

비소세포폐암 환자의 표피성장인자 수용체 억제제 치료와 관련된 피부의 이상반응이 사물탕 가감방 투여로 호전된 1례

박형준^{1,2} · 채진^{1,2} · 이진수^{1,2} · 정현식² · 이상현² · 최원철¹ · 김경석^{2*}

1 : 경희대학교 임상한의학과 한방임상종양학, 2 : 강동경희대학교병원 한방내과

Abstract

A Case of Non-small Cell Lung Cancer Patient Whose Dermatologic Adverse Reactions Associated with the Epidermal Growth Factor Receptor-inhibitors were Relieved with the Treatment of a Herbal medicine, Samultang-gagambang

Hyeong-jun Park^{1,2}, Jean Chae^{1,2}, Jin-soo Lee^{1,2}, Hyun-sik Jung², Sang-hun Lee²,
Won-cheol Choi¹, Kyung-suk Kim^{2*}

1 : Clinical Oncology of Korean Medicine, Dept. of Clinical Oriental Medicine, Kyung Hee University

2 : Dept. of Oriental Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital at Gangdong

Received 13 Jun 2011, first review completed 15 Jun 2011, accepted in final 20 Jun 2011

Objectives : Epidermal growth factor receptor-inhibitors have demonstrated improved overall survival in patients with non-small cell lung cancer, but their use is associated with dermatologic adverse reactions that often require symptomatic treatment.

Methods : A 44-year-old woman, who started the chemotherapy of Iressa[®] on August 2010, developed cutaneous symptoms such as papulopustular rash, dry skin, and pruritus on her face and scalp after taking Iressa[®] for four weeks. The patient visited our clinic with such symptoms on March 2011 and underwent herebal remedy targeted to alleviate the skin reactions. The severity of dermatologic symptoms was evaluated with the numeric rating scale and the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0.

Results : Noticeable changes on the skin lesion were observed after the two months of treatment,

without any dose modification of the Iressa[®]. The cutaneous symptoms as papulopustular rash, dry skin and pruritus were improved and there was no adverse event induced by the treatment with herbal medicine.

Conclusions : This case report suggests that the treatment with a herbal medicine, Samutang-gagambang be considered as a useful treatment to relieve EGFR-inhibitor induced dermatologic adverse reactions.

Key Words: dermatologic side effects, EGFR inhibitor, Iressa[®], herbal medicine

서 론

종양 세포에 발현된 표피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)의 신호 전달을 차단하는 것이 비세소포페암을 비롯한 다수 암종에서 치료 효과를 보인다라는 점이 최근 보고되어 Tarceva[®](erlotinib), Iressa[®](gefitinib), Erbitux[®](cetuximab) 등의 약물이 표피성장인자 수용체 억제제로서 항암화학치료에 사용되고 있다. 이러한 약물은 기존의 세포독성 항암제에 비하여 오심, 구토 등의 소화기계에 대한 부작용이나 골수억제 등의 혈액학적 부작용 등 전신적인 이상반응을 유발하는 빈도는 낮으나 구진농포성 발진, 피부건조증, 조갑주위염 및 모발이상 등의 피부 증상을 보다 흔히 발생시키는 것으로 알려져 있다¹⁾. 이러한 이상반응들은 항암화학치료에 대한 순응도를 저하시켜 치료 효과를 경감시키거나 치료를 중단에 이르게할 수 있기 때문에, 치료의 효과를 높이기 위해 표피성장인자 억제제 치료로 인한 피부 이상을 관리하는 방법에 대한 관심이 증가하고 있다.

저자들은 비세소포페암으로 표피성장인자 수용체 억제제의 일종인 Iressa[®]를 이용한 항암화학치료를 받은 환자에게 발생한 피부의 이상반응을 한약치료를 통해 개선시킨 바 있어 이를 보고하는 바이다.

증 례

특이 병력 없던 44세 여자 환자로, 2010년 3월 비소세포폐암 및 뼈전이와 뇌전이를 진단받고 2010년 3월부터 2010년 5월까지 2개월간 Gemzar[®](gemcitabine)와 Cisplan[®](cisplatin)으로 항암화학치료를 네 차례 시행하였고 이후 추적 관찰 과정에서 뇌전이의 진행이 발견되어 2010년 6월에 뇌에 방사선치료를 10회 시행하였으며, 2010년 8월 21일부터 서울 소재의 3차 병원에서 두 번째 항암화학치료로서 Iressa[®]를 매일 250 mg씩 경구 복용하기 시작하였다. Iressa[®] 치료를 지속하는 중에 폐암에 대한 한의학적인 치료를 병행하기 위해 2011년 3월 14일 본원에 내원하였다.

Iressa[®] 치료를 시작한 지 4주가 경과되어 안면부와 두피에 인설과 소양감을 동반하는 구진농포성 발진(papulopustular rash)과 안면, 두피, 체간에 피부건조(dry skin)가 발생하였다. 당시 Iressa[®]를 처방한 의료기관에서는 증상이 심하지 않아 용량 감량이나 피부과적 진료가 필요 없는 수준으로 판단하여 경과관찰하기로 결정하였으며, 본원에 내원할 당시에도 상기 증상이 비슷한 정도로 유지되어 환자의 불편감이 지속되고 있었다. 당시의 피부 증상의 정도는 Common Terminology Criteria of Adverse Event(CTCAE) version 4.0(Table 1)을 기준으로 하였을 때 Grade 2의 구진농포성 발진, Grade 2의 피부건조 및 Grade 2의 소양증에 해당하였다. 이외에

Table 1. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 4.0)

Adverse Events	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Papulo-pustular rash	Papules and/or pustules covering <10% BSA*, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness	Papules and/or pustules covering 10-30% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with psychosocial impact; limiting instrumental ADL**	Papules and/or pustules covering >30% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; limiting self-care ADL; associated with local superinfection with oral antibiotics indicated	Papules and/or pustules covering any % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness and are associated with extensive superinfection with intravenous antibiotics indicated; lifethreatening consequences	Death
Dry skin	Covering <10% BSA and no associated erythema or pruritus	Covering 10 - 30% BSA and associated with erythema or pruritus; limiting instrumental ADL	Covering >30% BSA and associated with pruritus; limiting self care ADL	-	-
Pruritus	Mild or localized; topical intervention indicated	Intense or widespread; intermittent; skin changes from scratching (e.g., edema, papulation, excoriations, lichenification, oozing/crusts); oral intervention indicated; limiting instrumental ADL	Intense or widespread; constant; limiting self care ADL or sleep; oral corticosteroid or immunosuppressive therapy indicated		

*BSA : Body Surface Area

**ADL : Activities of Daily Living

Iressa[®] 치료 과정에서 드물지 않게 발생하는 것으로 보고된 조갑주위염이나 모발이상의 증상은 없었다.

내원 당시 혈압은 101/74 mmHg, 맥박수 78 회/분, 키 162.4 cm, 몸무게 49.1 kg 이었으며, 최초의 일반혈액검사, 일반 화학검사 및 요 검사에서 정상 범위를 벗어나거나 양성 소견인 항

목은 없었다. 피부 병변에 대하여 조직 검사를 시행하지는 않았고, 감염성 질환으로 보기 힘들어 피부 병변에 대한 미생물 배양 검사는 시행하지 않았다. 과거력 가운데 상기 증상과 관련된 것으로 생각되는 사항은 없었고, 내원 당시 Iressa[®] 이외에 투여 중인 약물은 없었다.

상기 피부증상의 호전을 목표로 하여 2011년

Table 2. Prescription of Samultang Gagambang

Herb	Rharmaceutical Name	Dose(g)
黃芪	<i>Astragalus membranaceus</i>	8
白芍藥	<i>Paeonia lactiflora</i>	5
川芎	<i>Cnidium officinale</i>	5
當歸	<i>Angelica gigas</i>	5
熟地黃	<i>Rehmannia glutinosa</i>	5
防風	<i>Saposhnikovia divaricata</i>	4
升麻	<i>Cimicifuga heracleifolia</i>	4
Total amount		36

3월 21일부터 사물탕(四物湯) 가감방 1첩을 3회로 나누어 1일 1첩 3포로 매 식후 1시간마다 전탕액 120ml를 복용하도록 하였고(Table 2), 기저질환인 비소세포폐암에 대하여 2011년 3월 14일부터 알라제이 제거된 옷나무 추출물 (Allergen Removed *Rhus verniviflua* Stokes, aRVS)⁹⁾ 치료를 시작하여 aRVS를 1회 450 mg씩 매일 3회 경구 투여하였다. 이외에 2011년 3월 14일부터 3월 20일까지 분과에 입원한 상태에서 해수 및 객담 등의 증상 호전을 위해 침구 치료가 시행되었다. 또한 상기 피부증상의 관리에 있어 중요한 피부의 청결 유지 및 보습 등의 생활 습관에 대하여 교육하였다.

한약 치료를 시작하고 2주가 경과한 2011년 4월 4일에는 안면부의 구진농포성 발진의 범위가 감소하였다. 또한 건조감과 소양감의 정도를 평가하기 위하여 Numeric Rating Scale (NRS)을 이

용해하도록 표현하도록 하여, 증상이 없는 상태를 0으로 하고 증상이 가장 심하여 견딜 수 없는 상태를 10점으로 하여 그 사이의 숫자로 현재 증상의 정도를 표현하도록 하였다. 치료 시작 전에 비하여 안면부의 건조감이 50% 가량 호전되어 NRS 4에 해당하였고, 두피 및 안면부의 소양감은 30% 가량 호전되어 NRS 5에 해당하였다. 이를 CTCAE 기준으로 평가하였을 때에는 Grade 1의 구진농포성 발진, Grade 2의 피부 건조 및 Grade 2의 소양증으로 볼 수 있었다. 이후에도 사물탕 가감방 및 aRVS를 이용한 한약치료를 유지하였고, 2011년 5월 11일에는 안면부의 발진이 거의 소실되었고 안면부의 건조감이 NRS 2에 해당할 정도로 호전되었으며 안면부의 소양감은 소실되었고 두피에는 소양감을 동반하는 발진이 아직 남아있었다. 피부 증상들을 2011년 6월 2일에 재차 평가하였을 때에는 구진농포성 발진, 피부건조 및 소양감이 CTCAE 기준으로 모두 Grade 1으로 호전되어 있었다(Table 3). 이 기간 동안에 aRVS 및 사물탕 가감방 치료는 처음과 같은 용법으로 유지되었고, Iressa[®] 치료의 중단 또는 변경은 이루어지지 않았다.

고찰 및 결론

비소세포폐암 환자에 있어 최근 널리 사용되기 시작한 표적치료제인 Iressa[®]는 중앙세포의

Table 3. Description of the Skin Symptoms over the Period of the Treatment

	Papulopustular rash	Dry skin		Pruritus	
	CTCAE* Grade	CTCAE* Grade	NRS† (score)	CTCAE* Grade	NRS† (score)
March 21, 2011	2	2	8	2	7
April 4, 2011	1	2	4	2	5
May 11, 2011	1	1	2	2	2
June 2, 2011	1	1	2	1	1

*CTCAE Common Terminology Criteria of Adverse Event, †NRS Numeric rating scale

표피성장인자 수용체(Epidermal growth factor receptor, EGFR)의 티로신 키나아제(cytosine kinase) 활동을 선택적으로 억제하여 종양 세포의 성장에 관여하는 신호를 차단함으로써 치료 효과를 나타낸다³⁾.

Iressa[®]로 인하여 빈혈이나 백혈구 감소증 등의 골수억제와 오심, 구토, 설사 등의 위장관계 증상 등의 이상반응이 보고되어 있으나⁴⁾, 기존의 세포독성 항암제가 암세포 뿐 아니라 세포분열이 활발한 조직세포에도 손상을 입혀 전신적인 이상반응이 흔히 유발되는 것과는 달리 Iressa[®] 등의 표피성장인자 수용체 억제제는 전신적인 부작용이 보다 드문 것으로 알려져 있다. 반면 이러한 약물은 표피의 각질형성세포에 작용하기 때문에, 표피성장인자 수용체 억제제를 이용한 치료 중에 구진농포성 발진, 피부건조증, 조갑주위염, 모발이상 등의 다양한 피부이상반응이 비교적 흔하게 나타나는 것으로 보고되고 있다⁵⁾. 이러한 피부 관련 부작용은 복용한 양에 비례하여 발생하므로 약물에 의한 알레르기 반응이 아니라 Iressa[®]의 작용기전과 관련이 있는 것으로 알려져 있다⁶⁾.

구진농포성 발진은 표피성장인자 수용체 억제제를 이용한 치료를 시작한지 2주에서 4주 내에 발생하는 경우가 많고, 주로 피지선의 분포가 많은 안면부가 잘 발생하며 목, 귀 뒷부분, 두피와 같은 지루성 병변에서도 흔하게 발생할 수 있고⁷⁾, 면역학적 기전에 의해 발생되기 보다는 표피와 모낭 상피의 표피성장인자 신호전달 체계의 억제에 의하여 각질형성세포의 분화와 증식이 불균형에 의해 유발되는 것으로 알려져 있으며, 비슷한 기전에 의하여 인설을 동반한 피부건조증이 발생할 수 있는 것으로 보고되어 있다⁷⁾. 비소세포암의 치료에 Iressa[®]을 이용한 대규모 연구들에서 구진농포성 발진의 발생 빈도는 49.4~66.2%, CTCAE Grade 3 이상일 경우는 1.6~3.1%로 보고되어 있고, 피부건조의 발생 빈도는 15.2~23.9%, CTCAE Grade 3 이

상은 0~1.4%로 보고되어 있다^{8,10)}.

표피성장인자 수용체 억제제 치료로 인하여 발생할 수 있는 피부의 이상반응을 예방하기 위해 중성 비누를 이용해 피부의 청결을 유지하고 피부가 건조해지지 않도록 보습제를 적용하며 태양광에 피부가 노출되는 것을 줄이고 합성섬유 대신 면 섬유로 된 의복을 유지하는 등의 방법이 권고된다. 일단 상기 피부 증상들이 발생했을 때, 일상생활을 유지하는데 지장이 없을 정도로 증상이 경미한 경우에는 항암 치료를 용량 변경 없이 유지하면서 피부가 건조해지지 않도록 유의하며, 경과를 관찰하거나 외용 부신피질호르몬제를 국소적으로 적용해보기도 한다¹¹⁾. 그러나 보다 증상이 심하여 일상생활에 지장을 줄 수 있을 정도가 된 경우에는 표피성장인자 수용체 억제제의 용량을 줄이는 것도 고려되며, 피부 병변을 통한 감염에 대하여 경구 항생제 치료가 고려되기도 한다¹²⁾.

본 증례의 환자에게 나타난 피부의 구진농포성 발진, 건조, 소양 등을 관찰해보았을 때 자체로 건조하였고 삼출물이 없으며 다른 인설이 발생하였다. 또한 얼굴색이 위황(萎黃)하고 조갑 및 복부와 배부의 피부가 건조하였고 복부의 탄력성이 저하되어 있었으며 설진시 설태가 박(薄)하고 윤기가 없었다. 이러한 점들을 종합하여 조성(燥性)의 상태에서 말미암은 병변으로 판단하였고, 따라서 한약 치료에 있어 주제(主劑)를 사물탕으로 정하였다. 또한 병변이 오래되어 사기가 실한 상태보다 고표(固表)를 필요로 하는 표허(表虛)에 가까운 상태로 보아 황기, 방풍, 승마 등을 더하였다. 이는 옥병풍산(玉屏風散)의 의미를 더한 것으로 볼 수 있고, 다만 옥병풍산의 백출은 조사(燥邪)를 외려 조장할 우려가 있어 배제하였다.

본 증례의 환자는 Iressa[®] 치료를 시작하고 나서 발생한 피부의 구진농포성 발진, 건조, 소양 등의 증상이 본원에 처음 내원할 당시에도 6개월여 동안 지속되고 있다가 한약 치료를 시작

하고 나서 호전되기 시작하여 2개월이 지난 뒤 CTCAE 기준 Grade 1 으로 호전되었던 것으로 미루어 상기의 한약 치료가 피부 증상의 호전에 기여한 것으로 볼 수 있다. 또한 항암화학치료를 시작하고 나서 수 개월 동안 지속되었던 피부 증상이 약 2주 동안의 한약 치료를 거치며 절반 정도로 감소하기 시작하여 환자의 주관적인 만족도가 양호하였으며, 이러한 한약 치료를 시행하는 동안에 특별한 이상반응을 보이지 않았다는 점에 주목할 만하다.

내원 당시 CTCAE 기준 Grade 2에 해당하는 피부 증상이 있었고, 이는 항암치료의 용량을 변경하지 않고 증상에 대한 처치를 통하여 관리할 수 있는 경우에 해당한다. 그러나 증상이 심화되어 Grade 3 이상이 되면 Iressa®의 용량을 줄이거나 일시적인 중단을 고려하여야 하므로 항암 치료의 효과가 경감되는 것을 피할 수 없게 된다. 따라서 본 증례의 환자는 표피성장인자 수용체 억제제 치료로 인하여 발생한 피부의 이상반응에 대한 한의학적인 관리를 통하여 증상을 호전시키고 항암화학치료의 중단이나 감량 없이 그 효과를 유지시켰다는데 의의가 있다. 다만 본 증례는 하나의 사례에 불과하여 한약 치료 이외의 다른 요인이 증상의 호전에 기여했을 가능성이 완전히 배제되지 않았다는 한계가 있으며, 보다 장기적인 추적 관찰이 이루어진 뒤에 표피성장인자 수용체 억제제 치료로 유발된 피부의 이상반응에 대한 한약치료의 효과가 비로소 정립될 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

- 1) Anna LC, Stephen WD, Cristiane BA, Klaus JB, Patrica M, Allan CH. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 55:657-670, 2006
- 2) 이진수, 박형준, 채진, 김경석, 정현식, 이상현, 최원철, 전성하. 항암화학요법과의 순차적, 그리고 병행적 요법으로서의 aRVS 투여로 장기 생존과 좋은 삶의 질을 유지한 전이성 비소세포폐암 증례보고. *대한항내과학회지* 32:129-135, 2011
- 3) Ranson M, Wardell S. Gefitinib, A novel, orally administered agent for the treatment of cancer. *J Clin Pharm Ther* 29:95-103, 2004
- 4) Arteaga CL, Johnson DH. Tyrosine kinase inhibitors-ZD1839 (Iressa). *Curr Opin Oncol* 13:491-498, 2001
- 5) 이현재, 심현수, 서종근, 이드보라, 성호석. 표피성장인자 수용체 억제제와 관련된 피부이상반응. *대한피부과학회지* 49:131-140, 2011
- 6) 임상희, 송연찬, 이양원, 최용범, 안규중, 송계용. 폐암 환자에서 Iressa® 치료 중 발생한 조갑주위염 1예. *대한피부과학회지* 46:541-543, 2008
- 7) 윤숙정, 이지범, 김규식, 김영철. 폐암 환자들에서 Gefitinib(Iressa®)에 의한 피부 부작용. *대한결핵 및 호흡기학회지* 61:150-156, 2006
- 8) Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, Li LY, Watkins CL, Sellers MV, Lowe ES, Sun Y, Liao ML, Osterlind K, Reck M, Armour AA, Shepherd FA, Lippman SM, Douillard JY. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST) : a randomised phase III trial. *Lancet* 372:1908-1818, 2008
- 9) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpawaravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki

- 1) Anna LC, Stephen WD, Cristiane BA, Klaus JB, Patrica M, Allan CH. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*

- Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361:947-957, 2009
- 10) Ricciardi S, Tomao S, de Marinis F. Toxicity of targeted therapy in non-small-cell lung cancer management. *Clin Lung Cancer* 10:28-35, 2009
- 11) Thomas JL, Kim ES, Beth E, Jody G, Dennis PW, Mario EL. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities : An evolving paradigm in clinical management. *The Oncologist* 12:610-621, 2007
- 12) Pothhoff K, Hofheinz R, Hassel JC, Volkenandt M, Lordick F, Hartmann JT, Karthaus M, Riess H, Lipp HP, Hauschild A, Trarbach T, Wollenberg A. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor induced skin reactions: a German expert opinion. *Annals of Oncology* 22:524-535, 2001