

간세포암환자에서 간동맥 화학 색전술 후 발생한 리포도들에 의한 폐렴 1예

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실

김소이 · 김유리 · 허현미 · 배서은 · 이명원
최운정 · 김고흔 · 김태현 · 유 권 · 문일환

= Abstract =

A Case of Lipiodol Pneumonitis After Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma

So-I Kim · Yoo-Ri Kim · Hyun-Mi Heo · Suh-Eun Bae · Myung-Won Lee
Yun-Jung Choi · Go-Heun Kim · Tae-Hun Kim · Kwon Yoo · Il-Hwan Moon
Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

Hepatocellular carcinoma(HCC) is one of common causes of cancer-related death in Korea where the majority of HCC patients were Hepatic B virus (HBV) carriers and have cirrhosis. Transarterial chemoembolization (TACE) is commonly applied to the treatment of multinodular HCC in Korea and careful selection of candidate is important for the risk of various side effects. Besides common side effects as fever, nausea, abdominal pain and elevation of liver enzyme, TACE may predispose to hepatic failure, ischemic cholecystitis, pulmonary embolism, cerebral embolism and pneumonitis. In previous studies, some cases of pulmonary and cerebral embolism cases were reported but lipiodol pneumonitis after TACE was rarely reported. A 65-year-old woman with a multinodular HCC associated with HBV infection, was treated with TACE. Seven days after the procedure, nonspecific respiratory symptoms such as dyspnea and dry cough developed. Chest X-ray and chest computed tomography showed diffuse ground glass opacities in whole lung fields, suggestive of lipiodol pneumonitis. After several days of supportive care with steroid administration, radiologic abnormalities and subjective symptoms were much improved, considered that the disease was compatible with lipiodol pneumonitis.

KEY WORDS : Hepatocellular carcinoma · Transarterial chemoembolization · Lipiodol pneumonitis.

서 론

폐암 다음으로 가장 높은 악성종양으로 인구 10만 명당 22.7명이 간암으로 사망하고 있으며 40, 50대 남자의 주요 사망원인이다¹⁾. 간세포암(hepatocellular carcinoma) 간암은 우리나라에서 악성신생물에 의한 사망률에서

교신저자 : 문일환, 158-710 서울 양천구 목동 911-1 이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실
전화 : (02) 2650-2839 · 전송 : (02) 2655-2076 · E-mail : ihmoon@ewha.ac.kr

은 우리나라의 원발성 간암의 약 85%를 차지하고 있는데, 진단 당시 상당히 진행된 상태에서 발견되는 경우가 많다. 또한, 만성 간염이나 간경변증을 동반하고 있어 근치적 치료가 어려운 경우가 많은데 수술이 불가능한 간세포암에 대해서는 간동맥 화학요법 및 경간동맥 색전술, 고주파 소작술 등이 시행되고 있다²⁾.

간동맥 화학색전술은 리피오돌(lipiodol)과 젤라틴 스펀지(gelform), 항암제를 간동맥 내에 주입함으로써 암조직 내 항암제의 정체 및 미세혈관 색전을 통한 암세포의 괴사를 유발시켜 항암효과를 나타내는데 치료 반응율은 15~55% 정도로 알려져 있다³⁻⁵⁾. 간동맥 화학 색전술의 부작용으로는 발열, 복통, 오심, 구토, 일시적인 간 효소치의 상승 등이 잘 알려져 있으며, 이외에 부종, 복수, 간염, 간성훈수, 혈소판 감소 등이 발생할 수 있고 심한 경우 간기능 부전도 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다. 비교적 드문 부작용으로는 담낭동맥의 색전으로 인한 케사성 담낭염, 리피오돌에 의한 폐색전증 및 뇌색전증 이 보고된 바 있는데, 리피오돌에 의한 폐렴의 보고는 드물다⁶⁾⁷⁾.

저자들은 간세포암종에서 1회의 간동맥화학색전술 후 발생한 리피오돌에 의한 폐렴 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환자: 오○연, 65세, 여자.

주소: 마른 기침, 호흡곤란.

병력: 상기 환자는 본원에서 간세포암을 진단받고 입

원하여, 우측 간동맥에 cisplatin 100mg, 리피오돌 10cc, 젤라틴스폰지(gelform)으로 1차 간동맥화학요법 및 경간동맥색전술을 시행받았다. 입원당시 급성요로감염으로 3세대 세팔로스포린 항생제를 4일간 유지하였으나 발열이 지속되어 타조박탐(tazobactam), 퀴놀론계(ciprofloxacin)항생제로 바꾸어 치료 중이었다.

과거력 및 약물 복용력: 특이소견 없음.

가족력 및 사회력: 특이소견 없음.

진찰 소견: 입원 당시 혈압은 130/80mmHg, 맥박은 분당 90회, 호흡수 분당 20회, 체온은 37.8°C였다. 만성 병색을 띠고 있었으며, 공막 황달은 없었다. 흉부 청진에서 심음은 잡음없이 규칙적이었고, 호흡음은 정상이었다. 복부 촉진에서 간비종대가 있었고, 복수가 있었다. 양측 늑요추각간의 압통은 없었고, 양측 하지에 부종이 관찰되었고, 피부 발진은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 간동맥화학색전술 시행 7일 이후 말초 혈액 검사에서 백혈구 수 7,100/uL(중성구 68.2% 호산구 1.7%), 혈색소 9.3g/dL, 헤마토크릿 26.6%, 혈소판 수 780,000/uL이었고 적혈구 침강 속도는 15mm/hr, C-반응성 단백질 5.59mg/L이었다. 동맥혈 가스분석상 pH 7.481, PaCO₂ 35.7mmHg, PaO₂ 47.8mmHg, HCO₃ 26.3mmol/L, SaO₂ 85.5%였다. 혈청생화학검사서 AST 73IU/L, ALT 33IU/L, ALP 324IU/L, r-GTP 126mg/dL, total bilirubin 2.3mg/dL, direct bilirubin 1.4mg/dL, BUN 13mg/dL, creatinine 0.8mg/dL, total protein 6.0g/dL, albumin 2.5g/dL이었다. HBs Ag 양성, HBs Ab 양성, Hbe Ag 음성, Hbe Ag 양성, Anti

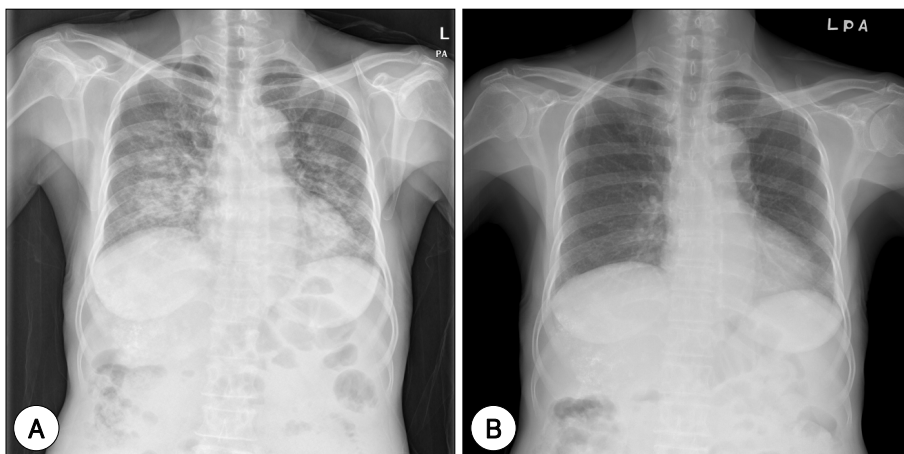


Fig. 1. A : Chest radiography showing diffuse consolidation on both lung fields. B : Chest radiography showing improvement of lesions on both lung fields after treatment for 7 days.

HCV 음성이었으며, 혈액 내 종양표지자 검사상 AFP 127.4ng/mL이었다.

방사선학적 소견 : 내원 당시 시행한 간 역동적 컴퓨터 단층촬영상에서 간경변증소견과 함께, 간의 오른쪽 엽을 전반적으로 포함하는 큰 종괴와 왼쪽엽의 여러 개의 결절들이 동맥기에 조영증강되고 정맥기, 지연기에 저음영을 보여 광범위한 부위의 간세포암을 시사하였다. 간문맥에 혈전이 동반되었으며 비장종대가 관찰되었다(Fig. 3). 입원당시 및 간동맥화학색전술 시행 3일 후 시행한 단순 흉부방사선 사진에서는 특이소견 없었으나, 간동맥화학색전술 시행 7일 후 호흡곤란 증상을 호소하여 시행한 단순 흉부방사선 사진에서 양측 폐야에 전반적인 경화(consolidation)가 관찰되었고, 흉부 전산화단층촬영(High resolution computer tomography)에서 양측 폐야에서 미만성 간유리 음영(ground glass opacity)와 소엽간중격(interlobular septum)이 두꺼워져 있는 소견이 관찰되

었다(Fig. 1, 2).

치료 및 경과 : 간동맥화학색전술 시행 7일 후부터 서서히 숨이 차면서 마른 기침 많아졌고 산소포화도가 83%까지 떨어졌고 신체검진에서 양측 폐야의 호흡음이 감소하고 천명음이 청취되었다. 기도삽관 후 기계호흡을 시작하였고 스테로이드로 methylprednisolone 125mg과 경험적 항생제 투여를 시작하였다. 혈청 및 객담 배양검사서 배양된 균은 없었다. 스테로이드 사용 3일 후 환자 상태 및 흉부방사선사진이 급격히 호전된 임상경과로 보아 리피오돌 유발 폐렴에 합당하였다. 스테로이드 및 보존적 치료 이후에 증상이 호전되었으며 단순흉부방사선 검사에서 병변의 호전을 보여 환자는 제 12병일에 퇴원하였고 현재 외래 통원치료 중이다.

고 찰

간동맥 화학 색전술은 발열, 오심, 구토, 간성혼수부터 심한 경우 간부전까지 다양한 부작용을 일으킬 수 있는데 드문 부작용으로는 담낭동맥의 색전으로 인한 궤사성 담낭염이 발생하였다는 보고가 있다⁸⁾. Xia 등은 1,348명의 환자에서 2,012건의 간동맥 화학 색전술을 시행하였을 때 폐색전증은 오직 1건에서 발생하였고 다른 연구에서도 간동맥화학색전술 이후 간세포암환자에서 간정맥의 침습으로 인하여 폐색전증과 뇌색전증이 동시에 발생하였다는 보고가 8건 있었다⁶⁾⁹⁾. 하지만 본 증례와 같이 간동맥색전술 이후 리피오돌에 의한 폐렴이 발생한 경우는 드물게 보고 되고 있다¹¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾.

간세포암환자에서 색전술시 사용되는 iodized oil (lipiodol)의 정확한 생체 내 제거 기전은 아직까지 명확히 규명되

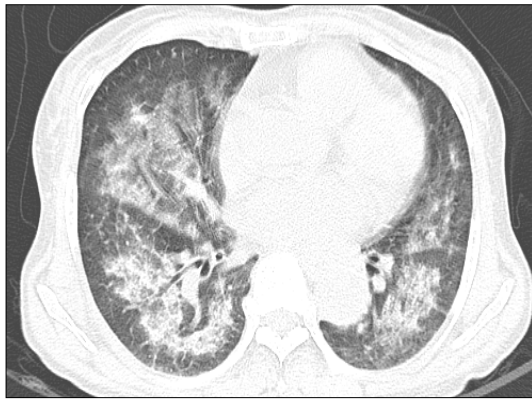


Fig. 2. High resolution computed tomographic scan of the chest showing diffuse ground-glass opacities and interlobular septal thickening, both lungs.

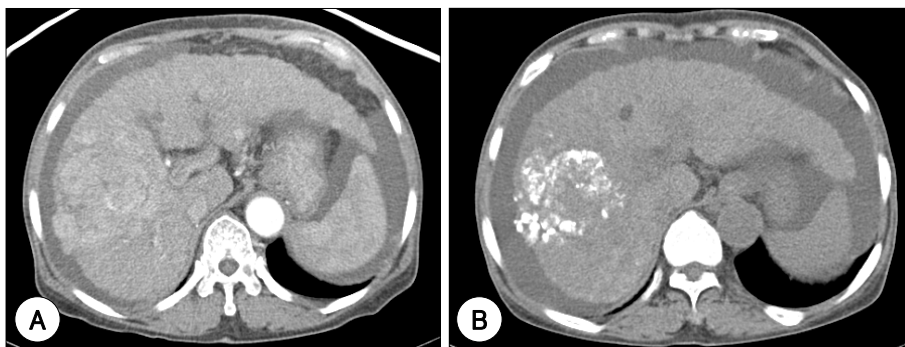


Fig. 3. A : Liver dynamic computed tomographic scan showing a large mass at the right lobe of the liver. B : Abdomen pelvic CT showing lipiodol uptake at the right lobe of the liver after transcatheter chemoembolization.

지 않았으나 Lorcher 등은 화학 색전술 시행 후 사용한 리피오돌이 간 뿐만 아니라 폐 실질과 흉막에서도 관찰됨을 보고하였고 Silvertri 등은 리피오돌에 의한 폐 실질의 손상 기전은 이 물질이 폐 조직이나 백혈구에서 기원한 에스터라제(esterase)에 의하여 분해될 때 유리되는 지방산 (free fatty acid)이 폐포에 화학적인 손상을 일으키고 여기에 모세혈관폐색 효과에 의하여 유리된 지방산 (free fatty acid)이 고농도로 존재하게 되어 폐부종을 유발할 것이라는 가설을 주장하였다¹²⁾¹³⁾. 폐 부종은 주입 후 대개 4일 내지 6일 후에 나타나는데, 이러한 지연의 이유는 리피오돌이 일단 분해되어 반응을 일으키는데 시간이 소요되기 때문으로 알려져 있다¹³⁾¹⁶⁾. 본 증례에서는 간동맥 화학색전술 후 7일째부터 마른 기침, 호흡곤란이 나타났으며 흉부 방사선 사진상 양측성 경화성 병변이 관찰되어 리피오돌에 의한 폐렴에 합당한 소견이었다. 흉부 전산화 단층 촬영에서 리피오돌 음영을 발견할 수 없었고 폐 관류검사 및 폐생검은 시행하지 못하여 폐색전증을 완전히 배제할 수는 없으나 스테로이드와 보존적 치료요법 이후 매우 빠른 임상적 호전이 있었던 점 등으로 미루어 리피오돌에 의한 폐렴에 합당하다고 생각된다. 본 증례에서 간동맥 화학 색전술시 간세포암 내부에 존재하는 동정맥루를 통하여 cisplatin이 폐실질 및 흉막으로 투여되어 폐부종 및 늑막 삼출을 유발하여 폐렴을 일으켰을 가능성도 배제할 수 없으나, 실제 임상에서 cisplatin의 정맥 주사시 폐 합병증은 문제가 되지 않는 점으로 미루어 이의 가능성은 희박하다.

간경변증 및 간세포암종환자에서 간경맥으로 침습과 연관되어 간의 동정맥회로(arteriovenous shunt) 및 폐의 동정맥회로가 발생할 수 있다¹⁰⁾. 이러한 혈관이상으로 인하여 간동맥 화학색전술을 시행하면서 간동맥에 주입된 리피오돌이 간의 동정맥회로를 통하여 체순환으로 들어가게 되어 다양한 장기에서 색전증을 일으킬 수 있다. 리피오돌에 의한 폐렴의 경우, 본 증례의 환자처럼 간세포암종의 크기가 크고 간문맥으로 침습했을 경우 간 및 폐의 동정맥회로를 통하여 리피오돌이 폐에 침착되면서 염증을 일으켜 폐렴을 유발할 가능성이 높다.

간동맥 화학색전술 증후군으로서 색전술 이후 발열, 통증, 구토, 등의 증상은 흔히 나타날 수 있으며, 간색전술의 경우 급성 간부전, 간농양, 가성동맥류 등이 나타날 수 있는데 보통 간색전술 직후 급성으로 발생한다⁸⁾. 본 증례의 경우 임상과정으로 볼 때 시술 직후의 간동맥 화

학 색전술 증후군으로 보기는 어렵다.

간세포암에서 간 화학색전술이후 리피오돌에 의한 폐렴은 드문 합병증으로 아직 기전에 대하여 명확하지 않으나, 간동맥 화학색전술 이후 합병증을 줄이기 위해서는 가능한 적은 양의 조영제를 사용하며, 종양에 직접 연결되는 혈관을 잘 선택하고 동정맥루 존재여부를 확인하여 종양의 크기가 매우 크고 동정맥루가 있을 경우에는 조영제-항암제 유제와 젤라틴 스폰지를 교대로 투여하는 샌드위치 기술(sandwich technique)을 사용할 것을 권장하고 있다. 또한 간동맥 화학 색전술 이후 특히 간세포암의 크기가 크고, 간의 동정맥회로이상이 있는 환자에서는 급성기 뿐만 아니라 일주일 후에도 합병증이 발생하는 경우가 있어 의료진의 경우 각별한 주의와 추적관찰이 필요하다.

요 약

저자 등은 B형간염 바이러스와 연관된 간경변증 환자에서, 간세포암에 대하여 간 화학색전술을 시행한 이후 발생한 리피오돌에 의한 폐렴에 대하여 스테로이드 요법 및 대증적 요법 후 호전된 1예를 경험하여 증례 보고한다.

References

- 1) 통계청 : 2007년 사망 및 사망원인 통계, 전국, 2007
- 2) 박중원 : 국가 간암 조기검진사업. 대한간학회지 2002 ; 8 (suppl3) : s16-s19
- 3) Llovet JM, Burroughs A, Bruix J : *Hepatocellular carcinoma. Lancet* 2003 ; 362 : 1907-1917
- 4) Llovet JM, Bruix J : *Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma : Chemoembolization improves survival. Hepatology* 2003 ; 37 : 429-442
- 5) Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al : *Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : A randomised controlled trial. Lancet* 2002 ; 359 : 1734-1739
- 6) Hua Zhao, Hui-Qin Wang, Qing-Qiu Fan, Xing-Xian Chen, Lou JY : *Rare pulmonary and cerebral complication after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma : A case report World Journal of Gastroenterology* 2008 ; 14 (41) : 6425-6427

- 7) Wu RH, Tzeng WS, Chang CM : *Iodized oil embolization to brain following transcatheter arterial embolization of liver. J Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 20 : 1465-1467
- 8) Xia J, Ren Z, Ye S, Sharma D, Lin Z, Gan Y, et al : *Study of severe and rare complications of transarterial chemoembolization (TACE) for liver cancer. Eur J Radiol* 2006 ; 59 : 407-412
- 9) Wu JJ, Chao M, Zhang GQ, Li B, Dong F : *Pulmonary and cerebral lipiodol embolism after transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol* 2009 ; Feb 7 ; 15 (5) : 633-635
- 10) Lange PA, Stoller JK : *The hepatopulmonary syndrome. Ann Internal Med* 1995 ; 122 : 521-529
- 11) 김용태 · 김호영 : 간세포암 환자에서 간동맥 화학색전술 후 발생한 lipiodol pneumonitis 1예. 대한내과학회 1999 ; 429-430
- 12) Lorcher U, Peters J, Kollath J : *Changes in the lung and pleura following chemoembolization of liver tumors with mitomycin-lipiodol. Rofo F G R N B Verfahr* 1990 ; 152 : 569
- 13) Silvestri RC, Huseby JS, Rughani I, Thorning D, Culver BH : *Respiratory distress syndrome from lymphography contrast medium. Am Rev Respir Dis* 1980 ; 122 : 543-549
- 14) 조세행 · 김주향 · 김병수 · 장 준 : 간세포암의 간동맥 화학색전술 후 발생한 급성 폐손상 1예. 결핵 및 호흡기질환학회지 1995 ; 42 (5) : 781-786
- 15) 이종균 · 정훈용 · 한철주 · 이준혁 : 간세포암의 간동맥 화학색전술후 lipiodol에 의한 폐 장애. 대한내과학회지 1992 ; 42 (1) : 99-107
- 16) Goff AM, Gaensler EA : *Respiratory distress syndrome following lymphangiography. Respiration* 1971 ; 28 : 89-97