

동시 간전이 직장 구불결장암 환자의 재발성 복수에 대한 SB 복강 주입의 복수 감소 효과 증례

전형준, 김종민, 조종관, 이연월, 한균인, 유화승
대전대학교 둔산한방병원 동서암센터

Ascites-decreasing Effect of SB Intraperitoneal Injection to a Refractory Ascites Patient with Synchronous Colorectal Liver Metastasis and Metachronous Peritoneal Carcinomatosis : A Case Report

Hyung-joon Jeon, Jong-min Kim, Chong-kwan Cho, Yeon-weol Lee, Kyun-in Han, Hwa-seung Yoo
East-West Cancer Center, Dunsan Oriental Hospital of Dae-Jeon University

ABSTRACT

Objectives : To report and demonstrate the effect of decreasing ascites volume by SB intraperitoneal injection to a refractory ascites patient with synchronous colorectal liver metastasis and metachronous peritoneal carcinomatosis.

Methods : Two cycles of intraperitoneal and intravenous SB injection were conducted. Each injection cycle was made up of 4 days. Nine vials of SB were injected to the patient every day. To compare the volume of ascites between pret- and post-treatment, follow-up computed tomography was done on June 3, 2013. To observe other therapeutic effects of SB injection, laboratory tests were conducted periodically.

Results : On the follow-up computed tomography images, the amount of ascites and pleural effusion had decreased compared to the April 30, 2013 computed tomography images. The levels of aspartate transaminase, alanine aminotransferase and lactate dehydrogenase decreased significantly from May 9, to May 30, 2013. The amount of oral intake increased constantly during hospitalization. The patient's symptoms such as abdominal distension, abdominal pain and dyspnea were improving until discharge.

Conclusions : Even if these results cannot be applied to every synchronous colorectal cancer liver metastasis patient, we demonstrated that SB intraperitoneal injection has ascites-decreasing effect to refractory ascites patients with synchronous colorectal liver metastasis and metachronous peritoneal carcinomatosis.

Key words : SB injection, intraperitoneal, refractory ascites, liver metastasis, peritoneal carcinomatosis

1. 서 론

전 세계적으로 직결장암(colorectal cancer, CRC)의 발생률과 사망률은 지속적으로 증가하고 있으

며, 2007년에는 대략 120만 명의 새로운 사례와 63만 명의 사망이 발생하여 2000년에 비해 각각 27%와 28%의 증가를 보였다. 이 수치들에 대한 매년 평균 증가비율은 각각 3.9%와 4%이다¹. 우리나라에서는 3번째의 발생률을 나타내는 암으로, 1980년에는 전체 암의 5.8%였으나 2009년에는 13%를 차지할 정도로 증가하였고, 최근 연간 서울시 남자는 10만 명당 63.7명, 여자는 39.9명이 대장암에 이환된다².

· 교신저자: 유화승 대전시 서구 대덕대로 176번길 75
대전대학교 둔산한방병원 동서암센터
TEL: 042-470-9132 FAX: 042-470-9006
E-mail: altyhs@dju.kr

이 질환의 자연스러운 질병 과정에서 최대 50%의 환자들이 타 장기로 전이되는 비율을 보이며 최대 25%의 환자들이 진단시에 이미 전이된 상태(synchronous)로 발견된다. 전이성 CRC 치료의 발전은 표피성장인자 수용체 표적 단일클론 항체와 타이로신 활성효소 억제제, 그리고 종양표지자라고 불리는 생체지표를 사용하게 했다³. 수술적인 절제가 필수적이며, 원발 병소의 절제에 추가적으로 최소 12개의 인접한 림프절들을 생검하는 것이 가장 정확한 병기설정을 가능하게 하며 또한 보조적인 치료의 방향도 명확히 설정할 수 있게 한다. 부가적인 방사선 치료를 하는 것은 보조적인 치료는 선행요법이든 간에, 결장의 후복막 부위로 진행된 직장 종양만으로 제한되어 있다⁴. 간은 직결장암에서 가장 전이가 빈번한 장기이며, 대략 15~25%의 환자들이 CRC와 동시에 간전이(synchronous colorectal liver metastasis, CRLM)로 진단되며, 15~40%의 환자는 진단당시 이후에 후시성으로(metachronous) 간 전이가 발견된다. 이러한 환자들에서는 완전 절제가 장기간의 생존을 위한 최선책이지만, 약 10~20%의 CRLM 환자들만이 절제술의 대상자가 될 뿐이다. 게다가 성공적인 간 절제술 후에도 50~70%에 달하는 환자들이 결과적으로 재발하게 된다. 결국 이러한 환자들에게 남은 선택은 고식적인 전신 항암 화학요법 뿐이다⁵.

CRC 환자에서의 복막 암종증(peritoneal carcinomatosis colorectal cancer, PCCRC)과 간 전이는 흔하고 자연스러운 전이 경로다⁶. 또한 그 불량한 예후로 인해, PCCRC 환자는 일찍부터 오로지 고식적인 치료만이 의미를 가지는 말기 직전의 상황으로 인식되어 왔다. 비록 소수의 비교적 국소화된 종양을 가진 환자에게는 공격적인 치료를 적용할 수 있으나 PCCRC의 대다수의 경우는 예후가 불량하다⁷. PCCRC에 대한 공격적인 세포감퇴수술(cytoreductive surgery, CRS)과 복강내 고온 화학요법(intraperitoneal hyperthermic chemotherapy, HIPEC)의 경우, 몇몇 연구에서 전체 생존률의 의미있는 연장을 보여주

었으나 몇 가지 오류들이 발견되면서 논란의 여지를 두고 있다⁸. CRS와 HIPEC은 현재까지 제한된 그리고 절제가능한 초기 진단 복막 암종증(peritoneal carcinomatosis, PC) 환자에 있어서 가장 효과적인 것으로 알려져 있다. 그러나 진행된 대다수의 PC 환자들에게는 아직까지 고식적인 치료법이 유일하다⁹. 한편, 일본의 Tajima Y 등은 다발성 간 전이가 있는 PCCRC 환자에게 반복된 종양 절제술과 수정된 FOLFOX6 병합 화학요법을 이용하여 마지막 수술일로부터 2년간을 재발없이 유지하였다¹⁰.

재발성 복수(refractory ascites, RA)가 발생하면 일반적으로 말기로 해석하며 기대수명은 1달에서 4달 정도이다. 복부 팽만감, 이른 포만감, 오심 및 구토, 역류성 식도염, 호흡의 단축, 하지 부종, 피로 그리고 운동성 저하와 같은 증상을 나타내게 되며, 현재의 치료 전략은 반복된 대량 복수천자, 복강내 유치 카테터 삽입, 복강정맥션트, 복강내 화학요법, 이노제 사용 그리고 식이 제한이 있다¹¹. PV의 압력이 높아지게 되면 단백질 합성이 저하되고 분해가 촉진되며 지방과 당의 산화(oxidation)율이 높아지게 되므로 결과적으로는 영양실조 상태가 된다. 따라서 이러한 환자에서는 적절한 칼로리 섭취를 필요로 하게 된다¹².

복수에 대한 한방 치료의 경우 대복피(*Pericarpium arecae*), 저령(*Polyporus*), 복령(*Poria*)이 가장 다용되는 한약물이다¹³. ZHAO, 등은 조절이 힘든 간경화 환자의 복수 62례에 대해 오령산가미 파우더 복용과 함께 초미세여과를 거친 복수의 복강내 재주입(abdominal reinfusion of concentrated ascites after ultrafiltration, ARCAU)을 통하여, 오령산가미 파우더 복용과 함께 ARCAU를 받은 환자군이 ARCAU만을 받은 대조군에 비해 더 유의성있는 복수 감소 효과를 보여주었다. 오령산가미 파우더의 조성은 복령 30 g, 저령 30 g, 택사(*Alismatis rhizoma*) 20 g, 대복피 20 g 등이었다¹⁴.

본원의 한·양방 협진으로 사용된 SB주사는 주성분이 Pulsatilla saponin D이며 이는 인간 결장암 세

포의 증식(proliferation)을 억제하고 단백질산화효소 B(AKT)와 포유동물 라파마이신의 표적(Mammalian target of rapamycin, mTOR) 신호 경로를 조절하여 세포자멸사(apoptosis)를 유발하는 천연물 신약이다. 저산소 상태 유발가능인자 1 α (Hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)와 혈관내피성장인자(Vascular endothelial growth factor, VEGF)의 발현을 감소시켜 항종양작용을 나타냈고, 또한 *in vivo* 실험에서 기존 항암제인 Fluorouracil(5-FU)보다 더 강력하게 인간 결장암 세포의 apoptosis를 유발하고 신생혈관형성을 억제 하였다¹⁵.

이에 저자는 CRC와 간전이 진단을 동시에 받고 병합 항암화학요법과 방사선 요법을 받은 이후, 표준 항암 방사선 치료의 효과가 크지 않았다는 이유로 더 이상의 항암화학요법 및 방사선요법을 중단하고 한방단독치료 및 SB주사를 맞기 위해 본원에 입원한 환자에게 해화위원의 처방을 통하여 SB 주사를 정맥 및 복강내로 2주기 동안 투여하여 일정기간동안 복수량의 감소와 그에 수반한 식이량의 증가, 복통의 감소 및 진전상태의 호전을 보인 환자 1례를 보고하는 바이다.

II. 증례보고

1. 환 자 : 51세 남성
2. 치료기간 : 2013년 5월 7일~2013년 6월 7일(31일간)
3. 진단명 : Rectosigmoid colon junction cancer with synchronous liver & Lt. iliac chain lymph nodes metastasis, metachronous multiple lung metastasis and peritoneal seeding
4. 최초진단일 : 2011년 5월
5. 현병력
본 환자는 2011년 5월 OO종합병원에서 직장 내경 직경 감소를 동반하는 CRC 및 림프절, 간 전이 진단 받은 후 곧바로 2011년 5월부터 Folinic acid, Fluorouracil, Oxaliplatin(FOLFOX) 병합 항암화학요법을 17차례 시행 받은 후 새롭게 발

생한 다발성 폐 전이 병소 및 간 전이 병소의 진행(progression disease, PD)소견보여 2012년 5월부터 2012년 12월까지 항암제를 바꿔 Folinic acid, Fluorouracil, Irinotecan(FOLFIRI) 병합 항암화학요법 시행 받았다. 2013년 3월부터 2013년 4월 16일까지 방사선 요법 시행 받았으며, 이후 이러한 표준 항암치료의 효과가 크지 않았음을 이유로 2013년 5월 7일에 한방단독치료 및 SB주사 치료 받기 위해 본원 동서암센터에 입원하였다. 입원시 혈압 116/77 mmHg, 맥박수 116 회/분, 호흡수 20회/분, 체온 38.1 °C, 맥박산소포화도 (saturation by pulse oximetry, SPO₂) 95%로 측정되었으며, 입원시 혈당 검사 강력히 거부하여 이틀 뒤인 2013년 5월 9일에 측정된 말초 혈당 검사(blood sugar test, BST)에서 57로 저혈당 상태를 나타냈다. 입원 당일 발열, 복수 및 악액질 상태로 인한 오심 구토, 식이 불량과 식욕부진, 복통, 양하지 부종, 심한 기운무력의 증상을 호소하였으며, 흉막 삼출액 존재하였고, 식사는 하루에 1, 2끼 먹으며 끼니당 2-3수저 정도밖에 먹지 못하였다. 입원 당시 타병원의 처방약 복용하고 있지 않았으며, 추적 검사 위해 촬영한 2013년 06월 03일 복부 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT) 영상에서 2013년 4월 30일 CT와 비교했을 때 복수의 양은 약간 감소되었으며, 흉막 삼출액도 감소하여 잘 보이지 않았으나 PC가 새롭게 발견되었고 간내 전이성 병변의 출혈성 경향이 조금 더 진행되어 있었다.

6. 주소증 및 변증소견

發熱 嘔吐 惡心 腹痛 食慾不振 消化不良 食餌量少 體格(마름) 性格(예민함) 食慾(不良) 消化(不良) 大便(軟便 1회/1일) 小便(냄새가 심한 소변) 睡眠(不良) 舌脈(舌質赤, 白苔가 군데군데 있음/六脈 洪數) 辨證(肝腎陰虛, 脾腎陽虛, 氣虛甚)

7. 진단 방사선 검사 결과

2011년 12월에 촬영한 양자 방출 단층 촬영 (positron emission tomography, PET-CT) 영상

에서는 rectosigmoid 접합부위, 간 및 좌측 iliac chain 림프절들(lymph nodes, LNs)에서 조영제인 fluorodeoxyglucose(18F-FDG)의 섭취 증가를 보였다. 2013년 4월 30일 촬영한 CT 영상에서는 양 폐에 다수의 전이성 결절, 간 내 다수의 전이성 결절과 함께 간비대 소견이 보였으며, 복강 내 복수 존재하였고, 소장 폐색 소견을 보였다. 마지막으로 촬영한 2013년 6월 5일 CT에서는 복수와 흉막 삼출액의 양은 약간 감소했으며, 간내 전이성 병변의 출혈성 경향은 조금 더 진행되었다.

8. 임상병리검사 결과

AST와 ALT는 입원당시인 2013년 5월 9일 혈액 검사에 비해 21일 뒤인 5월 30일 검사상 각각 127 U/l, 47 U/l에서 49 U/l, 19 U/l로 감소를 보였으며, ALP와 γ -GTP는 입원당시 각각

690 U/l, 857 U/l에서 11일 뒤인 5월 20일 검사에서 각각 1113 U/l, 1207 U/l로 증가했다가 5월 30일 검사상에서는 각각 891 U/l, 883 U/l로 다시 감소하였다. WBC 수치 또한 입원시 검사상 10,720/mm³에 비해 18일 뒤인 5월 27일 검사상 8,970/mm³로 약간 감소하였다. LDH수치는 입원시의 1694 U/l에서 5월 30일 검사에서는 644 U/l로 대폭 감소하였다. 신장 기능과 관련된 수치인 BUN 와 Creatinine은 입원 기간 동안 정상 범위 내에서 유지되었다. 종양표지자인 CEA, CA19-9와 CA72-4 수치는 입원시에만 측정하였으며, 이후로는 환자의 경제적 상황을 이유로 재검사하지 못하였다. 전해질 수치인 Na⁺는 129 mEq/L 정도로 입원 기간 동안 약간 낮은 수준으로 유지되었으며, K⁺와 Cl⁻는 정상 범위에서 유지되었다(Table 1).

Table 1. Laboratory Findings.

Exam Date	Albumin (g/dℓ) (3.5~5.2)	TB (mg/dℓ) (0.3~1.2)	DB (mg/dℓ) (0.1~0.2)	AST (U/ℓ) (0~31)	ALT (U/ℓ) (0~34)	ALP (U/ℓ) (30~120)	γ -GTP (U/ℓ) (7~32)	WBC (mm ³) (4.5~11)
05/09	3.4▼	0.9	0.3▲	127▲	47▲	690▲	857▲	10,720
05/20	2.8▼	0.8	0.4▲	59▲	32	1,113▲	1,207▲	9,430
05/27	2.8▼	1	0.3▲					8,970
05/30	2.4▼			49▲	19	891▲	883▲	
Exam Date	ANC (unit) (1000 units~)	Creatinine (mg/dℓ) (0.81~1.44)	BUN (mg/dℓ) (7.9~20)	LDH (U/ℓ) (25~248)	CEA (ng/ml) (0~5)	CA19-9 (U/ml) (0~34)	CA72-4 (U/ml) (0~6.9)	Na ⁺ (mEq/L) (135~147)
05/09	9,219	0.46▼	5.7▼	1,694▲	>50,000▲	3,618▲	14.82▲	135
05/20	7,572							129▼
05/27	7,552	0.39▼	9					129▼
05/30				644▲				129▼

9. 치료방법

- 1) 주치료 약물 : SB주사
- 2) 부치료 약물 : 항암플러스, 생간건비탕(生肝健脾湯), 반하사심탕, 신세프주, 토라렌주, 울트라셋정
- 3) 입원시부터 항암플러스, 생간건비탕 3회/1일 경구 복용을 원칙으로 하여 처방했으나, 복수로 인한 경구 복용이 매우 불량하여 항암플러스

의 경우 입원일인 2013년 5월 7일부터 10일까지 단 4일간만 복용하였고, 생간건비탕의 경우 2013년 5월 8일에서 10일까지 단 3일간만 복용 후 환자의 요청에 의해 중단하였다. 오심과 구토 증상 완화 목적으로 본원에서 사용하고 있는 반하사심탕을 필요시마다 처방하였다. SB 주사는 2013년 5월 14일부터 17일까지를 첫 번

째 주기로 하여, 4일간 1회/1일의 투약 규정을 따라 투약하였으며, 하루에 정맥(intravenous, IV)으로 6 vial을 주사하고 복강내(intraperitoneal, IP)로 3 vial을 주사하였다. SB주사의 주사 용량은 환자의 체표면적 계산법(West Nomogram-Body Surface Area)에 의하여 정해졌다. SB 주사는 잘 알려진 한약재인 백두옹(*Pulsatillae radix*), 미삼(*Panax ginseng radix*), 감초(*Glycyrrhizae radix*)로 구성된 복합물에서 추출되었으며, 할미꽃뿌리(*Pulsatilla koreana*)로부터 추출된 활성 물질인 Deoxypodophyllotoxin과 Pulsatilllic acid가 항종양 작용을 가졌다고 알려진 주사이다^{16,17}. 정맥혈관이 많이 손상되어 주사바늘이 잘 들어가지 않아 2013년 5월 13일 본원 부근 종합병원인 OO대학병원에서 우측 상지에 말초삽입 중심정맥관(peripherally inserted central catheter, PICC) 삽입 후 1차 주기 SB 정맥 주사를 시작하였고, 주사 방법은 생리식염수 100 ml에 SB 주 6 vial을 mix하여 30분~1시간 사이에 점적 주입되도록 하였다. SB의 IP 주사는 같은 날인 2013년 5월 13일 본원 근처 종합병원인 OO대학병원에서 복수 배액관(percutaneous catheter drainage, PCD)을 삽입한 후 PCD를 통하여 주입하였다. IP 주입한 이후에는 SB 주사의 매뉴얼에 따라, IP 주입이 끝나고 첫 1시간이 지난 후부터 10분 간격에서 시작하여 점차 간격을 늘려 체위 변경을 하여 복강내 병소에 골고루 약물이 도달할 수 있게 하였다. 2차 주기는 열흘 뒤인 2013년 5월 27일부터 30일까지 1차 주기 때와 같은 방법과 용량으로 주사하였다. 이후 3차 치료를 위하여 약 2주 뒤 다시 내원

토록 하였으나, 상세불명의 이유로 내원하지 않아 SB 치료가 중단되었다. PCD와 PICC 삽입한 이후로 삽입부위의 감염 우려하여 2013년 5월 14일부터 6월 5일까지 항생제 주사인 cefuroxime sodium(제품명 : 신세프주) 1500 mg/day로 생리식염수 500 ml에 mix하여 점적 주사하였다. 또한 2013년 5월 9일의 현훈 증상 호소하여 BST 측정시 56 mg/dl 나와 20% 포도당주 20 mg 정맥 주사하였으며, 이후 포도당주 점적 정맥 주사로 유지하며 경과관찰하였고, 2013년 5월 10일 56 mg/dl로 측정된 이후로는 정상혈당 유지하였다. 본원 내원하기 전에도 식사를 전혀 못한 것은 아니었으므로, 저혈당의 원인에 대해서는 부피가 큰(bulky) liver tumor에서 유리되는 대량의 인슐린양 성장인자-II (insulin like growth factor-II)에 의한 2형 당뇨병상의 발현으로 판단하였다. 입원시부터 있었던 발열은 36.5 °C에서 38 °C 초반을 오르내리며 퇴원시까지 완전히 해소되지 않았다. 따라서 발열 및 오한 증상에 대해 acetaminophen, tramadol hydrochloride(제품명 울트라셋정) 경구 투여 및 diclofenac sodium(제품명 토라렌주) 근육내 주사로 발열 시마다 prn으로 해열 처치 하였고, 발열 원인은 부피가 큰 간 전이 종양에 의한 암성 발열로 판단하였다. SB주사의 구성 성분은 다음과 같으며 (Table 2), 환자의 경구 약물 투약 거부로 항암플러스는 10회만 복용, 생간건비탕은 9회만 복용하였다. 따라서 경구 한약물이 복수 감소에 미친 영향은 미미한 것으로 보이며 항암플러스, 생간건비탕과 반하사심탕의 약물 구성은 다음과 같다(Table 3).

Table 2. Prescription of SB Injection.

Prescription name	Active compounds	Relative amount (mg)	Injection rout & dose/day	Numbers of injection cycle
SB injection	Pulsatilllic saponin D	0.85	IV (6 vial), IP (3 vial)	2nd cycle completed
	Ginsenoside Rb1	0.48		
	Glycyrrhizin acid	0.9		
	Total amount (1 vial)	125		

Table 3. Prescription of *Saeng-Gan-Gun-Bi-Tang*, *Hang-Am-Plus*, *Ban-Ha-Sa-Shim-Tang*.

Prescription name	Scientific name	Relative amount (g)
<i>Saeng-Gan-Gun-Bi-Tang</i> (decoction)	<i>Artemisiae capillaris herba</i>	15
	<i>Alismatis rhizoma</i>	8
	<i>Crataegi fructus</i>	8
	<i>Atractylodis rhizoma alba</i> (Stir baked)	8
	<i>Hordei fructus germinatus</i> (Stir baked)	8
	<i>Poria</i>	4
	<i>Magnoliae cortex</i>	4
	<i>Agastachis herba</i>	4
	<i>Polyporus</i>	4
	<i>Citri pericarpium</i>	4
	<i>Aucklandiae radix</i>	4
	<i>Amomi fructus</i>	3
	<i>Raphani semen</i>	3
	<i>Glycyrrhizae radix</i>	3
	<i>Aurantii immaturus fructus</i>	3
<i>Citri reticulatae viride pericarpium</i>	3	
<i>Zingiberis rhizoma crudus</i>	8	
Total amount (1 pack)		94
Prescription name	Scientific name	Relative amount (mg)
<i>Hang-Am-Plus</i> (capsule)	<i>Panax noto-ginseng Radix</i>	95
	<i>Cordyceps Militaris</i>	71
	<i>Cremastrae appendiculata Tuber</i>	71
	<i>Panax ginseng Radix</i>	71
	<i>Bovis Calculus</i>	48
	<i>Margarita</i>	48
	<i>Boswellia carteri</i>	48
<i>Commiphora myrrha</i>	48	
Total amount (1 capsule)		500
Prescription name	Scientific name	Relative amount (g)
<i>Ban-Ha-Sa-Shim-Tang</i> (powder)	<i>Pinelliae rhizoma</i>	8
	<i>Scutellariae radix</i>	6
	<i>Panax ginseng radix</i>	6
	<i>Glycyrrhizae radix</i>	6
	<i>Zingiberis rhizoma</i>	4
	<i>Coptidis rhizoma</i>	2
	<i>Zingiberis rhizoma crudus</i>	6
<i>Jujubae fructus</i>	4	
Total amount (1 bag of powder)		42

10. 치료 경과

본 환자는 2011년 5월 직장 직경 감소를 동반한 synchronous CRC liver & Lt. iliac chain LNs metastasis 진단받았고, 이후 곧바로 FOLFOX 항암 병합 화학요법 17차례 받은 후 새롭게 양쪽 폐전이 발생하였고, 간 전이 병소의 PD 소견 보여 FOLFIRI 항암 병합 화학요법 시행하였다. 이후 2013년 3월부터 2013년 4월 16일까지 방사선 요법 시행 받았고, 시행받은 표준 항암 치료요법의 효과가 그리 크지 않다고 판단되어 2013년 5월 7일부터 한방단독치료 및 SB 주사 치료 받기 위하여 본원에서 입원치료를 시작하였다. 2011년 12월에 촬영한 PET-CT 영상에서는 직결장 결함 부위, 간과 iliac chain의 림프절에서 18F-FDG 섭취 증가하였으며, FOLFOX 항암 화학요법을 받은 후에 촬영한 2013년 4월 30일 CT 영상에서는 양 폐야에서 다수의 전이 병소가 새롭게 발견되며 폐 전이가 확진되었으며, 다발성 간 전이 병소의 PD 소견과 함께 심한 간비대, 마비성 소장 폐색 및 복수 소견을 보였다. 이후 본원 내원하여 SB 주사 치료를 2주기 받은 이후 촬영한 2013년 6월 5일 CT 영상에서는 복강내 존재하였던 복수의 양이 2013년 4월 30일 CT 영상에 비해 감소하였다. 또한 흉막 삼출액의 양도 감소하였다. 그러나 간 전이 병소는 이전 CT에 비해 뚜렷한 변화 보이지 않으며 오히려 출혈성 경향이 증가하였으며, PC가 새롭게 발견되었다.

간수치인 AST와 ALT는 각각 127 U/l, 47 U/l에서 49 U/l, 19 U/l로 감소를 보였으며, ALP와 γ -GTP는 각각 690 U/l, 857 U/l에서 각각 1,113 U/l, 1,207 U/l로 증가하였다가 다시 891 U/l, 883 U/l로 감소했다. LDH 수치는 1694 U/l에서 644 U/l로 절반이하로 감소하였다. BUN과 creatinine은 정상 수준 내에서 유지되었으며, 종양표지자인 CEA, CA19-9와 CA72-4 수치는 입원시에만 측정되어 평가가 불가능하

였다. Na^+ 수치는 129 mEq/L 정도로 약간 낮게 유지되었고, K^+ 와 Cl^- 수치는 정상 범위 내에서 유지되었다.

입원 당시 호소하였던 발열 증상은 퇴원시까지 36.5~38 °C 사이를 오르내리며 완전히 소실되지 않고 남아있었으며, 오심 증상은 입원기간 중 거의 소실되었다가 6월 1일과 5일에 두 차례 오심 발생하며 구토 동반하였다. 복수가 매일 배액되고 복수의 재발 속도 또한 감소하여 경구 식이량이 퇴원시까지 지속적으로 증가하였으며, 복통은 입원 초기에는 다량의 복수로 인한 복부 팽만으로 조금만 압진(壓診)하여도 통증을 호소할 정도였으나, 복수량이 감소하면서 진통제 복용하였을 경우 점수식 통증척도(numerical rating scale, NRS) 3에서 4의 수준으로 유지되었다. 또한 복부 팽만으로 발생하였던 호흡곤란 증상도 개선되었다. SB 2주기를 맞은 후 퇴원할 때까지의 기간 동안 식이량 감소, 증상 악화 및 복부 둘레 증가 없이 유지하였다.

III. 고 찰

CRC는 세계적으로 남성에서 3번째로, 여성에서는 2번째로 흔하게 진단되는 암이며 암 관련 사망의 4번째 주요원인으로 자리 잡고 있다. CRC와 연관된 사망률은 지난 20년간 약간 감소한 반면 발생률은 여전히 많은 국가들에서 증가하고 있다^{18,19}. CRC 환자의 10% 이상에서 초기 진단시 PC가 있으며, 25%의 CRC 환자들이 종양 진행과 재발의 자연스러운 경과과정 중 PC로 발전하게 된다. 림프계나 혈액을 통한 전이와는 다르게 복강내 암종은 직접적으로 결장을 통하여 퍼지거나 원발 종양의 절제 수술 중에 종양 세포가 파종(seeding)된다. 복강내로의 종양 세포의 전파는 무혈관성 종양 결절을 형성하기 때문에 전신 화학요법에는 잘 반응하지 않는다. 따라서 불량한 예후로 직결된다²⁰.

CRC의 초기 진단시 약 20-25%의 환자가 원격

전이 병소를 가진 것으로 알려져 있으며, 특히 간에 흔하고 다음으로 복막에 흔하다. 이러한 환자들의 예후는 불량하며 중앙 생존기간 또한 몇 개월에 불과하다. 결과적으로 PCCRC는 지금까지 고식적인 치료법만이 가능한 상태로 여겨져 왔다²¹.

RA가 발생하면 이에 대한 첫 번째 치료는 대량의 복수 천자와 알부민 교정 및 이뇨제 사용이다. 그러나 PV에 고혈압이 발생한 중앙환자나 간경화환자의 경우에는 장관에서 흡수된 영양분들이 PV를 통해 간으로 이동하기가 힘들어 간에서 합성되기가 어려우므로, 이화 상태가 점차 심해지게 된다. 복수액은 단백질, 아미노산, 지방과 탄수화물과 같은 상당한 칼로리 함유량을 갖고 있다. 따라서 이러한 대량의 복수 천자를 했을 경우 유의성 있는 칼로리 손실을 일으키고 결국 영구적인 이화 상태의 악순환에 빠질 수 있다¹². 또한 복수량의 증가에 따라 복압이 상승하여 발생하는 복통, 오심, 식욕 부진, 호흡곤란과 악액질 상태는 삶의 질을 저하시키고 심지어 생존기간마저 단축시킨다²².

따라서 문헌상으로 아직 보고되지는 않았지만, 임상적으로 복수 감소 효과가 있다고 보고되어 온 SB주사의 복강내 주입을 통하여 간전이가 있는 PCCRC 환자의 복수를 감소시키고자 하였다. 그러한 복수 감소효과를 통한 식이량의 증가를 가져와 영양상태의 호전 및 전신 상태의 회복, 더 나아가 생존기간의 연장을 도모하려 하였다. SB 주사는 총 2주기 완료하였으며, 한 주기 당 4일 연속으로 주사하였고, 첫째 주기와 둘째 주기 사이의 간격은 10일이었다. 체표면적 계산에 의하여 하루에 정맥 6vial, 복강 내 3vial을 주사하였으며, 2번째 주기까지 중도 포기 없이 치료를 완료하였다.

SB의 복강 내 주사는 무혈관성 복강내 파종에 대한 IV 주사의 낮은 치료 효율성을 극복하기 위한 투여방법으로, 직접 복강 내에 파종된 종양에 약물이 도달하게 하여 더 높은 항종양 효과를 얻고자 하는 치료법이다. 따라서 복수 감소의 기전은 복강 내 파종된 종양 증식 억제를 통한 복수 삼출

액의 감소로 판단된다.

PCCRC 환자의 경우 전신 화학요법의 의미가 매우 적기 때문에 이에 대한 세계적인 치료의 추세는 공격적인 CRS와 HIPEC을 바라보고 있는 것으로 보인다. 따라서 이러한 흐름에 부합하는 SB주사 복강내 직접 주입에 의한 복수 감소 사례는 고무적인 일로 생각되며, 오령산과 같은 다른 한방 제제와의 복합적인 투약을 통하여 복수 감소에 대한 시너지 효과를 낼 것이라고 생각한다. 또한 PV 고혈압이 있는 환자의 경우, 경구가 아닌 적극적인 정맥 영양을 통해 catabolic state에서 최대한 멀어질 수 있도록 도와주어야 한다. 향후 SB 주사에 대한 많은 추가적인 연구가 이루어지길 바란다.

본 단일 증례 연구에서 51세 남자 환자는 2011년 5월 직장의 직경 감소를 동반한 CRC 및 림프절, 간 전이를 진단받아 근치적 수술을 하지 못하였고 곧바로 2011년 5월부터 병합 항암화학요법을 받았으나 간전이의 PD와 새롭게 발생한 양쪽 폐전이로 인해 약물을 바꿔 다시 병합 항암화학요법을 시행 받았으며, 이후 방사선 요법을 시행 받았지만, 표준 항암화학 및 방사선 요법의 치료효과가 크지 않았음을 이유로 한방단독 및 SB주사 투여 위하여 본원 입원한 경우이다. SB주사 복강 내 투여하며 복부 들레는 첫 입원 시에 비해 감소하여 유지되었으며, 경구 식이량 또한 입원 시에 비해 꾸준히 증가하는 모양을 보였다. 복수가 감소함에 따라 복통 또한 감소된 수준으로 유지되었으며, 전신 상태도 점차 회복 추세를 보였다. 이후 간헐적인 복통, 피로, 오심 및 구토 증상 호소하였으나 전반적인 증상, 식이량 및 전신 상태 측면에서 입원 당시에 비해 비교적 양호한 상태를 유지해 오면서 2013년 6월 7일 퇴원하였다.

본 환자의 경우 입원당시 CRC에 간내 출혈성 전이 병소가 있어 AST, ALT, ALP, γ -GTP 및 DB의 수치가 이상 범위로 증가되어 있었으며, 체내 모든 조직과 세포에 분포되어 있는 LDH도 높게 증가되어 있었다. 따라서 AST, ALT 감소에 대

해서는 간실질의 파괴 또는 종양의 진행 정도와 연관 지을 수 있을 것으로 보인다. 또한 LDH는 당분해 대사, 신생혈관 형성, 세포 생존과 몇몇 당분해 효소의 전사(transcription)를 조절하는 일련의 유전자들을 upregulate하는 중요한 전사 인자인 HIF-1 α 와 연관되어 있다²³. CRC에서 LDH-5의 과발현은 전이 위험도의 증가와 유의성 있게 연관되어 있으며, 높은 수준의 혈청 LDH는 CRC의 불량한 예후를 결정하는데 연관되어 있다고 주장되어 왔다²⁴. LDH와 신생혈관형성 촉진 인자들은 전부 HIF-1 α 로 가동되는 동일한 분자 경로에 의해 조절되며, 높은 수준의 LDH는 VEGF 경로의 비정상적인 작동과 함께 부수적으로 수반되는 것이다²⁵. 따라서 이러한 관련성을 가진 LDH의 감소는 VEGF의 발현을 감소시키는 작용을 가진 SB주사의 작용과도 연관 지을 수 있다.

그러나 간내 담도에 인접한 간세포와 관련된 인자인 ALP, γ -GTP와 담도 폐색과 관련된 인자인 DB는 입원당시에 비해 증가하거나 비슷한 정도로 측정되었기에, 담도 폐색에 관한 치료 효과와 연관 지을 수는 없는 것으로 보인다.

또한 경구 식이량은 입원 다음날인 2013년 5월 8일 1,060 ml였으나, 점차 감소하여 2013년 5월 12일에는 30 ml까지 감소하였다가 이후 차츰 증가하여 퇴원 전날인 2013년 6월 6일에는 1225 ml 까지 증가하였다(Fig. 1, 2). 복부둘레(abdominal circumference, A/C)는 입원 다음날인 2013년 5월 8일 95.3 cm에

서 퇴원 전날인 2013년 6월 6일에는 91 cm로 감소하였다(Fig. 3). 2013년 5월 13일 복부 PCD를 삽입한 이후, 하루 평균 1,500 ml의 복수를 배액하였다(Fig. 4). PV가 높은 RA 환자의 가장 큰 문제점은 복수 천자에도 불구하고 계속해서 복수가 재발한다는 것인데²⁶, 하루 평균 1,500 ml의 복수를 배액하였지만, A/C가 지속적으로 감소한 것은 SB의 치료효과로 볼 수 있다.

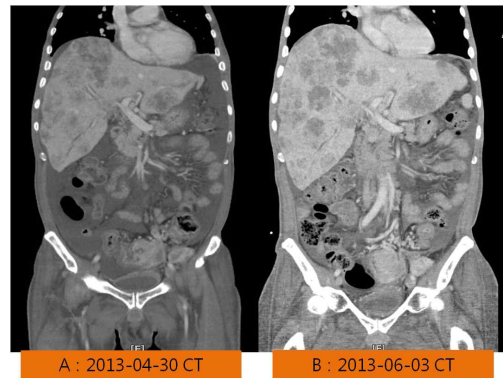


Fig. 1. Result of comparison between April 30, 2013 and June 3, 2013 CT images.

- 1) peritoneal drainage state with resectosigmoid colon cancer
- 2) numerous metastasis, liver with hemorrhage, left iliac chain lymph node metastasis
- 3) peritoneal metastasis with slightly decreased ascites since April 30, 2013
- 4) multiple lung metastasis to both lower lobes. Decreased amount of pleural effusion since April 30, 2013.

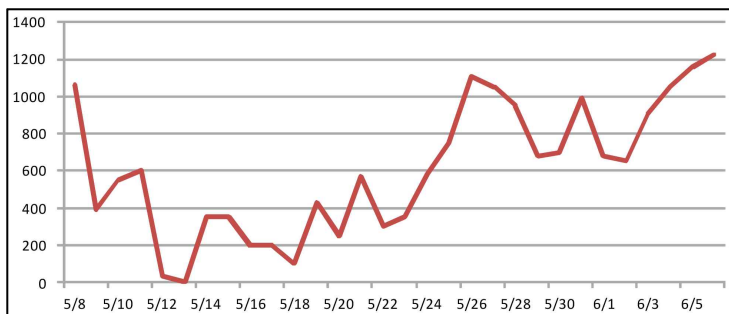


Fig. 2. Increasing tendency of daily amount of oral intake (ml) during hospitalization.

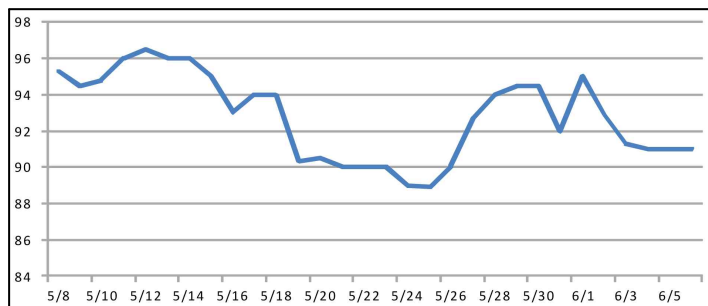


Fig. 3. Decreasing tendency of daily measured abdominal circumference (cm) during hospitalization.

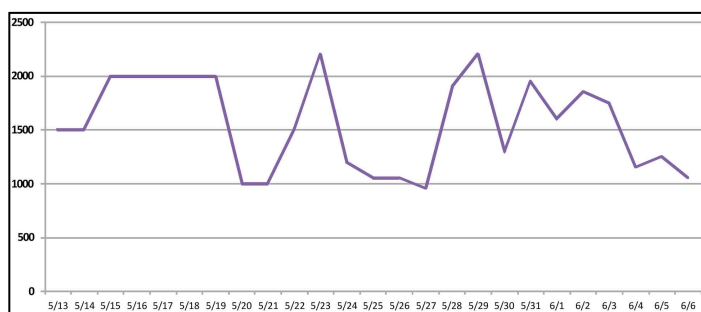


Fig. 4. Daily variation of ascites drainage volume (ml) through abdominal percutaneous catheter drainage.

IV. 결론

Synchronous하게 간 전이가 있는 PCCRC 환자에게 SB주사 복강내 주입을 중심으로 한 한방치료를 시행한 결과 입원기간동안 복수량의 감소, 식이량의 증가, 전신 상태의 호전, 복통 및 호흡곤란의 감소와 같은 증상의 호전을 볼 수 있었다. 영상 추적검사상으로 종양은 입원 전과 큰 차이 없이 유지되었으며, 간 내 출혈성 전이 병변의 출혈 경향 증가를 보였다. 복수와 흉막 삼출액은 이전 영상검사에 비해 감소한 소견을 보였다. 이로 보았을 때 RA가 있는 CRLM 환자에게 시행된 SB주사의 복강내 주입은 증상 완화와 그로 인한 삶의 질 유지에 일정량 기여한 것으로 보인다.

감사의 글

이 연구는 한국한의학연구원의 자금 지원을 받아 수행되었음(과제번호 [K13062]).

This research was supported by a grant [K13062] from the Korea Institute of Oriental Medicine.

참고문헌

1. Yusup A, Wang HJ, Rahmutula A, Sayim P, Zhao ZL, Zhang GQ. Clinical features and prognosis in colorectal cancer patients with different ethnicities in Northwest China. *World J Gastroenterol* 2013; 19(41):7183-8
2. The Korea Central Cancer Registry, National Cancer Center. Annual report of cancer statistics in Korea in 2010, Ministry of Health and Welfare.

- 2012.
3. Gutiérrez C, Rodríguez J, Patiño-García A, García-Foncillas J, Salgado J. KRAS mutational status analysis of peripheral blood isolated circulating tumor cells in metastatic colorectal patients. *Oncol Lett* 2013;6(5):1343-5.
 4. McCulloch M, Broffman M, van der Laan M, Hubbard A, Kushi L, Abrams DI, et al. Colon cancer survival with herbal medicine and vitamins combined with standard therapy in a whole-systems approach: Ten-year follow-up data analyzed with marginal structural models and propensity score methods. *Integr Cancer Ther* 2011;10(3):240-59.
 5. Parikh AA, Ni S, Koyama T, Pawlik TM, Penson D. Trends in the multimodality treatment of resectable colorectal liver metastases: an underutilized strategy. *J Gastrointest Surg* 2013;17(11):1938-46.
 6. Thomassen I, van Gestel YR, Lemmens VE, de Hingh IH. Incidence, prognosis and treatment options for patients with synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal origin. *Dis Colon Rectum* 2013;56(12):1373-80.
 7. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002;89(12):1545-50.
 8. Coccolini F, Gheza F, Lotti M, Virzì S, Iusco D, Ghermandi C, et al. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol* 2013;19(41):6979-94.
 9. Waisberg DR, Fava AS, Martins LC, Matos LL, Franco MI, Waisberg J. Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer. *Arq Gastroenterol* 2009;46(4):288-93.
 10. Tajima Y, Ishibashi K, Matsuzawa T, Ishiguro T, Ohsawa T, Okada N, et al. A long-term survivor of colorectal cancer associated with multiple liver metastases and peritoneal carcinomatosis treated through a multidisciplinary approach. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012;39(12):2240-2.
 11. Lungren MP, Kim CY, Stewart JK, Smith TP, Miller MJ. Tunneled peritoneal drainage catheter placement for refractory ascites : Single-center experience in 188 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24(9):1303-8.
 12. Sorrentino P, Castaldo G, Tarantino L, Bracigliano A, Perrella A, Perrella O, et al. Preservation of nutritional-status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(4):813-22.
 13. Liu X, Li N. Regularity analysis on clinical treatment in primary liver cancer by traditional chinese medicine. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2012;37(9):1327-31.
 14. Zhao HP, Zhang ZR, Ding BH, Guo SM, Zhao YZ, Dong SN. Sixty-two cases fo intractable ascites due to cirrhosis treated by modified wulingsan powder plus abdominal reinfusion of the concentrated ascites after ultrafiltration. *J Tradit Chin Med* 2009;29(2):115-20.
 15. Son MK, Jung KH, Hong SW, Lee HS, Zheng HM, Choi MJ, et al. SB365, Pulsatilla saponin D suppresses the proliferation of human colon cancer cells and induces apoptosis by modulating the AKT/mTOR signaling pathway. *Food Chem* 2013;136(1):26-33.
 16. Kim Y, Kim SB, You YJ, Ahn BZ. Deoxypodophyllotoxin: The cytotoxic and antiangiogenic component from Pulsatilla koreana planta medica. *Planta Med* 2002;68(3):271-4.
 17. Kim Y, Bang SC, Lee JH, Ahn BZ. Pulsatilla saponin D: the antitumor principle from pulsatilla koreana. *Arch Pharm Res* 2004;27(9):915-8.
 18. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward

- E, Forman D. Global cancer stastics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
19. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893-917.
 20. Glockzin G, Rochon J, Arnold D, Lang SA, Klebl F, Zeman F. et al. A prospective multicenter phase II study evaluating multimodality treatment of patients with peritoneal carcinomatosis arising from appendiceal and colorectal cancer: the COMBATAC trial. *BMC Cancer*. 2013;13:67.
 21. van Gestel YR, Thomassen I, Lemmens VE, Pruijt JF, van Herk-Sukel MP, Rutten HJ, et al. Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013 Oct 16. pii: S0748-7983(13)00849-4.
 22. Fushida S, Oyama K, Kinoshita J, Yagi Y, Okamoto K, Tajima H et al. VEGF is a target molecule for peritoneal metastasis and malignant ascites in gastric cancer: prognostic significance of VEGF in ascites and efficacy of anti-VEGF monoclonal antibody. *Onco Targets Ther* 2013;6:1445-51.
 23. Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. Activation of the HIF pathway in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2001;11(3):293-9.
 24. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Simopoulos C, Polychronidis A, Sivridis E. Lactate dehydrogenase 5(LDH5) relates to up-regulated hypoxia inducible factor pathway and metastasis in colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis* 2005;22(1):25-30.
 25. Harris AL. Hypoxia-a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer* 2002;2(1):38-47.
 26. Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P. et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2010;30(7):937-47.