

노봉상기정을 투여하여 Olmutinib으로 인한 피부염이 호전된 4기 비소세포성 폐암 환자 1례

최유나 · 김지혜 · 배겨레 · 조종관 · 유화승*

대전대학교 둔산한방병원 동서암센터

Abstract

A Case of Non-Small Cell Lung Carcinoma Patient Who Improved Skin Rash Due to Olmutinib by Administration of Nobongsangki-Jeong

You-Na Choi, Jeehye Kim, Kyeore Bae, Chong-kwan Cho, Hwa-Seung Yoo*

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

Received 2 May 2017, accepted 10 June 2017

Objective: The purpose of this study is to report the effect of Nobongsangki-Jeong on skin rash caused by Olmutinib.

Methods: A female Non-Small cell lung carcinoma patient (Adenocarcinoma, Stage IV, Epidermal Growth Factor Receptor positive) suffered from skin rash due to the side effect of Olmutinib administration. She was treated with Nobongsangki-Jeong for the symptom management for 14 days. The clinical outcomes were measured by numeric rating scale (NRS) and National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4.03.

Results: After treatment, skin rash was improved from NRS 5 to 1. Pruritus and pain of skin were improved from NCI-CTCAE grade 2 to 1.

Conclusion: This case study suggests that Nobongsangki-Jeong may have the efficacy for the treatment of skin rash caused by Olmutinib.

Key words : Non-Small cell lung carcinoma, EGFR, Olmutinib, Skin Rash, Nobongsongki-jeong

*교신저자 : 유화승, 대전시 서구 대덕대로 176번길 75, 대전대학교 둔산한방병원 동서암센터
Tel: 042-470-9132, Fax: 042-470-9006, E-mail: altyhs@dju.kr

서론

최근 폐암의 발생빈도는 전 세계적으로 증가하는 추세에 있으며, 한국인 남성에서는 위암 다음으로, 여성에서 최근 증가하여 5번째로 높은 빈도로 발생하고 있다¹⁾. 폐암은 소세포성 폐암과 비소세포성 폐암으로 크게 분류하는데, 전체의 75%가 비소세포성 폐암이며 근치적 수술이 가능한 상태로 진단되는 조기 병기의 환자는 20-25%정도 밖에 되지 않는다. 진단 당시 이미 국소적으로 진행된 3기 이상의 환자가 30-40%를 차지하므로 항암화학요법과 방사선요법을 병용한 치료를 하게 된다²⁾.

폐암의 치료법 또한 다른 암종들과 마찬가지로 수술, 항암화학요법, 방사선요법을 병용한다. 그 중에서도 유전자 돌연변이의 유무에 따라 항암제의 선택을 달리 할 수 있기 때문에 폐암 발병기전에 대한 이해가 넓어지고 있다. Epidermal growth factor receptor(상피 성장 인자 수용체, EGFR), anaplastic lymphoma kinase (ALK), ROS1, Programmed cell death protein 1 (PD-1)같은 유전자의 돌연변이 유무에 따라 비소세포폐암은 여러 가지의 아형으로 나눌 수 있고, 이에 따른 표적치료제로 인해 치료에 획기적인 변화가 있었다³⁾.

본 케이스는 비소세포성 폐선암 4기 EGFR 양성인 Olmutinib(상품명 Olita[®])을 복용 중인 환자이다. Olmutinib은 EGFR의 세포질 측에 있는 kinase domain 근처의 cysteine 잔기에 공유 결합함으로써 EGFR tyrosin kinase를 억제하여 종양의 증식 및 이동을 감소시킨다. 한국에서는 2016년 5월 T790M 돌연변이로 인한 비소세포성 폐암의 2차 치료를 위해 이 약이 승인되었다⁴⁾. 그러나 뛰어난 치료 성적에도 불구하고 EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) 제제는 대개 설사나 피부발진, 손발톱 주위염, 구내염, 구역, 구토 등의 부작용을 유발한다⁵⁻⁷⁾. 피부 창상 치유과정에서 각질형성세포는 복구 피부의 주

요 구조 세포 유형뿐만 아니라 성장인자의 원천으로서 핵심적인 역할을 한다. 또한 EGFR 매개성의 증식과 이동이 상처 치유에 결정적인 역할을 한다. 정상 마우스의 상처 부위에 EGFR 리간드 특이적 억제제를 적용하면 케라틴세포 이동의 실패로 인해 재상피화가 지연된다. 또한, 암 환자에서 EGFR 억제제를 투여하면 상피세포의 증식과 충화가 감소된다는 연구결과가 있다⁸⁾. 따라서 시간경과 후에 발생할 수 있는 표적치료제 부작용을 극복하는 연구가 치료방향에 매우 중요하다.

National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)에 따라 나뉜 피부 발진의 등급에 따라서 1등급 증상인 경우에는 피부 스테로이드 연고(clindamycin 연고), 2등급인 경우에는 스테로이드 연고 및 doxycycline, minocycline 투여, 3/4등급에서는 앞선 치료와 함께 필요시 스테로이드 도포를 함께 하며 추후 감량 등의 치료적인 중재가 필요하다는 가이드라인이 있다. 충분한 지지와 설명을 통해 장기적인 약물투여가 가능하게 하는 것이 중요한 실정이다⁹⁾.

하지만, EGFR 억제제 투여 이후 발생하는 피부염을 포함한 여러 가지 부작용을 극복하기 위해 보고된 논문은 일본에서 Biotin을 투여하여 피부발진을 감소시키고, EGFR-TKI 치료를 장기간 이어나간 케이스 2례¹⁰⁾, gefitinib (Iressa) 복용으로 인한 말초신경병증, 무기력, 설사, 피부 독성의 합병증에 대한 침, 뜸, 한약치료 이후 삶의 질이 개선된 비소세포폐암 환자 1례를 제외하고는 거의 없다¹¹⁾.

특히, 한의학계에서는 EGFR-TKI 복용의 부작용으로 일어나는 피부염에 대한 집중적인 연구는 아직까지 거의 이루어지지 않은 실정이다. 이에 본 연구에서는 Olmutinib으로 인한 피부염을 호소하는 비소세포성 폐암 환자에게 일정 기간 동안 노봉상기정 위주의 한의치료를 병용하여 피부염을 포함한 기타 증상 호전 및 삶의

질 개선을 나타낸 환자를 경험하였기에 보고하는 바이다.

동생(HTN)

증 례

본 증례의 관찰을 위해 환자동의서 및 대전대학교 둔산한방병원 기관생명윤리위원회 (Institutional Review Board, IRB)의 심의면제 (DJDSKH-17-E-05-2)를 획득하였다.

1. 환자

만 64세, 여자

2. 병용 치료 기간

2017년 2월 24일 - 2017년 3월 9일(관찰기간: 14일)

3. 진단시 조직검사, 병기 및 치료

- (1) 최초 진단시(2014년 2월 초): Non-small cell lung carcinoma (NSCLC), stage IV, adenocarcinoma, Immunohistochemistry 상 EGFR mutation (+)
- (2) 항암치료(2014년 3월 26일 - 2016년 4월 30일): Gefitinib (Iressa[®]) po-med 250 mg/day
- (3) 방사선치료(2014년 3월 초 - 2014년 9월 초): 방사선치료 28회
- (4) 항암치료 (2017년 2월 18일 - 2017년 3월 8일): Olmutinib (Olita[®]) po-med 800 mg/day

4. 과거력 및 가족력

- (1) 과거력: 2012년 Hypertension (HTN) 진단받고 경구제제 복용 중
- (2) 가족력: 아버지(HTN), 어머니(HTN, 뇌졸중),

5. 현병력

상기환자는 2014년 2월 ○○병원에서 비소세포성 폐선암 4기 진단 후 △△병원으로 전원하여 2014년 3월부터 Iressa[®] 약물을 통한 항암 치료를 시작 후 약물에 대한 내성이 발생하여 2017년 2월부터 Olita[®]로 약물변경 한 뒤, 2017년 2월 24일 본원에 방문하였다.

6. 주소증 및 변증소견

- (1) 피부염(Dermatitis): 2017년 2월 18일부터 Olmutinib을 복용한 이후로 목 아래부터 가슴 윗부분까지 울긋불긋한 작은 반점이 생기기 시작하였으며 화닥거리는 느낌의 통증을 동반하였다. 피부 발진 증상(Skin rash)은 Numeric Rating Scale(NRS) 5였고, 가려움(Pruritus) 및 피부통증(Pain of skin)도 NCI-CTCAE grade로 평가하였을 때 Grade 2로 측정되었다.
- (2) 식사량(3끼/일, 밥 1공기), 식욕 양호, 소화 양호, 대변(1회/3-5일, 단단한 양상), 소변(빈뇨, 잔뇨감 있음), 수면(얕은 수면), 舌淡, 苔薄白, 齒痕, 脈沈緊, 한방 변증(氣滯血瘀)

7. 임상병리검사 결과

치료 기간 중 간 기능 및 신장 기능 수치는 정상범위 내에 있었고, 2017년 2월 25일 검사 시 4.51로 상승되어 있었던 c-reactive protein (CRP) 수치는 2017년 3월 6일 검사 상 0.21(정상범위)로 회복 되었다. Fibrinogen 수치 또한 681에서 583으로 감소하며 정상범위로 회복되었다(Table 1).

Table 1. Laboratory findings

	2017/02/25	2017/03/06
Total protein (g/dl)	7.7	7.9
Albumin (g/dl)	3.8	3.8
T.BILIRUBIN (mg/dl)	0.4	0.3
D.BILIRUBIN (mg/dl)	0.1	0.1
AST (U/ℓ)	16	15
ALT (U/ℓ)	14	22
ALP (U/ℓ)	88	80
γ-GTP (U/ℓ)	20	27
Creatinine (mg/dl)	0.81	0.76
BUN (mg/dl)	15	14.2
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	7	8.4
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	3.98 ↓	3.91 ↓
Hemoglobin (g/dl)	11.8 ↓	11.3 ↓
ESR (mm/hr)	49 ↑	50 ↑
platelet ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	26.2	32.7
PT (sec)	10.7	10.4
INR	1.17	1.14
Fibrinogen (mg/dl)	681 ↑	583
CRP (mg/dl)	4.51 ↑	0.21

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, γ-GTP: gamma-glutamyl transferase, BUN: blood urea nitrogen, WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, ESR: erythrocyte sedimentation rate, INR: international normalized ratio, CRP: c-reactive protein.

8. 복용 약약

- (1) 올리타징 400 mg (2-0-0): Olmutinib HCl monohydrate 474.76 mg, 항악성종양제
- (2) 듀로제식디트렌스페취 25 mcg (q3d): Fentanyl 4.2 mg, 마약성 진통제
- (3) 오로살탄정 5/80mg (1-0-0): Amlodipine orotae 6.91 mg(5 mg as amlodipine), 기타 고혈압

치료제

- (4) 넥시움정 20mg (Hs 1T): esomeprazol magnesium dihydrate 21.69 mg (20 mg as esomeprazole), 프로톤 펌프 저해제
- (5) 리피토정 10 mg (1-0-0): Atorvastatin calcium trihydrate 10.85 mg, 고지혈증 치료제
- (6) 명문인산코데인정 (1-1-1): Codeine phosphate 20 mg, 진해거담제 기침감기약

- (7) 아루사루민액(수클라페이트) (1-1-1, Hs 1P): Sucralfate 1000 mg, 기타 궤양치료제
- (8) 메디락에스장용캡셀 (1-1-1): Bacillus subtilis 0.5억마리, 정장제
- (9) 삼천당산화마그네슘정 250mg (4-0-4): Magnesium Oxide 250mg, 변비약, 완하제
- (10) 대원메게스트롤이에스현탁액 5 mL (1-0-0): Megestrol Acetate 625 mg/5 ml, 식욕촉진제

9. 한의치료

(1) 노봉상기정

노봉상기정은 발효상기생(락토바실러스균) 2g, 프로폴리스(노봉방) 2g으로 구성된 환제이다. 1일 3-4회 4g 씩 복용하며 장내 유산균 보강, 정장 등의 약리작용이 있다. 본 증례에서는 피부

염의 증상 개선을 위해 1일 4회 1포씩 식후 및 수면 전에 복용하게 하였다.

(2) 침치료

1일 1회, 환자의 발진이 올라온 환부에 20분간 유침(동방침구제작소, 0.20mm x 30mm. 1회용 stainless 호침을 사용하여 시술)하였다.

10. 평가도구

(1) Numeric Rating Scale(NRS)

NRS는 수치평가척도로써 환자의 통증 정도를 숫자로 계량화하는 방법이다. 수집이 편리하고 환자의 주관적 호소를 객관적 지표로 나타낼 수 있다는 장점이 있어 자주 사용된다. 0~10점까지 숫자 통증 등급을 활용하여 통증 없음(0), 경도(1~4), 중간 정도(5~6), 심함(7~10)으로 구분하여 통증을 객관적으로 평가



Figure 1. Improvement of skin rash. Skin rash symptoms were visually improved on the 11th day (2017/03/06) compared to the 1st day (2017/02/24).

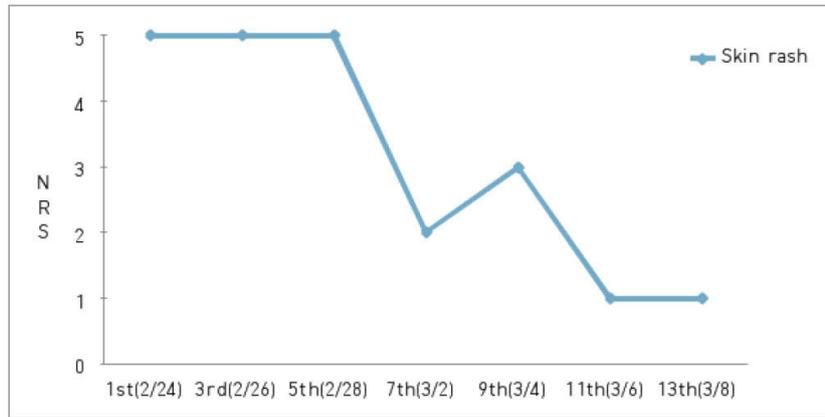


Figure 2. Change of numeric rating scale on skin rash. Numeric rating scale of skin rash was improved significantly after Nobongsongki-Jeong treatment (After 13 days).
NRS : numeric rating scale



Figure 3. Change of national cancer institute common terminology criteria for adverse events grade on pruritus and pain of skin pruritus and pain of skin improved from grade 2 to grade 1 respectively after Nobongbangki-jeong treatment (After 13 days).
NCI-CTCAE: national cancer institute common terminology criteria for adverse events

한다. 이 증례에서는 주 증상인 피부 발진에 대해 평가가 이루어 졌다.

(2) National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event (NCI-CTCAE)
NCI-CTCAE는 암환자에게 약이나 의료용 기기를 사용했을 때 부작용의 정도를 정량화, 표준

화시킨 평가도구로, NCI-CTCAE version 4.03.에 의하여 Olmutinib 의 부작용을 평가하였다¹²⁾.

(3) 혈액검사

노봉상기정의 안전성을 검사하기 위하여 간기능 검사 및 신장 기능 검사를 시행하였고, 염증환경과 관련된 수치인 c-reactive protein,

Fibrinogen를 치료 전과 후 평가하였다.

11. 치료경과

본 증례 환자는 폐암에 대한 항암치료로 인해 발생한 피부염, 배변곤란 등의 증상으로 2017년 2월 24일 대전대 둔산한방병원 동서암센터로 내원하여 14일간 입원치료를 받았다. 상기 환자는 2014년 지역 3차병원에서 폐암으로 진단 받은 후 Gefitinib[®] 복용 및 방사선 치료를 받았으나 내성이 생겨서 본원 내원 전인 2월 18일부터 Olmutinib[®]로 약물을 변경하여 경구복용 중이었다. 외상력, 수술 병력, 음주력, 흡연력은 없었으며, 2012년부터 고혈압을 진단 받고 항고혈압약을 지속하여 복용해왔다.

입원 1일부터 입원 14일까지 피부염에 대한 주 치료제로 노봉상기정을 하루 4회 식후 및 수면 전 투약하였다.

피부 발진 증상은 입원 당시 NRS 5였다가 점차 호전되어 입원 7일 NRS 2, 입원 11일 NRS 1 으로 감소하였다. 피부 가려움 증상은 입원 당시 Grade 2에서 입원 7일 Grade 1으로 감소하였고, 피부 통증도 입원당시 Grade 2에서 입원 11일 Grade 1으로 감소하였다(Fig.1 - 3).

그 외 변비로 인한 환자의 자각적 불편감은 입원 당시에 비해 입원 5일째에 50%정도로 감소했으며 환자가 느끼는 전반적인 컨디션도 개선되었다. 다만 격한 움직임 시 느껴지는 숨차는 증상은 입원 당시와 입원 11일차에 환자가 자각적으로 느끼기에 큰 변화가 없었다. 환자는 입원 14일째에 퇴원하였고 퇴원약으로 노봉상기정을 14일분 추가처방 받았다.

결 론

우리나라 국민들이 기대수명까지 생존할 경우, 암에 걸릴 확률은 36.2% 이며, 그 중 폐암

은 갑상선암, 위암, 대장암 다음으로 많이 발생한다. 남성에서는 위암 다음으로 많이 발생하며 14.8%를 차지하고 있으며(10만명당 16,750명), 여성에서는 7.0%로 5번째로 많이 발생한다(10만명당 7,277명). 또한 65세 이상 조발생률에서도 폐암이 남녀전체에서 1위를 차지한다. OECD (Organization for Economic Cooperation and Development) 국가들의 경우 대표적으로 많이 발생하는 3대 암종에도 남녀 성별을 불문하고 포함되어 있다¹⁾.

이처럼, 폐암은 전 세계적으로 가장 흔한 악성종양 중 하나이다. 폐암은 크게 소세포폐암과 비소세포폐암으로 나눌 수 있는데, 전체 폐암의 83%를 차지하는 비소세포폐암의 경우 40% 이상이 진단 시 전이성 병기(stage IV)로 발견된다. 또한 초기증상이 없으며 어느 정도 진행한 후에도 감기 비슷한 기침과 가래 외의 별다른 이상이 안 보이는 수가 많아서 진단이 매우 어렵고, 늦은 진단으로 인해 수술이 불가능한 경우가 많다³⁾.

한의학적 치료는 서양의학의 통상 암 치료와 병행하였을 때 부작용 감소, 삶의 질 개선의 효과가 있음은 이미 많은 연구에서 밝혀진 바 있다. 현재까지 이루어진 한의학적 연구들을 살펴보면, 마약성 진통제를 복용하는 비소세포성 폐암 환자에게 쑥뜸치료(moxibustion), 약침, 한약을 적용하였을 때 좌측 측복부의 암성 통증이 완화되고 마약성 진통제의 양은 감소했다는 보고가 있으며¹⁴⁾, 난치성 폐암 환자에 대해 한약 치료를 포함한 침구치료를 시행하였을 때 진단 시점부터 9년 이상의 기간동안 삶의 질 개선과 생존기간 연장, 증상 조절의 효과가 있었음을 후향적으로 조사한 보고도 있다¹⁵⁾. 본 케이스에는 olmutinib으로 인해 발생한 피부염의 부작용에 상기생과 노봉방으로 구성된 노봉상기정을 투여했다.

본 증례에서 사용된 노봉상기정은 발효상기생(락토바실러스균)과 프로폴리스(노봉방) 2가지

약제로 구성되어 있고, 과민성 장 증후군(설사, 변비), 기능성 위장질환, 복창 등의 증상이 적응 증이다. 발효상기생의 락토바실러스균 성분은 이미 많은 논문에서 피부 장벽 회복과 안전성에 대한 효능이 입증되고 있다. 또한, Th1 싸이토카인 IL-12 분비를 유도하여 면역글로블린 E의 생산 억제에 의해 알레르기성 피부질환에 대한 치료 및 예방에 쓰일 수 있다¹⁶⁻¹⁷⁾. 최근 노봉방의 추출물인 Propolis가 강한 항산화 활성을 가지며 항균, 항염증, 항종양 등의 다양한 약효를 나타낸다고 밝혀졌으며, 피부세포인 HaCaT 세포괴사를 억제하는데 관여하는 것도 연구를 통해 밝혀진 바 있다. Propolis을 포함한 주요성분들이 과산화 지질의 함량변화를 감소시키고, SOD 활성도 및 Catalase 활성도를 증가시켜 항산화 및 소염진통 작용을 나타낸다는 점은 이미 많은 연구에서 밝혀져 있다¹⁸⁻¹⁹⁾. 따라서 피부의 염증반응을 호전시키기 위한 목적으로 노봉상기정을 투여했다.

상기 환자를 살펴보면 2017년 2월 18일부터 Olmutinib을 복용하기 시작하였으며, 복용 후 1-5일 사이에는 자각적인 화닥거리는 느낌만 있었다고 한다. 복용 후 일주일이 경과하여 본원에 입원한 후로는, 가장 부작용이 많이 나타나는 가슴 부위에 붉은 반점들이 눈에 보이게 많이 발생한 것을 확인 할 수 있었다. Olmutinib으로 유발된 부작용에 대한 통상 처치는 시행되지 않았으며 햇빛에 노출 될 경우 악화될 것을 대비해 긴 팔의 옷을 착용하거나 자외선 차단제를 적용하고, 보습에 신경을 쓰는 정도의 예방법만 시행하는 중이었다. 본원에 입원 한 이후로 자각적인 화닥거림 뿐만 아니라, 심하게 붉은 피부와 반점들이 확인되어 본원 처방인 노봉상기정을 투여하였고, 그 이외에도 1일 1회의 침치료를 환부에 적용하였다. 피부발진 증상은 치료 5일째인 28일 이후 조금씩 가라앉기 시작하였다. 입원 9일째인 3월 4일에 환자가 주관적으로 호소하는 skin rash의 NRS 수치가 2에

서 3으로 증가한 바 있지만, 일시적인 현상으로 입원 11일째인 3월 6일에는 눈에 보이는 붉은 반점이나 피부발진이 모두 사라졌다. 가려움 증상은 입원 치료 5일째인 2월 28일부터 호전되었고, 피부가 화닥거리는 느낌의 통증 또한 입원 치료 9일째 이후 많이 호전되어 객관적인 평가수치(NCI-CTCAE) 2에서 1로 감소되었다.

본 증례는 비소세포폐암의 치료로 Olmutinib을 투여하면 흔히 일어날 수 있는 치명적인 피부 부작용에 대해 노봉상기정을 비롯한 한의치료를 병용하여 증상 호전과 환자의 삶의 질 개선을 경험하였기에 이에 보고하는 바이다. 다만 이는 대조군이 없는 단 1례에 불과하고 침 치료 등 한의치료를 병행하였으므로 노봉상기정만의 효과라고 단정짓기가 어려운 부분이 있다. 그럼에도 불구하고 노봉상기정을 투여한 후, 비교적 단기간 내에 환자의 증상이 개선되었으며, 부작용 없이 안전한 임상적 표현을 보인 것은 주목할 만하다. 향후 폐암치료로 인한 부작용에 미치는 한의치료의 효능 평가를 위해서는 추가적인 전향적 연구가 필요할 것이다.

참고문헌

1. 보건복지부, 중앙암등록본부, 국립암센터. 국가암등록사업 연례보고서(2014년 암등록통계). 2016
2. Boolell V, Alamgeer M, Watkins DN, Ganju V. The Evolution of Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers* (Basel) 7(3):1815-1846, 2015
3. Xu M, Xie Y, Ni S, Liu H. The latest therapeutic strategies after resistance to first generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med* 3(7):96, 2015

4. Passaro A, Guerini-Rocco E, Pochesci A, Vacirca D, Spitaleri G, Catania CM, Rappa A, Barberis M, de Marinis F. Targeting EGFR T790M mutation in NSCLC: From biology to evaluation and treatment. *Pharmacol Res* 117:406-415, 2017
5. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 16(2):141-151, 2015
6. Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16(8):897-907, 2015
7. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17(5):577 - 589, 2016
8. Saveria Pastore, Francesca Mascia, Valentina Mariani, Giampiero Girolomoni. The Epidermal Growth Factor Receptor System in Skin Repair and Inflammation, *Journal of Investigative Dermatology* 128(6):1365-1374, 2008
9. Hirsh V Managing treatment-related adverse events associated with egfr tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer, *Curr Oncol* 18(3):126-138, 2011
10. Ogawa Y, Kiba T, Nakano K, Fujiwara K, Taniguchi H, Hosokawa A, Nakashima T, Kimoto S, Kajiume S, Okada Y, Ichiba Y. Prospective study of biotin treatment in patients with erythema due to gefitinib or erlotinib, *Gan To Kagaku Ryoho*, 41(4):517-522, 2014
11. 박재우, 전형준, 조종관, 이연월. One Case Study of a Non Small Cell Lung Cancer Patient Experiencing Gefitinib Adverse Effects Managed by Traditional Korean Medicine, *대한암한의학회지*, 17(1):9-16, 2012
12. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4.0, 2010. Available at <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>
13. Boolell V, Alamgeer M, Watkins DN, Ganju V. The Evolution of Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* 7(3):1815-1846, 2015
14. 김민경, 이진수, 이상현, 정현식, 최원철, 김경석. A Clinical Case of Patient with Cancer Pain Treated by Moxibustion, *대한암한의학회지*, 14(1):53-59
15. 강지영, 김준영, 손창규, 조정효. Long-Term Survival of Patients with Lung Cancer Treated by Traditional Korean Medicine Combined with Western Treatment : Report of Two Cases, *대한한방내과학회지* 36(1): 58-68, 2015
16. 김기숙, 강상모. The Skin Safety and Effects of the Fermented Broth of *Lactobacillus Rhamnosus* for Improving the Neck Skin, *한국미용학회지* 23(1):101-115, 2017

17. 강석성. The adhesive characteristics of *Lactobacillus fermentum* VRI 003 to Peyer's patches and its effect on the immune response in mice, University of New South Wales, 1-194, 2013
18. 장재식, 정지천, 신현철. Effects of *Vespa* *Nidus* on Peroxynitrite Production and Protein Expression of Proinflammatory Mediators, 동의생리병리학회지 21(6): 1499-1505, 2007
19. 송정방, 김재효, 김유리, 박유리, 안성훈, 손인철. TNBS로 유도된 흰쥐의 대장염에 대한 노봉방 약침의 효과, 경락경혈학회지, 26(4):195-209, 2009