

□ 증    례 □

## Carbamazepine으로 유발된 Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia 1예

인제대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실\*

육경선, 박봉건, 김희숙, 이해경\*, 진성림,  
진재용, 이혁표, 김주인, 최수전, 염호기

= Abstract =

### A Case of Carbamazepine Induced Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia

Kyung Seon Ok, M.D., Bong Keon Park, M.D., Hee Suk Kim, M.D.,  
Hye Kyung Lee, M.D.\*, Seong Lim Jin, M.D., Jae-Yong ChIn, M.D.,  
Hyuk Pyo Lee, M.D., Joo In Kim, M.D., Soo Jeon Choi, M.D., Ho Kee Yum, M.D.

*Department of Internal Medicine and Pathology\*,  
College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea*

BOOP(Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia) is an inflammatory reaction that follows damage to the bronchiolar epithelium of the small conducting airways. BOOP is characterized by the pathologic finding of excessive proliferation of granulation tissue within the respiratory bronchioles, alveolar duct and spaces, accompanied by organizing pneumonia in the more distal parenchyma. BOOP may result from diverse causes such as toxic fumes, connective tissue disorders, infections, organ transplantation and drugs or appear idiopathically. Drug induced BOOP has been described in association with acebutolol, amiodarone, cephalosporin, bleomycine, tryptophan, gold salts, barbiturates, sulfasalazine, and carbamazepine. Carbamazepine is an iminostilbene derivative that is used as both an anticonvulsant and pain reliever for pains associated with trigeminal neuralgia. It is structually related to the tricyclic antidepressants. To our knowledge, there have been no previously reported

---

Address for correspondence :

Seong Lim Jin, M.D.

Department of Internal Medicine, Inje University, Seoul Paik Hospital

85, 2-ka, Jeo-dong, Joong-ku, 100-192, Seoul

Phone : 02-2270-0590 Fax : 02-2285-2286 E-mail : Losec@unitel.co.kr.

case that has described development of BOOP during carbamazepine treatment in Korea, and only two cases have been reported in the world.

We report a case of carbamazepine-induced BOOP with a brief review of literature. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 48 : 794-801)

**Key words :** BOOP, Carbamazepine, Drug induced BOOP.

## 서 론

BOOP(Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia)은 세기관지 이하의 상피세포 손상으로 세기관지, 폐포관 및 폐포강 내로의 과도한 육아조직의 증식과 주위 폐포 내의 만성 기질화 염증 소견을 보이는 질병으로 임상적으로는 발열, 기침, 무력감 등의 증세와 호흡곤란, 청진시 흡기말 악설음이 들린다. 흉부 방사선 소견상 미만성 침윤소견과 폐기능 검사상 주로 제한성 장애를 보이며 스테로이드 치료에 비교적 반응이 좋은 특징적인 임상-병리 증후군이다.<sup>1</sup> 그 원인으로는 독성물질에 의한 흡인성 폐손상, 약제성, 감염성, 교원질환 관련성, 장기 이식 후 등 선행요인이 있는 경우와 특별한 원인을 찾을 수 없는 특발성 BOOP이 있다<sup>2-3</sup>.

BOOP을 유발하는 약제는 gold, cephalosporine, hexamethonium, L-tryptophan, busulfan, sulfasalazine, amiodarone, carbamazepine 등이 보고되고 있다<sup>4-8,14,15</sup>. Carbamazepine에 의한 BOOP의 발생은 외국 문헌 조사결과 2예가 보고되고 있으나 아직까지 국내에서는 보고된 바가 없다<sup>14,15</sup>. 저자들은 최근 carbamazepine에 의한 BOOP으로 진단받은 31세 여자 환자를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자 : 조○경, 31세, 여자

주 소 : 호흡곤란

현병력 : 환자는 약물 과다 복용으로 소화기 내과 입원 후 내원 4일 제에 호흡곤란과 마른기침, 흉부방사선

소견상 우측 미만성 침윤소견(Fig. 1)을 보여 호흡기 내과로 전과되었다. 2년 전 본원 정신과에서 경계성 인격장애로 진단받고 carbamazepine 600 mg을 매일 복용해 왔으며 내원 2일전 carbamazepine 4.2 g을 복용 후 기면상태로 내원하였다.

과거력 : 2년 전 경계성 인격장애 진단

사회력 : 비흡연자이며 최근 유독가스 흡입이나 감염의 병력 없음

진찰 소견 : 전과당시 혈압은 120/80 mm Hg, 맥박수 100회/분, 호흡수 26회/분, 체온 39℃이었다. 전신 소견은 급성 병색을 보였고 의식은 명료하였으며 전신 상태와 영양 상태는 양호하였다. 흉부 청진상 양폐 기저부에 미세 악설음이 뚜렷이 들렸으며 심장, 복부, 사지 및 배부, 신경학적 진찰 소견은 정상이었다. 검사실 소견 : 말초 혈액 검사에서 혈색소 9.9 g/dl, 백혈구 16,500/ml(중성구 85% 임파구 12% 단핵구 3%), 혈소판수 157,000/ml, 혈청속도는 31mm/hr 이었다. 이외 혈청 생화학검사, 뇨검사, 혈액응고검사는 정상이었고 B형 간염 항원/항체는 모두 음성이었으며 평상 호흡에서 측정된 동맥혈 가스 검사에서 pH 7.44 mm Hg, PaCO<sub>2</sub> 35.8 mm Hg, PaO<sub>2</sub> 67.0 mm Hg, HCO<sub>3</sub> 23.9 mmol/L, SaO<sub>2</sub> 94.1%이었다. 폐기능 검사에서는 환자의 협조 부족으로 정확한 검사가 시행되지 못하였고 심전도와 심초음파는 정상소견을 보였다.

방사선학적소견 :

단순 흉부 X-선 촬영 : 환자는 내원 4일 제 시행한 단순 흉부 방사선 촬영에서 우측 폐하엽의 증가된 반상 폐포성 음영의 소견을 보였고(Fig. 1) 내원 10일 제 좌측 폐하엽에도 반상 폐포성 음영이 나타나면서

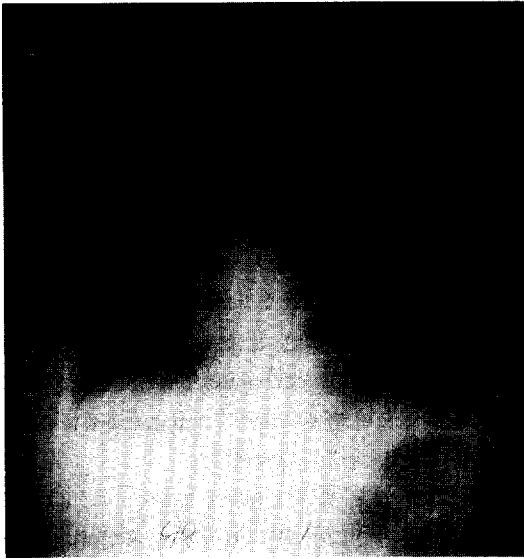


Fig. 1. Chest AP obtained on the fourth day of admission shows ill-defined opacities in the right lower lung.

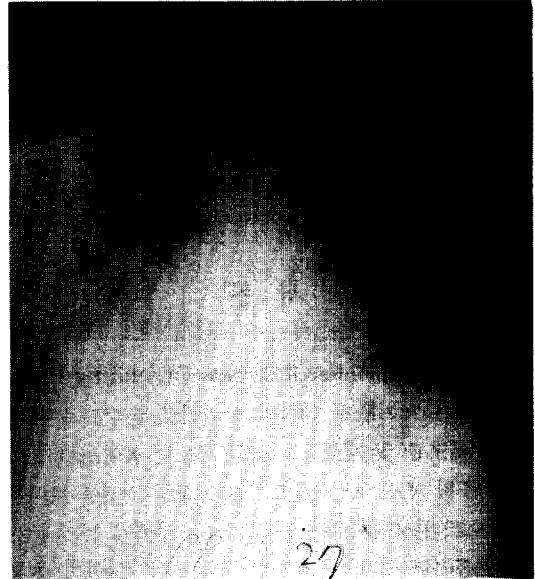


Fig. 2. Chest PA obtained on the 10th day of admission shows increased ill-defined opacities in the both lung fields.

우측 병변이 진행하는 양상을 보였다(Fig. 2).

**흉부 전산화 단층 촬영** : 주로 양측 폐하엽에 경계가 불명확한 미만성 간-유리병변(diffuse ground-glass lesion)과 공기-기관지조영상(air-bronchogram)을 동반한 폐포성 경화 및 미만성 간질성 폐침윤 소견을 보였다(Fig. 3).

**기관지 내시경 소견** : 특이 사항 없음

**병리학적 소견** : 개흉 폐 췌기 생검은  $2.3 \times 1.0 \times 0.3$  cm의 크기로 적당하였으며, 연속절편 후 즉시 10% 중성 포르말린에 고정하였다. 조직학적으로 비교적 정상으로 보이는 폐실질 사이로 경계가 명확하면서 주로 세기관지 내강 및 폐포관을 국소적으로 침범하는 다발성 섬유화를 관찰할 수 있었다(Fig. 4). '섬유성 용종'으로 불리는 이 조직은 소성 점액양 기질 내에 방추형 내지 난원형의 통통한 핵을 가진 섬유모세포의 증식으로 이루어졌으며 기다란 용종양 성장을 보이면서 벽내 미세한 평활근 다발을 갖고 있는 호흡세기관지 내강 및 폐포관을 마개 모양으로 채우고 있었다

(Fig. 5). 주변 폐포강 내에는 풍부한 거품양 세포질을 가진 다수의 대식세포와 더불어 다양한 정도의 림프구, 형질세포, 호중구 등의 염증세포 침윤을 관찰할 수 있었다.

**치 료** : Carbamazepine을 중단 후 보존적 치료에도 호흡곤란이 지속되어 prednisolone 40 mg을 1주간 투여 후 환자의 호흡곤란 증세는 호전되었고 흉부 청진상 들리던 수포음도 소실되어 퇴원 후 현재 외래에서 추적 관찰중이며 흉부방사선 소견상 미만성 폐포성 음영이 현저히 감소되었다(Fig. 6).

## 고 찰

BOOP은 미만성 침윤성 폐질환의 한 유형으로 각종 발병 원인에 의해 손상을 받은 세기관지가 회복되어가는 과정에서 육아조직이 과도히 증식되어 세기관지를 폐쇄하고, 폐포관 및 폐포 내로 자라 들어가 폐포 주위 만성 기질화 염증 소견을 보이는데 이 기질화 폐렴

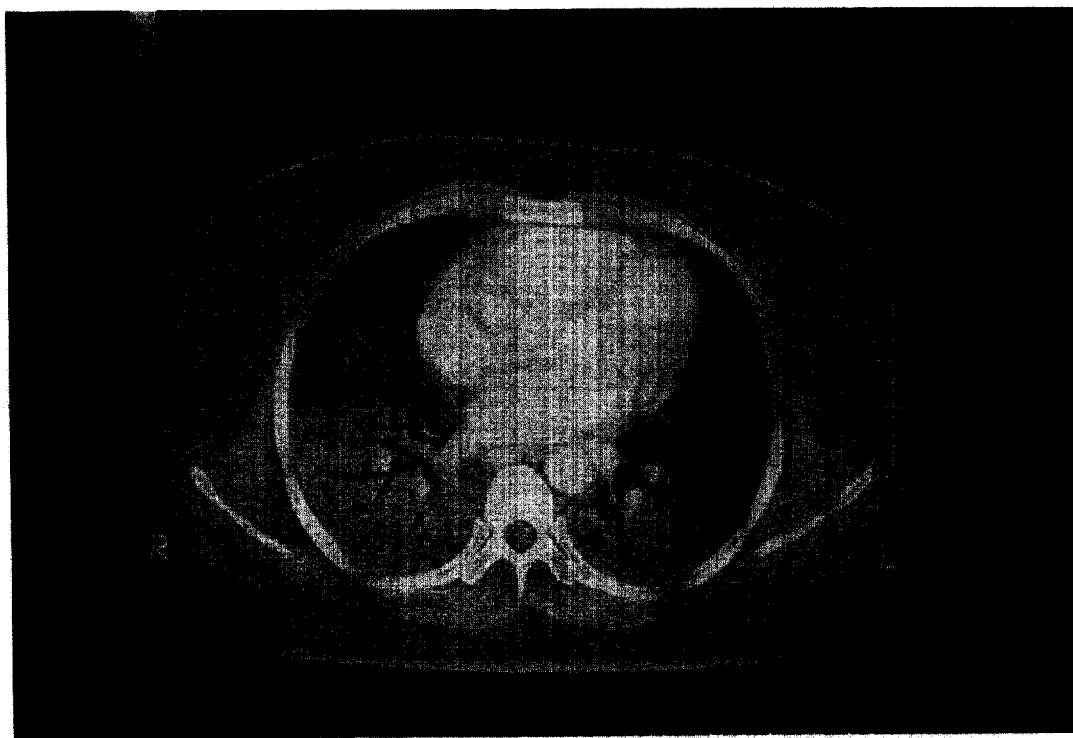


Fig. 3. Chest CT scan shows ill-defined ground glass opacities and air-space consolidation with air-bronchogram in the both lower lung fields.

(organizing pneumonia) 소견이 본 질환의 임상적, 방사선학적인 증상 발현에 중요한 과정이다<sup>1</sup>.

임상증상은 발열, 마른기침, 무력감 등의 증상으로 시작하여 비교적 단기간에 호흡곤란으로 진행된다. 증상 기간은 대개 2개월 이내이며 이학적 소견으로는 흡기말 악설음(inspiratory crackle)이 들리고 곤봉상 수지, 천명, 객혈 등은 드물게 나타나며 폐기능 검사상 주로 제한성 환기장애를 보인다. 흉부 방사선 소견은 비특이적이며 정상 폐구조를 유지하면서 미만성 반상 폐포성 음영으로 나타나며 때로 망상음영, 결절성 음영으로 나타나서 기질화 폐렴의 정도에 따라 다양하게 나타난다<sup>2,3</sup>.

문헌상으로 1901년 Lange가 세기관지 손상을 받아 육아조직의 증식으로 치유되는 병소를 B.O.(Bronchiolitis Obliterans)라고 처음 기술하였고 1985년 Epler 등이 organizing pneumonia를 동반하는 B.O.

환자 50여 명을 기술하고 Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia라는 병명을 사용하기까지 명확한 원인은 밝혀지지 않았고 비특이성 폐손상에 의한 임상-병리 증후군으로 기술되어 왔다. 이후 여러 증례들의 보고를 통해 감염, 결체조직 질환, 유독가스 흡입, 약물, 면역결핍증, 방사선 치료, 장기이식 등과 연관되어 발생한다는 것이 밝혀졌고 대부분의 경우는 원인을 알 수 없으며 이러한 경우를 특발성 BOOP 또는 Cryptogenic organizing pneumonitis 라고 부른다<sup>1-8</sup>. BOOP의 유발 약제로는 amiodarone, cephalosporine, bleomycin, sulindac, sulfasalazine, acebutolol, D-penicillamine, Gold, tryptophan, barbiturate, 등이 보고되고 있다<sup>4-8</sup>.

Carbamazepine은 간질발작, 삼차 신경통, 우울증 치료에 주로 사용되며 구조적으로는 삼환계 항우울제와 유사하나 그 작용은 시냅스 후 전달 반응을 감소시



Fig. 4. Scanning photomicrograph demonstrating patchy obliteration of air spaces by fibroblast polyps, alternating with normal aerated parenchyme(H&E,  $\times 40$ ).

키고 Post-tetanic potentiation을 차단하여 간질의 치료에 효과적이며 trigeminal nucleus내에서 시냅스를 통한 전달을 감소시켜 삼차 신경통의 치료에 쓰인다. Carbamazepine은 간의 미소체 효소(microsomal enzyme)에 의해 산화되어 신장을 통해 배설된다. 부작용으로는 어지러움, 기면, 피곤함, 혼미, 두통 등의 신경학적 부작용이 흔하며 혈액학적으로는 치명적인 무과립구증, 재생불량성 빈혈, 범혈구 감소증 등이 있고 고혈압과 허혈성 심질환의 악화 등이 중요하다. 드물게 과민성 반응으로 발열, 홍반, 호산구 증다증 등이 나타나며 루프스양 증후군도 보고되고 있다<sup>9</sup>. 호흡기계 부작용으로는 미만성 폐장염의 형태로 나타나기도 한다<sup>10-13</sup>.

BOOP의 경우는 2예가 보고되고 있는데 첫 번째 예는 간질의 치료로 carbamazepine을 1개월간 사용

한 52세 여자 환자가 진행되는 운동시 호흡곤란, 관절염, 얼굴의 발진을 주소로 내원하여 단순 흉부사진상 다발성의 등근 결절을 보여 videosurgical lung biopsy를 시행, 조직학적으로 BOOP으로 진단받고 carbamazepine을 중단 후 저절로 완치된 경우였다<sup>14</sup>. 두 번째 예에서는 우울증의 치료를 위해 carbamazepine을 9개월간 복용해오던 남자환자가 발열과 체간, 사지에 홍반성 발진을 주소로 내원하여 단순흉부사진상 양측성, 미만성, 폐포성 음영을 보여 경기관지생검을 통해 BOOP으로 진단받은 경우였다. 이 경우는 약을 중단한 뒤에도 증상이 악화되어 스테로이드와 cyclophosphamide를 사용해 치료하였다<sup>15</sup>. 약제 유발성 BOOP의 경우 그 원인 약제를 중단하여 증상의 호전을 보인 경우도 있었지만 반드시 약의 중단과 증상의 호전이 일치하지는 않았다<sup>1-8</sup>. 본 증례에서도



Fig. 5. Higher magnification of a myxoid fibroblast polyp(FP) exhibiting the intraluminal filling within a respiratory bronchiole(arrow) (H&E,  $\times 200$ ).

carbamazepine 중단 후 경과관찰 중 임상 증상과 방사선학적 소견이 악화되는 양상을 보여 prednisolone 으로 치료하였다. 현재까지 carbamazepine에 의한 BOOP은 보고된 예가 드물지만 이 약제를 사용하는 환자에서 호흡기 증상이 나타날 경우 hypersensitivity pneumonitis나 BOOP과 같은 호흡기계 부작용도 고려해 보아야 한다. 약물 유발성 BOOP의 경우 약의 중단과 스테로이드의 치료로 좋은 예후를 보이므로 조기 진단과 치료를 위해 BOOP을 일으킬 수 있는 약제에 대한 인지가 필요할 것으로 사료된다.

#### 요 약

약제 유발성 BOOP의 경우는 약을 중단하여도 증상과 방사선학적 소견이 호전되지 않을 수 있고 부신피

질스테로이드를 사용한 후 뚜렷한 호전을 보일 수 있기 때문에 BOOP을 일으킬 수 있는 약제에 대한 인지가 진단과 치료에 중요하다. 저자들은 carbamazepine에 의한 BOOP 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

#### 참 고 문 헌

1. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia : Definition and clinical features. Chest 1992;102:2S-8S.
2. 김경호, 이영목, 최영수, 신중호, 한기주, 문승혁 등. 드문형태의 원발성 Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia 2예. 결핵 및 호흡기질환 1996;43:228-35.

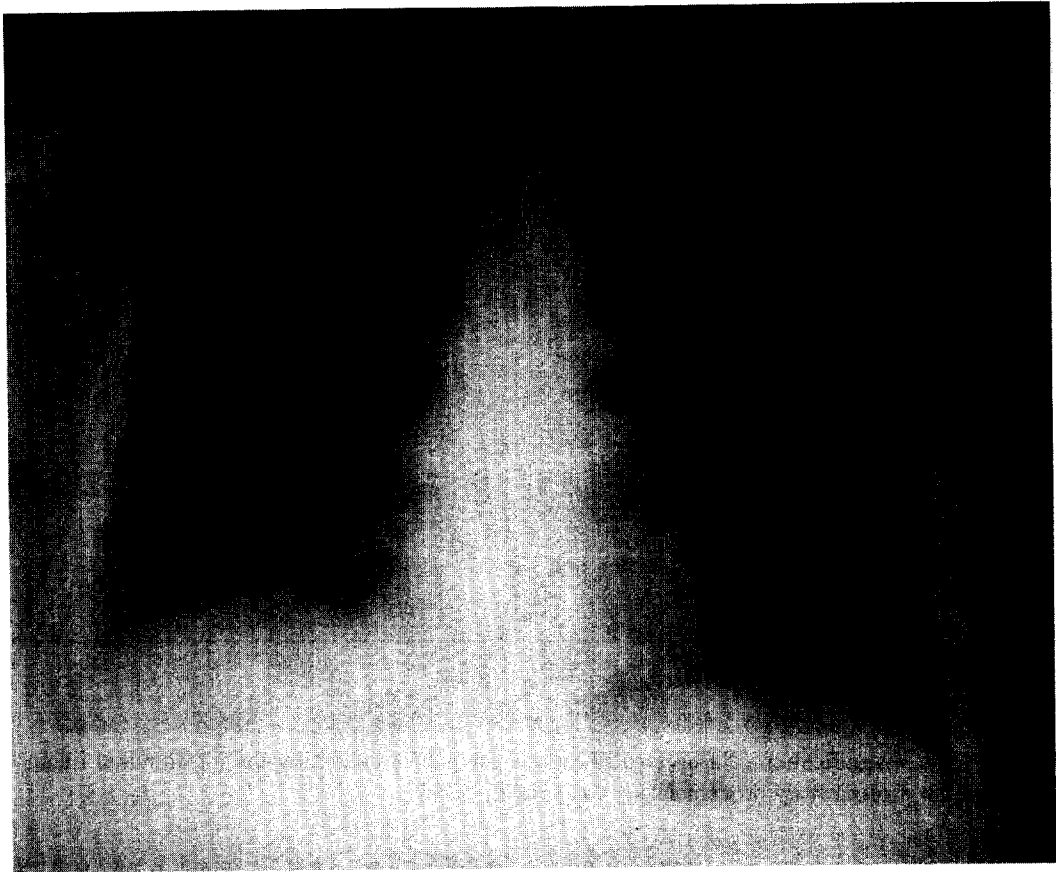


Fig. 6. Chest PA taken on the day of discharge shows decreased decreased ill-defined opacities in the both lung fields.

3. 정진우, 이규남, 임성식, 유지홍, 강홍모, 양문호. 원발성 폐쇄성 세기관지염 · 간질성 폐염 4예. 대한내과학회지 1996;51:108-14.
4. Camus PH, Lombard JW, Perrichon M, Piard F, Guerin JCI, Thivolet FB. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in patients taking acebutolol or amiodarone. *Thorax* 1989;44:711-5.
5. Mar KE, Sen P, Tan K, Krishnan R, Ratkalkar K. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with massive L-tryptophan ingestion. *Chest* 1993;104:1924-6.
6. Epler GR, Snider GL, Carrington CB. Bronchiolitis and bronchiolitis in connective tissue disease. A possible relationship to the use of penicillamine. *JAMA* 1979;242:528.
7. Bense L, Wiman LG, Steiner E, Hjerpe A. Pulmonary side effect after treatment with barbiturates. *Eur J Respir Dis* 1986;69:61-2.
8. Williams T, Eidus L, Thomas P. Fibrosing alveolitis, bronchiolitis obliterans, and sulfasalazine therapy. *Chest* 1982;81:766-8.

9. Taylor MW, Smith CC, Hern JEC. An unexpected reaction to carbamazepine. *Practitioner* 1981; 225:219-20.
  10. De Swert LF, Ceuppens JL, Teuwen D, et al. Acute interstitial pneumonitis and carbamazepine therapy. *Acta Paediatr Scand* 1984;73: 285-8.
  11. Takahashi N, Aizawa H, Takata S, Matsumoto K, Koto H, Inoue H, et al. Acute interstitial pneumonitis induced by carbamazepine. *Eur Respir J* 1993;6:1409-11.
  12. Barreiro B, Manresa F, Valdeperas J. Carbamazepine and the lung. *Eur Respir J* 1990; 3:930-1.
  13. King GG, Barnes DJ, Hayes MJ. Carbamazepine induced pneumonitis. *med J Aust* 1994;160(3): 126-7.
  14. Milesi-Lecat AM, Schmidt J, Aumaitre O, Kemeny JL, Moinard J, Piette JC. Lupus and pulmonary nodules consistent with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia induced by carbamazepine. *Mayo Clin Proc* 1997;72(12): 1145-7.
  15. Purcell IF, Bourke SJ, Marshall SM. Cyclophosphamide in severe steroid-resistant bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Respir Med* 1997;91:175-7.
-