

□ 증 레 □

간세포암의 간동맥 화학색전술 후 발생한 급성 폐손상 1예

연세대학교 의과대학 암센터, 내과학교실*

조세행 · 김주항 · 김병수 · 장 준*

= Abstract =

A Case of Acute Lung Injury Complicated by Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma

Se Haeng Cho, M.D., Joo Hang Kim, M.D., Byung Soo Kim, M.D., Joon Jang, M.D.*

Yonsei Cancer Center, Department of Internal Medicine,* Yonsei University
College of Medicine, Seoul, Korea

Transcatheter arterial chemoembolization(TACE) was performed in a 61 year old male patient with hepatocellular carcinoma with 10 cc of Lipiodol and 50 mg of doxorubicin. Three days later, he complained of dyspnea and dry cough. The arterial blood gas study revealed moderate hypoxemia and hypocarbia. The chest PA showed acute pulmonary edema with bilateral pleural effusion. To rule out the possibilities of acute respiratory failure caused by infection, pulmonary embolism or congestive heart failure, we performed several laboratory studies. The blood and sputum culture studies revealed negative results for bacterial growth. The echocardiogram was normal. The abdominal CT scan and MR imaging revealed no thrombus or mass lesion in the inferior vena cava. So we concluded pulmonary oil embolism induced by lipiodol as the cause of acute lung injury. Four weeks later, clinical symptoms and chest x-ray were markedly improved with conservative care. We report a case of acute lung injury after TACE with lipiodol and doxorubicin, with review of literatures.

Key Words: Chemoembolization, Hepatocellularcarcinoma, Adriamycin, Lipiodol, Pulmonary oil embolism, Acute lung injury

서 론

간세포암의 치료에 있어서 iodized oil과 항암제의 혼합제를 이용한 간동맥 항암 화학 색전술은 간세포암의 크기가 작은 경우는 물론이고 상당히 진행되어 외과적 절제가 불가능한 상태의 간세포암의 치료에도 널리

이용되고 있으며 항암 화학 색전술을 시행하지 않은 대조군에 비해 생존 기간의 연장이 가능하다고 보고되었다. 간동맥 화학 색전술의 합병증으로는 발열, 복통, 간부전, 담낭 및 담도 경색증^{1,2)}, 간농양, 범발성 혈관내 응고증³⁾, 위-십이지장 궤양⁴⁾ 등이 있으며 화학 색전술 시 이용되는 doxorubicin 자체의 부작용으로는 심독성, 신독성, 류마티스관절염의 악화 등이 보고되었으며 급

성 호흡 부전의 합병증은 매우 희귀하여 문헌상 보고된 증례는 거의 없다. 연구자들은 간세포암에 이환되어 간동맥 함양 화학 색전술을 시행받은 환자에서 색전술 시행 3일 후 급성 호흡 부전증이 발병하였고 화학 색전술 시 이용한 oil(lipiodol)이 폐 지방 전색증을 일으킨 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김 ○ 각 61세 남자

주 소: 간종양의 정밀 진단 및 치료

기 간: 내원 7일전 발견

현병력: 환자는 과거력상 3년전 C형 간염 진단 받고 정기적인 외래 추적 관찰 도중 혈청 α -fetoprotein(α FP)치의 상승과 함께 복부 전산화 단층 촬영상 간에서 종괴가 발견되어 간세포암 의증하에 진단 및 적절한 치료를 시행하기위하여 연세암센터에 입원하였다.

기왕력 및 가족력: 특기 사항 없음

문 진: 만성 피로감외에 특기 사항 없음

이학적 소견: 혈압은 130/70mmHg 였고 체온은 36.5℃ 였으며 맥박수는 분당 80회였다. 공막에 황달은 없었고 결막은 창백하지 않았으며 수장홍반 및 거미상

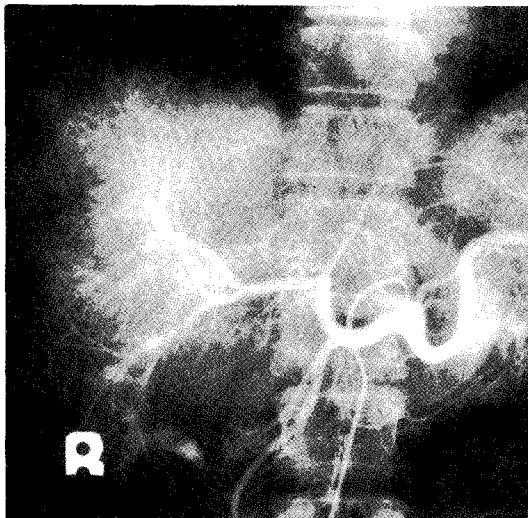


Fig. 1. The hepatic artery angiography. Shows huge hepatocellular carcinoma, replacing the entire right lobe.

혈종이 관찰되었다. 호흡음은 깨끗하였고 심음은 규칙적이었으며 간장 및 비장은 촉진되지 않았고 사지의 함요 부종은 없었다.

임상 경과 및 치료: 내원 5일 후 간동맥을 경유하여 Lipiodol 10cc와 doxorubicin 50mg을 투여하여 간세포암의 화학색전술을 시행하였고(Fig. 1), 시술 후 특별한 합병증은 없었으나 시술 후 3일 경과하여 환자는 갑작스러운 호흡 곤란과 마른 기침을 호소하였고(Fig. 2, 3) 동맥혈 가스 검사 및 폐침윤 소견상 급성 폐손상(acute lung injury: $PaO_2/FiO_2 < 300$)(5)으로 진단하여 즉시 스테로이드 충격요법 및 경험적 항생제 투여, 경비적 산소 공급을 시작하였다. 그후 약 10일간 산소 투여에도 불구하고 환자의 저산소혈증은 지속 되었으나 3주후부터 환자의 호흡 곤란은 서서히 호전되었고 흉부 단층 촬영상의 폐부종 및 침윤 소견도 점진적으로 호전되었다. 내원 3주 후 호흡 곤란 증세는 없었고 흉부 단층 촬영 및 동맥혈 검사상 이상 소견없어 퇴원하였다.

검사실소견:

1) 입원 당시

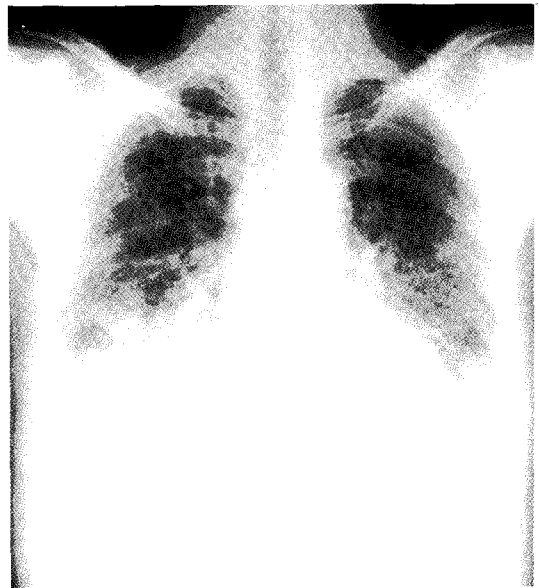


Fig. 2. The chest PA taken 3 days after TACE. Shows diffuse pulmonary infiltrates predominantly on the lower lung fields with bilateral pleural effusion

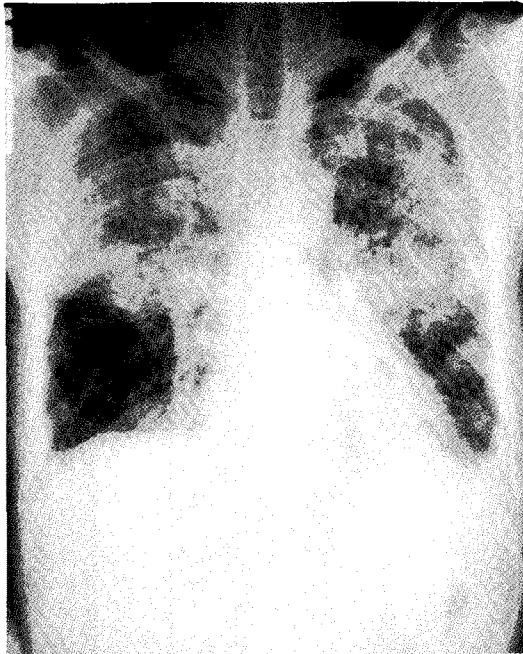


Fig. 3. The chest PA taken 7 days after TACE. Demonstrates pulmonary edema predominantly on the upper lung field. Pleural effusion has almost cleared and cardiac silhouette is not enlarged.

WBC 5800/ μ L Hb 15.1g/dl Hct 44.6% Platelet (PLT) 160,000/ μ L

BUN 14.8mg/dl Creatinine 0.9mg/dl Total protein 6.6g/dl

Albumin 3.4g/dl Prothrombin time 80%

Total bilirubin 1.4mg/dl Alkaline phosphatase 141 IU/L

Aspartate transaminase(AST) 215IU/L

Alanine transaminase(ALT) 40IU/L

HBsAg(-) AntiHBc(-) AntiHBs(+)
AntiHCV (+) α FP 30,000IU/ml 이상

2) 간동맥 색전술 시행 3일 후:

Arterial blood gas study: pH 7.431 pO₂ 54.2 mmHg pCO₂ 33.9mmHg

HCO₃⁻ 22.7mmol/L SaO₂ 89%, PaO₂/FiO₂=258(< 300)

CBC WBC 9,000/ μ L(poly 82%) Hb 15.7g/dl Hct

45.7% PLT 146,000/ μ L

BUN 32.7mg/dl, Cr 1.0mg/dl Total protein 6.4g/dl

Albumin 3.1g/dl AST 89IU/L ALT 36IU/L

Alkaline phosphatase 112IU/L Prothrombin time 89%

Total bilirubin 0.6mg/dl Direct bilirubin 0.3mg/dl

Blood and sputum culture for bacterial growth: negative

3) 간동맥 색전술 시행 3주 후:

Arterial blood gas study pH 7.412 pO₂ 96mmHg pCO₂ 45mmHg

HCO₃⁻ 30.0mmol/L SaO₂ 99.6%

CBC WBC 7770/ μ L Hb 12.5g/dl Hct 39.5% PLT 163,000/ μ L

BUN 21.5mg/dl, Cr 0.9mg/dl Total protein 7.6g/dl

Albumin 3.8g/dL AST 257IU/L ALT 90IU/L

Prothrombin time 95% Alkaline phosphatase 422 IU/L

고 찰

간세포 종양환자에서 발생하는 급성 호흡 부전증의 원인 중 폐 혈전 색전증과 간세포 종양의 미세종괴에 의한 폐 색전증의 가능성을 배제하기 위하여 본 환자의 경우 심장 초음파와 복부 전산화 단층 촬영 및 핵자기 공명 영상술을 시행하였으나(Fig. 4), 심방, 심실 및 하대 정맥에서 혈전 및 종괴의 근거는 관찰할 수 없었고 도플러 초음파상 간세포암 내부에서 동정맥류가 관찰되었다. 감염에 의한 합병증의 가능성을 확인하고자 객담 및 혈액 배양 검사를 시행하였으나 균주는 동정되지 않았다. 1960년대에 림프관 조영술시에 사용된 유성 조영제(oily contrast medium; Ethiodol)에 의한 호흡기 합병증으로 호흡곤란, 마른기침, 흉막삼출, 폐부종, 그리고 폐렴 등이 보고된 바 있다⁶⁾. 간세포암 색전술시 사용되는 iodized oil(lipiodol)의 정확한 생체내 제거 기전은 아직까지 명확히 규명되지 않았으나 Lorcher 등⁷⁾은 화학 색전술 시행 후 사용한 lipiodol 이 간 뿐만 아니라 폐 실질과 흉막에서도 관찰됨을 보고 하였고 Nakajo 등⁸⁾은 [¹³¹I]lipiodol을 이용하여 간조직과 폐



Fig. 4. The abdominal CT scan taken 3 weeks after TACE. Shows multinodular hepatoma with lipiodol retention. There are thrombosis in the right and main portal veins, no evidence of thrombus or mass lesion in the inferior vena cava.

실질에서의 lipiodol의 활성을 정량적으로 분석하였으며, Chung 등⁹⁾은 투여한 lipiodol의 양과 폐 지방 전색증 빈도와의 상관 관계를 보고하면서 간 세포암의 화학색전술 후 발생하는 지방 색전증의 빈도는 투여한 oily contrast media의 양과 비례하지는 않으며 투여하는 방법, 종양내에 함유된 조영제의 양과 동정맥류의 존재 여부 등에 따라 달라질 수 있다고 보고한 바 있어 lipiodol이 폐 실질로 지방 전색증을 일으킬 수 있을 뿐만 아니라 급성 호흡 부전증을 유발할 수 있음이 입증되었다. Silvetri 등¹⁰⁾은 lipiodol에 의한 폐 실질의 손상 기전은 이 물질이 폐 조직이나 백혈구에서 기원한 esterase에 의하여 분해될 때 유리되는 지방산(free fatty acid)가 폐포에 화학적인 손상을 일으키고 여기에 모세 혈관 폐색 효과에 의하여 유리된 지방산(free fatty acid)이 고농도로 존재하게 되어 폐부종을 유발할 것이라는 가설을 주장하였다.

본 환자에서도 간 세포암 화학색전술 후 유사한 호흡기 증상 및 방사선학적 소견을 보여 저자 등은 간세포종양의 화학 색전술시 사용한 lipiodol에 의한 폐 지방 전색증을 의심하게 되었다. 그러나 호흡 부전 증상 발현 당시 환자의 호흡 곤란 및 기좌 호흡이 매우 심하여 흉부 전산화 단층 촬영과 폐 관류 주사는 호흡 곤란 증상 발현 3주 후에야 시행할 수 있었는데, 이때에는 이미

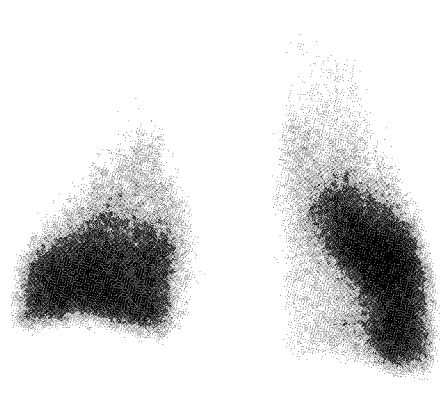


Fig. 5. The lung perfusion scan taken 2 weeks after TACE. Shows diffuse perfusion defects on the both upper lung fields without segmental defect. The perfusion defects represent the area of pulmonary infiltrates on the plain X-ray.

lipiodol density를 전산화 단층 촬영상에서 발견할 수 없었으며, 폐 관류 주사상에는 양측 폐 상엽에서 흉부 X-ray상의 폐침윤부위에 해당하는 관류결손 소견만이 관찰되었고(Fig. 5), 폐 조직 생검은 시행하지 못하였다. 폐 실질내로 침습된 지방(조영제)은 surfactant의 감소를 유발하고¹⁰⁾, 이는 무기폐 및 폐렴을 합병할 수 있다.

또한 lipiodol과 병용 투여된 doxorubicin의 생체내 별다른 영향 및 lipiodol 과의 상호작용은 아직까지 규명된 바 없다. 항암 화학 요법시 투여되는 약제의 대부분은 폐독성을 유발할 수 있으나 cisplatin, vindesine, doxorubicin 등은 폐독성이 거의 없는 항암제로 알려져 있다^{11,12)}. Doxorubicin의 부작용으로는 심독성, 신독성 등이 알려져 있으나, Toyoharu 등¹³⁾은 vindesine과 doxorubicin을 병용한 1환자에서 약물에 의한 급성 간질 폐렴이 발병하였음을 보고하였고, Jacques 등¹⁴⁾은 수술적 절제가 불가능한 폐암의 치료에서 방사선 조사와 doxorubicin 투여를 병행할 경우 doxorubicin이 radiosensitizer로서 작용하여 조사되는 방사선의 폐독성을 증폭시킬 수 있음을 보고하였다. 이와 같은 문헌 고찰로 볼 때, 본 증례에서 간동맥 화학색전술시 간세포암 내부에 존재하는 동정맥류를 통하여 doxorubicin이 폐 실질 및 흉막으로 투여되어 폐부종 및 늑막 삼출을 유발하여 본 증례에서와 같은 병리를 발생시켰을 가

능성도 배제할 수 없으나 실제 임상에서 doxorubicin의 정맥 주사시 폐 합병증은 문제가 되지 않는 점으로 미루어 이의 가능성도 희박할 것으로 생각된다. 투여된 doxorubicin의 심독성으로 울혈성 심부전이 발생하여 이차적으로 폐부종 및 흉막 삼출을 유발했을 가능성도 있으나 이는 심초음파상 심기능은 정상이었고 방사선 소견상 심장 음영이 커지지 않았던 점으로 보아 가능성이 없다고 생각한다. 따라서 간세포암의 화학색전술시에 사용한 유성조영제(lipiodol)가 간세포암의 내부에 존재하는 동정맥루를 통하여 대량으로 폐 지방전색증을 일으켜 급성 폐손상을 유발하였다고 사료되며 향후 이와 같은 질환이 의심될 때 폐조직 생검을 통하여 폐 실질 조직에서 유성조영제를 병리학적으로 증명하는 것이 바람직하다.

또한 간세포 종양의 간동맥 항암 화학 색전술 시행시 전술한 합병증 등을 줄이기 위하여는 가능한한 적은양의 조영제를 사용하며 종양에 직접 연결되는 혈관을 잘 선택하고 동정맥루 존재여부를 확인하여 종양의 크기가 매우 크며 동정맥루가 있을 경우에는 조영제 항암제 유제와 젤라틴 스폰지를 교대로 투여하는 sandwich technique을 사용할 것을 권장하고 있다^{9,15)}.

요 약

간세포암에 이환된 61세 남자에서 lipiodol과 doxorubicin을 이용하여 간동맥 항암 화학 색전술을 시행하였고 3일 후 급성 호흡 부전증이 발생하였으며 임상 양상 및 방사선학적 소견상 급성 폐부종 및 폐렴에 의한 급성 폐손상에 합당하였다. 감염, 혈전 및 종괴에 의한 폐색전증, 울혈성 심부전에 의한 급성 호흡 부전증의 가능성을 배제하기 위하여 혈액, 객담 배양 검사를 시행하였으나 균주는 동정되지 않았고 복부 전산화 단층 촬영, 복부 핵자기 공명 영상, 심 초음파 등을 시행하였으나 심장이나 하대 정맥에서 종괴나 혈전을 발견할 수 없었으며 심기능은 정상이었다. 상기 소견으로 본 환자의 급성 호흡 부전증의 원인으로서는 lipiodol에 의한 폐 지방전색증을 추정하게 되었다. 환자는 보전적 요법을 시행받고 증상 발현 4주 후 임상증상 및 흉부 단순 촬영상 호전을 보여 퇴원하였다. 저자 등은 lipio-

dol 과 doxorubicin을 이용하여 간세포암의 화학색전술을 시행 후 lipiodol에 의한 폐지방 색전증이 원인인 급성 폐손상이 발생한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Kuroda C, Iwasaki M, Tanaka T: Gallbladder infarction following hepatic transcatheter arterial embolization. *Radiology* **149**:85, 1983
- 2) Makuuchi M, Sukigara M, Mari T: Bile duct necrosis: complication of transcatheter hepatic arterial embolization. *Radiology* **156**:331, 1985
- 3) Shiniji K, Hiromichi O, Kenichi N, Yasuhiro I, Akinari H, Hiroto H, Takashi K, Junji K: Hepatic neoplasm: Effects of transcatheter arterial embolization on coagulation and fibrinolysis. *Radiology* **174**:747, 1990
- 4) Masahiko H, Mitsuo I, Kunihiko A, Toshiyuki M, Kimihiro A, Masatoshi F: Gastroduodenal lesions after transcatheter arterial chemo-embolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* **83**:837, 1988
- 5) Bernard GR, Artigas AA, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall R, Morris A, Spragg R: The American-European Consensus Conference on ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* **149**:818, 1994,
- 6) Patrick A: Lymphography: Complications encountered in 522 examinations. *Radiology*, **86**: 876, 1966
- 7) 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*, **152**:569, 1990
- 8) Masayuki N, Hisashi K, Kumisada S, Kazuo S, Hiromichi S, Masato T, Noriaki U, Toshihide S, Shinji S: Biodistribution and in vivo kinetics of [¹³¹I]lipiodol infused via the hepatic artery of

- patients with hepatic cancer. *J Nucl Med* **29**:1066, 1988
- 9) Chung JW, Park JH, Im JG, Han JK, Han MC: Pulmonary oil embolism after transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology* **187**:689, 1993
- 10) Silvestri DC, Huseby JS, Rughani I, et al: Respiratory distress syndrome from lymphography contrast medium. *Am Rev Respir Dis* **122**:543, 1980
- 11) Batist G, Andrews J: Pulmonary toxicity of antineoplastic drugs. *JAMA* **246**:1449, 1981
- 12) Collis Ch. Lung damage from cytotoxic drug. *Cancer Chemother Pharmacol* **4**:17, 1980
- 13) Toyoharu I, Reiko O, Masakichi M, Nobuaki T: Fatal acute interstitial pneumonia induced by low dose doxorubicin and vindesine. *Tohoku J Exp Med* **158**:149, 1989
- 14) Jacques V, Jean LL, Jean LB, Jean MA, Bruno B, Jacques P, Moise N: Pulmonary toxicity of a combination of low dose doxorubicin and irradiation for inoperable lung cancer. *Radiotherapy Oncology* **9**:281, 1987
- 15) Yo S, Shingi I, Hiroshi K, Makoto F, Seichi K, Shingo I, Junnosuke K, Osamu I, Hiroaki O, Hiroshi F, Hiroki K, Takeshi I: A new approach to chemoembolization therapy for hepatoma using ethiodized oil, cisplatin, and gelatin sponge. *Cancer* **60**:1194, 1987