

Pembrolizumab 면역치료를 시행 중인 비소세포성 폐암환자의 한방치료 증례보고

심소현^{1,2}, 서희정^{1,2}, 서형범¹, 조임학^{1,2}, 이 찬¹, 김소연^{1,2}, 한창우^{1,2},
박성하^{1,2}, 윤영주^{1,2}, 이 인^{1,2}, 권정남^{1,2}, 홍진우^{1,2}, 최준용^{1,2}

¹부산대학교 한방병원 내과학교실, ²부산대학교 한의학전문대학원 한의학과

Traditional Korean Medicine for Non-Small Cell Lung Cancer Patient Undergoing Pembrolizumab Immunotherapy: A Case Report

So-hyun Shim^{1,2}, Hee-jeong Seo^{1,2}, Hyung-bum Seo¹, Im-hak Cho^{1,2}, Chan Lee¹, So-yeon Kim^{1,2}, Chang-woo Han^{1,2},
Seong-ha Park^{1,2}, Young-ju Yun^{1,2}, In Lee^{1,2}, Jung-nam Kwon^{1,2}, Jin-woo Hong^{1,2}, Jun-yong Choi^{1,2}

¹Dept. of Korean Internal Medicine, Korean Medicine Hospital of Pusan National University

²Dept. of Korean Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to report the effect of traditional Korean medicine (TKM) in alleviating the side effects of lung cancer patient undergoing immunotherapy.

Method: A 43-year-old man, who was diagnosed with non-small cell lung cancer, received pembrolizumab treatments. The patient was treated with acupuncture and herbal medicine (*Geoeoyangpye-tang*) to control various uncomfortable symptoms. The degree of pain was measured by the numeric rating scale (NRS). The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, Core 30 (EORTC QLQ-C30) and the EORTC 13-item lung cancer-specific module (EORTC LC-13 questionnaire) were used to assess the change in the quality of life.

Results: After the TKM treatment, the flank pain and arthralgia based on the NRS were significantly improved. Various uncomfortable symptoms such as fatigue, dyspnea, insomnia, and loss of appetite were also significantly improved, based on the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-LC13. The size of the primary tumor was decreased during treatment. The disease status was stable radiologically after two months from discharge.

Key words: non-small cell lung carcinoma, immune checkpoint inhibitor, PD-1 inhibitor, pembrolizumab, traditional Korean medicine, case report

- 투고일: 2019.07.01, 심사일: 2019.09.27, 게재확정일: 2019.09.28
- Corresponding author: Jun-yong Choi Dept. of Korean Internal Medicine, Korean Medicine Hospital of Pusan National University 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, Korea
TEL: 055-360-5953 FAX: 055-360-5519
E-mail: orientdoct@gmail.com
- 본 연구는 2019년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어 졌음.

1. 서론

폐암은 전 세계적으로 사망률 1위를 차지하는 종양으로¹, 흡연, 라돈, 석면, 이온화 방사선 등 폐암의 원인에 대한 분석이 이루어짐에도 불구하고 여전히 가장 사망률이 높은 암으로 자리매김하고 있다². 폐암은 약 85% 정도로 대부분을 차지하는 비

소세포성 폐암과 소세포성 폐암으로 분류된다. 폐암의 병기와 임상증상에 따라 치료 방법이 결정되며, 치료방법은 일반적으로 항암치료, 방사선 치료, 수술적 접근 등으로 대별된다. 하지만, 약 40% 이상의 비소세포성 폐암환자의 경우 진단 당시 이미 전이가 진행된 4기로 발견되기 때문에 수술적 접근이 불가하여 10% 정도의 낮은 생존율이 보고되는 실정이다³. 이를 극복하기 위하여 많은 과학자들의 끊임없이 새로운 암치료제를 연구하고 있다. 전통적으로 사용해온 세포독성 항암제는 현재도 주된 항암치료제의 역할을 하고 있지만, 독성이나 내성과 같은 부작용과 치료범위 제한 등의 이유로 효과적이면서도 부작용이 적은 항암제를 개발하기 위한 노력이 계속되고 있다.

암세포가 인체의 면역시스템을 회피하기 위한 기전을 연구하여 다양한 면역치료제가 개발되었으며, 그 종류로는 단일 클론 항체, 면역관문억제제, 암 백신, 입양 T세포 이식 등이 있다. 그 중 면역관문 억제제는 암세포가 면역관문의 공동억제 신호를 자극하여 암세포가 면역반응을 회피하는 기전을 차단하는 방식으로, 기존의 항암치료와 달리 암세포에 직접적으로 자극하는 방식이 아닌, 림프구에 발현된 수용체나 리간드에 작용하여 항암효과를 높이는 방식이다⁴. 비소세포성 폐암의 치료 목적으로 U.S. Food and Drug Administration(FDA)가 승인한 면역관문 억제제는 nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab 세 가지 종류가 있으며, 모두 비소세포성 폐암 치료의 2차적 약물로 제시된다. 이러한 면역관문억제제의 목표가 되는 Programmed death-ligand 1(PD-L1)은 비소세포성 폐암 환자의 24% 이상에서 발현된다⁵. 암세포는 PD-L1이라는 면역회피물질을 발현하여 T 세포에서 발현하는 수용체인 PD-1과의 결합을 통해 T 세포를 사멸시켜 인체면역반응을 회피하는 기전을 획득한다. Pembrolizumab는 PD-1에 대한 항체로서, PD-L1과 PD-1의 결합을 억제하는 기전을 통해 암세포의 면역회피반응을 차단하고 정상적인 면역반응을 촉진하는 역할을 수행

한다. Pembrolizumab는 2014년 미국 FDA의 승인을 받았고, 2015년 전이성 흑색종의 치료에 승인을 받았으며, 2016년 비소세포성 폐암환자의 치료에 승인을 받아 1% 이상의 PD-L1의 발현이 검출된 환자에게 2차 고려 약물로 사용되었다. 2017년에는 그 치료 범위가 확대되어 다른 돌연변이가 발견되지 않고, PD-L1 발현이 50% 이상인 비소세포성 폐암 환자에게 1차 치료제로서 승인을 받았다⁶.

PD-L1 발현을 1% 이상의 진행성 비소세포성 폐암환자의 2차 요법에 대한 2/3상 시험에서 13개월에 추적한 평균생존기간(Overall Survival, OS)은 pembrolizumab 저용량(2 mg/kg) 투여군 10.4개월, 고용량(10 mg/kg) 투여군 12.7개월, 대조군 Docetaxel 투여군 8.5개월로 나타났으며, 전체 반응률(Overall Response Rate, ORR)은 pembrolizumab 두가지 용량군에서 18%, docetaxel군에서 9%로 더욱 높은 결과가 나타났다⁷. 3.5년의 긴 추적관찰의 결과 OS는 pembrolizumab 두가지 용량군에서 11.8개월, docetaxel군에서 8.4개월로 더욱 뚜렷한 차이를 보여 기존 항암치료에 대한 우수성을 보였다⁸.

PD-L1 발현을 50% 이상의 진행성 비소세포성 폐암환자의 경우 pembrolizumab에 대한 보다 뛰어난 효과를 보이는 것으로 보고되었다. OS는 pembrolizumab 저용량(2 mg/kg) 투여군 14.9개월, 고용량(10 mg/kg) 투여군 17.3개월, 대조군 Docetaxel 투여군 8.2개월이 나타났고, 평균 무진행 생존기간(Progression-free survival, PFS)은 pembrolizumab 저용량(2 mg/kg) 투여군 5.0개월, 고용량(10 mg/kg) 투여군 5.2개월, 대조군 Docetaxel 투여군 4.1개월로 보고되었다⁹. 이처럼 기존 백금기반 항암요법에 대한 pembrolizumab의 우수성이 입증되고 처방이 활발하게 증가하고 있는 추세이나 면역항암제의 부작용에 대한 문제는 아직 남아있는 실정이다.

진행성 비소세포성 폐암환자를 대상으로 pembrolizumab의 효과 및 안정성을 입증하기 위해 시행한 1상 임상시험에서 보고된 부작용은 약 70% 이상의 환자에게 발생하며 용량이나 치료계획과는 명백한 연

관성을 가지지 않는다. 가장 흔한 부작용은 피로 (19.4%), 식욕부진(10.5%), 가려움증(10.7%) 등이다. 염증이나 면역기능과 연관된 부작용은 약 3%의 환자에게 발생하였으며, 그 외에 발진(9.7%), 관절통(9.1%), 설사(8.1%), 오심(7.5%), 갑상선기능저하증(6.9%), 빈혈(4.2%), 폐렴(3.6%) 등이 보고되었다¹⁰.

한편, 한의학적 치료는 전통적으로 신체 면역을 정상화하며 인체균형의 조화를 돕는 역할을 하므로 폐암환자의 치료에 시너지 효과를 낼 가능성을 가지고 있다. Lee 등은 골전이사가 있는 비소세포성 폐암환자에게 Gefitinib와 한방치료(우황거사단, 황기부정단, 건칠계복정)를 병용하여 중앙크기의 감소, 암성 통증의 감소 및 삶의 질 개선을 확인하였고¹¹, 비소세포성 폐암환자의 삶의 질 개선에 대한 TCM의 효과를 보고한 Wu 등의 체계적 문헌고찰에서는 분석된 11가지의 처방 중 6가지 처방이 비소세포성 폐암환자의 항암화학요법과 병행 시에 삶의 질을 유의미하게 개선하는 것으로 분석되었다¹². 또한 TCM의 복용 특성과 폐암환자의 생존율을 조사한 Li 등의 연구에서는 한약복용군이 비복용군에 비하여 낮은 사망률($p<0.001$)을 나타냄을 확인할 수 있었다¹³. 이처럼 비소세포성 폐암환자에게 한방치료를 병행하는 경우 환자의 삶의 질 개선, 생존율의 증가 등을 보고한 연구를 통하여 폐암환자에 대한 한방치료의 다양한 역할을 확인할 수 있다. 그러나 면역 관문 억제제인 pembrolizumab와 한방치료의 병용에 대한 연구는 매우 부족한 실정이다.

해외연구는 전문한 실정이며, 국내에 Pembrolizumab과 통합의학적치료를 병행한 뇌 전이 동반 말기 비소세포성 폐암 환자에 대한 증례보고에서 17개월간 SD 상태가 유지되었으며 부작용도 발생하지 않는 등 유의미한 결과를 보고하였으나 1례의 증례로 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다¹⁴. 이에 본 연구에서는 pembrolizumab 치료 중인 비소세포성 폐암환자에게 한방치료를 병행하여 환자가 호

소하는 부작용을 완화하고 삶의 질을 개선하는 등의 증상의 호전을 확인하였기에 보고하는 바이다.

II. 증 례

1. 성별/연령 : 남/43세

2. 주소증

1) 1차 입원

(1) Left flank pain : pembrolizumab 1회 시행 후 본원 입원 당일 좌측 체간 측면부위(9번 척추 신경 분절 주위)의 간헐적 야간 시 심화되는 찌르는 듯한 통증양상으로 NRS 6 수준으로 호소하였다.

(2) Rash maculo-papular(Fig. 4) : pembrolizumab 1회 시행 후 8일째 저녁에 양측 옆구리부터 반구진양 발진이 발생하였다. 이상감각, 가려움, 통증 등의 기타증상은 동반되지 않았다.

2) 재입원

(1) Arthralgia : pembrolizumab 3회 시행 후 재입원 시 양측 슬관절, 견관절, 주관절, 완관절 부위의 쑤시는 통증을 호소하였다. 지속적이며 기상 시 심화되는 양상으로 NRS 4 수준으로 호소하였다.

3. 발병일 : 2018년 8월 14일 부산대학교 병원 흉부외과 내원하여 시행한 영상검사 상 진단

4. 진단명 : 비소세포성 폐암 4기(T4N2M1b), 우측 하엽의 adenocarcinoma 및 multiple bone, brain, pleural metastasis 소견

5. 과거력 : 특이사항 없음.

6. 가족력 : 특이사항 없음.

7. 사회력 : 음주 및 흡연 이력 없음.

8. 현병력(Fig. 1)

상기 43세 남환은 2018년 7월경 좌측 배부에 종물을 발견하여 시행한 X-ray 상 폐암 의심소견으로 부산대학교병원 흉부외과 내원하여 시행한 검사 상 RLL(Right lower lobe) adenocarcinoma 및 multiple

bone, brain, pleural metastasis 소견으로 비소세포성 폐암 4기(T4N2M1b)로 진단받았다. 2018년 9월 14일 Gamma knife radiosurgery를 시행하였으며 병리검사 상 PD-L1 발현 양성 소견이 확인되어 2018년 9월 18일부터 표적치료 항암제 pembrolizumab 치료를 시작하였다. Pembrolizumab 치료 시행 후 발생한 Left flank pain 등의 조절을 위하여 부산대학교 한방병원 호흡순환기 센터에 입원(2018년 9월 21일~10월 5일)하여 한방치료 시행하였으며, 이후 Pembrolizumab 2회 추가 치료(2018년 10월 9일, 30일) 후 Arthralgia 등의 증상조절을 위하여 재입원(2018년 11월 1일~11월 14일)하여 한방치료를 시행하였다.

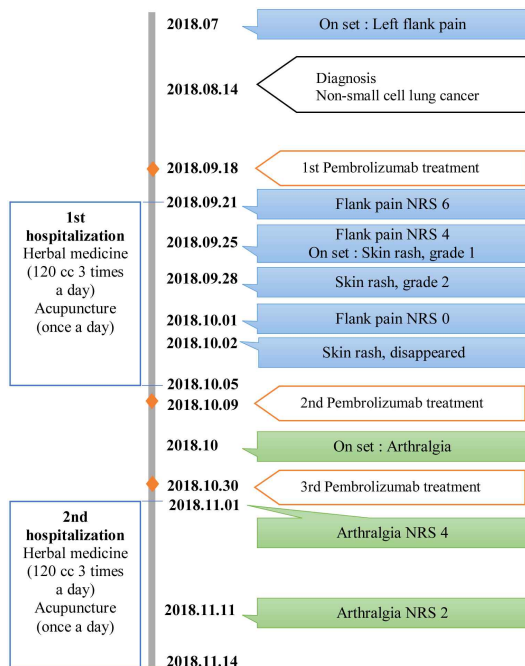


Fig. 1. Timeline of the patient.

9. 望聞問切

- 1) 體格 : 170.4 cm, 58.0 kg(재입원 시 170.4 cm, 66.9 kg)
- 2) 食慾 및 消化 : 양호

- 3) 小便 : 빈뇨양상, 낮에는 2시간 간격으로 배뇨, 야간뇨 1-2회
- 4) 大便 : 변비양상, 1회/2일 굳은변 경향(재입원시 양호, 1회/1일 보통변 경향)
- 5) 睡眠 : 통증으로 인하여 불량(재입원시 호전, 간헐적 사려과다로 인한 입면난 발생)
- 6) 脈診 : 脈沈, 微澁
- 7) 舌診 : 淡紅舌, 苔白微黃
- 8) 口渴 : 있음, 희냉음
- 9) 腹診 : 左胸脇下痛
- 10) 痛症 : 야간에 비교적 심화되는 자통 양상 (재입원 시 사지관절부 주시는 양상)
입원 당시 위의 소견을 종합하여 瘀血로 인한 통증 및 항암치료 후 氣血虛症으로 진단하였으며, 재입원 당시에도 동일하게 진단하였다.

10. 검사소견

- 1) Chest CT(2018년 8월 16일, Fig. 2A) : 발병 당시 우측 아래쪽 폐엽에 위치한 종양의 크기는 약 4 cm 정도의 크기로, 종양 내부의 괴사 및 주변조직의 출혈을 동반하고 있었다. 좌측의 8 cm 가량의 연부조직 종양은 좌측 9번 척추의 괴사를 유발한 상태였다.
- 2) Brain MRI(2018년 8월 23일) : 좌측 두정엽 부위에 2개의 소절(9 mm, 14 mm), 우측 전두엽 부위에 한 개의 소절(3 mm)이 관찰되어 brain metastasis 소견이 확인되었다.
- 3) Whole body bone PET-CT(2018년 8월 28일) : 우측 아래쪽 폐엽에 비정상적인 FDG 섭취 증가 소견이 확인되며, Right 2R, 4R과 retrocrural의 림프절 전이가 확인되었다. 좌측 아래쪽 폐엽에 좌측 9번째 늑골 및 9번 척추 전이와 동반된 전이성종양이 관찰되었다.
- 4) 병리검사
 - (1) PD-L1 SP263(Ventana) Tumor Expression : strong intensity, over 90%로 양성소견
 - (2) EGFR oncogene, ALK-rearrangement, BRAF Mutation : 음성소견

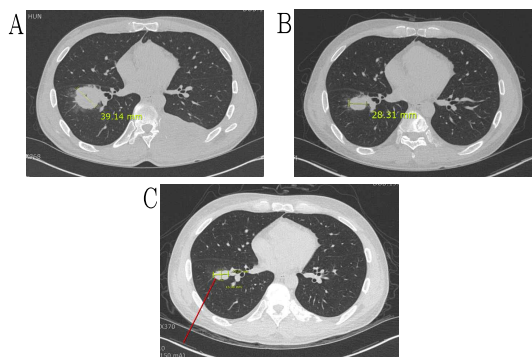


Fig. 2. The chest computed tomography before and after treatment.

The size of mass at RLL superior segment is about 4.4 cm sized soft tissue mass with internal necrosis and peritumoral hemorrhage. The soft tissue mass (8 cm) at the LLL causing destruction of left 9th rib and left sided T9 VB with extension to T8/9 epidural space. (A. 2018-08-16) Lung cancer mass in the superior segment of RLL decreased from 4.4 cm to 2.8 cm. The degree of peripheral peritumoral hemorrhage and regional lymphangitic carcinomatosis also decreased. The size of the 8 cm chest wall metastatic mass destroying the left lower rib was also significantly reduced. It means partial response of RLL lung cancer with extensive LN, pleura, bone, and chest wall metastasis. (B. 2018-11-12) The size of mass at RLL superior segment decreased from 2.8 cm to 2.83 cm. The degree of peripheral peritumoral hemorrhage and regional lymphangitic carcinomatosis also decreased. The size of the 8 cm chest wall metastatic mass destroying the left lower rib was unchanged. It means stable disease of RLL lung cancer with extensive LN, pleura, bone, and chest wall metastasis. (C. 2019-01-18)

5) 혈액검사(Table 1) : 입원당시 환자는 폐렴 소견으로 치료 중인 상태였으므로 혈액검사 상 염증과 관련된 수치(WBC, Neutrophil 절대치, hsCRP)가 높은 것을 확인할 수 있다. 또한 간 수치도 비교적 높은 상태이다.

Table 1. The Laboratory Tests Before and After Hospitalization

Laboratory test (normal range)	2018.09.20	2018.09.28	2018.10.08
WBC (4.0~10.0 10 ³ /μL)	16.45	14.26	10.67
RBC (4.0~5.4 10 ⁶ /μL)	3.6	3.96	4.28
Hemoglobin (12~16 g/dL)	9.7	10.6	11.6
Neutrophil # (1.7~7.0 10 ³ /μL)	12.36	10.81	7.29
Lymphocyte # (1.0~4.0 10 ³ /μL)	2.28	2.13	2.49
AST (0~50 U/L)	30	-	15
ALT (0~50 U/L)	88	-	16
ALP (40~150 U/L)	428	-	211
LDH (273~490 U/L)	618	-	571
hsCRP (0~0.5 mg/dL)	11.74	-	0.46

The blood tests performed periodically. The pre-hospital inflammatory index (WBC, Neutrophil #, hsCRP) was elevated, but improved during the course of treatment. During the second hospital stay, the laboratory tests were performed and all values were within normal range.

11. 양약치료

3주에 한번씩 pembrolizumab 치료를 시행하였다(2018년 9월 18일, 2018년 10월 9일, 2018년 10월 30일 시행). Pembrolizumab 2 mg/kg 기준의 용량을 30분 동안 투여받았다.

그 밖에도 입원 후 8일 간 폐렴치료를 위한 쿨론계 항생제를 경구로 투약하였으며, 증상 조절을 위하여 마약성 진통제, 식욕촉진제, 항경련제 등을 복용하였다. 상기약물은 입원 도중 경과를 관찰하며 조절하였다.

12. 한방치료(2차례 입원치료)

1) 침치료

(1) 매일 오전 9시경 침치료를 시행하였다. 일회

용 stainless steel 멸균 호침(직경 0.20 mm, 길이 3 cm, 동방침구사, Korea)을 사용하였으며, 약 5~10 mm 깊이로 자입하였고, 20분간 유침하였다.

- (2) 1차 입원 : 안면부 印堂(Ex-HN3) 및 양측 습곡(L14), 尺澤(LU5), 足三理(ST36), 太白(SP3), 太衝(LR3) 등의 혈위에 침구치료를 시행하였다.
- (3) 2차 입원 : 안면부 印堂(Ex-HN3) 및 양측 습곡(L14), 尺澤(LU5), 足三理(ST36), 太白(SP3), 太衝(LR3) 등의 혈위에 침구치료를 시행하였다. 또한 환자가 사지 관절통을 호소하여 견관절 통증 호소 시 肩髃(LI15), 肩髃(TE14), 주관절 통증 호소 시 曲池(LI11), 완관절 통증 호소 시 陽谿(LI5), 陽谷(SI5), 슬관절 통증 호소 시 陰谷(KI10), 內膝眼(EX-LE4) 혈위를 추가하여 침치료를 시행하였다.

2) 한약치료

- (1) 祛瘀養肺湯(입원 당일부터 퇴원일까지 복약) : 2차례의 입원기간 동안 총 29일간 祛瘀養肺湯(Table 2)을 1첩 기준 6포로 전탕하여 1일 3회(매 식후 1시간) 120 cc 투약하였다.

Table 2. Composition of *Geoeoyangpye-tang*

Herb	Scientific name	Dose (g)
黃芪	Astragalus membranaceus Bunge	30
黨參	Codonopsis tangshen Oliv.	30
白朮	Atractylodes macrocephala Koidzumi	30
女貞子	Ligustrum lucidum Ait.	12
石斛	Dendrobium fimbriatum var. culatum Hook.	15
薏苡仁	Coix lachryma-jobi var. ma-yeun Stapf	30
補骨脂	Psoralea corylifolia L.	15
枸杞子	Lycium chinense Mill.	12
山茱萸	Cornus officinalis Sieb. et Zucc.	12
蓬朮	Curcuma zedoaria Rosc.	15
瓜蒌仁	Trichosanthes kirilowii Maxim.	12
桔梗	Platycodon grandiflorum A. DC.	10
甘草	Glycyrrhiza glabra L.	5
桑白皮	Morus alba L.	10
玄胡索	Corydalis turtschaninowii Bess.	15

13. 평가도구

- 1) EORTC QLQ-C30(European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, Core 30)

EORTC QLQ-C30는 EORTC에서 암환자의 삶의 질 평가를 위하여 개발한 설문지로써⁴, 모든 암환자의 건강과 관련된 삶의 질을 두루 평가하는 30문항으로 구성된다. 전체적인 삶의 질 영역(global health status)을 2문항으로 평가하며, 기능적도는 15문항으로 육체, 역할, 감정, 인지, 사회적 측면을 평가하며, 증상적도는 13문항으로 피로, 통증, 오심 및 구토 등의 주요 증상과 호흡곤란, 식욕감소, 불면, 변비, 설사 등의 부가적 증상을 평가한다. 각 영역은 설문조사 후 EORTC 점수 환산 매뉴얼에 따라 0점에서 100점으로 환산한다. 전체적인 삶의 질 영역과 기능적도는 점수가 높을수록 수행능력이 좋은 것으로 해석하며 증상적도는 점수가 높을수록 증상이 심한 것으로 해석한다.

- 2) EORTC QLQ-LC13(European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, 13-item lung cancer-specific module)

EORTC QLQ-LC13은 EORTC에서 암환자의 삶의 질 평가를 위하여 개발한 설문지로써⁴, 폐암 환자에게 특이적으로 적용하는 설문지이다. 평가항목은 총 25문항, 13척도로 구성되었으며 기침, 객혈, 호흡곤란, 통증 등의 폐암과 연관된 증상과 구강통증, 연하곤란, 말초신경병증, 탈모 등의 항암치료 및 방사선치료에 기인한 증상을 포함한다. 각 항목 당 4점 척도로 계산하여 EORTC 점수 환산 매뉴얼에 따라 0점에서 최대 100점으로 환산하며, 점수가 높을수록 증상이 심한 것으로 해석한다.

- 3) Numeric Rating Scale(NRS)

환자의 주관적인 불편감의 정도를 평가하기 위하여 매일 오전 시에서 7시 사이에 NRS를

사용하여 평가하였다. 10은 가장 불편한 상태, 0은 불편함이 전혀 없는 상태로 가정하여 현재의 상태를 숫자로 표현하도록 안내하였다.

4) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0¹⁵

National Cancer Institute(NCI)에서 정의한 부작용 사례의 분류 중 Skin and subcutaneous tissue disorders 하위의 Rash maculo-papular 증상에 대한 등급을 토대로 평가하였다. 해당 항목의 등급은 Grade 1~4로 구분된다. Grade 1은 구진 그리고/또는 농포가 체표면적의 10% 미만으로 존재하며 기타 피부증상(소양감, 압통 등)이 있거나 없는 경우이고, Grade 2는 기타 피부증상의 유무와 상관없이 구진 그리고/또는 농포가 체표면적의 10% 이상 30% 미만으로 존재하며 심리적, 사회적 영향과 일상생활의 장애를 초래하는 경우 또는 체표면적의 30% 이상이며 정도의 증상만을 가진 경우로 정의한다. Grade 3 이상의 경우 심각한 증상으로 국소 또는 경구 항생제 처방이 필요한 경우이고, Grade 4는 생명의 위협을 미칠 수준으로 정맥주사로 항생제 주입이 요구되는 경우이다.

14. 임상경과

1) EORTC QLQ-C30(Table 3)

1차 입원치료 전후에 시행한 EORTC QLQ-C30의 기능척도 중 기능, 감정, 인지, 사회 기능의 수행능력은 호전되었고, 육체 기능은 감소하였다. 증상척도 중 통증, 불면, 식욕감소, 변비항목이 호전되었으며, 그 밖의 증상은 유지되었다. 재입원 치료 전후에 시행한 EORTC QLQ-C30의 기능척도 중 전반적인 건강상태 항목은 향상되었고, 기능척도 중 육체, 감정, 인지 기능의 수행능력이 호전되었다.

Table 3. Scores of EORTC QLQ-C30

	Number of item	Item range	2018.09.21	2018.10.05	2018.11.01	2018.11.14
Global health status/QoL	2	6	83.3	83.3	25	66.7
Functional scales						
Physical functioning	5	3	80	66.7	86.7	100
Role functioning	2	3	33.3	83.3	100	100
Emotional functioning	4	3	75	91.7	83.3	91.7
Cognitive functioning	2	3	50	83.3	83.3	100
Social functioning	2	3	0	33.3	100	100
Symptom scales						
Fatigue	3	3	44.4	44.4	22.2	0
Nausea and vomiting	2	3	0	0	0	0
Pain	2	3	66.7	33.3	0	0
Dyspnea	1	3	0	0	0	0
Insomnia	1	3	66.7	0	33.3	0
Appetite loss	1	3	66.7	33.3	0	0
Constipation	1	3	66.7	33.3	33.3	0
Diarrhea	1	3	0	0	0	0
Financial difficulties	1	3	100	66.7	33.3	0

Treatment resulted in reduced EORTC QLQ-C30 symptom scales at fatigue, dyspnea, appetite loss, diarrhea.

2) EORTC QLQ-LC13(Table 4)

1차 입원치료 전후의 EORTC QLQ-LC13의 평가 항목 중 호흡곤란, 흉부 통증은 호전되었고, 말초신경병증, 탈모 증상이 새로 나타났다. 재입원 치료 전후의 EORTC QLQ-LC13의 평가 항목 중 탈모, 흉부 통증, 다른 부위의 통증 관련된 증상은 소실되었으며, 팔과 어깨의 통증 증상은 호전되었다.

Table 4. Scores of EORTC QLQ-LC13

Symptom scales	Number of item	Item range	2018.09.21	2018.10.05	2018.11.01	2018.11.14
Dyspnea	3	3	22.2	11.1	0	0
Coughing	1	3	0	0	0	0
Haemoptysis	1	3	0	0	0	0
Sore mouth	1	3	0	0	0	0
Dysphagia	1	3	0	0	0	0
Peripheral neuropathy	1	3	0	66.7	0	0
Alopecia	1	3	0	100	66.7	0
Pain in chest	1	3	33.3	0	33.3	0
Pain in arm or shoulder	1	3	33.3	33.3	66.7	33.3
Pain in other parts	1	3	66.7	66.7	66.7	0

Treatment resulted in reduced EORTC QLQ-LC13 symptom scales at dyspnea, alopecia, pain in chest, pain in arm or shoulder and pain in other parts.

3) Numeric Rating Scale(NRS)(Fig. 3)

1차 입원당시 주 호소 증상이었던 Left flank pain은 입원당시 NRS 6 수준의 찌르는 양상의 통증이었다. 입원치료 4일 동안 지속적으로 감소하여 NRS 1.5 수준으로 경감되었고, 입원 5일 차에 NRS 3으로 심화되었으나 입원 6일 차에 바로 호전되어 입원 10일차까지 유지되었으며, 이후 통증 소실된 상태로 퇴원일까지 유지하였다.

2차 입원당시 주 호소 증상이었던 Arthralgia는 입원당시 NRS 4 수준의 양측 사지관절의 쭉시는 양상의 통증이었다. 입원치료 10일까지

통증이 유지되었으며, 입원 11일 차에 NRS 2로 감소하여 퇴원일까지 유지하였다.

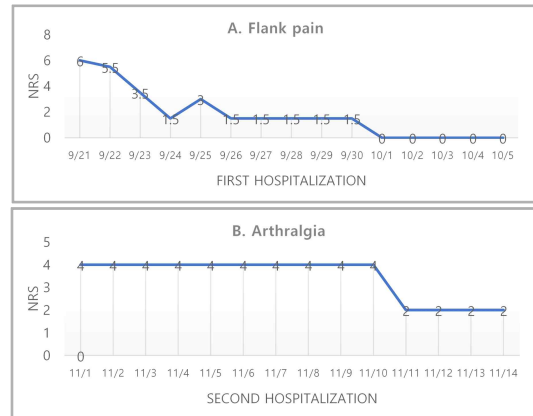


Fig. 3. Change of pain pattern during hospitalization.

In hospitalizations, flank pain and arthralgia, the chief complaint, improved during each admission period.

4) Skin rash 경과 사진(Fig. 4)

입원 5일차 저녁에 양측 옆구리 부위에 반구진 양 발진이 발견되었다. CTCAE Grade 1 수준인 발진으로 시작해서 입원 9일차까지 흉배부, 복부, 사타구니 부위까지 확산되어 CTCAE Grade 2 수준으로 발전하였다. 입원 10일 차부터 발진이 호전되어 입원 12일차에는 발진이 소실되었다. 발진 외 이상감각, 가려움, 통증 등의 기타 피부 증상은 발생하지 않았다.



Fig. 4. Clinical photographs of skin rash in patients being treated with PD-1 inhibitors.

On the 5th day of admission as the 8th day after 1st pembrolizumab therapy, the grade 1 rash appearing on the bilateral flank. (A) During 4 days, The appearance of rash was deepened to the second grade level. (B, C). From 5 days, the rash faded and disappeared. (D)

5) 혈액검사(Table 1)

입원도중 경과관찰 한 검사결과 WBC 수치가

호전되었으며, 퇴원 후 시행한 검사결과 대부분의 수치가 정상을 회복된 것을 확인할 수 있

다. 처음 입원 후 8일 간 폐렴치료를 위한 쿨놀론계 항생제를 경구로 투약하였으며, 이후 회복되어 추가 복용하지 않았다.

6) Chest CT(2018년 11월 12일, Fig. 2B)

입원 당시 경과관찰을 위하여 시행한 영상검사에서 우측폐하엽의 종양 및 9번 척추로 전이된 종양의 크기의 현저한 감소한 부분관해(Partial Response, PR) 소견을 확인할 수 있었다.

III. 고찰

암 치료 중 발생하는 부작용의 완화 및 삶의 질 개선 등을 목적으로 한방치료를 포함한 보완대체의학의 사용빈도가 전 세계적으로 증가하는 추세이다¹⁶. 국내에서 시행한 한방의료기관에 내원하는 암환자의 특성에 관한 설문조사에 따르면, 진행성 또는 전이성 암환자가 한방치료를 받는 경우가 가장 많았고, 치료당시에 양방치료와 한방치료를 병행하는 경우가 가장 높은 빈도를 보였다. 또한, 한방치료를 받은 암환자들을 대상으로 한 설문조사 연구에서는 환자들이 대체로 한방치료에 만족하는 양상을 확인할 수 있었다¹⁷. 이처럼 국내에서도 암환자들의 한방치료에 대한 요구가 증가하고 있는 실정이다. 본 증례에서도 진행성 비소세포성 폐암환자에게 한방치료를 시행하여 pembrolizumab 치료 중 나타난 부작용을 완화하고 삶의 질을 개선하는 것을 확인할 수 있다.

본 증례에서 사용한 처방인 祛瘀養肺湯은 폐암환자의 병인병기를 正氣虛損, 邪毒侵入에 초점을 맞춘 처방이다¹⁸. 이는 正氣가 충실하면 어떤 질환도 쉽게 발생하지 못할 것이며, 邪氣로 인하여 병이 발생하였다면 이는 필히 正氣虛의 상태가 기본이 된다는 한의학의 질병관에 기초한다. 또한 한의학의 肺는 嬌臟한 특성을 가지고 있어 외부환경 등의 邪毒에 쉽게 노출될 경우 肺氣의 肅降이 失調되어 肺氣鬱滯不宣하여 血瘀가 발생하고, 瘀毒이

內結하여 腫瘍이 유발될 수 있다. 이와 같이 제반 虛症에 氣滯, 痰飲, 血瘀 등이 누적되어 발생한 병리적 산물을 제거하기 위한 처방이 祛瘀養肺湯이라고 할 수 있다. 또한, 祛瘀養肺湯의 구성약제 중 黃芪는 항암제의 부작용으로 나타나는 백혈구 감소증의 회복을 입증하는 실험 연구가 보고된 바 있고¹⁹, 白朮은 MeOH 추출물의 농도 의존적인 중앙세포증식 저해 효과 및 분리 정제된 白朮 화합물의 항암효과가 입증되었다²⁰. 또한, LPS로 자극된 대식세포주 RAW264.7 세포에서 石斛의 항염효과를 확인하여 암환경을 조성하는 염증성 cytokine의 조절 가능성을 확인하였으며²¹, 桔梗은 OVA에 대한 면역증강 효과²² 및 colon 26-M3.1 carcinoma cell을 대상으로 한 중앙전이 억제 효과와 면역활성 효과²³ 등이 실험을 통하여 입증되었다. 또한, 桑白皮와 玄胡索에 대한 중앙세포를 대상으로 한 실험적 연구에서 암세포 증식억제 효과를 확인한 바 있다^{24,25}. 위와 같은 한의학적 병인론적 관점과 현대의 연구동향에 근거하여 祛瘀養肺湯을 처방하였으며, 益氣健脾, 滋陰補腎, 化痰祛瘀, 散結解毒을 유도하여 항암치료 후 발생한 正氣虛의 상태를 회복하고 肺氣의 失調로 발생한 血瘀 등을 제거하여 통증 및 제반 부작용을 제거하는 방향으로 치료 목표를 설정하였다.

본 증례의 환자는 3주 주기로 pembrolizumab 치료를 지속하고 있는 상태로, 입원 시기에 따라 호소 증상이 다르다는 특이점이 있다. 처음 입원한 당시 호소하였던 Left flank pain은 환자가 진단받기 전부터 호소하던 증상이었으므로 9번 척추로 전이된 종양으로 인하여 발생한 통증으로 사료된다. Pembrolizumab 치료 후 통증의 정도에 변화는 없었으나, 입원 치료 이틀째부터 통증양상이 경감되기 시작하여 입원 4일차에는 절반 이하의 수준으로 통증이 경감되었으며 입원 11일차에 통증이 소실되어 퇴원 시까지 유지되었다. 또한 퇴원 이후 통증조절을 위하여 사용하던 마약성 진통제 Fentanyl Patch는 적용하지 않고 경구투약으로만 통증을 조

절하는 정도로 호전되었음을 알 수 있다. 본원에 재입원한 환자는 기존의 Left flank pain은 소실된 상태로 유지되었으나, pembrolizumab 추가 치료 후 Arthralgia가 발생하여 이에 대한 침치료를 병행하였다. Arthralgia는 pembrolizumab 치료를 시행한 비소세포성 폐암환자 495명을 대상으로 시행한 연구에서 약 9.1%의 환자에게 발생하는 것으로 보고된 부작용이다¹⁰. 한방치료를 시행하면서, 치료 11일 차에 통증강도가 절반으로 경감되었으며, 치료 12일 차에 설하로 투여하는 Fentanyl제제 마약성 진통제의 복용을 종료하였음에도 불구하고 통증은 경감된 상태로 유지하였다. 비슷한 맥락으로, EORTC QLQ-LC13의 평가 척도 중 상지부 통증은 재입원 당시 심화되었으나 치료 종료 후 평소 수준으로 호전되었으며, 다른 부위의 통증은 재입원 치료 종료 후 소실되었다. 통증경감에 대한 환자의 주관적인 평가와 설문지 평가가 일치하고, 마약성 진통제의 투여량을 점진적으로 감량한 것을 통해 본 증례의 환자가 호소하는 통증이 효과적으로 조절된 것을 확인할 수 있다. 이는 祛瘀養肺湯의 化痰祛瘀, 散結解毒 효과를 통해 원발성 종양으로 인한 통증과 pembrolizumab의 부작용으로 인한 통증을 모두 효과적으로 개선한 것으로 판단된다.

삶의 질 설문지를 살펴보면, EORTC QLQ-C30의 전반적인 기능척도가 제반 입원기간에 걸쳐 호전되는 것을 확인할 수 있다. 증상척도 중 피로감, 통증, 식욕감소, 변비 전체 입원기간에 걸쳐 점진적으로 향상되었으며, 불면 증상은 1차 입원 기간 동안 소실되었으나 재입원 당시 정도로 재발하여 치료종료 당시 소실된 것을 관찰할 수 있었다. 이러한 결과는 한방치료를 통해 항암치료도중 발생하는 다양한 부작용을 조절할 수 있음을 의미한다. 다만, 환자의 전반적인 건강상태 항목은 1차 입원 기간에 유지되었고, 재입원 당시 이전 대비 큰 폭으로 저하된 것을 관찰할 수 있었는데, 이는 지속적인 폐암치료가 진행됨에 따라 주관적인 건강상태 및 삶의 질을 낮게 판단한 것으로 사료된다.

EORTC QLQ-LC13의 평가 척도 중 호흡곤란은 전체 입원기간을 걸쳐 소실되었고, 흉통은 2차재입원당시 존재하였으나 치료 종료 후 소실되었다. 상지부 통증은 재입원 당시 심화되었으나 치료 종료 후 평소 수준으로 호전되었으며, 다른 부위의 통증은 재입원치료 후 소실되었다. 이는 임상경과상 암성 통증이 개선된 것과 상응하는 결과로 판단할 수 있다. 탈모 항목의 경우 1차 입원 종료 시 '머리카락이 빠진 적이 있습니까'라는 항목에 '매우 그렇다'를 선택하였고, 재입원 전후에 '꽤 그렇다', '전혀 아니다'를 선택하였다. 이는 1차 입원당시 진찰 도중 의료진에 의하여 탈모가 발견되어 1차 입원 치료 후에 탈모가 발생한 양상의 결과가 나타난 것으로, 전체 치료기간 동안 탈모양상은 호전된 것으로 판단할 수 있다. 탈모는 pembrolizumab에 보고된 부작용에 해당하지 않으므로, 항암치료과정에 발생한 기혈허증으로 인해 발생한 것으로 사료된다. EORTC 설문지를 종합적으로 평가해보면, 본 증례의 환자에게 한방치료를 병행하여 암성 통증의 호전, 환자의 육체적·정신적 기능의 개선, 피로감·식욕감소·변비 등의 흔한 후유증 개선, 호흡곤란의 개선 등 pembrolizumab 치료과정에서 겪는 부작용이 효과적으로 조절된 것을 확인할 수 있다. 이는 침치료와 한약치료를 통해 正氣虛의 회복을 도모한 한방치료의 효과로 사료된다. 본 증례와 유사하게, 폐암환자를 대상으로 침치료를 시행한 연구에서 통증, 오심, 식욕부진, 삶의 질 개선 및 호흡곤란의 호전을 보고된 바 있다^{26,27}.

특이사항으로 1차 입원치료 5일차에 pembrolizumab에 의한 약인성 부작용으로 사료되는 반구진 양상의 발진이 발생하였다. 피부부작용은 면역항암치료에서 가장 흔하게 나타나는 부작용 중 하나로²⁸, 국내연구에 따르면 PD-1 inhibitor를 투여 받은 암환자 114명 중 14.9%의 환자에서 피부부작용이 발생하였으며 그 중 발진을 겪은 환자는 38.9%에 해당하였다⁶. 이러한 피부부작용은 암환자의 삶의 질의 저하, 치료 순응도의 저하 등의 우려가 있으나

아직 부작용의 기전이 명확하지 않아 추가적인 연구가 필요한 실정이다. 본 증례의 환자의 경우, 발진 발생 후 동일한 한약치료를 지속한 결과 약 8일 이후 회복하여 치료 이후 삶의 질은 전반적으로 개선되었으며 추가 치료 일정에 영향을 미치지 않았다.

본 증례에서는 최근에 사용빈도가 증가하는 추세인 면역치료 중인 비소세포성 폐암 4기 환자에게 한방치료를 병행한 결과 암성 통증 등의 후유증을 개선하고 삶의 질을 향상시켰다. 다만, 본 연구는 침치료와 祛瘀養肺湯의 복용 등의 복합적인 한방치료가 병행되어 그 효과를 정확하게 판단하기 어려우며, 환자의 증상의 상태 및 후유증 호전에 미치는 한방치료의 효과를 면역치료제 효과와 구분하여 판단하기 어렵다는 한계가 있다. 그럼에도 불구하고, 한방치료를 통하여 마약성 진통제를 감량하면서도 암성 통증이 호전된 점, 암성 후유증으로 판단되는 관절통이 조절된 점, 삶의 질 평가에서 전반적인 척도의 개선을 보인 점, 면역치료제의 부작용으로 인하여 발생한 피부발진의 경과에 영향을 끼치지 않은 점 등을 고려해 볼 때 한방치료가 pembrolizumab 치료 도중 환자가 호소하는 부작용을 효과적으로 관리하는 것에 의의가 있다고 판단된다. 또한 치료도중 시행한 흉부 CT에서 원발종양의 부분관해(Partial Remission, PR) 소견을 확인하였으며 2개월 뒤 추적검사를 통해 원발종양의 불변(Stable Disease, SD) 소견을 확인한 것을 미루어 볼 때, 한방치료가 pembrolizumab의 항암 효과를 저해하지 않으면서 부작용을 완화하고 삶의 질을 개선하는 역할을 수행한다고 판단할 수 있다. 그러나, 근거가 불충분한 단일 증례의 한방치료 연구이므로, 차후 면역치료제와 한방치료 병용에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. EB, WD T. World Cancer Report. Lyon 2014.
2. Schwartz AG, Cote ML. Epidemiology of Lung Cancer. *Advances in experimental medicine and biology* 2016;893:21-41.
3. Horn L, Lovly CM, Johnson DH. Neoplasms of the Lung. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
4. Yun YH, Park YS, Lee ES, Bang SM, Heo DS, Park SY, et al. Validation of the Korean version of the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res* 2004; 13(4):863-8.
5. Yu H, Boyle TA, Zhou C, Rimm DL, Hirsch FR. PD-L1 Expression in Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(7):964-75.
6. Park SY. Analysis of cutaneous adverse events of PD-1 inhibitors, Nivolumab and Pembrolizumab. *Dept. of Social and Health Pharmacy Sungkyunkwan University* 2017.
7. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10027):1540-50.
8. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Cho BC, Pérez Gracia JL, Han JY, et al. LBA63Long-term survival in patients (pts) with advanced NSCLC in the KEYNOTE-010 study overall and in pts who completed two years of pembrolizumab (pembro). *Annals of Oncology* 2018;29(suppl_8).
9. Sgambato A, Casaluze F, Gridelli C. The role of checkpoint inhibitors immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly. *Expert opinion on biological therapy* 2017;17(5):565-71.
10. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian

- AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2015;372(21):2018-28.
11. Lee KW, Kim YS, Son CG, Cho JH, Yoo HS, Lee JH, et al. Combination Therapy of Gefitinib and Korean Herbal Medicines Could be a Beneficial Option for Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of pharmacopuncture* 2016; 19(3):259-63.
 12. Wu X, Chung VC, Lu P, Poon SK, Hui EP, Lau AY, et al. Chinese Herbal Medicine for Improving Quality of Life Among Nonsmall Cell Lung Cancer Patients: Overview of Systematic Reviews and Network Meta-Analysis. *Medicine* 2016;95(1):e2410.
 13. Li TM, Yu YH, Tsai FJ, Cheng CF, Wu YC, Ho TJ, et al. Characteristics of Chinese herbal medicine usage and its effect on survival of lung cancer patients in Taiwan. *Journal of ethnopharmacology* 2018;213:92-100.
 14. Seo HG, Jin YJ, Song MH, Kim IT, Park JH, Jung JS, et al. A Case of End-stage non-small cell Lung Cancer Patient with Brain Metastasis Treated with Pembrolizumab with Integrative Medicine Therapy. *J of Kor Traditional Oncology* 2018;23(2):11-25.
 15. Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. (November 27, 2017).
 16. Ryu HS, Lee JY, Oh HK, Yoon SW. A Survey on Korean Medicine Doctors for Cancer Symptoms Care in Korean Medicine Treatments. *J of Kor Traditional Oncology* 2017;22(1):23-35.
 17. Ryu HS, Yoon SS, Lee JY, Yoon SW. Perspectives of Cancer Patients on Korean Medicine Treatments: A Cross-sectional Survey. *J Int Korean Med* 2017;38(3):319-26.
 18. Zhang LL, Wang X, Wang Xisheng Chief Physician's Experience in Treating Lung Cancer. *Journal of Shanxi College of Traditional Chinese Medicine* 2010;33(4):29-30.
 19. Han IS, Kim BW. The Effect of Astragali Radix on Cyclophosphamide-induced Leukocytopenia. *Korean J Orientint Med* 2006;27(3):579-88.
 20. Lee SO, Seo JH, Lee JW, Yoo MY, Kwon JW, Choi SU, et al. Inhibitory Effect of the Rhizome Extract of *Atractylodes japonica* on the proloferation of Human Tumor Cell Lines. *Kor J Pharmacogn* 2005;36(3):201-4.
 21. Park GY, Bae CH, Park SY, Kim JH, Ko WS, Kim YH. Inhibitory Effect of *Dendrobium moniliforme* on NO and IL-1 β Production in LPS-stimulated Macrophages. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol* 2009;22(3):11-9.
 22. Park JH, Lee JM, Lee CH, Cho JH, Jang JB, Lee KS. Inhibitory Effect of the Rhizome Extract of *Atractylodes japonica* on the proloferation of Human Tumor Cell Lines. *J Korean Obstet Gynecol* 2010;23(4):1-9.
 23. Lee JY, Lee JM, Lee CH, Cho JH, Jang JB, Lee KS. Antitumor and Immunomodulatory Activities of *Platycodon grandiflorum*. *J Korean Obstet Gynecol* 2010;23(4):10-9.
 24. Park SH, Chi GY, Choi YH, Eom HS. Apoptosis and Autophagy Induction of A549 Human Lung Cancer Cells by Methylene Chloride Extracts of *Morus alba* L. *Korean J Oriental Physiology & Pathology* 2010;24(6):942-9.
 25. Oh MT, Eom HS, Chi GY. Antiproliferative Effect and Apoptotic Mechanism of Extract of *Corydalis Yanhusuo* on Human Hepatocarcinoma Cells. *Korean J Oriental Physiology & Pathology* 2007;21(6):1437-49.

26. Kasymjanova G, Grossman M, Tran T, Jagoe RT, Cohen V, Pepe C, et al. The potential role for acupuncture in treating symptoms in patients with lung cancer: an observational longitudinal study. *Curr Oncol* 2013;20(3):152-7.
27. Minchom A, Punwani R, Filshie J, Bhosle J, Nimako K, Myerson J, et al. A randomised study comparing the effectiveness of acupuncture or morphine versus the combination for the relief of dyspnoea in patients with advanced non-small cell lung cancer and mesothelioma. *Eur J Cancer* 2016;61:102-10.
28. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 2016;60:12-25.