

# 말기암환자에서 불응성 호흡곤란 완화를 위한 Furosemide 흡입치료 - 대한가정의학회 완화의학연구회 세미나에 기초한 -

황인철 · 이민규 · 김경곤 · 이경식 · 서희선 · 대한가정의학회 완화의학연구회\*

가천의과대학교 길병원 가정의학교실, \*대한가정의학회 완화의학연구회

## Applying Inhaled Furosemide for Refractory Breathlessness in Terminally-ill Cancer Patients - Based on Seminar of Palliative Medicine Research Group, The Korean Academy of Family Medicine -

In Cheol Hwang, M.D., M.P.H., Min Kyu Lee, M.D., Kyoung Kon Kim, M.D., Ph.D., Kyoung Sik Lee, M.D., M.P.H., Heuy Sun Suh, M.D. and Palliative Medicine Research Group, Korean Assotiation of Family Medicine\*

Department of Family Medicine, Gachon University Gil Hospital, Incheon, \*Palliative Medicine Research Group, The Korean Academy of Family Medicine, Seoul, Korea

Breathlessness is a frequent and distressing symptom in terminal cancer patients. Refractory breathlessness is defined as a state that does not respond to conventional disease-specific therapy with an exclusion of reversible underlying causes, and the main classes of symptomatic drug treatments include opioids and benzodiazepines. Korean Family Medicine Palliative Medicine Research Group discussed two terminal cancer patients in whom severe breathlessness with different causes were treated with inhalation of nebulized furosemide, which is an emerging option of palliative treatment. It still remains unclear how it becomes effective or how much it is effective, therefore, its routine use seems to be somewhat early. Nevertheless, if a patient with intractable breathlessness does not have a marked obstructive airway lesion, its use should be considered. Based on the discussion in the seminar, we want to share our experience of the application of inhaled furosemide with other palliative care practitioners and strongly recommend further research on this topic in the future. (Korean J Hosp Palliat Care 2010;13:252-256)

**Key Words:** Dyspnea, Furosemide, Neoplasms

### 서 론

숨을 쉬고자 하는 것은 생명을 지속하기 위한 인간의 가장 기본적인 욕구이며, 이것이 장애를 받을 때 야기되는 괴로움은 매우 심할 수 있다. 이러한 호흡곤란은

질식이나 숨이 막힐 것에 대한 두려움을 야기시키고 이로 인한 불안이나 우울 등이 다시 호흡곤란을 가중시키는 악순환에 빠지게 된다. 또한, 다른 제반 증상과는 달리 임종에 가까울수록 그 발생빈도가 더욱 증가되기 때문에(1), 비단 환자의 고통뿐 아니라 이를 바라보는 보호자나 의료진에게도 매우 힘든 일이다.

호흡곤란은 말기암환자에서 매우 흔하게 발생하는 증상 중의 하나로, Reuben과 Mor의 연구에 의하면 예측된 기대여명이 6개월 이내인 말기암환자 1,754명 중 호흡곤란을 호소했던 환자는 무려 70.2%에 달했고, 이 중 23.9%에서는 호흡곤란을 일으킬만한 흉곽 내 병변을 받

접수일: 2010년 6월 24일, 수정일: 2010년 10월 16일  
승인일: 2010년 10월 22일  
교신저자: 김경곤  
Tel: 032-460-3354, Fax: 032-460-3354  
E-mail: zaduplum@aim.com

견할 수 없었다(2). 일반적으로 말기암환자가 호흡곤란을 호소할 때에는 그것을 일으킬 수 있는 가역적인 원인을 찾아야 하며, 그러한 원인이 분명치 않거나 찾았다 하더라도 환자의 기대여명을 고려했을 때 그것을 제거하는 노력이 의미가 없을 경우 증상완화에 치중하게 된다(3). 불응성 호흡곤란을 조절하기 위한 약물치료에는 일차적으로 산소와 아편유사제(opioids)를 사용하고, 동반된 불안증세가 있을 경우에는 항 불안제를 고려할 수 있다(4).

불응성 호흡곤란 완화에 대한 furosemide 흡입치료의 효과는 아직까지 많은 논란이 있으나, Kohara 등의 연구에 의하면 말기암환자를 대상으로 기존의 표준치료로 조절되지 않는 호흡곤란에 사용하였을 때, 암 호흡곤란 척도(Cancer Dyspnea Scale, CDS)의 유의한 감소가 관찰되었으며 이는 동맥혈 검사를 통해 살펴본 산소나 이산화탄소 농도의 변화와 무관하였다(5).

이에 대한가정의학회 완화의학연구회에서는 기존의 고식적인 호흡곤란치료에 불응하는 말기암환자 2명에게 furosemide 흡입치료를 적용한 증례와 토론을 바탕으로 완화의료 종사자들에게 사용경험을 알리고, 아울러 향후 이 주제에 대해 필요한 추가연구의 방향을 제시하고자 한다.

### 증 례

본 고에서는 호흡곤란의 추정원인이 다른 2명의 증례를 준비하였다. 증례 A는 방광암 환자로 폐 전이에 대한 검사는 시행하지 않았지만 단순 X-선 검사에서 특이 소견이 관찰되지 않았고, 증례 B는 폐암환자로 거대한

중심성 종양이 상기도를 압박하고 있었고 그로 인해 이차적으로 발생한 폐쇄성 폐렴(pneumonitis) 소견을 보였다. 환자들에게 투여된 furosemide 흡입치료의 용량은 20 mg씩 하루 4번이었고, 3 ml의 생리식염수에 희석하여 10분 동안 흡입시켰다. 증상의 변화는 Table 1에 소개된 수정 Borg 척도(Modified Borg Scale, MBS)를 이용하여(6) 흡입 전과 흡입 후 1시간 간격으로 측정하였다. 두 증례에서 furosemide 흡입치료에 대한 반응은 Figure 1과 같으며, 예상되는 부작용인 이뇨, 기침 또는 가래의 증가, 오심 등은 관찰되지 않았다.

#### 1. 증례 A

88세 여자환자가 최근 일주일 전부터 입맛이 없어 식사를 못하고 전반적으로 기운이 떨어지는 것을 주소로 내원하였다. 환자는 15개월 전 혈뇨를 주소로 내원하여 시행한 복부 전산화 단층촬영에서 방광암이 강력히 의심되었으나 더 이상의 검사나 치료를 거부하고 통원치료를 받던 환자로, 2년 전 흉통을 주소로 내원하여 관상동맥 폐쇄질환을 진단받고 항 혈소판제, 질산염제, 칼슘통로차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 등을 복용하고 있었다. 당뇨나 이상지질혈증과 같은 만성질환은 없었으며, 아편유사제는 복용하고 있지 않았다. 계통 문진에서 수면장애, 식욕부진, 체중감소, 입마름, 피로 및 허약감, 연하곤란, 그리고 변비 등을 호소하였다. 신체검진에서 활력징후는 혈압 95/60 mmHg, 분당 맥박수

Table 1. Modified Borg Scale\*(6).

Scale	Severity
0	No breathlessness at all
0.5	Very very slight (just noticeable)
1	Very slight breathlessness
2	Slight breathlessness
3	Moderate breathlessness
4	Somewhat severe breathlessness
5	Severe breathlessness
6	
7	Very severe breathlessness
8	
9	Very very severe (almost max)
10	Maximum

\*Conceived as a ratio scale, 8 signifies twice as much breathlessness as 4, and so on.

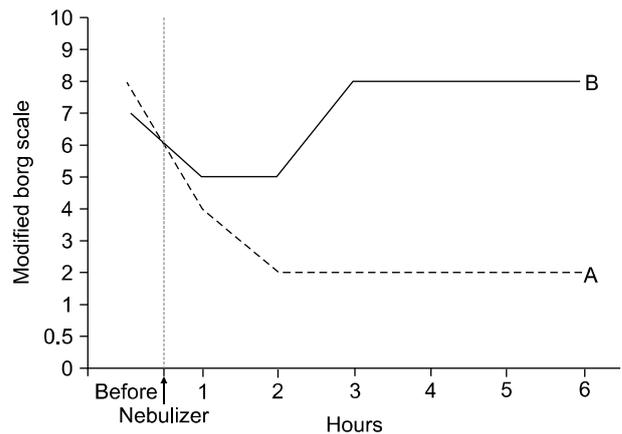


Figure 1. Effects of nebulized furosemide for refractory breathlessness in 2 terminally-ill cancer patients using the modified Borg scale (MBS). 20 mg of furosemide diluted with 3 ml of normal saline was inhaled through a nebulizer over about 10 minutes on a four times a day. MBS was checked before treatment and each 1 hour following treatment (A: bladder cancer with unknown lung lesions, B: huge central lung cancer with post-obstructive pneumonitis).

84회, 분당 호흡수 15회, 체온 36.5°C였고, 혀가 마르고 피부 긴장도가 감소되어 있었다. 기능상태는 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4점, Karnofsky Performance Status (KPS) 20점, 완화의학 수행지수(Palliative Performance Scale, PPS) 20점이었고, 예후지수는 완화의학 예후점수(Palliative Prognostic score, PaP) 13점, 완화의학 예후지수(Palliative Prognostic Index, PPI) 6.5점이었다. 초기 혈액검사에서는 백혈구 10,870/mm<sup>3</sup> 혈색소 12.0 g/dL, 혈소판 274,000/mm<sup>3</sup>, 나트륨 132 mEq/L, 칼륨 6.7 mEq/L, 염소 113 mEq/L, BUN/Cr 108.7/2.1 mg/dl였고, 소변검사에서는 2+의 단백뇨와 3+의 혈뇨소견이 있었다. 입원 당시 시행한 단순 X선 촬영소견은 Figure 2와 같다. 섭취량의 감소에 따른 탈수와 그로 인한 전신무력감의 악순환으로 판단하여 수액 및 영양공급과 함께 소량의 이노제를 사용하였고, 입원 이틀째부터 혈액검사 결과와 전반적인 상태가 호전되었다. 입원 7일째 발열과 인후통을 호소하였고 바이러스에 의한 급성 인후편도염 의심 하에 보존적 치료를 하였으며, 이후 증세 호전을 보이다가 입원 9일째 MBS 5점 정도의 안정 시 호흡곤란을 호소하였다. 즉시 산소치료를 시작하면서 증세 호전을 보였으나, 다음날 양쪽 폐야에서 천명음과 함께 MBS 7점의 호흡곤란을 다시 호소하여 모르핀 5 mg 정주와 속효성 기관지 확장제 흡입치료를 추가하였다. 다음날 호흡곤란은 MBS 8점으로 악화되었고, furosemide 흡입치료를 시작하였다. 환자의 호흡곤란은 이후 퇴원하기 전까지 일주일 동안 MBS 2점 정도로 잘 조절되었다.



Figure 2. Simple X-ray finding of case A. Except for mild cardiomegaly, no active primary or metastatic lung lesions were noted.

## 2. 증례 B

75세 남자환자가 2차 항암치료 예정 중에 전신상태가 좋지 않아 완화의료병동으로 전실 되었다. 환자는 50갑년의 흡연력을 가진 현 흡연자로 전실 한달 전 소세포 폐암을 진단받고 완화목적의 1차 항암치료를 받은 후 퇴원하였다가 기침과 호흡곤란이 다시 심해져 혈액종양내과로 입원하였고 입원 이틀 만에 전과되었다. 50년 전부터 정신분열증을 진단받고 치료 중이었으나, 고혈압, 당뇨 등의 만성질환의 과거력은 없었으며, 아편유사제는 모르핀 10 mg가 지속 주입되고 있었다. 계통문진에서 식욕부진, 전신무력증, 기침, 가래, 그리고 MBS 7점의 호흡곤란을 호소하였고, 신체검진에서 활력징후는 혈압 120/70 mmHg, 분당 맥박수 96회, 분당 호흡수 28회, 체온 37.1°C였고, 흉부청진에서 양쪽 폐야에 수포음을 동반한 거친 호흡음이 들렸으며, 산소 5 L 흡입 중에 산소포화도는 94%였다. 기능상태는 ECOG 4점, KPS 30점, PPS 20점이었고, 예후지수는 PaP 8.5점, PPI 8.5점이었다. 혈액검사 및 소변검사서 특이소견은 관찰되지 않았으며, 입원 당시 시행한 흉부 전산화 단층촬영 소견은 Figure 3과 같다. 전실과 함께 소량의 이노제와 스테로이드 치료를 시작하였으며 이후 5일 동안 수포음의 호전과 함께 MBS 3점으로 호흡곤란이 완화되었다. 전

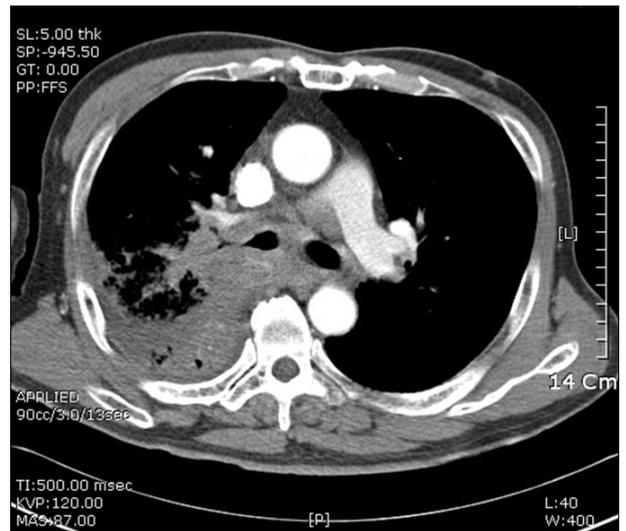


Figure 3. Computed tomographic findings of case B. Central mass formation in the right hilum with bronchial wall thickening resulted in narrowing of the right main bronchus, bronchus intermedius, and lobar and segmental bronchi of the right lung. These findings are consistent with primary lung cancer with obstructive pneumonitis and possible lymphangitic metastasis.

원 6일째 수포음은 변화가 없었으나 MBS 7점의 호흡곤란을 호소하여 모르핀 10 mg를 추가 지속주입하고, 속효성 기관지 확장제 흡입치료를 시작하였다. 전원 7일째 증세호전 없어 furosemide 흡입치료를 추가하였으나 별다른 호전을 보이지 않다가 이튿날 임종하였다.

## 고 찰

Furosemide는 콩팥세관고리(Henle's loop)에 작용하는 강력한 이뇨제로써 주로 정주 또는 근육의 방법으로 심부전의 치료와 부종 및 복수의 조절에 사용된다. Furosemide를 흡입하는 방법은 주로 기관지 천식환자를 대상으로 연구가 이루어졌는데, 기존의 고식적인 치료에 반응하지 않는 환자에게 추가하였을 때 경미한 기관지 확장소견을 보이는 것으로 알려져 있다(7). 그 구체적인 기전은 아직까지 명확하지 않지만, 천식환자를 대상으로 한 임상연구와 몇몇 동물연구를 통해 제시된 가설에 의하면, 첫째, 호흡기계에 존재하는 미주신경 자극 수용체의 억제작용과 국소혈관 확장에 의한 기관지연축 유발인자의 제거작용을 통해 항 기관지연축 효과를 나타내고, 둘째, 국소적으로 폐포 내 샘 분비를 억제하여 기도폐쇄를 완화시키는 작용으로 요약할 수 있다(7). 또한, 이러한 작용은 전신흡수에 따른 이차적인 작용이 아니라 기도에 직접 작용하는 국소효과로 알려져 있어(8) 증세호전을 보였던 대부분의 대상자들에서 수 분내지 한 시간 이내에 그 효과가 나타났다.

말기암환자를 대상으로는 1994년 카포시육종(Kaposi's sarcoma) 환자에서의 사용이 처음 보고(9)된 이후 몇 편의 논문이 보고되었는데, 대부분의 증례와 비 대조군 연구에서는 효과가 있는 것으로 발표된 반면, 두 편의 무작위 대조연구에서는 부정적인 결과를 나타내었다(10). 지금까지 이 주제에 대해서 가장 주목할 만한 연구는 2008년 발표된 Wilcock 등의 연구이다(11). 그는 Dyspnea Exertion Scale (DES) 점수가 3/5점 이상인 15명의 폐암말기 환자를 대상으로 이중맹검 무작위 환자대조군 연구를 진행하였다. 일차 종말점은 호흡 간 읽는 숫자의 개수(Number reading test)와 팔 운동의 기간(Arm exercise test) 및 최대 운동강도 때의 Borg 척도였다. 연속된 3일 동안 하루 한번씩 furosemide 40 mg를 흡입시킨 후 일차 종말점의 변화를 비교했을 때, 대조군과 유의한 차이를 관찰할 수 없었다.

과연 어떤 환자에서 furosemide의 흡입치료가 더 효과적인 지에 대한 연구는 매우 드물다. Kohara 등(5)의 연

구에서는 말기 암환자 15명에게 furosemide 흡입치료를 시작하기 앞서 각각의 환자들에서 호흡곤란의 원인으로 추정되는 소견들에 대해 중앙전문의들의 자문을 구하였다. 그의 세부분석 결과에 의하면, 호흡곤란의 원인으로 중앙의 크기 증가나 폐쇄성 폐렴을 가지고 있던 환자들에서는 그 효과가 다소 떨어지는 경향을 나타냈다. 증례 A의 경우 뚜렷한 기도폐쇄의 소견을 보이지 않았고, 감염 후 일시적인 기관지 연축현상을 보였던 환자로 furosemide 흡입에 의한 추가적인 기관지 확장효과에 의해 증세완화가 있었고, 이후 감염에서 완전히 회복되면서 그 효과가 유지되었던 것으로 추정된다. 반면, 증례 B의 경우 뚜렷한 기관지 폐쇄를 보였던 환자로 전원초기 사용했던 스테로이드에 의해 중앙주위 부종이 일시적으로 호전되었으나, 진행되는 중앙의 크기 증가로 인해 기도가 폐쇄되어 furosemide의 효과가 나타나지 않았던 것으로 생각된다. 본 증례만으로 어떠한 성향을 도출하는 것은 어려우며, 보다 명확한 경향분석을 위해서는 더 많은 수의 대상자 확보가 필요하리라 생각된다.

호흡곤란을 정량적으로 측정하는 것은 상당히 어려운 일이며, 일반적으로 호흡곤란을 호소하는 환자의 상대과약을 위해 시행되는 폐기능 검사나 동맥혈 검사 등은 환자의 호흡곤란의 정도와 그다지 일치하지 않는 것으로 알려져 있다(12). 호흡곤란은 그 정의상 숨을 쉬는 것이 비정상적으로 불편한 환자의 주관적인 느낌이기 때문에 이것을 평가하는 방법은 자가설문에 그 바탕을 두는 것이 바람직하다(3). 특히, 말기암환자의 경우에는 환자를 불편하게 만드는 추가검사를 거부하는 경향이 일반환자에서보다 더욱 뚜렷하기 때문에 보다 간단한 평가도구가 유용하다. 지금까지 보다 과학적이고 객관적으로 호흡곤란을 측정하고자 하는 노력은 있었으나, 아직까지는 신뢰할 수 있는 재현성 높은 방법은 없다(4). 본 고에서 사용된 MBS 설문은 말기암환자를 비롯한 호흡곤란 환자에서 매우 간단하게 시행할 수 있을 뿐 아니라 호흡곤란의 정도를 특이적으로 평가하는 것으로 알려져 있으며, 우리나라 환자를 대상으로 한 유효성 연구도 발표된 바 있다(13).

요약하면, 아직까지 말기암환자의 불응성 호흡곤란을 위해 일률적으로 furosemide 흡입치료를 하는 것은 그 임상적 근거가 부족하다. 하지만, 명백한 폐쇄성 병변이 없고 기존의 기관지 확장치료를 반응하지 않는 경우에는 고려할 수 있겠다. 아울러, 호흡곤란의 악화는 전형적인 임박징후(impending sign) 중 하나로써 가역적인 원

인을 찾고 기존의 고식적인 치료를 하는 와중에 상태가 급속히 악화되는 경우가 많아 충분한 대상자를 확보하는 것이 어려우므로, 보다 명확한 결론을 유추하기 위해서는 대상자 선정에 대한 명확한 기준을 바탕으로 다 기관 공동연구를 통해 충분한 수의 대상자를 확보하는 것이 필요하겠다.

요 약

말기 암환자에서의 호흡곤란은 매우 흔하면서도 고통스러운 증상이다. 불응성 호흡곤란은 호흡곤란을 야기시키는 가역적인 원인들이 배제되고 기존의 고식적인 치료에 반응하지 않는 상태로 정의할 수 있으며, 일반적으로 아편유사제와 벤조디아제핀이 사용된다. 대한가정의학회 완화의학연구회에서는 호흡곤란의 원인이 다른 2명의 증례에서 사용한 furosemide 흡입치료에 대해 논의하였다. Furosemide 흡입치료는 비교적 최근에 대두된 것으로 아직까지 그 효과나 기전이 불명확하여 임상에서 일률적으로 사용하기에는 무리가 있지만, 뚜렷한 폐쇄성 기도병변이 없는 불응성 호흡곤란 환자에서는 고려해 볼 수 있겠다. 본 증례토론을 통해 국내 완화의료 종사자들과 furosemide 흡입치료 경험을 공유하고, 아울러 향후 이 주제에 대한 연구의 방향을 제시하고자 한다.

중심단어: 호흡곤란, Furosemide, 암

참 고 문 헌

1. Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F. The course of symptom

frequency and intensity in advanced cancer patients followed at home. *J Pain Symptom Manage* 2000;20(2):104-12.

2. Reuben DB, Mor V. Dyspnea in terminally ill cancer patients. *Chest* 1986;89(2):234-6.

3. Cachia E, Ahmedzai SH. Breathlessness in cancer patients. *Eur J Cancer* 2008;44(8):1116-23.

4. Thomas JR, von Gunten CF. Clinical management of dyspnoea. *Lancet Oncol* 2002;3(4):223-8.

5. Kohara H, Ueoka H, Aoe K, Maeda T, Takeyama H, Saito R, et al. Effect of nebulized furosemide in terminally ill cancer patients with dyspnea. *J Pain Symptom Manage* 2003;26(4):962-7.

6. Dorman S, Byrne A, Edwards A. Which measurement scales should we use to measure breathlessness in palliative care? A systematic review. *Palliat Med* 2007;21(3):177-91.

7. Newton PJ, Davidson PM, Macdonald P, Ollerton R, Krum H. Nebulized furosemide for the management of dyspnea: does the evidence support its use? *J Pain Symptom Manage* 2008;36(4):424-41.

8. Bianco S, Vaghi A, Robuschi M, Pasargiklian M. Prevention of exercise-induced bronchoconstriction by inhaled frusemide. *Lancet* 1988;2(8605):252-5.

9. Stone P, Kurowska A, Tookman A. Nebulized frusemide for dyspnoea. *Palliat Med* 1994;8(3):258.

10. Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Stemmer SM. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2396-404.

11. Wilcock A, Walton A, Manderson C, Feathers L, El Khoury B, Lewis M, et al. Randomised, placebo controlled trial of nebulised furosemide for breathlessness in patients with cancer. *Thorax* 2008;63(10):872-5.

12. American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):321-40.

13. Gwak JI, Suh SY. The assessment tools in palliative medicine. *Korean J Hosp Palliat Care* 2009;12(4):177-93.