

간세포암 환자에서 간동맥 화학색전술 후 발생한 급성 간부전의 위험인자

연세대학교 의과대학 내과학교실, 진단방사선과학교실²

백용한·전재운·조재용·안상훈
이관식·한광협·문영명·이도연²·이종태²

=Abstract=

Risk factors of acute hepatic failure associated with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma

Yong Han Paik, M.D., Chae Yoon Chon, M.D., Jae Yong Cho, M.D.,
Sang Hoon Ahn, M.D., Kwan Sik Lee, M.D., Kwang Hyub Han, M.D.,
Young Myoung Moon, M.D., Do Yeon Lee, M.D.² and Jong Tae Lee, M.D.²

*Departments of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology and Radiology²,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) has been the most widely used treatment for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) in Korea. However a number of complications associated with TACE have been reported in many studies. Acute hepatic failure is one of the most serious complications of TACE, because of its grave prognosis. The aim of this study was to investigate the risk factors associated with acute hepatic failure after TACE.

Methods : A total of 263 TACE procedures performed in 163 patients with HCC were included in this study. We reviewed retrospectively the complications that occurred after TACE and analysed the risk factors associated with acute hepatic failure after TACE.

Results : Complications included post-embolization syndrome (187 cases), temporary hepatic insufficiency (90 cases), acute hepatic failure (13 cases), hepatic arterial injury (9 cases), intrahepatic biloma (4 cases), liver infarction (2 cases), liver abscess (2 cases), tumor rupture (1 cases), gastrointestinal bleeding (14 cases), septicemia (3 cases), gall bladder infarction (2 cases), thrombocytopenia (2 cases), gastric perforation (1 cases), pneumonia (1 cases), urticaria (1 cases), sensorineural hearing loss (1 cases), femoral artery aneurysm (1 cases). According to univariate analysis, risk factors associated with acute hepatic failure after TACE were serum bilirubin and albumin, prothrombin time, dose of adriamycin, pre-TACE Child-Pugh class, tumor size, diffuse tumor type, portal vein thrombosis and TNM stage. Multivariate analysis revealed that serum bilirubin {odd ratio=3.86 (95% CI: 1.59-9.32)}, and diffuse tumor type {odd ratio=5.29 (95% CI: 1.46-23.86)} were statistically significant risk factors.

Conclusions : It is recommended that above mentioned risk factors should be considered

·접 수 : 2004년 12월 30일

·통 과 : 2005년 6월 30일

·교신저자 : 전재운, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세의료원 내과학교실(120-752)

E-mail : cychon@yumc.yonsei.ac.kr

carefully before TACE to prevent the occurrence of acute hepatic failure after TACE in HCC patients.(Korean J Med 69:622-630, 2005)

Key Words : Carcinoma, hepatocellular, Chemoembolization, therapeutic, Liver failure, acute, Complications

서 론

간세포암은 전세계적으로 가장 많이 발생하는 원발성 고형암의 하나이며 또한 간은 림프절에 이어 두번째로 종양의 전이가 많이 되는 곳이다^{1, 2}. 우리 나라에서 간암은 악성신생물에 의한 사망률이 폐암, 위암에 이어 세 번째(23.1명/10만명)로 높은 질환으로 특히 40대, 50대 인구에 있어서는 간암에 의한 사망률이 오히려 위암에 비해서 높다고 보고되고 있다³. 특히 우리나라의 경우 진행된 간경변증을 동반하는 경우가 많으며 직경 5 cm 이상의 큰 간암으로 발견되는 경우가 많고 단결절성 간암이 적기 때문에 약 20% 미만의 환자들만이 근치적 간절제술을 받고있는 실정이다^{4, 5}. 수술적 치료가 어려운 진행된 간암 및 전이성 간암 환자의 고식적 치료방법의 하나로서 간동맥 화학색전술이 널리 시행되고 있다⁶⁻⁸. 그러나 시술 후 종양의 괴사 뿐만 아니라 종양 이외의 간조직도 손상받을 수 있으며 이로 인해 발생한 여러 가지 합병증들이 보고되고 있다⁹⁻¹¹. 급성 간부전(acute hepatic failure)은 간동맥 화학색전술 후 비교적 드물게 발생하는 합병증이나 일단 발생하는 경우에는 약 50% 이상 사망하기 때문에 임상적으로 매우 중요하며 간부전이 발생하지 않도록 하는 것이 무엇보다 중요하다^{9, 10, 12}. 그러나 간동맥 화학색전술 후 발생하는 급성 간부전의 위험 인자가 잘 알려져 있지 않고 특히 우리나라 환자를 대

으로 위험인자를 분석한 연구가 없다. 본 연구에서는 간세포암의 치료목적으로 시행한 간동맥 화학색전술 후 발생하는 급성 간부전의 위험인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1994년부터 2000년까지 연세대의 세브란스병원에서 간세포암으로 진단받고 치료목적으로 간동맥 화학색전술을 시행하였던 163명의 환자를 대상으로 하였으며 이들의 치료경과를 추적관찰하여 이들에게 시행된 총 263회의 간동맥 화학색전술 후에 발생한 급성 간부전과 이에 관련된 위험인자를 후향적으로 분석하였다. 대상환자 163예의 평균 연령은 55(32~75)세 이었으며, 남자 140명, 여자 23명으로 남녀 비는 6.1:1이었다. HBsAg 양성자는 112명(68.7%)이었고, anti-HCV 양성자는 32명(19.6%)이었으며, 나머지 19명(11.7%)은 HBsAg과 anti-HCV 모두 음성이었다. 대상 환자의 간세포암 진단당시 기저 간질환은 괴사성 간경변(75.5%)과 만성 바이러스성 간염(12.9%)이 대부분을 차지하였다(표 1). 간세포암의 진단은 수술이나 세침흡인생검을 통해 병리조직학적으로 증명된 경우이거나 복부 전산화 단층촬영, 간 자기공명 영상촬영, 간동맥 혈관조영술 등 영상 검사상 간세포암 중에 합당한 소견이 보이면서 알파 태아단백(AFP)이

Table 1. Patient characteristics (n=163)

Age (yr)	55.4±10.1 (32-75)
Sex (M:F)	140:23 (6.1:1)
Cause of liver diseases	
HBV/ HCV/ others	112 (68.7%)/ 32 (19.6%)/ 19 (11.7%)
Underlying liver diseases	
post necrotic LC	123 (75.5%)
alcoholic LC	12 (7.4%)
chronic viral hepatitis	21 (12.9%)
Non-B Non-C hepatitis	5 (3.1%)
other	2 (1.1%)

Values are means±SD (range).

Table 2. Clinical characteristics of TACE cases (n=263)

Child-Pugh class	
A/ B/ C	185 (70.3%)/ 69 (26.2%)/ 9 (3.4%)
TNM stage	
I/ II/ III/ IVa/ IVb	3 (1.1%)/ 71 (27.0%)/ 56 (21.3%)/ 118 (44.9%)/ 15 (5.7%)
Tumor size	
<2 cm/ 2-5 cm/ 5-10 cm/ ≥10 cm	6 (2.3%)/ 88 (33.5%)/ 103 (39.2%)/ 66 (25.1%)
Tumor location	
Rt/ Lt/ Both lobe	169 (64.3%)/ 18 (6.8%)/ 76 (28.9%)
Tumor type	
nodular/ massive/ diffuse	179 (68.1%)/ 48 (18.3%)/ 36 (13.7%)
Portal vein thrombosis	
presence/ absence	73 (27.8%)/ 190 (72.2%)
Rt/ Lt/ main	39 (14.8%)/ 7 (2.7%)/ 27 (10.3%)
AV shunt	
presence/ absence	38 (14.4%)/ 225 (85.6%)
TACE methods	
adriamycin+ lipiodol+ gelform	166 (63.1%)
adriamycin+ lipiodol	88 (33.5%)
lipiodol+ gelform	3 (1.1%)
DDP+ lipiodol+ gelform	6 (2.3%)
Dose of adriamycin (mg)	46.4±9.6 (0-60)
Dose of lipiodol (ml)	10.4±6.0 (0-30)
Dose of cisplatin (mg)	148±26.3 (100-180)
Number of TACE	
1st / ≥2nd	158 (60.1%)/ 105 (39.9%)

Values are means±SD (range).

400 ng/mL 이상인 경우로 하였다¹³⁾. 대상 환자의 선택 조건은 간기능이 Child-Pugh 분류 A 또는 B이면서 단 발 또는 다발의 고혈관성 결절성 종양이 있거나 한 엽에 국한된 미만성 종양이 있는 경우, 간기능이 Child C이나 한 엽에 국한된 고혈관성 결절성 종양이 있는 경우, 수술적 치료를 거부하는 경우 등이었으며 배제조건은 간기능이 Child-Pugh C이면서 광범위한 종양이 있는 경우, 매우 심한 주 문맥 종양 혈전증이 있으며 측부혈행이 없는 경우, 종양 파열에 의해 응급으로 화학색전술을 받은 경우, 교정 후 혈소판 5만/mm³, 프로트롬빈 시간 60% 미만인 경우, 조절되지 않는 간성혼수, 복수, 전신성 세균감염이 있는 경우 등이었다.

간동맥 화학색전술은 간암종양의 공급혈관까지 도자를 진입시킨 다음 adriamycin 10~60 mg 또는 cisplatin 100~180 mg을 lipiodol (3~30 cc)과 섞은 후 automatic syringe로 주사하였고, 색전술은 환자의 간기능이나 종

양으로 분포하는 간동맥상태, 해부학적 소견 등을 고려하여 시행여부를 결정하였으며 색전물질로는 gelform sponge를 이용하였다.

2. 방법

대상 환자들의 간동맥 화학색전술 시행 전후의 의무기록을 후향적으로 조사하였으며 간동맥 색전술과 관련된 방사선학적 소견은 중재적 방사선학 전문가 1인이 영상자료 및 의무기록을 조사하였다. 치료받은 환자들의 경과를 추적조사 하여 합병증 발생을 조사하고 급성간부전 발생에 영향을 미치는 위험인자에 대하여 통계학적인 분석을 시행하였다. 급성 간부전의 정의는 간동맥 화학색전술 후 총 빌리루빈수치가 20 mg/dL 이상으로 증가하거나 2단계 이상의 간성혼수가 나타난 경우로 하였다¹²⁾. 통계학적인 분석은 SPSS 통계프로그램(version 11)을 사용하였으며 카이제곱(χ^2)검정과 Mann-Whitney

Table 3. Univariate analysis of risk factors associated with acute liver failure after TACE

Factors		No. of acute liver failure (%)	p-value
Sex	Male	12/229 (5.2)	1.000
	Female	1/ 34 (2.9)	
Child-Pugh class	A	5/185 (2.7)	0.006 [†]
	B	5/ 69 (7.2)	
	C	3/ 9 (33.3)	
Size of tumor	<5cm	0/ 94 (0.0)	0.004 [†]
	≥5cm	13/168 (7.7)	
TNM stage	I, II	0/ 74 (0.0)	0.022 [*]
	III, IV _a , IV _b	13/186 (7.0)	
Shape of tumor	Nodular	2/179 (1.1)	0.000 [†]
	Massive	2/ 48 (4.2)	
	Diffuse	9/ 36 (25.0)	
Portal vein thrombosis	Absent	4/190 (2.1)	0.002 [†]
	Present	9/ 73 (12.3)	
AV or AP shunt	Absent	9/225 (4.0)	0.101
	Present	4/ 38 (10.5)	
Number of TACE	1st	10/158 (6.3)	0.203
	≥2nd	3/105 (2.9)	
Type of TACE	ADR+ lipiodol+ gelform	9/166 (5.4)	0.488
	ADR+ lipiodol	3/ 88 (3.4)	
	Lipiodol+ gelform	0/ 3 (0.0)	
	DDP+ lipiodol+ gelform	1/ 6 (16.7)	
Site of TACE	RHA or LHA	7/198 (3.5)	0.094
	CHA or both HA	6/ 65 (9.2)	
Gelform embolization	No	3/ 88 (3.4)	0.552
	Yes	10/175 (5.7)	

All the tests were performed using the Chi-square test.

*p<0.05

†p<0.01

U test을 이용하여 급성 간부전 발생군과 비발생군을 비교분석하였다. 간동맥 화학색전술 후 급성 간부전 발생에 영향을 주는 독립인자를 찾기위해 forward stepwise 방법을 이용한 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자군의 특성

대상 환자들에게서 총 263회의 간동맥 화학색전술이 시행되었으며 관련된 임상적 특징을 표 2에 요약하였다. 간동맥 화학색전술 시행 당시의 Child-Pugh 등급은 A

등급 185예(70.3%), B등급 69예(26.2%), C등급 9예(3.4%)였다. C등급에서 색전술이 시행된 경우는 모두 한 엽에 국한된 결절성 종양이 있는 경우였다. 치료 당시 간세포암의 TNM병기는 1기 3예(1.1%), 2기 71예(27.0%), 3기 56예(21.3%), 4a기 118예(44.9%), 4b기 15예(5.7%)였으며 종양의 크기는 2 cm 미만 6예(2.3%), 2 cm 이상 5 cm 미만 88예(33.5%), 5 cm 이상 10 cm 미만 103예(39.2%), 10 cm 이상 66예(25.1%)였다. 종양의 위치는 우엽 169예(64.3%), 좌엽 18예(6.8%), 양엽 76예(28.9%)이었으며 종양의 형태는 결절형(다결절형 포함) 179예(68.1%), 대량형 48예(18.3%), 미만형 36예(13.7%)이었다. 간문맥 색전증은 73예(27.8%)에서 관찰되었으며 동정맥류(AV or AP shunt)는 38예(14.4%)에서 관찰되었다.

Table 4. Comparison of descriptive risk factors associated with acute liver failure after TACE

Factors	Cases with acute liver failure (n=13)	Cases without acute liver failure (n=250)	p-value
Age	56.9±8.3	56.4±10.5	0.912
Albumin (mg/dL)	3.3±0.6	3.8±0.6	0.006 [†]
Total bilirubin (mg/dL)	2.2±0.8	1.3±0.7	0.000 [†]
Platelet count (10 ⁴ /mm ³)	12.2±4.6	12.5±6.7	0.773
Prothrombin time (% of normal)	67.5±17.9	80.3±15.1	0.012 [†]
Adriamycin dose (mg)	50.0±4.3	46.2±9.7	0.155*
Lipiodol (mL)	12.4±5.6	10.3±6.1	0.146

All the tests were performed using Mann-Whitney U test.

*p<0.05

†p<0.01

시행된 간동맥 치료술의 종류는 adriamycin + lipiodol + gelform embolization 166예(63.1%), adriamycin + lipiodol infusion 88예(33.5%), lipiodol + gelform embolization 3예(1.1%), cisplatin(DDP) + lipiodol + gelform embolization 6예(2.3%)였다. 투여된 adriamycin의 용량은 46.4±9.6 (0-60) mg이었으며 lipiodol의 용량은 10.4±6.0 (0-30) mg이었고, DDP의 용량은 148±26.3 (100-180) mg이었다. 간동맥 화학색전술이 시행된 위치는 우측 간동맥 74예(66.2%), 좌측 간동맥 24예(9.1%), 총간동맥 44예(16.7%), 좌, 우측 간동맥 모두에서 시행한 경우 21예(8.0%)였다. 간동맥화학색전술 시행 당시의 시행회차는 1회가 158예(60.1%)로 가장 많았고 나머지 105예(39.9%)는 2회 이상 시행 받는 경우였다.

2. 간동맥 화학색전술 후 발생한 합병증

1) 간내 합병증

총 263예의 시술 중 202회(77%)에서 간내 합병증이 발생하였다. 간동맥 화학색전술 후 38℃ 이상의 고열과 오심, 구토, 복통 등의 증세가 나타나는 색전술 후 증후군이 187예(71.1%)에서 나타나 가장 흔했으며 색전술 후 Child-Pugh 점수가 2점 이상 증가하거나 총 빌리루빈 수치가 2 이상 증가하는 간기능 악화 소견이 90예(34.2%)에서 나타났다. 급성 간부전은 13예/263예(4.9%)에서 나타났으며 모두 다른 환자{13명/163명(8.0%)}에서 발생되었다. 시술후 급성 간부전이 발생했던 13예 중 12예가 3개월 이내에 사망하였으며 그 중 8예는 1개월 이내에 사망하였다. 사망원인은 간부전 8예, 간부전 및 상부위

장관출혈 3예, 간부전 및 패혈증이 1예 였다. 기타 간내 합병증으로는 간동맥 손상 또는 폐색이 9예(3.4%), 담즙종(Biloma) 4예(1.5%), 간경색(liver infarct) 2예(0.8%), 간농양 2예(0.8%), 간암파열이 1예(0.4%)있었다.

2) 간의 합병증

총 263회의 시술 중 26예(10%)에서 간의합병증이 발생하였다. 시술 후 상부위장관출혈이 14예(5.3%)에서 발생하였으며 출혈원인으로는 위궤양 5예, 십이지장궤양 3예, 울혈성 위병변 3예, 식도정맥류 1예, 혈액담즙증(hemobilia) 1예, 원인불명 1예로 나타났다. 그 외의 간의합병증으로는 패혈증 3예(1.1%), 담낭경색 2예(1.1%), 혈소판감소증 2예(0.8%), 위천공 1예(0.4%), 폐렴 1예(0.4%), 조영제로 인한 두드러기 1예(0.4%), 감각신경성 난청 1예(0.4%), 대퇴동맥 천자부위 혈종 1예(0.4%)가 있었다.

3) 급성 간부전 발생의 위험인자

단변량분석상 색전술 후 급성 간부전발생과 연관이 있는 인자로는 혈청 알부민수치(p=0.003), 혈청 총 빌리루빈수치(p=0.000), 프로트롬빈 응고시간(p=0.003), adriamycin 투여용량(p=0.013), 색전술 전 Child-pugh 등급이 C인 경우(p=0.024), 종양의 크기가 5 cm 이상인 경우(p=0.004), 종양의 형태가 미만형인 경우(p=0.000), 간문맥 색전이 있는 경우(p=0.002), TNM 병기가 3기 이상인 경우(p=0.022) 등으로 나타났다(표 3, 4). 간동맥 화학색전술의 시행횟수, 종류, 시행위치, Gelform 색전여부 등은 급성 간부전 발생과 유의한 연관성을 보이지 않았다. 단변량분석상 의미가 있었던 인자들을 대상으로 다변량

Table 5. Multivariate analysis of risk factors associated acute liver failure after TACE

Factors	odd ratio (95% confidence interval)	p-value
Total bilirubin	3.86 (1.59 - 9.32)	0.003 [†]
Diffuse type	5.92 (1.46 - 23.86)	0.013 [*]
Size of tumor (<5 cm vs ≥5 cm)		0.073
Albumin		0.078
Prothrombin time		0.193
TNM stage (I, II vs. III, IV _a , IV _b)		0.283
Adriamycin dose		0.258
Child A / B, C		0.535

All the tests were performed using logistic regression test

^{*}p<0.05

[†]p<0.01

분석(multivariate analysis)을 시행한 결과 혈청 총 빌리루빈 수치와 미만형 종양형태가 간동맥 화학색전술 후 간부전 발생과 유의하게 관계있는 위험인자로 나타났다(표 5).

고 찰

간동맥 화학색전술은 수술적 치료가 불가능한 진행된 간세포암의 고식적 치료로서 널리 쓰이고 있는 방법이다⁷⁾. 그러나 간동맥 화학색전술 후에 여러 가지 종류의 합병증이 발생할 수 있으며 이러한 합병증은 크게 간내 합병증과 간외합병증으로 나누어 볼 수 있다. 간내합병증에는 색전술 후 증후군, 간기능저하, 간부전, 간경색, 담즙종, 간농양, 다발성 간동맥류, 간암파열 등을 들 수 있으며^{9-12, 14-18)} 간외합병증에는 급성 담낭염 및 담낭경색, 비장경색, 상부위장관출혈, 폐색전, 척수동맥색전 등¹⁹⁻²²⁾을 들 수 있는데 본 연구에서도 다양한 종류의 합병증 발생을 확인할 수 있었다. 본 연구에서 간동맥 화학색전술 후에 발생한 가장 흔한 합병증은 색전술 후 증후군으로 전체 환자의 71.1%에서 발생하였으나 대부분 7일 이내에 호전되었으며 7일 이상 지속된 경우는 33예(12.5%)에 불과하였다. 간기능의 일시적 악화는 90예(34.2%)에서 나타났으며 시술 전 간기능에 따른 유의한 차이는 없었다. 간외합병증중 가장 많이 나타난 것은 상부위장관출혈로 14예(5.3%)에서 발생하였는데 위, 십이지장궤양 및 울혈성 위병변이 대부분(78.6%)을 차지하였다. 이러한 결과는 간동맥 화학색전술 후에 항암제나 색전물질에 의해 위십이지장의 점막에 손상을 초래하여 출혈을 야기하는 것으로 추정되며 간동맥 화학색전술 후 문맥

압 항진효과에 의한 식도 정맥류 출혈 유발효과는 비교적 적음을 보여주는 결과로 생각한다. Lin 등²³⁾도 206명의 간세포암 환자를 대상으로 한 연구에서 간동맥 조영술만을 시행한 군과 간동맥 화학색전술을 시행한 군 사이에 식도정맥류 출혈의 빈도는 차이를 보이지 않았지만 비 정맥류출혈은 간동맥색전술을 시행한 군에서 많이 나타났음을 보고한 바 있다.

급성 간부전은 간동맥 색전술 후 발생하는 중요한 합병증의 하나로 황달, 복수, 간성혼수 등의 양상으로 나타나며 발생빈도는 0.26~2.1% 정도로 보고되고 있으며 이들 중 약 50~69%가 사망하는 것으로 알려져 있다^{9-12, 24)}. 본 연구에서는 총 263회의 간동맥 화학색전술 후 13예(4.9%)에서 급성 간부전이 발생하여 기존의 문헌들보다 다소 높은 빈도를 보였는데 그 이유로는 간동맥 화학색전술 후 발생한 급성 간부전에 대한 통일된 정의가 없어 연구자마다 사용한 급성 간부전의 정의가 조금씩 다르고, 선정된 대상 환자의 조건도 같지 않기 때문으로 생각한다. 간동맥 화학색전술 후의 급성 간부전이 발생한 예들에서 간문맥색전증이 높은 빈도로 관찰되어 간문맥색전증이 간동맥 화학색전술 후의 급성 간부전의 위험인자라는 보고들이 있으며^{7, 25)}, Chung 등²⁶⁾은 36명의 주간문맥폐쇄가 있는 간세포암환자에서 색전술 후 8명(22.2%)에서 급성 간부전이 발생했으며 이들 8명 중 7명에서 Child B 또는 C의 간기능, 담도폐쇄, 과량의 lipiodol 사용 등의 위험요인을 함께 갖고 있었다고 보고하였다. 본 연구에서 단변량분석상 간동맥 화학색전술 후 급성 간부전 발생을 높이는 위험인자들로는 Child 등급이 B 또는 C인 경우, 혈청 알부민수치가 낮을수록 혈청 총 빌리루

빈수치가 높을수록, 프로트롬빈 응고시간이 지연되어 있을수록, adriamycin 투여용량이 많은 경우, 종양의 크기 (5 cm 이상), 종양의 형태(미만형), 간문맥 색전이 있는 경우, TNM 병기(III기 이상) 등으로 나타났다. 그러나 간동맥 화학색전술 시술자체와 관련된 인자들 즉, 색전술의 시행횟수, 종류, 시행위치, gelform 색전여부 등은 급성 간부전 발생과 유의한 연관성을 보이지 않아 시술 자체와 관련된 인자보다는 환자상태나 종양자체와 관련된 인자가 더 중요하다고 생각된다.

색전술 후의 급성 간부전 발생의 위험요인을 다각적으로 분석한 Katsushima 등¹²⁾의 보고에 의하면 혈청 총 빌리루빈 수치, adriamycin 용량, 색전술의 시행횟수, 프로트롬빈 응고시간이 다변량분석상 의미 있는 변수로 제시되었다. 리도카인(lidocaine)은 간에서 oxidative N-deethylation 과정을 거쳐 monoethylglycinexylidide 로 대사되는데 리도카인(1 mg/kg 체중)을 정맥주사한 뒤 15분 후 측정된 혈중 monoethylglycinexylidide 은 간기능 평가 지표로서 보고되어 있다²⁷⁾. Huang 등은 간세포암 환자에서 TACE 후 급성 간부전 발생의 예측인자로서 환자의 간기능이 가장 중요하며 monoethylglycinexylidide 검사가 기존의 간기능 지표들인 Child-Pugh class, ICG R₁₅, 프로트롬빈 시간 등보다 예측력이 가장 뛰어났다고 보고하였다²⁸⁾. 본 연구에서 단변량분석상 의미 있게 나온 변수들을 대상으로 다변량분석을 시행한 결과, 혈청 총 빌리루빈 수치와 미만형 종양형태가 간동맥 화학색전술 후 급성 간부전 발생과 유의하게 관계 있는 위험인자로 나타났다. 변수들간의 상관관계에 의한 오류의 발생을 방지하기 위해 변수들간의 다중공선성(multicollinearity)을 검증하였으며 그 결과 변수들간의 의미있는 상관관계는 관찰되지 않았다. 본 연구에서 총 빌리루빈 수치가 가장 의미있는 변수로 나타났으며 이러한 결과는 색전술 시행 전의 간기능이 색전술 후의 급성 간부전 발생에 가장 중요한 인자임을 나타내고 있으며 기존의 연구결과들^{12, 28)}과도 일치하였다. 또한 본 연구에서는 미만형 종양형태가 색전술 후 간부전 발생의 의미있는 위험인자로 나타났다. 미만형 간종양은 간전체가 재생 결절들로 이루어져 있고 이러한 결절들의 대다수가 암종으로 대체된 것을 말하며 유사경변형(cirrhosis-mimetic)으로 불리기도 한다^{29, 30)}. 미만형 종양형태를 보인 36예만의 특성을 보면 35예(97.2%)가 5 cm 이상의 종양크기를 가지고 있었고, 36예(100%) 모두 IV_a 이상의

병기를 갖고 있어 대부분 매우 진행된 간세포암에 해당되는 예들이었다. 그러나 이들 미만형 예들의 간기능은 Child 등급 A가 29예(80.6%), B가 11예(30.6%), C가 2예(5.6%)로 Child A와 B가 대부분을 차지하고 있었다. 미만형 종양 형태가 색전술 후 급성 간부전 발생의 유의한 위험인자로 나타난 이유는 제1분지 이상의 간문맥 색전증을 갖고 있는 경우가 많아 간동맥 화학색전술 후 비간암세포들의 허혈성 손상 가능성이 높을 것으로 생각되며, 또한 미만형 종양의 조직학적 특성상 종양 피막(capsule)을 갖고있지 않으므로³⁰⁾ 색전술의 항암약물 효과가 주위 비간암 조직에 영향을 주었을 가능성도 높기 때문으로 생각한다.

간동맥 화학색전술 후 급성 간부전이 발생했던 13예의 경과를 보면 12예(92.3%)가 간부전이 직접적인 원인이 되어 사망하였다. 이와 같이 간세포암 환자에서 시술 후 급성 간부전의 예후가 나쁜 이유는 대부분의 환자가 간경변의 기저 간질환을 갖고 있어 잔존 간기능(hepatic functional reserve)이 나쁘기 때문에 색전술에 의하여 간기능 장애가 초래되었을 때 회복이 어려워 간부전에 잘 발생하는 것으로 생각된다. 본 연구는 국내에서 진행성 간세포암의 치료에 가장 많이 시행되고 있는 간동맥 화학색전술 후에 발생하는 급성 간부전의 위험요인을 국내에서는 최초로 체계적으로 분석하였는데 의미가 있다고 생각한다. 그러나 후향적 연구의 한계점을 극복하지는 못하였으며 간동맥 화학색전술 후 발생하는 급성 간부전의 매우 불량한 예후를 감안할 때 향후 대규모의 전향적 연구가 필요하리라 생각한다.

이상의 결과로 간세포암의 치료목적으로 간동맥 화학색전술을 시행시 혈청 총 빌리루빈치와 미만형 종양형태가 급성 간부전 발생과 관계가 높은 위험인자로 나타났으며, 간동맥 화학색전술로 인한 급성 간부전의 발생을 예방하기 위하여 간동맥 화학색전술을 시행함에 앞서 이러한 위험인자들을 충분히 고려한 후 시행해야 할 것으로 생각한다.

요 약

목적 : 간동맥 화학색전술은 수술적 치료가 어려운 진행된 간암 및 전이성 간암 환자의 고식적 치료방법의 하나로서 널리 시행되고 있다. 급성 간부전은 간동맥 화학색전술 후 비교적 드물게 발생하는 합병증이나 일단 발생하는 경우에는 대부분 예후가 좋지 못하므로 임상

적으로 매우 중요하며 예방이 무엇보다 중요하다. 이에 본 연구에서는 간세포암의 치료목적으로 시행한 간동맥 화학색전술로 유발된 급성 간부전의 위험인자를 조사하였다.

방법 : 1994년부터 2000년까지 연세의대 세브란스병원에서 간세포암의 치료목적으로 간동맥 화학색전술을 시행받았던 163명을 대상으로 하였으며 이들의 치료경과를 추적관찰하여 이들에게 시행된 총 263회의 간동맥 화학색전술을 분석하였다. 대상환자들의 간동맥 화학색전술 시행시의 의무기록과 방사선학적 소견을 후향적으로 조사하였으며 이들의 경과를 추적조사 하여 합병증 발생을 조사하고 급성간부전 발생에 영향을 미치는 유발인자에 대하여 조사하였다.

결과 : ① 색전술 후 간내 합병증은 202회/263회(77%)에서 발생하였으며 색전술 후 증후군 187예(71.1%), 간기능 악화 90예(34.2%), 급성 간부전 13예(4.9%), 간동맥 손상 또는 폐색 9예(3.4%), 담즙종 4예(1.5%), 간경색 2예(0.8%), 간농양 2예(0.8%), 간암과열이 1예(0.4%) 발생하였다. ② 색전술 후 간외합병증은 26회/263회(10%)에서 발생하였으며 상부위장관출혈 14예(5.3%), 폐혈증 3예(1.1%), 담낭경색 2예(1.1%), 혈소판감소증 2예(0.8%), 위천공 1예(0.4%), 폐렴 1예(0.4%), 조영제로 인한 두드러기 1예(0.4%), 감각신경성 난청 1예(0.4%), 대퇴동맥 천자부위 혈종 1예(0.4%)가 있었다. ③ 시술 후 급성 간부전이 발생했던 13예 중 12예가 3개월 이내에 사망하였으며 그 중 8예는 1개월 이내에 사망하였다. 사망원인은 간부전 8예, 간부전 및 상부위장관출혈 3예, 간부전 및 폐혈증이 1예이었다. ④ 단변량분석상 색전술 후 급성 간부전발생과 연관이 있는 인자로는 혈청 알부민수치($p=0.003$), 혈청 총 빌리루빈수치($p=0.000$), 프로트롬빈 응고시간($p=0.003$), Adriamycin 투여용량($p=0.013$), 색전술 전 Child-pugh 등급이 C인 경우($p=0.024$), 종양의 크기가 5 cm 이상인 경우($p=0.004$), 종양의 형태가 미만형인 경우($p=0.000$), 간문맥 색전이 있는 경우($p=0.002$), TNM 병기가 3기 이상인 경우($p=0.022$) 등으로 나타났다. ⑤ 급성 간부전발생과 연관이 있는 인자에 대한 다변량분석(multivariate analysis) 결과 혈청 총 빌리루빈 수치와 미만형 종양형태가 간동맥 화학색전술 후 간부전 발생과 유의하게 관계 있는 위험인자로 나타났다.

결론 : 간세포암의 치료목적으로 간동맥 화학색전술을 시행시 혈청 총 빌리루빈치와 미만형 종양형태가 급

성 간부전 발생과 관계가 높은 위험인자로 나타났으며, 간동맥 화학색전술로 인한 급성 간부전의 발생을 예방하기 위하여 간동맥 화학색전술을 시행함에 앞서 이러한 위험인자들을 충분히 고려한 후 시행해야 할 것으로 생각한다.

색인 단어 : 간세포암, 간동맥 색전술, 합병증, 급성 간부전

REFERENCES

- 1) Kew MC. *The development of hepatocellular carcinoma in humans. Cancer Surv* 5:719-739, 1986
- 2) Schwartz SI. Primary malignant tumors. In: Moody FG, eds. *Surgical treatment of digestive disease. 5th ed. p. 400-407, Chicago, Yearbook Medical Publishers, 1990*
- 3) 통계청. 2002년 사망원인통계. 2003
- 4) 김정룡, 이준성, 이한주, 이효석, 윤용범, 송인성, 박재형, 김수태. 간세포암의 자연경과와 여러 치료방법에 따른 생존율에 관한 연구: 과거 20년간의 경험을 토대로. *대한내과학회지* 45:141-153, 1993
- 5) 전재윤, 이찬희, 이관식, 정준근, 김경철, 한광협, 문영명, 박인서, 김병로. 간세포암 환자에서 간절제술 후 재발된 간암의 치료 및 예후. *대한간학회지* 2:198-208, 1996
- 6) Chuang VP, Wallace S. *Hepatic artery embolization in the treatment of hepatic neoplasms. Radiology* 140:51-58, 1981
- 7) Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. *Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. Radiology* 148:397-401, 1983
- 8) Massey WH, Fletcher WS, Judkins MP, Dennis DL. *Hepatic artery infusion for metastatic malignancy using percutaneously placed catheters. Am J Surg* 121:160-164, 1971
- 9) 박재형, 정진욱, 한준구, 최병인, 이효석, 김정룡, 한만청. 간암화학색전요법의 합병증에 관한 고찰. *대한방사선학회지* 31:839-844, 1994
- 10) Berger DH, Carrasco CH, Hohn DC, Curley SA. *Hepatic artery chemoembolization or embolization for primary and metastatic liver tumors: post-treatment management and complications. J Surg Oncol* 60:116-121, 1995
- 11) Sakamoto I, Aso N, Nagaoki K, Matsuoka Y, Uetani M, Ashizawa K, Iwanaga S, Mori M, Morikawa M, Fukuda T, Hayashi K, Matsunaga N. *Complications associated with transcatheter arterial embolization for hepatic tumors. Radiographics* 18:605-619, 1998

- 12) Katsushima S, Inokuma T, Oi H, Okamura J, Higashi T, Takeuchi R, Hidaka A, Shigeno C, Iida Y, Konishi J. *Acute hepatic failure following transcatheter arterial embolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. Digestion 58:189-195, 1997*
- 13) 박중원. 간세포암종 진료 가이드라인. 대한간학회지 10:88-98, 2004
- 14) Hashimoto T, Mitani T, Nakamura H, Hori S, Kozuka T, Kobayashi Y, Nakata A, Tsujimura T. *Fatal septic complication of transcatheter chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol 16:325-327, 1993*
- 15) Inoue H, Hori A, Satake M, Kanetsuki I, Ueno K, Nishida H, Ikeda K, Kobayashi H, Nakajo M. *Liver abscess formation after treatment of liver cancer by arterial injection using adriamycin/mitomycin C oil suspension. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 52:155-163, 1992*
- 16) Makuuchi M, Sukigara M, Mori T, Kobayashi J, Yamazaki S, Hasegawa H, Moriyama N, Takayasu K, Hirohashi S. *Bile duct necrosis: complication of transcatheter hepatic arterial embolization. Radiology 156:331-334, 1985*
- 17) Aso N, Matsunaga N, Fukuda T, Sakamoto I, Ashizawa K, Aikawa H, Isomoto I, Hayashi K, Fukushima T, Morikawa M. *Multiple intrahepatic aneurysms following transcatheter arterial embolization. Radiology 193:743-746, 1994*
- 18) Nakao N, Kotake M, Miura K, Ohnishi M, Miura T. *Rupture of hepatocellular carcinoma following transcatheter arterial embolization. Radiat Med 6:147-149, 1988*
- 19) Takayasu K, Moriyama N, Muramatsu Y, Shima Y, Ushio K, Yamada T, Kishi K, Hasegawa H. *Gallbladder infarction after hepatic artery embolization. AJR Am J Roentgenol 144:135-138, 1985*
- 20) Hirakawa M, Iida M, Aoyagi K, Matsui T, Akagi K, Fujishima M. *Gastroduodenal lesions after transcatheter arterial chemo-embolization in patients with hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 83:837-840, 1988*
- 21) Chung JW, Park JH, Im JG, Han JK, Han MC. *Pulmonary oil embolism after transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. Radiology 187:689-693, 1993*
- 22) 문태용, 황인태, 김병수, 고현운, 양응석, 김학진. *늑간동맥을 통한 간세포암 화학색전술로 발생한 일과성 척수손상 1예. 대한방사선의학회지 31:55-58, 1994*
- 23) Lin DY, Hung CF, Chen PC, Wu CS. *Gastrointestinal bleeding after hepatic transcatheter arterial embolization in patients with hepatocellular carcinoma. Gastrointest Endosc 43:132-137, 1996*
- 24) Beppu T, Ohara C, Yamaguchi Y, Ichihara T, Yamanaka T, Katafuchi S, Ikei S, Mori K, Fukushima S, Nakano M. *A new approach to chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma using aclarubicin microspheres in combination with cisplatin suspended in iodized oil. Cancer 68:2555-2560, 1991*
- 25) Yamashita Y, Torashima M, Oguni T, Yamamoto A, Harada M, Miyazaki T, Takahashi M. *Liver parenchymal changes after transcatheter arterial embolization therapy for hepatoma: CT evaluation. Abdom Imaging 18:352-356, 1993*
- 26) Chung JW, Park JH, Han JK, Choi BI, Han MC, Lee HS, Kim CY. *Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transcatheter oily embolization. Radiology 198:33-40, 1996*
- 27) Reichel C, Nacke A, Sudhop T, Wienkoop G, Luers C, Hahn C, Pohl C, Spengler U, Sauerbruch T. *The low-dose monoethylglycineylidide test: assessment of liver function with fewer side effects. Hepatology 25:1323-1327, 1997*
- 28) Huang YS, Chiang JH, Wu JC, Chang FY, Lee SD. *Risk of hepatic failure after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: predictive value of the monoethylglycineylidide test. Am J Gastroenterol 97:1223-1227, 2002*
- 29) 박영년, 한은경, 박찬일. *한국인 간세포암종의 육안 형태학적 분류. 대한병리학회지 25:83-92, 1991*
- 30) Okuda K. *Hepatocellular carcinoma: clinicopathological aspects. J Gastroenterol Hepatol 12:S314-S318, 1997*