

파열 간암의 간동맥 항암 화학색전술 후 발생한 유도 폐렴

김혜원¹, 김용훈¹, 윤희진¹, 이광훈², 주승문², 변민광¹, 이정일¹, 이관식¹, 김자경¹

연세대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²영상의학교실

Lipiodol-induced pneumonitis following transarterial chemoembolization for ruptured hepatocellular carcinoma

Haewon Kim¹, Yong Hoon Kim¹, Hong Jin Yoon¹, Kwang Hoon Lee², Seung Moon Joo²,
Min Kwang Byun¹, Jung Il Lee¹, Kwan Sik Lee¹, Ja Kyung Kim¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Radiology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Transarterial chemoembolization (TACE) is a widely accepted nonsurgical modality used for the treatment of multinodular hepatocellular carcinoma (HCC). The careful selection of the candidate is important due to the risk of developing various side effects. Fever, nausea, abdominal pain, and liver enzyme elevation are commonly known side effects of TACE. Hepatic failure, ischemic cholecystitis, and cerebral embolism are also reported, although their incidence might be low. Pulmonary complication after TACE is rare, and the reported cases of lipiodol pneumonitis are even rarer. A 53-year-old man was treated with TACE for ruptured HCC associated with hepatitis B virus infection. On day 19 after the procedure, the patient complained of dyspnea and dry cough. Chest computed tomography showed diffuse ground glass opacities in the whole-lung fields, suggesting lipiodol-induced pneumonitis. After 2 weeks of conservative management, the clinical symptoms and radiologic abnormalities improved. Reported herein is the aforementioned case of lipiodol-induced pneumonitis after TACE, with literature review.

Keywords: Lipiodol; Pneumonia; Therapeutic chemoembolization; Hepatocellular carcinoma

서 론

간암(hepatocellular carcinoma)은 우리나라 원발성 간암의 약 85%를 차지하고 있으며, B형 간염 바이러스 감염률이 높은 아시아 지역에서는 중요성이 더 큰 질환이다[1]. 진단 당시 간암이 많이 진행된 상태에서 발견되거나, 또는 만성 간염이나 간경변증을 동반한 상태로 근치적 치료가 더욱 어렵다. 최근 간암의 치료로 리피오돌(lipiodol, a mixture of iodized ethyl esters of the fatty acids of poppyseed oil)과

항암제의 혼합제를 이용한 간동맥 항암 화학색전술이 크기가 작거나, 외과적 절제가 불가능한 상태의 간암의 비수술적 요법으로 활발히 이용되고 있다[2].

간동맥 항암 화학색전술은 리피오돌, 젤라틴 스펀지(gelform) 및 항암제를 간동맥 내에 주입함으로써 암조직 내 항암제의 정체 및 미세혈관 색전을 통한 암세포의 괴사를 유발시켜 항암효과를 나타낸다. 합병증으로는 발열, 복통, 간부전, 담낭 및 담도 경색증[3], 간농양, 범발성 혈관내 응고증, 리피오돌에 의한 폐색전증 및 뇌색전증[4]이 보고된 바 있으며, 척추동맥의 경색으로 인한 하반신 마비[5]도 보고되었다. 리피오돌에 의한 폐렴[6]의 보고는 비교적 드물며, 기존의 증례 보고들에서는 대부분 간동맥 항암 화학색전술 시행 후 일주일 이내에 발생하였다. 최근에는 방사성 동위원소 요오드를 이용한 색전술 시행 후 발생한 폐렴들이 보고되고 있다[7].

Received: August 10, 2013, Revised: October 1, 2013,
Accepted: October 3, 2013

Corresponding Author: Ja Kyung Kim, Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel: +82-2-2019-3310, Fax: +82-2-3463-3882
E-mail: ceciliak@yuhs.ac

저자들은 파열된 간암 치료를 위한 1회의 응급 간동맥 항암 화학색전술 시행 10일 후부터 발생한 리피오돌 유발성 폐렴을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남자, 53세

주 소: 2일 전부터 시작된 호흡곤란

현병력: 20년 전 만성 B형 간염 보유자로 진단된 후 특별한 치료 없이 지내던 중 입원 2달 전부터 우상복부 통증 및 복부 팽만감 있어 내원하였다. 이학적 검사 및 혈액 검사와 복부 컴퓨터단층촬영에서 간경변(Child-Pugh A) 소견 및 간의 좌의 분절을 포함하는 9 cm의 간암 종괴의 파열과 복강 내 혈액의 삼출 의심소견(Fig. 1)을 보였다. 당일 리피오돌 20 mL와 아드리아마이신(adriamycin) 50 mg을 투여한 후 polyvinyl alcohol (PVA) 250-355 μ m 추가적으로 투약하여 응급 간동맥 항암 화학색전술을 시행하였다. 시술 당시 간의 동정맥 단락은 관찰되지 않았다. 이후, 시술 8일째 특이 합병증 없이 퇴원하였다. 퇴원 전 시행한 흉부 방사선 사진은 정상이었다(Fig. 2). 그러나, 퇴원 10일 후부터 간헐적인 호흡곤란 증세가 있었으며, 내원 2일전부터 점점 심해지는 양상을 보여 정밀검사를 위해 본원에 입원하였다.

과거력: 1년 전 고혈압 진단받고 경구 혈압제를 복용 중이다.

가족력 및 사회력: 특이사항 없음.

흡연력 및 음주력: 없음

이학적 소견: 의식은 명료하였으나 급성 병색을 띄고 있었고, 생체 징후는 혈압 140/90 mmHg, 맥박수 86회/분, 호흡수 28회/분, 체온 37.8°C였다. 공막에 황달은 없었고, 결막은 창백하지 않았다. 청진에서 양측 폐야의 호흡음이 감소하고 협착

음이 들렸고, 심음은 규칙적이었으며, 심잡음은 들리지 않았다. 복부촉진에서 간비종대가 있었으나 복수는 관찰되지 않았다.

검사소견: 말초혈액검사에서 백혈구 10,350/mm³ (중성구 78.3%, 호산구 1.7%), 혈색소 14.6 g/dL, 헤마토크리트 44.0%, 혈소판 423,000/mm³였고, 혈청 C-반응단백질은 96.7 mg/L (0.1-6.0 mg/L)였다. 동맥혈가스분석에서 pH 7.538, PaCO₂/PaO₂ 23.7/68.6 (mmHg), HCO₃⁻ 20.4 mmol/L, SaO₂ 96%였다. 혈청 생화학 검사상 아스파르테이트아미노전이효소/알라닌아미노전이효소/알칼리인산분해효소/감마글루타밀 트랜스퍼라아제 29/26/119/62 (IU/L), 총 빌리루빈/직접 빌리루빈/혈액요소질소 0.7/0.3/10.7 (mg/dL), 총단백/알부민 6.4/ 3.1 (g/dL)였으며, 혈청 종양표지자 검사상 알파태아단백 6.6 ng/mL, protein induced by vitamin K absence/antagonist-II 93 mAU/mL였다. 바이러스성 간염표지자 검사는 B형간염표면항원 양성, B형간염표면항체 음성, B형간염외피항원 양성, B형간염외피항체 음성이었으며, B형간염 DNA 정량검사는 7,390,000 IU/mL 소견을 보여 항바이러스제(tenofovir) 투여를 시작하였다. 심전도 검사상 특이 소견은 보이지 않았으며, 경흉부 심장초음파 검사상 심실수축력은 정상이었으며, 심방, 심실 및 하대 정맥에서 혈전이나 종괴는 관찰되지 않았다. 복부컴퓨터단층촬영에서 이전에 색전술을 시행한 간종괴 부분에 리피오돌이 축적된 소견 외 특이 이상 관찰되지 않았다(Fig. 3). 그러나, 흉부 방사선 사진에서 양측 폐야에 전반적인 경화(consolidation) 소견(Fig. 4)을 보였으며, 흉부 컴퓨터단층촬영에서 양측 폐야에 미만성 간유리 음영(ground glass opacity)과 소엽간중격 비대(interlobular septal thickening) 소견이 관찰되었다(Fig. 5).

치료 및 경과: 시술 후 19일째부터 미열이 있고, 호흡곤란



Fig. 1. Abdominal computed tomography. A heterogeneously enhancing mass with capsular and central necrosis are shown in the left lateral segment of the liver.

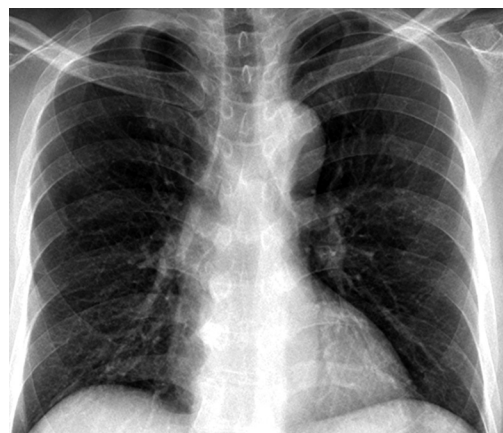


Fig. 2. Chest X-ray findings. No abnormal findings were noted on day 8 post-transarterial chemoembolization.



Fig. 3. Abdominal computed tomography. Lipiodol is accumulated in the large hepatoma, with a stable post-transarterial chemoembolization status.



Fig. 5. Chest computed tomography findings. Diffuse ground-glass opacities and interlobular septal thickening were found in both lung fields, but these became more prominent in both lower lobes on day 14 post-transarterial chemoembolization.

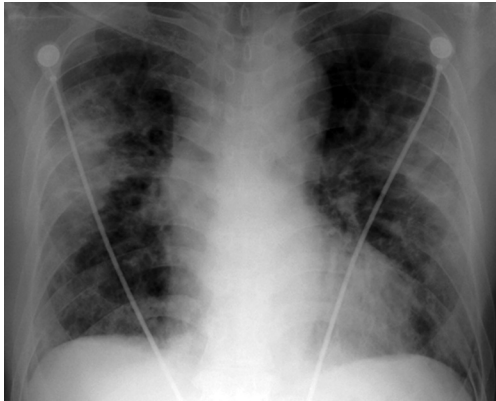


Fig. 4. Chest X-ray findings. Diffuse consolidation was found in the bilateral lung, with peripheral predominance, on day 12 post-transarterial chemoembolization.



Fig. 6. Chest X-ray findings. The infiltration was much decreased in both lung fields on day 17 after conservative management.

증상이 점점 심해져 재입원 후 폐렴에 준하여 경험적 항생제 (piperacillin+tazobactam) 투약 및 경비적 산소를 공급하였다. 혈청 및 객담배양검사서 배양된 균은 없었으며, 화농성 객담 소견 및 고열이 관찰되지 않아 세균성 폐렴보다는 화학 요인에 의한 간질성 폐렴으로 판단하였다. 대증적 치료 후 호흡곤란 증상은 급격히 호전되고, 치료 5일 후부터 흉부 방사선 검사에서 침윤 소견도 호전을 보였다. 입원 17일째 호흡곤란 증상이 없고, 동맥혈가스검사서 pH 7.428, PaCO₂/PaO₂ 33.0/83.1 (mmHg), HCO₃⁻ 22.0 mmol/L, SaO₂ 96.7%로 이상 소견이 관찰되지 않았으며, 흉부 방사선 검사에서 침윤소견이 호전되어(Fig. 6) 퇴원하였다.

고 찰

간암은 진행된 기존의 간경변증, 다발성 결절 및 간문맥

침범 등의 이유로 수술적 절제가 가능한 경우가 20% 정도에 불과하며, 전신적인 화학요법의 경우 생존율에 큰 도움을 주지 못하는 것으로 알려져 있다[5]. 1980년대 이후 간동맥 화학색전술이 도입된 후 비수술적 치료로 각광받고 있으며, 흔히 알려진 부작용으로 발열, 복통 또는 복부팽만감, 오심, 구토 등이 60-80%의 환자에서 나타나며[8], 간성혼수 및 간부전이 8%의 환자에서 발생한 보고가 있다[9]. 드물게 담낭동맥의 색전에 의한 궤사성 담낭염[3], 비장경색[10] 등의 보고가 있었다. 호흡기계 합병증을 보고한 사례로는 간동맥으로 리피오돌과 아드리아마이신 혼합제 주입 30분 후 급성 호흡부전이 발생한 1예[11]가 있었고, 간동맥 항암 화학 색전술 이후 간암 환자에서 폐색전증과 뇌색전증이 동시에 발생한 사례가 8건[4,12] 있었다. 반면 간동맥 항암 화학색전술 이후 리피오돌에 의한 폐렴이 발생한 경우는 비교적 드물다[6,13].

1960년대 림프관 조영술 시 사용된 유성조영제(oily con-

trast medium, Ethiodol)에 의한 호흡기 합병증으로 2%의 환자에서 호흡곤란, 마른기침, 흉막삼출, 폐 부종 및 폐렴 등이 보고된 바 있다[14]. 하지만 대부분 일과성의 경미한 증상이었으며, Koehler 등[13]은 1,200예의 림프관 조영술에서 폐 부종의 발생빈도를 0.06%로 보고하였다. 간암 환자에서 색전술 시 사용되는 리피오들의 정확한 생체 내 제거 기전은 아직까지 명확히 규명되지 않았다. 하지만 Silvestri 등[14]은 리피오들에 의한 폐 실질의 손상 기전이 폐 조직이나 백혈구에서 기원한 에스테라제(esterase)에 의하여 리피오들이 분해될 때 유리되는 지방산(free fatty acid)이 폐포에 화학적인 손상을 일으키고, 여기에 모세혈관폐색 효과에 의하여 유리된 지방산이 농도로 존재하게 되어 폐 부종을 유발할 것이라는 가설을 제시하였다. 그리고 폐 부종은 주입 후 대개 4일 내지 6일 후에 나타나는데, 이는 리피오들이 분해되어 반응을 일으키는데 시간이 소요되기 때문으로 알려져 있으며, 이전의 증례[6,13]들에서는 이러한 기전에 의해 화학색전술 후, 수 일 내에 폐 장애가 발생하는 것으로 설명하였다. 본 증례의 경우는 흉부 컴퓨터단층촬영에서 리피오들 density가 명확하게 관찰되지 않았으며, 환자의 호흡곤란 및 기좌 호흡이 매우 심하여 폐 관류 주사 및 폐 조직생검을 시행하지 못하여 폐 색전증을 완전히 배제할 수는 없다. 하지만 내원 당시 대증적 치료 이후 빠르게 임상적으로 호전되었으며, 방사선 검사 및 심장 초음파 검사에서 심방, 심실 및 하대 정맥과 폐동맥에 혈전이나 종괴는 관찰되지 않은 것으로 미루어, 리피오들에 의한 색전증보다는 폐렴에 합당하다고 생각되었다. 또한 영상학적으로는 미만성 간유리 음영 및 소엽간중격 비대 등의 소견이 관찰되었는데, 이는 세균성 폐렴보다 화학물질로 인한 폐렴에서 보이는 소견으로 리피오들에 의한 폐렴을 시사하는 증거로 판단되었다.

간경변증 및 간암 환자에서 간정맥으로 침습과 연관되어 간의 동정맥 단락(arteriovenous shunt) 및 폐의 동정맥 단락이 발생할 수 있는데, 이러한 혈관이상으로 인하여 간동맥 화학색전술을 시행할 때 간동맥에 주입된 리피오들이 간의 동정맥 단락을 통하여 체순환으로 들어가게 되어, 다양한 장기에서 색전증을 일으킬 수 있다고 알려져 있다. 그러나 동정맥 단락의 증거 없이 리피오들에 의한 폐색전증 혹은 호흡부전[15]이 발생한 경우도 보고되어 있다. JounEAU 등[7]은 방사성 동위원소 요오드가 포함된 리피오들에 의한 폐렴의 원인으로 면역알레르기 반응(immuneallergic phenomenon)과 방사선 유도 병변(radioactive-induced lesions)이 연관되어 나타나는 생체반응에 의한 것이라는 가설을 제시하고 있는데,

이를 뒷받침하는 근거로 bronchoalveolar lavage fluid에서 polymorphonuclear neutrophil이나 CD8+ T cell이 우세하게 관찰되고, 간질성 폐렴에서 흔히 보이는 폐포 섬유화나 내피세포의 손상이 관찰되는 점, 임상 양상과 영상학적 소견이 방사선 폐렴과 유사한 점 등을 들고 있다. 간암에서 간동맥 항암 화학색전술 이후 리피오들에 의한 폐렴은 드문 합병증으로 아직 기전이 명확하지 않으나, 이전에 토끼의 정상 간동맥으로 리피오들을 주입하여 조직손상의 정도가 리피오들의 양과 비례한다는 실험 결과[16]가 보고된 적이 있다. 최근 간동맥 항암 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[17]. 본 증례의 환자는 간암 종괴의 크기가 9 cm 정도로 매우 크고, 중심부 괴사 소견을 동반한 상태로 리피오들 20 mL와 추가적으로 PVA particles를 사용하여 간동맥 항암 화학색전술을 시행하였는데, 비교적 고용량의 리피오들이 투약되면서 이로 인해 합병증이 유발하였을 가능성을 생각해 볼 수 있을 것이다. 본 증례 환자의 경우처럼 간암 종괴가 클 때 혈관 조영술에서 잘 나타나지 않은 미세한 동정맥 단락의 존재 가능성이 있고, 이를 통해 시술 후에 폐로 침착된 리피오들이 염증반응을 일으키면서 부종과 폐 장애를 일으켜 폐렴을 유발하였을 가능성을 제시할 수 있다. 또한 침착된 리피오들이 지연성 면역알레르기 반응에 의해 수 주 후까지도 염증반응이 지속되어 폐렴이 발생하였음을 가정해 볼 수 있다[6]. 그러나 현재까지 간암 환자에서 리피오들 폐렴의 발생 기전에 대해서는 구체적인 연구가 거의 이루어지지 않아, 이에 대한 향후 연구가 필요할 것으로 생각된다. 따라서 본 증례와 같이, 간암 종괴의 크기가 크고, 리피오들을 많이 사용하게 되는 경우 수일 내에 호흡기증상이 나타나지 않더라도 수 주 후에도 리피오들에 의한 폐렴이 발생할 수 있어 각별한 추적 관찰이 필요함을 제시하고자 한다.

REFERENCES

1. Shin HS, Hong JY, Han JW, Doh FM, Kim GJ, Kim DY, et al. Hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombi. *Yeungnam Univ J Med* 2011;28:180-6. Korean.
2. Nakamura H, Tanaka T, Hori S, Yoshioka H, Kuroda C, Okamura J, et al. Transcatheter embolization of hepatocellular

- carcinoma: assessment of efficacy in cases of resection following embolization. *Radiology* 1983;147:401-5.
3. Kuroda C, Iwasaki M, Tanaka T, Tokunaga K, Hori S, Yoshioka H, et al. Gallbladder infarction following hepatic transcatheter arterial embolization. angiographic study. *Radiology* 1983;149:85-9.
 4. Zhao H, Wang HQ, Fan QQ, Chen XX, Lou JY. Rare pulmonary and cerebral complications after transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma: a case report. *World J Gastroenterol* 2008;14:6425-7.
 5. Kim JH, Yeon JE, Jong YK, Seo WK, Cha IH, Seo TS, et al. Spinal cord injury subsequent to transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010;42:67-70.
 6. Lee JK, Jung HY, Han CJ, Lee JH, Lee HC, Lee HS, et al. Pulmonary complications caused by lipiodol following transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Korean J Intern Med* 1992;42:99-107. Korean.
 7. Jouneau S, Vauléon E, Caulet-Maugendre S, Polard E, Volatron AC, Meunier C, et al. ¹³¹I-labeled lipiodol-induced interstitial pneumonia: a series of 15 cases. *Chest* 2011;139:1463-9.
 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;59:407-12.
 9. Samejima M, Tamura S, Kodama T, Yuuki Y, Takasaki J, Sekiva R, et al. Pulmonary complication following intra-arterial infusion of lipiodol-adriamycin emulsion for hepatocellular carcinoma, report of a case. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1990;50:24-8.
 10. Wu JJ, Chao M, Zhang GQ, Li B, Dong F. Pulmonary and cerebral lipiodol embolism after transcatheter arterial chemoembolization [corrected] in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009;15:633-5.
 11. Cho SH, Kim JH, Kim BS, Jang J. A case of acute lung injury complicated by transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Tuberc Respir Dis* 1995;42:781-6. Korean.
 12. Dolan PA. Lymphography: complications encountered in 522 examinations. *Radiology* 1966;86:876-80.
 13. Koehler PR. Complications of lymphography. In: Mayall RC, Witte MH, editors. *Progress in lymphology*. New York: Plenum Press; 1977. p. 209-13
 14. Silvestri RC, Huseby JS, Rughani I, Thorning D, Culver BH. Respiratory distress syndrome from lymphangiography contrast medium. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:543-9.
 15. Wu GC, Perng WC, Chen CW, Chian CF, Peng CK, Su WL. Acute respiratory distress syndrome after transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinomas. *Am J Med Sci* 2009;338:357-60.
 16. Moon TY, Kim BH, Ku BS, Lee JW, Lee JW, Kim BS. Experimental study on the toxicity of lipiodol injected into proper hepatic artery of rabbits. *J Korean Radiol Soc* 1990;26:449-61. Korean
 17. Sasaki Y, Imaoka S, Kasugai H, Fujita M, Kawamoto S, Ishiguro S, et al. A new approach to chemoembolization therapy for hepatoma using ethiodized oil, cisplatin, and gelatin sponge. *Cancer* 1987;60:1194-203.