

# orafenib 복용 후 발생한 수족증후군의 자운고 치료 1례

강용휘<sup>1,2</sup> · 이가영<sup>1,2,3</sup> · 박찬란<sup>1,2,3</sup> · 조정효<sup>1,2</sup> · 손창규<sup>1,2</sup> · 이남헌<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>대전대학교 둔산한방병원 동서생명과학연구원 · <sup>2</sup>대전대학교 한의과대학 간계내과학교실  
<sup>3</sup>대전대학교 천안한방병원 한방내과

## A case report of Hand-foot syndrome due to sorafenib with Jaungo

Yong-hwi Kang<sup>1,2</sup>, Ga-young Lee,<sup>1,2,3</sup> Chan-Ran Park<sup>1,2,3</sup>, Jung-hyo Cho<sup>1,2</sup>, Chang-gue Son<sup>1,2</sup>  
Nam-hun Lee<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Traditional Medicine and Bioscience, Dunsan Hospital of Daejeon University, <sup>2</sup>Dept. of Internal Medicine of Hepatology, College of Korean Medicine, Daejeon University, <sup>3</sup>Dept. of Internal Medicine of Korean Medicine, Cheonan Hospital of Daejeon University

Objectives : The purpose of this case study is to report the effect of Korean medicine on hand-foot syndrome(HFS) casued by sorafenib(nexavar) in hepatocellular carcinoma. Methods : The patient, 77-year-old patient complaining with pain, swelling and erythema on both hands and feet which is characterized as HFS was treated with Jaungo. We evaluated the symptoms by Numeric Rating Scale and pictures. Results : The symptoms of HFS has been alleviated during the treatment. Conclusions : We suggest Jaungo as one of the alternative therapies for HFS due to sorafenib.

Key words: Sorafenib, Hand-foot syndrome, Jaungo

## 서론

수족증후군(Hand-foot syndrome, HFS)으로 불리는 손발바닥 홍반성 감각이상(palmar-plantar erythrodysesthesia)는 doxorubicin, capecitabine, fluorouracil, sorafenib, sunitinib, gefitinib 등의 항암제 사용에서 흔히 발생하며 발생률은 대략 7.3%~63%로 보고되었다<sup>1</sup>. 주로 양측성으로 나타나며, 초기에 환자들은 손가락 또는 발가락에 작열감이나 저린 감각을 느끼고 이후 부종, 경계가 정확한 홍반성 병변과 통증을 나타낸다. 심하면 근육 위축 및 통증으로 인해 동작에 제한이 생기고, 삶의 질을 급격하게 떨어트릴 수 있기 때문에 조절되지 않은 수족증후군이 나타나는 경우, 항암치료를 중단하거나 용량을 조정하는데, 이는 결과적으로 효과적인 항암치료의 실패로 이어지게 된다<sup>2,3</sup>. 이 때문에 수족증후군에 대한 대증적 치료가 연구되고 있으나, 명확한 치료 가이드라인이 정해지지 않은 상황이다. 수족증후군에 대한 한의학적 치료는 중국에서 주로

시행되었는데, 피리독신과 비교하여 가미도홍사물탕 약육요법의 유의미한 효과를 보고한 무작위대조군 임상 시험이 있었으며<sup>4</sup>, 이 외에도 가미황기계지오물탕<sup>5</sup>, 오미선비탕<sup>6</sup> 등을 증례가 보고되었다. 그러나 수족증후군의 국내의 한의학적 치료에 대한 연구는 현저히 부족한 상황으로, 한 등이 발표한 가미도홍사물탕 약육요법을 이용한 치험례 1례만 보고되었다<sup>7</sup>. 이에 본 저자는 sorafenib 복용 후 발생한 수족증후군을 주소로 한방병원에서 입원치료 한 환자에 대하여 경과를 보고하고자하는 바이다.

## 증례

1. 환자 : M/77
2. 치료 기간 : 2018년 3월 21일 ~ 2018년 4월 7일 (18일)
3. 진단명 : Hepatocellular carcinoma(HCC) with PVT, IVC, Rt. atrium metastasis

Received Aug 26, 2019, Revised Sep 02, 2019, Accepted Sep 23, 2019 Published online Sep 30, 2019

Corresponding Author: Nam-hun Lee

Department of Oriental Internal Medicine, Cheonan Oriental Hospital of Daejeon University, Notasan-ro 4-gil, Seobuk-gu, Cheonan-si

Tel : 041-521-7536, Fax : 041-521-7007 E-mail : nhlee@dj.u.kr

4. 주소증 : hand-foot syndrome in both hand and feet, abdominal pain, anorexia, fatigue

5. 발병일 : 2018년 2월 초경

6. 과거력 : 1998년경 HNP of L-spine(L3-4) 소견으로 핀 삽입술 시행.

1998년경부터 고혈압, 당뇨, 고지혈증 진단받고 관련 약물 복용 중.

7. 가족력 : 별무

8. 사회력 : 호음주(3병/일), 호흡연(1갑/일)

9. 현병력 : 2018년 1월 13일 촬영한 Abdomen CT상 Hepatocellular carcinoma with metastasis 진단받은 후, 2018년 1월 30일부터 항암화학요법으로 Nexavar(sorafenib) 200 mg을 2T bid의 용량으로 복용하기 시작하였고, 수술과 방사선치료 불가능하다는 소견 들으시고 한양방 병용치료를 위하여 2018년 3월 21일 본원에 내원하였다.

10. 진단 당시 영상 검사

1) CT of Abdomen and Pelvis (2018년 1월 15일)

간의 우엽에 15cm 가량의 Hepatocellular carcinoma가 있으며, 우측 문맥, 간정맥, 하대정맥에 종양 혈전이 동반되어 있으며, 우측 부신에 종양의 침범이 의심되는 상황이었다. 또한 S8 구역에 간내 전이가 추정되며 복수와 흉수가 확인되었다(Fig. 1).

11. 입원 시 검사소견

1) Vital sign

① 혈압: 150/100mmHg

② 맥박수: 98회/분

③ 호흡수: 20회/분

④ 체온: 36.3℃

2) 영상의학 검사

① Chest PA : Normal study of both lungs.

② Abdomen s/e : Normal bowel gas on abdomen

3) EKG: Within Normal limit

4) Laboratory test

2018년 3월 26일 입원 시 시행한 혈액검사상 총 빌리루빈 수치 및 간기능을 나타내는 항목들이 모두 높게 확인되었다 (Table 1).

[Table 1.] Biochemical data of the patient

Parameter	March 21, 2018	March 26, 2018
Total protein(g/dL)	8.1	7.2
Albumin(g/dL)	3.3	3.2
Total bilirubin(mg/dL)	1.45	1.07
AST(IU/L)	133	98
ALT(IU/L)	170	92
ALP(IU/L)	242	208
r-GTP(IU/L)	224	208

12. 계통적 문진

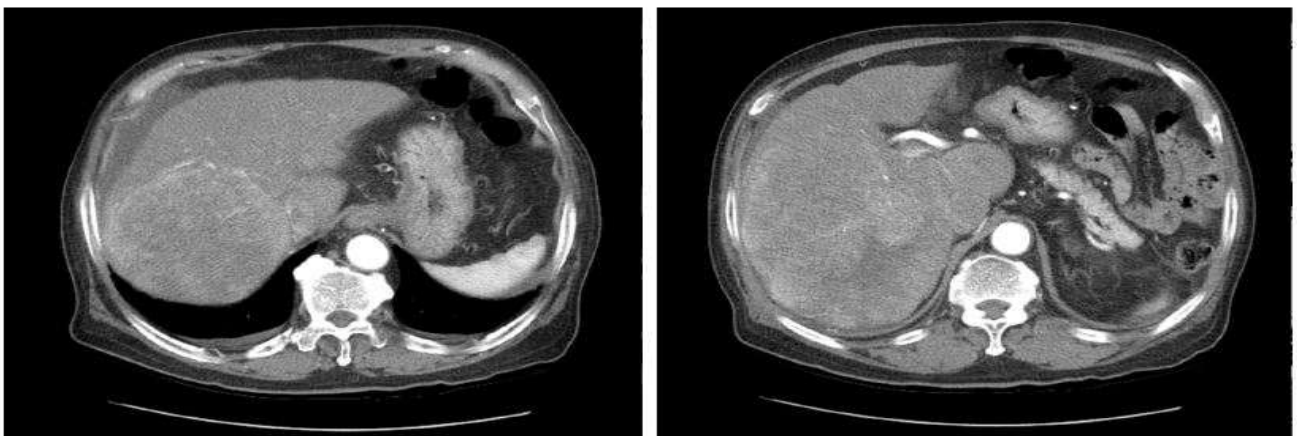
1) 식사 : 밥 2/3공기/끼, 3끼/일

2) 소화 : 普, 간헐적 복통

3) 대변 : 1회/일, 정상변

4) 소변 : 1회/3~4시간, 야간뇨 0~1회

5) 수면 : 6시간/일, 중도각성(4~5회), 천면



[Figure 1.] Abdomen and Pelvis CT(2018.01.15.)

Suspected 15cm sized HCC in the right lobe with tumor thrombosis in right portal vein, right hepatic vein, IVC, and right atrium and r/o tumor invasion in right adrenal gland. Small amount of ascites and pleural effusion have been identified.

13. 치료내용

1) 경구 한약 : 황기부정단, 우황거사단, 청간플러스 TID, 건칠정 QD 복용.

2) 외치: 자운고 수시 도포

14. 평가도구

1) 손, 발 사진촬영 : 치료 시작일인 2018년 3월 21일로부터 7일 간격으로 3차례 발을 사진 촬영하여 사진 상 수족증후군의 변화를 육안적으로 평가하였다.

2) Numeric Rating Scale(NRS) : 환자가 느끼는 주관적 통증 정도를 숫자로 표현하도록 하는 계량화된 평가 척도이다. 0~10점까지 등급 중 통증 없음(0)부터 신경 쓰이는 정도의 통증(3), 일상생활에 지장을 주는 통증(5), 진통제를 복용해야 하는 통증(7), 참을 수 없는 극심한 통증(10)까지의 숫자로 평가하였다.

[Table 2] The change in pain of hand-foot syndrome

	March 21 2018	March 26 2018	March 31 2018	April 4 2018
Pain of right foot	NRS 5	NRS 4	NRS 6	NRS 3
Pain of left foot	NRS 5	NRS 4	NRS 7	NRS 4

15. 치료경과

환자는 2018년 1월 30일부터 넥사바정(sorafenib) 200mg을 4정/일 복용한 직후부터 양손바닥과 발바닥에 수족증후군이 시작되었으며 2018년 3월 21일 초진 당시 양손바닥과 발바닥 부근에 병변을 확인할 수 있었다. 특히 오른쪽 발의 앞꿈치 부근과 왼쪽 발 앞, 뒤꿈치 부근에 홍반과 수포가 가장 심했다. 안정 시에는 통증이 덜하나, 보행 시 오른쪽과 왼쪽 발 모두 NRS 5정도의 통증을 호소하였다(Fig.2-A, 3-A, Table 2). 3월 21일 입원치료를 시작한 시점부터 자운고를 수시로 도포하도록 하였다. 3월 26일 오른쪽 발의 경우 앞꿈치의 기존 병변부위는 통각이 무뎠으며, 중앙부위로 약간 황색을 띄는 수포가 생겼고, 왼쪽 발의 경우엔 뒤꿈치 부근의 기존 병변은 외측으로 이동하는 양상을 보였다. 양쪽 발이 전반적으로 3월 21일에 비하여 붉게 변하였으나, 통증은 양쪽 모두 NRS 4정도로 경감되었다(Fig.2-B, 3-B, Table 2). 지속적인 도포에도 통증이 눈에 띄게 줄어들지 않고 병변이 이동하는 양상을 보여 양방의과에 의뢰하여 3월 29일 양쪽 발의 병변을 needle을 이용하여 다른 약물 없이 천자하였다. 천자 후 환자는 더 심한 양쪽 발의 통증을 호소하였는데, 3월 31일경 특히 천자한 부위 주변으로 하얗게 변색되었고 오른쪽 발은 NRS 7, 왼쪽 발은 NRS 6정도로 심한



[Figure 1.] Images of hand-foot syndrome in the right foot.

(A) March 21, 2018 (B) March 26, 2018 (C) March 31, 2018 (D) April 4, 2018



[Figure 2.] Images of hand-foot syndrome in the left foot.

(A) March 21, 2018 (B) March 26, 2018 (C) March 31, 2018 (D) April 4, 2018

통증과 작열감을 호소하여 보행에 제한이 생겼다(Figure 2-C, 3-C, Table 2). 이후로는 드레싱을 하며 병변 주위로 수시로 자운고를 수시로 도포하였다. 양쪽 발의 통증 및 하얗게 올라온 피부의 반응과 홍반이 점차 완화되어 4월 4일경 악화 직전의 통증 정도로 감소하였다(Figure 2-D, 3-D, Table 2). 그러나 결국 통증으로 일상생활에 일부분 제한을 받아 넥사바정을 감량할 것을 고려하였으며, 4월 7일 퇴원하였다. 입원 중 한방항암치료를 위해 처방한 황기부정단, 우황거사단, 건칠정과 청간플러스를 복용한 후 전반적인 생화학 검사 상 호전을 보였으며(Table 1) 양쪽 손, 발에 자운고 도포 중 기타 이상반응은 나타나지 않았다.

## 고찰

간세포암은 전 세계적으로 예후가 불량하고 암 관련 사망률이 높은 질환 중 하나이다<sup>8</sup>. Sorafenib(넥사바정, Bayer Health Care Pharmaceuticals-Onyx Pharmaceuticals)은 종양 세포의 증식과 신생혈관 생성의 억제와 더불어 종양의 세포자멸사(apoptosis) 증가 효과가 있는 Multikinase inhibitors로, 진행된 간세포암 환자에게 투여했을 때 약 3개월의 중앙 생존기간 연장과 방사선상 종양의 진행을 억제했다는 연구를 바탕으로 2007년 이후 진행된 간세포암의 치료제로서 이용되고 있다<sup>9</sup>. 뿐만 아니라 신장암이나 비소세포폐암 등에서도 새로운 치료 전략으로 각광받고 있다<sup>10,11</sup>. 그러나 Sorafenib 복용 중 높은 빈도로 발생하는 수족증후군에 의한 용량 조절 혹은 투약 중지 등의 실패가 함께 보고되고 있는 실정이다<sup>12</sup>. 수족증후군의 발생 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았으나, 수족증후군을 유발할 수 있는 약물의 용량에 의존적이며 최고 약물 농도와 총 누적 용량이 발생과 관련되어 있다는 점에 미루어 피부 표피 세포에 대한 직접적인 항암제의 독성과 관련될 것으로 추측할 수 있다<sup>13</sup>. 아직까지 수족증후군에 대한 치료제는 개발되지 않았으며, 대증치료로 보습제, 국소/전신 스테로이드, 각종 연고제(calcopotriol, tazarotene 0.1% cream), 니코틴 패치, 비타민 E, 피리독신(비타민 B6) 등이 처방되고 있으나, 이들의 효과에 대해서는 아직 연구가 부족한 실정이다<sup>14-17</sup>. 본 증례는 진행된 간세포암 환자에게 넥사바정을 지속적으로 사용하면서 발생하는 부작용인 수족증후군에 대해 자운고 도포 치료를 시행한 경과에 대해 보

고하였다. 상기 환자의 경우 Child-Pugh Score 7, Class B, MELD Score 9로 말기의 진행된 간세포암에 대하여 수술이 불가능하여 넥사바정을 4T/일 복용하였으며, 이로 인해 발생한 수족증후군과 전반적인 한방 항암치료를 위해 3월 21일 본원에 입원하였다. 치료 과정에서 넥사바정의 용량 지속에도 불구하고 자운고 도포는 환자의 주 호소증상 이었던 양쪽 발의 통증을 경감시켰다. 추가적으로, 수족증후군 병변에 대한 직접적인 천자는 오히려 통증을 악화시키는 결과를 초래함을 확인할 수 있었다. 경구로 복용한 황기부정단, 우황거사단, 건칠정은 대표적으로 본원에서 면역력 증진 및 항암치료 효과를 위해 투여하는 약이며, 청간플러스는 간기능 개선을 위해 투여하였으므로 수족증후군의 치료에는 직접적인 영향을 끼치지 않았을 것으로 사료된다.

자운고의 기본 약물 구성은 紫草, 當歸에 제형화를 위해 호마유가 첨가된 것으로, 이를 바탕으로 몇 가지 약재를 첨가한 가감자운고의 형태로 화상, 욕창, 알레르기성 피부염, 자외선으로 유발된 홍반 등 다양한 피부질환에 대한 효과가 보고된 대표적인 한방 피부 외용제제이다<sup>18-21</sup>. 수족증후군과 관련된 증례는 이전에 보고되지 않았으나 자운고의 효과는 위와 같은 연구들에서 이미 홍반, 염증 등의 피부 병변에 유의미함이 입증되었고 한의학적으로 燥熱한 피부증상에 潤肌하는 효능이 있으며, 구성성분 중 紫草는 涼血活血, 清熱解毒하며 當歸는 補血調經, 活血止痛하는 효능이 있다<sup>18</sup>. 상기 환자의 환부는 발적과 통증을 동반하였고, 삼출물은 없어 한의학적으로 燥熱의 변증에 해당하였고, 수족증후군의 양방 대증 치료 중 하나로 보습제를 사용한다는 점을 감안하였을 때, 윤기, 보습 작용이 있는 자운고를 처방하는 것이 적절하다 판단하였다. 직접적인 천자시술로 통증이 악화되기 전과 그 후의 자운고 도포가 넥사바정의 용량을 유지했음에도 양쪽 발의 통증에 유의미한 경감을 보였기에 의의가 있었다고 사료된다. 그러나 일상생활의 불편을 모두 제거할 만큼의 호전을 보이지 않았고, 증례 1례에 한한다는 점에서 추후 더 많은 증례 및 연구가 필요할 것이라 판단된다.

## 결론

Sorafenib 복용으로 발생한 간세포암 환자의 수족증후군에 대하여 자운고 도포가 정도의 유의미한 효과를 보였으나 향후 더 많은 대상에 대한 임상 연구가 필요하다.

## References

1. Amy SC, Linda TV. Chemotherapy-induced palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome: etiology and emerging therapies. *Support Cancer Therapy*. 2004;1(4): 213–8.
2. 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. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2012;35(5): 717–24.
3. 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-foot syndrome prophylaxis is performed continuously. *Oncology Letters*. 2012;3(6):1191–4.
4. 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. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2014;34(1):10–4.
5. Huang L, Li B, Hu Z. Therapeutic effect of Jiawei Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on prevention and treatment of Xeloda-related hand-foot syndrome. *Journal of Research on Integrative Medicine*. 2014;2(1):26–8.
6. Ying HF, Guo YB, Zheng L, Zhang WY, Cao Q, Shen XH. Clinical Observation of Wuwei Xuanbi Decoction of Early Intervention on Colon Cancer Patients with Hand Foot Syndrome Cause by Capecitabine. *Journal of Liaoning College of Traditional Chinese Medicine*. 2014;16(10):108–10.
7. Han GJ, Jang MW, Seong S, Kim SS. A Case Report of Chemotherapy-Induced Hand-Foot Syndrome Treated with Modified Dohongsamul-tang. *Journal of Internal Korean Medicine*. 2018;39(2):259–67.
8. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clinical Liver Diseases*. 2015;19(2):223–38.
9. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359(4):378–90.
10. Grandinetti CA, Goldspiel BR. Sorafenib and sunitinib: novel targeted therapies for renal cell cancer. *Pharmacotherapy*. 2007;27(8):1125–44.
11. 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.
12. Robert C, Mateus C, Spatz A, Wechsler J, Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *Journal of American Academy of Dermatology*. 2009;60(2):299–305.
13. Baack BR, Burgdorf WH. Chemotherapy-induced acral erythema. *Journal of American Academy of Dermatology*. 1991;24(3):457–61.
14. Lacouture ME, Wu S, Robert C, Atkins MB, Kong HH, Guitart J, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist*. 2008;13:1001–11.

15. Kollmannsberger C, Soulieres D, Wong R, Scalera A, Gaspo R, Bjarnason G. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: Recommendations for management of side effects. *Canadian Urological Association Journal*. 2007;1:41-54.
16. Demirkan S, Gunduz O, Devrim T. Sorafenib-associated hand-foot syndrome treated with topical calcipotriol. *Journal of the American Academy of Dermatology Case Reports*. 2017;3(4):354-7.
17. 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.
18. Lee JC, Kim GJ. Effects of Gamijaungo on the burn mice model and the study of hematologic, pathologic and molecular mechanism. *Journal of Korean Medicine Ophthalmology and Otolaryngology and Dermatology*. 2015;28(1):53-67.
19. Heo JW, Eom TM, Oh JM, Choi KE, Kim HT, Seol IC, et al. Three Cases of Pressure Ulcer Treated with Hwangryunhaedok-tang Pharmacopuncture and Jaungo. *Journal of Internal Korean Medicine*. 2015;36(3):419-26.
20. Yeo EJ, Han JK, Kim YH. Effects of Atopy Cream-combined with Jawoongo Ointment on the Development of Atopic Dermatitis-like Skin Lesions in NC/Nga Mouse. *The Journal of Korean Oriental Pediatrics*. 2009;23(1):37-72.
21. Kim TY, Kim YM. Effects of Gagam-Jawoonaek about Erythema by UV Exposure. *Korean Journal of Oriental Physiology & Pathology*. 2014;28(1):94-101.