

악성종양에 대한 Bleomycin 사용 경험에

—식도 및 폐암의 2예—

이양삼** · 광문섭** · 김세화**

=Abstract=

Bleomycin used for Esophageal and Lung Carcinoma

—Clinical Two Cases Report—

Yang Sam Lee, ** M. D., Moon Sub Kwack, ** M. D., Se Wha Kim, ** M. D.

Bleomycin is known as a antibiotic agent for malignant tumors especially squamous cell carcinoma.

We have treated 2 cases of malignant tumors, each one esophageal and lung carcinoma with bleomycin, 630 mg and 510 mg respectively.

In case of esophageal carcinoma, the subjective symptoms such as dysphagea and swallowing disturbance are temporally relieved, but the irregular filling defect is not significantly changed in esophagogram.

In case of lung carcinoma, the atelectasis of right upper lobe on chest X-ray was slightly regressed in its size without effective improvement of subjective symptoms. However, following additional radioactive ⁶⁰Co irradiation therapy (5200r), marked regression of tumor density and aeration of right upper lobe was observed. But 2 weeks later of cessation of irradiation, atelectasis of right upper lobe was again developed.

Fever, anorexia, headache and eruption were developed during the treatment with bleomycin in both cases but the sign or symptoms of bone marrow depression, renal or liver damage were not noted.

악성종양의 치료는 외과적 절제요법과 방사선요법이 주류를 이루어왔으며 항암제에 의한 악성종양의 치료도 임상에서 중요한 위치를 차지하고 응용되고 있으나 수술 및 방사선항법에 견줄만한 효과를 기대할수 없는것이 현황이라 하겠다. 따라서 항암제에 의한 악성종양의 요법은 수술 및 방사선요법에 대한 보조요법 또는 전이암이나 말기암에 대한 고식적요법의 영역을 벗어나지 못하고 있고 특히 식도암과 폐암에 있어서는 그러하며 현재에도 다수의 항암제가 계속 연구 개발되고 있다.

Bleomycin도 항종양성 항생물질로서 1965년 梅澤이 처음 개발하였고 市川이 동물실험 및 임상경험에서 Bleomycin이 편평상피암에 효과가 크음을 보고한 이래 여러 사람들은 Bleomycin이 피부암 비노기과 영역의 암, 두경부의 악성종양, 이비인후과 영역 및 구강영역의 편평상피암, 폐암, 식도암 및 여성 성기암에 대한 치료결과 괄목할만한 효과가 있음을 보고 하였으며 또한 그 부작용에 있어서 종래의 항암제와 불가분의 관계에 있는 백혈구감소 및 출혈경향등은 볼수 없었다고 보고하였다.

저자도 성모병원 흉부외과에서 폐암과 식도암 각1예에 Bleomycin을 부여한 경험이 있기에 보고한다.

*이논문은 1970년 9월 5일 제4차 흉부외과 학술집담회에서 발표하였음

**가톨릭의대 부속성모병원 흉부외과 교신(지도 이홍균 교수)

*Department of Thoracic Surgery, Catholic Medical College (Director: Prof. Hong Kyun Lee, M. D.)

증예10

전○기 65세 남자로서 약4개월간의 체중감소 및 소화

장애와 약1개월간의 연하곤란을 주소로 내원하였다.

입원당시 이학적 소견은 영양상태가 불량하였으며 흉부 청진에서 좌상엽의 호흡음의 저하가 있었을 뿐이며 경부 및 액와부에서도 임파결절을 촉진할수 없었고 복부에도 별이상이 없었다.

흉부 X-선상에서 좌우 상엽에 중등도의 결핵이 있었고 식도조영상에서는 식도 중하부에 불규칙한 음영결손을 보이는 식도암의 소견을 볼수 있었으며(사진1)상부위장관 조영상이나 간주사에서는 위 십이지장 및 간에 별이상이 없었다.

검사실소견으로는 혈액상에서 백혈구 $9400/mm^3$ 혈소판 $260,000/mm^3$, 혈색소 $11.6g/dl$ Hematocrit 39% 였다.

노검사는 정상이었으며 Blood chemistry 소견도 정상 범위였다.

식도경하에서 시행한 식도생검의 병리조직학적 진단은 편평상피암이었다.



사진 1. Bleomycin 투여전 식도 조영상 Filling defect of esophagus



사진 2. Bleomycin 630mg 투여후 식도조영상 Bleomycin투여전과 같다.

이 환자는 상기한것과 같이 양측폐에 중등도 결핵이 있었고 전신상태도 양호하지 못하였으므로 항암제인 Bleomycin을 사용 하였다.

Bleomycin의 사용방법은 처음에 1일량 30mg을 생리적 식염수 20cc에 용해시켜격일로 정맥주사하여 300mg을 투여하였으며 그후에는 30mg을 격3일로 150mg을 다음에는 15mg을 격1주로 180mg을 투여하여 총량 630mg을 투여하였다.

이상의 치료로서 환자는 인하곤란의 자각증상이 약간 호전되었으나 식도조영상에서는 호전을 볼수 없었다.

부작용으로는 정맥주사 약1시간후에 $38^{\circ}5C$ 의 일시적인 발열이 있었으며 식욕감퇴 두통 수장애 흉만이 있었다.

(표 1) 그리고 Bleomycin 투여기간중 일정한 간격으로 검사한 흉부 X-선과 혈액상 및 Blood Chemistry 소견에도 별 변화를 볼수 있었다.

증예2.

이○회 67세 남자로 약4개월간의 기침, 객담, 흉부의 불

표 1 식도암에 대한 Bleomycin 치료성적

부 위	1 일 량	투여간격	총 량	결 과		부 작 용
				중 상	X - 선	
식 도 중하부	30mg	격 일	300mg	일시적인 연하 곤란의 호전	불 변	발열 식욕감퇴 두통
	30mg	격 일	150mg			
	15mg	격 1 주	180mg			

* Bleomycin 총량 630mg



사진 3. Bleomycin 투여전 흉부 X-선상
Homogenous large increased density and
atelectatic component in the RUL.



사진 4. Bleomycin 510mg 투여후 흉부X-선상
Slight regression of the mass lesion of RU
L.

폐감 및 약간의 호흡곤란을 주소로하여 내원하였다.

과거력은 약 7년전 취장염을 앓았으며 담배는 20세부터 57세까지 하루 약 2갑을 피웠다 한다.

입원당시 환자의 전신상태는 양호하였으며 이학적소견으로는 우측 폐상야에서 호흡음이 감소된것 이외에는 별이상 없었다. 경부 및 액와부에서 임파결절도 촉지 되지 않았다.

흉부 X-선상에는 우측상엽의 무기폐와 Large Homogenous increased density를 보였고 (사진 3)기관지 조영상에서도 우측 폐상엽의 무기폐와 주기관지의 완전단

절 폐쇄등 폐암을 의심케하는 소견을 볼수 있었다.

검사실소견은 혈액상에서 백혈구 5400/mm³ 혈소판 210,000/mm³ 혈색소 12.8g/dl Hematocrit 41%였고 소변 및 Blood chemistry는 모두 정상범위였다.

객담의 신진도말 표본의 세포학적 검사는 class III로 악성종양을 의심케 하였으며 폐암이란 진단하에 수술을 권하였으나 환자가 거절함으로 Bleomycin과 ⁶⁰Co 방사능 조사 요법을 할것으로 방침을 세웠다.

Bleomycin사용량은 30mg을 생리적 식염수 20cc에 용해하여 역시 격일로 정맥주사하여 300mg을 투여하였으

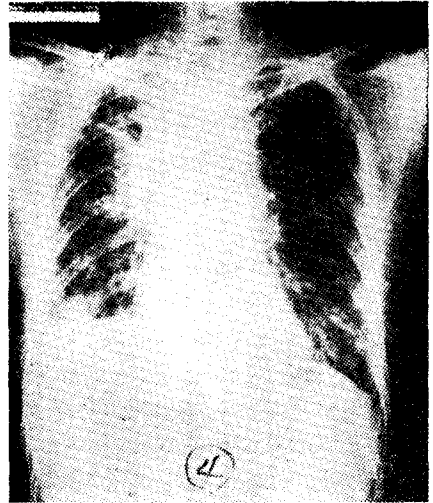


사진 5. ⁶⁰Co (5200r)방사능 조사후 흉부 X-선상
Marked regression of mass, soft patch and
streaky shadow in RUL.

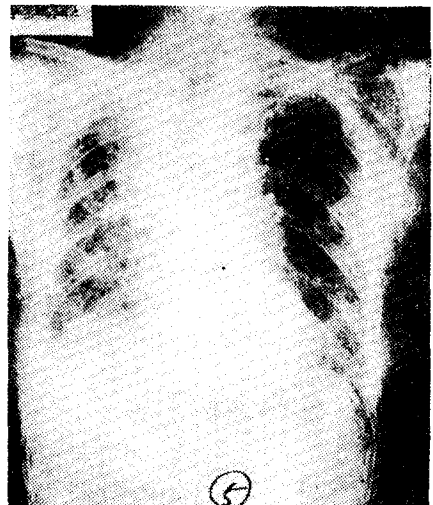


사진 6. ⁶⁰Co방사능 조사완료 2주후 흉부X-선상
The RUL totally collapsed and shrunken
with upward shift of the minor fissure.

표 2 배암에 대한 Bleomycin의 치료성적

부 위	1 일 양	투여간격	총 량	결 과		부 작 용
				자 각 증 상	X—선	
우상엽	30mg	격 일	300mg	불변	음영이 약간축소	발열 식욕감퇴 두통 권태감
	30mg	격 일	210mg			

* Bleomycin 총량 510mg

며 1주간의 간격을 둔후 다시 30mg을 격일로 정맥주사하여 210mg을 투여하여 총량 510mg을 사용하였다.

Bleomycin 투여후의 흉부X—선상의 음영은 약간 축소 되었으나 증상의 호전은 없었다. (사진 4)

부작용으로는 Bleomycin투여후 38°C 내외의 일시적인 발열이 있었으며 식욕감퇴 두통 권태감과 두부 및 수장애 발진을 볼수 있었다. 그러나 혈액상에서는 백혈구및 혈소판의 증감을 볼수 없었으며 간기능 및 소변검사에는 별이상 및 변화가 없었다. (표 2)

그후 Co⁶⁰를 5200r조사한 직후의 흉부X—선상에서는 우측 폐상엽의 음영은 현저하게 감소되었고 방사선 폐염의 소견을 보였으나 (사진 5) 방사능조사 요법 종료후 2주만에 촬영한 흉부X—선상에서는 다시 우측상엽이 무기폐상으로 되것을 볼수 있었다. (사진 6)

항암성 항생물질인 Bleomycin이 발견되후 1966년 市川이 최초로 임상에서 음경암과 음낭암에 사용하여 저명한 효과가 있음을 보고하였고 특히 편평상피암에 효과가 있을것이라고 하였다.

藤川은 Bleomycin의 흡수 분포 배설등에 관한 실험에서 다른 항암제에 비하여 혈중최고농도가 높고 투여1시간후 부터는 약제의 감소속도가 느리다고 하였으며 장기내 분포는 토끼 및 쥐에서 정맥주사 30분후 각장기에 의 약제의 분포는 음경 피부 폐등에서 높은 수치를 보였으며 또한 중앙조직 및 그 주위조직액중에 비교적 고농도로 집결됨을 관찰하였다고 보고 하였으며 이는 Bleomycin이 편평상피암에 유효하다는것과 일치한다.

피부암 비노기과 영역 및 이비인후과 영역의 편평상피암에 대한 Bleomycin의 좋은 치료성적이 다수 발표됨에 따라 편평상피암이 대부분인 폐암과 식도중상부에 많은 편평상피암에 대한 Bleomycin의 투여로 음영이 소실되고 기관지협착의 개선, 자각증상의 호전, 폐활량의 증가등을 보인 2예를 보고하였고 冢川은 식도의 편평상피암 4예중 1예에서 X—선 및 자각증상에서 약간의 호전을 보았으나 절제한 폐의 암조직에서는 괴사, 기형세포 및 변성세포의 출현을 보았다고 하였다.

和田은 효과 판단이 곤란하기는 하나 식도암 11예중 10예에서 자각증상의 호전을 보았으며 X—선상으로는 7예에서 호전을 보았다고 하였으나 저자의 식도암에 시는 일시적인 연하곤란 증상의 호전은 있었으나 X—선상의 호전은 없었다.

Bleomycin의 사용방법은 정맥주사 동맥주사 근육주사 및 국소용용도 가능하나 일반적으로 1회 15~30mg을 1주 2~3회로 생리적 식염수 또는 5%포도당액에 용해하여 정맥주사하여 투여총량은 300~450mg 정도로서 경우에 따라 양을 증감한다. 樺은 이비인후과 영역의 편평상피암 치료에 있어서 동맥주사가 정맥주사보다 치료성적이 높다고 하였으며 Bleomycin의 총량이 300~450mg에서 유효율이 높고 150mg이하에서는 낮다고 보고 하였다.

寺島등은 Bleomycin은 방사선 요법과의 협력작용이 있음을 실험적으로 증명하고 병용시에 양자의 부작용의 경감을 기대 할수 있다고 하였다.

鈴木은 Bleomycin을 사용한 50예에서 부작용으로 발열 발진 비부색소 침착등의 부작용이 있었으나 조혈장기나 폐섬유화의 소견은 1예도 없었다고 보고 하였다. 또한 市川, 樺, 廣川등은 Bleomycin을 사용한 468예중 81.8%에서 부작용이 있었으며 그 빈도는 발열 31.690 식욕부진 29.9% 탈모 27.7% 수족지의 비후 색소침착 손톱의 면색 오십 및 구토의 순이었으며 폐염과같은 증상및 폐섬유화증은 각 4.2%, 출혈은 2.9% 백혈구감소는 단 4예로 0.8였다고 보고 하였다. 또한 이러한 부작용의 출현시기는 발열 식욕부진 권태감 오십구토등은 비교적 조기에 출현하고 Bleomycin의 특중적 부작용인 탈모 수족지의 종창 및 비후 색소침착 손톱의 면색 및 변형과 폐증상등은 후기에 출현하는데 이는 Bleomycin이 피부 등 편평상피에 고농도로 분포하는것과 일치된다고 하였다. 그러나 Endoxan이나 Mitomycin등의 다른 항암제에서 보는 백혈구감소나 간기능 및 신기능 장애는 Bleomycin에서는 극소수에 불과하다고 하였으며 저자의 예에서도 부작용으로 발열 식욕감퇴 흉만 두통 권태감등이

있었으며 백혈구의 감소나 또는 간기능검사 및 뇨 검사에서는 별이상이나 변화를 보지 못하였다.

결 론

식도암과 폐암 각1에서 항암성 항생물진인 Bleomycin을 각각 630mg과 510mg을 투여 하였다.

식도암에서는 자각증상인 연하곤란이 일시적으로 호전 되었으나 식도조영상에서는 별 호전이 없었다.

폐암에서는 자각증상의 호전없이 흉부X—선상 우측상엽의 음영이 약간 축소를 되었을 뿐이나 그후 ⁶⁰Co방사능(5200r)조사요법의 추가로서 현저한 음영의 축소를 보였다. 그러나 ⁶⁰Co방사능 조사완료 2주후에 다시 음영이 커진것을 볼수 있었다.

부작용으로 발열 식욕감퇴 두통 및 말진이 나타났고 발열은 주로 Bleomycin정맥주사 약1시간후부터 일시적으로 나타났다. 그리고 다른 항암제에서 자주 보는 조혈장기장애, 간기능장애 및 신기능의 장애등은 이 Bleomycin에서는 볼수 없었다.

REFERENCES

1. Umezawa, H. : *Antibimicrobial agents and chemo*

therapy,

1. Umezawa, H. : *Antimicrobial agents and chemotherapy, p. 1079, 1965*
2. Ichikawa, T. et al. : *J. Antibiotics, 20A: 179, 1967*
3. Umezawa, T. et al. : *Cancer, 20:891, 1967*
4. 市川篤二 : 癌の臨床, 14, 295, 1968
5. 市川篤二 : 内科, 22, 631, 1968
6. 市川篤二 : *Chemotherapy. 16:(7) 882~903, 1968*
7. 久保明良 : 抗癌劑の副作用 内科, 22:(3) 616~626, 1968
8. 市川, 椿, 廣川 : *Bleomycin の副作用 診療手帖 No. 21~24號*
9. 和田達雄 : 食道癌と *Bleomycin 診療手帖 No. 21~24號*
10. 香月秀雄 : 肺癌二對おゐ *Bleomycin*の使用經驗 診療手帖 No. 21~24號
11. 岡 拾 巳 : 肺癌と *Bleomycin*診療手帖 No. 21~24號
12. 椿 茂 和 : " "
13. 廣 川 勲 : " "
14. 市川篤二 : *Bleomycin 臨床研究の發展* "
15. 藤 田 浩 : *Blcomycin*の吸收・分布・排泄 "