

간전이기가 있는 직장구불결장의 신경내분비 종양 환자의 카르시노이드 증후에 의해 발생한 설사에 대한 한약 치료 시도 : 증례 보고

전형준 · 김종민 · 조종관 · 이연월 · 유화승*

대전대학교 둔산한방병원 동서암센터

Herbal Medicine Therapeutic Attempt for Diarrhea Induced by Carcinoid Symptoms of Rectosigmoid Neuroendocrine Tumor with Liver Metastasis Patient : a Case Report

Hyung Joon Jeon, Jong Min Kim, Chong Kwan Cho, Yeon Weol Lee, Hwa Seung Yoo*

East-West Cancer Center, Dunsan Korean Hospital of Daejeon University

This study aims to report a case of rectosigmoid neuroendocrine tumor patient with liver metastasis whose outstanding carcinoid symptom was mucosal diarrhea for more than 10 times a day. Three different herbal decoctions were administered orally for the treatment of diarrhea which was among carcinoid symptoms from diffuse metastatic liver lesion. The herbal decoctions given were modified Lijung-tang, modified Sambaek-tang and modified Jeokseokjiueryang-tang. The administration period was 5, 14 and 9 days respectively. Frequency of patient's mucosal diarrhea had increased consistently during hospitalization. It had almost doubled compared to pre-hospitalization up to 27 times/24 hrs. But during the period of modified Sambaek-tang administration, frequency of diarrhea was maintained between 9 to 15 times/24hrs. There was no difference of liver tumors between Nov 16th 2013 and Dec 9th 2013 in computed tomography images. Three conventional established herbal prescriptions administered in this case didn't show any favorable effect on improving mucosal diarrhea induced by carcinoid symptoms of a rectosigmoid neuroendocrine tumor with liver metastasis. Even if modified Sambaek-tang showed partial effect on frequency of diarrhea, we concluded that it was not sufficient to be a therapeutic method of the diarrhea as carcinoid symptom. Furthermore, it is necessary to conduct additional studies about the diarrhea of neuroendocrine tumor with liver metastasis.

keywords : neuroendocrine tumors, neoplasm metastasis, malignant carcinoid syndrome, diarrhea, herbal medicine

서 론

신경내분비 종양(neuroendocrine tumor, NET)은 전통적으로 매우 드문 질환으로 생각되어왔으나 최근 30년 동안 발생률이 현저히 증가하고 있는 질환이며, 그 발생률은 인구 100,000당 2.5명에서 5명이고 유병률은 100,000명당 35명이다¹⁾. 또한 모든 NET 가운데 가장 많은 비율을 차지하는 부위는 위장자체장(gastroenteropancreatic) 부위이며, 직결장 부위는 13.7%를 차지하고, 직결장 부위 중에서도 결장 부위가 7.8% 정도를 차지한다²⁾. 직결장 부위의 NET는 특정한 호르몬을 분비하지는 않으며 비특이적으로 나타나고, 증상 중 가장

흔한 것은 장운동의 변화로 인해 발생하는 설사 및 종양이 진행된 상태에서 나타나는 복통, 체중감소 및 촉진 가능한 복강내 종양이다³⁾. 1950년대에 최초로 보고된 카르시노이드 증후군은 간헐적인 상열감, 안면홍조와 설사 그리고 후기(later stage)에 가서는 심장의 우측 판막 질환도 발생할 수 있는 증후군으로 세로토닌(serotonin)의 과도한 생산이 가장 흔히 관찰된다⁴⁾.

50%이상의 환자에서 동시성(synchronous)으로 발견되는 전이 병소는 간이며 간의 양 엽(lobe)을 모두 침범하는 미만형 타입은 드물 뿐 아니라 약 10%의 환자만이 간 전이병소 절제술이 가능하다⁵⁾. 모든 종양을 절제하는 목적이 아니더라도 간 전이 병소들을 일부분

* Corresponding author

Hwa Seung Yoo, East-West Cancer Center, Dunsan Korean Hospital of Daejeon University, 1136, Dunsan 2-dong, Seo-gu, Daejeon, Korea

E-mail : altyhs@dju.kr · Tel : +82-42-470-9132

Received : 2014/11/06 · Revised : 2014/11/27 · Accepted : 2014/11/30

© The Korean Society of Oriental Pathology, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2015.02.29.1.72

Available online at http://society.kisti.re.kr/sv/SV_svjsj03L.do?method=list&poid=ksomp&kojic=DRSRDH&sVnc=v28n5&menuid=1&subid=13

이라도 절제하는 것은 그로 인한 증상들의 관리에 도움이 되므로 수술이 가능할 경우에는 간의 기능을 고려하여 되도록 시행하는 것이 좋다⁶⁾. 직결장 부위의 NET은 직결장 부위에 덮여있는 선종(adenoma)들, 궤양성 결장염(ulcerative colitis) 및 면역 결핍 환자와 연관되어 있다는 보고가 있다⁷⁾. 수술 외에 NET의 간전이 병소에 대해 시행하는 경동맥 화학 색전술(transarterial chemoembolization)은 항암 화학요법에 저항성을 가진 직결장 NET 환자에게 구제요법(salvage therapy)으로 흔히 사용되며, 현재로서 직결장 NET 환자의 삶의 질을 높여줄 것이라 기대되고 있다⁸⁾. 카르시노이드 증상이 있는 NET의 경우 수술 이외의 치료로는 전신적 항암요법(systemic chemotherapy)이 있으며 nitrosurea streptozocin의 효과가 양호한 것으로 평가받고 있어 이와 함께 5-fluorouracil과 doxorubicin을 병합하여 사용한다⁹⁾. 그 외에 소마토스타틴 유사제(somatostatin analogs)를 사용하거나 인터페론 알파(interferon- α)를 사용하는 생물요법(biotherapy)이 있으나 아직 명확한 효과를 보여주지는 못하며 카르시노이드 증상을 가진 환자의 약 27%에서 제어가능한 것으로 평가된다⁹⁾.

이에 저자는 직결장 NET와 간전이 동시 진단을 받고 카르시노이드 증상(carcinoid symptom) 치료를 받던 중 권유받은 항암 화학요법을 거부하고 한방 치료를 받기 위해 본원에 내원한 환자에게 증상 관리 차원에서 점액성 설사 증상에 초점을 맞추어 3가지의 각기 다른 한약 처방을 순차적으로 투여해 설사 증상의 완화치료를 시도했던 환자 1례의 치료 결과를 보고하는 바이다.

증 례

1. 환자 : 81세 남성

2. 치료기간 : 2013년 11월 13일 ~ 2013년 12월 14일(32일간)

3. 진단명

Rectosigmoid colon neuroendocrine carcinoma, multiple metastasis to liver and parasacral lymph nodes (LNs) with suspicious of metastasis to Rt. lung.

4. 진단일 : 2013년 10월 31일

5. 현병력

본 환자는 2013년 10월 31일 000병원에서 대장내시경 검사상 직결장암 의심되어 시행한 생검 상 직결장 연결 부위(rectosigmoid junction, RS junction) 및 간에 내분비신경종양(NET)이 있는 것으로 진단받았다. 이후 NET로 인해 부수적으로 유발되는 카르시노이드 증상에 대한 완화 치료를 받던 중 항암화학요법 치료를 권유받았고, 이에 대해 환자 본인이 항암 화학 요법을 거부하고 한방 치료를 받을 목적으로 2013년 11월 13일에 본원 내원하여 입원하였다.

원발 종양 부위는 항문판(anal valve)에서부터 15 cm 떨어진 곳에 위치했다. 면역조직화학 검사상(immunohistochemical stain) CDX2, 신경세포부착분자(neural cell adhesion molecule, NCAM

또는 CD56)와 시냅토피신(synaptophysin)이 양성되었고, 크로모그라닌(chromogranin)은 음성이었다. 또한 Ki-67이 80%로 2010년 세계보건기구(world health organization, WHO) 분류상 G3로 고등급 종양에 속하였다.

입원 당시 24시간당 5회 정도의 설사를 하였으며, 설사의 양상은 대변은 소량이나 점액질이 대부분이었다. 복부 팽만감 및 하복통이 24시간당 1-2회 정도 발생하였으며, 카르시노이드 증후로 인해 발생한 간헐적인 상열감 및 안면 홍조는 시기와 횡수에 있어 불규칙하게 발생하였으나, 천식이나 심부전과 같은 다른 카르시노이드 증후는 병발하지 않았다. 평지 보행시에도 약간의 숨가쁨이 유발되는 등 전반적인 컨디션이 약간 저하된 정도였다. 본원에서의 치료는 점액성 설사 증상의 완화를 목표로 하였고, 내원시 환자가 지참한 약물은 없었다.

6. 주소증 및 변증조건

泄瀉, 下腹痛(압진시 발생함) 腹滿感(간헐적) 上熱感 및 顔面紅潮, 短氣.

體格(보통) 性格(유순한 편) 食慾(良好) 消化(良好) 大便(次數, 粘性, 泄瀉) 小便(보통, 夜尿 1-2회/日) 睡眠(良好) 舌脈(舌質暗赤, 舌苔灰厚, 口臭, 脈芠) 辨證(中焦寒, 血虛兼瘀血)

7. 진단 방사선 검사 결과

처음으로 촬영한 2013년 10월 31일 흉부 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT) 영상에서 폐 우중엽(right middle lobe, RML)과 폐 우하엽(right lower lobe, RLL) 그리고 간에 다발성 전이로 의심되는 병소가 보였다. 간의 병소는 각각의 날개 종양이 그리 크진 않았지만, 개수가 매우 많았다. 같은 날인 2013년 10월 31일 촬영한 전신 양자 방출 단층 촬영(positron emission tomography, PET) 영상에서는 조영제인 fluorodeoxyglucose (18F-FDG)가 천골 주변 림프절(parasacral LN)부위에서 섭취 증가되어 전이를 의심케 하는 소견이 보였다. 본원에서 한방 약물을 하던 도중, 2013년 11월 16일 요로(urethra) 결석으로 의심되는 원인 불명의 복통으로 000병원 응급실에서 CT를 촬영하였고 응급실의 판독결과 별부 이상 소견으로 판독되었다. 본원에서 약 1개월 여의 치료 후 본원 소재 둔산 혜화의원에서 촬영한 2013년 12월 9일 CT 영상 또한 2013년 11월 16일 CT 영상과 차이를 보이지 않으면서 입원 기간동안은 안정 병변(stable disease, SD)을 나타내었다(Fig. 1).

8. 임상병리검사 결과

입원당시 정상 수치였던 TB, Creatinine, potassium 검사수치는 입원 기간 중 점진적으로 증가하였고 퇴원 전날 검사상 모두 이상 범위로 증가하였다. 간담도 관련 수치인 TB, DB, AST, ALP, γ -GTP는 ALT를 제외, 모두 증가하였고, 신장기능 관련 수치인 Creatinine, BUN도 증가하였다. 암과 관련된 지표인 종양표지자 중 CEA는 정상범위 내로 측정되었고, CA19-9와 CA72-4 수치는 치료 전에 비해 증가하였다. CA72-4는 입원 기간 동안 정상 범위를 유지하다가, 퇴원 전날 검사상에서만 이상 범위로 측정되었다. 그 외



Fig. 1. CT findings of a patient before and after treatment. no interval change of liver metastasis lesion from I to II and to III. I: enhanced abdominal CT done on 1st November 2013, II: enhanced abdominal CT done on 16th of November 2013, III: enhanced abdominal CT done on 9th of December 2013.

Table 1. Laboratory findings

Exam Date	TB (mg/dl) (0.3~1.2)	DB (mg/dl) (0.1~0.2)	AST (U/l) (0~35)	ALT (U/l) (0~45)	ALP (U/l) (30~120)	γ-GTP (U/l) (10~49)
11/13	0.6	0.3▲	44▲	20	203▲	980▲
11/25	1.5▲	0.7▲	59▲	20	165▲	952▲
12/02	1.7▲	0.7▲	67▲	24	194▲	1251▲
12/11	5.2▲	3.0▲	96▲	38	200▲	1148▲
12/13	5.3▲	2.9▲	104▲	39	246▲	1030▲
Exam Date	Creatinine (mg/dl) (0.81~1.44)	BUN (mg/dl) (7.9~20)	WBC (103mm ³) (4.5~11)	LDH (U/l) (25~248)	CRP (mg/dl) (0~0.5)	Fibrinogen (mg/dl) (196.6~628.3)
11/13	1.34	24.3▲	16.76▲	252▲	0.42	382
11/25	1.37	23.9▲	-	325▲	-	-
12/02	1.36	21.1▲	12.45▲	374▲	1.28▲	534
12/11	2.14▲	33.9▲	13.26▲	426▲	3.25▲	649▲
12/13	3.82▲	56.0▲	12.14▲	528▲	5.71▲	900▲
Exam Date	CEA (ng/ml) (0~5)	CA19-9 (U/ml) (0~34)	CA72-4 (U/ml) (0~6.9)	Na+(mEq/L) (135~147)	K+(mEq/L) (3.3~5.1)	
11/13	1.7	61.42▲	2.19	139	4.7	
11/25	-	-	-	134▼	5.0	
12/02	-	-	-	133▼	6.1▲	
12/11	-	-	-	127▼	5.4▲	
12/13	3.3	116.17▲	35.95▲	129▼	6.1▲	

TB : total bilirubin, DB : direct bilirubin, AST : aspartate transaminase, ALT : alanine aminotransferase, ALP : alkaline phosphatase, γ-GTP : gamma-glutamyl transpeptidase, WBC : white blood cell count, BUN : blood urea nitrogen, LDH : lactate dehydrogenase, CRP : C-reactive protein, CEA : carcinoembryonic antigen, CA19-9 : carbohydrate antigen 19-9, CA72-4 : carbohydrate antigen 72-4

에 LDH, Fibrinogen 과 CRP 수치도 지속적 증가 추세를 보였다. 전해질 나트륨 수치는 입원시부터 점차 감소하여 마지막 검사상 129 mEq/L로 측정되었다(Table 1).

9. 치료방법

1) 치료 개요(Table 2)

(1) 한방약물: 이중탕가미(理中湯加味), 삼백탕가미(三白湯加味), 적석지우여량탕 변방(赤石脂禹餘糧湯 變方)

(2) 침, 뜸 치료

① 직경 0.25mm, 길이 30mm의 호침

주요 혈자리-족삼리(S36), 조구(S38), 해계(S41) 및 태백(Sp3), 공손(Sp4), 삼음교(Sp6), 음릉천(Sp9), 태충(Liv3), 영골(靈骨), 대백(大白)

② 복부 간점뜸 하루 1차례-중완(Cv12), 신궤(Cv8), 관원(Cv4), 죽염뜸 하루 1차례 - 족삼리(S36), 용천(K1)

③ 수액 및 양약 치료 : 10% 포도당주사 500ml, 칼리메이트

(kalimate) 용액, furosemide po 40mg/day

2) 한약 치료

입원일인 11월 13일부터 18일까지의 5일간 이중탕가미방 투여, 11월 18일부터 12월 02일까지 14일간은 삼백탕가미방 투여, 12월 02일부터 11일까지 9일간은 적석지우여량탕 변방 투약하였다. 매일 3회씩 식후 온복(溫腹)하였고 복용은 누락없이 지켜졌음을 확인하였다. 이중탕가미방은 이중탕에 육두구(肉苳蔻) 4g을 가한 처방으로, 첫 설진(舌診)시 회후태(灰厚苔)를 보고 점액성 설사 증상과 합참(合參)하여 중초한증(中焦寒症)으로 판단하고 처방한 온제(溫劑)이다. 삼백탕은 기본방의 구성이 백출(白朮), 백작약(白芍藥)과 백복령(白茯苓)으로 이루어진 처방으로 허번(虛煩) 또는 설사에 사용한다. 본 증례에서 사용한 삼백탕가미방에 추가된 약물은 광향(藿香), 박하(薄荷), 육두구(肉苳蔻), 승마(升麻), 갈근(葛根) 등이 있는데, 이는 보비지사(補脾止瀉)의 효능을 가진 방향성 약물들로 임상에서 설사에 사용하는 약물들이다. 생지황(生地黃)은 본 증례 환자 설사에 대해 이중탕가미방의 투여가 실패로 판단되며 한열을 명확히 구분하기 어

Table 2. Names, compositions and periods of prescribed decoctions during hospitalization

period	days	prescription name	composition of prescription	
			scientific name of herb	volume(gram)/pack
11/13~11/18	5	modified Lijung-tang	<i>Ginseng Radix</i> (人蔘)	8 g
			<i>Atractylodis macrocephalae Rhizoma</i> (白朮)	8 g
			<i>Zingiberis Rhizoma</i> (乾薑)	8 g
			<i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草)	6 g
			<i>Alpiniae katsumandai Semen</i> (肉荳蔻)	4 g
			Total	34 g
11/18~11/25	7	modified Sambaek-tang	<i>Atractylodis macrocephalae Rhizoma</i> (白朮)	8 g
			<i>Poria</i> (白茯苓)	8 g
			<i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥)	8 g
			<i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草)	4 g
			<i>Rehmanniae Radix</i> (生地黃)	12 g
			<i>Ledebouriellae Radix</i> (防風)	12 g
			<i>Menthae Herba(Huha)</i> (薄荷)	12 g
			<i>Alpiniae katsumandai Semen</i> (肉荳蔻)	12 g
			<i>Pogostemonis Herba(Huha)</i> (藿香)	12 g
			<i>Puerariae Radix</i> (葛根)	8 g
			<i>Cimicifugae Rhizoma</i> (升麻)	8 g
			Total	104 g
11/25~11/28	3		Above prescription + <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子) (6 g) + <i>Geranium thunbergii</i> (玄之草) (8 g)	118 g
11/28~12/02	4		Above prescription + <i>Halloysitum rubrum</i> (赤石脂) (4 g) + <i>Chinensis Galla</i> (五倍子) (4 g)	112 g
12/02~12/11	9	modified Jeokseokjiuyeoryang-tang	<i>Halloysitum rubrum</i> (赤石脂)	12 g
			<i>Smilacis glabrae Rhizoma</i> (土茯苓)	6 g
			<i>Alpiniae katsumandai Semen</i> (肉荳蔻)	8 g
			Total	26 g

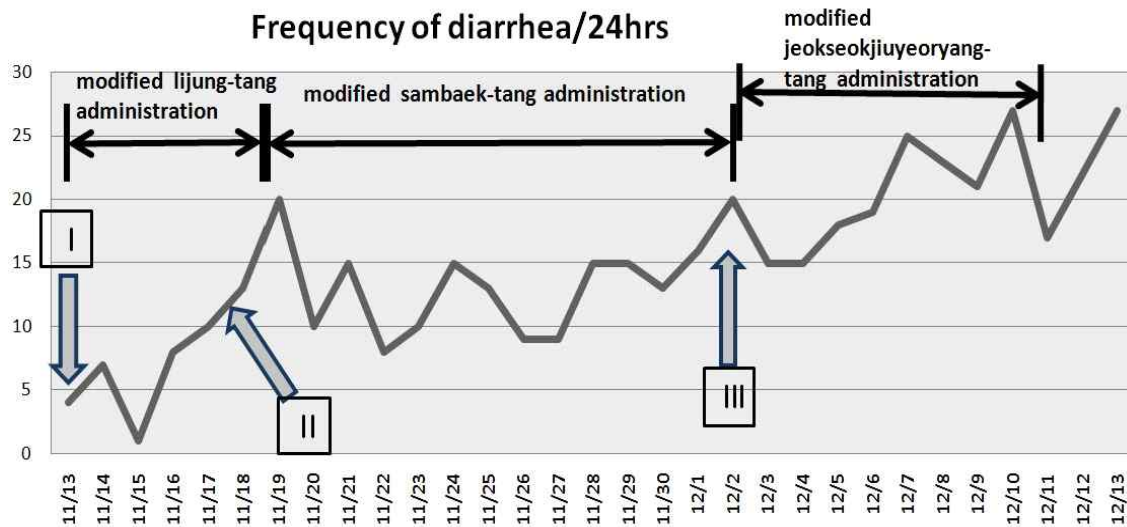


Fig. 2. Changes of frequency of diarrhea for 24 hours during hospitalization. I: administration of modified Lijung-tang. II: administration of modified Sambaek-tang. III: administration of modified Jeokseokjiuyeoryang-tang.

려운 상황이 발생하였고, 한열과는 무관하게 장관내의 염증 상태가 있을 수밖에 없다는 판단을 하게 되어 가미한 약물이다. 적석지우여량탕은 기본방의 구성이 적석지(赤石脂)와 우여량(禹餘糧)만으로 이루어진 처방이며 설사가 웬만한 補脾止瀉 약물들로 쉽게 멈추지 않을 경우, 특히 열증(熱證) 설사일 경우 사용하는데 본 증례에서는 적석지에 토복령 6 g, 옥두구 8 g을 가하여 사용하였다. 우여량은 본원에 존재하지 않아 사용하지 못하였다. 토복령은 청열해독약물에 속하면서도 이수(利水)작용을 겸하고 있어 열증 설사에 적합하다고

판단되었고, 옥두구는 補脾止瀉 기능과 함께 방향성(放香性)에 초점이 맞춰진 약물이므로 한성(寒性)약물에 치우치지 않도록 반좌(反佐) 목적으로 가미하였다. 첫 변증시 설진상 灰厚苔 보였으며, 맥진상 扞脈 보여, 허한을 바탕으로 하는 중초한(中焦寒)증으로 변증하여 이중탕가미방을 처방하였으나, 별무호전하여 비허설(脾虛泄)로 변증을 수정하고 보비지사(補脾止瀉) 겸 청열해독(淸熱解毒)하기 위하여 삼백탕가미방을 처방하였다. 첫 변증을 한증으로 결정한 후 약을 투약하였으나 11월 19일까지 설사의 횟수가 급격히 증가하는 추세를

보였기 때문에 변증의 재고가 불가피하였다. 삼백탕 투여 이후에는 설사 횟수가 급격히 증가하는 경향은 없었고 비록 24시간당 9회 정도의 설사는 유지되었지만 이중탕 가미방 투여시에 비해서는 비교적 유지되는 소견을 보였으나, 감소 추세는 보이지 않아 좀 더 확실한 치료효과를 보고자 변증 사로(思路)를 재변경하게 되었다. 첫 변증시 灰厚苔를 寒證개념으로 본 것이 잘못된 것이 아닌가 생각되었고, 灰厚苔의 경우 그 반대로 열이 심한(熱極) 상태를 나타내는 경우도 있어 변증을 열증으로 변경하여 재고하였으며 따라서 적석지우여량탕 변방을 투여하였다. 따라서 변증을 재수정한 후 열증의 열증성설사로 보고 적석지우여량탕 변방을 처방하였다(Table 2). 전반적인 경향을 보면, 설사의 횟수는 삼백탕가미방을 투여한 후부터 최고치에서 줄어들어 24시간 평균 9회의 수준에서 증가와 감소를 반복하는 경향을 보이다가 2014년 12월 1일부터 다시 증가하는 소견을 보였다.

3) 수액 및 양약 치료

수액 및 양약의 처방은 모두 본원 소재 해화의원에 의뢰하여 이루어졌다. 2014년 12월 4일 22시 혈당 77 mg/dl, 12월 9일에도 16시 혈당 90 mg/dl로 측정되어 일시적 저혈당 소견 보여 10% 포도당주사 500 ml를 투여하였다. 2014년 12월 2일 포타슘 수치 6.1 mEq/L로 높게 측정되어 12월 3일과 12월 4일에 칼리메이트(kalimate) 용액 관장을 하였고, 2014년 12월 4일에는 마찬가지로 포타슘 수치 저하 목표로 속효성 인슐린 10 ml와 50% 포도당주사 100 ml를 섞어 투여하였다. 12월 5일부터 13일까지는 포타슘 수치 저하 목적으로 이노제인 furosemide를 40 mg/day 경구 투여하였다. 이 외의 수액처치는 들어가지 않았다.

4) 침, 뜸 치료

침치료는 하루 1차례 오전 중 시행하였고 직경 0.25 mm, 길이 30 mm의 호침을 사용하였다. 대표적인 혈자리로는 족삼리(S36), 조구(S38), 해계(S41) 및 태백(Sp3), 공손(Sp4), 삼음교(Sp6), 음릉천(Sp9)이었으며, 수양명대장경 상에 있는 동씨(董氏)혈위인 영골(靈骨), 대백(大白), 그리고 족궐음간경(足厥陰肝經)혈인 태중(Liv3)도 활용하였다. 주요 혈자리는 대부분 족태음비경(足太陰脾經)과 족양명위경(足陽明胃經)에서 선혈(選穴)하였고 수양명대장경(手陽明大腸經)도 다용하였다. 뜸의 경우 복부 간점뜸을 하루 1차례 중완(Cv12), 신궐(Cv8), 관원(Cv4) 부위에 대고 시행하였고, 족삼리와 용천혈에 죽염뜸을 하루 1차례씩 시행하였으며 시행시간은 각각 25분이었다.

10. 치료 경과

본 환자는 2013년 10월 31일 직-결장간 접합 부위에서 NET 진단받고, 진단 당시 간 전이가 있었다. 흉부 CT 영상에서는 폐의 RML과 RLL 에도 전이 의심 소견을 보였으며, PET 영상에서는 천골(sacrum) 주변부 림프절의 18F-FDG 섭취가 증가한 소견을 보여 전이 판정을 받았다. 카르시노이드 증상에 대한 치료를 받다가 호전되지 않아 전신 항암화학요법을 할 것을 권유받았으나 환자 본인이 화학 요법을 거부하였고 이에 한방치료를 받기 위하여 본원에 내원하여 입원치료를 시작한 사례이다. 입원 당시 생명 징후 상 혈압은 수축기-138 mmHg, 이완기-71 mmHg 이었고, 맥박수 75회/분,

호흡수는 20회/분 그리고 체온은 36.5°C였다. 생명 징후는 퇴원시 까지 매일 3회씩 측정하였고 큰 변화없이 유지되었으며, 2013년 12월 6일부터 체온과 맥박수가 약간씩 증가하는 경향을 보였다. 2013년 12월 10일에 측정된 체온 37.2°C, 맥박수 94회/분과 생명 징후의 최고치로, 전반적으로 안정적이었다. 본원에 입원 도중에 촬영한 추적검사 복부 CT 영상에서는 꾸준히 SD 소견을 보이며 종양 상태는 유지되었다.

지속적인 설사로 인하여 Na⁺수치는 139 mEq/L에서 129 mEq/L로 감소한 반면, K⁺수치는 4.7 mEq/L에서 6.1 mEq/L로 증가하였다. 백혈구 수치는 입원 당시 16760개/mm³였으며 이후 감소하여 퇴원 전날 검사상에서는 12140개/mm³로 측정되었다. 백혈구 수치와 연관된 체온의 증가는 없어 백혈구 수치의 증가 상태에 대해서는 종양으로 인한 부수적 반응으로 보았다.

검사한 3가지 종양표지자인 CEA, CA19-9, CA72-4 중 CEA만 퇴원시까지 정상범위를 유지하였고, 나머지 2가지 수치는 모두 증가하였다. CA19-9는 61.42 U/ml에서 116.17 U/ml로, CA72-4는 정상 범위인 2.19 U/ml에서 이상 범위인 35.95 U/ml로 증가하였다.

BUN 수치는 24.3 mg/dl에서 56 mg/dl로 2배 이상 증가하였고 creatinine 수치는 정상 범위였던 1.34 mg/dl에서 2013년 12월 11일에는 이상 범위인 2.14 mg/dl로 상승하였고 퇴원 전일 검사상 3.82 mg/dl까지 증가하였다. LDH 수치 또한 252 U/l에서 528 U/l로 2배 이상 증가하였다. TB, DB, AST, ALP, γ -GTP 수치는 입원일에 비해서 지속적으로 증가양상을 보였으며, 입원일자와 퇴원 전일 혈액검사 수치를 비교하면, TB는 0.6 mg/dl에서 5.3 mg/dl로, DB는 0.3 mg/dl에서 2.9 mg/dl로, AST는 44 U/l에서 104 U/l로, ALP는 203 U/l에서 246 U/l으로 그리고 γ -GTP 980 U/l에서 1030 U/l로 증가했다.

입원 당시의 주호소 증상이었던 설사는 횟수의 지속적 증가로 인해, 결과적으로는 악화되었으며 입원시의 24시간당 약 10회에서 31일 후인 퇴원시에는 24시간당 약 20회 이상으로 증가했다. 그러나 삼백탕가미방을 투여했던 기간에 해당하는 11월 19일부터 12월 2일까지는 횟수의 증감은 있었으나, 다른 기간에 비해서는 지속적 증가가 보이지 않으면서 어느정도 일정한 수준에서 횟수가 유지되었다(Fig. 2). 평지 보행시의 숨가쁨, 간헐적 복통 및 팽만감의 증상은 입원시부터 퇴원시까지 큰 변화없이 비슷하게 유지되며 간헐적인 양상을 보였다. 복통의 경우 우측 늑하부를 누를 경우에만 종양 전이로 인해 크기가 비대해진 간구(肝區)의 압통이 발생하였으며, 압진하지 않을 시에는 통증을 호소하지 않았다. 복부 팽만감의 경우 항상 호소한 것은 아니었고 대변을 보기 전에 발생하는 경향이 있었으며, 입원 기간 중 유의한 변화를 보이지 않았다. 체중은 입원 당시 67.8 kg에서 퇴원시 64.2 kg으로 31일간 3.58 kg의 감소가 있었다. 결과적으로 본 증례의 환자는 한약 치료의 효과를 보지 못한 상태로 악화되어 퇴원하였고, 그 이후의 정황은 파악하지 못했다.

고 찰

직결장에 발생한 NET 자체는 호르몬 분비 증상을 직접적으로 유발한다는 상관성이 없지만, NET가 간전이(neuroendocrine

tumor with liver metastasis, NLMs)되었을 때는 세로토닌과 같은 호르몬의 과도한 분비로 인해 설사, 안면 홍조 등의 카르시노이드 증상이 발생하며, 간전이 자체가 나쁜 예후를 가진다고 알려져 있다⁹⁾.

NLMs에서 간전이 병소가 광범위하게 미만성으로 퍼져 있을 경우에는 종양의 완전 또는 일부 제거가 아니면 카르시노이드 증상을 완화하기 어려우며, 증상 완화 목적의 세포감퇴수술(cytoreductive surgery)을 할 수 없는 경우는 간전이 병소가 광범위할 때 등이며, 이 경우에는 고주파 열 응고술(radio-frequency ablation) 및 레이저 유도 열치료(laser-induced thermotherapy)로 유의성 있는 정도로 증상을 완화시킬 수 있다¹⁰⁾.

NET의 혈액검사상의 연관 종양표지자를 볼 때, 발생학적으로 뒷창자(hindgut)에 해당되는 직결장의 경우 크로모그라닌 A (chromogranin A, CgA)가 높은 양성을 띄고 있으며, NLMs의 경우에도 혈청에서 CgA가 발견된다는 보고가 있다¹¹⁾. 이 CgA에 대한 연구가 발표된 시기가 2010년 WHO의 NET 개정 분류작업이 있기 이전인 2003년이므로¹²⁾, NET 및 신경내분비 카르시노이드(neuroendocrine carcinoid)를 따로 분류하여 적용할 필요는 없을 것으로 보인다.

병리조직검사에서 다른 조직세포와 함께 NET 세포가 부분적으로라도 포함된 종양이 있는 환자라면, 5년 생존율에 있어 불량한 예후를 보여주었다고 보고된다¹³⁾. 또 다른 예후인자로는 조직학적 등급이 있는데, 조직학적으로 고등급 종양일수록 전체 생존률(overall survival)과 무진행 질병기간(progression free survival)이 감소하게 된다¹⁴⁾. 본 증례의 NET은 WHO 분류상 G3인 고등급 종양에 해당하므로 생존률이 짧고 종양의 진행속도가 빠를 것으로 예상할 수 있었다.

환자의 설진과 맥진을 통한 변증은 입원당시 곧바로 이루어졌으며, 맥진은 맥진 부위의 피부 표면 쪽으로 떠 있으면서(浮) 힘이 없는(無力) 맥을 규맥(桴脈)으로 진단하였다.

이중탕(Lijung-tang)은 상한론(傷寒論)에 기재된 처방으로 장(intestine)의 카할 간질세포(interstitial cell of Cajal, ICC)의 탈분극을 유발하여 그로 인한 장 운동의 박동을 조절하는 효과가 있다¹⁵⁾.

삼백탕(Sambaek-tang)은 16세기 의학저자인 의학입문(醫學入門)에 기재된 처방으로 소장 근위부, 원위부 및 결장의 장 점막에서 병적으로 증가한 점액분비세포의 수를 정상화하는 기능이 있어 설사에 대한 지사 효과를 나타내는 처방이다¹⁶⁾.

적석지우여량탕(Jeokseokjiuyeoryang-tang)은 상한론(傷寒論)에 기재된 처방이며 적석지(Halloysitum rubrum)는 설사를 감소시키는 작용이 있다¹⁷⁾. 적석지우여량탕 변방 처방에 가미된 토복령(Rhizoma smilacis glabrae)은 염증 조직에 축적된 프로스타글란딘 E2(prostaglandin E2)를 감소시키는 효능을 가지고 있다¹⁸⁾. 육두구(Myristicae semen)는 초두구(Granati pericarpium)와 석류피(Alpiniae katsumadai)에 비해 생쥐 및 기니아피 실험에서 회장(ileum)의 수축에 대한 억제작용 및 소장과 대장에서의 장관수송능에 대한 억제작용이 우수한 약물로 보고된 바 있다¹⁹⁾.

본 환자의 경우 미만성 간전이가 너무 광범위하여 간의 세포감퇴수술이 아예 불가능한 상태였으며, 간의 전이병소를 절제하지 않는 한 설사로 대표되는 카르시노이드 증상은 개선되기 어려운 상태

였다. 이에 대해 본원 치료가 간전이 병소에서 분비되는 대량의 호르몬을 감소시킬 목적으로 시행된 것은 아니었으나, 수술적 치료로 완화할 수 없는 상태였던 NLMs 유발 설사 증상에 대한 한방적 치료를 시도하고자, 한증(寒證), 장부변증(장부변증) 및 열증(熱證)에서 처방을 투여하였다. 입원 기간 동안 3배 이상 증가한 Fibrinogen 수치는 곧 종양의 기질(stroma) 형성 및 전이(metastasis)의 촉진을 나타내므로²⁰⁾ 이 또한 전반적인 종양 증식 상태가 미세하게 진행되고 있던 것으로 해석하였다. ALT를 제외한 모든 간담도 관련 혈액검사 수치는 모두 증가했으며 동시에 CA19-9, CA72-4의 종양 표지자도 증가하면서 간전이 병소로 인한 간내(intrahepatic) 환경 변화 악화를 시사하였다. 또한 31일간의 서로 다른 3가지 한약 처방을 투약하는 중 설사 횟수가 24시간동안 약 10회 정도에서 20회 이상으로 증가하는 추이를 보였으나, 단순히 설사 횟수의 증가만으로 NLMs의 간내 종양이 악화되었다고 할 수 있는 근거는 없다.

입원기간 중의 전반적인 설사 횟수의 증감으로 보아, 보비지사 목적으로 투약한 삼백탕가미방이 설사의 악화를 막는데에 있어서는 세가지 탕약 중 비교적 부분적으로나마 기여한 것으로 보인다. 12월 1일부터 15회 이상으로 증가된 설사 횟수로 인해 삼백탕 가미방 투여가 중단되었기 때문에, 부분적이거나 효과를 보였던 삼백탕 가미방 또한 지속 투여할 수 없었던 상황이었다. 삼백탕 가미방 투여 기간동안 설사의 횟수는 24시간동안 평균 9회를 유지하였기 때문에, 12월 1일부터 시작된 횟수 증가를 단순한 증감으로 보기보다는 증상의 악화로 보았고, 따라서 변증을 열증으로 변경한 후 적석지우여량탕가미방을 투여하였지만 결과적으로는 설사 횟수가 다시 급증하는 양상을 보여, 한증과 열증으로 변증하여 투약한 이중탕가미방과 적석지우여량탕가미방의 효과는 없었다고 판단된다.

본 사례의 경우, NET가 종양 중에서도 드물게 발생하고, 따라서 이러한 환자를 접할 기회가 많지 않다. 입원 당시, 설사와 같은 카르시노이드 증상 또한 단순한 변증을 거쳐서 치료하기에는 다소 무리가 있으며, 이에 대한 다각도의 변증 또는 새로운 관점에서의 치료 접근이 필요할 것이라고 생각하였다. 장부변증 중에서도 비허설사(脾虛泄瀉) 및 한열착잡(寒熱錯雜)으로 판단하고 삼백탕가미방을 투여했을 때, 설사 증상의 횟수 조절이 비교적 이루어지긴 하였으나, 결과적으로는 악화되어 추가적인 연구가 필요함을 실감하게 되었다. 비록 그 이후에 다시 탕약을 변경 투여하면서 환자의 설사 횟수가 다시 증가하였지만, 그 이전에 투여가 중단된 삼백탕 가미방의 효과는 유의하다고 판단되며, 더불어 NLMs의 설사 증상에 대한 더 나은 한의학적 치료 방향을 탐색하기 위한 일환으로 이와 같은 NLMs 설사 환자 1례의 치료사례를 보고하는 바이며 1례로 완전한 판단을 내리기에는 무리가 따르나, NLMs 환자의 카르시노이드 증상인 설사 증상에 삼백탕 가미방을 이용하여 치료하는 것은 부분적인 치료효과는 얻을 수 있다고 판단되나, 확실한 치료 효과를 주장하기 위해서는 추가적인 연구가 진행되어야만 할 것으로 보인다.

결 론

NLMs 유발 설사는 양방의학적 지식상 간전이 병소가 일부라도 제거되지 않는 한 설사와 같은 카르시노이드 증상의 완화를 쉽게

기대하긴 어렵다. 비록 본 사례에서 비허(脾虛)증으로 변증하고 보비지사(補脾止瀉)하는 삼백탕 가미방으로 치료한 경우 부분적인 효과를 거둘 수는 있었으나, 치료효과로서는 충분하다고 판단되지는 않는다. 따라서 향후 이러한 NMLs 설사에 대해 좀 더 명확한 한의학적 치료 방법이 연구되고 시행되어야만 한다.

감사의 글

이 연구는 한국보건산업진흥원의 자금 지원을 받아 수행되었음 (과제번호 [HI12C-1893-030013]).

References

- Oberg, K., Castellano, D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev.*, 1: 3-7, 2011.
- Modlin, I.M., Lye, K.D., Kidd, M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.*,97: 934-959, 2013.
- Starzynska, T., Deptala, A., Krolicki, L., Kunikowska, J., Londzin-Olesik, M., Nasierowska-Guttmejer, A., Ruchala, M., Strzelczyk, J., Szawlowski, A., Zgliczynski, W., Kos-Kudla, B. Colorectal neuroendocrine neoplasms - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.*, 64: 494-504, 2013.
- Kvols, L.K., Moertel, C.G., O'Connell, M.J., Schutt, A.J., Rubin, J., Hahn, R.G. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. *N Engl J Med* 315(11):663-666, 1986.
- Cheung, T.T., Chok, K.S., Chan, A.C., Tsang, S., Dai, J.W., Lang, B.H., Yau, T., Chan, S.C., Poon, R.T., Fan, S.T., Lo, C.M. Long term survival analysis of hepatectomy for neuroendocrine tumour liver metastases. *ScientificWorldJournal* 524045, 2014. doi: 10.1155/2014/524045
- Ihse, I., Lindell, G., Tibblin, S. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver. In: Holzheimer, R.G. MJ, editor. *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented: Zuckschwerdt*: 2001.
- Aytac, E., Ozdemir, Y., Ozuner, G. Long term outcomes of neuroendocrine carcinomas (high-grade neuroendocrine tumors) of the colon, rectum, and anal canal. *J Visc Surg.*, 151: 3-7, 2014.
- Fiorentini, G., Aliberti, C., Mulazzani, L., Coschiera, P., Catalano, V., Rossi, D., Giordani, P., Ricci, S. Chemoembolization in colorectal liver metastases: the rebirth. *Anticancer Res.*, 34: 575-584, 2014.
- Harring, T.R., Nguyen, N.T., Goss, J.A., O'Mahony, C.A. Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a comprehensive review. *Int J Hepatol* 154541, 2014. doi: 10.4061/2011/154541.
- Veenendaal, L.M., Borel Rinkes, I.H., Lips, C.J., van Hillegersberg, R. Liver metastases of neuroendocrine tumours: early reduction of tumour load to improve life expectancy. *World J Surg Oncol.*,4: 35, 2006.
- Ardill, J.E., Eriksson, B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. *Endocr Relat Cancer.*,10: 459-462, 2003.
- Lee, J.L., Yu, C.S., Kim, M., Hong, S.M., Lim, S.B., Kim, J.C. Prognostic impact of diagnosing colorectal neuroendocrine carcinoma using the World Health Organization 2010 classification. *Surgery.*,155: 650-658, 2014.
- Zeng, Y.J., Lai, W., Liu, L., Wu, H., Luo, X.X., Wang, J., Chu, Z.H. Prognostic Significance of Neuroendocrine Differentiation in Colorectal Adenocarcinoma After Radical Operation: a Meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2014. doi: 10.1007/s11605-014-2480-x.
- Cho, C.S., Labow, D.M., Tang, L., Klimstra, D.S., Loeffler, A.G., Leverson, G.E., Fong, Y., Jarnagin, W.R., D'Angelica, M.I., Weber, S.M., Blumgart, L.H., Dematteo, R.P. Histologic grade is correlated with outcome after resection of hepatic neuroendocrine neoplasms. *Cancer.*, 113: 126-134, 2008.
- Hwang, M.W., Kim, J.N., Song, H.J., Lim, B., Kwon, Y.K., Kim, B.J. Effects of Lizhong Tang on cultured mouse small intestine interstitial cells of Cajal. *World J Gastroenterol.*,19: 2249-2255, 2013.
- Kim, K.R., Ryu, K.W. Effect of Sambaek-tang water extract on the mucous cell in intestine of the rat. *K.H.Univ.O.Med.J.*, 5: 247-258, 1982.
- Yu, Z., Zhang, G., Dai, Y., Kou, J., Dou, C., Lu, R. Pharmacological study on the compatibility of cortex Cinnamomi with Halloysitum Rubrum. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.*, 22: 309-312, 1997.
- Jiang, J., Wu, F., Lu, J., Lu, Z., Xu, Q. Anti-inflammatory activity of the aqueous extract from *Rhizoma smilacis glabrae*. *Pharmacol Res* 36(4):309-314, 1997.
- Lee, K., Ryu, B., Kim, J., Yoon, S. Anticathartic Effect of MYRISTICAE SEMEN, GRANATI PERICARPIUM and ALPINIAE KATSUMADAI SEMEN. *Korean J. Orient. Int. Med.*, 27: 459-470, 2006.
- Palumbo, J.S., Kombrinck, K.W., Drew, A.F., Grimes, T.S., Kiser, J.H., Degen, J.L., Bugge, T.H. Fibrinogen is an important determinant of the metastatic potential of circulating tumor cells. *Blood.*, 96: 3302-3309, 2000.