

대장암 환자에서 항암 화학요법 후 발생한 호중구 감소성 대장염 1 예

인제대학교 의과대학 서울백병원 외과학교실, ¹병리학교실

천정우 · 홍성우 · 장여구 · 이해경¹ · 이혁상

Neutropenic Enterocolitis after Chemotherapy for Colon Cancer

Jung Woo Chun, M.D., Seong Woo Hong, M.D., Yeo Goo Chang, M.D., Hye Kyoung Lee, M.D.¹, Hyucksang Lee, M.D.

Departments of Surgery and ¹Pathology, Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Neutropenic enterocolitis is observed in approximately 10~46% of patients with acute leukemia, as well as in patients with other diseases, like acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), that lead to profound neutropenia. Patients who become neutropenic after combined chemotherapy are at special risk of developing neutropenic enterocolitis. With the recently increasing numbers of patients with solid tumors treated with high-dose chemotherapy, the frequency of this disease is expected to increase. However, this disease has been rarely reported in patients with colon cancer treated with leucovorin and 5-fluorouracil for adjuvant chemotherapy. We report a case of neutropenic enterocolitis after a treatment of 5-fluorouracil and leucovorin for sigmoid colon cancer. **J Korean Soc Coloproctol 2006;22:62-65**

Key Words: Neutropenic enterocolitis, Colon cancer, Chemotherapy
호중구 감소성 대장염, 대장암, 항암화학요법

서 론

호중구 감소성 대장염은 주로 급성 백혈병, 골수 이형성 증후군, 재생 불량성 빈혈, 후천성 면역 결핍 증후군 등의

호중구 감소 상태를 야기할 수 있는 질환에서 발생하는 괴사성 장염의 일종이며 괴사성 장염, 회맹장 증후군 (ileocecal syndrom), typhlitis 등으로도 불리는 질환으로,¹ 혈중 호중구 감소, 복통 및 구역, 구토, 설사 등의 비특이적 위장관계 증상이 나타난다.² 1970년대에 Wagner 등³이 처음으로 혈액 중양이나 재생 불량성 빈혈을 앓고 있는 소아에서 기술하였으며 부검 시에 급성 백혈병 환자 중 10~46% 정도에서 발견된다는 보고가 있다. 최근에는 고용량 병합 화학 요법의 발달로 인해 고형 종양환자에서도 그 빈도가 증가하고 있어 폐암이나 유방암, 자궁경부암, 폐암⁴ 등에서 항암 화학 치료 후에 발생예가 보고되어 있고 국내에서도 고환암 환자에서 발생예가 보고되어 있다.⁵ 그러나 대장암 환자에서 leucovorin과 5-fluorouracil 병용 요법 후 호중구 감소성 대장염이 발병한 경우는 드물어 외국에는 2예 보고되어 있으나^{7,8} 아직 국내에는 보고된 바 없다. 저자들은 결장암으로 수술 후 leucovorin과 5-fluorouracil 병합요법을 시행 받은 환자에서 발생하여 보존적 치료로 회복된 호중구 감소성 대장염 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

44세 여자 환자로 에스결장암으로 진단 후 전방 절제술 및 충수돌기 제거술을 시행하였으며 수술시 종양과 자궁과의 유착이 있어 자궁 부분 절제술을 시행하였고 수술 후 특별한 합병증 없이 회복되었다. 환자의 TNM 병기는 T3N0M0이었으며 수술 후 21일째부터 5일간 leucovorin

접수: 2005년 9월 14일, 승인: 2006년 1월 31일
책임저자: 홍성우, 100-032, 서울시 중구 저동 2가 85번지
인제대학교 의과대학 서울백병원 외과학교실
Tel: 02-2270-0016, Fax: 02-2270-0373
E-mail: cosmo021@hanmail.net

Received September 14, 2005, Accepted January 31, 2006
Correspondence to: Seong Woo Hong, Department of Surgery, Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine, #85 2-ga, Jeo-dong, Jung-gu, Seoul 100-032, Korea.
Tel: +82-2-2270-0016, Fax: +82-2-2270-0373
E-mail: cosmo021@hanmail.net

30 mg과 5-fluorouracil 500 mg을 정맥 내 주사하였다. 항암 화학요법은 수혈로 인한 발열로 하루 지연되었고 그 외에 설사, 백혈구 감소증 등의 합병증은 없었으며, 일반 혈액검사는 정상이었다. 항암 화학요법 종료 다음날(수술 후 28일) 좌측 복부의 통증을 호소하였으며 항암 화학요법종료 후 2일째 설사가 시작되었으며 복부 초음파 검사에서는 특이소견은 없었다. 항암 화학요법 종료 3 일째 39.0°C의 발열이 있었으며 발열이 있을 당시 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 95회/분이었다. 복부는 경도로 팽대되어 있었고, 장음은 약간 증가되어 있었으며 전 복부에 경도의 압통이 있었으나 반발통은 없었다. 일반 혈액검사는 백혈구 3,000/ μ L (중성구 56%, 림프구 42%)이었으며 혈색소 9.7 g/dL, 혈소판 134,000/ μ L이었다. 혈액

및 소변에서 배양되는 균은 없었으며, 대변 검사에서 salmonella나 shigella, vibrio cholera 등은 분리되지 않았고 Widal test는 음성이었으며, 대변 검사에서 잠혈은 +++였고 다수의 백혈구가 관찰되었다. 항암 화학요법 종료 후 4일째 일반 혈액검사는 백혈구 700/ μ L (중성구 44%, 림프구 44%)이었으며 혈색소 8.2 g/dL, 혈소판 98,000/ μ L, 적혈구 침강 속도는 41 mm/hr이었다. 결장경 검사에서 문합부에서부터 하행 결장에까지 다발성의 궤양 및 점막 발적이 관찰되었으며(Fig. 1), 생검 결과는 CMV 면역조직화학 염색 결과는 음성이었고, 점막 궤양이 관찰되었으며 궤양 부위에서 중성구가 상대적으로 적게 관찰되었다(Fig. 2). 복부 전산화 단층촬영에서 좌측 횡행결장 및 하행결장, 직장부위에 미만성 장벽비후가 관찰되었다(Fig. 3).

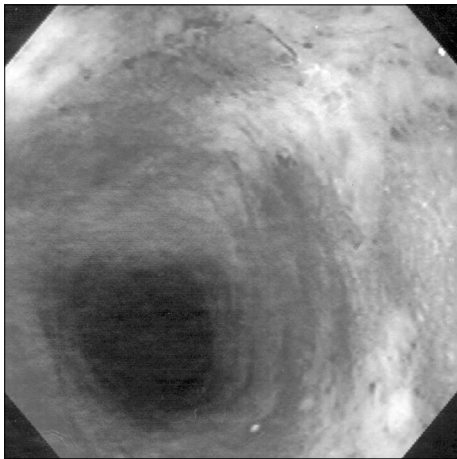


Fig. 1. Multiple linear geographic shallow ulceration with exudate & multiple pinpoint vasculature.

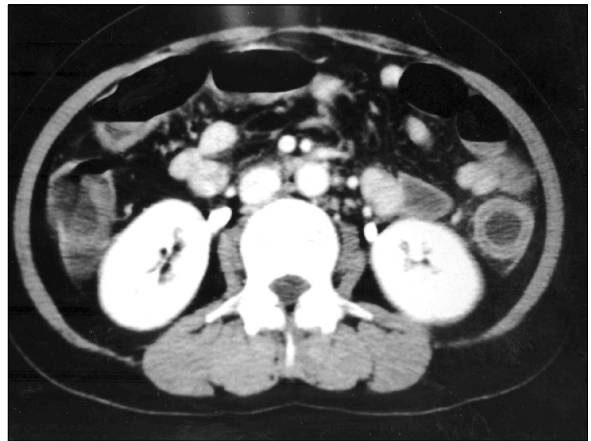


Fig. 3. Abdomino-pelvic CT shows mild diffuse wall thickening involving left side transverse colon, descending colon, rectum.

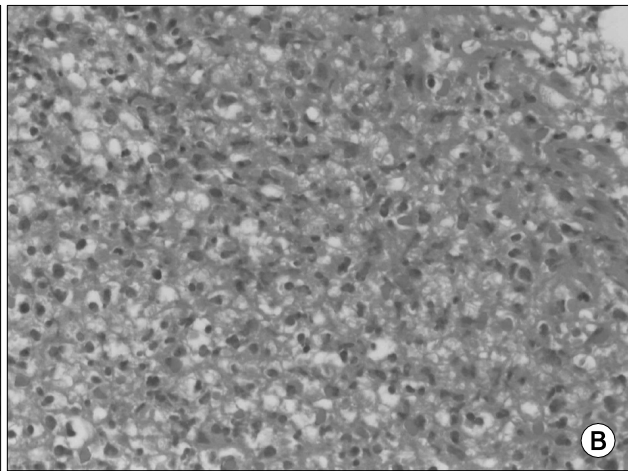
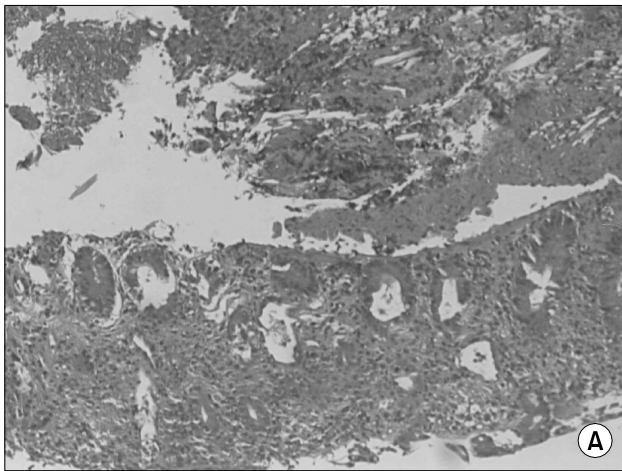


Fig. 2. (A) Sigmoidoscopic biopsy exhibiting mucosal erosion & ulceration with fibrinoid necrotic detritus & granulation tissue formation (H&E, \times 100). (B) High power view of ulcer base consisting of fibrin exudate, necrotic cell debris, lymphocyte, plasma cell & eosinophils with relatively sparse segmental neutrophils (H&E, \times 400).

임상소견, 검사실 소견, 방사선 소견 등으로 호중구 감소성 대장염으로 진단하여 금식, ceftriaxone, aminoglycoside와 metronidazole의 광범위 항생제 및 수액요법을 시행하였다. 항암 화학요법종료 후 4일째부터 5일간 매일 과립구 콜로니형성 자극인자(G-CSF)를 200 μ g를 피하 주사하였다. 발열은 항암 화학요법종료 11일째 소실되었으며, 백혈구 수치는 항암 화학요법종료 후 7일째 500/ μ L (호중구 0%, 림프구 72%, 단핵구 12%, 호산구 14%)까지 감소했다가 10일째 백혈구 6,700/ μ L (호중구 50%, 림프구 28%, 단핵구 13%, 호산구 8%)로 증가하였다. 복통은 항암 화학요법 종료 후 7일째 소실되었고 설사는 10일째까지 지속되다가 호전되었으며, 수술 후 54일 만에 환자는 퇴원하였다. 환자는 퇴원 한 달 후부터 지속적으로 경구 5-fluorouracil 제제를 복용하였으며 수술 21개월 후에 다발성 간전이 발견되었다. 수술 후 24개월째 황달로 인해 입원하여 경피적 담즙 배액술 후 타병원으로 전원된 후 연락이 두절되었다.

고 찰

호중구 감소성 대장염은 하나의 질병이라기보다는 혈액종양 환자나 호중구 감소 상태를 야기하는 여러 다양한 원인이 있는 환자에서 발생하는 대장의 염증성 변화를 의미하며 주로 맹장 부위에 호발하나 다른 부위에서도 발생할 수 있다.

발생 원인은 항암제에 의한 장 점막의 손상과 장점막 방어 능의 변화가 발생하여 세균이 장벽을 침투하게 되고, 이 과정이 면역저하상태에서 더욱 촉진되어 폐혈증 및 장점막 괴사, 출혈 등이 발생하는 것으로 알려져 있다.⁸ 맹장부위에 호발하는 이유는 맹장 부위가 점막 허혈에 잘 노출되고 세균수가 많으며 상대적으로 장 내용물의 저류가 있기 때문인 것으로 생각한다.⁶

가장 흔한 임상 증상은 발열 및 복부 동통이며 구역, 구토, 설사 등의 비특이적 위장관계 증상이 나타나며 복부 팽만 및 혈변 등이 나타나는 경우도 있고, 단순 복부촬영에서는 대부분 비특이적 소견을 보인다. 가장 유용한 진단 방법은 복부 전산화 단층 촬영으로, 장벽 비후 및 복수, 대장 기종, 장 팽만 등의 소견이 보인다.² 내시경적 검사는 출혈이나 천공, 폐혈증 등의 위험성을 증가시킬 수 있기 때문에 피해야 하지만, S-상 결장경은 호중구 감소성 대장염과 유사한 임상양상을 보이는 다른 질환을 감별하는 데 도움이 될 수 있다.⁹

호중구 감소성 대장염은 발생시 환자 상태가 불량하고 장출혈, 장천공 및 세균 전위에 의한 폐혈증 등이 발생할

수 있어 이전에는 매우 높은 사망률을 보였으나 최근에는 생존율이 50~80% 정도로 보고되고 있다.¹⁰ 치료는 보존적 치료부터 시작하고 보존적 치료에 회복되지 않고 수술 적응이 될 때 수술을 시행하는 것이 이상적이다. 보존적 치료로는 광범위 항생제 투여, 비위관 감압, 적절한 수액 및 전해질 공급, 적절한 수혈 및 혈액 제제의 투여 및 과립구 군집형성 자극인자를 투여한다. 특히 과립구 군집형성 자극인자는 골수의 회복을 앞당겨 이 질병의 치료에 중요한 역할을 한다. 응고장애가 교정된 후에도 장 내 출혈이 지속되거나 장 천공이 있는 경우, 그리고 폐혈증이 교정되지 않는 경우 수술의 절대 적응증이 되며, 체액 축적이 증가하여 혈압 유지를 위해 혈관수축제가 필요한 경우에도 수술이 필요하다. 본 증례에서는 항암 화학요법후 전반적인 복통이 발생한지 1일 후 설사가 시작되었고, 3일 후부터 발열 및 호중구 감소가 나타났으며 금식, 광범위 항생제 및 과립구 군집형성 자극인자(G-CSF) 등의 보존적 치료시작 6일째 복통 및 설사, 발열이 없어졌고 호중구 수도 정상화되었다.

본 증례는 대장암 환자의 수술 후 일반적으로 쓰이는 병합 화학 요법인 leucovorin과 5-fluorouracil 병합치료 후에 발생한 호중구 감소성 대장염으로, 전 세계적으로 2예가 보고되어 있다. 이는 발생 빈도도 낮을 뿐만 아니라 5-fluorouracil의 투여 자체가 설사 및 다른 위장관 증상을 일으킬 수 있기 때문에 항암 화학요법의 경미한 단순 합병증으로 생각하고 간과하는 경우도 있을 것이라고 생각한다.

호중구 감소성 대장염이 발생한 환자가 보존적 치료만으로 회복되기 위해서는 빠른 진단과 치료가 필요하다. 그러므로 항암 화학 요법을 시행 받고 있는 환자에서 호중구 감소 및 발열, 비특이적 위장관 증상 등이 나타나는 경우 항암제의 부작용뿐만 아니라 호중구 감소성 대장염의 가능성을 반드시 생각해 보아야 하겠고 필요시 복부 전산화 단층 촬영 등의 방법을 통한 적극적인 진단 노력이 필요하다.

REFERENCES

1. Varki AP, Armitage JO, Feagler JR. Typhlitis in acute leukemia: successful treatment by early surgical intervention. *Cancer* 1979;43:695-7.
2. Song HK, Kreisel D, Canter R, Krupnick AS, Stadtmauer EA, Buzby G. Changing presentation and management of neutropenic enterocolitis. *Arch Surg* 1998;133:979-82.
3. Wagner ML, Rosenberg HS, Fernbach DJ, Singleton EB. Typhlitis: a complication of acute leukemia childhood.

- Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1970;109:341-50.
4. Abbasoglu O, Cakmakci M. Neutropenic enterocolitis in patients without leukemia. *Surgery* 1993;113:113-6.
 5. 김용범, 이수진, 이영환, 이유허, 신성균, 김정식 등. 고형종양환자에서 항암화학요법 후 발생한 Typhlitis 1예. *대한내과학회지* 2002;62:657-60.
 6. Williams N, Scott AD. Neutropenic colitis: a continuing surgical challenge. *Br Surg* 1997;84:1200-5.
 7. Hayes D Jr, Leonardo JM. Neutropenic enterocolitis in a woman treated with 5-fluorouracil and leucovorin for colon carcinoma. *N C Med J* 2002;63:132-4.
 8. Kronawitter U, Kermeney NE, Blumgart L. Neutropenic enterocolitis in a patient with colorectal carcinoma. *Cancer* 1997;80:656-60.
 9. Ettinghausen SE. Collagenous colitis, eosinophilic colitis, and neutropenic colitis. *Surg Clin North Am* 1993;73:993-1016.
 10. Vohra R, Prescott RJ, Banerjee SS, Wilkinson PM, Schofield PF. Management of neutropenic colitis. *Surg Oncol* 1992;1:11-5.
-