

## 유방암 환자의 Tamoxifen 복용 후유증에 대한 한방치료 2례

양정민<sup>1,3</sup>, 양재우<sup>2</sup>, 오지훈<sup>2</sup>, 황우석<sup>3</sup>

<sup>1</sup>장덕한방병원, <sup>2</sup>모커리한방병원 침구과  
<sup>3</sup>경희대학교 대학원 임상한의학과 폐계내과학교실

### Traditional Korean Medicine Treatment for Sequelae After Tamoxifen in Breast Cancer Patients: Two Case Reports

Jung-min Yang<sup>1,3</sup>, Jae-woo Yang<sup>2</sup>, Ji-hoon Oh<sup>2</sup>, Woo-seok Hwang<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Jangdeuk Korean Medicine Hospital

<sup>2</sup>Dept. of Acupuncture and Moxibustion, Mokhuri Neck and Back Hospital

<sup>3</sup>Division of Allergy, Immune & Respiratory System, Dept. of Internal Medicine, Graduate School, Kyung Hee University

#### ABSTRACT

**Objective:** The purpose of this study is to report two cases of breast cancer patients whose side effects after Tamoxifen were treated with traditional Korean medicine.

**Methods:** Two breast cancer patients underwent Tamoxifen after breast-conserving surgery, and both were treated with traditional Korean medicine. Subjective discomfort symptoms were evaluated using the Numerical Rating Scale. Adverse events were assessed using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0.

**Results:** After treatment with traditional Korean medicine, the discomfort symptoms that occurred after Tamoxifen, such as osteoarthritis, hot flushes, and cold sweat, all gradually improved. In addition, no hematologic, hepatic, or renal side effects were observed from the traditional Korean medicine treatment.

**Conclusion:** This case study suggests that traditional Korean medicine may contribute to the improvement of side effects caused by Tamoxifen and enhance the quality of life of patients.

**Key words:** breast cancer, Tamoxifen, traditional Korean medicine

## 1. 서론

유방암은 전세계 여성암 발생 빈도 1위를 차지하고 있으며 20년째 발생률이 증가하고 있고, 2020년 국내 여성암 발생의 1위를 차지하고 있다<sup>1</sup>.

유방암은 면역화학검사에 따른 여성 호르몬 수

용체(Hormone receptor, HR)와 사람 상피세포 성장인자 수용체2(Human epidermal growth factor receptor-2, HER2)의 존재 여부에 따라 크게 3가지 유형으로 분류되어 HR와 HER2 유무에 따라 항호르몬요법, 항암화학요법, 표적치료제 등을 사용하게 되며, 또한 전이 부위나 증상에 따라서는 수술이나 방사선치료와 같은 국소치료가 활용이 되고 있다<sup>2</sup>.

호르몬 양성 유방암에서 항호르몬요법에 필연적으로 동반되는 갱년기 유사 부작용과 관련하여 현

· 투고일: 2023.02.08, 심사일: 2023.04.07, 게재확정일: 2023.04.07  
· 교신저자: 양정민 서울시 서초구 서초중앙로 42 (지하 2층)  
장덕한방병원 통합의학센터  
TEL: 1800-1135 FAX: 02-593-2052  
E-mail: marcuswright@naver.com

대의학과 한의학의 병합 치료가 표준 치료의 부작용을 완화하고 항종양 효과를 더욱 증대할 수 있음이 제시되었는데<sup>3</sup> 본 증례는 이러한 Tamoxifen 과 한방 치료를 병행한 결과를 후향적으로 분석한 것으로, Tamoxifen 복용 이후 유발된 관절염, 상열감 및 식은땀 등의 증상을 완화하여 삶의 질이 개선되는 효과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 증례

본 증례의 연구를 위해 환자동의서 및 보건복지부 지정 공용기관생명윤리 위원회(Institutional Review Board, IRB)의 신속심의 승인(P01-202302-01-021)을 획득하였다.

### <증례 1>

1. 환 자 : 여, 만 50세, 160 cm, 58 kg
2. 치료 기간 : 2021년 1월-2022년 2월
3. 진단 시 조직검사 및 병기
  - 1) 최초진단 : 2015년 10월
  - 2) 검사결과 및 면역화학검사 : Lt.Breast Cancer, Invasive ductal Carcinoma, Estrogen Receptor(ER) (+), Progesterone Receptor(PR) (+), HER2 (-), Kiel-67(Ki-67) : 7.6%
4. 과거력 및 가족력
  - 1) 과거력 : 자궁선근증(Adenomyosis)으로 2013년부터 미레나 복용.
  - 2) 가족력 : 없음.
5. 현병력  
상기환자는 2015년 9월부터 좌측 가슴의 통증이 없는 멍을 자각적으로 느끼게 되어 2015년 11월 유방촬영술(Mammography), 유방초음파(Breast Ultrasound) 및 조직검사, 유방 자기공명영상(Breast Magnetic Resonance Imaging, Breast MRI) 결과, 유방의 침윤성 유관암(Invasive ductal Carinoma, IDC)이 확인되었고, 감시림프절 생검(Sentinel Lymph node Dissection, SLND)상 림프절의 전

이는 발견되지 않아 T1N0M0로 진단되었다. 이후 유방보존술(Breast Conserving Surgery, BCS) 및 보조 방사선 요법(Adjuvant Radiotherapy, Adj.RTx)을 시행하였으며, 면역화학검사상 ER (+), PR (+), HER-2 (-), Ki-67 7.6%의 호르몬 양성이 확인되어 2016년 1월부터 2021년 1월까지 5년간 Tamoxifen 10 mg BID 복용하였다. Tamoxifen 복용을 하면서 한방치료를 목적으로 본원에 2021년 1월 5일에 입원하였다.

### 6. 주소증

- 1) 양측 수지 통증 : 2016년 1월부터 Tamoxifen을 복용하면서 지속적인 Numeric Rating Scale (이하 NRS) 8점의 양측 10개 수지 통증, 조조 강직 및 부종을 호소하였으며, 이후 탄발음 및 촉진 시 압통이 동반되어 정형외과 진료 시 방아쇠 수지(Trigger finger)로 진단을 받았다. 이에 소염진통제 복용에도 통증이 지속되어 방아쇠 수지 수술 권유를 받았으나 환자가 거부하였으며, 2021년 1월 내원 당시 NRS 7점의 양측 수지 불편감을 호소하였다.
- 2) 우측 턱관절 통증 : 2020년 10월 14일 NRS 7점의 돌발적인 우측 턱관절 통증으로 치과의원 진료를 6군데에서 보았으나, 원인을 찾지 못하여 서울대학교 치과병원에서 진료를 보았으며, 영상검사상 중철치 옆 잇몸의 유치 및 낭종을 발견하였다. 통증의 원인으로는 턱관절의 퇴행성 변화가 의심되며 통증과 잇몸 낭종의 연관성은 적으나 낭종을 제거하지 않을 시 비강을 침범하여 콧대가 내려앉을 수 있다는 의료진의 소견에 따라 2020년 11월 2일 낭종 제거 수술을 하였다. 수술 이후에도 간헐적 턱관절 통증이 지속되어 2021년 1월 내원 당시 NRS 6점의 불편감을 호소하였다.
- 3) 양측 무릎 통증 : 2016년 1월부터 Tamoxifen을 복용하면서 양측의 무릎 관절통이 점차 증가하였다. 이에 소염진통제 및 스테로이드를 지속적으로 복용하였으나, 등산을 좋아하는 환자

의 성향으로 증상이 악화되어 2019년 5월경에는 NRS 8점의 양측 무릎 통증, 국소 열감 등을 호소하였고, 장기간의 소염진통제 및 스테로이드 복용으로 인해 양측 하지의 부종 및 신장기능 저하를 동반하였다. 이후 등산을 중단하는 등의 생활 습관 변화를 통해 진통제 복용량을 줄였으나, 2021년 1월 내원 당시 NRS 7점의 불편감을 호소하였다. 2020년 10월 타병원 검사상 양측 대퇴부 연골 손상이 심하여 International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society Grade(ICRS)상 우측 4등급, 좌측 3등급으로 판정되었다.

- 4) 상열감 및 식은 땀 : 2016년 1월부터 Tamoxifen을 복용하면서 상열감 및 식은땀 증상이 심화되어 2021년 1월 내원 당시 NRS 7점의 상열감 및 하루 4회 식은땀 호소하였다.

7. 형색성정과 신체증상에 따른 진단

1) 형색성정

- (1) 體形(appearance) : 160 cm, 58 kg, BMI 22.6. 살집이 단단하지 않고 약간 물렁한 느낌
- (2) 顏色(color) : 면색 황백의 옅은 편
- (3) 性向(personality) : 행동이나 성격 및 기세의 강약이 완만하고 온순
- (4) 感情(emotion) : 안정적(주변 사람들보다 걱정을 잘 안한다고 하심)

2) 신체증상

- (1) 寒熱·汗出 : 추위를 심하게 타는 편(NRS 8)으로 추위에 따라 관절통이 심해지는 경향. 평소 땀은 잘 흘리지 않으며, 사우나에서 땀을 빼고 나면 기운이 빠지는 편
- (2) 消化 : 2~3끼/1일, 식욕 및 소화 양호
- (3) 大便 : 1회/1일, 대변 양호
- (4) 小便 : 5~6회/1일, 소변 양호
- (5) 睡眠 : 평소 스마트폰을 자주 봐서 잠을 늦게 자는 편이지만, 환자 주관상 특별히 불면으로 느껴지지는 않는다고 하심. 커피 마실 경우, 약간의 불면증 호소

- (6) 기 타 : 기상 후, 양측 수지 및 양측 슬관절 이하 잘 붓는 경향. 구갈 경향으로 하루 1.5 L 정도의 물 마신다고 함.

<증례 2>

- 1. 환 자 : 여, 만 44세, 168 cm, 64 kg
- 2. 치료 기간 : 2022년 2월-2022년 5월
- 3. 진단 시 조직검사 및 병기
  - 1) 최초진단 : 2018년 10월
  - 2) 검사결과 및 면역화학검사 : Ductal Carcinoma in situ, left, ER:8, PR:7, Her2 (-)
- 4. 과거력 및 가족력
  - 1) 과거력 : 2018년 11월 복부 초음파상 미세한 지방간(Fatty liver), 간낭종(hepatic cyst) 0.4 cm
  - 2) 가족력 : 없음.
- 5. 현병력
 

상기환자는 2018년 10월 유방 정기검진에서 시행한 유방촬영술(Mammography), 유방초음파(Breast Ultrasound)상 좌측 유방내 결절이 확인되어 조직검사, 유방 MRI 결과, 관상피내암(Ductal Carcinoma in Situ, DCIS)로 확인되었고, SLND상 림프절의 전이는 발견되지 않았다. 이후 BCS 및 Adj.RTx를 시행하였으며, 면역화학검사상 ER:8, PR:7, Her2 (-)의 호르몬 양성이 확인되어 2018년 12월부터 Tamoxifen 10mg BID를 복용하면서 한방치료를 목적으로 본원에 2022년 2월 15일에 입원하였다.
- 6. 주소증
  - 1) 양측 무릎 통증 : 2018년 12월부터 Tamoxifen을 복용하면서 양측 무릎 통증이 발생하여 필요시마다 소염진통제를 복용해왔으나, 상기 불편감이 지속적으로 증가하여 2022년 2월 15일 입원 당시 NRS 7의 양측 무릎 통증, 환부의 국소 발적 및 열감, 부종을 동반하였다. 이후, 2022년 4월 1일에는 코로나 확진이 되었고, 코로나 후유증으로 평소 주소증으로 앓고 있던 관절통이 극심해져서 NRS 8점의 불편감을 호

소하였다.

- 2) 인후부 통증 : 2022년 4월 1일 코로나 확진 이후, 양측 무릎 통증의 악화와 함께 NRS 7점의 인후부 통증을 호소하였다.
- 3) 상열감 및 식은땀 : 2018년 12월부터 Tamoxifen을 복용하면서 상열감 및 식은땀 증상이 심화되어 2022년 2월 내원 당시 NRS 6점의 상열감 및 하루 3회의 식은땀 호소하였다. 이후, 2022년 4월 1일 코로나 확진이 되면서 상열감 및 식은땀 증상이 악화되어 NRS 7점의 불편감을 하루 5회 정도 호소하였다.

#### 7. 형색성정과 신체증상에 따른 진단

##### 1) 형색성정

- (1) 體形(appearance) : 168 cm, 64 kg, BMI 22.6. 살집이 단단하고 약간의 근육형
- (2) 顔色(color) : 면색 적갈색의 짙은 편
- (3) 性向(personality) : 행동이나 성격 및 기세의 강약은 외향적이고 적극적
- (4) 感情(emotion) : 평소 안정적이나 사소한 부분에 걱정을 잘하는 편

##### 2) 신체증상

- (1) 寒熱·汗出 : 더위를 심하게 타는 편(NRS 7)으로 더위에 따라 심화되는 관절통증. 평소 땀을 잘 흘리며, 사우나에서 땀을 빼고 나면 개운한 편. 평소 차가운 물 선호
- (2) 消化 : 2~3끼/1일, 식욕 및 소화력 좋은 편
- (3) 大便 : 1회/1~2일, 대변 양호
- (4) 小便 : 6~7회/1일
- (5) 睡眠 : 일 7시간 전후, 평소 잘 자는 편이나 걱정이 있을 때는 불면 경향
- (6) 기 타 : 기상 후, 양측 경골 이하 잘 붓는 경향. 구갈 경향으로 하루 1.5 L 정도의 물 마신다고 함.

### III. 치료 평가

#### 1. Numeric Rating Scale(NRS)

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

#### 2. 혈액검사(Blood Test)

치료 기간 동안 시행된 한방치료의 안전성을 검사하기 위하여 본원 임상병리검사실에서 간 기능 검사 및 신장 기능 검사를 시행하였고, 유방암 관련 종양표지자인 Carbohydrate Antigen 15-3(CA15-3)을 측정하여 치료 기간 동안의 변화를 관찰하였다. 또한 WBC(White Blood Cell), CRP(C-Reactive Protein) 수치 등 염증반응과 관련된 항목의 변화를 관찰하였다.

### IV. 처치 및 경과

#### 1. 증례 1

##### 1) 치료 방법

##### (1) 한약치료

① 제지작약지모탕가감방(桂枝芍藥知母湯加減方, *Gyejjakyakjimo-tang-gagambang*)

Tamoxifen 복용 이후 유발 및 악화된 관절통 및 부종, 상열감 등의 증상을 개선시킬 목적으로 1일 2침 3분복(매 식후 1시간) 120 cc씩 복용하였다 (Table 1). 본 한약은 원내탕전에서 조제하였다.

Table 1. Prescription of *Gyejjakyakjimo-tang-gagambang*

Herb	Scientific name	Amount (g)
桂 枝	Cinnamomi Ramulus	8
川赤芍藥	Paeonia vertichii Lynch	8
茅蒼朮	Atractylodes lancea de Candolle Rhizoma	10
防 風	Saposhnikovia Root Saposhnikoviae Radix	8
知 母	Anemarrhena asphodeloides Bunge	8
白茯苓	Poria Sclerotium	6
黃 耆	Astragali Radix	6
防 己	Sinomenium acutum Rehder et Wilson	6
炮附子	Aconitum carmichaeli Debeaux	2 (~6)
生 薑	ZINGIBERIS RHIZOMA RECENS	10
甘 草	Licorice Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	4
Total amount (1 pack)		76

## (2) 약침 치료

소염약침(蒲公英, 金銀花, 生地黃, 連翹, 黃連, 黃芩, 黃柏, 梔子)로 구성, 기린원외탕전실)을 1일 1회 陽陵泉(GB34), 膝陽關(GB33), 梁丘(ST34), 血海(SP10), 足三里(ST36), 委中(BL40), 合谷(LI4), 八邪穴, 耳門(TE21), 聽宮(SI19), 頰車(ST6)의 穴位에 각 0.1 cc씩 자입하였다.

## (3) 침 치료

무릎, 수지, 턱관절 통증 및 부종 완화를 목적으로 1일 1회 양측 內膝眼(EX-LE4), 外膝眼(犢鼻/ST35), 陽陵泉(GB34), 膝陽關(GB33), 梁丘(ST34), 血海(SP10), 足三里(ST36), 鶴頂(EX-LE2), 委中(BL40), 合谷(LI4), 外關(TE5), 內關(PC6), 中渚(TE3), 八邪穴 및 우측 耳門(TE21), 聽宮(SI19), 聽會(GB2), 翳風(TE17), 頰車(ST6), 天容(SI17)의 穴位에 20~25분간 유침하였으며, 0.25×30 mm (동방침)의 호침을 사용하였다.

## 2) 치료 경과

## (1) 증상의 변화

① 장기간의 소염진통제 및 스테로이드 복용으로 인한 부종 및 신기능저하가 있었다는 환자의 진술을 참고하여 한약 복용 후, 통증 경감 양상에 따라 소염진통제 용량을 결정하기로 하였는데 한약 복용 직후 1시간 안에 소염진통제를 복용해도 되지 않을 만큼 통증이 경감된다고 하여 복용 기간 중, 소염진통제는 중단하기로 하였다. 치료 효과를 안전하게 높이기 위해 2주 차부터 2주일 단위로 炮附子 용량을 2 g씩 증량하였고, 치료 1개월 이후에는 양측 수지의 통증, 열감 및 부종이 NRS 4점으로 완화되었다. 이후 炮附子를 6 g까지 증량 이후 유지하였으며, 치료 3개월 이후에는 양측 수지의 통증, 열감 및 부종이 NRS 2점으로 완화되었고 치료 5개월 이후에는 환자의 주관적 불편감이 완전히 소실되었다(Fig. 1).

② 양측 수지 불편감과 다르게 복용 1시간 안에 진통 효과가 즉각적으로 나타나지는 않았으나, 소염진통제를 중단하고도 한약 복용을 하면서 돌발 통증이 발생하지 않았다. 炮附子 증량을 하면서, 치료 1개월 이후에는 우측 턱관절 통증이 NRS 4점으로 감소하였고, 치료 3개월 이후에는 NRS 1점으로 완화되었으며, 치료 5개월 이후에는 환자의 주관적 불편감이 완전히 소실되었다(Fig. 1).

③ 양측 수지 불편감과 마찬가지로 복용 1시간 안에 통증 경감이 되어 소염진통제는 중단한 상태로 치료를 진행하였다. 炮附子 증량을 하면서, 치료 1개월 이후에는 양측 슬관절 내측의 통증이 NRS 5점으로 감소하였고, 치료 3개월 이후에는 NRS 4점으로, 치료 5개월 이후에는 NRS 3점으로 감소하고 열감 및 부종은 거의 소실되었다. 이후, 무릎 통증의 재발 및 악화 방지를 위한 유지요법으로 炮附子를 2 g으로 감량한 뒤, 일 1~2회 정도 꾸준히 복용을 하면서 불편감을 유지하였으나, 우측 대퇴부 연골 손상(ICRS 4)에 대한 외부 병원에서의 수술 권유로 환자가 2021년 11월에 연골 손상 부위 미세

골절술 및 카티스템 이식을 시행하였다. 수술 이후, 무릎 관절의 통증 및 부종이 증가하여 NRS 6점 정도가 되었고, 炮附子를 처방 4 g까지 증량하여 수술 후 3개월 차인 2022년 2월에는 무릎 관절의 통증 및 부종이 NRS 2점까지 완화되었다(Fig. 1).

④ 통증 조절을 위한 炮附子 증량에도 상열감이 악화되지 않았으며, 치료 1개월 이후에는 NRS 5점의 상열감 및 하루 4회 식은땀을, 치료 3개월 이후에는 NRS 3점의 상열감 및 하루 3회의 식은땀을 호소하였다. 이후 치료 5개월 차에는 NRS 2점의 상열감을 하루 2회 호소하였으며, 이후 증상의 큰 악화 혹은 호전 없이 불편감이 유지되었다(Fig. 1).

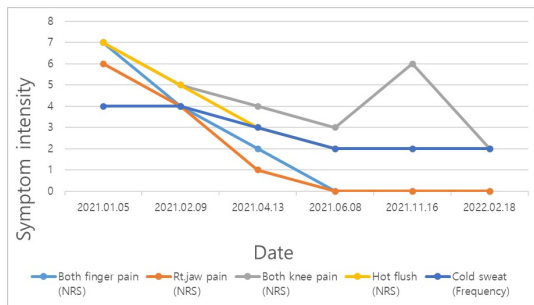


Fig. 1. Case 1 Tamoxifen induced side effects: symptom intensity and frequency were measured.

(2) 독성의 부작용

치료 기간 중 Aspartate transaminase(AST), Alanine transaminase(ALT) 등의 간수치는 정상 범위를 유지하여 우려할만한 간 독성은 발생하지 않았으며 Blood Urea Nitrogen(BUN), Creatinine 등의 신장 기능 수치도 정상 범위로 유지되어 신 독성은 발생하지 않았다. 또한 WBC, CRP도 입원 기간 동안 정상 범위로 유지되어 염증반응을 보이지 않았다(Table 2).

(3) 종양표지자 유지

유방암의 종양의 활성도를 나타내는 종양표지자는 CA15-3으로 정상 범위는 0~30 U/mL이다. 본 증례의 환자에서 한약 복용을 하는 기간 동안, CA15-3

이 Tamoxifen 복용 이후의 기저치(CA15-3 10~12) 범위 내에서 유지되었다(Table 2).

Table 2. Laboratory Findings

	참고치	2021.01.05	2021.03.29	2021.11.16	2022.02.18
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	4.00~10.00	3.74	4.73	4.81	4.49
RBC ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )	3.60~5.00	4.04	4.04	4	4.01
Hb (g/dl)	12.0~16.0	13	13.3	13.2	12.7
Plt ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	150~450	196	246	233	236
Total Protein (g/dL)	6.6~8.7	7	7	6.8	6.8
Albumin (g/dL)	3.97~4.94	4.6	4.7	4.7	4.5
Total bilirubin (mg/dL)	~1.2	0.66	0.51	1.14	0.85
AST (IU/L)	~32	28	18	29	24
ALT (IU/L)	~33	14	7	16	9
ALP (IU/l)	35~104	92	82	84	81
BUN (mg/dL)	6.0~23.0	17.5	15.2	12.4	20.8
Creatinine (mg/dL)	0.5~0.9	0.79	0.64	0.68	0.68
CA15-3 (U/mL)	~26.4	11	12	10	10

\*WBC : white blood cell, †RBC : red blood cell, ‡Hb : hemoglobin, §PLT : platelet, ||AST : aspartate aminotransferase, ¶ALT : alanine aminotransferase, \*\*ALP : alkaline phosphatase, ††BUN : blood urea nitrogen, ††CRP : C-reactive protein, §§CA15-3 : Carbohydrate Antigen 15-3

2. 증례 2

1) 치료 방법

(1) 한약치료

① 월비가출탕가감방(越婢加朮湯加減方, *Wolbigachul-tang-gagambang*)

Tamoxifen 복용 이후 유발 및 악화된 관절통, 상열감 및 코로나 확진 이후 유발된 인후통 등의 증상을 개선시킬 목적으로 1일 2첩 3분복(매 식후 1시간) 120 cc씩 복용하였다(Table 3). 본 한약은 원내당전에서 조제하였다.

(2) 약침 치료

소염약침(蒲公英, 金銀花, 生地黃, 連翹, 黃連, 黃芩, 黃柏, 梔子로 구성, 기린원외탕전실)을 1일 1회

陽陵泉(GB34), 膝陽關(GB33), 梁丘(ST34), 血海(SP10), 足三里(ST36), 委中(BL40)의 穴位에 각 0.1 cc씩 자입하였다.

Table 3. Prescription of *Wolbigachul-tang-gagambang*

Herb	Scientific name	Amount (g)
石膏	Gypsum Fibrosum	16
半夏	Pinellia Tuber Pinelliae Tuber	12
大棗	Zizyphus jujuba Miller var. inermis Rehde	10
茅蒼朮	Atractylodes lancea de Candolle Rhizoma	8
生薑	ZINGIBERIS RHIZOMA RECENS raw ginger	6
麻黃	Ephedra Herb	6 (~10)
茯苓	Poria Sclerotium	5
甘草	Licorice Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	4
Total amount (1 pack)		67

(3) 침 치료

무릎 통증 완화를 목적으로 1일 1회 양측 內膝眼(EX-LE4), 外膝眼(犢鼻/ST35), 陽陵泉(GB34), 膝陽關(GB33), 梁丘(ST34), 血海(SP10), 足三里(ST36), 鶴頂(EX-LE2), 委中(BL40), 合谷(LI4), 外關(TE5), 內關(PC6) 등의 穴位에 20~25분간 유치하였으며, 0.25×30 mm(동방침)의 호침을 사용하였다.

2) 치료 경과

(1) 증상의 변화

① 초기 반응 평가를 확인하기 위해 일주일 치탕전을 하였는데, 상기약을 복용하면서 아침 기상 직후 유발되는 경골하 부종 및 무릎 관절의 통증이 점차 감소하여 복용 일주일째에 소염진통제 복용을 중단하였으나, 평소보다 불면 경향이 생겼다고 호소하였다. 이에 麻黃 용량을 처방 10g → 6g으로 감량 및 茯苓을 처방 5g 추가하였으며, 치료 1개월 이후에는 양측 무릎 통증, 국소 열감 및 통

증이 NRS 3점으로 감소하였다. 이후 퇴원을 하였는데, 2022년 4월 1일 코로나 확진이 되면서 발열, 심한 인후통과 함께 양측 무릎의 통증 및 열감, 부종이 악화되어 NRS 8점의 불편감을 호소하였다. 이에 半夏를 처방 12g 추가하여 처방하였는데, 복용 3일 차부터 양측 무릎 통증이 NRS 6점으로 호전되기 시작하여 4월 8일 전화 통화 시 NRS 3점 정도까지 감소하였다. 치료 3개월 뒤인 5월 9일에는 양측 관절 통증, 열감 및 부종이 NRS 1점으로 거의 소실되어, 스트레스, 과로 등으로 통증이 악화될만한 상황에만 prn으로 복용한다고 하였다(Fig. 2).

② 자택 격리 기간 동안, 半夏를 처방 12g 추가한 월비가출탕가감방(越婢加朮湯加減方)을 1일 3회 꾸준히 복용하였는데, 복용 3일 차에 인후통은 NRS 4점, 누런 콧물의 양이 감소하였으며, 복용 7일 차에는 인후통 및 누런 콧물, 발열 증상이 완전히 소실되었다(Fig. 2).

③ 복용 3일 차에 상열감은 NRS 5점 및 하루 4회 정도의 식은땀으로 감소하였으며, 복용 7일 차에는 NRS 4점의 상열감 및 하루 3회의 식은땀을 호소하였다. 치료 3개월 뒤인, 5월 9일에는 NRS 2점의 상열감 및 하루 1회의 식은땀을 호소하였으며, 이후 증상의 큰 악화 혹은 호전 없어 스트레스, 과로 등으로 증상이 악화될만한 상황에만 prn으로 복용한다고 하였다(Fig. 2).

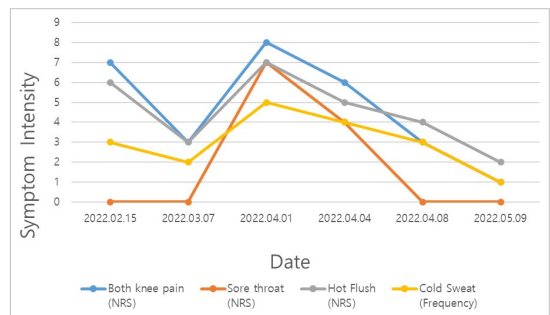


Fig. 2. Case 2 Tamoxifen induced side effects: symptom intensity and frequency were measured.

(2) 독성의 부작용

치료 기간 중 AST, ALT 등의 간수치는 정상 범위를 유지하여 우려할만한 간 독성은 발생하지 않았으며 BUN, Creatinine 등의 신장 기능 수치도 정상범위로 유지되어 신 독성은 발생하지 않았다. 또한 WBC, CRP도 입원 기간 동안 정상 범위로 유지되어 염증반응을 보이지 않았다(Table 4).

(3) 종양표지자 유지

유방암의 종양의 활성도를 나타내는 종양표지자는 CA15-3으로 정상 범위는 0~30 U/mL이다. 본 증례의 환자에서 한약 복용을 하는 기간 동안, CA15-3이 Tamoxifen 복용 이후의 기저치(CA15-3 4~5) 범위 내에서 유지되었다(Table 4).

Table 4. Laboratory Findings

	참고치	2022. 02.15	2022. 03.07	2022. 05.09
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	4.00~10.00	5	4.23	3.71
RBC ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )	3.60~5.00	4.11	3.9	3.89
Hemoglobin (g/dl)	12.0~16.0	13.1	12.5	12.2
Platelet ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	150~450	279	270	276
Total Protein (g/dL)	6.6~8.7	7.7	7.3	6.8
Albumin (g/dL)	3.97~4.94	4.8	4.6	4.4
Total bilirubin (mg/dL)	~1.2	0.2	0.46	0.39
AST (IU/L)	~32	12	17	11
ALT (IU/L)	~33	10	11	11
ALP (IU/l)	35~104	45	36	32
BUN (mg/dL)	6.0~23.0	13.5	9.4	6.8
Creatinine (mg/dL)	0.5~0.9	0.66	0.6	0.56
CA15-3 (U/mL)	~26.4	5	5	4

\*WBC : white blood cell, †RBC : red blood cell, ‡Hb : hemoglobin, §PLT : platelet, ‖AST : aspartate aminotransferase, ¶ALT : alanine aminotransferase, \*\*ALP : alkaline phosphatase, ††BUN : blood urea nitrogen, ‡‡CRP : C-reactive protein, §§CA15-3: Carbohydrate Antigen 15-3

V. 고 찰

2020년 국가암정보센터 자료에 따르면 국내에서

247,952건의 암이 발생하였고, 이 중 유방암은 남녀를 합쳐 24,923명으로 전체의 10.1%로 5위를 차지하였고, 여성암 중에서는 21.1%로 1위를 차지하고 있다<sup>1</sup>.

유방암은 유관과 소엽의 세포에서 기원하는 암으로 정의되며, 유관과 소엽 등의 실질조직에서 생기는 암과 간질조직에서 생기는 암으로 나누어진다. 또 침윤 정도에 따라 유관과 소엽에서 발생하는 유방암은 침윤성 유방암과 비침윤성 유방암으로 나뉜다<sup>3</sup>. 유방암은 또한 면역화학검사에 따른 3가지 유형으로 분류되는데, 호르몬 수용체 양성/HER2 음성인 Luminal형이 70%, 호르몬 수용체 음성/HER2 양성인 HER2형이 15~20%, 두 가지 수용체가 모두 없는 삼중음성유방암(triple-negative breast cancer, TNBC)이 15%를 차지한다<sup>2</sup>.

유방암의 치료에 있어 HR 양성일 경우, 항호르몬 요법을 활용하게 되는데 여성 호르몬 수용체를 조절하거나 혈중 여성호르몬 수치를 감소시키는 치료로써 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator, SERM), 아로마타아제 억제제(aromatase inhibitor, AI), 황체형성호르몬 자극 호르몬 유도제(luteinising hormone-releasing hormone agonists) 등이 있다<sup>4</sup>. 1세대 SERM인 Tamoxifen의 부작용은 여성 호르몬의 억제에 따른 갱년기 유사 증상인 열감(Hot flashes) 64%, 질 건조증(Vaginal Dryness) 35%, 수면 문제 36%, 체중 증가 6%, 우울, 짜증 또는 기분 변화 6% 등으로<sup>5</sup> 근골격계 통증과 관련해서는 AI가 Tamoxifen에 비해 더 흔하게 나타나지만, AI와 Tamoxifen의 단독 또는 병용 연구에서 Tamoxifen도 환자의 약 30%에서 근골격계 통증을 유발하는 것으로 나타났다<sup>6</sup>.

이러한 유방암의 항호르몬 요법에 필연적으로 동반되는 부작용과 관련하여 현대의학과 한의학의 병합 치료가 표준 치료의 부작용을 완화하고 항종양 효과를 더욱 증대할 수 있음이 제시되면서<sup>3</sup> 국내 실정에 맞게 활용할 수 있는 '유방암의 보완치료 한의표준임상지침'이 2021년 한국한의학회에서



을 통해 발간되었다<sup>7</sup>.

본 증례는 이러한 항호르몬 요법의 부작용 완화에 한의학 치료를 적용할 수 있다는 최신 치료 동향에 맞춰 Tamoxifen과 한의학 치료를 병행하였는데, 처방 선정에 있어 개인적으로 형색성정과 신체 증상을 중시하여 판단하는 노의준의 《상한금궤방 사용설명서》에 관심이 있어 이 선방기준을 참고하였다. 형색성정은 體形, 顔色, 性向, 感情의 4가지로 구성되며, 신체 증상에는 寒熱, 食事 및 排便, 睡眠, 胸部 증상 등이 포함된다. 체형은 肥瘦(BMI), 骨格, 體形의 陰陽(상하, 어깨골반, 흉복부 비율), 얼굴형 등으로 판단한다. 顔色은 黑褐赤, 黃白色으로 구분되며 實熱證과 虛寒證를 판단하는 요소이다. 性向은 緩急, 剛柔, 內外, 動靜, 聲音 등을 판단하여 陰的, 陽的, 交雜으로 구분된다. 感情은 환자의 주된 감정에 대응하는 단서 약물들이 포함된 처방을 선정해야 한다. 둘째, 신체 증상은 TIOM의 4가지로 구성되는데, 각각 Temperature, Intake, Output, Mental의 약어이다. 이 중 Temperature는 寒熱의 구분, Intake, Output은 食慾, 消化, 飲水, 大小便, 汗出을, Mental은 睡眠, 心悸, 胸悶 등의 흉부증상으로 판단한다. 상기의 기준을 통해 상한금궤방의 각 처방의 처방기준(방증), 및 약물의 신증 등을 고려하여 처방을 선정한다<sup>8</sup>.

증례 1에서 사용한 계지작약지모탕(桂枝芍藥知母湯)은 桂枝, 知母, 防風, 赤芍藥, 麻黃, 蒼朮, 甘草, 炮附子로 구성된 처방으로, 《金匱要略》에서는 中風歷癰病門, 諸肢節疼痛, 身體羸, 脚腫如脫, 短氣, 溫溫欲吐, 桂枝芍藥知母湯主之 등의 조문에서 언급되고 있다. 현대적 연구에 있어서 계지작약지모탕(桂枝芍藥知母湯)은 항산화, 항염증 및 진통 효과가 있고, 염증 사이토카인(cytokine) 및 골관절염 진행 인자를 효과적으로 억제하며, 연골과괴를 감소시켜 퇴행성 관절염의 치료 및 예방에 활용될 수 있으며<sup>9</sup>, 류마티스 관절염(Rheumatoid arthritis, RA)에 있어서도 대표적인 사이토카인(cytokine)으로 알려진 Interleukin-1β(IL-1β), IL-6, IL-17 및

Tumor Necrosis Factor-α(TNF-α)의 발현 및 CRP를 유의성 있게 감소하였음이 밝혀졌다<sup>10</sup>. 계지작약지모탕(桂枝芍藥知母湯)의形色性情은 體形 비만한 편, 체력 중등도 이상, 面色은 옅은편~짙은편으로 혹 붉은기가 보일 수 있다. 性向은 음적~교잡~양적에 걸쳐 있을 수 있다. 感情은 麻黃을 쓸 수 있을 정도로 안정적이며, 體形은 上實下虛型이 많다. 신체증상 중 빈증은 麻黃을 쓸 수 있는 조건, 높은 정도의 惡寒, 厥冷 혹 不仁 드물게 沈重, 寒冷 자극에 유발 악화되고 溫熱자극에 소실 완화되는 신체통, 환부 극소의 급성염증으로 인한 發赤, 熱感, 높은 정도의 浮腫으로 계지작약지모탕(桂枝芍藥知母湯)은 근골동통질환의 주병인 寒(附子, 桂枝), 熱(知母), 水(朮, 麻黃), 攣(芍藥)을 모두 치할 수 있는 처방이다<sup>11</sup>.

증례 2에서 사용한 월비가출탕(越婢加朮湯)은 石膏, 麻黃, 蒼朮, 大棗, 生薑, 甘草로 구성된 처방으로, 《金匱要略》에서는 水氣病門, 裏水者, 一身面目黃腫, 其脈沈, 小便不利, 故令病水. 假令小便自利, 此亡津液, 故令渴, 越婢加朮湯主之 등의 조문에서 언급되고 있다. 현대적 연구에 있어서 월비가출탕(越婢加朮湯)은 비만의 주원인이 되는 濕痰과 水氣로 된 浮腫을 치료하는 효과로 체중 및 체지방량, 복부지방률 등에서 유의한 감소 결과를 보이고 있으며<sup>12</sup>, 무릎 골관절염(knee osteoarthritis)에 있어 보행 시 통증과 관절 삼출액을 개선시키고, 활액 분석에서 다형핵 백혈구 수와 카탈라아제 활성을 감소시킴이 밝혀졌다<sup>13</sup>. 월비가출탕(越婢加朮湯)의形色性情은 體形 비만 건실, 체력강, 面色 짙은 편~붉은기, 惡熱, 多汗出, 好冷物, 食慾旺盛 등의 實熱證子이며, 性向의 陰陽은 범위가 넓은 편이고 感情은 麻黃을 쓸 수 있을 정도로 안정적이고 신경이 무뎈하다. 신체 증상은 麻黃의 신증이 없어 麻黃을 쓸 수 있는 조건을 갖춘 자에서, 面色이 짙은 편이고, 붉은기가 올라오거나, 惡熱, 多汗出, 好冷水, 급성염증으로 인한 發赤, 熱感을 보이는 石膏의 煩赤之像이 나타나게 된다. 임상에서 월비탕

(越婢湯)은 근골동통질환 중 水(麻黃), 熱(石膏), 欒(大棗)을 치료할 수 있는 처방으로, 월비탕(越婢湯)증에서 朮證으로 (전신 또는 환부 국소에) 부종이 보이는 경우, 월비탕(越婢湯)증의 근골동통질환으로 浮腫이 보일 때 쓰는 경우가 많다. 혹 小便不利, 어지럼증이 보이는 경우 쓸 수 있다<sup>11</sup>.

NCCN 가이드라인에서 모든 정도의 암성 통증에 침치료가 권고되고 있으며, '유방암의 보완치료 한의표준임상지침'에서는 AI로 유발된 유방암 환자의 관련 관절통에 침치료 및 약침치료를 고려하도록 하고 있다. 치료 경혈로는 슬관절통에서 양쪽 合谷(LI4), 曲池(LI11), 陽陵泉(GB34), 足三里(ST36), 懸鐘(GB39)을 시술하고, 통증 부위별로 경혈을 추가할 수 있으며, 아시혈과 원위혈을 취혈하도록 하였다<sup>7</sup>. 본 증례들에서는 슬관절통의 개선 및 염증, 부종 완화를 목적으로 內膝眼(EX-LE4), 外膝眼(犢鼻 /ST35), 陽陵泉(GB34), 膝陽關(GB33), 梁丘(ST34), 血海(SP10), 足三里(ST36) 등의 경혈을 활용하였으며, 증례 1에서는 수지 및 턱관절의 통증 및 부종 완화를 위해 추가적으로 八邪穴, 耳門(TE21), 聽宮(SI19), 頰車(ST6)의 穴位에 침치료 및 소염 약침치료를 시행하였다.

증례 1의 환자는 환자의 顔色과 性向 및 증상 중 惡寒, 추위 자극에 심화되는 통증, 부종, 국소 열감 및 發赤 등으로 계지작약지모탕(桂枝芍藥知母湯)의 방증과 부합하지만, 麻黃을 쓰기에는 체력적으로 더 약하다고 판단 & 식은땀의 완화를 위해 麻黃에서 防己, 黃耆로 변경, 부종 완화를 위해 茯苓을 추가하였다. 한약 치료와 더불어 통증 호소 부위의 경락을 소통시키고, 염증 완화를 위해 입원 기간 동안에는 턱관절, 수지, 슬관절 주변의 혈자리에 약침, 침치료를 시행하고, 퇴원 후에도 한약 치료를 꾸준히 병행하도록 하였다. 상기 환자는 장기간의 소염진통제 및 스테로이드 복용으로 인해 부종 및 신기능저하가 있으며, 환자의 생활 습관과 항호르몬 요법으로 인한 관절의 퇴행성 변화 및 통증이 입원 당시 극심했던 환자인데, 계지작약지

모탕가감방(桂枝芍藥知母湯加減方)을 복용하면서 환자의 일상에 지장을 주었던 양측 수지 및 턱관절 통증이 모두 소실되고 ICRS 4등급의 무릎의 수술 전후 통증 관리에 기여했다는 점에서 의의가 있다고 생각한다.

증례 2의 환자는 환자의 성향상 사소한 일에 걱정을 잘하고, 걱정 시 불면 경향으로 麻黃을 쓰기에 적합도가 떨어지나 惡熱, 더운 자극에 심화되는 통증, 부종, 국소 열감 및 發赤 등으로 월비가출탕(越婢加朮湯)의 방증과 부합한다고 판단하였다. 이에 초기 반응 평가를 위한 일주일 치 복용에서 不眠 경향의 발생으로 麻黃의 용량을 감량하고, 茯苓을 추가하였으며, 퇴원 후 코로나로 인한 자택 격리 기간 동안에는 인후통 및 기저 증상의 악화로 半夏를 추가하였다. 한약 치료와 더불어 통증 호소 부위의 경락을 소통시키고, 염증 완화를 위해 입원 기간 동안에는 슬관절 주변의 혈자리에 약침, 침치료를 시행하고, 퇴원 후에도 한약 치료를 꾸준히 병행하도록 하였다. 상기 환자의 경우에도 항호르몬 요법 이후 꾸준한 소염진통제 복용에도 퇴행성 변화로 인한 슬관절통이 지속되어 일상생활에 지장을 겪는 환자였는데, 월비가출탕가감방(越婢加朮湯加減方)을 복용하면서 슬관절통 및 코로나로 인한 제반 증상들이 완화되었다는 점에서 의의가 있다고 생각한다.

다만, 본 증례는 계지작약지모탕(桂枝芍藥知母湯)과 월비가출탕가감방(越婢加朮湯加減方)의 단일 증례로서 항호르몬 요법으로 유발된 관절통에 일반화하여 적용하기에는 어려움이 있으며, 한방 치료 시 복합 치료를 시행하여 치료법 각각의 개별적 효과를 확인하기 어렵다. 또한 치료 기간 중, 혈액검사 간격이 일정하지 않아 한약 투약 전후의 몸상태 변화 및 안정성 평가에 대한 한계점이 존재한다. 향후 이점을 보완하여 본 증례의 선방기준을 활용한 추가적인 증례 보고와 항호르몬 요법으로 유발된 관절통 및 후유증 관리에 대한 한방치료 각각에 대한 개별 및 임상 대조 연구 등의 시행

이 필요할 것으로 사료된다.

일과성 수용체 전압(Transient receptor potential, TRP)은 transient receptor potential 유전자가 코딩하는 단백질로, 수용체 활성화 비선택적 양이온 통로로 기능하며 빛, 온도, 화학물질, 기계자극 등 다양한 자극에 응답하여 활성화된다. 일차감각뉴런에 발현하는 TRP family member인 Transient receptor potential vanilloid1(TRPV1)과 Transient receptor potential ankyrin1(TRPA1), Transient receptor potential melastatin8(TRPM8) 등의 통로는 유해 자극(noxious stimulus)의 센서로서 통증의 수용과 전달에 중요한 역할을 맡고 있다<sup>14</sup>. 근래 통증의 분자 메커니즘이 해명됨에 따라 TRPV1을 비롯한 일부 TRP통로는 통증의 센서단백질로서 통증의 수용, 전달과 제어에 극히 중요한 역할을 맡는 것이 밝혀져 왔는데, 현재 많은 제약회사가 TRP통로를 작용시키는 약의 개발에 힘을 기울이고 있지만, 부작용 문제로 아직 성공례가 보고되어 있지 않다<sup>15</sup>. 한편 옛날부터 진통에 쓰여 왔던 한약 성분에는 TRP통로에 작용하는 화합물이 꾸준히 보고되어 있는데, 증례 1과 증례 2의 계지작약지모탕(桂枝芍藥知母湯) 및 월비가출탕가감방(越婢加朮湯加減方)에는 桂枝, 麻黃, 附子, 芍藥, 生薑, 蒼朮 등의 TRP통로 조절 약물들이 배합되어 있다. 특히 桂皮의 주성분인 Cinnamaldehyde 및 蒼朮의 Atractylodin은 TRPA1의 지속적인 활성화와 이를 원인으로 하는 감각신경의 탈민감화를 통해 통증을 억제하는 것으로 생각된다<sup>14</sup>. 유방암 환자에 있어 수술, 국소 방사선요법, 항암화학요법 및 항호르몬 요법으로 인한 통증은 약물 치료가 가장 기본적으로 사용될 수 있지만, 진통제가 잘 반응하지 않는 경우가 많은데<sup>7</sup>, TRP 통로 조절과 같이 기존 양방 진통제와는 다른 기전으로 통증을 억제하는 한약이 유방암 통증 관리의 새로운 대안이 될 수 있다는 가능성을 열어놓고 추가적인 연구와 논의가 이루어지기를 기대해본다.

한편, 개별 한약재의 식물성 에스트로겐 함유로

인해 항호르몬 요법에 의한 유방암 환자의 통증 및 기타 부작용 관리에 있어 한방치료를 적용하는데에 대해 우리의 목소리가 있으나, 중국에서 이루어진 연구에서 牡丹皮, 五味子, 白芍藥, 白米, 柴胡, 鬱金으로 구성된 서간양혈탕(舒肝養血湯)은 Tamoxifen의 수치와 인체내 대사에 영향을 끼치지 않으면서<sup>16</sup> 특별한 에스트로겐 활성화 없이 에스트로겐 영향에 민감한 종양 세포의 증식을 용량 의존적으로 감소 및 Tamoxifen의 항종양 효과를 강화시키고<sup>17</sup> 내막을 두껍게 하는 부작용을 감소시켰다<sup>18</sup>. 또한, 유방암 치료를 위해 Tamoxifen을 사용한 여성 20,466명을 10년간 조사한 연구에 따르면, 가장 다용된 처방은 白朮, 白芍藥, 白茯苓, 柴胡, 當歸, 麥門冬, 甘草, 薄荷로 구성된 소요산(逍遙散)인데<sup>19</sup> Tamoxifen과 소요산(逍遙散)의 병용요법에서 Tamoxifen 단독 치료에 비해 갱년기 증상을 점수화한 쿠퍼만 인덱스(Kupperman Index, KI)가 훨씬 낮게 나타났으며 소요산 병용요법은 에스트로겐 수치에도 별다른 영향을 미치지 않았다<sup>20</sup>. 소요산(逍遙散)의 플라보노이드 성분을 다룬 연구에서는 플라보노이드 성분이 에스트로겐 유사 효과를 가지며 Estrogen Receptors Alpha(ER $\alpha$ )와 Estrogen Receptors Beta(ER $\beta$ )의 발현을 촉진시키고 Michigan Cancer Foundation-7(MCF-7) 세포의 증식을 유발한다고 하였지만<sup>21</sup> 소요산(逍遙散)에 포함된 개별 성분이 그러한 효과를 보이는 것과는 별개로 소요산(逍遙散) 자체는 종양의 성장에 영향을 끼치지 않으며 에스트로겐 유사 효과를 보이지 않는다고 보고하였다<sup>22</sup>. 본 증례에서 활용된 계지작약지모탕(桂枝芍藥知母湯) 및 월비가출탕가감방(越婢加朮湯加減方)을 포함하여 유방암의 치료에 활용되는 다양한 한약 처방에 대해 이와 같은 호르몬 안전성 및 항호르몬제 단독요법과 비교한 효용성 연구가 추후 활발히 이루어져 보다 적극적으로 유방암 환자에게 한방치료가 적용될 수 있기를 기대해본다.

## 참고문헌

1. National Cancer Center. 2020 National Cancer registration Statistics. Goyang: National Cancer Center: 2022, p. 2.
2. Lu Z, Wenmin C, Suling L, Ceshi C. Targeting Breast Cancer Stem Cells. *Int J Biol Sci* 2023; 19(2):552-70.
3. Han GJ, Son JY, Seong S, Kim SS. Review of Domestic Research on Traditional Korean Medicine for Breast Cancer. *J Int Korean Med* 2018;39(1):44-68.
4. Hwang EK, Yi MS. Factors Influencing Quality of Life in Patients with Breast Cancer on Hormone Therapy. *J Korean Acad Nurs* 2014;44(1):108-17.
5. Wendy L, Alan HW, Mary SB, Hope R, Simone T, Karla K, et al. Clinical and Biomarker Predictors of Side Effects from Tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132(3):1107-18.
6. Kim JY, Kim MJ, Lee EB, Kim TY, Lee KH, Im SA, et al. Musculoskeletal Pain and the Prevalence of Rheumatoid Arthritis in Breast Cancer Patients During Cancer Treatment: a retrospective study. *J Breast Cancer* 2022;25(5):404-14.
7. Hwang DS, Jang BH, Jang JB, Lee JW, Kang NH, Park SH, et al. Clinical Practice Guideline of Korean Medicine for Breast Cancer. Gyeongsan, Korea: National Institute for Korean Medicine Development; 2021, p. 121-33.
8. 노의준. 상한금계방 사용설명서. 서울: 바른한약출판사; 2019, p. 53-9.
9. Lee HJ, Park JO, Oh MS. Anti-inflammation and Anti-oxidation Effects of Gamikyejakjimo-tang Herbal Acupuncture on Pathologic Factor and MIA-induced Osteoarthritis Rat. *J of Korean Med Rehabilitation* 2015;25(4):1-20.
10. Sim BY, Bak JW, Kim DH. Effect of Gamikyejakjimo-tang ethanol extract on Rheumatoid Arthritis factors. *Kor J Herbology* 2014;29(5):65-73.
11. 노의준. 상한금계방 사용설명서 : 전방편. 서울: 바른한약출판사; 2020, p. 1522-7, 1660-6.
12. Kwak HY, Kim JH, Seon JI, Lim SK, Kwon YJ, Kim DH, et al. The Effects and Adverse Events of Gamiwolbigachultang on the Changes of Body Composition and Musculoskeletal Pain in 28 Overweight Patients: a retrospective observational study. *J of Korean Acupuncture & Moxibustion Society* 2011;28(5):103-10.
13. Seiichi S. The Effect of Eppi-Ka-Jutsu-To on Osteoarthritis of the Knee. *J of Jap Oriental Medicine* 1997;48(3):319-25.
14. Yi D. Involvement of TRP Channels in Analgesic Action of Kampo Medicine. *Pain Research* 2021; 36(3):163-72.
15. Kaneko Y, Szallasi A. Transient Receptor Potential (TRP) channels: a clinical perspective. *Br J Pharmacol* 2014;171(10):2474-507.
16. Sun Y, Li P. The Shu-gan-liang-xue Decoction's Effects on the Metabolism of Tamoxifen. *Chin J Exp Tradit Med* 2009;15:76-80.
17. Wu C, Li P. Anti-tumor Effect of Shu-gan-liang-xue Decoction Combined with Tamoxifen on Eestrogen-dependent Breast Cancer. *Chin J Exp Tradit Med* 2008;14:31-4.
18. Li P, Wang W, Xie Y. In vivo Effect of ShuGan-Liang-Xue Decoction on Estrogen. *Chin J Oncol* 2003;25:445-7.
19. Tsai YT, Lai JN, Wu CT. The Use of Chinese Herbal Products and its Influence on Tamoxifen Induced Endometrial Cancer Risk among Female Breast Cancer Patients: a population-based study. *J Ethnopharmacol* 2014;155(2):1256-62.
20. Sun S, Zhang H. Clinical study on the Treatment

- of Side Effects of Tamoxifen with Jiawei-xiaoyaosan. *J Basic Chin Med* 2013;19:956-7.
21. Chen JH, Zhang N, Wang YQ, Wang JZ, Ji SX, Dang WJ, et al. Estrogenic Effects of Flavonoid Components in Xiaoyao Powder. *Genet Mol Res* 2016;15(1):1-9.
22. Song Z, Li Y. Effects of Xiaoyaosan on Breast Cancer in Nude Mice Induced by MCF-7. *Guangming J Chin Med* 2013;28:915-7.