에 해당되었으며, 2회의 감마나이프 시술을 시행하여 중대한 부작용 없이 mass size가 감소한 상태에서 알려진 제거 옷나무 추출물을 복용하였다. 복용과 연관된 불편감을 호소하지 않았고, 전이성 뇌종양으로 복용하였던 steroid를 중단하였고 중단한 이후에도 증상 악화가 관찰되지 않았다. 복용 후 몸무게는 54.8kg에서 66.2kg로 지속적으로 증가하였다. 전이성 뇌종양의 크기가 지속적으로 감소하여 알려진 제거 옷나무 추출물 투여 176일후(감마나이프 시술 181일후) mass size는 각각 14.80mm, 12.20mm 이었고, 투여 841일후(감마나이프 시술 846일후) 이전부터 존재한 mass중 한 부위는 CT상 관찰되지 않았고 가장 큰 종양만이 4.42mm로 감소하여 발견 당시보다 약 30% 정도의 수준으로 크기가 감소하였다.

RPA class 1에 해당되는 환자의 경우 감마나이프 시술 후 중앙생존기간이 17개월, class 1 및 2에 해당되는 환자의 중앙 생존 기간은 32주, 34주이다^{4,12-13)}. 본 환자의 경우 감마나이프 시술 후 투약을 시작한 시점을 기준으로 약 143주간 생존하고 있으며, KPS score는 90점 정도로 호소하는 증상 없이 양호한 상태를 지속적으로 유지하고 있다. 이는 상기한 연구결과에 비추어보았을 때 약 2배~4배가량의 생존기간이 연장되었음을 보여준다.

비록 본 증례에서 감마나이프 시술 자체가 교란요인이 될 수 있으나, 감마나이프 시술이 종료된 후에도 전이성 뇌종양이 지속적으로 감소하였고, 양호한 활동 상태를 지속적으로 유지하였으며, 감마나이프 시술 단독치료와 비교할 때 생존기간이 연장된 점은 옷나무 추출물의 투여가 전이성 뇌종양을 치료하는데 가능성을 제시한다고 사료되어 이에 본 증례를 보고하는 바이다. 이와 관련하여 옷나무 추출물이 작용하는 기전과 결과에 대한 많은 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Kim JI, Song CH, Kim YC, Yang JB, Choi IS, Park KO. Clinical Analysis on the Brain Metastases of Bronchogenic Carcinoma. Tuberculosis and Respiratory Disease. 1990;37(1):29-35.
2. Korea Academy of Medical Sciences. Diagnosis and Treatment of Cancer. Seoul:Ryo Moon Gak. 1992:95,100-5.
3. Schuette W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy. Lung Cancer. 2004; 45(2):253-7.
4. Park SH, Hwang SK, Kang DH, Lee SH, Park J, Hwang JH, et al. Gamma knife radiosurgery for multiple brain metastases from lung cancer. J Clin Neurosci. 2009 ;16(5):626-9.
5. The Korea Association of Herbology. Herbology. Seoul:Young-Lim Sa. 1991:439.
6. Choi WC, Lee JH, Lee EO, Lee HJ, Yoon SW, Ahn KS, et al. Study on Antiangiogenic and Antitumor Activities of Processed *Rhus verniciflua* Stokes extract. Korean Journal of Oriental Physiology and Pathology. 2006;20(4):825-829.
7. Yu SM, Eo WK, Yoon SW. One Case Report of Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated with Allergen Removed *Rhus Verniciflua* Stokes (aRVS). Korean Academy of Traditional Oncology. 2008;13(1):63-9.
8. Rhee HK, Jung SK. Oriental Pulmonology. Seoul:Mindan Press. 1984:328-9,405.
9. Park BJ, Kim YJ, Cho MK. LINAC Radiosurgery for Metastatic Brain Tumors. J Korean Neurosurg Soc. 2003;33(3):276-80.
10. Serizawa T, Saeki N, Higuchi Y, Ono J, Iuchi T, Nagano O, et al. Gamma knife surgery for brain metastases: indications for and limitations of a local treatment protocol. Acta Neurochir. 2005;147(7):721-6.
11. Gasper LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47(4):1001-6.
12. Franzin A, Snider S, Picozzi P, Bolognesi A, Serra C, Vimercati A, et al. Evaluation of Different Score Index for Predicting Prognosis in Gamma Knife Radiosurgical Treatment for Brain Metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;74(3):707-13.
13. Kim CH, Im YS, Nam DH, Park K, Kim JH, Lee JI. Gamma knife radiosurgery for ten or more brain metastases. J Korean Neurosurg Soc. 2008;44(6):358-63.
14. Baek MH, Kim DH, Kim SH. Study on corelation of cancer with stagnated blood in oriental and western medicine. Thesis Collection. 1999;7(2):399-415.
15. Yoon SW, Park SJ, Kim KS, Jung HS, Choi WC. The Study on the Process and Quality Control of *Rhus Verniciflua* Stokes Extract (Nexia). The Journal of Korean Oriental Oncology. 2006;11 (1):31-9.
16. Choi WC, Lee JH, Lee EO, Lee HJ, Yoon SW, Ahn KS, et al. Study on Antiangiogenic and Antitumor Activities of Processed *Rhus verniciflua* Stokes extract. Korean Journal of Oriental Physiology and Pathology. 2006;20(4):825-9.
17. Kim SH, Yie S. Effect of Nexia for Advanced Non-small cell Lung Cancer on Patient's Survival and Quality of Life: a Prospective Cohort Study. The 2nd International East-West Cancer Symposium. 2007.