

전이 직장암 환자의 FOLFIRI 유발 설사에 위령탕 가감방 치험 1례

윤성수 · 김은혜 · 이지영 · 윤성우¹

¹강동경희대학교병원 한방암센터 한방내과

Abstract

A Case Report of FOLFIRI-Induced Diarrhea in Patient with Metastatic Rectal Cancer Treated with Modified Wiryeong-tang

Sung Soo Yoon, Eun Hye Kim, Jee Young Lee, Seong Woo Yoon¹

Department of Korean Internal Medicine, Korean Medicine Cancer Center,
Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul, Korea

Received 30 May, Accepted 20 June

Objectives : This study was aimed to describe a case of a patient with FOLFIRI-induced diarrhea, which was improved by treatment with Korean herbal medicine, modified Wiryeong-tang.

Methods : The patient with metastatic rectal cancer received FOLFIRI plus bevacizumab as a palliative chemotherapy and showed repetitive diarrhea despite administration of loperamide, which was treated with modified Wiryeong-tang. To evaluate the effect of the treatment, the Bristol Stool Form Scale and bowel movement frequency were checked.

Results : During the treatment, the stool form using Bristol Stool Form Scale was improved from diarrhea to normal stool, and the bowel movement frequency was decreased.

Conclusions : The result suggest that modified Wiryeong-tang may be an effective treatment for FOLFIRI-induced diarrhea.

*교신저자 : 윤성우(Seong Woo Yoon)

서울시 강동구 동남로 892 강동경희대학교병원 한방암센터 한방내과
Tel: 02-440-7279, Fax: 02-440-7287, E-mail: stcpano212@hanmail.net

Keywords : Chemotherapy-induced diarrhea (CID), FOLFIRI, Wiryong-tang, Korean medicine, herbal medicine

서 론

항암제 유발 설사(Chemotherapy-Induced Diarrhea, CID)는 항암 치료 중 발생하는 흔한 부작용으로, 발생률이나 증증도는 항암제 종류나 용량에 따라 달라진다. 특히 대장·직장암의 항암제로 주로 이용되는 fluorouracil, irinotecan 등은 50~80% 가량 CID를 유발하는 것으로 보고되며, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)1 기준 grade 3,4에 해당하는 중증 설사도 30%에 이른다는 보고가 있고2), fluorouracil과 irinotecan을 병합하여 투여하는 FOLFIRI는 최근 연구에서 42%의 CID 발생률을 보였다3).

CID는 항암제 용량을 감소시키거나 항암 치료 일정을 연기하는 등 치료 결과에 영향을 미치며, 환자의 삶의 질을 저하시키고, 심하게는 탈수로 인한 생명에 지장을 주기도 하는4) 중요한 항암 치료 부작용으로 적절하게 관리될 필요가 있다.

위령탕은 동의보감에서 비설(脾泄)에 사용하는 처방으로5) loperamide 복용에도 불구하고 FOLFIRI plus bevacizumab 투여 후 반복적으로 설사를 보이는 전이 직장암 환자에게 위령탕 가감방 투여 후 설사가 호전된 증례가 있어 보고하고자 한다.

증 례

1. 환자 : 이OO(42/M)
2. 진단 : metastatic rectal cancer with lung, brain metastases
3. 최초 진단일 : 2016년 5월
4. 주소증 : 설사
항암 치료 직후에 악화되는 설사로 평균적으로 Bristol Stool Form Scale type 6에 해당하며 횡수는 12회/일 가량의 식이와 관련 없는 배변
5. 과거력 : fatty liver(2011), cervical herniated intervertebral disc(2008)
6. 가족력 : 대장암(父)
7. 현병력
상기 42세 남환은 2016년 5월 American joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual 7판6) 기준 임상적 3C 병기의 직장암으로 진단 받아 선행 화학방사선 병용요법, 수술, 보조항암화학요법 시행 받았으나, 2017년 6월 재발하여 화학방사선 병용요법 재시행 받았고, 2017년 11월 원격 전이 소견으로 전이 방사선요법 및 감마 나이프 시술 후 고식적 항암요법으로 FOLFIRI plus bevacizumab을 투여 받았다.
FOLFIRI plus bevacizumab 투여 직후 loperamide 복용에도 조절되지 않는 상기 양상의

설사가 반복적으로 발생하여 증상 완화 목적의 한방치료 시행하기 위해 2018년 1월에서 3월까지 본원에서 입퇴원을 반복하며 치료하였다.

8. **복용중인 약약** : loperamide hydrochloride 2mg, zolpidem tartrate 6.25mg, metoclopramide 3.84mg

9. **이상 검사소견** : 입원 및 퇴원 모두 없음

10. **최초 진료 소견** (2018년 1월 17일)

- 1) 수면 : 불면. 대소변 배출 및 별다른 이유 없이 수회 각성으로 zolpidem 6.25mg 취침 전 복용
- 2) 식사 : 식욕 보통. 일반식 1공기 가량 3회. 간헐적인 오심으로 metoclopramide 복용
- 3) 소화 : 불편감 없음
- 4) 대변 : Bristol Stool Form Scale 상 type 7에 해당하며 하루 20회 가량. loperamide 2mg 4알 가량 복용
- 5) 소변 : 빈삭. 주야간 1회/1-2시간

Table 1. Prescription of Herbal Decoction

Date(YYYY/MM/DD)	Prescription(chinese name)	Dose(g)
	modified Wiryong-tang	
	Wiryong-tang	
	-Atractylodis Rhizoma(蒼朮)	4
	-Magnoliae Cortex(厚朴)	4
	-Citri Unshius Pericarpium(陳皮)	4
	-Polyporus(豬苓)	4
	-Alismatis Rhizoma(澤瀉)	4
	-Atractylodis Rhizoma Alba(白朮)	4
	-Poria Sclerotium(赤茯苓)	4
2018/01/17-01/20	-Paeoniae Radix(白芍藥)	4
	-Cinnamomi Cortex(肉桂)	2
	-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma(甘草)	2
	-Zingiberis Rhizoma(生薑)	6
	-Zizyphi Fructus(大棗)	6
	Addictives	
	-Astragali Radix(黃芪)	8
	-Zizyphi Semen(酸棗仁)	6
	-Myristicae Semen(肉豆蔻)	3
	-Terminaliae Fructus(訶子)	3
	-Artemisiae Capillaris Herba(茵陳)	2
2018/02/01-02/05	As above	
2018/03/29-03/31	Remove Astragali Radix(黃芪) and Zizyphi Semen(酸棗仁) from modified Wiryong-tang	

- 6) 한출 : 간헐적 자한. 도한
- 7) 한열 : 별무
- 8) 기타 : 기력저하 30점/100점 가량. 체격 173.4cm 54.5kg

11. 치료 방법

복용중인 loperamide와 함께 동의보감 대변분 에 나오는 위령탕에 환자 상태에 맞추어 육두 구, 가자, 인진, 산조인, 황기를 추가하여 2첩 3 팩 하루 3회 처방하였다(Table 1).

12. 평가 방법

1) Bristol Stool Form Scale (Bristol Stool)7 (Table 2)

임상 및 연구에서 배변 상태를 평가하기 위한 도구로 형태에 따라 7가지로 분류하 며 대개 type 1,2는 변비로, type 3,4는 정 상으로, type 5는 설사 전단계로, type 6,7 은 설사로 판단한다.

- 2) 배변 횟수
- 3) loperamide 2mg 복용 횟수

13. 치료경과

항암제 투여 이전에 환자의 배변은 Bristol Stool type 3,4에 해당하는 보통변 양상에, 배변 횟수는 1~4회 가량이었다고 하며, 간헐적으로 증상이 악화되는 경우 loperamide 2mg 1,2회/일 가량 복용 시 호전되었다고 한다. 항암제 투여 직후에 심화되는 설사로 항암 치료 종료 당일 부터 본원에 총 3회 입원하였으며 입원 기간 배변 횟수, Bristol Stool type, loperamide 2mg 복용 횟수의 변화는 다음과 같았다(Figure 1).

2018년 1월 16일부터 18일까지 FOLFIRI/Bevacizumab 투여로 2018년 1월 17일 부터 20일까지 1차 입원 시 loperamide 2mg 4 회 복용에도 배변 횟수 20회, Bristol Stool type 7에 해당하는 설사를 보였다. 위령탕 가감방 투여 다음날부터 Bristol Stool type 5로 호전되었

Table 2. Bristol Stool Form Scale

Type	Character
1	Seperate hard lumps, like nuts (hard to pass)
2	Sausage-shaped but lumpy
3	Like a sausage but with cracks on its surface
4	Like a sausage or snake, smooth and soft
5	Soft blobs with clear cut edges (passed easily)
6	Fluffy pieces with ragged edges, mushy stool
7	Watery, no solid pieces. entirely liquid

으며, 투여 이튿날에는 Bristol Stool type 4로 호전 및 배변 횟수도 6회 가량으로 줄어들었다. 위령탕 투여 사흘날 Bristol Stool type 4와 배변 횟수 6회 유지되며 loperamide 2mg 복용 횟수 1회로 감소하였다. 아울러 동반 증상으로 호소 하던 불면증은 zolpidem 복용 없이도 수면이 가 능해지고 기력 저하 및 전반적인 컨디션 회복 되며 입원 4일 차에 퇴원하였다.

2018년 1월 31일부터 2월 2일까지 FOLFIRI/Bevacizumab 투여로 2018년 2월 1일부 터 5일까지 2차 입원 시 loperamide 2mg 4회 복 용에도 배변 횟수 8회, Bristol Stool type 5에 해당하는 설사를 보였다. 1차 입원 시와 동일한 위령탕 가감방을 투여 다음날 Bristol Stool type 4로 호전되었으며, 투여 이튿날에는 Bristol Stool type 3으로 호전 및 배변 횟수 4회로 줄 어들었고 loperamide 복용 횟수도 2회로 감소하 였다. 투여 사흘날에 호전 양상 유지와 함께 불 면증 및 기력 저하 등 동반 증상도 개선되어 다음날 퇴원하였다.

2018년 3월 28일부터 30일까지 FOLFIRI/Bevacizumab 투여로 2018년 3월 29일

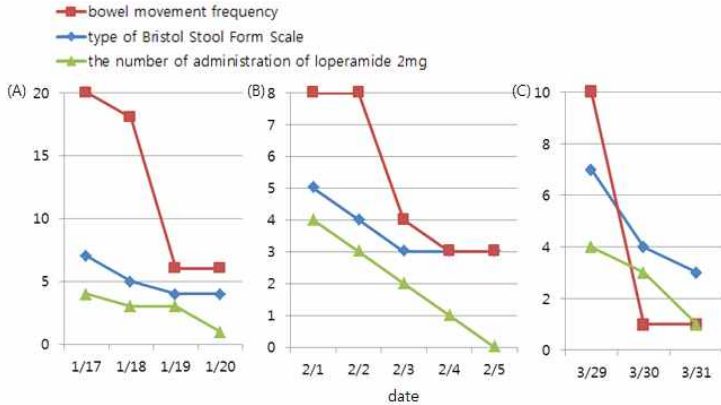


Figure 1. Changes in bowel movement frequency, type of Bristol Stool Form Scale, and the number of administration of loperamide 2mg. (A) 1st admission, (B) 2nd admission, and (C) 3rd admission.

부터 31일까지 3차 입원 시 loperamide 2mg 4회 복용에도 배변 횟수 10회, Bristol Stool type 7에 해당하는 설사를 보였다. 환자 불면증 및 기력 저하 호소하지 않아 1,2차 입원 시 사용한 위령탕 가감방에서 환자 증상에 따라 산조인과 황기를 제거하여 투여하였고 투여 다음날 배변 횟수 1회로 감소 및 Bristol Stool type 4로 호전되었고, 투여 이튿날 호전 유지되며 loperamide 2mg 복용 1회로 감소하며 퇴원하였다.

3회의 입원 모두 위령탕 가감방으로 인한 별도의 부작용은 관찰되지 않았다.

고찰 및 결론

상기 전이 직장암 환자는 고식적 목적의 항암치료로 FOLFIRI plus bevacizumab 투여 직후에 반복적으로 악화되는 설사 양상으로 식이 제한 등의 회복을 저해하는 조치 없이 증상 완

화 목적의 위령탕 가감방을 투여하여 호전을 보였다.

항암제 투여 직후 loperamide 2mg 복용 횟수를 하루 4회까지 증명하였지만 배변이 끊어지고 배변 횟수가 증가한 점과, 환자가 투여 받은 leucovorin, fluorouracil, irinotecan의 병합 항암제인 FOLFIRI에서 fluorouracil과 irinotecan이 CID를 호발하는 것으로 알려져 있기 때문에 상기 환자의 설사를 CID로 판단하였다.

CID는 높은 유병률과 중증도에도 불구하고 종종 인지되지 않아 불충분하게 관리되기도 하며⁸⁾, 현재 CID 치료에 전문가와 가이드라인 사이에 합의안은 loperamide와 octreotide를 처방하는 것이다^{9,10)}. loperamide는 CTCAE grade 1,2에 해당하는 경증 설사에 권고되며, octreotide는 강력한 합성 somatostatin 유사체로 CTCAE grade 3,4에 해당하는 중증 설사 혹은 오심, 구토, 발열, 호중구감소증 등의 위험 인자를 동반하는 CTCAE grade 1,2에 해당하는 경증 설사에 권

고된다¹¹⁾.

상기 환자 CID에 1차 치료로 시행되는 loperamide 2mg를 4회까지 증량하였으나 최대 20회의 배변 횟수를 보였으며 이는 CTCAE grade 3에 해당하는 중증 설사상 적절한 조치가 취해지지 않을시 탈수 및 전해질 불균형을 초래하여 환자를 위험에 빠뜨릴 수 있어 반드시 적절한 관리가 이루어져야 한다.

loperamide는 중증 설사에는 효과가 없는 편이며, 설사가 악화됨에 따라 loperamide 용량 및 빈도를 늘리게 될 경우 심부정맥 위험성도 따라서 증가하는 부작용을 지닌다^{12),13)}. 따라서 한 방치료를 병행하여 loperamide 증량 없이 설사의 호전을 보인다면 약물 부작용 방지 등의 부작용적인 이득을 얻을 수 있다.

현재 CID의 표준치료에 대한 보완대체요법으로 프로바이오틱스¹⁴⁾, 항생제¹⁵⁾, 활성탄¹⁶⁾에 대한 연구가 있으며, 한약에 대한 연구로는 반하사신탕¹⁷⁾, 황금탕을 기반으로 만든 PHY906 연구가 있다¹⁸⁾. CID에 한약 치료로 반하사신탕 및 황금탕에 대한 연구가 있지만 본 증례에서는 임상적 판단 하 동의보감 위령탕이 환자에게 보다 적합하다고 판단하여 약물을 선택하였다.

위령탕은 동의보감에서 배가 부르고 그득하며 설사하고 먹으면 토하는 비설(脾泄)에 사용하는 처방으로⁵⁾ 상기 환자의 증상에 합치하며, 여기에 견잡을 수 없이 설사하는 것을 비기(脾氣)가 허탈한 것으로 보아 급히 수렴하는 약을 써야한다는 동의보감의 원칙에 따라 육두구, 가자와 같은 수렴지제를 추가하고 부가적인 증상에 따라 산조인, 인진, 황기를 추가하였다.

위령탕 가감방을 이용하여 주소증인 설사 뿐만 아니라 부가적인 증상들도 개선되었는데, 불면증으로 인해 복용하던 zolpidem의 복용 없이도 양질의 수면을 취했으며 피로 개선 및 전반적인 컨디션 향상으로 단기간 입원 후 퇴원할 수 있었다. 또한 CID의 표준치료 약물인

loperamide와 병용 시에도 별도의 부작용은 관찰되지 않았다.

이상의 결과만으로 CID에 위령탕 가감방의 효과를 단정 짓기 어려우나, 환자가 3번에 걸친 유사한 상황에서 동일한 약물을 이용하여 반복적인 호전을 보였다는 점에서 위령탕 가감방이 FOLFIRI 유발 설사에 하나의 선택지로 작용할 수 있다고 사료된다.

한계점으로는 증례 논문 특성상 자연경과에 따른 증상 완화를 배제할 수 없으며, 대조군과의 비교를 통한 한약물의 특이적인 효과를 논하기 어렵다는 점, CID의 표준 치료제인 loperamide를 하루 최대 권고 용량인 16mg까지 복용해보지 않았다는 점, 약물 효용 및 부작용 측면에서 표준치료 대비 한약 치료가 비용 효과적인지 등이 있다.

향후 설사 유형 등의 구체적인 분류를 통해 생리학적인 기전을 활용한 설명 및 입증 및 항암제별로 어떤 한약 및 한방치료가 유효한지 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Reference

1. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0. p. 25, NCI, NIH, DHHS, 2017
2. Rothenberg ML, Eckardt JR, Kuhn JG et al. Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* 14(4):1128-1135, 1996
3. Xu RH, Muro K, Morita S et al. Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan) versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan), both either with or without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic

- colorectal cancer (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19(5):660-671, 2018
4. Maroun JA, Anthony LB, Blais N et al. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea. *Curr Oncol* 14(1):13-20, 2007
 5. 허준. 국역증보 동의보감. p. 191, 서울, 남산당, 1998
 6. Edge SB, Byrd D, Compton C et al. *AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition*. p. 144, New York, Springer, 2010
 7. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 32(9):920-924, 1997
 8. Richardson G, Dobish R. Chemotherapy induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 3(4):181-198, 2007
 9. Benson AB, Ajani JA, Catalano RB et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 22(14):2918-2926, 2004
 10. Muehlbauer PM, Thorpe D, Davis A et al. Putting evidence into practice: evidence-based interventions to prevent, manage, and treat chemotherapy- and radiotherapy-induced diarrhea. *Clin J Oncol Nurs* 13(3):336-341, 2009
 11. Wadler S, Benson AB, Engelking C et al. Recommended guidelines for the treatment of chemotherapy-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 16(9):3169-3178, 1998
 12. Upadhyay A, Bodar V, Malekzadegan M et al. Loperamide Induced Life Threatening Ventricular Arrhythmia. *Case Rep Cardiol* volume 2016, article ID 5040176, 2016
Available from:URL:<http://dx.doi.org/10.1155/2016/5040176>
 13. Marraffa JM, Holland MG, Sullivan RW et al. Cardiac conduction disturbance after loperamide abuse. *Clin Toxicol (Phila)* 52(9):952-957, 2014
 14. Mego M, Chovanec J, Vochyanova-Andrejalova I et al. Prevention of irinotecan induced diarrhea by probiotics: A randomized double blind, placebo controlled pilot study. *Complement Ther Med* 23(3):356-362, 2015
 15. de Jong FA, Kehrer DF, Mathijssen RH et al. Prophylaxis of irinotecan-induced diarrhea with neomycin and potential role for UGT1A1*28 genotype screening: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Oncologist* 11(8):944-954, 2006
 16. Michael M, Brittain M, Nagai J et al. Phase II study of activated charcoal to prevent irinotecan-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 22(21):4410-4417, 2004
 17. Mori K, Kondo T, Kamiyama Y et al. Preventive effect of Kampo medicine (Hangeshashin-ro) against irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 51(5):403-406, 2003
 18. Kummer S, Copur MS, Rose M et al. A phase I study of the chinese herbal medicine PHY906 as a modulator of irinotecan-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 10(2):85-96, 2011