

Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, Leucovorin 복합항암화학요법 중에 발생한 간질성 폐질환 1예

대전 선병원 내과

박 설 · 정재진 · 김굉배 · 윤형식 · 고상훈 · 고재이 · 이연선

Interstitial Lung Disease Associated with Combination Chemotherapy of Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, and Leucovorin

Sul Park, M.D., Jae Jin Jung, M.D., Goeng Bae Kim, M.D., Hyung Sik Yoon, M.D.,
Sang Hun Ko, M.D., Jae Ee Ko, M.D., and Yeun Seun Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Sun General Hospital, Daejeon, Korea

Oxaliplatin with 5-fluorouracil plus leucovorin (FOLFOX) has become the standard treatment in patients with colorectal cancer. Among known toxicities induced by oxaliplatin, hematological, gastrointestinal and neurological toxicities are common. However, acute pulmonary toxicity associated with oxaliplatin is unusual. One case of interstitial lung disease associated with the FOLFOX protocol is reported here. (**Korean J Gastroenterol 2010;55: 340-343**)

Key Words: Oxaliplatin; Colon cancer; Interstitial lung diseases

서 론

대장암은 남녀에서 흔한 종양으로 종양을 모두 제거하는 완전 절제 후에 40-50%의 환자가 완치에 이른다. 완전 절제가 이뤄지지 않은 전이성 대장암 환자에서 oxaliplatin은 최근 추천되어지는 화학약물이다.¹ Oxaliplatin은 3기 대장암 환자의 3년 간 무병 생존율을 78.2%로 올릴 정도로 치료 효과가 우수하여 1차 치료제로 선택되는 보조항암화학약제로 흔히 5-Fluorouracil, Leucovorin과 함께 사용되며, 이는 FOLFOX 요법으로 알려져 있다.²

Oxaliplatin의 흔하게 알려진 부작용은 혈액학적인 독성, 구토나 설사와 같은 소화기계의 변화가 있으며 이러한 부작용은 심각한 것은 아니다. 때로는 손발의 감각 이상이나 착각과 같은 말초신경병증이 발생할 수 있는데, 화학요법의

횟수나 양에 따라 증가되는 것으로 알려져 있고, 치료받은 환자의 85-95%까지 발생하는 것으로 되어 있다.³ 신경독성이 발생할 경우에 약물을 제한해야 하며, 약물이 제거되면 대부분의 신경손상은 회복된다. Oxaliplatin과 연관된 폐독성은 매우 드물며, 최근에 국내외에 몇몇 증례 보고만이 있는 실정이다.^{4,8} 저자들은 3기 결장암으로 아래앞절제 수술 후, oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin 복합항암화학요법 중 발생한 간질성 폐질환 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

76세 남자가 혈변과 변비로 내원하였다.
환자는 2개월 전부터 지속된 혈변과 변비로 시행한 대장내

접수: 2009년 12월 2일, 승인: 2009년 12월 23일
연락처: 이연선, 301-725, 대전시 목동 10-7
대전 선병원 내과
Tel: (042) 220-8802, Fax: (042) 252-6171
E-mail: cnu4169@hanmail.net

Correspondence to: Yeun Sun Lee, M.D.
Department of Internal Medicine, Sun General Hospital,
10-7, Mok-dong, Daejeon 301-725, Korea
Tel: +82-42-220-8802, Fax: +82-42-252-6171
E-mail: cnu4169@hanmail.net

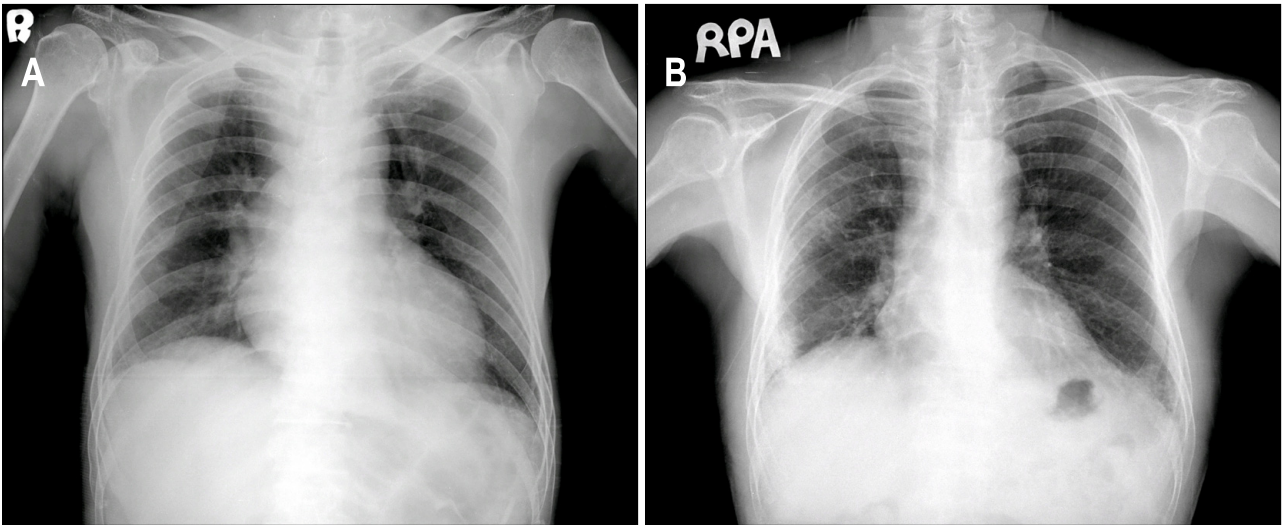


Fig. 1. Chest x-ray. (A) On admission, chest x-ray showed lung without specific infiltration. (B) After 9th cycle of chemotherapy, reticulonodular infiltration was observed on both lower lung field.

시경과 복부전산화단층촬영에서 굵은결장암(T2N1M0, stage III, Dukes C1)을 진단받았다. 아래앞절제 수술 시행 후, oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin 복합항암화학요법을 시행하였다. 환자 10차 복합항암요법 시행 중 전신쇠약감이 있어 복합항암화학요법을 중단하였으며, 이후 촬영한 흉부 사진 상 우연히 이상 소견이 발견되어 호흡기 내과로 협진이 의뢰되었다.

1년 전 기관지천식 진단 후 3개월간 치료받은 과거력이 있으며, 1일 1갑씩 40년 간의 흡연력이 있었다. 직업은 농부였다.

협진 의뢰 당시 전신 쇠약감, 식욕부진을 호소하였으며 호흡곤란, 기침, 가래, 발열은 없었다. 신장 162 cm, 몸무게 48 kg이었으며 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.2°C였다. 만성병색 소견을 보였으며 의식은 명료하였다. 진찰 소견에서 결막 창백 및 공막 황달 소견은 없었고, 경부에서 촉진되는 림프절은 없었다. 흉부 청진 상 양측 폐야에서 수포음, 천명음은 들리지 않았으며, 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 전반적으로 부드러웠으며 압통을 동반하지 않았으며 복부 증상에 수술 흉터가 있었다. 사지 말단에 청색증이나 곤봉지는 관찰되지 않았다.

전혈구 검사에서 백혈구 8,770/mm³ (호중구 42.5%, 림프구 40.5%, 단핵구 9.4%, 호산구 3.6%, 호염기구 0.5%), 혈색소 12.3 g/dL, 혈소판 166,000/mm³이었고, 일반화학검사서 혈중요소질소 22.2 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, 총단백 8.2 g/dL, 알부민 3.3 g/dL, AST 40 IU/L, ALT 24 IU/L, LDH 716 IU/L, 전해질 검사에서 Na/K/Cl 139/4.0/107 Eq/L이었다. 종양 표지자 검사에서 aFP 3.6 mg/mL (0-10 ng/mL), CEA 4.9 ng/mL (0-5.0 ng/mL)이었다.

폐기능 검사에서 FVC 2.26 L (정상 예측치의 95%), FEV1 1.46 L (정상예측치의 92%), FEV1/FVC 64%, DLco 10.8 mL/min/mmHg (정상예측치의 109%), DLco/VA 3.19 mL/min/mmHg (정상예측치의 92%)였다.

입원 당시 시행한 단순흉부촬영에서 이전에 관찰되지 않았던 망상형 폐침윤이 관찰되었다(Fig. 1). 흉부전산화단층촬영을 시행하였으며 양측 폐 기저부에 벌집모양 변화와 간유리음영을 동반한 망상형 패턴을 보였다(Fig. 2). 환자는 항암화학요법과 관련된 간질성 폐질환 추정 진단 하에 폐생검을 고려하였으나 환자 및 보호자가 동의하지 않아 조직검사는 시행하지 못했다.

환자는 전신쇠약감과 식욕부진으로 항암치료를 중단하였다. 간질성 폐질환으로 진단하였지만 호흡곤란 및 호흡기 증상을 보이지 않았고 환자 및 보호자가 간질성 폐질환에 대한 추가 검사 및 치료를 거부하여 스테로이드 치료는 시행하지 않았다. 그 후 대증치료를 시행하며 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

Oxaliplatin은 근래에 개발된 3세대 platin유사체이나, 그 효과와 부작용은 cisplatin과 다르다. 신독성 및 이독성이 적고, cisplatin 저항성 대장암 세포주에 효과가 입증된 바 있다. Oxaliplatin은 DNA 가닥 사이에 다리를 연결하는 platinum-DNA crosslink를 형성하여 DNA 합성을 방해하여 항암효과를 발휘한다.⁹ 이미 실험을 통해 5-fluorouracil과 함께 사용할 경우 상승효과를 보이는 것으로 밝혀졌고, 임상에서도 5-fluorouracil 단독요법에 비해 효과가 탁월한 것으

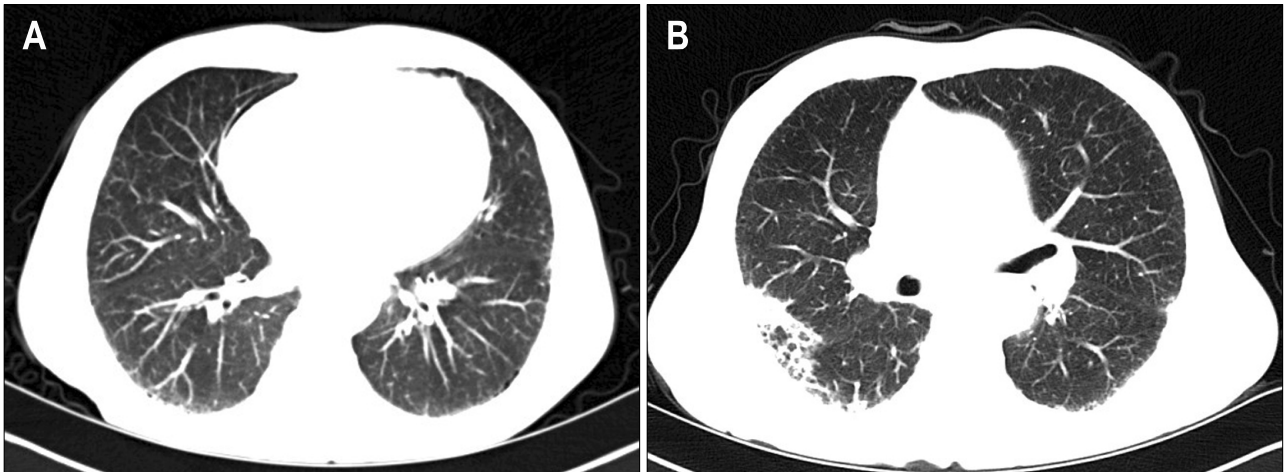


Fig. 2. Chest CT scan of both lower lung. (A) On admission, CT scan showed no specific infiltration. (B) After 9th cycle of chemotherapy, reticulo-nodular pattern with ground-glass opacity and honeycomb change were observed.

로 증명이 되었다. 재발을 하거나 전이가 되어 완전 절제가 어려운 대장암 환자에서 과거에는 5-fluorouracil 단독요법만 시행하였으나 1990년대 후반부터는 oxaliplatin, irinotecan 같은 약제가 추가되면서 환자의 생존율은 증가되었다. 특히, oxaliplatin은 5-fluorouracil, leucovorin과 함께 사용하여 각종 소화기 암에서 탁월한 효과를 보여 1차 항암화학약제로 선택되고 있다.

Oxaliplatin의 호흡기 감소, 빈혈, 혈소판 감소와 같은 혈액학적 독성이나, 오심, 구토, 구강점막염, 설사와 같은 소화기 증상은 비교적 잘 알려져 있고, 심각하지는 않은 것으로 되어 있다. 약물 농도에 따라 발생하는 감각이상과 같은 신경독성도 약물 제한이 필요하지만, 흔히 생길 수 있는 부작용으로 알려져 있다. 그러나 호흡기 증상은 매우 드문 것으로, 초기의 약물 안정성 연구에서도 상기도의 과민반응에 의한 호흡곤란을 제외하고는 폐독성은 없는 것으로 보고되었다.^{6,10} 세계적으로 폐독성에 대한 보고 또한 드물며, 국내에도 2예만이 보고된 바 있다.^{4,8} 외국의 증례에서 FOLFOX 요법 시행 후 각각 7차, 8차, 11차, 12차 도중 폐독성이 확인되었다.^{5,8} 국내 증례 2예에서는 각각 FOLFOX 요법 1차, 2차 도중 폐독성이 발견된 것으로 보고했다.⁴ 이번 증례는 10차 복합항암화학요법 도중 간질성 폐질환이 우연히 발견되었다. 비록 적은 수의 증례이지만, 신경독성처럼 oxaliplatin의 누적 폐독성에 더 영향을 미치지 않는 것으로 보이며, 비교적 항암요법의 초기에 급성 간질성 폐질환이 초래되는 것으로 보인다.

대부분의 증례들은 oxaliplatin과 함께 5-fluorouracil, leucovorin이 사용되었다. Oxaliplatin이 아닌 5-fluorouracil이나 leucovorin에 의한 폐손상도 고려해 볼 수 있겠으나, 5-fluorouracil에 의한 간질성 폐질환은 세계적으로 보고된 바 없으며, 일부 보고에서는 후에 oxaliplatin을 제외한 5-fluoro-

uracil, leucovorin 병합요법 시 폐독성은 재발하지 않은 것으로 알려져 있다.⁷ 특히 Yague 등¹¹은 oxaliplatin만을 단독 사용한 후에 발생한 간질성 폐질환을 보고한 바 있다. 따라서 FOLFOX 요법 후에 발생한 간질성 폐질환은 oxaliplatin이 그 원인인 것으로 생각된다.

Oxaliplatin이 폐조직에 직접적인 손상을 가한다는 증거는 없다. 그러나 oxaliplatin이 glutathione의 결핍을 초래하여 내피와 혈관주위에 손상을 줌으로써 간내 혈관 폐쇄를 초래한다는 연구가 있다.¹² Glutathione은 항산화 분자이며 폐에서 산화손상(oxidative damage)을 억제하는 중요한 역할을 한다.¹³ 따라서 oxaliplatin의 glutathione 결핍은 간접적인 폐손상을 가져와 간질성 폐질환을 유발할 수 있을 것으로 생각된다.

간질성 폐질환은 폐 사이질의 염증을 특징으로 하는 질환군으로 섬유화가 동반될 수 있고, 질환이 진행하면서 산소운반의 기능에 장애가 발생하며 결과적으로 폐에 반흔을 남기게 된다. 간질성 폐질환은 매우 다양한 질환이나 노출에 의해 발생할 수 있는데 약물과 같은 환경적 노출, 결체조직 질환, 육아종성 질환, 폐단백증, 호산구폐렴, 특발성 간질성 폐렴 등으로 세분될 수 있다.¹⁴ 아직 정확한 원인이나 병인은 밝혀지지 않았으나 흡연이나 산화 스트레스, 환경오염, 바이러스 감염, 자가면역질환, 약물 등이 폐섬유화의 원인으로 제시되고 있다. 진단을 위해서는 임상증상 및 방사선 소견, 혈액 검사, 폐기능 검사, 조직 검사 등이 시행되는데 지난 20년간 진단에 가장 중요한 역할을 한 것은 고해상도 단층촬영인 것으로 알려져 있다.¹⁵ 방사선 사진 상 그물망 형태는 특발성 간질성 폐렴, 폐단백증, 육아종성 질환 등을 고려할 수 있고, 간유리 음영은 과민성 폐렴, 박리성 간질성 폐렴, 급성 간질성 폐렴, 호산구폐렴, 약물 독성을 생각할 수 있다. 그 외 결절, 경화, 낭종, 벌집모양 형태 등을 통해

각각의 간질성 폐질환을 의심할 수 있다.¹⁶ 이번 증례의 경우 FOLFOX 요법 이후에 단순흉부촬영에서 이전에 관찰되지 않았던 망상형 폐침윤이 관찰되었고, 흉부전산화단층촬영에서 간유리 음영이 확인되었다. 간질성 폐질환의 예후는 고해상도 단층촬영에서 증가되는 간유리 음영의 범위나 형태와 연관이 있는 것으로 알려져 있다.¹⁷ 이번 증례의 경우 역시 추후 추적검사를 통한 고해상도 단층촬영의 변화를 살펴야 할 것으로 생각된다.

간질성 폐질환에 대한 다양한 치료 약제들이 연구 중에는 있으나 현재까지 가장 먼저 사용되는 것은 스테로이드와 면역억제제이다. 보고된 증례 모두에서 폐손상 후 oxaliplatin 항암요법은 바로 중단되었다.^{4,8} 국내 증례 2예를 포함하여, 몇몇 증례에서는 고농도 스테로이드 치료를 통해 폐손상이 호전을 보인 것으로 보고했다.^{4,6,8} 또한 외국의 두 증례에서는 스테로이드 치료 없이 자연히 호전된 것으로 보고되었다.^{5,7} Oxaliplatin에 의한 폐손상 시 고농도 스테로이드 치료에 대한 원칙은 불분명하다. 이번 환자의 경우 호흡부전과 같은 증상은 보이지 않았으며 경한 간질성 폐질환으로 사료되었다. 세균성 폐렴에 대한 진단도 고려하여 항생제 처방을 하였으나, 방사선 사진에서 변화는 없었다. 이후 FOLFOX 요법 중단 후 대증치료를 시행하였고, 한 달 후 호흡기 증상은 없는 상태이며, 방사선 사진에서 특별한 변화 역시 없는 상태이다. 환자 상태는 더 악화되지는 않았으며, 향후 경과를 추적관찰해야 할 것으로 보인다.

Bleomycin, busulphan, cyclophosphamide, ifosfamide, carmustine같은 항암화학약제들의 폐독성은 이미 잘 알려져 있다. 그러나 근래에 개발되어 사용되는 항암제의 부작용에 대한 연구는 부족한 실정이며, 그 보고 또한 적다. 또한 이번 증례처럼 폐독성이 발생하였더라도 정도에 따라 정밀검사가 시행되지 않고 간과되는 경우도 있을 것으로 생각된다. 근래에 소화기 종양에서 광범위하게 사용되며 치료 효과를 인정받고 있는 oxaliplatin의 폐독성에 대한 연구와 감시가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
- André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L. et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-2351.
- Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, management and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol* 2006;33:15-49.
- Jung KH, Kil SY, Choi IK, et al. Interstitial lung diseases in patients treated with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX). *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1181-1182.
- Ruiz-Casado A, García MD, Racionero MA. Pulmonary toxicity of 5-fluorouracil and oxaliplatin. *Clin Transl Oncol* 2006;8:624.
- Pasetto LM, Monfardini S. Is acute dyspnea related to oxaliplatin administration? *World J Gastroenterol* 2006;12:5907-5908.
- Gagnadoux F, Roiron C, Carrie E, Monnier-Cholley L, Lebeau B. Eosinophilic lung disease under chemotherapy with oxaliplatin for colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2002;25:388-390.
- Trisolini R, Lazzeri Agli L, Tassinari D, et al. Acute lung injury associated with 5-fluorouracil and oxaliplatin combined chemotherapy. *Eur Respir J* 2001;18:243-245.
- Raymond E, Faivre S, Chaney S, Woynarowski J, Cvitkovic E. Cellular and molecular pharmacology of oxaliplatin. *Mol Cancer Ther* 2002;1:227-235.
- Ramanathan RK, Clark JW, Kemeny NE. et al. Safety and toxicity analysis of oxaliplatin combined with fluorouracil or as a single agent in patients with previously treated advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;15:2904-2911.
- Yague XH, Soy E, Merino BQ, Puig J, Fabregat MB, Colomer R. Interstitial pneumonitis after oxaliplatin treatment in colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2005;7:515-517.
- Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P. et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460-466.
- Kinnula VL, Vuorinen K, Ilumets H, Ryttilä P, Myllärniemi M. Thiol proteins, redox modulation and parenchymal lung disease. *Curr Med Chem* 2007;14:213-222.
- Demedts M, Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2002;19:794-796.
- Wells AU. High-resolution computed tomography in the diagnosis of diffuse lung disease: a clinical perspective. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:347-356.
- Ryu JH, Daniels CE, Hartman TE, Yi ES. Diagnosis of interstitial lung diseases. *Mayo Clin Proc* 2007;82:976-986.
- Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:372-378.