대한소화기학회지 2009;54:130-134
DOI: 10.4166/kjg.2009.54.2.130

간세포암종 환자에서 경동맥화학색전술 후 발생한 뇌 혈관 색전증 1예

미래로 21병원*, 전남대학교 의과대학 내과학교실

정필진*・박선영・김영일・윤경원・조성범・최성규・류종선

Cerebral Lipiodol Embolism after Transcatheter Arterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma

Pil-Jin Chung, M.D.*, **Seon-Young Park,** M.D., **Young-Il Kim,** M.D., **Kyoung-Won Yoon,** M.D., **Sung-Bum Cho,** M.D., **Sung-Kyu Choi,** M.D., and **Jong-Sun Rew,** M.D.

Miraero 21 Medical Center, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea*

Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is the mainstay of treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). Although various complications of TACE have been reported, cerebral lipiodol embolism after TACE is rare. We report a 67-year-old man, who had patent foramen ovale and developed cerebral lipiodol embolism after TACE via the inferior phrenic artery. At 20 months after third TACE of 3 cm sized HCC in the left hepatic lobe, computed tomography (CT) revealed about 1.6 cm newly developed HCC in the anterior superior segment of right hepatic lobe. The angiogram revealed the HCC was supplied from the right inferior phrenic artery. Toward the end of TACE, there were accumulations of the iodized oil in the pulmonary vasculature. Immediately after TACE, he complained of weakness in right upper and lower limbs and sensory decrease in right limbs and right hemitrunk. Magnetic resonance imaging revealed a cerebral lipiodol embolism. Transesophageal echocardiography revealed no visible thrombi but contrast-echocardiography using hand agitated saline revealed an intracardiac right to left shunt consistent with patent foramen ovale. Motor weakness and sensory decrease were gradually improved, and all neurological symptoms disappeared over 4 weeks. **(Korean J Gastroenterol 2009;54:130-134)**

Key Words: Carcinoma, Hepatocellular; Cerebral embolism; Iodized oil

서 론

간세포암종은 대부분 진행된 상태에서 발견되는 경우가 많고 또한 조기에 진단되어도 간경변증이나 만성 간염을 동반하고 있기 때문에 수술이 어려운 경우가 많아 비수술 치료법, 특히 간동맥화학색전술(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)이 시행되는 경우가 많다. TACE는 수술이 불가능하거나 수술 후 재발한 간암환자의 치료와 생명연장을 위해 널리 이용되고 있다.[1-5] TACE의 합병증으로는 간종양 또는 간 실질의 허혈 괴사로 인한 통증, 고열, 오심 및 구토 등 색전술 후 증후군(postembolization syndrome)이 흔하며, 2.3-6.6%의 환자에서 패혈증, 간 농양, 폐렴 등과 같은 감염 합병증과 지속적인 간 기능 저하로 인한 간 부전, 상부위장관 출혈, 담낭경색, 담즙종, 급성폐색전증 등이 올 수

접수: 2009년 4월 10일, 승인: 2009년 4월 21일
연락처: 최성규, 501-757, 광주시 동구 학1동 8
전남대학교 의과대학 내과학교실
Tel: (062) 220-6296, Fax: (062) 228-1330
E-mail: choisk@chonnam.ac.kr

Correspondence to: Sung-Kyu Choi, M.D.
Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, 8, Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea
Tel: +82-62-220-6296, Fax: +82-62-228-1330
E-mail: choisk@chonnam.ac.kr

있다.[6] 하지만, TACE 후 뇌혈관 색전증은 이제까지 6예가 보고될 정도로 매우 드물다. 저자 등은 난원공 개존(patent foramen ovale)이 있었던 환자에서 하부가로막동맥(inferior phrenic artery)을 이용한 TACE 후 하부가로막동맥과 폐혈관 사이의 단락이 있은 후 뇌혈관 색전증이 발생한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

67세 남자가 간동맥화학색전술을 위해 내원하였다. 환자는 만성 B형 간염과 간경변증으로 추적관찰 중 2년 전 간좌엽에 3 cm 크기의 간세포암종 진단 후 고유간동맥을 통하여 3회의 TACE를 시행 받았다. 3차 TACE 후 20개월째 추적 복부 전산화단층촬영에서 간좌엽의 이전 병변은 큰 변화 없었으나, 간우엽 전상부구역에서 1.6 cm 크기의 조영증강

Fig. 1. Computed tomography (CT) revealed previous lipiodol uptake in the medial segment of the left hepatic lobe and a newly developed HCC in the anterior superior segment of the right hepatic lobe, approximately 1.6 cm in size.

되는 간세포암종이 관찰되었다(Fig. 1). 간동맥 혈관 조영술에서 간 우엽에서 우측 하부 가로막동맥에서 공급받고 있는 과혈관 병변이 관찰되었으며 종괴 내 동정맥단락 소견은 없었다. 이어 X선 투시 하에 adriamycin 10 mg과 리피오돌(lipiodol) 5 mL를 서서히 주입하여 역류가 없음을 확인하면서 TACE를 시행하였다(Fig. 2A). TACE 직후 환자는 우측 상 하지의 운동 및 감각 이상을 호소하여 뇌 자기공명영상 촬영을 하였다. 뇌 자기공명영상의 T2 강조영상, FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), DWI (diffusion weighted image)에서 전두엽, 두정엽, 후두엽, 소뇌에서 다발의 고신호강도(high signal intensity) 소견을 보여 다발 뇌혈관 색전증을 의심하였다(Fig. 3A). TACE 후 확인한 지연 영상에서 화학색전술 당시에는 보이지 않았던 하부가로막동맥과 우측 폐혈관 사이의 단락 및 우측 폐하엽에 리피오돌이 침착한 소견이 관찰되었다(Fig. 2B). 뇌 혈관 자체의 이상 여부 확인 및 동정맥 단락 등을 확인하기 위해 시행한 경두개 도플러 초음파 검사(transcranial Doppler, TCD)에서 뇌혈관 혈류 속도는 정상이었으나, 휘저어 섞은(agitated) 생리 식염수를 주입하였을 때 식염수 대조 거품(saline contrast bubbles)이 중간대뇌동맥(middle cerebral artery)에서 관찰되어 우좌 단락을 확인할 수 있었다. 심장 내 혈전과 심장 내 단락을 확인하기 위해 시행한 경식도 심초음파에서 심장 내 혈전은 관찰되지 않았으나 휘저어 섞은 생리 식염수를 주입하였을 때 식염수 대조 거품이 3회의 심장주기 이내에 좌심방에서 관찰되어 난원공개존에 합당한 소견을 보였다(Fig. 4). TACE 후 7일째 확인한 뇌 전산화단층촬영의 조영 증강 전 영상에서 전두엽과 두정엽에 높은 감약을 보이는 다발 병변이 관찰되었다(Fig. 3B). 환자는 보존 치료를 하였고, 모든 신경학적인 증상은 4주 후에 호전되어 퇴원하였다.

고 찰

TACE 후 리피오돌에 의한 뇌 혈관 색전증은 현재까지 6예 정도가 보고되었다.[7-9] 그 기전으로 간세포암종 내 동정

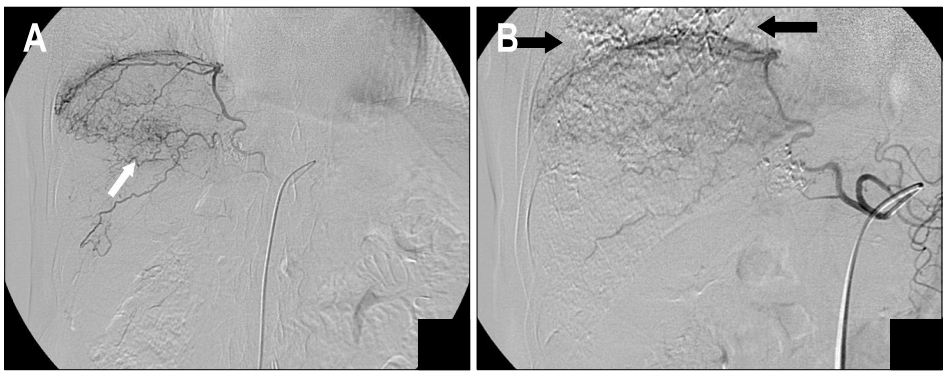

Fig. 2. (A) Right inferior phrenic angiogram showed a hypervascular tumor in the right lobe of the liver (arrow). (B) Transarterial infusion of adriamycin emulsified in iodized oil was infused into the right inferior phrenic artery. Delayed angiogram showed a lipiodol uptake in the right lower lung field (arrow).

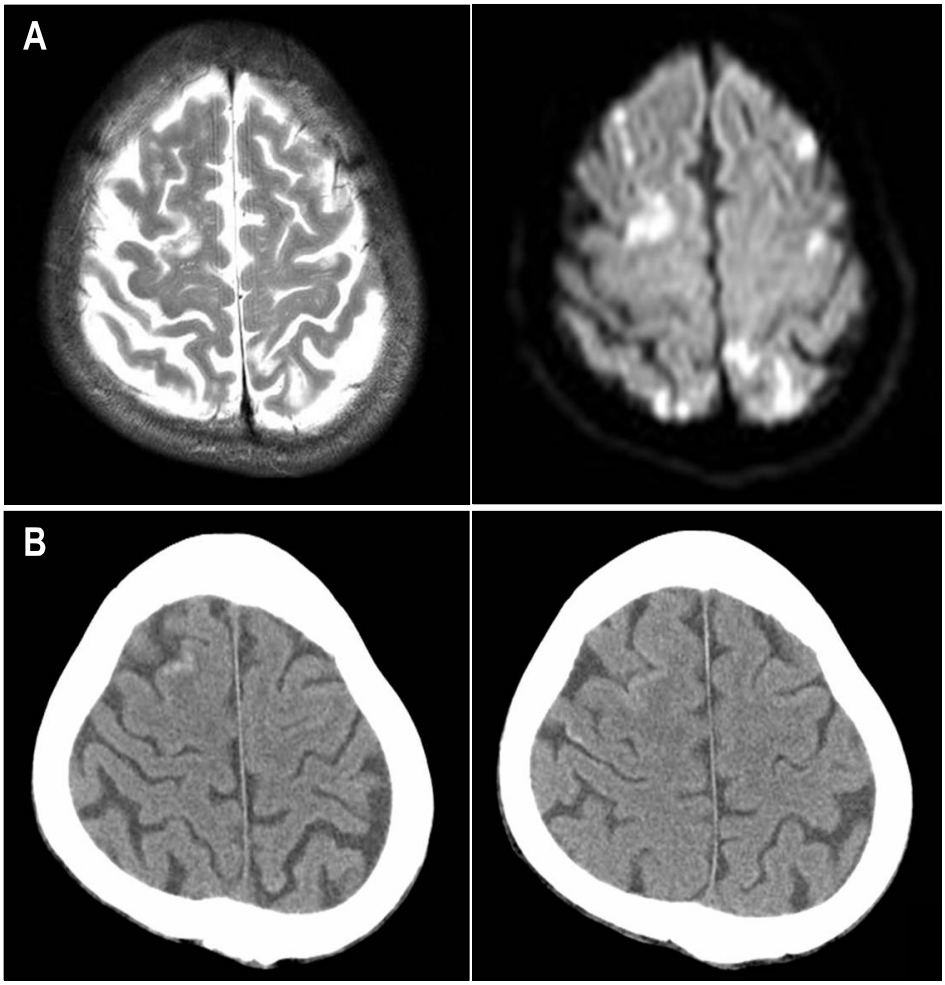

Fig. 3. (A) Magnetic resonance images of the brain revealed multiple, discrete, high signal intensities in the frontal lobe, parietal lobe, occipital lobe, and cerebellum on T2-weighted and diffusion-weighted imaging. (B) A non-contrast-enhanced CT scan of the brain obtained 7 days after the procedure revealed disseminated hyperattenuation along the gyri of both frontal lobe and subcortical white matter of the parietal lobe, suggesting deposition of iodized oil.

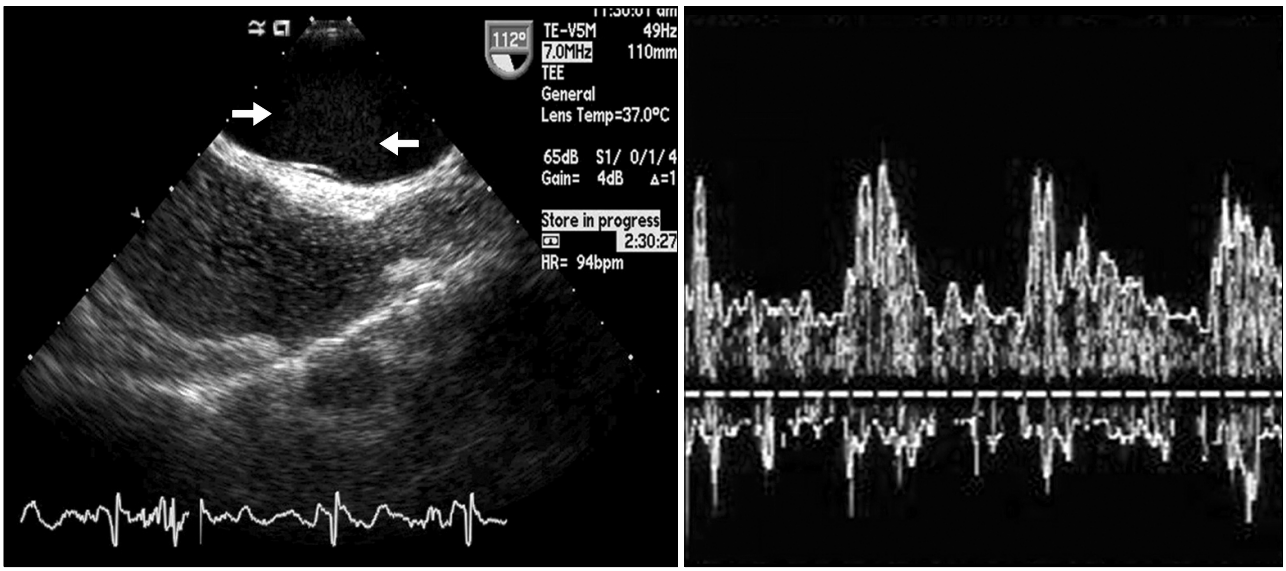

Fig. 4. Agitated saline injections were performed at rest and during maximal Valsalva maneuver. Transesophageal echocardiogram showed visualization of an injected saline microbubble in the left atrium within three cardiac cycles of right atrial opacification, consistent with the presence of an intracardiac shunt (left). Transcranial Doppler through the temporal bone showed agitated saline bubbles passing through the middle cerebral artery (right).

맥 단락, 진행된 간경화환자에서 나타날 수 있는 폐 내 동정맥 단락, 하부가로막동맥과 폐혈관 사이의 우좌 단락, 그리고 난원공 개존, 심박중격결손 등에 의한 심장 내 우좌 단락 등이 있다. 이번 환자에서는 하부가로막동맥과 폐혈관 사이의 단락형성과 난원공 개존을 통한 우좌단락이 뇌 혈관 색전증을 일으키는 데 관여했을 것으로 생각한다.

이번 증례에서 뇌 혈관 색전증을 일으킬 만한 한 가지 기전으로 하부가로막동맥과 폐혈관과의 단락을 통해 정맥계에서 생긴 혈전이 폐순환계에서 걸리지 않고 전신 혈관계로 넘어가서 색전증을 일으키는 것이다.[6] 실제로 이제까지 보고된 TACE 후 뇌 혈관 색전증을 일으킨 6예 중 2예에서 하부 가로막 동맥을 통한 TACE 시행 후 폐에 리피오돌이 축적되었다(Table 1). Tajima 등은 하부가로막동맥을 통하여 TACE를 시행한 환자의 52.3% (23/44)에서 폐에 리피오돌이 축적되었고, 이 중 단 2명만이 호흡기계 증상을 일으켰다고 보고하였다.[10] TACE 후 드물게 폐손상이 올 수 있는데, 대부분은 색전물질로 사용되는 리피오돌에 의한 지방 색전증이며 심하면 급성 호흡부전증까지 초래할 수 있다.[11] Chung 등은 간동맥을 통해 20 mL 이상의 리피오돌을 사용하여 TACE를 시행한 환자 14명 중 6명(42.9%)에서 리피오돌에 의한 폐 색전증이 있었다고 보고하였다.[12] 이처럼 다량의 리피오돌을 사용할 경우 폐 색전증 뿐만 아니라 뇌 색전증이 일어날 가능성이 높다. TACE 후 뇌 혈관 색전증이 발생한 증례 중에서 20 mL 이상의 리피오돌을 사용한 경우는 2예가 있었고, 20 mL 이하의 리피오돌을 사용한 경우가 2예 있었다(Table 1). 이번 증례에서는 이제까지 보고된 증례 중에서 가장 적은 양인 5 mL의 리피오돌을 사용하였지만 색전증을 일으켰다. 현재까지 TACE에 필요한 적정량의 리피오돌에 대한 구체적인 지침은 없으나 몇몇 연구에서 중요 기관의 색전을 피하기 위해서 0.1-0.3 mL/kg 정도를 적정량으로 제시하고 있다.[12,13]

심장 내 우좌 단락은 난원공 개존 같은 선천 심장병에서 있을 수 있다. 1,100명의 부검에서 386명이 난원공개존이 있었으며, 이 중 83%는 직경이 2 mm 미만의 타원구멍을 가지

Table 1. Cases of Cerebral Lipiodol Embolism after TACE in the Literature

	Wu et al.[7]	Yoo et al.[8]	Yoo et al.[8]	Yoo et al.[8]	Matsumoto et al.[14]	Takao et al.[9]
Year	2005	2004	2004	2004	2007	2005
Age	81	52	58	56	70	76
Gender	Female	Male	Male	Male	Female	Male
Child-Pugh class	A	NA	NA	NA	A	NA
Size of HCC	14×10 cm	NA	NA	NA	NA	NA
Frequency of TACE	2nd	2nd	NA	3rd	1st	16th
Supplying artery	Right IPA, right IMA	Hepatic artery	NA	NA	RHA, MHA, right IPA, right RCA	Epicholedochal artery, right IPA, proper artery
Dose of iodized oil	20 mL	35 mL	8 mL	NA	12 mL	NA
Use of gelatin sponge particles	Yes	NA	NA	NA	Yes	Yes
Echocardiography	No intracardiac shunt	No intracardiac shunt	No intracardiac shunt	No intracardiac shunt	NA	NA
Symptoms	- Mild tachypnea - Loss of vision - Weakness in the upper and lower extremities	- Headache - Confusion - Left upper extremity weakness - Mild hypoxia	- Shortness of breath - Frontal and occipital headache - Chest pain	- Disorientation, irritability, and blindness - Tachypnea, hypoxia	- Drowsy to comatose mental state	- Hypoxia - Comatose mental state
Follow-up	Died from respiratory complications 45 days later	Recovered completely when discharged 3 weeks later	Vision quickly returned to baseline over several days	Recovered completely two weeks later	Died from multiple organ failure 2 weeks later	All neurologic sign disappeared over 6 weeks

NA, not available; IPA, inferior phrenic artery; IMA, internal mammary artery; RHA, right hepatic artery; MHA, middle hepatic artery; RCA, renal capsular artery, HCC, hepatocellular carcinoma; TACE, transcatheter arterial chemoembolization.

고 있었다. 이러한 난원공개존이 있는 환자에서는 기이 색전증(paradoxical embolism)으로 인한 잠복 뇌졸중(cryptogenic stroke)을 일으킬 수 있다. 즉, 정맥계에서 기원하는 미세응집괴와 작은 응고혈액이 폐순환계를 걸리지 않고 난원공을 통해 좌심방으로 직접 넘어가서 색전증을 일으키는 것이다. 이러한 일시적인 심장 내 우좌 단락은 우심실의 유순도 감소, 우심방 용적의 과부하 및 해부 혹은 기능적인 우측 심장 폐쇄와 같은 혈류역학적인 상태에서 우측에서 좌측으로 단락이 있을 수 있으며, 정상에서도 발살바수기 혹은 기침을 유도함으로써 난원공개존을 통해 우좌 단락이 일어날 수 있다. 이번 환자에서는 리피오돌이 하부가로막동맥과 폐혈관 사이의 단락을 통해 우측 폐하엽에 침착되면서 우측 심장 내 압력의 일시적인 상승으로 인하여 우좌단락이 일어나면서 미세응집괴와 작은 응고혈액이 폐순환계를 거치지 않고 좌심방으로 넘어가 다발 뇌혈관 색전증을 일으킬 수 있었으리라 생각한다.

치료로는 리피오돌 색전증 자체가 골절 후에 나타날 수 있는 지방 색전증과 유사하므로 보존 치료를 한다. 이제까지 보고된 증례 6예 중 1예는 호흡기계 증상으로 사망하였으나 5예는 3주에서 6주 사이에 회복하였고, 이번 증례에서도 4주가 지나서 모든 신경학적인 증상이 사라졌다.

저자 등은 난원공 개존이 있었던 환자에서 소량의 리피오돌을 가지고 TACE 후 발생한 다발 뇌혈관 색전증을 일으킨 증례를 경험하였다. 이번 증례를 포함하여 이제까지 보고된 증례를 통해 TACE 후 뇌혈관 색전증을 예방하기 위해서 소량의 리피오돌 사용과 시술 전 심장 내 단락 등 확인을 위한 조사가 필요할 수 있겠다. 그러나, 이제까지 증례수가 적어 향후 이에 대한 연구가 더 필요하다.

참고문헌

1. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003;362:1907-1917.
2. Chen MS, Li JQ, Zhang YQ, et al. High-dose iodized oil transcatheter arterial chemoembolization for patients with large hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2002;8:74-78.
3. Tang ZY. Hepatocellular carcinoma--cause, treatment and metastasis. World J Gastroenterol 2001;7:445-454.
4. Yip D, Findlay M, Boyer M, Tattersall MH. Hepatocellular carcinoma in central Sydney: a 10-year review of patients seen in a medical oncology department. World J Gastroenterol 1999;5:483-487.
5. Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, Geschwind JF. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2002;13(suppl):S211-S221.
6. Sakamoto I, Aso N, Nagaoki K, et al. Complications associated with transcatheter arterial embolization for hepatic tumors. Radiographics 1998;18:605-619.
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. Yoo KM, Yoo BG, Kim KS, Lee SU, Han BH. Cerebral lipiodol embolism during transcatheter arterial chemoembolization. Neurology 2004;63:181-183.
9. Takao H, Makita K, Doi I, Watanabe T. Cerebral lipiodol embolism after transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. J Comput Assist Tomogr 2005;29:680-682.
10. Tajima T, Honda H, Kuroiwa T, et al. Pulmonary complications after hepatic artery chemoembolization or infusion via the inferior phrenic artery for primary liver cancer. J Vasc Interv Radiol 2002;13:893-900.
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;42:781-786.
12. Chung JW, Park JH, Im JG, Han JK, Han MC. Pulmonary oil embolism after transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. Radiology 1993;187:689-693.
13. Kan Z, Sato M, Ivancev K, et al. Distribution and effect of iodized poppyseed oil in the liver after hepatic artery embolization: experimental study in several animal species. Radiology 1993;186:861-866.
14. Matsumoto K, Nojiri J, Takase Y, et al. Cerebral lipiodol embolism: a complication of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol 2007;30:512-514.