

## 가미도홍사물탕 약욕요법 이후 호전된 항암화학요법 유발 수족증후군 1례

한가진<sup>1,2</sup>, 장명웅<sup>1</sup>, 성 신<sup>1</sup>, 김성수<sup>1</sup>

<sup>1</sup>소림한방병원, <sup>2</sup>소림한의약연구소

### A Case Report of Chemotherapy-Induced Hand-Foot Syndrome Treated with Modified *Dohongsamul-tang*

Ga-jin Han<sup>1,2</sup>, Myeong-woong Jang<sup>1</sup>, Sin Seong<sup>1</sup>, Sung-su Kim<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Soram Korean Medicine Hospital, <sup>2</sup>Soram Korean Medicine Research Institute

#### ABSTRACT

Hand-foot syndrome (HFS) frequently occurs after receiving chemotherapy, such as sorafenib, in patients with hepatocellular carcinoma (HCC), and this impairs quality of life (QOL). The prevalence of HFS due to sorafenib is 10-28%. The effective methods to treat HFS are not established aside from temporary discontinuation of chemotherapy agents and drug dosage adjustment because the mechanism of HFS has not been elucidated. According to a previous study, modified *Dohongsamul-tang* was effective in the treatment of patients with HFS and improved patients' QOL. Based on these results, we administered the soaking method with modified *Dohongsamul-tang* to a 50-year-old male patient with HCC complaining of HFS due to sorafenib. After two weeks, the symptoms of HFS were improved despite taking sorafenib. We suggest that modified *Dohongsamul-tang* is a novel method for treating HFS.

**Key words:** hand-foot syndrome, *Dohongsamul-tang*, sorafenib, medicine, Korean traditional, case reports

### 1. 서 론

수족증후군은 손발바닥 홍반성 감각이상(palmar-plantar erythrodysesthesia)라고도 불리는데, capecitabine, sorafenib, gefitinib과 같은 항암제 사용 후에 사지 선단부에 동통을 동반한 홍반성 병변이 발생하는 국소 피부반응이다<sup>1</sup>. 발생률은 대략 7.3%-63%인데<sup>2</sup>, 최근 capecitabine, fluorouracil, sorafenib의 사용이

증가하면서, 수족증후군의 발생률도 빠르게 증가하고 있는 상황이다<sup>3</sup>.

수족증후군 환자는 초기에는 손가락 혹은 발가락에 작열감이나 저린 감각을 느끼며, 그 이후에는 경계가 명확한 동통을 동반한 홍반성 병변이 발생한다. 홍반은 점차 색이 진해지고 주변으로 확장되어 손발바닥 전체를 침범한다<sup>4</sup>. 심한 경우에는 급성 통증과 근육위축이 발생하여 움직임에 영향을 주고 환자의 삶의 질을 저하시키게 된다<sup>3</sup>.

수족증후군의 기전은 약제의 혈중 농도와 피부 발진의 정도의 상관관계로 미루어 볼 때 표피 세포에 대한 항암제의 직접적인 독성에 의한 것으로 추정되나, 명확히 입증된 바가 없다. 또한 손, 발바

· 투고일: 2018.03.16, 심사일: 2018.05.21, 게재확정일: 2018.05.31

· 교신저자: 한가진 서울시 강남구 봉은사로 458

소림한방병원

TEL: 070-4803-6648 FAX: 070-8282-7001

E-mail: kmdhgj@soram.kr

닥이 각질층이 두껍고, 피지선과 모낭이 없으며, 땀샘의 밀도가 높기 때문에 이 부위에 호발하는 것으로 알려져 있다<sup>5</sup>. 이처럼 발생기전이 명확하지 않기 때문에, 원인으로 추정되는 항암제 사용을 중단하거나 용량을 조절하거나, 대증치료를 하는 것 외에는 수족증후군을 예방하고 치료하는 효율적인 방법이 확립되지 않은 상황이다. 항암제 용량이 조절되면 결과적으로 효과도 줄어들게 되어 계획된 치료성 효과가 나타나지 못하게 되고, 환자의 삶의 질을 떨어뜨리며, 생존기간도 줄어들게 된다<sup>6,7</sup>. 수족증후군 치료에 흔히 사용되는 pyridoxine(vitamin B6)이나, urea/lactic acid를 기본으로 한 국부 각질용해제도 그 한계가 보고된 바 있다<sup>8,9</sup>.

기존의 무작위대조군 임상시험의 결과에 따르면 가미도홍사물탕은 pyridoxine과 비교하여 수족증후군의 치료에 효과적이며, 환자의 삶의 질을 높였다<sup>3</sup>. 이에 본 증례에서는 선행연구에 착안하여 가미도홍사물탕 약욕요법(藥浴療法)을 적용한 결과, 간세포암 환자에서 항암화학요법으로 인해 발생한 수족증후군 증상이 항암화학치료가 지속되는 과정임에도 불구하고 유의한 개선 효과를 나타내어 보고하는 바이다.

## II. 증례보고

1. 성별/연령 : 남/50
2. 치료 기간 : 2017년 07월 26일-2017년 08월 07일
3. 진단명 : Hepatocellular carcinoma(HCC) with bone metastasis
4. 주소증 : hand-foot syndrome due to chemotherapy (sorafenib)
5. 발병일 : 2017년 07월 15일
6. 과거력 : Chronic Hepatitis B, 바라크루드정(Entecavir, ETV) 0.5 mg 1T qd(7~8년 전부터 복용)
7. 가족력 : Chronic Hepatitis B(母)
8. 영상검사
  - 1) 진단당시 검사

- (1) Dynamic Liver Computed tomography(CT) (2017년 06월 10일)
  - ① Multinodular HCCs
    - Liver segment VIII에 약 3 cm의 mass가 있으며, 그 외 right lobe 다른 부위에 1~2 cm 크기의 mass들이 있고, 이러한 병변은 arterial phase에서 enhance되며 delayed phase에서 washout됨.
    - Portal vein은 patent함.
    - 복수나 새로운 lymph node enlargement 없음.
  - ② Multiple bone metastasis : Spine과 iliac bone에 multiple osteolytic lesion들이 있음.
  - ③ Multiple liver cysts : Liver 양측 lobes에 최대 약 5 cm 크기의 cyst가 있음.
- (2) Chest CT(2017년 06월 30일)
  - ① C/W Bone metastasis
  - ② R/O Sequelae of old pulmonary TB
  - ③ No evidence of metastasis in both lungs. No evidence of significantly enlarged lymph node in the mediastinum
- (3) Whole Spine Magnetic Resonance Imaging (MRI)(2017년 07월 01일)
  - ① Multiple metastasis at clivus, T2, T7, T9, T11, L3, L5, S1, S2, right 7th rib
    - Pathologic fracture with prevertebral and anterior bulging out soft tissue mass formation: Abutting without compression of spinal cord. Encroachment of bilateral T2-3 neural foramina
    - Bulging out mass formation, right 7th rib
  - ② No leptomeningeal metastasis
  - ③ Central protrusion, L1-2
  - ④ Multiple high signal hepatic nodules
- (4) Fusion Whole Body PET(2017년 07월 03일)
  - ① No significant hypermetabolic lesion in liver (multiple masses with early enhancement on CT) : R/O Isometabolic HCC in both lobes of liver

② Multiple bone metastasis in sternum, T-L-S spine, right 7th rib, left ilium(Sternal manubrium and body, T2, right 7th rib posterior arc, T7, T10, T11, L3, L5, left ilium, sacrum에 대부분 mild hypermetabolic activity를 동반한 osteolytic lesions이 있음. T2, right 7th rib의 병변은 주위 soft tissue extension이 동반됨)

③ Probable post-inflammatory sequelae in LUL of lung

9. 현병력

상기 환자는 2017년 6월 10일 ○○병원에서 촬영한 간, 흉부 CT와 전신척추 MRI 시행 결과 Multinodular HCCs 및 Multiple bone metastasis를 진단받았다. 2017년 7월 3일부터 항암화학요법으로 Nexavar(sorafenib) 200 mg을 2T bid의 용량으로 복용하기 시작하였고, 2017년 7월 5일부터 방사선요법을 시작하였으며, 한양방 병용치료를 위하여 2017년 7월 12일 본원에 방문하였다.

10. 계통적 문진

- 1) 식 사 : 보통(무염식)
- 2) 소 화 : 보통
- 3) 대 변 : 1회/1~2일, 보통변
- 4) 소 변 : 빈뇨(소량씩 자주 배뇨)
- 5) 수 면 : 보통
- 6) 맥 : 舌淡紅 薄白苔
- 7) 설 : 滑脈
- 8) 변 증 : r/o 瘀血 積聚

11. 항암화학요법/방사선 치료 용량 및 기간

- 1) 항암화학요법 : Nexavar(sorafenib)를 200 mg 2T bid의 용량으로 7월 3일에 시작하였다. 7월 15일에 수족증후군이 증상이 나타나서 7월 16일부터 200 mg 1T bid의 용량으로 줄여서 7월 19일까지 복용하던 중 증상의 호전이 없어 7월 20일부터 7월 23일까지 복용을 중단하였다. 7월 24일부터 200 mg 1T bid로 복용을 재개하였으며, 7월 27일부터는 200 mg 2T bid로 증량하

였다가 7월 30일에 다시 200 mg 1T bid로 감량하였다. 그 이후로 8월 7일까지 계속 200 mg 1T bid의 용량을 유지하여 복용을 지속하였다.

- 2) 방사선 치료 : 2017년 7월 5일에 제 2번 흉추 부위에 방사선 치료를 시작하여 7월 21일까지 총 13회의 치료를 받았다.

12. 치료내용

1) 한의치료

- (1) 가미도홍사물탕 약육요법 : 도인 30 g, 홍화 30 g, 생지황 30 g, 당귀 30 g, 천궁 15 g, 작약 15 g, 계지 15 g, 우슬 15 g, 감초 6 g, 대조 6 g을 1첩으로 하여 3팩으로 나누었고, 1팩 당 150 cc의 용량으로 하였다. 본 탕제에 따뜻한 물을 추가하여 39 ℃ 정도의 온도로 하여 손과 발을 1회 30분간 담그고 있도록 하였다. 2017년 7월 26일부터 8월 7일까지 매일 1회 시행하였다.
- (2) 산삼약침 : 산삼을 전당 증류한 혈액약침제. 2017년 7월 12일부터 8월 7일까지 주 3회 투여하였다.
- (3) 해100 : 황기, 생강으로 구성된 혈액약침제. 2017년 7월 12일부터 8월 7일까지 주 3회 투여하였다.
- (4) 죽엽약침 : 죽엽으로 구성된 경혈약침제. 2017년 7월 12일부터 8월 7일까지 주 3회 중완혈, 천추혈, 관원혈에 시행하였다.
- (5) 침치료 : 간 기능 개선을 위해 3-4일 간격으로 내원시마다 시행하였다. 상삼황혈(천황혈, 명황혈, 기황혈)과 하삼황혈(천황혈, 인황혈, 지황혈)을 사용하였다.
- (6) 뜸치료 : 중완, 천추, 관원 부위에 간접구를 1회 20분간 3-4일 간격으로 내원시마다 시행하였다.

2) 양의치료

- (1) 셀레늄 : GC Selenium 1 ample의 용량을 생리식염수에 혼합한 것을 1회 용량으로 하여, 정맥주사로 2017년 7월 12일부터 8월 7일까

지 주 3회 시행하였다.

- (2) 글루타치온 : 1회 600 mg의 용량을 2017년 7월 12일부터 8월 7일까지 주 3회 정맥주사로 시행하였다.
- (3) 헤리주사 : 1 바이알(900 ug/m<sup>2</sup>)을 복부 피하에 2017년 7월 12일부터 8월 7일까지 주 3회 시행하였다.
- (4) 미슬토주사 : 1회 0.2 mg을 복부 피하에 2017년 7월 12일부터 8월 7일까지 주 3회 시행하였다.

### 13. 평가도구

- 1) 손, 발 사진촬영 : 치료 시작일인 2017년 7월 26일과 치료 중인 7월 31일, 치료 후인 8월 7일에 환자의 손과 발을 사진 촬영하여 사진 상 수족증후군의 정도를 육안적으로 평가하였다.
- 2) Numeric Rating Scale(NRS) : NRS는 수치평가척도로써 환자의 고통정도를 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 평가한다. 본 증례에서는 주 증상인 수족증후군의 통증에 대해 평가가 이루어졌다.
- 3) National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event(NCI-CTCAE) : NCI-CTCAE는 암환자에게 사용한 치료로 인한 부작용의 정도를 정량화, 표준화시킨 평가도구로, 본 증례에서는 NCI-CTCAE version 4.0에 의하여 한의치료의 부작용을 평가하였다<sup>10</sup>.

### 14. 치료경과(Fig. 1, 2, 3, 4)(Table 1)

- 1) 수족증후군 : 환자는 2017년 7월 15일부터 양손바닥 어제/소어제 부위, 오른손 손가락 1-3지, 오른발 발가락 1지 부위가 붉어지고 수포가 발생하였으며, 오른손 손가락 접촉 시 통증이 발생하여 수저질이 힘들어 포크를 사용하

는 상황이 시작되었다. 점점 악화되어 7월 21일에는 병변 및 증상이 양 손가락 1-3지, 양 발가락 1-2지 사이 발바닥 부위로 확대되었고, 보행 시 발 병변 부위 통증이 NRS 5 정도로 발생되어 걸을 때 힘들다고 호소하였다. 그 이후에도 증상이 계속 악화되어 7월 26일에는 피부가 벗겨지고, 야간 수면 시 NRS 2 정도의 발 부위 작열감이 있어 수차례 잠에서 깬다고 호소하였으며, 사지와 옆구리로 수많은 점상 발진이 나타났다(Fig. 1-4(A)). 이에 7월 26일부터 가미도홍사물탕 약욕요법을 시행하였다. 7월 28일에는 손의 피부가 벗겨지고 붉게 변하였고, 발 피부에는 수포가 생기고 검게 변하였으며, 손발톱의 색깔도 검게 변하는 양상이 나타났다. 다른 증상들은 비슷하게 지속되었다. 7월 31일에는 보행 시 발 병변 부위의 통증 및 야간 수면 시 발의 작열감이 NRS 0으로 소실되었고, 손발의 피부가 벗겨진 채로 유지되었으나 호전 양상을 나타내었다(Fig. 1-4(B)). 8월 2일에는 발 부위 화끈거림과 통증 소실 상태가 유지되고 있었다. 8월 4일에는 손발의 피부가 벗겨지고 붉게 변한 상태가 지속되었으나, 발적이 완화되었고, 발 피부의 검게 변한 상태가 좀 열린 양상을 보였으며 발 부위 작열감 및 통증의 소실 상태가 유지되었다. 점상의 붉은 발진은 감소하여 팔 부위에만 남아 있었다. 8월 7일에는 손발 피부 벗겨지고 붉게 변했으나 호전된 양상이었으며, 8월 4일보다 발바닥 피부의 검게 변한 상태가 더 열려졌으며 발 부위 화끈거림과 통증 소실 상태는 유지되었다. 점상의 붉은 발진도 팔 부위에만 남아있었다(Fig. 1-4(C))(Table 1).

- 2) 독성이나 부작용 : NCI-CTCAE version 4.0으로 평가했을 때 한의치료로 인한 부작용은 발생하지 않았다.



Fig. 1. Images of recovery of hand-foot syndrome in the left hand.

(A) July 26, 2017, (B) July 31, 2017, (C) August 07, 2017



Fig. 2. Images of recovery of hand-foot syndrome in the right hand.

(A) July 26, 2017, (B) July 31, 2017, (C) August 07, 2017



Fig. 3. Images of recovery of hand-foot syndrome in the left foot.

(A) July 26, 2017, (B) July 31, 2017, (C) August 07, 2017



Fig. 4. Images of recovery of hand-foot syndrome in the right foot.

(A) July 26, 2017, (B) July 31, 2017, (C) August 07, 2017

Table 1. The Change in Symptoms of Hand-foot Syndrome

	2017.07.21	2017.07.26	2017.07.31	2017.08.02	2017.08.04	2017.08.07
Plantalgia	NRS 5	NRS 5	NRS 0	NRS 0	NRS 0	NRS 0
Burning sensation of sole	NRS 0	NRS 2	NRS 0	NRS 0	NRS 0	NRS 0

NRS : numeric rating scale

### III. 결론 및 고찰

본 증례는, 진행된 간세포암 환자에서 sorafenib의 지속적인 사용에도 불구하고, 가미도홍사물탕 약육치료를 통해 sorafenib의 부작용인 수족증후군 증상이 개선됨을 보고하였다. 치료과정에서 sorafenib의 용량이 감량 혹은 중단되어도 수족증후군 증상이 지속되다가, 가미도홍사물탕 약육치료 이후에는 sorafenib의 용량이 동일하게 유지되어도 증상이 개선된 점으로 미루어볼 때, 이는 가미도홍사물탕의 효과임을 보여주는 것이라 판단할 수 있다.

본 증례에서 다른 간세포암은 전 세계적으로 암 관련 사망률이 2번째로 높은 질환이다<sup>11</sup>. 간세포암의 치료제로 sorafenib이 많이 사용되고 있는데, 이는 종양 증식을 억제하는 multikinase inhibitors (MKIs)로, 2007년에 절제가 불가능한 간세포암 치료제로 승인 받았으며<sup>12,13</sup>, 진행된 간세포암에서 암의 진행속도를 늦추고 전체 생존률을 높이는 것으로 보고되었다<sup>14</sup>. 그러나 이와 같은 장점에도 불구하고, 수족증후군을 포함한 피부 독성과 같은 부작용을 나타내며, sorafenib으로 인한 수족증후군의 발생률은 10-28%로 보고된 바 있다<sup>15</sup>.

이러한 수족증후군에는 대증치료법 외에는 별다른 치료 방법이 마련되지 않았던 상황이나, 최근 가미도홍사물탕을 사용하여 호전을 보인 연구가 보고되었다<sup>3</sup>. 연구의 내용은 총 92명 환자를 대상으로 가미도홍사물탕 약육군에 60명, 기존 치료법으로 사용되는 Vitamin B6군에 32명을 무작위 배정하여 2주간 치료한 뒤 수족증후군 증상 개선 효과를 비교하였다. 그 결과 가미도홍사물탕군의 유효율이 88.3%, 대조군이 50%로 나타나 가미도홍사

물탕군의 효과를 확인할 수 있었다. 이에 쓰인 처방의 기본이 되는 도홍사물탕은 《의종금감》에 수록된 처방으로<sup>16</sup>, 補血, 調血의 효능이 있는 사물탕에 活血化瘀하는 도인과 홍화를 추가하여 活血祛瘀, 溫經止痛을 목적으로 많이 이용되고 있다.

수족증후군에서 나타나는 동통, 홍반, 조갑색의 변화, 포피 박리 등의 임상양상은 한의학적 관점에서 판단하면 瘀血의 개념과 매우 유사하다고 볼 수 있다. 어혈이란 체내에 있는 혈액이 정체된 병리변화로, 離經之血이 체내에 쌓여있거나 혹은 혈액의 운행이 不暢하여 경맥이나 장부에 저체된 혈액을 포함한다. 체내에 어혈이 형성되면 정상적인 혈액의 濡養작용을 상실할 뿐만 아니라, 또한 전신이나 국부 기혈의 운행에도 영향을 주어 동통, 출혈, 瘀斑 등이 나타나거나 경맥이 沮塞不通하여 내장에 積이 생긴다. 脣, 舌, 피부 및 爪甲에 표현될 경우는 面色蒼黑, 口脣青紫, 피부가 건조해지고 魚鱗狀으로 변화하는 皮膚甲錯, 爪甲이 青紫暗紅色 등으로 변하는 상태가 나타날 수 있다<sup>17</sup>. 이는 수족증후군의 증상과 매우 유사하며, 이에 착안할 때 活血化瘀之劑인 도홍사물탕을 사용하는 것이 적합하다고 사료된다. 본 증례에 쓰인 가미도홍사물탕은 기존 연구를 참고하였는데, 清熱 작용을 강화하기 위해 숙지황을 생지황으로 변경하였다. 따라서 도인 30 g, 홍화 30 g, 생지황 30 g, 당귀 30 g, 천궁 15 g, 작약 15 g, 계지 15 g, 우슬 15 g, 감초 6 g, 대조 6 g으로 구성된 것을 사용하였다<sup>3</sup>. 가미도홍사물탕을 구성하는 각 약물의 효능과 성미를 살펴보면 도인은 苦甘平無毒하고 活血祛瘀, 潤腸通便하며, 홍화는 辛溫無毒하고 活血通經 散瘀止痛하고, 생지황은 性寒無毒味甘苦, 清熱滋陰, 涼血止血, 養

陰生津하며, 당귀는 甘辛溫無毒하고 補血和血 調經止痛 潤燥滑腸하며, 천궁은 辛溫無毒하고 活血行氣 祛風止痛하며, 작약은 苦酸微寒無毒하고 養血柔肝 緩中止痛 斂陰收汗하며, 계지는 味辛甘 性溫無毒 發汗解肌 溫經通脈 助陽化氣, 우슬은 味苦酸 性平 散瘀血 消癰腫하여, 대부분 어혈을 없애고 혈액의 순환을 돕는 역할을 함을 알 수 있다<sup>18,19</sup>.

본 증례에서 주목할 만한 점은, 어혈을 없애는 한약을 경구로 투여하지 않고 외치법의 한 형태인 약욕요법으로 시행한 것이다. 한의학에서 외치법은 내치법에 상대되는 영역으로, 병소에 화학적·물리적 작용을 가하여 효과를 얻는 치료법이다<sup>20</sup>. 외치법은 피부나 호흡기 등에 다양한 자극을 통하여 치료 효과를 유도하므로, 경구 복용으로 인해 발생할 수 있는 환자의 불편감이나 전신적 부작용을 감소시킬 수 있다는 장점이 있다<sup>21,22</sup>. 수족중후군에 약욕요법을 이용하여 효과를 본 선행 연구들이 존재하고<sup>3,23</sup>, 본 증례에서도 별다른 부작용을 나타내지 않고 효과가 있었음을 미루어볼 때, 전신적 부작용을 발생시킬 수 있는 약물을 이미 복용하고 있는 경우에는 이러한 약욕요법을 포함한 외치법을 적극적으로 활용해볼 수 있겠다.

이제까지 도홍사물탕에 관한 국내의 실험 연구는 면역계 활성화<sup>24</sup>, 심근세포 방어효과<sup>25</sup>, 신증후군에서의 고지혈증 개선<sup>26</sup>, 혈전증과 같은 어혈성 질환 개선<sup>27</sup> 등이 보고되었으나, 수족중후군을 포함한 피부 질환에 대한 실험연구는 없었다. 따라서 본 약물이 피부를 통해 치료효과를 나타내는 기전은 추후 연구로 보완되어야 할 것이다.

본 증례의 의의는 기존에 국내에서 수족중후군에 대한 한의 치료 효과에 대한 보고가 없는 상황에서 첫 보고라는 점이다. 더불어 새로운 치료형태 도입의 가능성을 보인 점도 주목할 만하다. 그러나 단일 증례이므로, 향후 많은 환자들을 대상으로 한 체계적인 연구 수행이 필요할 것이다.

## 참고문헌

1. Abushullaih S, Saad ED, Munsell M, Hoff PM. Incidence and severity of hand-foot syndrome in colorectal cancer patients treated with capecitabine: a single-institution experience. *Cancer Invest* 2002; 20(1):3-10.
2. Amy SC, Linda TV. Chemotherapy-induced palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome: etiology and emerging therapies. *Support Cancer Therapy* 2004;1(4):213-8.
3. Zhao C, Chen J, Yu B, Wu X, Dai C, Zhou C, et al. Effect of modified taohongsiwu decoction on patients with chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *J Tradit Chin Med* 2014;34(1):10-4.
4. Nagore E, Insa A, Sanmartín O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1(4):225-34.
5. Baack BR, Burgdorf WH. Chemotherapy-induced acral erythema. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(3):457-61.
6. Azuma Y, Hata K, Sai K, Udagawa R, Hirakawa A, Tohkin M, et al. Significant association between hand-foot syndrome and efficacy of capecitabine in patients with metastatic breast cancer. *Biol Pharm Bull* 2012;35(5):717-24.
7. Wehler TC, Cao Y, Galle PR, Theobald M, Moehler M, Schimanski CC. Combination therapies with oxaliplatin and oral capecitabine or intravenous 5-FU show similar toxicity profiles in gastrointestinal carcinoma patients if hand-food syndrome prophylaxis is performed continuously. *Oncol Lett* 2012;3(6):1191-4.
8. von Gruenigen V, Frasure H, Fusco N, DeBernardo R, Eldermire E, Eaton S, et al. A double-blind,

- randomized trial of pyridoxine versus placebo for the prevention of pegylated liposomal doxorubicin-related hand-foot syndrome in gynecologic oncology patients. *Cancer* 2010;116(20):4735-43.
9. Wolf SL, Qin R, Menon SP, Rowland KM Jr, Thomas S, Delaune R, et al. Placebo-controlled trial to determine the effectiveness of a urea/lactic acid-based topical keratolytic agent for prevention of capecitabine-induced Hand-Foot Syndrome: North central cancer treatment group study N05C5. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5182-7.
  10. 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>
  11. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis* 2015;19(2):223-38.
  12. Grandinetti CA, Goldspiel BR. Sorafenib and sunitinib: novel targeted therapies for renal cell cancer. *Pharmacotherapy* 2007;27(8):1125-44.
  13. Gridelli C, Maione P, Del Gaizo F, Colantuoni G, Guerriero C, Ferrara C, et al. Sorafenib and sunitinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2007;12(2):191-200.
  14. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378-90.
  15. Lipworth AD, Robert C, Zhu AX. Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib. *Oncology* 2009;77(4):257-71.
  16. Oh G. Golden Mirror of Medicine. Seoul: Daesungmoonhwasa; 1983, p. 443.
  17. Korean medicine pathological association. Pathology in Korean medicine. Seoul: Iljoongsa; 1998, p. 153, 165.
  18. Korean Herbological Association. Herbology. Seoul: Younglimsa; 1992, p. 124-5, 193-6, 302-4, 334-5, 401-2, 409-10, 412-4, 423-6, 578-83.
  19. Cho DI, Kim HS. The literature review for prescription of static blood. Daejeon University Korean Medicine Research Institute 1997;5(2):265-79.
  20. Korean Dermatological Association. Dermatology. 3rd ed. Seoul: RyoMoonGak; 1994, p. 548.
  21. Jo SJ, Choi YD, Jang JT, Kim KS, Lee SD. A Randomized Controlled Clinical Trial of Topical Herbal Gel Treatment for Chronic Shoulder Pain. *The Acupuncture* 2014;31(4):1-9.
  22. Moon WS, Lee BW, Ahn SW, Kim EH. A Historical consideration on the External Treatment theories and diseases for which medicine is efficacious. *Korean Journal of Oriental Medicine* 2004;10(2):1-21.
  23. Wang L, Jiao ZM, Li P. Traditional Chinese Medicine internal and external wash treatment for eight cases hand-foot syndrome caused by capecitabine. *Zhong Yi Yan Jiu* 2006;19(4):41-3.
  24. Cho YL, Jung HW. The effect of DohongSamulTang (DST) on immune-system in L1210 cells-transplanted mice. *JPPKM* 1999;13(1):132-40.
  25. Yoo BS, Jung JE, Park JY, Yoon JM, Lee I, Moon BS. Protective Effects of Dohongsamul-tang on Zinc-mediated Cytotoxicity in H9c2 Cardiomyoblast Cells. *JPPKM* 2004;18(5):1374-81.
  26. Yook HS, Ahn SY, Doo HG. The Effects Of Geumguesingitang And Dohongsamultang On Rats With Nephrosis Induced By Puromycin Aminonucleoside. *Journal of Korean Medicine* 1997;18(2):283-315.

27. Shin DC, Kim YG. The Study on the Effect of Dohongsamultang and Dansameum on Restrain of Thorombus Formation. *Korean J Orient Int Med* 1995;16(2):136-45.