

5-FU, Cisplatin 사용 후 발생한 방사선 회상 근염 1예

유양선 · 전찬홍

순천향대학교 의과대학 부천병원 류마티스내과

A Case of Radiation Recall Myositis Induced by 5-FU and Cisplatin

Yang Seon Ryu, Chan Hong Jeon

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Radiation recall phenomenon is an inflammatory reaction which occurs at a previously irradiated area after the administration of causative agents, especially anticancer drugs. Radiation recall mostly involves skin and rarely affects internal organs. We, hereby, report a rare case of radiation recall myositis. A 51-years-old man visited the hospital due to pain and weakness of the left thigh. He had been diagnosed with a skin metastasis of pancreatic adenocarcinoma, at the left thigh and treated with radiotherapy and subsequent combination chemotherapy of 5-FU and cisplatin.

After the 5th cycle of chemotherapy, the patient developed pain and weakness localized at the previous radiation field. An MRI revealed myositis of left gluteus medius muscle. Muscle biopsy showed no malignant cells or signs of infection. He was diagnosed as having radiation recall myositis and treated with steroid and NSAID. Soon after, pain and weakness gradually improved. Although rare, a possibility of radiation recall myositis should be considered when a patient with history of radiotherapy has a myopathy.

Key Words. Radiation recall, Myositis, 5-FU, Cisplatin

서 론

방사선 회상(radiation recall)은 특정 요인에 노출된 이후 이전에 방사선조사를 받은 부분에 발생하는 급성 염증 반응을 말한다 (1,2). 이 현상은 주로 방사선 치료 후 항암 요법을 시행한 환자에서 발생하며, 항생제, 항결핵제 등을 사용한 후에 발생한 경우도 보고되고 있다 (2,3). 방사선 회상 현상이 주로 발생하는 부위는 피부이지만 드물게 폐, 식도, 소장, 중추 신경, 골격근 등 내부 장기를 침범할 수 있다 (1,4). 국내에서는 방사선 회상에 의한 피부염에 대한 보고는 수 예가 있었으나 아직까지 근육 침범에 대한 보고는 2건에 불과하였다 (5,6). 저자 등은 전이성 췌장암

환자에서 국소 방사선 치료 후 5-FU (fluorouracil), cisplatin 복합 항암치료를 받고 나서 발생한 근염 1예를 경험하고 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남자 51세

주 소: 1개월 전부터 시작된 좌측 둔부의 통증과 근력저하
현병력: 2007년 5월 좌측 대퇴부의 압통성 종괴로 최초 내원하였다. 생검 결과는 전이성 선암종(adenocarcinoma)이었으며 원발 병소에 대한 검사상 췌장 미부암의 피부 전이로 진단되었다. 당시 좌측 대퇴부 종괴의 혈관 압박 가능성이 있어 국소 방사선 치료를 좌측대퇴부에 10일간 총 30 Gy의 선량으로 시행하였으며, gemcitabine, 5-FU를 사용한 항암 화학 요법을 병행하였다. 치료 후 좌측 대퇴부 종괴는 호전 되었고 원발 부위 압도 감소되는 양상을 보였다. 당시 방사선조사 부위의 정상 피부에는 특별한 이상 반응이 없었다. 2007년 10월 부터 2008년 1월까지 5-FU, cisplatin을 사용한 항암 화학치료를 5주기 더 시행한 상태에서

<접수일 : 2011년 12월 31일, 수정일 : 2012년 1월 12일, 심사
통과일 : 2012년 1월 25일>

통신저자 : 전 찬 홍

경기도 부천시 원미구 중1동 1174

순천향대학교 의과대학 부천병원 류마티스내과

E-mail : chjeon@gmail.com

좌측 대퇴부의 통증 및 근력 약화 증상이 발생하였다. 통증은 주로 이전의 방사선 치료 부위에서 심하였고 운동시 악화되었다. 1개월 후, 대퇴부의 근력 약화로 정상적인 보행이 힘들게 되어 류마티스 내과로 의뢰되었다.

과거력: 소아마비로 인한 우측 하지 근력 저하가 있었으며, 인슐린 의존성 당뇨병으로 치료 중이었다.

가족력 및 사회력: 특이 소견은 없었다.

신체 검사: 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 80/분, 호흡수 20/분, 체온 36.3°C이었다. 좌측대퇴부에 압통과 능동 운동시 통증을 호소하였으며, 통증에 의한 운동 범위 제한 소견이 있었다. 종창, 발적, 국소적인 발열 등의 소견은 없었다. 이전 방사선조사 부위의 피부는 정상 소견이었고, 새로 발생한 종괴도 없었다. 도수근력 검사상 좌측 대퇴부의 근력은 3/5로 감소된 소견을 보였다. 양측 상지의 근력은 정상이었다. 양측 상하지 말단의 피부는 정상이었고, 혈관 확장이나 피부 반점은 없었다. 신경학적 검사상 좌하지의 심부 건반사는 정상이었고, 이상 감각 등의 소견도 보이지 않았다.

검사 소견: 혈액 검사 결과 전체혈구계산 상 백혈구 7,500/mm³, 혈색소 13.3 g/dL, 혈소판 222,000/mm³ 이었으며, 일반 화학검사상 크레아틴키나아제 134 IU/L, 젖산탈수효소 429 IU/L, 적혈구침강속도 14 mm/hr, C-반응단백질 0.07 mg/dL, 혈액요소질소/크레아티닌 19/1.1 mg/dL, AST/ALT 18/29 IU/L, 총단백질/알부민 7.0/3.9 g/dL 이었다. 항핵항체는 음성이었다. 신경전도 및 근전도 검사를 시행하였고, 신경전도상 당뇨병 합병증으로 보이는 말초신경병증의 소견은 있었으나 근전도상 이상 소견은 관찰되지 않았다. 골반, 대퇴 부위의 MRI 검사 결과는 T1 영상에서 좌측 중둔근(gluteus medius)의 대퇴골 부착부에 미만성의 조영 증가를 보였다. 이 병변은 T2에서 중간 정도의 신호강도를 보였으며, 이 병변으로 인한 인접한 대퇴골의 골 미란이나 피질골의 파괴 소견(cortical destruction)은 보이지 않았다(그림 1). 좌측 중둔근 부위에서 자동총 생검(gun biopsy)을

시행하였고, 생검에서 악성 세포는 발견되지 않았으며 골격근이 위축되고 섬유지방조직(fibroadipose tissue)으로 대체된 소견을 볼 수 있었다.

치료 및 경과: 생검상 악성 세포가 발견되지 않았으며, 감염, 피부근염을 포함한 결체조직질환, 당뇨병성 허혈성 근경색(muscle infarction) 등을 시사하는 소견이 발견되지 않아 방사선 회상성 근염으로 최종 진단하였다. 치료는 프레드니솔론 (0.5 mg/kg) 및 비스테로이드성 항염증제를 사용하였으며 통증 및 근력 저하는 서서히 완화되는 경향을 보였으나 완전히 회복되지는 않았다. 근염의 재발 우려는 있었으나 원발 병소의 호전을 고려하여, 2주기에 걸친 5-FU, cisplatin 항암치료를 더 시행 하였고, 근력 저하 및 통증의 재발은 없었다. 2008년 11월 패혈증으로 환자가 사망하면서 더 이상의 추적 관찰은 이루어지지 않았다.

고 찰

본 증례는 전이성 췌장암에 대한 방사선 치료의 병력이 있으면서, 5-FU와 cisplatin 복합 항암 치료 중에 통증과 근력 약화가 발생한 환자에서, 중둔근의 염증 소견이 MRI로 확인 된 이후 근육 생검을 시행하여 악성 종양 세포가 발견되지 않았고, 감염, 결체 조직 질환, 허혈성 근경색 등을 시사하는 전신 증상, 검사 소견을 보이지 않아 방사선 회상성 근염으로 진단할 수 있었던 경우이다.

이전에 방사선조사(irradiation)를 받은 적이 있는 부위에 항암제 등 특정 약제를 투여한 후 발생하는 염증 반응을 방사선 회상 현상이라고 한다. 방사선 회상의 양상은 처음 방사선조사시에 발생했던 염증 반응이 동일하게 재현해서 나타날 수도 있고, 처음 방사선 치료시에는 없었지만 약제 투여 후 염증 반응이 새로 발생할 수도 있다 (1). 방사선 회상과 방사선 감작(radiosensitization)은 구별을 요하는데, 방사선 감작은 표적 조직에 항암제와 방사선 치료를 복합해서 시행하였을 때 얻을 수 있는 치료 효과로 보통 방사선 조사 1주일 후에 항암치료가 시행될 경우 나타난다 (7).



Figure 1. MRI of the thighs. (A) The contrast-enhanced fat-suppressed T1-weighted enhanced image of pelvis showed diffuse contrast enhancement in the femoral insertion site of the left gluteus medius muscle. (B) This lesion also showed intermediate signal intensity on fat-suppressed T2-weighted image. There was no bone erosion or cortical destruction around the lesion.

이에 반해 방사선 회상은 대체로 방사선 치료 후 수주에서 수개월이 경과하여 항암제 사용 후 나타나는 것이 특징이다 (8,9).

방사선 회상의 원인으로는 항암제가 가장 많으나 cefazolin, levofloxacin 등의 항생제, 항결핵제, nimesulide 등 비스테로이드성항염증제, simvastatin, 식욕감퇴제인 phentermine 같은 약제에서 발생한 경우들도 보고되어 있다 (2, 4,10). 항암제 중에서는 특히 anthracycline, taxane, gemcitabine, capecitabine 등에서 방사선 회상이 흔하게 일어난다고 알려져 있으며 cisplatin, cyclophosphamide 등에서의 발생은 드물다 (1,2,8). 그러나, 약제에 따른 방사선 회상의 특이성이나 공통적 특성을 발견하기는 어렵고, 따라서 회상 현상이 약제들의 class effect로 나타나는지, 항암제의 용량이나 복합 사용한 항암제의 종류가 회상 현상의 발생에 영향을 미치는지 등에 대해서는 아직 확실하지 않다 (2).

방사선 회상 현상의 발병 기전은 아직까지 정확히 규명되어 있지 않다. 혈관 손상에 기인한다는 가설과, 방사선 치료를 받은 부분의 줄기 세포의 결여 및 기능적 변화에 의해 일어난다는 가설 등이 있으나 최근에는 많은 지지를 받지 못하고 있다 (1,2,8,10,11).

특이약물반응설(idiosyncratic reaction theory)은 방사선조사에 의해서 염증 반응의 역치가 낮아져서 과민반응을 매개하는 염증 경로가 활성화된다는 설로, 방사선조사를 받게 되면 지속적인 저 수준의 염증 매개성 사이토카인들이 조직에서 유리되게 되고, 여기에 항암치료를 하게되면 이러한 사이토카인들의 증폭에 의해서 방사선 회상이 일어나게 된다는 설명으로 현재로서는 방사선 회상의 가장 유력한 기전으로 인정받고 있다 (1,7,11).

방사선 회상 현상은 주로 피부염에서 많이 보고되어 있으며, 내장 장기의 침범은 보고된 예가 적은데, 특히 근염에 관한 보고는 매우 드물다. 이는 골격근이 다른 장기에 비해 방사선에 대한 저항성이 크기 때문이라고 추측된다 (7). 근염의 경우, 원인 약제를 투여한 후 수 일 이내에 증상이 발생하는 경우가 대부분이나 유발 약제 투여 후 수 주에서 수 개월 뒤 발생한 경우도 다수 보고되어 있다 (1-4,7). 방사선 회상 근염 자체의 보고된 수가 적기 때문에 그 증상에 대한 기술은 많지 않으며, 근력 검사나 근전도 등의 평가가 이루어진 경우도 드물었다. 가장 흔한 증상은 국소 통증이며 때로는 부종, 근력 저하가 동반될 수 있다 (12). 본 증례에서는 5-FU, cisplatin 복합 항암 치료를 시작한 후 약 3개월 뒤 증상이 발생하였고, 주로 국소 통증과 근력 저하의 양상으로 발현하여 이전의 보고들과 유사한 양상을 보였다.

방사선 회상 현상의 진단은 주로 병력, 증상, 신체 검진에 의해 이루어지며, 내부 장기 침범이 있는 경우 방사선 검사가 이용될 수 있으나 조직 검사가 반드시 필요한 것은 아니다 (2). 방사선회상 현상의 병리 소견에 대한 보고는

주로 피부염에 대해 이루어져 있으며, 방사선 근염의 조직 검사 소견에 대해서는 거의 기술된 바가 없었다. Borroni 등이 cyclophosphamide 사용후 발생한 방사선 회상성 피부염-지방층염-근염에서 보고한 바에 따르면, 주된 병리 소견은 변형된 아교섬유와 섬유모세포에 의해 정상 조직이 대체되는 섬유경화성(fibrosclerosing) 변화로, 이는 진피, 피하지방, 근육에 광범위하게 일어나며, 이로 인해 근육에서는 근섬유가 파괴되고 혈관과 림프관의 현저한 감소가 동반된다고 한다 (9). 본 증례에서도 근육 생검을 시행하였는데, 근육조직의 감소와 지방 섬유화의 양상을 볼 수 있었으나 진단까지 비교적 많은 시간이 소요되었고, 자동총생검을 통하여 얻어낸 조직의 양이 충분하지 않아 방사선 회상 근염의 진단적 소견으로 판단하기는 어렵다.

방사선 회상의 치료는 침범된 장기에 따라, 회상 반응의 정도에 따라 결정된다. 회상 반응이 심하지 않은 경우 특별한 치료 없이 저절로 호전되어 추적 관찰 만으로 충분한 경우도 있으며, 대부분은 대증 치료에 의해 호전된다 (2). 경우에 따라 코르티코스테로이드나 비스테로이드성 항염증제가 염증 반응을 줄이기 위해 사용될 수 있다. 그러나 스테로이드 사용이 회복 속도를 빠르게해 주는 지에 대해서는 확실하지 않다 (2). 또한 방사선 회상이 아직까지는 보고된 예가 적기 때문에 증상이 호전된 이후 원인약제를 계속 사용해야 하는지, 원인 약제를 같은 계열의 다른 약제로 전환하는 것은 문제가 없는지 등에 대한 적절한 지침은 아직 없는 상태이다. 대체적으로 방사선 회상의 원인이 된 약제는 중단하거나 사용이 연기되어야 하며, 치료를 계속하면서 저절로 회상 반응이 호전되는 경우는 드물다고 알려져 있으나, 일부에서는 성공적으로 원인약제를 다시 사용할 수 있었다는 보고도 있으며, 비스테로이드성 항염증제, 스테로이드를 같이 사용하면 그 재발 빈도를 더 낮출 수 있다는 견해도 있다 (1,3,8,13). 본 증례에서는 일시적으로 항암 치료를 중단하고 스테로이드와 비스테로이드성 항염증제를 사용하면서 증상이 호전되었고, 원발암의 호전을 고려하여 5-FU, cisplatin을 계속 사용하였으나 증상이 더 이상 악화되지 않았다.

악성 종양을 가지고 있는 환자에서는 종양부수증후군 및 항암제 부작용 등에 의해 류마티스 질환과 유사한 증상을 유발하는 경우가 많다. 항암치료 중 근염이 발생한 경우, 방사선 회상에 의한 근염의 가능성에 대해서도 고려가 필요하다라고 생각되며, 이전의 방사선 치료력 등에 대한 좀 더 상세한 점검이 필요하겠다.

요 약

항암 치료를 받고 있는 환자에서 염증성 근병증이 발생하였을 때, 특히 이전에 방사선 치료를 받은 부분에 국한해서 발생한 경우에는 방사선 회상에 의한 근염의 가능성을 같이 고려해 보아야 하겠다.

참고문헌

1. Azria D, Magné N, Zouhair A, Castadot P, Culine S, Ychou M, et al. Radiation recall: a well recognized but neglected phenomenon. *Cancer Treat Rev* 2005;31:555-70.
2. Burris HA 3rd, Hurtig J. Radiation recall with anticancer agents. *Oncologist* 2010;15:1227-37.
3. Friedlander PA, Bansal R, Schwartz L, Wagman R, Posner J, Kemeny N. Gemcitabine-related radiation recall preferentially involves internal tissue and organs. *Cancer* 2004;100:1793-9.
4. Fakih MG. Gemcitabine-induced rectus abdominus radiation recall. *JOP* 2006;7:306-10.
5. No HS, Lim HH, Kim JH, Cho JH, Huh JK, Cho SI, et al. Gemcitabine-induced radiation recall dermato-myositis. *Tuberc Respir Dis* 2006;61:167-70.
6. Song SY, Noh YJ, Choi EK, Kim JH, Ahn SD, Lee S, et al. Gemcitabine-related radiation recall in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *J Lung Cancer* 2008;7:98-100.
7. Heirwegh G, Bruyeer E, Renard M, Uyttebroeck A, Demaerel P. Radiation-recall myositis presenting as low-back pain (2010: 4b). *Eur Radiol* 2010;20:1799-801.
8. Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiother Oncol* 2001;59:237-45.
9. Borroni G, Vassallo C, Brazzelli V, Martinoli S, Ardigo M, Alessandrino PE, et al. Radiation recall dermatitis, panniculitis, and myositis following cyclophosphamide therapy: histopathologic findings of a patient affected by multiple myeloma. *Am J Dermatopathol* 2004;26:213-6.
10. Yeo W, Johnson PJ. Radiation-recall skin disorders associated with the use of antineoplastic drugs. Pathogenesis, prevalence, and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:113-6.
11. Saif MW, Black G, Johnson M, Russo S, Diasio R. Radiation recall phenomenon secondary to capecitabine: possible role of thymidine phosphorylase. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:771-5.
12. Ardavanis AS, Ioannidis GN, Rigatos GA. Acute myopathy in a patient with lung adenocarcinoma treated with gemcitabine and docetaxel. *Anticancer Res* 2005;25:523-5.
13. Jeter MD, Jänne PA, Brooks S, Burstein HJ, Wen P, Fuchs CS, et al. Gemcitabine-induced radiation recall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:394-400.