

Afatinib 복용 후 발생한 비소세포성 폐암환자의 피부독성 부작용에 대한 한방치료 1례

심소현^{1,2}, 서희정^{1,2}, 최진용^{1,2}, 배고은^{1,2}, 서형범¹, 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 Skin Toxic Side Effects from Afatinib in a Non-Small Cell Lung Cancer Patient: A Case Report

So-hyun Shim^{1,2}, Hee-jeong Seo^{1,2}, Jin-yong Choi^{1,2}, Go-eun Bae^{1,2}, Hyung-bum Seo¹, 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

Objectives: We report a case of traditional Korean medicine (TKM) treatment for skin side effects after taking afatinib (Giotrif®).

Methods: A 62-year-old female who was diagnosed with non-small cell lung cancer stage 4 (T4N2M1b) and was on treatment with afatinib (29.56 mg/day for 4 months) complained of skin toxicity as a side effect. For 16 admission days, the patient was treated with acupuncture, moxibustion, and herbal medicine (oral decoction and external ointment).

Results: Improvement of skin toxicity was measured by a numeric rating scale. In addition, Quality of life (QOL) was measured using EORTC Quality of Life Questionnaire, Core 30 (EORTC QLQ-C30) and EORTC Quality of Life Questionnaire, 13-item lung cancer - specific module (EORTC QLQ-LC13) Developed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Tumor size and carcinoembryonic antigen (CEA) were also examined during follow up.

Conclusions: After a combined TKM treatment, skin toxicity symptoms and quality of life scales were significantly improved with no side effects. The tumor size was not changed on computed tomography during follow-up period. CEA levels were decreased.

Key words: non-small cell lung carcinoma, epidermal growth factor receptor, afatinib, traditional Korean medicine, case report

1. 서론

전세계적으로 단일 암종으로 인한 사망률 1위를 차지하는 종양은 폐암이다. WHO에서 조사한 통계에 따르면 2014년 전 세계적으로 약 180만명의 새로운 폐암환자가 발생하였고, 160만명의 폐암환자가 사망하였다¹.

폐암으로 의심되는 환자를 평가할 때 가장 중요

- 투고일: 2018.08.03, 심사일: 2018.10.27, 게재확정일: 2018.10.26
- Corresponding author: Jun-yong Choi Dept. of Korean Internal Medicine, Korean Medicine Hospital of Pusan National University 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yongsan-si, Gyeongsangnam-do, Korea
TEL: 055-360-5953 FAX: 055-360-5519
E-mail: orientdoct@gmail.com
- 본 연구는 2018년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어 졌음.

한 요소는 조직검사를 통하여 비소세포성 폐암과 소세포성 폐암을 구별하는 것과 그 병기를 판정하는 것이다. 비소세포성 폐암은 폐암의 약 85%를 차지하며, 환자의 병기와 임상 증상에 따라 치료방법이 결정된다. 기존의 비소세포성 폐암의 치료는 수술적 치료, 항암화학요법, 방사선치료로 크게 대별되며, 수술적 치료가 가능한 1기 폐암환자의 경우 생존율이 50% 이상으로 보고된다. 그러나 실제로 폐암 진단 당시 약 40% 정도의 환자들이 진행된 상태인 4기로 발견되기 때문에 1년 생존율이 10% 정도의 수준에 미치는 실정이다².

한편, 최근에 비소세포 폐암의 발병기전에 대한 분자병리학적 이해가 발전하면서 분자병리학적 특성을 분석하여 표적치료 항암제를 사용하는 치료법이 등장하여 각광받고 있으며, 전이가 존재하거나 1차 치료 후 재발한 비소세포성 폐암 환자들의 분자병리학적 특성을 파악하는 것은 중요한 치료의 지침이 되었다. 가장 대표적인 표적치료 항암제로는 epidermal growth factor receptor(EGFR) 돌연변이 환자에게 사용하는 EGFR tyrosine kinase inhibitors(TKIs)인 erlotinib, gefitinib, afatinib 등으로, EGFR 돌연변이를 가지지 않는 환자군에 비하여 현저하게 예후를 향상시켰다는 결과가 보고되었다³. 이외에도 ROS1 또는 EML4 anaplastic lymphoma kinase(ALK) fusion oncogene, Programmed cell death protein 1(PD-1) 등의 유전자 돌연변이 유무에 따라서 표적치료제를 결정한다⁴. 그 중 afatinib는 비가역성 EGFR TKI인 2세대 표적치료 항암제로써 임상적으로 EGFR 돌연변이 S768I, L861Q, G719X가 확인된 환자에게 사용이 승인되는 치료제이다. cisplatin 병용 항암화학요법과 비교한 무작위 대조군 3상 임상시험에서 afatinib는 무진행 생존기간(progression-free survival)을 연장하고 삶의 질을 향상시켰다는 결과 등을 보여주며 그 치료효과를 입증하였다^{5,6}.

그러나, 이러한 획기적인 치료효과에도 불구하고 일정한 치료기간 이후 내성이 유발되어 질병이

진행되거나 설사, 발진, 구강염, 조갑주위염, 피부 건조감 등의 부작용을 유발하는 한계점이 존재한다. 현재 비소세포폐암의 치료 대강은 종양의 특성을 고려한 치료 및 치료의 부작용을 최소화하면서 무진행 생존기간과 전체 생존기간을 연장시키는 완화요법으로, 삶의 질을 향상시키는 것을 목표로 하여야 한다⁷. 이러한 부작용은 계획한 치료를 수행하는 데 제한을 줄 수 있으며, 삶의 질을 저하시키므로, 윤 등의 연구에서는 EGFR TKIs로 인해 발생한 피부부작용에 대한 적극적인 치료의 필요성을 밝힌 바 있다^{7,8}. 하지만 현재 서양의학적 접근만으로는 상기 부작용의 조절에 한계가 존재하므로 추가적인 치료 방법을 모색하는 연구가 필요한 실정으로, 한방치료에 대한 적극적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

현재까지 표적치료제와 한방치료의 병용에 대하여 보고된 논문은 gefitinib 복용으로 인한 부작용 호전 증례 1건과, afatinib 복용 중 호전을 보인 증례 2건으로 부족한 실정이다. 이에 본 연구에서는 afatinib 복용 중인 비소세포성 폐암환자에게 한방치료를 시행한 결과 피부독성의 완화 및 삶의 질의 개선을 확인하였기에 보고하는 바이다.

II. 증례

1. 성별/연령 : 여/62세

2. 주소증

1) Skin toxicity : 두면부(코와 입주변이 더욱 심하다) 지속적이고 햇빛노출 시 심화되는 홍반 및 구진을 NRS 5 수준으로 호소하였다, 구진 주위 농포, 낙설, 가피가 동반되었으며 소양감도 간헐적으로 호소하였다.

2) Hemorrhoid : 배변시 간헐적을 발생하는 항문 이물감을 NRS 3 수준으로 호소하고 있었고, 소량으로 묻어나오는 수준의 혈변이 간헐적으로 발생하였다.

3. 발병일 : 2017년 5월 영상검사 상 이상소견 확인

4. 진단명

비소세포암 4기(T4N2M1b). 우측 하엽의 adenocarcinoma 및 multiple bone, brain, pleural metastasis 소견을 확인 할 수 있었다.

5. 과거력

- 1) R/O spinal tuberculosis : 7-8세 경 발병하여 후천성 척추 후만증이 확인되나, 불편감을 호소하지 않았다.
- 2) Old pulmonary tuberculosis : 2017년 5월 시행한 CT Chest 상 확인되었다.
- 3) Osteoarthritis : 2017년 5월 30일 시행한 PET-CT 상 확인되었으나, 특이 증상을 호소하지 않았다.
- 4) Hemorrhoid : 2017년 9월 경 증상 발생, PET-CT 상 직장 전이 의심소견으로 추가적인 평가를 시행할 예정이다.

6. 가족력 : 특이사항 없음.

7. 사회력 : 음주 및 흡연 이력 없음.

8. 현병력

상기 62세 여환은 2017년 3월경 체중감소와 함께 간헐적 숨참 증상 발생하여 타병원 입원하여 시행한 검사 상 RLL adenocarcinoma 및 multiple bone, brain, pleural metastasis 소견으로 비소세포암 4기(T4N2M1b)로 진단되었으며, 병리검사 상 EGFR S7681L 돌연변이가 확인되어 2017년 6월 1일부터 표적치료 항암제 afatinib 투약 시작 및 brain, pelvis, Lt. femur 부위로 방사선 요법(2017년 6월 1일~2017년 6월 15일)을 시행 하였다. 이후 연고지 관계로 양산 부산대학교 병원 및 본원 호흡기내과 통원치료 하던 중 afatinib 복약 후 발생한 피부 발진의 개선 등을 위하여 연속적으로 2차례(2017년 9월 25일~2017년 9월 30일, 2017년 10월 10일~2017년 10월 21일) 본원 호흡순환기 센터에 입원하였다.

9. 검사소견

- 1) Chest CT(2017년 8월 30일, Fig. 1) : 발병 당시에 비하여 우측 아래쪽 폐엽에 위치한 종양의 크기가 3 cm에서 2.5 cm로 줄어든 상태였

으며, 양측 폐야에 전이로 인한 다발성 결절이 확인되는 상태였다.

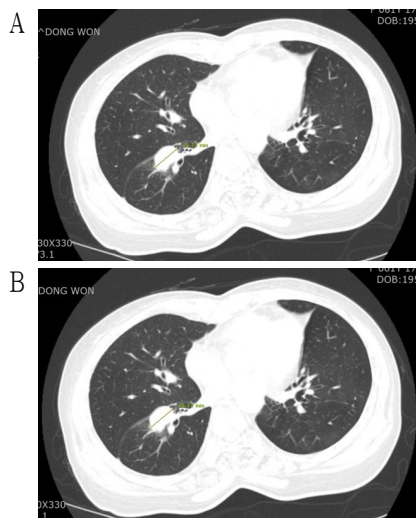


Fig. 1. The chest computed tomography before and after treatment.

The size of lobulated mass at RLL is about 2.5 cm. multiple nodules at both lungs (pulmonary metastasis) are identified. It is a stable state of lung cancer. (A. 2017.07.30) No change in size of lobulated mass. It is a stable state of lung cancer. (B. 2017.11.09)

- 2) Brain MRI(2017년 5월 29일) : 양측 대뇌 및 좌측 소뇌 반구에 다발성 종괴가 확인되었으며, 후두골에 뼈전이가 확인되는 상태였다.
- 3) Whole body bone PET-CT(2017년 5월 30일) : Right SCN, 4R, 10R, 11R에 림프절 전이가 확인되며 Multiple C, T, L spines, and sacrum, Both femurs, Both pelvic bones, Right humeral shaft, Multiple ribs, Right scapula에 뼈전이가 확인되었다. 또한 직장상부에 대사항진이 확인되어 추가적인 검사가 필요한 상태였다.
- 4) 유전자검사 : EGFR exon 20에서 point mutation (S7681L)이 확인되었다.
- 5) 혈액검사 : 입원 당시 시행한 혈액검사는 Table 1과 같이 정상범위에 속하였으며, 전해질검사

와 염증수치는 2017년 8월 30일 검사 상 안정적인 상태로 판단되어 추가적인 검사를 시행하지 않았다.

Table 1. The Laboratory Tests during Hospitalization

2017.09.29	
CBC	
WBC	4.72 10E3/uL
RBC	4.19 10E6/uL
Hb	12.1 g/dL
LRFT	
AST	19 IU/L
ALT	10 IU/L
ALP	133 IU/L
T. Bilirubin	0.7 mg/dL
Albumin	4.0 g/dL
BUN	11.0 mg/dL
Creatinine	0.59 mg/dL
eGFRcrea	>60 mL/min/1.73 m ²
2017.08.30	
Electrolytes	
Na	139 mmol/L
K+	4.1 mmol/L
Cl	105 mmol/L
hsCRP	0.03 mg/dL
2017.08.30	
2017.12.15	
CEA	25.95 ng/mL
	11.65 ng/mL

The blood tests performed after hospitalization were within normal range. CEA levels were significantly reduced after treatment.

10. 양약치료

입원 당시 지오티립정 20 mg(Afatinib dimaleate 29.56 mg) 1캡을 아침식전 공복에 복용하였으며, 퇴원 시까지 같은 용량으로 복용하였다.

11. 한방치료

- 1) 침구치료 : 오전 9시경 침치료를 시행하였다. 안면부 印堂(EX-HN3), 太陽(EX-HN5), 地倉(ST4), 頰車(ST6), 承漿(CV24) 및 양측 습곡(L14), 尺澤(LU5), 足三理(ST36), 太白(SP3),

太衝(LR3) 등의 혈위에 일회용 stainless steel 멸균 호침(직경 0.20 mm, 길이 3 cm, 동방침구사, Korea)를 사용하여 약 5~10 mm 깊이로 자침하였고, 20분 간 유침하였다.

오후 2시에서 4시 사이 경 中脘(CV12), 關元(CV4)의 혈위에 기기구술(해님은구기 신기구, 동방 축탄무연뜸, Korea)을 30분간 시행하였다. 상기 침구치료는 입원기간 동안 총 16회 시행하였다.

2) 한약치료

- (1) 청심연자음(입원 당일부터 퇴원일까지 복용) : 입원당일부터 퇴원일까지 총 16일간 청심연자음(Table 2)을 2첩 기준 3포로 전탕하여 1일 2회(점심, 저녁 식후 1시간) 120 cc 투약하였다.

- 3) 외용제 : 본 병원 한방피부과에 의뢰하여 국로고를 처방하였으며, 두면부 농포가 뚜렷한 부위에 1일 1회 도포하도록 교육하였다.

Table 2. Composition of *Chungsimyeonja-eum-Gagam*

Herb	Scientific name	Dose (g)
蓮子肉	<i>Nelumbo nucifera Gaertner</i>	8
人 蔘	<i>Panax japonicus C. A. Meyer</i>	4
黃 芪	<i>Astragalus membranaceus var. mongholicus Bunge</i>	4
茯 苓	<i>Poria cocos (Schw.) Wolf</i>	4
黃 芩	<i>Scutellaria baicalensis Georgi</i>	3
車前子	<i>Plantago lanceolata</i>	3
麥門冬	<i>Liriope spicata Lour.</i>	3
地骨皮	<i>Lycium chinense Mill.</i>	3
甘 草	<i>Glycyrrhiza glabra L.</i>	3
連 翹	<i>Forsythia viridissima Lindl.</i>	2
黃 連	<i>Coptis chinensis Franch</i>	2
酸棗仁	<i>Zizyphus spinosa Hu.</i>	2
梔 子	<i>Gardenia radicans Thunb</i>	2

12. 평가도구

- 1) EORTC QLQ-C30, LC13 : EORTC(European Organization for Research and Treatment of

Cancer)에서 개발한 EORTC Quality of Life Questionnaire, Core 30(EORTC QLQ-C30)과 EORTC Quality of Life Questionnaire, 13-item lung cancer-specific module(EORTC QLQ-LC13)의 한국판 설문지를 이용하여 평가하였다.⁹⁾

EORTC QLQ-C30는 암환자의 건강과 연관된 삶의 질에 대하여 전반적인 관점으로 평가하는 설문지이며, 총 30문항으로 구성된다. 그 항목은 전체적인 삶의 질 영역(global health status) 2문항, 5개의 평가항목(physical, role, emotion, cognition, social)으로 구성된 기능척도 15문항, 주요증상(fatigue, pain, nausea and vomiting) 및 부가적 증상(dyspnea, appetite loss, sleep disturbance, constipation, diarrhea)으로 구성된 증상척도는 13문항이다. 본 설문 도구는 전체적인 삶의 질 영역은 7점 linear analog 척도, 그 외 기능척도와 증상척도는 4점 Likert 척도(1~4점)으로 계산하며, 각 항목은 EORTC 점수 환산 매뉴얼에 최소 0점에서 최대 100점으로 환산한다. 기능척도는 점수가 높을수록 삶의 질과 수행능력이 높은 것을 의미하고, 증상척도는 점수가 높을수록 증상이 심한 것을 의미한다. EORTC QLQ-LC13은 폐암 환자에 국한된 증상 평가 항목 13척도로 구성된 평가 설문지이다. 평가항목은 폐암과 연관된 증상(cough, hemoptysis, dyspnea, pain 등)과 항암치료, 방사선치료에 기인한 증상(sore mouth, dysphagia, peripheral neuropathy, alopecia)을 포함한 총 25문항으로 항목 당 4점 척도로 계산하여 EORTC 점수 환산 매뉴얼에 최소 0점에서 최대 100점으로 환산하며 점수가 높을수록 증상이 심한 것을 의미한다.

2) Numeric Rating Scale(NRS) : 환자가 느끼는 주관적인 증상의 불편감의 정도를 평가하기 위하여 NRS를 사용하였다. 가장 심한 수준의

불편감을 10으로 가정하고, 불편감이 전혀 없는 상태를 0으로 가정하였을 때 환자가 느끼는 불편감의 정도를 숫자로 표현하도록 안내하여 평가하였다. 평가는 전문의료진에 의하여 진행되었으며 매일 오전 6시에서 7시 사이에 시행하였다.

13. 임상경과

- 1) EORTC QLQ-C30, LC13(Table 3, 4) : 입원 당시와 치료 시행 후 환자의 삶의 질에 대한 평가 결과는 Table 3, 4에 기재하였다. EORTC QLQ-C30에서 전반적인 건강상태와 기능척도는 치료 전과 후가 동일하였고, 증상척도에서 피로는 33.33에서 2.22로, 호흡곤란과 설사증상이 3.33에서 0으로, 식욕부진이 66.67에서 33.33으로 증상이 경감된 것을 확인 할 수 있었다. EORTC QLQ-LC13의 경우 입원 전과 후에 호흡곤란 증상이 11.11로 동일하게 경미한 상태로 나타났다.
- 2) Numeric Rating Scale(NRS)(Fig. 2) : 입원 당시 두면부 피부독성으로 인한 불편감은 NRS 5 수준이었다. 입원 4.5일차를 거쳐 NRS 3으로 증상이 경감되었으며, 입원 12일차에 NRS 2 수준으로 경감되어 퇴원 시까지 유지되었다.
- 3) 입원일, 퇴원일 경과 사진(Fig. 3) : 입원당시 코와 턱, 양측 볼 주위에 뚜렷한 홍조와 구진 및 두면부 전체에 산재된 여드름성 농포를 관찰할 수 있다. 더불어 전반적인 탈모가 진행된 것을 확인할 수 있다. 입원 6일차에는 안면부 홍조가 뚜렷하게 경감된 것을 확인할 수 있으며, 재입원 당시에도 호전된 상태로 유지되는 것을 확인할 수 있었다. 퇴원시에는 안면부 홍조 및 여드름성 농포의 호전이 두드러졌으며, 탈모의 정도 역시 호전된 것을 뚜렷하게 확인할 수 있었다.

Table 3. Scores of EORTC QLQ-C30

	Number of item	Item range	Before treatment score	After treatment score
Global health status/QoL				
Global health status/QoL	2	6	75	75
Functional scales				
Physical functioning	5	3	80	80
Role functioning	2	3	100	100
Emotional functioning	4	3	100	100
Cognitive functioning	2	3	100	100
Social functioning	2	3	100	100
Symptom scales				
Fatigue	3	3	33.33	2.22
Nausea and vomiting	2	3	0	0
Pain	2	3	0	0
Dyspnea	1	3	33.33	0
Insomnia	1	3	33.33	33.33
Appetite loss	1	3	66.67	33.33
Constipation	1	3	0	0
Diarrhea	1	3	33.33	0
Financial difficulties	1	3	0	0

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

Table 4. Scores of EORTC QLQ-LC13

	Number of item	Item range	Before treatment score	After treatment score
Symptom scales				
Dyspnea	3	3	11.11	11.11
Coughing	1	3	0	0
Haemoptysis	1	3	0	0
Sore mouth	1	3	0	0
Dysphagia	1	3	0	0
Peripheral neuropathy	1	3	0	0
Alopecia	1	3	0	0
Pain in chest	1	3	0	0
Pain in arm or shoulder	1	3	0	0
Pain in other parts	1	3	0	0

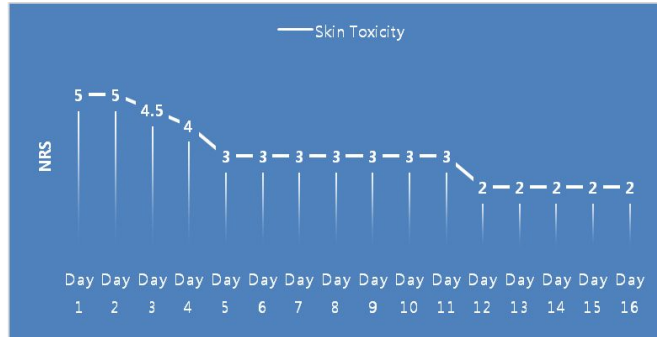


Fig. 2. Change of skin toxicity.

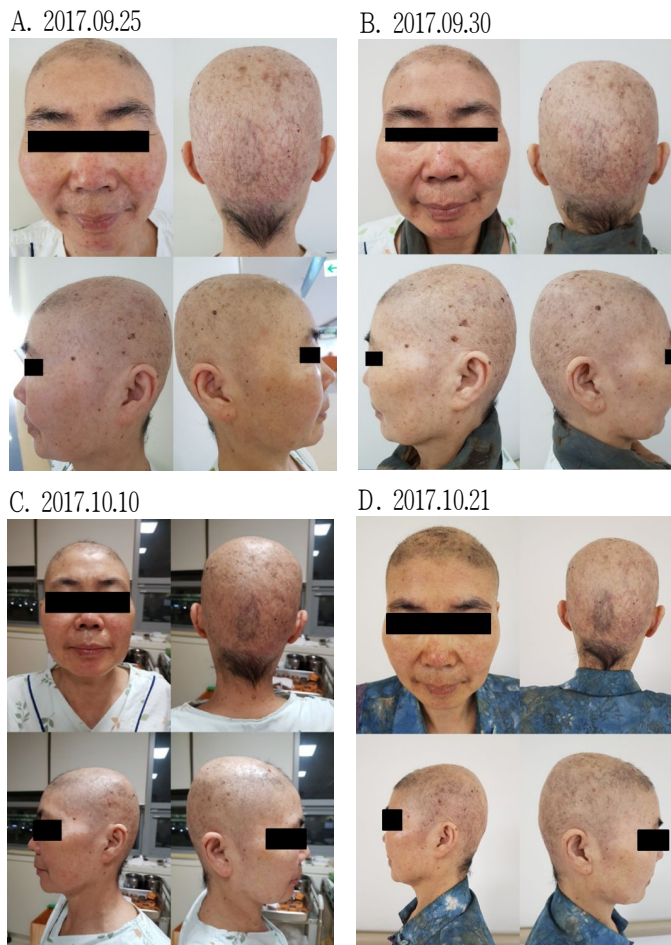


Fig. 3. The skin improvement during treatment.

On the 6th day of treatment, the redness and papule were improved (B). And the symptoms remained at the time of re-admission (C). As a result of the treatment, it is possible to visually confirm that the skin toxicity is alleviated. Overall papules and flushing were reduced, and hair loss symptoms significantly improved (D).

III. 고찰

EGFR TKIs의 부작용 중 하나인 피부독성은 발생률 50~80%에 이르는 매우 흔한 부작용이다. EGFR은 정상인의 각질형성세포, 피지세포, 모낭의 상피세포 등에 존재하며 세포의 증식과 분화를 조절하는 역할을 하는데, EGFR TKIs를 복용하는 경우 손상에 대한 회복작용이 억제되므로 자외선 등의 외부인자에 노출이 많고 모낭 상피세포가 집중적으로 분포하는 경향부, 두면부 등에 피부독성 증상을 야기하게 된다¹⁰. 피부독성은 단순한 미용의 측면에 국한되지 않고 사회활동을 제한하고 심리적 불안을 야기하여 삶의 질에 악영향을 미치게 되거나 궁극적으로는 계획된 치료를 수행할 수 없는 상태를 유발한다¹¹. 현재 서양의학에서는 EGFR TKIs에 의한 모낭염을 중등도에 따라 구분하여 치료하며, 안면부에 30% 이하의 병변이 있고 일상생활에 지장이 없는 경우 항생제 및 스테로이드 치료를 기본으로 하고, 일상생활에 지장을 주는 단계 이상에서는 EGFR TKIs를 중단하거나 용량을 조절하는 것이 주된 치료 방법이 된다¹². 서양의학적 보존적 치료에 대한 RCT 연구는 현재 진행된 바 없고, 증례 보고 등의 경험에 기반하여 치료하고 있는 실정으로 효율적인 표적치료제 부작용을 극복하는 치료법을 모색하는 것은 치료율을 높이기 위하여 매우 중요한 것으로 판단된다.

한편, 한의학적 치료는 폐암환자의 면역기능 개선, 항암화학요법의 부작용 완화, 삶의 질의 개선 등의 효과를 기대할 수 있으며, 폐암으로 인하여 발생하는 호흡곤란, 해수, 통증 등의 호전 및 잔존 종양의 관해 등에 대한 증례보고 등이 보고되었다^{13,14}. 또한, 비소세포성 폐암환자에게 EGFR-TKIs와 중의학적 치료를 병행한 Meta 분석을 시행한 결과¹⁵, 한약 치료를 병행한 군에서 부작용의 발생이 유효하게 낮았다고 보고되었다.

본 증례에서 사용한 처방인 淸心蓮子飲 加減은 표적치료항암제 복용 후 발생한 피부독성 반응을

心臟의 병리반응에 초점을 두고 처방한 연구를 바탕으로 사용하였다¹⁶. 《素問玄機原病式》에서는 “諸痛癢瘡, 皆屬心”, 《素問·靈蘭秘典論》에서는 “心者, 君主之官, 神明出焉”의 원리를 제시하였는데, 이를 근거로 항암치료 시에 종양환자가 겪는 긴장과 불안한 정서적 자극이心を動하게 하고, 이로 인해 발생한 火가 癢·瘡을 유발하거나 악화시키는 기전을 생각해 볼 수 있다. 본 증례의 환자의 경우에도 발병당시 뇌전기와 골전기까지 발견되어 완화적 항암치료를 지속적으로 시행하며 정서적 불안정 상태가 가중된 상황으로 心火가 유발되어 피부의 독성 증상 지속되는 것으로 판단할 수 있었다. 기본방이 되는 淸心蓮子飲은 《太平惠民和劑局方》에 최초로 수록되어 있으며, 《東醫寶鑑》雜病篇 消渴門에서는 心火로 인한 口乾, 煩渴, 小便赤澀을 치료하고 火門에서는 氣分の 虛熱을 치료하는 처방으로 기재되어 있다. 淸心蓮子飲의 구성 약재인 黃芪는 세포독성 감소 효과 및 자외선 유도성 세포 손상을 감소시켰다는 연구가 보고된 바 있고^{17,18}, 連翹, 黃連, 梔子, 黃芩 등은 항알레르기 작용 및 염증매개물질 생성 억제 효과 등이 밝혀져 아토피, 여드름 등에 다용하며, 酸棗仁은 화학적·정서적 stress 지표를 감소시키는 작용이 보고되었다. 상기 한의학적 병인병기와 현대 연구동향을 근거로 淸心蓮子飲 加 連翹, 黃連, 梔子, 酸棗仁을 기본 처방으로 설정하였으며, 淸心火·安心神·解瘀毒하여 염증의 감소 및 손상의 회복을 치료 목표로 얻도록 설정하였다.

國老膏는 甘草를 충분한 시간 달여서 만든 처방으로 《外科精要》에 최초로 소개되었으며, 《東醫寶鑑》雜病篇 癰疽門에서는 懸癰을 치료하는 대표적인 처방으로 소개되어 해독과 포진에 사용되어 왔다. 또한 최근의 연구에서 감초추출물의 항산화효과를 통한 상처치료의 가능성과 피부 각질형성세포에서 TNF- α 로 유도한 염증의 효과¹⁹ 등이 밝혀졌다. 본 증례에서도 안면부에 발생한 여드름성 농포의 항염증 작용 및 가피의 회복 촉진을 위

하여 외치요법으로 사용하였다.

추가적으로 습곡(L14), 太衝(LR3), 足三理(ST36), 三陰交(SP6), 內關(PC6) 등의 혈위에 침치료를 시행하여 폐암환자의 통증, 식욕부진, 오심, 긴장감, 삶의 질 저하 등에 대한 개선을 보고한 연구를 참고하여 혈위를 선정하였으며²⁰, 안면부 피부 구진 발생부의 근위 취혈 및 심리적 안정감 도모를 위하여 印堂(Ex-HN3), 太陽(EX-HN5), 地倉(ST4), 頰車(ST6), 承漿(CV24) 등을 혈위에도 침치료를 시행하였다.

본 증례의 환자는 6월 1일 afatinib 59.12 mg 복용 시작 후 심각한 설사의 부작용으로 그 용량을 감량한 이력이 있었으며, 7월 경 피부독성으로 인하여 추가적으로 용량을 감량하여 afatinib 29.56 mg 을 복용 중이었다. 내원 당시 복용량 감량 및 항생제 투여에도 불구하고 피부독성 증상의 호전되지 않는 상태였으며, 피부상태는 두면부에 국한되어 발생한 구진과 동반되는 소양감으로 2도 피부독성 수준이었고 홍반, 여드름성 농포, 낙설, 가피 등이 동반되는 상태였다. 상기 치료의 결과 피부독성으로 인한 증상이 NRS 5에서 NRS 2 수준으로 호전되었으며, 탈모증상의 뚜렷한 호전도 함께 확인할 수 있었다.

또한 삶의 질의 변화를 살펴보면, EORTC QLQ-C30 의 증상척도에서 피로와 식욕감소의 호전, 호흡곤란과 설사증상의 소실이 확인되어 항암치료의 부작용으로 발생한 증상의 유의미한 개선을 확인할 수 있었다. 특히 설사증상은 afatinib의 대표적인 부작용이므로, 상기증상의 소실은 환자의 호전양상을 보다 명백하게 시사하는 것으로 판단할 수 있다. 또한, 한의학적 치료를 시행하면서 발생한 추가적인 부작용 또한 발생하지 않았다.

호흡곤란의 증상의 경우 EORTC QLQ-C30 증상 척도에서 입원당시 33.33에서 퇴원 당시 0으로 증상의 호전이 뚜렷하게 관찰되었으나, EORTC QLQ-LC13에서는 입원 및 퇴원일 11.11로 동일하게 수준으로 나타났다. 동일한 호흡곤란 증상이지만 평가 점수

가 다른 이유를 확인해보면, EORTC QLQ-LC13에서 지난 1주간 계단을 오를 때 숨이 찬 경험을 확인하는 질문에 입원 및 퇴원당시 모두 '약간 그렇다'로 기록하였고, EORTC QLQ-C30에서 지난 1주간 숨이 가쁜 경험이 있었냐는 질문에 입원당시에는 '약간 그렇다'에서 퇴원당시에는 '전혀 아니다'로 변화된 상태를 기록하였다. 이는 호흡곤란의 평가하는 방식의 차이로 상기 증례의 환자는 호흡곤란 증상이 호전되었으나, 경미한 수준의 호흡곤란 증상은 유지하고 있다고 판단할 수 있다.

추가적으로 퇴원 이후 2017년 11월 9일 추적 검사로 시행한 폐 단층 촬영에서 종양의 성장이 stable disease 상태를 유지한 것을 확인할 수 있었으며 (Fig. 1), 2017년 12월 15일 시행한 CEA 검사 상 이전 대비 절반수준으로 수치가 낮아진 결과를 확인할 수 있었다(Table 1).

본 증례는 예후가 불량한 비소세포성 폐암 4기 환자에게 발생한 표적치료항암제 부작용을 한방치료를 통하여 치료한 결과 피부독성을 개선하고 삶의 질을 향상시켰으며, stable disease 상태를 유지한 효과를 확인하여 보고하는 바이다. 다만, 본 연구는 淸心蓮子飲 加減, 國老膏, 침구치료 등의 복합적인 치료를 통하여 피부독성의 호전을 보인 단일 증례로 淸心蓮子飲 加減의 치료의 효과를 판단하는 것과 자연관해 가능성을 배제할 수 없다는 한계를 지닌다. 그럼에도 불구하고, 입원기간동안 지속적으로 피부독성증상이 좋아진 점, 삶의 질 평가에서 호전을 보인 점, 國老膏 도포 부위 외에도 전체적인 피부증상의 호전으로 탈모가 함께 개선된 점 등을 고려하였을 때 淸心蓮子飲 加減의 효과에 일정 부분 의의가 있다고 사료된다. 또한, 환자가 afatinib 복용량의 감량과 항생제 투여에도 불구하고 피부독성에 대한 뚜렷한 호전이 없었던 이력 및 입원 4, 5일 차를 거쳐 피부독성 관련 증상이 NRS 5에서 3으로 줄어든 점을 근거로 한방치료의 효과에 대한 근거를 일정 부분 뒷받침할 수 있을 것으로 판단한다. 그러나, 단일 증례 연구로 afatinib

부작용에 대한 한방치료의 효과에 대한 근거가 부족하다는 한계점이 있으므로, 향후 더 많은 환자들을 대상으로 한 체계적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Stewart B, Wild CP. World Cancer Report. 2014.
2. 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.
3. D'Angelo SP, Janjigian YY, Ahye N, Riely GJ, Chaft JE, Sima CS, et al. Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib. *J Thorac Oncol* 2012;7(12):1815-22.
4. Lee DH, Srimuninnimit V, Cheng R, Wang X, Orlando M. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer: Lessons Learned. *Cancer Res Treat* 2015;47(4):549-54.
5. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3327-34.
6. Yang JC, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TS, et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3342-50.
7. Park JW, Jun HJ, Cho CK, Lee YW. One Case Study of a Non Small Cell Lung Cancer Patient Experiencing Gefitinib Adverse Effects Managed by Traditional Korean Medicine. *J of Kor Traditional Oncology* 2012;17(1):9-16.
8. Yun SJ, Lee JB, Kim KS, Kim YC. Cutaneous Adverse Reactions Induced by Gefitinib (Iressa) in Lung Cancer Patients. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2006;61(2):150-6.
9. Yun YH, Park YS, Lee ES, Bang SM, Heo DS, Park SY, et al. Validation of the Korean version of the EORTC QLQ-C30. *Quality of Life Research* 2004;13(4):863-8.
10. Lee HJ, Sim HS, Seo JK, Lee D, Sung HS. Cutaneous Adverse Reaction Associated with Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor. *Korean J Dermatol* 2011;49(2):131-40.
11. Kim YH, Kim YT, Kim HK, Park IG, Wu HG, Song SY, et al. Lung cancer guideline. *Korean Association for Lung Cancer* 2010.
12. Tsimboukis S, Merikas I, Karapanagiotou EM, Saif MW, Syrigos KN. Erlotinib-induced skin rash in patients with non-small-cell lung cancer: pathogenesis, clinical significance, and management. *Clinical lung cancer* 2009;10(2):106-11.
13. Kim KS, Jung TY, Yoo HS, Lee YW, Cho CK. Case Series of Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated with Hang-Am-Plus. *Korean J Orient Int Med* 2009;30(4):893-900.
14. Son JY, Choi GH, Yoo HJ, Kim HJ, Goo JW, Park MY, et al. One Clinical Case Report of Lung Cancer Patient with Dyspnea Prescribed Oriental Medicine. *Korean J Orient Int Med* 2009;30(1):233-40.
15. He W, Cheng M. Meta-analysis on effectiveness and safety of traditional Chinese medicine combined with first-generation EGFR-TKI in treating advanced non-small cell lung cancer.

- China Journal of Chinese Materia* 2017;42(13):2591-8.
16. Zhang X, Zhao Y. TCM differentiation and treatment of non-small cell lung cancer targeted drug-related dermal toxicity. *J Tradit Chin Med* 2015;56(12):1065-6.
 17. Jeon BH. Influence of the extract of RADIX ASTRAGALI on the cytotoxicity induced by the chemotherapeutic agents, mitomycin C. *J Physiol & Pathol Korean Med* 1998;12(1):55-9.
 18. Lee JY, Park HY, Yeom MH, Kim DH, Kim HK. The Protective Effects of Astragali Radix Against UV Induced Cellular Damage in Human Keratinocytes. *Kor J Pharmacogn* 2008;39(4):300-4.
 19. Seo SH, Choi MO. Glycyrrhizae Radix Suppresses Human TNF- α -induced Inflammation Via Blockade of p38 Activation in HaCaT Cells. *J Kor Soc Cosm* 2013;19(2):207-14.
 20. 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.