



# 암 치료중 발생하는 구강과 위장관 점막염

## Chemotherapy Related Oral and Gastrointestinal Mucositis

박 용 · 김 열 홍 | 고려의대 내과 | Yong Park, MD · Yeul Hong Kim, MD

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine

E-mail : yhk0215@korea.ac.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(9): 897 - 906

### Abstract

Mucositis is the one of the most common complications during chemotherapy or radiotherapy. Once developed, mucositis influences the treatment outcome by severe pain, malnutrition, risk of infection, and prolonged hospitalization. Mucositis is usually developed in oral cavity and gastrointestinal tract. It is developed by the complex pathway, which is composed of initiation by reactive oxygen species, upregulation of various cytokine (e.g. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), and amplification of tissue injury, ulceration, and healing. Risk factors of mucositis include specific kinds of chemotherapy drug, hematopoietic stem cell transplantation, the site and dose of radiation, concurrent chemoradiation, malnutrition, salivary gland dysfunction, and poor oral hygiene. Routine oral care is very important for the prevention and treatment of oral mucositis and its administration should be included in patient education. Local anesthetics and systemic opioid can be used for severe pain of oral mucositis. Cryotherapy and low-level laser treatment is also useful for prevention of oral mucositis. Diarrhea, which is the most common symptom of gastrointestinal mucositis, can be controlled by loperamide or octreotide. More effective agents or procedures are needed for the prevention and treatment of chemotherapy related oral and gastrointestinal mucositis. The prevention is the most important approach in mucositis care and therefore multidisciplinary team approach including oncologists, dentists, nurses, and nutritionists is essential.

**Keywords:** Mucositis; Drug Therapy; Primary Prevention; Therapeutics

**핵심용어:** 점막염; 약물치료; 예방; 치료법

### 서론

구강내 점막염은 항암화학치료와 방사선치료 후 흔히 발생하는 부작용이다. 위장관의 점막염은 표준 용량 항암치료와 소화관 부위 방사선치료로 인한 소화관 점막 세포의 손상으로 인한 독성이며, 항암치료로 인한 위장관 점막염은 소장이 가장 호발 부위이다. 소장 이외에 식도, 위, 대장 등에서도 발생하며 방사선치료로 인한 식도염, 직장염

도 대표적인 위장관 점막염이다(1). 과거 항암치료의 가장 주요한 부작용은 구토 증상과 골수억제로 인한 면역력의 감소였으나 항구토제와 조혈세포 성장인자의 비약적인 발달로 인하여 많이 해결된 반면, 최근에는 점막염이 암환자 치료 중 가장 심각한 부작용으로 떠오르게 되었다(2). 또한 과거에는 쉽게 눈에 띄는 구강 점막염에 주로 관심을 쏟고 구강 점막염의 예방 및 치료법 개발에 집중하였으나 점막염은 위장관 전체에 발생할 수 있어 많은 연구가 요구된다.

**Table 1.** Comparison of toxicity grading of oral mucositis according to World Health Organization Criteria, National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria

Scale	Side effect(s)	Grade 0 (none)	Grade 1 (mild)	Grade 2 (moderate)	Grade 3 (severe)	Grade 4 (life-threatening)	Grade 5 (death)
WHO	Oral mucositis (stomatitis)	None	Oral soreness, erythema	Oral erythema, ulcers, solid diet tolerated	Oral ulcers, liquid diet only	Oral alimentation impossible	-
NCI-CTC (Clinical)	Chemotherapy-induced stomatitis/pharyngitis (oral/pharyngeal mucositis)	None	Painless ulcers, erythema, or mild soreness in the absence of lesions	Painful erythema, edema, or ulcers but eating or swallowing possible	Painful erythema, edema, or ulcers requiring IV hydration	Severe ulceration or requiring parenteral or enteral nutritional support or prophylactic intubation	Death related to toxicity
NCI-CTC (Functional)	Associated with HSCT (stomatitis/pharyngitis, oral/pharyngeal mucositis)	None	Painless ulcers, erythema, or mild soreness in the absence of lesions	Painful erythema, edema, or ulcers but swallowing possible	Painful erythema, edema, or ulcers preventing swallowing or requiring hydration or parenteral (or enteral) nutritional support	Severe ulceration requiring prophylactic intubation or resulting in documented aspiration pneumonia	Death related to toxicity

Adapted from reference (9) & (41).

점막염은 많은 환자에서 심각한 통증을 유발하여 삶의 질을 떨어뜨릴 뿐만 아니라, 호중구 감소증이 동반된 암환자에서는 패혈증의 고위험 인자이므로 임상적으로 중요한 질환이다(1). 더구나 일부 환자에서는 점막염으로 인하여 적절한 용량의 항암치료를 할 수 없게 되거나 계획된 항암치료 및 다중분할방사선치료, 항암제와 방사선의 동시 치료를 취소, 혹은 연기하도록 만들기도 한다(1, 3). 그리고 일단 발생되면 통증, 영양섭취 감소, 치료 의지의 후퇴 등 심각한 부작용과 함께 정맥관 영양공급의 필요성 증가, 전신 감염의 위험성 증가, 응급실 내원의 증가, 추가치료로 인한 비용의 증대, 입원기간의 장기화, 삶의 질이 감소되는 등 환자에게 심대한 지장을 초래한다(3~6). 일반적인 항암제 치료 환자의 40%, 골수이식 환자의 76%에서 구강 점막염이 합병되며, 두경부 암으로 방사선치료를 받는 모든 환자에서 고통의 원인이 된다(3, 4). 이에 암 치료 중 가장 중요한 부작용

으로 부각되고 있는 구강 및 위장관 점막염에 대하여 발생 기전 및 병인론, 진단과 등급 매기기, 예방 및 치료에 대해 알아 보고자 한다.

## 구강 및 위장관 점막염의 특성

구강 및 위장관의 점막의 상피세포는 체내에서 가장 빨리 성장하는 조직으로 정상적으로 구강과 위장관의 점막세포는 7~14일 주기로 교체된다. 특히, 소장은 교체주기가 가장 빨라 약 7일에 한번 주기로 전체 소장의 상피세포가 모두 새로운 상피세포로 교체된다(7). 항암제나 방사선치료는 점막세포의 재생을 방해하며 환자의 영양 부족이 이를 더욱 악화시킨다. 통상적으로 점막염은 항암제 투여 혹은 방사선치료 후 5~7일에 발생하고 백혈구감소증이 없으면 보통 2~3주 사이에 치유되며 주로 입술, 뺨, 연구개에 호발하고 단순 발

**Table 2.** Toxicity grading of gastrointestinal mucositis according to National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria

Adverse event	Grade 0 (none)	Grade 1 (mild)	Grade 2 (moderate)	Grade 3 (severe)	Grade 4 (life-threatening)
Mucositis/ stomatitis (clinical exam)	None	Erythema of the mucosa	at least ulcerations or pseudomembranes	Confluent ulcerations or pseudomembranes; bleeding with minor trauma	Tissue necrosis; significant spontaneous bleeding; life- threatening consequences
Mucositis/ stomatitis (functional/ symptomatic)	None	Upper aerodigestive tract sites; Minimal symptoms, normal diet; minimal respiratory symptoms but not interfering with function	Upper aerodigestive tract sites; but Symptomatic able to eat and swallow modified diet; respiratory symptoms interfering with function but not interfering with ADL	Upper aerodigestive tract sites; Symptomatic and unable to adequately aliment or hydrate orally; respiratory symptoms interfering with ADL	Symptoms associated with life-threatening consequences
		Lower GI sites; Minimal discomfort, intervention not indicated	Lower GI sites; Symptomatic, medical intervention indicated but not interfering with ADL	Lower GI sites; Stool incontinence or other symptoms interfering with ADL	

Adapted from reference (9) &amp; (41).

적부터 궤양까지 다양한 병변을 보인다.

구강 점막염은 심한 정도를 정확히 평가하는 것이 중요하며 평가방법은 임상적으로 관찰되는 소견에 따른 분류가 있고 환자의 기능적 장애 정도에 따른 분류가 있다(1). 현재까지 가장 많이 사용되고 있는 평가 방법은 World Health Organization (WHO) scale(8)과 National Cancer Institute (NCI) scale(9)이 있고 심한 정도에 따라 4~5단계로 구분되며 자세한 사항은 Table 1과 같다.

위장관 점막염은 구강 점막염보다 육안적인 평가가 어려워 객관적인 평가가 다소 어려운 측면이 있으나 구강 점막염과 마찬가지로 NCI-CTC scale을 사용하는 것이 가장 좋은 평가방법으로 되어 있다(10)(Table 2).

암 치료 중 Grade 3~4의 구강 및 위장관 점막염 발생 빈도가 5~15%만 되어도 매우 심각한 결과를 초래한다(1). Grade 3~4의 구강 및 위장관 점막염 발생 환자의 약 35%는 이로 인하여 다음 항암치료가 지연되기 때문이다. 또한 약 60%의 환자는 용량 감량을 하게 되고 약 30%의 환자는

해당 치료법을 중단하게 된다(1). 표준용량의 항암치료를 받은 환자 경우, Grade 3~4의 구강 및 위장관 점막염 발생 환자의 약 70%는 적절한 영양 공급을 위하여 경관 식이 투여가 필요하게 되며 60%는 고열 발생, 62%의 환자는 입원을 요하게 된다(1). 고용량 항암치료를 동반한 조혈모세포 이식술을 받은 성인 환자는 증상이 더욱 심하여 87%에서 경관 식이 투여가 필요하게 되며 80%의 환자에서 마약성 진통제 투여가 필요하다(11). 특히 골수의 기능을 억제하는 항암치료를 받은 환자에서 점막염이 있는 환자는 73%에서 감염이 발생하는 반면 점막염이 없는 환자는 36%에서만 발생할 정도로 감염의 위험성을 높인다(5).

소아에서 심한 구강 점막염은 부종으로 기도가 좁아져 매우 위험하다. 소아 조혈모세포 이식 환자 중 2~19%에서 점막염으로 인한 기도 폐색이 보고된 바 있다. 뿐만 아니라 소아 조혈모세포 이식 환자의 90% 이상에서는 경관, 혹은 정맥 영양 공급과 마약성 진통제 치료가 필요하게 되며 이는 전신 감염의 발생과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.

그리고 점막염으로 인해 경구섭취가 제한되어 발생하는 영양실조는 발육에 부정적인 영향을 미치고 신경계의 손상도 유발할 수 있다. 따라서 소아에서 점막염이 발생한 경우 적절한 영양공급을 유지하는데 더 각별한 주의가 요구된다(1).

## 점막염의 생물학적 발병기전

과거 점막염의 발생 기전은 매우 간단한 것으로 알려졌었다. 방사선이나 항암제가 분열중인 상피세포에 비특이적인 손상을 입혀 나타나는 상피조직에 국한된 현상으로 알고 있었다. 방사선과 항암제의 독성이 기저 상피세포층에 손상을 입히고, 이는 상피의 재생능을 떨어뜨려 결국 클론원성 세포사, 위축, 그리고 궤양에 이르는 상피 변화가 초래된다는 것이다(12). 그러나 최근 이러한 일련의 과정만으로는 설명되지 않고 점막하층의 세포와 기질과 다른 세포의 역할에 대한 근거가 입증되고 있다. 방사선에 의한 장 점막의 손상은 혈관내피세포의 세포자멸사에 따른 미세혈관 손상이 원인으로 확인되고 있으며(13), 실제로 전자현미경으로 관찰한 결과 상피세포의 변화에 선행하여 혈관내피세포와 결합조직의 손상이 나타났다(14). 또한 혈소판의 응집을 억제하면 점막의 손상이 줄어 드는 것으로 보아 혈관 내피세포와 혈소판이 점막염의 발병기전에 역할이 있을 것으로 추정된다(15).

또 다른 점막염의 발병 기전은 사이토카인의 역할이다. 항암치료 후 나타나는 부작용의 정도와 환자의 말초혈액 중 TNF- $\alpha$ , interleukin 1 (IL-1), 그리고 IL-6의 농도와 관련이 있었으며(16), 마찬가지로 동물실험에서 점막의 IL-1 $\beta$  농도와 TNF- $\alpha$ 의 발현 정도가 점막염의 발생과 연관이 있었다(14). 또한 이들 사이토카인의 농도를 감소시키는 약물 치료로 점막염의 발생을 예방할 수 있음이 실험실(14) 및 임상(17) 연구에서 확인되었다.

구강의 점막염이 처음 발생하는 과정은 항암제나 방사선으로 인한 산화 스트레스 및 ROS (reactive oxygen species)가 발생하는 것이다. 이는 점막염을 유발하는 대부분의 경로에서 주된 역할을 하는 것으로 알려져 있는데

ROS는 그 발생원인(항암제, 방사선)에 상관 없이 직접적으로 각종 세포와 조직, 혈관에 손상을 가해 급성 조직 반응으로 규정되는 일련의 현상을 초래하는 전사인자들을 활성화시킨다(1). 여러 연구 결과에서 oxygen-free radical을 효과적으로 억제하거나 제거하는 약제들이 점막의 손상을 성공적으로 지연시킬 수 있는 것으로 보고되고 있다(18). ROS 발생으로 특징되는 시작기(initiation phase)가 지난 후 2번째 단계로 점입하게 되면 ROS에 의한 DNA 손상 및 이로 인한 기저 상피세포의 클론원성 세포사로 이어진다. 하지만 상피세포의 클론원성 세포사만으로는 일반적으로 관찰되는 정도의 점막염을 설명하기에는 불충분하여, 광범위한 조직손상을 유발하는 다른 과정에 대해 연구가 집중되었고 NF- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B)가 핵심적인 역할을 하는 전사인자로 밝혀졌다. NF- $\kappa$ B는 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 등 proinflammatory 사이토카인의 생성을 높여 조직 손상과 세포자멸사를 초래한다(전령물질의 발생 및 상승기). 그리고 이들 proinflammatory 사이토카인들은 ceramide pathway, caspase pathway 등을 통하여 2차적인 조직 손상을 유발하면서 조직 손상을 더 증폭시키는 역할을 한다(신호 및 증폭기). 이후 점막염이 발생하고 나면 궤양이 형성되면서 세균의 집락형성이 일어나고 세균의 세포막 산물이 다시 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 등 proinflammatory 사이토카인의 생성을 자극하는 악순환을 일으킨다(궤양기). 치유 과정은 세포의 기질로부터 신호가 나타나 상피세포의 성장, 분화, 그리고 국소적인 정상 미생물 군무리의 재정립으로 발전한다. 이와 같은 치유 과정을 이룬 직후의 점막은 외양적으로는 정상으로 보이나 후속 혈관신생 작업 등이 지속되고 있는 등 점막의 주위 환경이 바뀐 상태이므로 이 시점은 추가적인 항암제나 방사선치료로 인한 손상에 매우 취약하다(1).

위장관의 점막염은 구강의 점막염처럼 그 분자생물학적 기전이 활발히 연구되어 있지는 않지만 기본적으로 비슷한 기전을 공유하고 있을 것으로 생각되고 있다. 위장관의 점막염은 구강 점막염과 달리 몇몇 구분되는 특징이 있는데 위장관은 광범위한 흡수 기능이 있으므로 점막염이 발생하면 구강과는 달리 설사가 주 증상으로 나타나는 경우가 많

다. 두번째로, 점막염이 모든 위장관에서 균등하게 발생하지 않는다. 항암제에 의해 발생하는 점막염은 주로 소장에서 발생하고 식도나 직장에서는 상대적으로 빈도가 적고 대장에서는 거의 발생하지 않는 것으로 알려져 있다. 소장은 위장관에서 점막의 교체주기가 약 5일로 가장 짧기 때문에 항암제의 독성에 가장 감수성이 있을 것으로 생각된다(2). 또, 소장에서는 다른 부위에 비해 항암제 투여 후 bcl-2 계열의 유전자 중 항자멸(antiapoptotic) 유전자보다 자멸(proapoptotic) 유전자의 발현이 상대적으로 더 증가하는 것으로 밝혀져 자가사멸이 소장의 점막염에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다(2). Irinotecan, methotrexate와 같은 특정 항암제는 구강보다는 위장관, 특히 소장의 점막염이 주로 발생한다. 따라서 위장관의 점막염은 구강의 점막염과는 다른 독특한 생물학적 기전도 있을 것으로 추정되고 있으나 현재까지 명확히 연구된 바는 없는 실정이다.

### 점막염의 발생 위험인자

점막염을 잘 일으키는 항암제 요소는 항암치료의 강도, 약제의 종류가 가장 관련성이 높은 인자이며 항암제 중 cisplatin, 5-FU (5-fluorouracil), methotrexate, 그리고 cyclosporine이 가장 점막염을 잘 일으키는 약제이다(1). 골수억제가 심한 항암치료를 반복적으로 투여하면 점막염 발생 위험도가 배가되고, 이전 항암치료 주기 때 점막염이 발생했던 환자는 다음 주기 치료 때 점막염 발생 위험도가 훨씬 높다(5). 방사선치료가 항암치료와 동시에 시행된다면 발생 위험도가 증가하고(19), 임상시험에 발표된 점막염 발생률보다 실제 임상진료에서는 더 높은 빈도로 나타난다. 조혈모세포 이식 환자에서 조건화 항암치료와 이식대숙주 병 예방 치료를 병용하는 경우 점막염 발생 위험도가 증가되므로 동종 조혈모세포 이식술이 자가조혈모세포 이식술보다 점막염 발생 위험도가 높다(20).

어떤 환자 그룹이 점막염 발생에 더 취약한가에 대해서는 논란이 있는데, 특히 고령의 환자에서 위험성이 적다는 보고와 발생의 위험이 높다는 보고가 엇갈린다. 성별에 있어서는 여성, 특히 5-FU 항암치료를 받는 여성이 점막염 발

생 위험도가 높다는 보고가 있으나(21) 두경부암으로 방사선치료를 받는 환자와 조혈모세포 이식을 받은 환자 그룹에서는 성별에 따른 차이가 없어 확실치 않다(22, 23). 인종별로는 흑인이 약물을 대사하는 유전적 다형성 때문인지 점막염의 발생 빈도가 낮아 비교적 고용량의 치료도 잘 견디는 것으로 알려져 있다(24). 최근에는 개개인의 점막염에 대한 유전적 감수성이 다르다는 증거가 제시되고 있다. Irinotecan의 대사에 관여하는 UGT1A1의 다형성이 점막염을 포함한 irinotecan 부작용 발생에 영향을 주고(25), 동종조혈모세포 이식 시 조건화 약제의 대사에 관여하는 methylenetetrahydrofolate reductase의 특정 genotype이 점막염의 위험도를 증가시킬 수 있는 것으로 보고되었다(22). 향후 이 분야에 대한 많은 연구가 필요한 실정이다. 이외에 Body-mass index가 아주 높거나 낮아도 점막염의 위험도가 높고(22), 침샘의 기능이 떨어져 있는 환자(26), 치아와 잇몸 질환이 있는 환자도 위험도가 높다(20). 특히 침샘의 기능, 치아와 잇몸 질환은 항암치료나 방사선치료 전에 예방적 치료와 관리로 위험성을 줄일 수 있으므로 주의가 요구된다.

치료에 사용되는 항암제 종류와 방사선치료의 병용 투여 여부가 점막염 발생의 가장 중요한 위험도 결정인자이다. 유방암의 보조항암치료 및 림프종 치료에 사용되는 anthracycline 포함 항암치료 요법은 Grade 3~4 점막염의 발생 위험도가 1~10%이며 taxane, 혹은 platinum-based 항암치료도 5-FU만 포함되지 않았다면 비슷한 Grade 3~4 점막염의 발생 위험도를 보인다(1). 그러나 이들 항암요법과 함께 두경부, 복부 및 골반 부위에 방사선치료가 병행된다면 Grade 3~4 구강, 혹은 장관 점막염의 빈도가 크게 증가하여 50%에 달할 정도로 위험도가 증가하기도 한다. 5-FU가 포함된 항암치료의 경우 Grade 3~4 점막염의 발생 위험도가 15% 이상이며 irinotecan 포함 항암치료도 비슷한 빈도를 보인다(1). 마찬가지로 이들 5-FU, irinotecan-based 항암치료와 방사선치료가 병행되면 Grade 3~4 구강, 혹은 장관 점막염의 빈도가 30% 이상으로 증가하며 이들 치료법이 대부분의 소화기암에 가장 많이 사용되는 항암요법이므로 더욱 문제가 된다(1).

**Table 3.** Relation between antineoplastic therapy and risk of grade 3~4 oral and gastrointestinal mucositis

Regimen	No. of patients	Risk of Grade 3~4 oral mucositis		Risk of Grade 3~4 GI mucositis	
		%	95% CI	%	95% CI
Anthracycline + 5-FU/ cyclophosphamide	1382	3	2~4	1	< 1~1
Anthracycline + Docetaxel/5-FU	108	66	58~74	73	63~82
Paclitaxel + XRT	117	48	39~56	6	6~15
Docetaxel + 5-FU	303	46	41~50	5	2~8
Paclitaxel/5-FU + XRT	113	75	67~83	1	1~2
Paclitaxel/platinum + XRT	346	60	56~64	2	2~8
Docetaxel/platinum/5-FU	115	43	34~52	6	3~9
Platinum + XRT	309	11	8~14	11	7~16
5-FU/platinum	508	18	15~21	14	10~18
5-FU/platinum + XRT	687	38	35~41	14	10~17
5-FU/leucovorin/taxane	145	41	34~49	6	2~10
Irinotecan/5-FU	524	3	1~4	6	4~8
Irinotecan/5-FU + XRT	36	36	22~47	71	50~93
Adult BMT with TBI	611	64	61~68	7	3~16
Adult BMT, Busulfan conditioning (no TBI)	360	52	47~55	10	7~14
Pediatric BMT with TBI	320	42	37~47	33	12~62

GI: gastrointestinal, 95% CI: 95% confidence interval, 5-FU: 5-fluorouracil, XRT: radiotherapy, BMT: bone marrow transplantation, TBI: total body irradiation.  
Adapted from reference (1).

조혈모세포 이식술을 받는 환자, 특히 온몸조사를 받는 환자는 점막염의 발생 위험도가 높아 Grade 3~4 점막염의 발생률이 60%를 상회하며 온몸조사를 받지 않는 환자는 Grade 3~4 점막염의 발생률이 30~50%에 달한다. 소아에서는 조혈모세포 이식술을 위해 온몸조사와 함께 topotecan, 혹은 etoposide 항암제 단독 투여하는 경우 Grade 3~4 구강 점막염의 빈도가 1~2%로 낮지만 ifosfamide, 혹은 anthracyclines을 포함한 병용항암치료를 투여하는 경우 20% 이상의 높은 빈도로 발생한다(1).

결론적으로 위장관 점막염은 5-FU, irinotecan 등 항암제와 방사선 동시 치료를 많이 받는 소화기암과 부인암 환자가 다른 환자들에 비하여 Grade 3~4 위장관 점막염의 발생 위험이 높고 Grade 3~4 구강 점막염의 발생률이 높은 환자군은 두경부암, 식도암, 상부 위장관암 환자군에서 높다. 특정 항암제 종류와 방사선치료의 병용 여부에 따른 Grade 3~4 점막염의 발생률은 Table 3과 같으며 각 암종별 Grade 3~4 점막염의 발생률은 Table 4와 같다.

## 점막염의 예방과 치료를 위한 진료 지침

항암 및 방사선치료 후 발생하는 구강 및 위장관 점막염의 예방 및 치료에 대하여 여러 임상시험 자료를 기반으로 MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer)와 ISOO (International Society for Oral Oncology)가 공동으로 점막염 연구 분과를 신설하여 제정하여 발표한 “항암치료로 인한 구강 및 위장관 점막염의 예방과 치료를 위한 진료 가이드라인”이 발표된 바 있으며 (27) 미국의 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Task Force Report 진료지침이(20) 대표적이며 최근 국내 연구 발표된 내용을 추가하여 정리하였다.

### 1. 구강 점막염

#### (1) 구강관리지침

평소 양호한 구강 위생을 유지하는 것이 항암/방사선치료 후 발생하는 구강 점막염의 경과를 호전시키는 데 매우



**Table 4.** Relation between cancer diagnosis and risk of grade 3-4 oral and gastrointestinal mucositis

Regimen	No. of patients	Risk of Grade 3-4 oral mucositis		Risk of Grade 3-4 GI mucositis	
		%	95% CI	%	95% CI
Acute myelogenous leukemia	262	12	10~16	6	5~11
Non-Hodgkin lymphoma	83	15	9~24	NR	NR
Breast cancer	10,530	8	8~9	6	5~6
Colorectal cancer	8,412	6	6~7	12	11~12
Nonsmall cell lung cancer	622	6	4~8	5	3~8
Head and neck cancer	2,206	42	40~53	10	6~15
Esophageal cancer	194	46	56~64	2	2~8
Gastric cancer	637	8	6~10	4	3
Ovarian cancer	516	7	5~10	3	2~5
Testicular cancer	157	11	7~15	NR	NR

GI: gastrointestinal, 95% CI: 95% confidence interval, NR: not reported.  
Adapted from reference (1).

중요하다. 구강 관리의 목적은 구강내 세균의 집락을 최소화 하여 점막염의 진행을 억제하는 데 있다(28). 권장하는 구강관리는 치아와 혀에 부드러운 칫솔질을 식후 및 취침 전 등 하루에 4회, 치아 플로싱을 취침 전 하루 1회, 그리고 4컵의 식염수와 1 티스푼의 중탄산수를 혼합한 액으로 매 4~6시간마다 린스하는 것이다. Chlorexidine, iodopovidone 등도 린스액으로 사용될 수 있다. 구강위생이 좋지 않은 환자는 항암 혹은 방사선치료를 시작하기 전에 치과 의사와 치석 제거를 포함한 구강 위생 향상 방안에 대해 상 의하는 것이 좋다. 특히 조혈모세포이식과 같이 점막염의 발생이 매우 높을 것으로 예상되는 상황에서는 가급적 치열 교정기구나 틀니같은 구강내 장치를 제거하는 것이 추천된다. 금연, 금주와 함께 구강건조증을 초래할 수 있는 약제 (항콜린성)를 피하고 침 분비를 증가시키는 무설탕 껌이나 캔디, pilocarpine이나 cevimeline 등 약제를 투여하여 구강 관리를 하여야 하며 구강 관리지침은 반드시 환자 교육 과정이 포함되어야 소기의 목적을 달성할 수 있다.

## (2) 통증 조절

구강 점막염의 통증 조절은 진통제의 전신적 투여와 국소 도포 2가지가 있으며 전신적 투여의 예로 조혈모세포이식 시 발생하는 구강 점막염의 통증에 morphine을 이용한 환자자가조절장치(patient-controlled analgesia, PCA)가 효과적이고 transdermal fentanyl patch도 유용하다. 국소도포제로서는 액체 lidocaine, benzocaine, magnesium 현

탁액, kaolin, pectin, chlorhexidine, diphenhydramine 등이 흔히 사용되고 benzydamine과 같은 도포용 비스테로이드성 진통제도 사용된다. 심한 통증으로 경구를 통한 음식물의 섭취가 제한될 경우에는 영양 부족을 방지하기 위해 내시경을 이용한 경피적 위관 삽입을 고려하여야 한다.

## (3) 표준 항암치료시 예방

5-FU의 bolus 투여시 투여 5분 전부터 약 30분 동안 얼음을 입에 물고 있는 냉동요법이 구강 점막염의 발생을 약 50%까지 감소시키는 것으로 보고되었다. 이는 구강점막 내의 혈관의 수축을 유발하여 점막에 도달하는 5-FU의 양을 최소화하는 것이 기전으로 생각된다(29). 반면 5-FU를 지속 정주하는 경우나 반감기가 긴 약물을 투여하는 경우 (methotrexate, doxorubicin 등)에 구강내 냉동요법은 점막염 예방에 큰 효과가 없는 것으로 되어 있으나 구강내 냉동요법은 매우 저렴하고 부작용도 거의 없으므로 이 경우에서도 시도해 볼 수 있을 것으로 생각된다. Acyclovir도 점막염의 예방을 위해 시도된 적이 있으나 herpes simplex virus 감염의 발생만 감소시킬 뿐 점막염의 발생을 감소시키는 데는 효과가 없는 것으로 알려져 있다(30, 31).

## (4) 표준 항암치료시 발생한 구강 점막염 치료

표준 항암치료를 받은 환자에서 이미 점막염이 발생하였다면 이에 대한 확실한 효과가 있는 치료는 아직까지 알려져 있지 않다. 기존에 많이 사용되었던 chlorhexidine은 이미 발생한 점막염의 치료에서는 효과가 없는 것으로 보고되었다(32, 33).

### (5) 고용량 항암 요법 + 골수이식시의 예방

저준위 레이저 치료(low-level laser therapy)가 고용량 항암요법을 받는 환자에서 구강 점막염의 발생과 통증을 감소시키는 데 효과적인 것으로 보고되고 있다(34, 35).

## 2. 위장관 점막염

### (1) 표준 항암치료시 위장관 점막염 예방

Cyclophosphamide, methotrexate, 5-FU 투여 후 발생하는 심와부 동통의 예방에 ranitidine과 omeprazole이 효과적이다. 특히 omeprazole이 ranitidine보다 더 효과적으로 심와부 동통을 예방하는 것으로 알려져 있다(36).

### (2) 표준 항암치료로 인한 위장관 점막염 치료

항암치료 후 발생하는 위장관 점막염의 가장 흔한 증상은 설사이다. 특히 소화기암의 항암치료에 흔히 사용되는 약제인 5-FU와 irinotecan이 설사를 잘 유발하므로 더욱 주의할 요한다. 이런 설사는 보통 loperamide로 조절되나 loperamide로도 조절되지 않는 경우에는 하루 2회의 octreotide 피하주사(최소 100 $\mu$ g)가 효과적이다.

### (3) 방사선과 항암 병용 치료시의 예방

Amifostine은 비소세포성 폐암 환자에서 방사선과 항암 병용 치료시 발생하는 식도염을 예방하는 데 효과가 있었다(37). 현재 amifostine은 미국 FDA에 의해 난소암과 비소세포성 폐암 환자에서 cisplatin으로 인한 renal toxicity 예방 및 두경부암 환자에서 방사선치료시 발생하는 구강 건조증의 예방을 위한 목적으로만 허가가 되어 있으나 조만간 적응증이 확장될 것으로 기대된다.

## 3. 새로 개발된 약제들

Human keratinocyte growth factor 2 (KGF-2: repifermin<sup>®</sup>)이 자가조혈모세포이식 환자에서 발생하는 구강내 점막염의 예방에 효과가 있음이 42명 환자를 대상으로 한 2상 임상연구에서 보고되었으며 recombinant human keratinocyte growth factor 1 (rHuKGF-1: palifermin<sup>®</sup>)이 방사선치료를 받는 두경부암 환자에서 구강 점막염의 발생과 이환기간을 감소시키는 것으로 보고된 바 있다(38, 39). 특히 palifermin은 다양한 항암치료, 방사선치료, 항암

방사선 동시 치료 환자들을 대상으로 시행된 2상 연구에서 효과가 입증되어 미국 FDA로부터 “항암치료로 인한 구강 점막염의 예방”이라는 광범위한 허가를 받았다. 국내에서 개발된 약제로는 epidermal growth factor (이지에프, easyef<sup>®</sup>) spray가 여러 동물실험 및 임상시험에서 방사선 치료로 인한 구강염의 예방 및 치료에 효과적임이 보고된 바 있다(40). 글루타민은 장 점막세포의 영양공급에 필수적인 아미노산으로, 최근 구강에서 흡수가 잘 되도록 만든 새로운 L-glutamine 제제인 AES-14을 사용한 임상시험 결과가 흥미롭다(37). 2002년도에 미국 FDA에 의해 승인받은 Gelclair<sup>®</sup>는 polyvinylpyrrolidone, sodium hyaluronate, glycyrrhetic acid의 혼합물로서 다양한 원인으로 인한 구강내 병변과 연관된 통증의 관리에 효과적이다. 이 약제는 항암치료 및 방사선치료로 인한 구강내 점막염에도 효과가 있는 것으로 알려져 이 영역에서 향후 사용이 기대되고 있다.

## 결 론

암 치료에 있어서 구강 및 위장관 점막염은 환자의 영양 섭취 장애, 감염의 발생 장소 제공 등 환자의 예후와 직결되는 문제를 초래하며 가장 흔히 불편을 호소하는 장기이다. 그러나 일단 문제가 발생하면 환자에게 심대한 타격을 입히는 반면, 치료가 힘들어 예방이 가장 중요하다. 따라서 종양 의사, 치과 의사, 간호사, 보호자 등 관련된 사람들의 협조와 공동 노력이 가장 중요한 분야이다.

## 참고문헌

1. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epi-demiology, and consequences for patients. Cancer 2004; 100: 1995-2025.
2. Bowen JM, Gibson RJ, Cummins AG, Keefe DM. Intestinal mucositis: the role of the Bcl-2 family, p53 and caspases in chemotherapy-induced damage. Support Care Cancer 2006; 14: 713-731.



3. Keefe DM, Cummins AG, Dale BM, Kotasek D, Robb TA, Sage RE. Effect of high-dose chemotherapy on intestinal permeability in humans. *Clin Sci (Lond)* 1997; 92: 385-389.
4. Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. *Oncologist* 1998; 3: 446-451.
5. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 2003; 98: 1531-1539.
6. Goldberg SL, Chiang L, Selina N, Hamarman S. Patient perceptions about chemotherapy-induced oral mucositis: implications for primary/secondary prophylaxis strategies. *Support Care Cancer* 2004; 12: 526-530.
7. Potten CS. A comprehensive study of the radiobiological response of the murine (BDF1) small intestine. *Int J Radiat Biol* 1990; 58: 925-973.
8. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, World Health Organization, 1979.
9. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, Rubin P. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13: 176-181.
10. Keefe DM. Intestinal mucositis: mechanisms and management. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 323-327.
11. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, Hayden V, Eilers J, Epstein JB, LeVeque FG, Miller C, Peterson DE, Schubert MM, Spijkervet FK, Horowitz M. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2201-2205.
12. Lockhart PB, Sonis ST. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. *J Dermatol Surg Oncol* 1981; 7: 1019-1025.
13. Paris F, Fuks Z, Kang A, Capodiceci P, Juan G, Ehleiter D, Haimovitz-Friedman A, Cordon-Cardo C, Kolesnick R. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science* 2001; 293: 293-297.
14. Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, Lucey CA, Wang L, Mason L, Login G, Ymamkawa M, Moses G, Bouchard P, Hayes LL, Bedrosian C, Dorner AJ. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncol* 2000; 36: 373-381.
15. Wang J, Albertson CM, Zheng H, Fink LM, Herbert JM, Hauer-Jensen M. Short-term inhibition of ADP-induced platelet aggregation by clopidogrel ameliorates radiation-induced toxicity in rat small intestine. *Thromb Haemost* 2002; 87: 122-128.
16. Hall PD, Benko H, Hogan KR, Stuart RK. The influence of serum tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 concentrations on nonhematologic toxicity and hematologic recovery in patients with acute myelogenous leukemia. *Exp Hematol* 1995; 23: 1256-1260.
17. Epstein JB, Silverman S, Jr, Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN, Lockhart PB, Gallagher MJ, Peterson DE, Leveque FG. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 2001; 92: 875-885.
18. Culy CR, Spencer CM. Amifostine: an update on its clinical status as a cytoprotectant in patients with cancer receiving chemotherapy or radiotherapy and its potential therapeutic application in myelodysplastic syndrome. *Drugs* 2001; 61: 641-684.
19. van den Broek GB, Balm AJ, van den Brekel MW, Hauptmann M, Schornagel JH, Rasch CR. Relationship between clinical factors and the incidence of toxicity after intra-arterial chemoradiation for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2006; 81: 143-150.
20. Bensinger W, Schubert M, Ang KK, Brizel D, Brown E, Eilers JG, Elting L, Mittal BB, Schattner MA, Spielberger R, Treister NS, Trotti AM, 3rd. NCCN Task Force Report. prevention and management of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6 (Suppl 1): S1-21; quiz S22-24.
21. Chansky K, Benedetti J, Macdonald JS. Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1165-1171.
22. Robien K, Schubert MM, Bruemmer B, Lloid ME, Potter JD, Ulrich CM. Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1268-1275.
23. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, and Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 329-336.
24. McCollum AD, Catalano PJ, Haller DG, Mayer RJ, Macdonald JS, Benson AB, 3rd, Fuchs CS. Outcomes and toxicity in african-american and caucasian patients in a randomized adjuvant chemotherapy trial for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1160-1167.
25. Iyer L, King CD, Whittington PF, Green MD, Roy SK, Tephly TR, Coffman BL, Ratain MJ. Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. *J Clin Invest* 1998; 101: 847-854.
26. McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vincent M, Kocha WI. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral Oncol* 1998; 34: 484-490.
27. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109: 820-831.
28. McGuire DB, Correa ME, Johnson J, Wienandts P. The role of

- basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 2006; 14: 541-547.
29. Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, Veeder MH, Athmann LM, Therneau TM, Sorensen JM, Gainey DK, Mailliard JA, Gusa NL, et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 449-452.
  30. Anderson H, Scarffe JH, Sutton RN, Hickmott E, Brigden D, Burke C. Oral acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus in non-Hodgkin lymphoma and acute lymphoblastic leukaemia patients receiving remission induction chemotherapy. A randomised double blind, placebo controlled trial. *Br J Cancer* 1984; 50: 45-49.
  31. Saral R, Ambinder RF, Burns WH, Angelopoulos CM, Griffin DE, Burke PJ, Lietman PS. Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1983; 99: 773-776.
  32. Okuno SH, Foote RL, Loprinzi CL, Gulavita S, Sloan JA, Earle J, Novotny PJ, Burk M, Frank AR. A randomized trial of a nonabsorbable antibiotic lozenge given to alleviate radiation-induced mucositis. *Cancer* 1997; 79: 2193-2199.
  33. Okuno SH, Woodhouse CO, Loprinzi CL, Sloan JA, LaVasseur BI, Clemens-Schutjer D, Swan D, Axvig C, Ebbert LP, Tirone MR, Michalak JC, Pierson N. Phase III controlled evaluation of glutamine for decreasing stomatitis in patients receiving fluorouracil (5-FU)-based chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 258-261.
  34. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D'Ambrosio JA, Nuki K, Schubert MM, Franquin JC, Clive J, Tutschka P. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995; 76: 2550-2556.
  35. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, Franquin JC. Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 697-703.
  36. Sartori S, Trevisani L, Nielsen I, Tassinari D, Panzini I, Abbasciano V. Randomized trial of omeprazole or ranitidine versus placebo in the prevention of chemotherapy-induced gastroduodenal injury. *J Clin Oncol* 2000; 18: 463-467.
  37. Komaki R, Lee JS, Kaplan B, Allen P, Kelly JF, Liao Z, Stevens CW, Fossella FV, Zinner R, Papadimitrakopoulou V, Khuri F, Glisson B, Pisters K, Kurie J, Herbst R, Milas L, Ro J, Thames HD, Hong WK, Cox JD. Randomized phase III study of chemoradiation with or without amifostine for patients with favorable performance status inoperable stage II-III non-small cell lung cancer: preliminary results. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12: 46-49.
  38. Lee D, Jain VK. The use of recombinant human keratinocyte growth factor (palifermin) to ameliorate treatment-induced mucositis. *Support Cancer Ther* 2003; 1: 20-22.
  39. Brizel DM, Murphy BA, Rosenthal DI, Pandya KJ, Gluck S, Brizel HE, Meredith RF, Berger D, Chen MG, Mendenhall W. Phase II study of palifermin and concurrent chemoradiation in head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2489-2496.
  40. Wu HG, Song SY, Kim YS, Oh YT, Lee CG, Keum KC, Ahn YC, Lee SW. Therapeutic effect of recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) on mucositis in patients undergoing radiotherapy, with or without chemotherapy, for head and neck cancer: a double-blind placebo-controlled prospective phase 2 multi-institutional clinical trial. *Cancer* 2009; 115: 3699-3708.
  41. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Cancer Therapy Evaluation Program, National Cancer Institute <[http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)>. Accessed



## Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 암 치료중 중요한 부작용으로 부각되고 있는 구강 및 위장관 점막염에 대한 특성, 발병기전, 위험인자 그리고 예방과 치료를 위한 진료지침에 대하여 총괄적으로 기술하고 있다. 실제 위장관 점막염은 5-FU, irinotecan 등 항암제와 방사선 동시치료를 많이 받는 소화기암이나 부인암에서, 구강 점막염은 두경부암, 식도암, 상부 위장관암 환자 군에서 중증 점막염의 발생이 높는데, 일단 부작용이 발생하면 환자에게 심각한 타격을 입히면서 치료가 힘들므로 필자가 주장하듯이 예방의 중요성이 강조되어야 하겠다. Table에 제시된 점막염의 평가 기준이나 최근 흔히 사용되는 치료법의 부작용들이 상세하게 기술되어 있어 점막염의 진료에 많은 참조가 될 것으로 기대된다. 또한 위장관의 점막염과 구강의 점막염과는 서로 다른 발생기전이 추정되므로 추후 이 분야에 대한 연구가 필요하다는 것을 본 논문은 제시하고 있으며, 최근에 점막염의 예방효과가 입증된 몇 가지의 약제들에 대한 국내 연구가 필요하다고 생각된다.

[정리: 편집위원회]