

난소암 환자에서 Paclitaxel 사용 후에 유발된 피부경화증 1예

김호중¹ · 서영일¹ · 권영석¹ · 김용민¹ · 박은주² · 김현아¹

한림대학교 의과대학 성심병원 내과학교실¹, 피부과학교실²

A Case of Paclitaxel Induced Scleroderma in a Patient with Ovarian Cancer

Ho Joong Kim¹, Young Il Seo¹, Young Seok Kwon¹, Yong-Min Kim¹, Eun Ju Park², Hyun Ah Kim¹

*Departments of Internal Medicine¹ and Dermatology²,
Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea*

Paclitaxel takes effects as an anti-neoplastic agent by interfering with microtubules and then blocking cell growth. It has been used to treat patients with lung, ovarian, breast, head and neck cancer, and advanced forms of Kaposi's sarcoma. Along with its reputation as an effective chemotherapeutic drug, paclitaxel has numerous adverse effects. Among them, cutaneous adverse effects of paclitaxel include pruritis, bullous fixed eruption, onycholysis, and transient erythrodysesthesia. Only several cases of scleroderma-like lesions have been reported throughout the world, and in Korea, only one case of paclitaxel induced scleroderma has been reported in 2006. We report a case of paclitaxel induced scleroderma in an 83-year old woman with ovarian cancer. After administration of paclitaxel and cisplatin, the patient presented with edema in both brachial areas, Raynaud's phenomenon, and sclerotic skin lesions in both extremities.

Key Words. Paclitaxel, Ovarian cancer, Scleroderma

서 론

태평양 주목나무(Pacific yew: *Taxus brevifolia*)의 껍질과 유럽 주목나무(European yew: *Taxus baccata*)의 잎에서 추출된 paclitaxel과 docetaxel은 taxane 계열의 항암제로 세포 내 미세소관(microtubule)의 조합(assembly)을 증진시키고 그 전구체를 안정화시킴으로 미세소관의 해중합(depolymerization)을 저해한다. Taxane 계열의 항암제는 이 같은 작용을 통해 유사분열에 필요한 방추사(mitotic spindle)의 형성을 억제하고 암세포를 세포주기 중 G2기와 M기에 머무르게 하여 세포의 분화를 방해하고 세포 자멸사를 이끌어 항암 효과를 나타낸다 (1).

현재 taxane 계열 항암제는 유방암, 위암, 비세포성 폐암,

난소암, 두경부암 등의 치료에 사용되고 있으며, 주요하게 보고된 부작용으로는 호중구 감소증, 심장독성, 말초신경병증, 소화기계 장애, 부종 등이 있고 (2) 피부 부작용으로는 수포성 고정 발진, 조갑 박리증, 다형 홍반, 농포성 발진, 일과성 홍반성 감각이상(transient erythrodysesthesia) 등이 있다 (3). 최근 들어 진행성 및 재발성 암에서 taxane의 사용으로 생존율의 증가가 보고되는 한편 taxane의 사용에 따른 피부경화증의 부작용 또한 보고되고 있어 (4), 저자는 난소암을 진단받고 항암치료 중 발생한 피부경화증 1예를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 83세 여자

주 소: 양측 손, 상완, 발목 그리고 발의 피부경화, 부종 및 레이노 현상.

현병력: 환자는 2007년 8월부터 발생한 하복부 통증을 주소로 소화기 내과에 내원하였으며 복부 전산화 단층 촬영에서 간 및 복부 림프절 전이를 동반한 난소 종양으로 진단되어 산부인과로 전과되었다. 종양 감축술(partial hyster-

<접수일 : 2010년 9월 7일, 수정일 (1차 : 2010년 10월 20일, 2차 : 2010년 10월 25일), 심사통과일 : 2010년 10월 26일 >

통신저자 : 김 현 아

경기 안양시 동안구 평촌동 896

한림대학교 성심병원 내과학교실

E-mail : kimha@hallym.ac.kr

ectomy, omentectomy, both salpingo-oophorectomy)을 시행 받았으며, 조직학적 검사에서 전이성 난소 장액성 선암이 진단되었다. 수술 후 복합 항암치료로 2007년 11월부터 3주간격으로 6차에 걸쳐 paclitaxel 135 mg/m²과 cisplatin 75 mg/m²을 투여 받았는데, 복합 항암치료 시작 3주 후부터 양측 상완과 발목 부위에 부종이 발생하였고, 이후 몇 개월에 걸쳐 양측 상하지 말단부에 레이노 현상 및 피부경화 소견을 보여 류마티스 내과에 진료 의뢰되었다.

과거력: 고혈압, 당뇨, 간염, 폐결핵, 관절염, 자가면역 질환 등의 병력은 없었다.

가족력: 특이사항 없었다.

신체 검사 소견: 내원 당시의 혈압은 120/80 mmHg, 맥박수 70회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.7°C였고, 다소 만성

병색의 소견을 보였으나 의식은 명료하였다. 두정부에서 결막 창백이나 공막황달 소견은 관찰되지 않았고, 림프절 종대는 촉진되지 않았다. 흉부 검사에서 양측 폐야의 악설음이나 천명은 없었으며 복부는 다소 팽만하였으나 장음은 정상적으로 들렸다. 사지 검사에서 양 상지는 손가락부터 팔꿈치 관절까지, 하지는 발가락부터 발목까지 피부의 종창과 경화를 관찰할 수 있었고(그림 1), 양 하지 말단부에 레이노 현상을 호소하였다. 수지경화증, 수지함요반흔, 피하석회증, 모세혈관 확장증은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 일반 혈액 검사에서 백혈구 3,740/mm³ (중성구 57%), 헤모글로빈 11.7 g/dL, 혈소판 161,000/mm³, 적혈구침강속도 33 mm/hr 이었다. 생화학 검사에서 총 단백 7.0 g/dL, 알부민 3.8 g/dL, AST 52 IU/L, ALT 37 IU/L, ALP 376 IU/L, BUN 20.3 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, 요산 4.1 mg/dL이었고, Na 143 mmol/L, K 4.5 mmol/L, Cl 107 mmol/L 이었으며, 요검사에서 단백뇨나 혈뇨는 관찰되지 않았다. 종양표지자 검사에서는 CA125 276 unit/mL, CA19-9 11.37 unit/mL 이었다. 면역 혈청 검사에서 CRP 1.84 mg/dL, 류마티스인자 음성, 항핵항체는 역가 1 : 640, speckled pattern을 보였으며, ENA (extractable nuclear antigen) 검사에서 anti-centromere antibody, anti-Scl 70 (topoisomerase) antibody, 그리고 anti-Sm/RNP antibody는 모두 음성이었다.

방사선 소견: 단순 방사선 촬영에서 양측 폐야에 망상 결절 등의 이상 소견은 발견되지 않았고 골격계의 이상소견 또한 보이지 않았다.

조직검사 소견: 오른손의 경화된 부분에서 피부조직검사를 시행하였으며 병리학적 검사상 진피는 교원질이 두꺼워지고 경화성 변화를 보였으며 부속 구조물들은 위축된 소견을 보였다(그림 2).

임상경과 및 치료: 환자는 paclitaxel에 의한 부작용으로



Figure 1. Moderate skin sclerosis with edema and macule on the right hand.

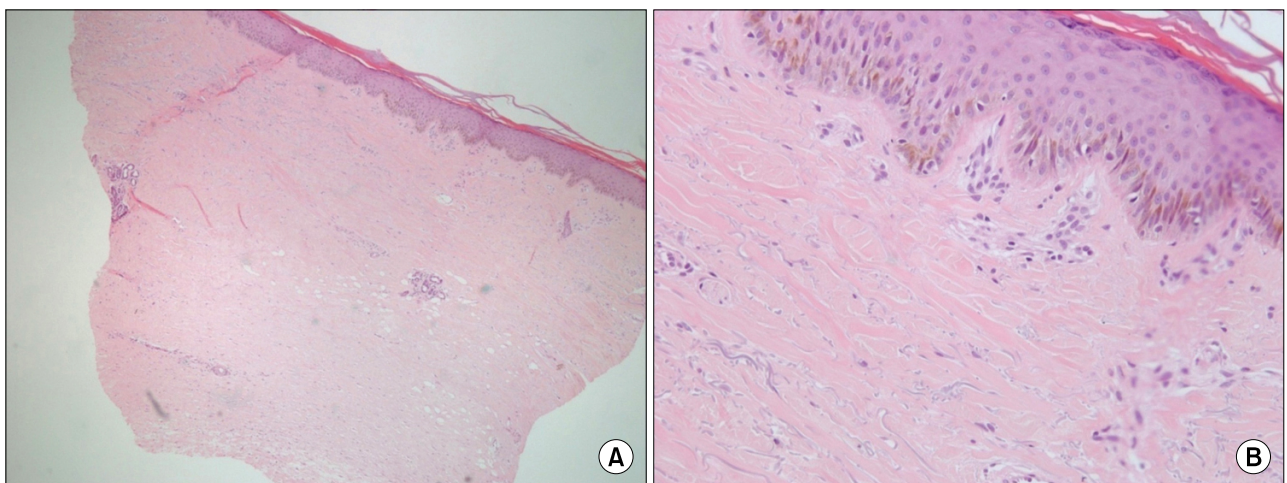


Figure 2. Microscopic findings of skin biopsy sections on the right hand reveal (A) atrophic adnexal structures and (B) full layer of dermal sclerosis with thickened collagen bundles in the whole dermis (hematoxylin-eosin stain $\times 20$, $\times 200$).

유발된 피부경화증을 진단받았고, 보존적 치료를 받으면서 피부의 부종은 완화되었다. 난소암의 진행으로 bleotecan을 6회 시행 받은 후, 피부 부종이 다시 발생했으며 호중구 감소증에 의한 감염으로 사망하였다.

고 찰

피부경화증 양상의 피부반응을 일으킬 수 있는 약물로는 일부 항암제(bleomycin, uracil-tegafur)와 carbidopa, L-tryptophan, polyvinyl chloride, 그리고 organic solvents 등이 보고되었다 (5,6). 본 증례는 전이성 난소암 환자에서 항암치료(paclitaxel과 cisplatin) 도중 피부경화 소견을 보인 경우로 기존에 발생한 적이 없던 피부 병변이 항암제 투여 후에 발생하였기 때문에 항암제에 의한 피부경화증을 의심할 수 있었다. 환자에게 난소암 치료를 위해 paclitaxel과 cisplatin을 동시에 투여하였는데, 현재까지 cisplatin 단독 투여 후에 피부경화증의 발생은 보고된 적이 없었던 반면, paclitaxel과 연관된 피부경화증은 외국 5예와 국내 1예가 보고되었으며, 같은 taxane 계열 항암제인 docetaxel의 경우에도 피부경화증이 몇 차례 보고된 적이 있어 (4,7,8), 본 증례의 경우 cisplatin 보다는 paclitaxel에 의한 피부경화증으로 판단된다. 또한, 환자에서 paclitaxel 투여 3주 후부터 부종과 피부경화 소견이 발생하고 bleotecan투여 시 피부 증세가 호전되었으며, paclitaxel 재투여 시 부종이 다시 발생하는 특징을 보여 paclitaxel에 의한 피부경화증으로 판단할 수 있었다.

피부경화증에서 피부경화를 일으키는 기전에는 다양한 염증 세포들이 분비하는 TNF (tumor necrosis factor)- α , IL (interleukin)-6 등의 염증성 세포간 물질들(cytokine)이 관여하는 것으로 알려져 있다 (9). Taxane은 항암 작용을 위해 TNF- α , IL-1 α 와 β , IL-2, IL-6, interferon- γ 등의 세포간 물질들의 생산을 촉진하기 때문에 (10) 피부경화증과 유사한 방식에 의해 피부경화를 일으킬 것으로 추론할 수 있었으며 또한, 국소성 피부경화증에도 자가항체를 만들어 centromere를 침범함으로써 세포분화를 억제하므로 (11), 본 증례의 경우 항핵항체 양성이 paclitaxel에 의한 효과라 생각된다.

피부경화증이 진행되면 여러 장기의 이상을 유발하며 암의 발생도 비교적 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있으며, 악성 종양과 전신성 경화증의 역학적 연구에 의하면 전신성 경화증 환자에서 폐암, 유방암, 난소암 발생률이 높은 것으로 보고되고 있다 (12). 반대로 암으로 인해 경피증이 발생하는 가능성을 고려해 보면, 그 기전이 확실하지는 않으나 면역계의 불균형으로 면역감시 기능이 감소되면 암이 발생하고, 이와 함께 전반적으로 장기나 조직의 이상이 생기면서 피부경화증이 발생할 수 있으리라 생각되고 있다 (13). 그러나, 현재까지 전신성 경화증과 난소암이 유사한 시기에 발생한 예는 보고되지 않고 있으며 (14), 지금까지 알려진 대부분의 부종양 증후군으로 나타나는 피부경

화증은 전신성 피부경화증으로 나타났지만 본 증례의 경우는 국소성 피부경화증의 양상으로 발현했기 때문에 부종양 증후군에 의한 피부경화증으로 보이지는 않는다. 그동안 악성 종양에서 이차적으로 피부경화증이 발현한 다양한 예가 있었으며 세포간 물질(cytokine), 성장 인자, 호르몬, 항원제시, 항체 형성, 세포면역 이상 등이 악성 종양을 가진 환자에서 피부경화증을 일으키는 기전으로 제시되어 왔으며 (13), 최근에는 본 증례에서처럼 항암치료 또한 피부 경화증을 일으키는 요소로 고려되고 있다. 국내에서도 53세 난소암 환자에서 paclitaxel 항암치료 후 발생한 경화증이 2006년에 보고된바 있으며, 항핵항체 음성 소견을 제외하면 본 증례와 많은 부분에서 유사성을 가지고 있다 (8). 본 증례와 이전의 국내 증례에서는 손톱주름 모세관 현미경 검사는 시행하지 못하였지만, 2003년 국외에서 발표된 증례에서는 모세혈관 및 손톱 bed의 소실, 모세혈관 고리의 확장과 변형이 손톱주름 모세관 현미경 검사에서 관찰되어 paclitaxel이 피부경화증을 일으키는 병인적 역할에 관한 정보를 제공할 수 있었다 (7).

Paclitaxel에 의한 피부경화증에 대한 확립된 치료법은 아직까지 없으며 본 증례에서처럼 대부분의 증례에서 원인이 되는 약물을 끊고, 전신적인 스테로이드 투여와 재활치료를 병행할 때 호전 양상을 보였다 (4).

Paclitaxel은 진행성 또는 재발성 암에서 생존율을 높일 수 있는 항암제로써 입증되어 추후 더 많은 암환자에서 사용될 것으로 예상되기 때문에 paclitaxel 투여로 인한 피부경화증의 발생률 또한 증가하리라 예측된다. 따라서 paclitaxel과 피부경화증의 발생에 관하여 추가적인 연구와 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

난소암 환자에서 paclitaxel을 투여 후 발생한 피부 경화증 양상의 피부변화를 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Pazdur R, Kudelka AP, Kavanagh JJ, Cohen PR, Raber MN. The taxoids: paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere). *Cancer Treat Rev* 1993;19:351-86.
2. Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol* 1993;20(4 Suppl 3):1-15.
3. Link CJ Jr, Sarosy GA, Kohn EC, Christian MC, Davis P, Adamo DO, et al. Cutaneous manifestations of Taxol therapy. *Invest New Drugs* 1995;13:261-3.
4. Itoh M, Yanaba K, Kobayashi T, Nakagawa H. Taxane-induced scleroderma. *Br J Dermatol* 2007;156:63-7.
5. Kono T, Ishii M, Negoro N, Taniguchi S. Scleroderma-like reaction induced by uracil-tegafur (UFT), a second-generation anticancer agent. *J Am Acad Dermatol*

- 2000;42:519-20.
6. Kerr LD, Spiera H. Scleroderma in association with the use of bleomycin: a report of 3 cases. *J Rheumatol* 1992;19:294-6.
7. De Angelis R, Bugatti L, Cerioni A, Del Medico P, Filosa G. Diffuse scleroderma occurring after the use of paclitaxel for ovarian cancer. *Clin Rheumatol* 2003;22:49-52.
8. Yoon JH, Choi K, Seo HI, Lee YS, Oh SJ. A case of paclitaxel induced scleroderma. *Korean J Med* 2006;70:S373-6.
9. Sato S. Abnormalities of adhesion molecules and chemokines in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;11:503-7.
10. Bogdan C, Ding A. Taxol, a microtubule-stabilizing antineoplastic agent, induces expression of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 in macrophages. *J Leukoc Biol* 1992;52:119-21.
11. Kawakami T, Tsutsumi Y, Soma Y. Limited cutaneous systemic sclerosis induced by paclitaxel in a patient with breast cancer. *Arch Dermatol* 2009;145:97-8.
12. Bielefeld P, Meyer P, Caillot D, Dalac S, Camus P, Tavernier C, et al. Systemic scleroderma and cancers: 21 cases and review of the literature. *Rev Med Interne* 1996;17:810-3.
13. Sakkas LI, Moore DF, Akritidis NC. Cancer in families with systemic sclerosis. *Am J Med Sci* 1995;310:223-5.
14. Young R, Towbin B, Isern R. Scleroderma and ovarian carcinoma. *Br J Rheumatol* 1990;29:314.