

## Leflunomide 복용 중 발생한 간질성 폐렴 치료 1예

을지대학교 의과대학 내과학교실, 충남대학교 의과대학 내과학교실\*,  
마산삼성병원 내과학교실\*\*

신동혁 · 임미경 · 심승철 · 이상옥 · 강성욱\* · 송주경\* · 이유선\*\*

= Abstract =

### Successful Treatment of Interstitial Pneumonitis Induced by Leflunomide

Dong-Hyuk Sheen, M.D., Mi-Kyoung Lim, M.D., Seung-Cheol Shim, M.D.,  
Sang-Ok Lee, M.D., Seong-Wook Kang, M.D.\*,  
Ju-Kyung Song, M.D.\*, You-Sun Lee, M.D.\*\*

*Department of Internal Medicine, Eulji University Hospital, Department of Internal Medicine,  
Chungnam National University College of Medicine\*, Daejeon, Department of Internal  
Medicine, Masan Samsung Medical Center\*\*, Masan, Korea*

Leflunomide is a disease-modifying antirheumatic drug that has been available in Korea since 2003. Leflunomide induced interstitial pneumonitis has been reported as an adverse effect in other countries but not in Korea. A 57-year-old woman was treated with leflunomide since she had been resistant to methotrexate, hydroxychloroquine and sulfasalazine. She developed high fever, dyspnea, and non-productive cough 3 months after the administration of leflunomide. She was diagnosed leflunomide-induced interstitial pneumonitis based on history, physical, laboratory, radiologic and pathologic findings. The patient was treated by prednisolone 1 mg/kg/day with cholestyramine 24 g/day, resulting in dramatic improvement. Here we report a case of leflunomide induced pneumonitis treated successfully with high dose steroid.

**Key Words:** Leflunomide, Interstitial pneumonitis, Rheumatoid arthritis

<접수일 : 2007년 5월 29일, 심사통과일 : 2007년 6월 8일>

※통신저자 : 이 유 선

경남 마산시 합성 2동 50번지

마산삼성병원 류마티스내과

Tel : 055) 290-6000, Fax : 055) 290-6555, E-mail : ironeagle@nate.com

## 서 론

Leflunomide는 isoxazol 유도체로 기존에 사용하던 항류마티스 약제들과는 다른 구조로 되어 있고, 생체 내에서 A77-1726으로 전환되어 pyrimidine ribonucleotide인 uridine monophosphate의 생합성에 필요한 dihydroorotate dehydrogenase를 억제한다 (1). 여러 임상시험을 통해 leflunomide는 류마티스관절염 환자에서 임상증상의 호전뿐만 아니라 질병의 진행을 억제하는 효과가 입증되어 현재 항류마티스 약제로 널리 사용되고 있다 (2,3). 그러나 일부 환자에서 약제의 부작용으로 실사, 오심, 탈모, 두통, 간장애, 혈액학적 이상, 피부 병변, 간질성 폐렴이 보고되어 있고 특히, 간질성 폐렴은 드물지 않게 사망한 예도 보고되어 있다 (3,4). 저자는 기존 치료에 반응이 없었던 류마티스관절염 환자에서 leflunomide 추가 후 간질성 폐렴이 발생하여 성공적인 폐렴 치료와 더불어 그 이후 2년간 류마티스관절염의 완전관해를 보인 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 57세 여자

**주 소:** 발열, 호흡곤란

**현병력:** 환자는 내원 6개월 전부터 양측 손목, 중수지관절, 근위지관절에 관절통이 시작되어 내원하였다. 당시, 조조 강직이 1시간 이상 지속되었으며 통증을 호소하는 관절에 압통과 종창이 관찰되었다. 그러나 검사상 류마티스 인자는 음성으로 측정되어 혈청 음성 류마티스관절염으로 진단하였고 이 당시 단순 흉부 방사선 촬영에는 특이한 소견이 관찰되지 않았다. 치료로 methotrexate, hydroxychloroquine, sulfasalazine의 3제 요법을 시작하여 7개월 이상 투여하였으나 호전을 보이지 않아, 2005년 3월부터 leflunomide 20 mg/day를 투여하였다. 2개월 후 환자의 다발성 관절염 증상은 호전되었으나, 3개월째부터 갑작스럽게 발생한 고열, 호흡곤란, 마른기침으로 입원하였다.

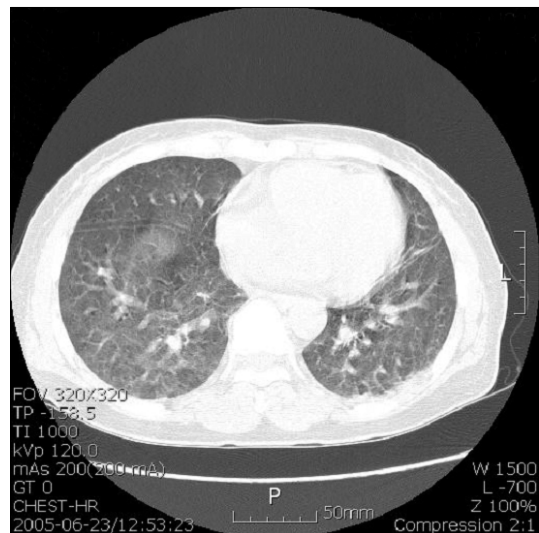
**과거력:** 고혈압이나 당뇨, 폐결핵 등의 병력은 없었다.

**가족력:** 특이 사항은 없었다.

**사회력:** 술이나 담배는 하지 않는 평범한 가정주부였다.

**진찰 소견:** 입원 시 혈압 160/80 mmHg, 맥박수 108회/분, 체온 38.6°C, 호흡 24회/분이었고, 급성 병색을 보였다. 두경부에서 결절이나 종괴는 촉진되지 않았고 결막 창백이나 공막 황달소견은 관찰되지 않았다. 흉부 검사상 양측 폐야에서 악설음이나 천명은 들리지 않았고 심박동은 약간 빨랐으나 규칙적이었고 심잡음은 없었다. 복부 촉진상 간이나 비장종대도 없었으며 양측 등쪽에 늑골척추부의 압통도 관찰되지 않았다. 전신 피부에 반점이나 외상의 흔적도 없었다.

**검사실 소견:** 내원 당시 말초혈액 검사상 혈색소 10.9 g/dL, 백혈구 7400/mm<sup>3</sup> (과립구 78.7%, 림파구 9.9%, 호산구 5.1%), 혈소판 327,000/mm<sup>3</sup>, 적혈구침강속도 80 mm/hr였으며, 혈청 생화학 검사상 AST 32 IU/L, ALT 93 IU/L, ALP 73 IU/L, 총 빌리루빈 0.63 mg/dL, 총단백질 5.2 mg/dL, 알부민 3.0 mg/dL로 경미한 간기능의 이상을 보였다. BUN 14.5 IU/L, creatinine 0.88 IU/L이었고 혈청 전해질 검사는 Na 132.4 mEq/L, K 3.9 mEq/L, Cl 95.2 mEq/L이었다. 혈액 응고 검사상 PT 11.9초(89%), INR 1.05, aPPT 34



**Fig. 1.** Chest CT on admission shows ground-glass opacity in her lower lung fields.

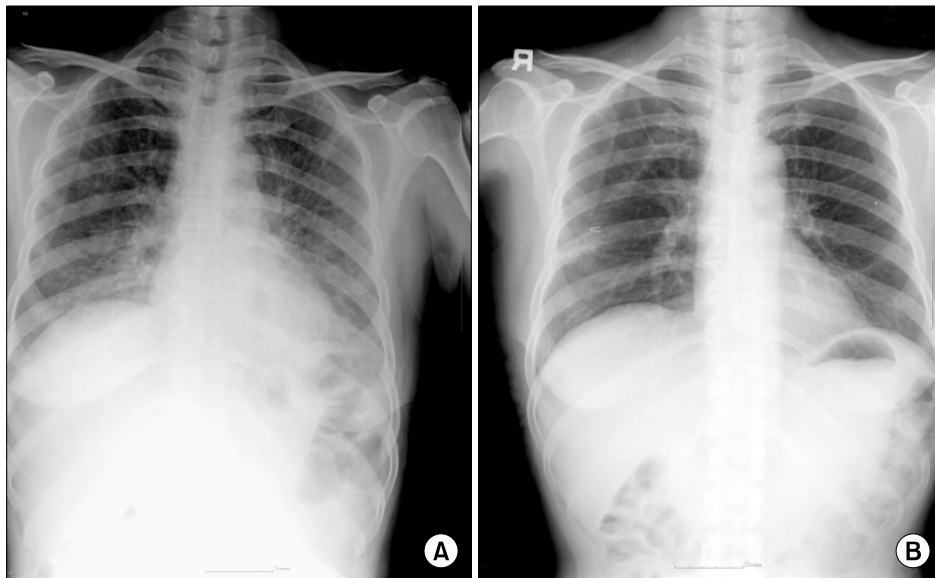
초였고, 면역학적 검사에서 류마티스 인자 음성, 항 cyclic citrullinated peptide 항체 음성, 항핵항체 음성 이었고 C-반응단백은 12.89 mg/dL로 증가된 소견을 보였다.

동맥혈 가스 분석에서는 PH 7.49, PaO<sub>2</sub> 51.6 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 32.9%, HCO<sub>3</sub> 24.5 mmol/L, O<sub>2</sub> saturate 89.6%이었다. 환자의 혈액, 소변, 뇌척수액, 객담에서 시행한 그람 염색과 배양 검사에서는 검출되는 병원균은 없었으며, 혈액으로 실시한 Cryptococcus Ag, Cytomegalovirus IgM, Epstein-Barr virus 항체 검사는 모두 음성이었다.

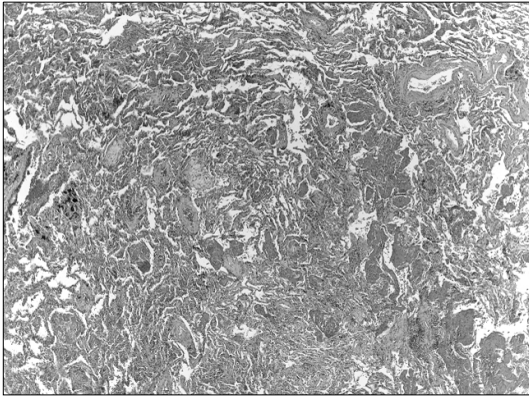
**방사선 소견:** 입원 당시 촬영한 단순 흉부 방사선 촬영에서 양측 하폐야에서 미만성 음영의 증가를 보였고, 흉부 전산화 단층 촬영상 양측 하폐야에 점빛 유리모양의 음영이 관찰되었다(그림 1, 2A).

**치료 및 경과:** 입원 당일 급속히 악화되는 호흡곤란과 함께 저산소증을 보였고 흉부진찰에서 양측 폐야에 악설음이 들리기 시작했으며 단순 흉부 방사선 촬영에서 양측 전폐야로 진행되는 미만성 침윤이 관찰되었다(그림 2A). 감별 진단으로 세균에 의한 급성 폐렴, 바이러스나 pneumocystis carinii 폐렴, 약제에 의한 간질성 폐렴 등을 생각하였다. 급성 호흡

부전으로 이행을 막고자 즉시 leflunomide와 methotrexate를 중단하고 광범위 항생제와 prednisolone 1 mg/kg/day을 cholestyramine 24 g/day와 함께 투여하였다. 입원 1일째 환자는 체온이 정상화 되면서 호흡곤란과 기침, 저산소증이 감소되고 동맥혈 가스 분석에서 PH 7.509, PaO<sub>2</sub> 82.6 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 32.4%, HCO<sub>3</sub> 24.4 mmol/L, O<sub>2</sub> saturate 94.3%로 호전되었다. 이상의 임상 경과와 배양검사, 바이러스 검사, 흉부 단순 방사선 촬영 및 전산화 단층 촬영 소견, steroid에 반응을 보이는 폐렴의 경과로 새로 추가된 약제인 leflunomide에 의한 간질성 폐렴이 가장 가능성이 높을 것으로 판단하였다. 환자의 상태가 호전된 후 조직학적 소견을 관찰하기 위해 시행한 개흉 검사상 명확한 간질의 섬유화 없이 국소 임파구의 침윤이 보이는 급성 섬유소성 기질화 폐렴양상을 보였다(그림 3). 입원 15일째 C-반응단백 1.06 mg/dL로 현저히 감소되었으며, 흉부 방사선 촬영도 호전되어(그림 2B) prednisolone 20 mg/day로 감량한 후 퇴원하였다. 이후 폐렴의 재발 없어 pednisolone은 지속적으로 감량하여 퇴원 3개월 후 중단하였다. 2년간 외래 추적 관찰 중 환자는 관절의 염증은 발생하지 않았고 DMARD (disease-modifying antirheumatic drug) 및



**Fig. 2.** Chest X ray shows diffuse infiltration on both lung fields (A), 15 days after follow-up chest X-ray reveals resolution of previously noted interstitial infiltration (B).



**Fig. 3.** Open lung biopsy shows focal interstitial lymphocytic infiltration without interstitial fibrosis, these findings suggest acute fibrinous and organizing pneumonia (H&E stain,  $\times 400$ ).

NSAID (nonsteroidal antiinflammatory drug) 없이 완전 관해 상태를 유지하고 있다.

## 고 찰

Pyrimidine 생성 억제제인 leflunomide는 활동기 류마티스관절염 치료에 안전하고 효과적인 약물로 인정받은 면역조절제로 인체내에서 활성화된 대사 산물인 A77-1726이 pyrimidine의 생합성을 방해하여 T 세포의 증식을 억제하는데, A77-1726의 반감기는 2 주 이상으로 장기간 체내에 남아 약효를 나타내게 된다 (1). Leflunomide는 1998년 미국에서 시판되기 시작하였고 이듬해 유럽에서도 판매된 후 일본과 국내에서는 2003년부터 처방되고 있으며, 현재 72여 개 국가에서 처방되고 있다 (4).

흔한 부작용으로는 오심, 설사, 두통, transaminase의 상승, 반점, 탈모, 호흡기 감염, 고혈압 등이 알려져 있다 (3). 2003년 9월 일본에서는 leflunomide가 활동기 류마티스관절염의 치료제로 등록되었고, 2004년 이 약물을 복용한 환자 3,360명을 대상으로 한 시판 후 조사에 의하면 16명의 환자에서 간질성 폐질환이 있었으며, 이 중 5명은 사망하였다고 보고하였다 (4). 이후 몇몇 연구에서 leflunomide에 의한 간질성 폐렴 환자에 대하여 조사하였고 이중 일부는 치명적인 폐 부작용을 보고하였다 (5-8).

Leflunomide와 다른 DMARD와의 병합요법에 대해

서는 무작위 이중 맹검 시험을 한 연구는 없지만, methotrexate나 leflunomide 단독으로 치료한 환자에서 치료에 반응이 좋지 않을 때 이 두 약제를 병합요법으로 치료한 경우 현저한 임상적인 호전을 보이는 환자의 비율이 더 높다는 보고가 있다 (9,10). 그 근거로는 작용 기전 있어서, leflunomide는 pyrimidine의 생성을 억제하고 methotrexate는 purine의 생성을 억제하여 다른 두 가지 약리작용이 류마티스관절염의 치료에 있어서 상승작용을 보일 것으로 생각되기 때문이다 (10). 그러나 methotrexate 역시 복용하는 환자의 0.3- 11.6%에서 투여 초기 6개월 이내에 용량에 관계없이 치명적인 급성 간질성 폐렴을 일으킬 수 있으므로 두 약제를 병용하였을 때 간질성 폐질환의 위험도가 더 증가할 수 있음을 예측할 수 있다 (11).

최근에 Suissa 등이 62,734명의 환자를 대상으로 조사한 코호트 연구의 결과로는 leflunomide를 복용한 류마티스관절염 환자에서 간질성 폐질환이 74 명에서 발생했는데 이는 1만명의 환자당 8.1명의 비율이며, 비교군보다 위험도가 2배 정도 증가하는 결과를 보이고 있다. 그러나 증가된 위험도는 methotrexate를 복용한 병력이 있거나, 기존에 간질성 폐질환이 있었던 환자에게만 제한적으로 나타났고, 반면에 간질성 폐렴의 과거력이 없거나 methotrexate를 복용하지 않았던 환자에서는 간질성 폐질환의 위험이 차이가 없는 것으로 보고되어 있다 (12). Savage 등은 오스트레일리아와 뉴질랜드에서 leflunomide를 복용한 류마티스관절염 환자에서 발생한 14명의 간질성 폐렴 환자의 임상양상을 정리하여 보고하였는데, 이 중 2명이 사망하였고 12명은 methotrexate를 같이 복용하였다. 두 약제를 같이 복용한 12명의 환자 중 9명이 methotrexate를 복용하는 도중 leflunomide를 추가 하였는데 이들은 3~5개월 내에 간질성 폐렴이 발생하였다. 치료로 leflunomide의 제거를 위해 cholestyramine을 사용한 3명의 환자에서 좋은 결과를 볼 수 있었다 (8).

그러나 methotrexate나 leflunomide에 의한 간질성 폐렴의 감별은 방사선 검사나 조직학적 검사로 쉽지 않은 것으로 알려져 있다 (6). Methotrexate pneumonitis의 경우, 환자의 대부분이 호흡곤란과 열감, 마른기침을 호소하고 환자의 90~95%에서 저산소증을 경험하는데, 방사선검사상 간질성, 폐포성 침윤이 양

측 폐야에서 관찰되고 고해상 전산단층촬영에서 젓빛유리모양의 음영이 보인다. 조직학적으로는 다른 과민성 폐렴과 같이 림파구나 호산구의 침윤, 세기관지염이나 육아종 형성이 동반된 간질성 폐렴양상이다 (13). 이러한 양상은 leflunomide pneumonitis에서도 유사하게 나타나며, 약물 복용의 병력이나 약물을 중단한 후 호전되는 반응이 약물의 반감기로 인해 methotrexate pneumonitis에서 빠른 경과를 보이는 것으로 감별할 수 있다 (6,7). 이 외에도 류마티스관절염 환자 중에 급성 진행성 간질성 폐렴과 유사한 임상양상을 보일 수 있는 경우로, 류마티스관절염의 관절 외 증세로 나타나는 미만성 간질성 폐섬유화증이나 면역이 억제된 상태에서 얻어지는 기회 감염으로 인한 폐렴 및 바이러스나 pneumocystis carinii 등으로 인한 폐렴이 있을 수 있으며 이에 대한 감별이 필요하다 (4-8).

Leflunomide에 의한 간질성 폐렴의 증상이 있어 의심이 될 때 즉각적인 조치가 치명적인 경과를 막아주는 중요한 요소이며, 약물을 중단함과 동시에 고용량의 steroid로 약제에 의한 과민반응과 염증을 조절하며 cholestyramine 8 g×3/day로 체내에서 leflunomide를 제거하는 것이 필요하다 (4,8).

본 증례에서 환자는 methotrexate를 복용하는 중 leflunomide를 추가하였고 3개월 후 호흡곤란과 함께 저산소증이 발생하였다. 입원 후 급속히 진행되어 성인 호흡 장애 증후군 양상으로 나타나 즉시 광범위 항생제와 함께 고용량의 steroid를 투여하였다. 치료의 효과가 24시간 내에 신속히 나타났고 이는 항생제보다는 steroid에 대한 반응으로 판단되었으며, 원인으로 methotrexate나 leflunomide에 의한 간질성 폐렴이 의심되었다. 환자는 methotrexate를 10개월 이상 부작용 없이 사용 중으로 저자들은 간질성 폐렴의 원인으로 leflunomide에 의한 것으로 진단하고 치료에 좋은 반응을 보였다. 이후 2년간 DMARD나 NSAID를 복용하지 않는 상태로 류마티스관절염의 재발 없이 완전관해를 유지하였다.

Leflunomide는 간질성 폐렴을 일으킬 수 있는 약제로 일부에서는 사망한 예도 보고되어 있다. 그러므로 처방에 있어서 methotrexate를 복용하던 환자나 과거에 간질성 폐렴의 병력이 있었던 고위험군 환자에 대한 세심한 주의가 필요하며 호흡기 증상이 있을 때 신속한 대처가 선행되어야 하겠다.

## 요 약

Leflunomide는 최근에 널리 쓰여지는 DMARD로 류마티스관절염 환자의 치료에 효과적으로 사용되고 있다. 그러나 드물지 않게 본 약제로 인한 간질성 폐렴으로 사망하는 경우가 종종 보고되어 왔다. 저자들은 57세 여자에서 leflunomide 복용 중 발생한 간질성 폐렴을 조기에 진단하고 prednisolone과 cholestyramine을 투여 후 호전된 환자에서 2년간 류마티스관절염의 완전관해를 보인 경우를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- 1) 박용범, 이수근. Leflunomide: 새로운 항 류마티스 약제. 대한류마티스학회지 2000; 4: 323-32.
- 2) Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Arthritis Rheum 2001;44:1984-92.
- 3) Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Ther 2004;26: 447-59.
- 4) Ito S, Sumida T. Interstitial lung disease associated with leflunomide. Intern Med 2004;43:1103-4.
- 5) Takeishi M, Akiyama Y, Akiba H, Adachi D, Hirano M, Mimura T. Leflunomide induced acute interstitial pneumonia. J Rheumatol 2005;32:1160-3.
- 6) Vallbracht II, Popper HH, Rieber J, Nowak F, Gallenberger S, Piper B, et al. Lethal pneumonitis under leflunomide therapy. Rheumatology (Oxford) 2005;44:1580-1.
- 7) Hirabayashi Y, Shimizu H, Kobayashi N, Kudo K. Leflunomide-induced pneumonitis in a patient with rheumatoid arthritis. Intern Med 2006;45:689-91.
- 8) Savage RL, Highton J, Boyd IW, Chapman P. Pneumonitis associated with leflunomide: a profile of New Zealand and Australian reports. Intern Med J 2006;36:162-9.
- 9) Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med

- 2002;137:726-33.
- 10) Combe B. Leflunomide combined with conventional disease-modifying antirheumatic drugs or biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2006;73:587-90.
- 11) Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:346-53.
- 12) Suissa S, Hudson M, Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1435-9.
- 13) Barrera P, Laan RF, van Riel PL, Dekhuijzen PN, Boerbooms AM, van de Putte LB. Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:434-9.
-