감 염 제 30 권 제 3 호 1998
Vol. 30, No. 3, 235~242

□원 저□

간세포암에 대한 화학 색전 및 주입 요법 후에 발생한 발열과 감염성 합병증에 관한 전향적 연구

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실, 진단방사선과교실*

이상오 · 김양수 · 이미숙 · 정두련 · 김은옥 · 정영화
우준희 · 이영상 · 서동진 · 고기영* · 성규보* · 류지소

A Prospective Study of Fever and Infectious Complications after Transarterial Chemoembolization or Chemoinfusion in Hepatocelluar Carcinoma

Sang-Oh Lee, M.D., Yang Soo Kim, M.D., Mi Suk Lee, M.D., Doo Ryeon Chung, M.D., Eun Ok Kim, M.D., Young-Hwa Chung, M.D., Jun-Hee Woo, M.D., YungSang Lee, M.D., Dong Jin Suh, M.D., Gi Young Ko, M.D.*, Kyu Bo Sung, M.D.*, and JiSo Ryu, M.D.

Department of Internal Medicine and Department of Diagnostic Radiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Transarterial chemoembolization (TACE) and chemoinfusion (TACI) are the methods used increasingly in hepatocelluar carcinoma patients. In this study, the incidence of fever and infectious complications after TACE or TACI in patients with hepatocellular carcinoma was investigated and clinical parameters predicting such complications were evaluated.

Methods : Prospective surveys were done in hepatocelluar carcinoma patients who had undergone TACE or TACI from June to August, 1997. Three hundred three treatment cases with TACE (200) or TACI (103) in 284 patients were analyzed. The postembolization syndrome was defined as fever following TACE or TACI that spontaneously subsided without the evidence of infections or extrahepatic embolizations.

Results : One hundread eight(35.6%) out of 303 cases showed fever after the treatment. Regarding the etiology of the fever, infections occurred in 7 cases (2.3 %), and ischemic cholecystitis existed in 5 cases (1.7%). In one case the cause was not clear and 95 cases (31.4 %) were classified as the postembolization syndrome. Out of the case with infections, three had culture-negative neutrocytic scites, two spontaneous bacterial peritonitis(one was accompanied with sepsis), one septic shock, and one urinary tract infection. The postembolization syndrome was more frequently found in the cases with ascites (odd ratio [OR], 2.74; 95% confidence interval[CI], 1.30~5.75), with larger tumor(OR, 1.15; 95% CI, 1.06~1.24) and with embolization of both hepatic arteries (OR, 1.81; 95% CI, 1.00~3.28). In the cases with infections, many satisfied the criteria for systemic inflammatory response syndrome (SIRS, $P<0.05$) or had abdominal pain 72 hours later ($P<0.01$) after the treatment. However, no other laboratory data predicted infection among the cases with fever.

Conclusion : After TACE or TACI in hepatocellular carcinoma pateints, 31.4% of cases showed the postembolization syndrome and 2.3% of cases showed infection. Infection should be considered as a cause of fever in patients satisfying the criteria for SIRS or with abdominal pain 72 hours later after the treatment.

Key Words : Fever, Infection, Chemoembolization, Chemoinfusion

서 론

간세포암의 치료로 여러 방법들이 시도되고 있으나 이들 중 특히 간동맥 화학 색전 및 주입 요법(transarterial chemo-

접수 : 1998년 3월 18일, 승인 : 1998년 5월 10일
교신저자 : 김양수. 울산대학교 서울중앙병원 감염내과
Tel : 02)224-3300, Fax : 02)224-6970
E-mail : yskim@www.amc.seoul.kr

embolization and chemoinfusion; TACE, TACI)은 1980년대 중반 이후 그 효과에 대한 많은 연구들이 이루어져 이제는 절제 불가능한 간세포암의 주요한 치료 방법으로 인식되고 있다[1-5]. 그러나 화학 색전 및 주입 요법의 합병증에 관하여는 체계적인 연구가 부족한 형편이다. 기존의 연구들은 대부분이 후향적으로 시행되어 합병증의 정확한 빈도는 알기 힘들다[6-9].

색전술 후 증후군(postembolization syndrome)이 가장 흔한 합병증으로 알려져 있다. 이는 인위적인 간동맥 색전으로 인해 간 조직에 괴사가 일어 나면서 일시적으로 나타나는 일련의 증상들을 통칭하는 것이나 이에 관한 통일된 정의가 없어서 연구자마다 그 빈도를 15.1%에서 100%까지 다양하게 보고하고 있다[6-9]. 또한 감염성 합병증의 빈도는 2.8~6.6%로 보고되고 있다[6-10]. 색전술 후 발열이 발생한 경우 색전술 후 증후군에 의한 것이 대부분이지만 이들 중 감염에 의한 발열을 감별하는 것은 임상적으로 중요한 일이라 하겠다.

이에 저자들은 원발성 간세포암으로 간동맥 화학 색전 및 주입 요법을 시행 받은 환자에서 시술 후 나타나는 발열 및 감염성 합병증의 빈도와 임상적 특성을 관찰하고, 이들 중 감염성 합병증이 발생한 환자들을 미리 예측할 수 있는 임상적 지표들이 있는 지 알기 위해 전향적인 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 대상 및 시술 방법

1997년 6월부터 8월까지 서울중앙병원에서 원발성 간세포암으로 화학 색전 및 주입 요법을 시행 받은 환자를 대상으로 하였다. 간동맥 화학 색전 요법은 간동맥 조영술로 선택된 영양 동맥(feeding artery)에 도관을 위치시키고 cisplatin (2 mg/kg)을 iodized oil (Lipiodol; Andre Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France)과 혼합하여 주입한 후 잘게 썬 gelatin sponge particles (Gelfoam; Upjohn, Kalamazoo, Mich)로 영양 동맥을 색전화시켰다. 화학 주입 요법은 cisplatin-Lipiodol 혼합 용액만 주입한 후 Gelfoam은 사용하지 않은 경우로서 기저 간 기능이 심하게 저하되어 있거나 종양이 광범위하게 침범되어 있는 경우에 시행하였다.

2. 연구 방법

모든 환자들은 화학 색전 및 주입 요법을 시행하기 전과 시행 후 2일째와 4일째 되는 날에 complete blood cell count (CBC), erythrocyte sedimentation rate(ESR), C-reactive protein(CRP), prothrombin time(PT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase(ALT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin, albumin을 측정하였다. 화학 색전 및 주입 요법을 시행하기 전과 시행 후 발열이 있을 경우에 urinalysis, 흉부 X선 촬영을 시행하였고, 복수가 있는 환자에서는 복수를 뽑아 cell count, differential count 및 복수 배양 검사를 시행하였다. 복수 배양을 위해 혈액 배양 병(blood culture bottles; BACTEC)에 10~20 mL의 복수를 접종하였고 침상 옆에서 바로 시행하였다[11]. 이는 시술 후 발열이 발생한 경우 감염성 합병증의 감별을 위한 것이었다. 또한 발열이 있을 경우에는 혈액 배양을 1시간 간격으로 다른 부위에서 3회 채혈하여 함께 시행하였다.

화학 색전 및 주입 요법을 시행한 후 8시간 간격으로 체온을 측정하여 37.7℃ 이상일 때를 발열이라고 정의하였다. 뚜렷한 원인이 없이 7일 이상 발열이 지속되는 경우, 간 내 합병증 및 담낭이나 비장의 색전증과 같은 간 외 색전증을 감별하기 위해 복부 초음파 또는 전산화 단층촬영을 시행하였다. 항균제는 감염성 합병증의 증거가 발견된 경우에만 투여하는 것을 원칙으로 하였으나 임상적으로 의심이 되는 경우 경험적으로 항균제를 투여하고 각 배양 검사 결과에서 균이 증명되지 않으면 항균제 투여를 중지하였다.

방사선학적 소견에서 종양의 크기는 전산화 단층 촬영에 나타난 가장 큰 종양의 직경을 기준으로 하였고 임상적 소견에서 복부 동통은 압통을 동반하면서 진통제를 필요로 하는 경우에 한해 의미 있는 것으로 인정하였다.

3. 합병증의 평가

감염성 합병증에서 패혈증은 감염증의 증거가 있으면서 다음과 같은 systemic inflammatory response syndrome(SIRS)의 4가지 기준 중 2가지 이상을 만족할 때로 하였다; 1) 체온이 38℃ 이상 또는 36℃ 이하, 2) 심박수가 분당 90회 이상, 3) 호흡수가 분당 20회 이상 또는 $PaCO_2$가 32torr 이하, 4) 백혈구 수가 12,000/mm^3 이상 또는 4,000/mm^3 이하 또는 미성숙 백혈구가 10% 이상[12]. 원발성 세균성 복막염은 복수 검사에서 다형핵 백혈구 수가 250/mm^3 이상이면서 균이 증명된 경우로 정의하였다[13]. 균은 증명되지 않았으나 다형핵 백혈구 수가 250/mm^3 이상인 경우에는 배양 음성 중성구성 복수(culture-negative neutrocytic ascites)라고 하였다[14]. 혈성 복수인 경우에는 적혈구 수를 250으로 나눈 값을 다형핵 백혈구 수에서 빼서 보정하였다[15]. 그외 감염증은 CDC(Centers for Disease Control and Prevention)에서 정한 기준에 따랐다

[16]. 색전술 후 증후군은 화학 색전 및 주입 요법 시행 후 발열이 발생하였으나 감염 및 간 외 색전증의 증거가 없고 자발적으로 발열이 소실된 경우로 하였다.

화학 색전 및 주입 요법 후 일시적인 간 기능의 저하는 시술 후 4일째를 기준으로 Child-Pugh 점수가 2 이상 증가하거나 혈청 bilirubin 수치가 2.0 mg/dL 이상 증가 혹은 새롭게 복수나 간성 혼수가 발생한 경우로 정의하였다[9]. 급성 간 부전은 색전술 후 혈청 bilirubin 수치가 20 mg/dL 이상으로 증가하고 시술 후 4주 이내에 간성 혼수가 온 경우로 정의하였다[17]. 그 외 가능한 합병증은 시술 후 1달 이내에 발생한 경우 화학 색전 및 주입 요법과 관련한 합병증으로 인정하였다.

4. 통계적 방법

두 군 간의 비교에서 범주형 변수는 χ^2-test를, 연속형은 Student t-test를 이용하였고, 이 중 의미 있는 차이를 보인 변수들을 logistic regression을 통해 대응 위험도(odds ratio)를 구하였다. 특정한 확률 분포를 따르지 않는 두 군 간의 비교에서 범주형 변수는 Fisher's exact test를, 연속형은 Mann-Whitney U test를 이용하였다. p-value가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

1997년 6월부터 8월까지 286명의 절제 불가능한 간세포암 환자에서 305예의 간동맥 화학 색전 및 주입 요법이 시행되었다. 이 중 2예는 각각 요로 감염증과 원발성 세균성 복막염이 있는 상태에서 시술이 시행되어 이들을 제외한 284명, 303예를 대상으로 하였다.

평균 연령은 56±10세였고 남자가 232명(81.7%), 여자가 52명(18.3%)이었다. 간 경화증을 동반하고 있는 환자는 148명(52.1%)이었고, 이들의 Child-Pugh 점수는 평균 7.0±1.9점이었다. 시술 전에 이미 복수가 있었던 환자는 49명(17.3%)이었다. 총 303예 중에서 간동맥 화학 색전 요법이 200예 시행되었고 나머지 103예는 화학 주입 요법을 시행하였다.

시술 후 195예(64.4%)에서는 발열이 없었고 나머지 108예(35.6%)에서 발열이 있었다. 발열의 원인으로 감염성 합병증이 7예(2.3%), 간 외 색전증인 허혈성 담낭염(ischemic cholecystitis)이 5예(1.7%)였고 1예는 분류가 힘들어 나머지 95예(31.4%)를 색전술 후 증후군으로 분류하였다. 시술 전에 같은 입원 기간 중 다른 이유로 항균제를 사용한 병력이 있는 예는 9예(3.0%)였으나 시술 전 예방적으로 항균제를 사용한 예는 하나도 없었다. 발열이 있었던 108예 중 감염성 합병증이 증명되기 전에 경험적 항균제 치료를 시작한 예는 35예(28.4%)이었다.

먼저 어떤 임상적 특성을 가진 환자에서 색전술 후 증후군이 잘 발생하는 지 알고자 발열이 없었던 군과 비교하였다(Table 1). 발열이 없었던 군에 비해 색전술 후 증후군이 있었던 군에서 복수가 있는 예가 더 많았고(2.8% vs. 3.2%; p=0.038), 종양도 더 컸다(mean, 4.9±3.8 cm vs. 6.8±4.3 cm; p=0.001). 색전술 후 증후군이 있었던 군에서 화학 주입 요법에 비해 색전요법이 더 많이 시행되었고(58.5% vs. 78.9%; p=0.001) 이때 사용 된 Lipiodol의 양도 더 많았다(mean, 5.8±3.6 mL vs. 7.9±3.9 mL; p<0.001). 시술의 회수도 반복적으로 시술을 받았던 예들보다 이번 시술이 3회째 이하인 예들이 색전술 후 증후군이 있었던 군에서 더 많았다(54.4% vs. 69.5%; p=0.020).

Table 1. Comparison of Clinical Characteristics between No Fever and Postembolization Syndrome(PES) Group

	No Fever (n=195)	PES (n=95)	p-value
Age(years)*	56.1 ± 9.5	54.9 ± 11.8	NS
Sex(male;female)	159 : 36	78 : 17	NS
Liver cirrhosis(%)	105 (53.8)	46 (48.4)	NS
Child-Pugh class A	50 (47.6)	21 (45.7)	NS
B	45 (42.9)	21 (45.7)	
C	10 (9.5)	10 (21.7)	
Ascites(%)	25 (12.8)	22 (23.2)	0.038
Tumor type(%)			NS
Single nodular	86 (44.1)	43 (45.3)	
Multiple nodular	92 (47.2)	42 (44.2)	
Diffuse	17 (8.7)	10 (10.5)	
Tumor size (cm)*†	4.9 ± 3.8	6.8 ± 4.3	0.001
Biliary obstruction (%)‡	3 (1.5)	5 (5.3)	NS
Portal vein thrombosis (%)§	42 (21.5)	29 (30.5)	NS
TACE(%)	114 (58.5)	75 (78.9)	0.001
Amount of Lipiodol (mL)*	5.8 ± 3.6	7.9 ± 3.9	<0.001
Session number			0.02
3rd	106 (54.4)	66 (69.5)	
4th	89 (45.6)	29 (30.5)	

* : mean±SD
† : greatest diameter on computed tomography
‡ : obstruction of common, right, or left hepatic duct
§ : obstruction of main, right, or left portal vein
Abbreviations : TACE, transarterial chemoembolization; NS, non-significant

단변량 분석에서 의미 있는 차이를 보인 변수들을 logistic regression을 통한 다변량 분석을 하였다(Table 2). 그 결과 색전술 후 증후군의 대응 위험도(odds ratio)는 복수가 있는 경우에 2.74배(95% confidence interval [CI], 1.30~5.75)였고 종양의 크기가 1 cm 증가할 때 마다 1.15배 위험도(95% CI, 1.06~1.24)가 증가하였다. 색전술을 시행한 범위는 화학 주입 요법을 기준으로 하였을 때 좌우 간 동맥의 분지 이하를 막는 superselection이나 좌우 간 동맥 중 하나 만을 막은 경우에는 의미 있는 차이를 보이지 않았으나 좌우 간 동맥을 모두 막는 경우는 1.81배의 대응 위험도(95% CI, 1.00~3.28)를 보였다. 그러나 주입 된 Lipiodol의 양이나 시술 회수는 다변량 분석에서는 독립적인 변수로 작용하지 못하였다.

Table 2. Multivariate Analysis on the Effects of Significant Variables for Postembolization Syndrome

Variables	Odds ratio	*p*-value	95% C.I.
Ascites	2.74	0.008	1.30~5.75
Tumor size (cm)	1.15	<0.001	1.06~1.24
Embolization level			
Chemoinfusion	1	–	–
Superselection*	0.92	0.742	0.56~1.51
RHA or LHA	1.19	0.510	0.71~2.02
RHA and LHA	1.81	0.049	1.00~3.28
Amount of Lipiodol (mL)	1.10	0.077	0.99~1.22
Session number			
3rd	1	–	–
4th	0.67	0.201	0.36~1.24

*embolization at the level distal to first branch of right or left hepatic artery
Abbreviations : RHA, right hepatic artery; LHA, left hepatic artery; 95% C.I., 95% confidence interval

감염성 합병증은 7예(2.3%)에서 있었는데 배양 음성 중성 구성 복수가 3예, 원발성 세균성 복막염이 2예(이중 1예는 패혈증 동반), 패혈성 쇽이 1예, 요로 감염증이 1예이었다(Table 3). 패혈증을 동반한 복막염의 1예는 복수 배양에서는 *Klebsiella pneumoniae*, 혈액 배양에서는 *K. pneumoniae*와 *Escherichia coli*가 배양되었고 담낭 파열에 의한 이차성 복막염이 의심되어 개복 후 담낭 절제술을 시행하였으나 조직병리 소견에서 담낭 파열의 증거는 없었다. *K. pneumoniae*에 의한 패혈성 쇽 1예는 시술한 다음 날 사망하였다. 요로 감염증의 1예는 47세 여자 환자로 시술 전 urinalysis는 정상이며 요로계 증상이 없었고 도뇨관을 가지고 있지 않았으나 시술 후 1일째 배뇨통 및 빈뇨의 증상과 함께 38.3℃의 발열이 있어 Nelaton 요관을 통해 시행한 urinalysis 및 요 배양 검사에서 농뇨와 함께 viridans Streptococcus가 10^5CFU/mL 이상 자라서 감염성 합병증 군으로 분류하였다.

색전술 후 증후군이 있었던 군과 감염성 합병증 군의 임상적 특성을 비교하여 감염을 미리 예측할 수 있는 임상적 지표들이 있는 지 알아 보았다(Table 4). 색전술 후 증후군과 감염성 합병증 군에서 발열의 시작 시간 및 지속 기간에 차이가 없었으며 발열의 정도(체온)에도 차이가 없었다. 발열이 시작 되었을 때와 체온이 최고로 올랐을 때 SIRS의 4가지 기준 중 2가지 이상을 만족하는 경우는 색전술 후 증후군에서는 42.1%와 51.6%인데 반해 감염성 합병증에서는 85.7%와 100%로 의미 있게 더 많았다(p=0.044, p=0.015). 복부 동통의 동반 여부, 동통의 위치와 지속 기간은 색전술 후

Table 3. Clinical Data in the Seven Patients with Infectious Complications after Transarterial Chemoembolization or Chemoinfusion

Age/ Sex	Tumor size (cm)	Embolization Level	Liver cirrhosis (class*)	Associated findings	Infectious complication	Final outcome
54/F	4	S	LC (B)	Ascites	CNNA	Alive
62/M	3	LHA	LC (C)	Ascites	CNNA	Alive
48/M	4	I	LC (A)	Ascites	CNNA	Alive
54/M	5	S	LC (B)	PVT(M), ascites	SBP(E.coli)	Alive
51/M	3	S	LC (B)	PVT(R), ascites	SBP/Sepsis (K.pne,E.coli)	Alive
75/M	8	R/LHA	–	–	Septic shock (K. pne)	Death
47/F	10	R/LHA	–	–	UTI(S. viridans)	Alive

* : Child-Pugh class
Abbreviations : I, chemoinfusion; S, superselection; R/LHA, right and left hepatic artery; LC, liver cirrhosis; PVT(M), main portal vein thrombosis; PVT(R), right portal vein thrombosis; CNNA, culture-negative neutrocytic ascites; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; UTI, urinary tract infection; K. pne, *Klesiella pneumoniae*; S. viridans, viridans Streptococcus

Table 4. Comparison of Clinical Variables between Postembolization Syndrome(PES) and Infections Group

	PES(n=95)	Infections (n=7)	*p*-value
Fever			
Onset time (hours)	23(1~120)	27 (18~360)	NS
Duration (days)	3(1~21)	2 (1~3)	NS
B.T.(℃) at onset*	38.0 (37.7~39.3)	38.3 (37.7~38.9)	NS
peak†	38.3 (37.7~39.3)	38.3 (37.8~40.0)	NS
SIRS(%) at onset*	40(42.1)	6 (85.7)	0.044
peak†	49(51.6)	7 (100.0)	0.015
Chill(%)	47(49.5)	4 (57.1)	NS
Abdominal pain(%)	53(55.8)	5 (71.4)	NS
Onset time(hours)	3(0~72)	72 (1.5~360)	0.008
Duration(days)	2(1~10)	2 (1~3)	NS
Pain location(%)			NS
diffuse	11(20.8)	3 (60.0)	
epigastrium	27(50.9)	1 (20.0)	
right upper	15(28.3)	1 (20.0)	
Laboratory data			
Δ%WBC†	0.57 (-0.46~ 2.63)	0.76 (-0.32~ 1.66)	NS
Δ%ANC	1.27 (-0.51~ 5.58)	1.13 (-0.34~ 2.02)	NS
Δ%ESR	0.15 (-0.86~11.00)	0.33 (-0.07~ 2.06)	NS
Δ%CRP	4.33 (-0.25~72.67)	1.84 (0.32~49.80)	NS
Δ%AST	3.62 (-0.21~41.41)	2.35 (-0.79~27.27)	NS
Δ%ALT	4.12 (0.07~45.04)	3.07 (-0.77~28.12)	NS
Δ%t-Bilirubin	1.17 (-0.25~ 4.67)	1.29 (0.44~ 3.21)	NS

Each continuous variable is represented in median(range)
* : at onset of fever
† : when body temperature is peak level
‡ : Δ%WBC=(WBC at fever - WBC before procedure)/ WBC before procedure
Abbreviations : B.T., body temperature; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; WBC, white blood cell; ANC, absolute neutrophil count; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; NS, non-significant

증후군과 감염성 합병증 군에서 의미 있는 차이가 없었다. 그러나 복부 동통의 발생 시간은 색전술 후 증후군에서는 시술 후 비교적 즉시(중앙 값 3시간; 범위 0~72시간, 평균 7.8±12.6시간) 발생한 반면 감염성 합병증에서는 좀 더 늦게(중앙 값 72시간; 범위 1.5~360시간) 발생하여 의미 있는 차이를 보였다(p=0.008). 그 외에 두 군에서 시술 전 기저치를 기준으로 발열 당시, 시술 후 2일째, 4일째 검사 수치의 증가 정도([발열 당시 또는 2일째 또는 4일째 검사 수치-기저치]/기저치)를 비교하였으나 의미 있는 차이를 보이는 지표는 하나도 없었다.

간동맥 화학 색전 및 주입 요법 후의 합병증은 발열을 동반할 수 있는 색전술 후 증후군, 감염, 간 외 색전증 이외에도 여러 합병증이 있었다. 경한 합병증으로는 색전술 후 증후군 95예와 함께 일시적인 간기능의 저하를 보인 12예로 107예(35.3%)가 있었다. 중한 합병증으로는 감염 7예, 허혈성 담낭염 5예와 함께 급성 간부전이 4예, 종양 파열이 3예, 상부 위장관 출혈(식도 정맥류 출혈 4예 포함)이 7예, 급성 신부전이 3예, 기타 2예로 31예(10.2%)가 있었다. 이 중 패혈성 쇽으로 1예, 급성 간부전으로 3예, 종양 파열로 2예, 상부 위장관 출혈로 1예, 급성 신부전으로 1예, 원인 불명 1예가 사망하여 총 303예 중 9예(3.0%)가 시술과 관련하여 사망하였다.

고 찰

간동맥 화학 색전 및 주입 요법 후 가장 흔한 합병증은 색전술 후 증후군이라고 하나 이에 관한 통일된 정의가 없어서 연구자마다 그 빈도를 다양하게 보고하고 있다. 발열, 우상복부 동통, 장 마비, 또는 혈청에서 간 기능 수치의 증가를 기준으로 한 연구에서는 그 빈도가 100%였다고 하였고[8], 권태감, 발열, 국소적인 복부 동통, 백혈구 수의 증가를 기준으로 하였을 때는 52.2%라고 하였다[6]. 다른 연구에서는 오심과 구토, 고열(≥38.3℃), 진통제를 7일 이상 요구하는 복부 동통이 있을 때를 심한 색전술 후 증후군이라고 정의하고 그 빈도가 15.1%라고 하였다[9]. 색전술 후 증후군의 기전은 아직 정확히 알려져 있지는 않지만 색전술 후의 발열은 주로 종양의 괴사에 의해 나타날 것으로 생각되고 있다[18]. 반면 색전술 후의 복부 동통은 간 실질의 허혈성 괴사뿐만 아니라 간을 싸고 있는 막의 팽창, 원하지 않게 발생한 담낭 혹은 비장의 허혈성 괴사 등 좀더 다양한 원인으로 나타날 수 있다[19].

엄격한 의미의 색전술 후 증후군은 간 종양 또는 간 실질의 허혈성 괴사로 인한 전신적인 증상 및 징후 만을 포함시켜야 할 것이다. 본 연구에서도 복부 동통은 색전술 후 증후군으로 분류됐던 예의 55.8%에서만 나타났고, 백혈구 수의

증가나 간 기능 수치의 증가는 발열과 같은 전신 징후가 없었던 예들에서도 대부분 나타나서 색전술 후 증후군의 기준으로는 부적절할 것으로 보인다. 따라서 발열이 색전술 후 증후군의 진단 기준으로서 가장 중요하다고 하겠다.

색전술 후 발열이 발생한 경우 이것이 색전술 후 증후군에 의한 것인지 아니면 감염에 의한 것인지 감별하는 것이 임상적으로 중요하다. 만일 감별이 가능한 인자들이 있다면 이를 경험적 항균제 사용의 기준으로 이용하여 불필요한 항균제 사용을 줄이는데 기여할 수 있을 것으로 생각된다. 이를 위해서는 우선 발열의 양상이 양자에서 어떤 차이를 보이는 지 살펴보아야 하겠다. 색전술 후 증후군에서의 발열 기간에 대해서는 몇몇 관찰 자료가 있었다. 한 연구에서는 2일에서 7일 지속되었다고 하였고[19] 다른 연구에서는 38.5℃ 이상의 고열은 평균 0.86일(0~7일), 37.5~38.5℃ 사이의 발열은 평균 2.3일간 지속되었다고 하였다[8]. 그러나 색전술 시행 후 발열이 시작된 시간이나 발열 기간을 감염이 일어난 군과 비교한 연구는 없었다.

본 연구에서 색전술 후 증후군에서 발열은 시술 후 23시간(중앙 값) 후에 발생하여 약 3일 간 지속되었으나 길게는 21일까지 지속된 예도 있었다. 그러나 발열의 시작 시간 및 지속 기간의 차이로는 감염성 합병증 군을 감별할 수 없었다. 발열이 시작 되었을 때와 체온이 최고로 올랐을 때 SIRS의 4가지 기준 중 2가지 이상을 만족하는 경우는 색전술 후 증후군에 비해 감염성 합병증에서 더 많았다. 따라서 발열이 있을 경우 SIRS의 기준에 맞는 지가 감염과의 감별에 중요한 지표가 될 수 있을 것이다. 본 연구에서는 발열이 있으면서 복부 동통이 동반될 경우 시술한 지 3일 이후에 복부 동통이 있으면 감염을 의심할 수 있었는데, 이는 감염성 합병증 중 배양 음성 중성구성 복수 및 원발성 세균성 복막염이 다수를 차지했기 때문으로 생각된다.

우리 몸에 어떤 염증 반응이 일어날 경우 acute phase reactants가 혈청에 나타나서 이를 임상적인 판단에 여러모로 이용하고 있다. 이들 중 ESR보다는 CRP가 좀더 조기의 반응을 반영하는 것으로 알려져 있어 수시간 내에 증가하기 시작하여 2내지 3일에 최고치에 도달하고 염증이 소실되면 급격히 떨어지는 것으로 되어있다[20]. 색전술 후에 혈청에서 CRP의 반응을 보고한 한 연구에 따르면 색전술 후 2일내지 4일에 최고치로 증가하였다가 원발성 간세포암에서는 13일에서 19일까지도 증가 상태를 보였다고 한다. 또한 5예에서 색전술 후 간 실질 내에 기포가 발생한 예가 있었으나 모두 계속적인 발열에도 불구하고 CRP수치가 충분히 떨어져 감염성 합병증과의 감별에 CRP측정이 도움이 될 수 있음을 시사하였다[21]. 본 연구에서도 색전술 후 증후군과 감염성 합병증에서 시술 전 기저치를 기준으로 발열 당시, 시술 후 2일째, 4일째 각종 검사 수치의 증가 정도를 비교하였으나 의미 있는 차이를 보이는 지표는 하나도 없었다. 아마도 CRP와 같은 acute phase reactants를 계속 측정하여 변화 추이를 보면 감별에 도움을 줄 수 있을 지 모르나 발열 당시의 증가 정도를 보는 것 만으로는 감염성 합병증을 구별하기 힘들것으로 생각된다.

기존의 여러 연구에서 감염성 합병증의 빈도는 2.8~6.6%로 보고되고 있다[6-10]. 이들 연구에서 보고한 감염성 합병증을 합하면 모두 31예로, 패혈증이 17예(54.8%), 간 농양이 13예(41.9%), 폐렴이 1예(3.2%)인 것으로 나타났다. 본 연구에서는 간 농양의 예가 하나도 없었는데 아마도 연구 기간이 짧았기 때문으로 생각된다. 그리고 다른 보고들과 달리 배양 음성 중성구성 복수를 포함한 원발성 세균성 복막염이 다수를 차지한 것이 큰 특징이었다. 그 이유는 우리나라는 간암이 간 경화증에 동반되는 경우가 많기 때문이라고 생각된다. 본 연구에서도 52.1%에서 간 경화증이 있었고 이들의 17.3%가 이미 복수를 가지고 있었으며 배양 음성 중성구성 복수를 포함한 원발성 세균성 복막염의 예들이 모두 간경화증과 복수를 동반하고 있었다.

화학 색전 요법 시행 전에 예방적 항생제 투여가 필요하다는 주장이 있었으나[6, 8, 22, 23], 예방적 항생제로 감염 발생률을 줄이지 못 한다는 주장도 많아 논란의 여지가 있다[9, 10, 24]. 그러나 감염성 합병증의 빈도가 그리 높지 않으므로 비용-효과적인 면에서도 화학 색전 요법 전에 모든 환자에게 예방적 항생제를 투여하는 것은 바람직하지 않을 것으로 생각된다.

결론적으로 간세포암에 대한 화학 색전 및 주입 요법 후 색전술 후 증후군은 31.4%, 감염성 합병증은 2.3%에서 발생하였다. 색전술 후 증후군은 복수가 있거나 종양이 클수록, 또한 좌우 간동맥을 모두 막은 경우에 빈번하게 발생하였다. 색전술 후 발열이 있으면서 SIRS의 기준을 만족하거나 시술 후 72시간 이 후에 복부 동통이 발생할 때에는 감염성 합병증을 반드시 고려해야 하겠다

요 약

목 적 : 간동맥 화학 색전 및 주입 요법을 시행 받은 환자에서 시술 후 나타나는 발열 및 감염성 합병증의 빈도와 임상적 특성을 관찰하고, 이들 중 감염성 합병증이 발생한 환자들을 미리 예측할 수 있는 임상적 지표들이 있는 지 알고

자 하였다.

방 법 : 1997년 6월부터 8월까지 간세포암으로 간동맥 화학 색전 및 주입 요법을 시행 받은 환자들을 대상으로 전향적으로 조사하였다. 화학 색전 및 주입 요법 시행 후 발열이 발생하였으나 감염 및 간 외 색전증의 증거 없이 자연히 소실된 경우에 한해 색전술 후 증후군이라고 정의하였다.

결 과 : 284명에서 303예의 시술(화학 색전 요법 200예, 주입 요법 103예)이 시행되었다. 이중 108예(35.6%)에서 시술 후 발열이 있었다. 발열의 원인으로 감염성 합병증이 7예(2.3%), 허혈성 담낭염이 5예(1.7%)였고 1예는 분류가 힘들어 나머지 95예(31.4%)를 색전술 후 증후군으로 분류하였다. 감염성 합병증은 배양 음성 중성구성 복수(culture-negative neutrocytic ascites)가 3예, 원발성 세균성 복막염이 2예(이중 1예는 패혈증 동반), 패혈성 쇽이 1예, 요로 감염증이 1예이었다. 색전술 후 증후군은 발열이 없었던 군에 비해 복수가 있거나(odds ratio [OR], 2.74; 95% confidence interval [CI], 1.30~5.75) 종양이 클수록 (OR, 1/15; 95% CI, 1.06~1.24), 도한 좌우 감동맥을 모두 막은 경우 (OR, 1.81; 95% CI, 1.00~3.28) 빈번하게 발생하였다. 감염성 합병증일 때에는 색전술 후 발열이 있으면서 systemic inflammatory response syndrome(SIRS)의 기준을 만족하거나($p<0.05$) 시술 후 72시간 이 후에 복부 동통이 발생하는 경우가 많았다($p<0.01$). 그러나 발열 시 감염을 미리 구별할 수 있는 검사실 소견은 없었다.

결 론 : 간세포암에 대한 화학 색전 및 주입 요법 후 색전술 후 증후군은 31.4%, 감염성 합병증은 2.3%에서 발생하였다. 색전술 후 발열이 있으면서 SIRS의 기준을 만족하거나 시술 후 72시간 이 후에 복부 동통이 발생할 때에는 감염성 합병증을 반드시 고려해야 하겠다.

참 고 문 헌

1) Sasaki Y, Imaoka S, Kasugai H, Fujita M, Kawamoto S, Ishiguro S *et al.* : *A new approach to chemoembolization therapy for hepatoma using ethiodized oil, cisplatin and gelatin sponge. Cancer 60:1194-203, 1987*
2) Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S : *Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. Radiology 170:783-786, 1989*
3) Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhy S, Rougier P *et al.* : *A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 11:181-184, 1990*
4) Choi BI, Kim HC, Han JK, Park JH, Kim YI, Kim ST *et al.* : *Therapeutic effect of transcatheter oily chemoembolization therapy for encapsulating nodular hepatocellular carcinoma: CT and pathologic findings. Radiology 182:709-713, 1992*
5) Park JH, Han JK, Chung JW, Han MC, Kim ST : *Post-operative recurrence of hepatocellular carcinoma: results of transcatheter arterial chemoembolization. Cardiovasc Intervent Radiol 16:21-24, 1993*
6) Hemingway AP, Allison DJ : *Complications of embolization: Analysis of 410 procedures. Radiology 166: 669-672, 1988*
7) Wong E, Khardori N, Carrasco CH, Wallace S, Patt Y, Bodey GP : *Infectious complications of hepatic artery catheterization procedures in patients with cancer. Rev Infect Dis 13:583-586, 1991*
8) 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*
9) Chung JW, Park JH, Han JK, Choi BI, Han MC, Lee H-S *et al.* : *Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. Radiology 198:33-40, 1996*
10) Reed RA, Teitelbaum GP, Daniels JR, Pentecost MJ, Katz MD : *Prevalence of infection following hepatic chemoembolization with cross-linked collagen with administration of prophylactic antibiotics. JVIR 5:367-371, 1994*
11) Runyon BA, Canawati HN, Akiriviadis EA : *Optimization of ascitic fluid culture technique. Gastroenterology 95:1351-1355, 1988*
12) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference : *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20:864-874, 1992*
13) Hoefs JC, Runyon BA : *Spontaneous bacterial peritonitis. Dis Mon 31:1-48, 1985*
14) Runyon BA, Hoefs JC : *Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 4:1209-1211, 1984*
15) Hoefs JC : *Increase in ascites WBC and protein concentrations during diuresis in patients with chronic liver disease. Hepatology 1:249-254, 1981*
16) Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM : *CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control 16:128-140, 1988*

y JG, Schalm SW, Williams R : *Acute liver redefining the syndromes. Lancet 342:273-275,*

la R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, ıura K, Takashima S : *Hepatic artery embolin 120 patients with unresectable hepatoma. gy 148:397-401, 1983*

g VP, Wallace S : *Hepatic artery embolization in ıtment of hepatic neoplasms. Radiology 140:51-58,*

ıin DM, Pepys MB, Hawkins PN : *Metabolic cintigraphic studies of radioiodinated human ive protein in health and disease. J Clin Invest !-1357, 1993*

CRK, Thomas AMK, Pepys MB, Allison DJ : *C-reactive protein response to therapeutic embolization: possible role in management. Clin Radiol 36: 179-183, 1985*

22) Shimamura Y, Gunven P, Takenaka Y, Shimizu H, Shima Y, Akimoto H *et al.* : *Combined peripheral and central chemoembolization of liver tumors. Experience with lipiodol-doxorubicin and gelatin sponge(L-TAE). Cancer 61:238-242, 1988*

23) Sternlicht M, Daniels JR, Sales SF, Daniels AM : *Effect of antimicrobial protection on tolerance to hepatic chemoembolization with a fibrous collagen carrier. Radiology 170:1067-1071, 1989*

24) Castells A, Bruix J, Ayuso C, Bru C, Montanya X, Boix L *et al.* : *Transarterial embolization for hepatocellular carcinoma. Antibiotic prophylaxis and clinical meaning of postembolization fever. J Hepatol 22:410-415, 1995*