

ATRA로 유발된 급성호흡곤란증후군 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리학교실², 국민의료보험관리공단 일산병원 내과³

김 철¹, 고원기¹, 권승현¹, 강신명¹, 김창년¹, 양동규^{1,3},
김세규¹, 장 준¹, 김성규¹, 이원영¹, 양우익³

= Abstract =

A Case of Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by All-Trans-Retinoic Acid

Cheol Kim, M.D.¹, Won Ki Ko, M.D.¹, Seung Hyun Kwon, M.D.¹,
Shin Myung Kang, M.D.¹, Chang Nyun Kim, M.D.¹, Dong Gyoo Yang, M.D.^{1,3},
Se Kyu Kim, M.D.¹, Joon Chang, M.D.¹, Sung Kyu Kim, M.D.¹,
Won Young Lee, M.D.¹, Woo Ik Yang, M.D.²

Department of¹Internal Medicine and²Pathology Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

*Department of³Internal Medicine, National Health Insurance Corporation,
Ilsan Hospital, Koyang, Korea*

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) has been reported to be associated with a variety of medical and surgical conditions, including All-trans-retinoic acid (ATTA).

ATRA is very efficacious drug to acute promyelocytic leukemia (APL). This drug can induce complete remission at APL without fatal risk of disseminated intravascular coagulation. But ATRA treatment, sometimes, produces the symptoms of fever, weight gain and acute respiratory distress, renal function impairment. The causes of these symptoms are not fully proved, but supposed as the result of leukostasis and capillary leak syndrome from excessive leukocyte differentiation and cytokines release.

Recently, we experienced a 24-year-old woman who complained gum bleeding for 6 days. At bone marrow biopsy, she was diagnosed as APL. 2 days after ATRA treatment, she was suffered from the symptoms of

Address for correspondence :

Dong Gyoo Yang, M.D.

Department of Internal Medicine, National Health Insurance Corporation, Ilsan Hospital
1232, Baksouk-Dong, Ilsan-Ku, Koyang, 411-719, Korea

Phone : 031-900-0239 Fax : 031-900-0343 E-mail : dgyang@yumc.yonsei.ac.kr

dyspnea and general ache. At laboratory examination, total leukocyte count was 50,400/mm³, PaO₂ was 42.5 mm Hg and chest PA revealed the findings compatible with ARDS.

Treatment with low dose ara-C, corticosteroid and general supportive cares were tried. Within 3 days after treatment, the patient recovered from ARDS by evidence of arterial blood gas study and chest radiographs. She has acquired complete remission of APL with maintenance of ATRA. And so, we present this case with a review of related literatures. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 49 : 93-98)

Key words : Acute respiratory distress syndrome, All-trans-retinoic acid, Corticosteroid.

서 론

1967년 Ashbaugh 등이 급성호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome)을 여러 가지 다양한 내·외과적 상황과 연관되어 호흡기능장애 (respiratory distress), 심한 저산소증과 흉부 방사선상 미만성의 침윤을 보이는 임상증후군으로 처음 기술한 이후로 급성호흡곤란증후군을 유발할 수 있는 원인들 이 계속적으로 보고되어 왔으며¹, 흔한 원인으로는 폐 혈증, 외상, 과다수혈, 위장관 흡인 등이 있고 발생빈 도가 낮은 것으로 약물 과다복용, 채장염, 화상, 익사 직전, 바이러스 폐렴, 자극성 가스 흡입 등이 있다^{2,3}.

All-trans-retinoic acid(이하 ATRA)는 염색체 15번과 17번 장완의 상호전좌 [reciprocal translocation : t(15:17)]를 특징으로 하고 심한 혈액응고 장애를 유발하는 범발성 혈관내 응혈(diffuse intra-vascular coagulation)이 자주 동반되는 매우 치명적 인 질환인 급성전골수성백혈병(acute promyelocytic leukemia)의 치료약제이다. 특히, 급성전골수성백혈 병의 치료를 위하여 복합항암요법을 실시하면 범발성 혈관내 응혈이 악화될 수 있으므로 치료에 큰 어려움 이 따르곤 하였는데 최근 t(15:17)로 17번 염색체 의 장완에 위치한 retinoic 산 수용체의 이상이 급성 전골수성백혈병의 병인에 매우 중요함이 밝혀지면서 retinoic 산의 유도체인 ATRA가 retinoic 산 수용 체를 자극하여 백혈병 세포의 분화를 촉진함으로써 범 발성 혈관내 응혈의 위험이 없이 완전관해를 이룰 수 있다는 사실이 최근에 증명되었다^{4,5}.

그러나, ATRA를 투여하면 급작스런 세포의 분화 로 백혈구과다증식이 발생하고 이로 인한 백혈구 울혈 과 여러 cytokine의 분비로 발열, 전신통, 호흡곤란 등을 보이는 retinoic 산 증후군이 발생할 수 있으며 드물게는 치명적인 결과를 초래할 수 있다고 한다^{6,7}. 국내에서도 급성전골수성백혈병의 치료에 ATRA가 매우 효과적이었다는 연구는 있으나⁸ ATRA로 인하 여 급성호흡곤란증후군이 발생하였다는 보고는 없었 다.

이에 저자들은 급성전골수성백혈병의 치료로 ATRA 투여후 이로 인하여 유발될 급성호흡곤란증후 군 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바 이다.

증 례

환 자 : 김○숙, 24세, 여자

주 소 : 잇몸출혈

현병력 : 몇 달전부터 멍이 쉽게 들었고 한달전 잇몸 출혈이 있었으나 지혈이 잘 되지 않았으며 내원 6일 전 치과에서 발치후 잇몸출혈이 계속되고 두통, 미열, 전신쇠약감이 진행하여 본원에 내원함.

과거력 : 특이사항 없음

이학적 소견 : 내원당시 혈압은 104/76 mm Hg, 맥 박 121회/분, 호흡수 22회/분, 체온 36.5℃이었다. 환자는 급만성 병색과 함께 결막은 창백하였으나 공막 에 황달은 없었고 구강내 잇몸 출혈이 여러 군데서 관 찰되었다. 경부림프절은 촉진되지 않았고 심음 및 호

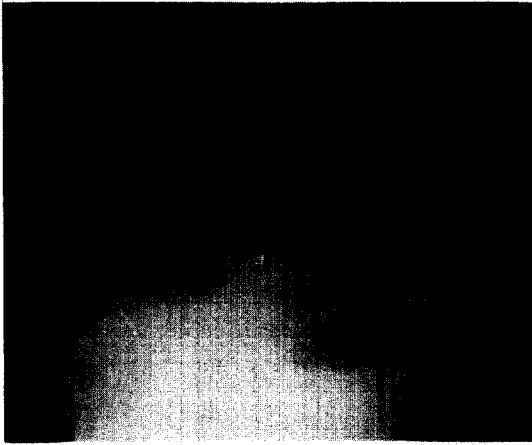


Fig. 1. The initial chest film showed no parenchymal lesions.

흡음은 정상이었다. 상하지에서 다발성으로 다양한 크기의 출혈반이 발견되었으며 간, 비장, 신장들은 촉진되지 않았고 장음은 정상이었으며 신경학적 검사에서 특이사항은 없었다.

검사실 소견 : 입원 당시 시행한 말초혈액 검사상 백혈구 $18,600/\text{mm}^3$ (과립구 44%, 림프구 17%, 아세포 14%), 혈색소 6.0 g/dL, 헤마토크릿 17.0%, 혈소판 $62,000/\text{mm}^3$ 이었으며, 혈청 생화학 검사상 Ca 9.5 mg/dL, BUN 14.2 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL, total bilirubin 1.0 mg/dL, total protein 7.1 g/dL, albumin 4.4 g/dL, AST 65 IU/L, ALT 39 IU/L, LDH 658 IU/L, fibrinogen 161 mg/dL이었다. 혈청 전해질 검사상 Na 135 mEq/L, K 4.2 mEq/L, Cl 107 mEq/L, tCO_2 25 mEq/L 이었고 소변 검사는 정상이었다.

방사선 소견 : 단순 흉부 엑스선상 심장은 정상 크기였고 폐에 이상소견은 없었다(Fig. 1).

공수생검 소견 : 말초혈액에서 비정상적인 아세포(blast)가 발견되어 골수생검을 시행하였고 세포충실도는 90% 이상으로 매우 증가되어 있으면서 Auer rod를 지닌 전골수구와 아세포가 백혈구계의 92%를 차지하여 급성전골수성백혈병 소견에 합당하였다(Fig. 2).

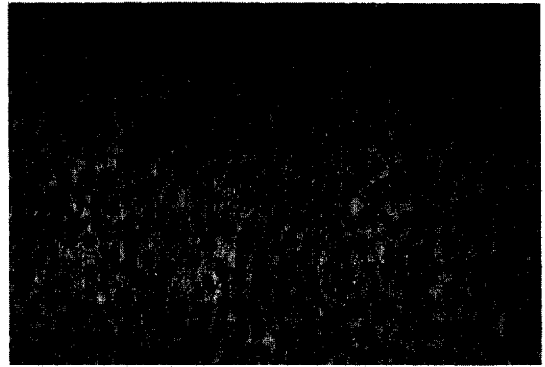


Fig. 2. The initial bone marrow biopsy revealed packed marrow showing diffuse infiltration of immature blastic cells consistent with acute leukemia.

치료 및 경과 : 급성전골수성백혈병으로 진단 후 혈소판 감소증과 함께 fibrinogen이 낮은 것으로 보아 본 질환에서 자주 관찰되는 범발성 혈관내 응혈이 동반된 것으로 판단하고 혈소판과 농축적혈구 투여 등의 보존적 치료를 시행하면서 항암화학요법은 유보하고 ATRA $40 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 의 용량으로 투여하였다.

ATRA 투여 2일째에 호흡곤란이 발생하였으나 비강을 통한 산소 2 L/min 투여에서 동맥혈검사상 산소분압 80 mm Hg, 이산화탄소분압 41 mm Hg 이었으며 단순 흉부 엑스선상 내원 당시와 비교하여 큰 변화는 없었다. 그러나 ATRA 투여 3일째 총백혈구가 $50,400/\text{mm}^3$ 으로 증가하면서 호흡곤란이 진행되고 마스크를 통한 산소 10 L/min 투여에서도 동맥혈 검사상 산소분압 42.4 mm Hg, 이산화탄소분압 47.7 mm Hg, 산소포화도가 80% 였으며 단순 흉부 엑스선상 양측성 폐음영의 증가가 동반되었다(Fig. 3). ATRA의 용량을 $13 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 로 감량하고 steroid-pulse therapy와 cytosine arabinoside (ara-C) 투여하면서 기도삽관후 인공호흡을 시작하였다. Steroid-pulse therapy 2일째부터 산소분압 83 mm Hg, 이산화탄소분압 36.3 mm Hg, 산소포화도 97%로 호전되면서 단순 흉부 엑스선상 증가되었던 양측성 폐음영이 거의 소실되는 양상을 보이며 임상적으로 호전

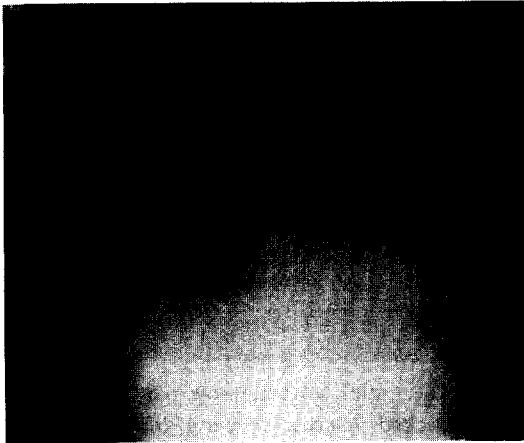


Fig. 3. The chest film taken on 3 days after ATRA administration showed bilateral parenchymal infiltration consistent with ARDS.

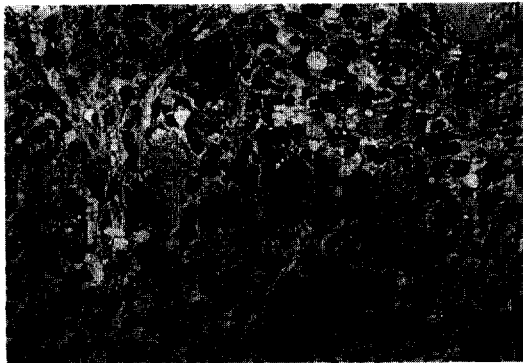


Fig. 4. The bone marrow biopsy on 42 days after ATRA administration revealed over 80% cellularity marrow showing ectatic sinusoids, multifocal osteoblasts proliferation, near normal M/E ratio, full maturation of myeloid with shift to left, adequate number of megakaryocytes, and markedly increased eosinophilic series.

복되었다. Steroid-pulse therapy 후 corticosteroid를 8일 더 투여하였고 급성전골수성백혈병에 대한 치료로 ATRA를 총 42일동안 유지하면서 시행한 골수

생검 소견상 정상적인 세포충실도를 보이면서 완전관해를 보여(Fig. 4) 퇴원후 외래에서 추적관찰중이었다.

고 찰

급성호흡곤란증후군은 1967년 Ashbaugh 등¹이 처음 기술한 이후 1994년 미주-유럽 협의회(American-European Consensus Conference)에서 (1) 급성 발생, (2) $PaO_2/FiO_2 \leq 200$, (3) 흉부방사선상 양측성 폐침윤, (4) 폐동맥쇄기압 ≤ 18 mm Hg로 진단기준을 제시하였다⁹.

매우 다양한 임상상황과 원인에 의해 급성호흡곤란증후군은 유발되며 병리·생리학적 기전상 폐에 직접 또는 간접적인 손상을 주는 2가지로 나누어 볼 수 있다. 직접적인 손상을 주는 임상형태는 위장관내 물질 흡인, 폐좌상, 독성 가스 흡입, 외상직전 상태, 미만성 폐감염 등이고 간접적인 손상은 폐혈증, 외상, 과다수혈, 급성 췌장염, 약물과다복용, 폐이식후 등이다^{2,3,10}.

급성전골수성백혈병은 급성골수성백혈병의 15%에서 발생하는 비교적 드문 질환으로 t(15:17) 염색체 이상을 특징으로 하며, 이로 인하여 PML/RAR- α 유전자 재배열이 발생하기 때문에 PML/RAR- α 의 m-RNA가 이상 단백질로 표현되어 비정상적인 핵수용체로 작용을 하고, 그 산물인 retinoic 산 수용체로 말미암아 정상 백혈구의 증식과정 중 전골수구에서 정체(arrest) 되는 것이 본 질환의 결정적인 병인으로 알려져 있다^{4,11}.

1988년 Huang 등⁴이 새로 진단된 16명의 급성전골수성백혈병 환자에서 ATRA를 투여하여 15명이 완전관해가 되었음을 처음 보고한 이후 여러 연구자들에 의하여 ATRA의 효과가 보고 되었다. Frankel 등은 ATRA 치료를 받은 35명의 환자 중 9명에서 치료 8-15일에 발열, 호흡곤란, 폐침윤, 체중증가, 하지부종, 늑막 및 심낭삼출, 저혈압과 같은 증상들이 발생함을 보고하였고 이를 retinoic 산 증후군이라고 명명하였으며⁵, 이후 본 증후군의 병인에 대하여 다양

한 연구가 있어 왔다.

ATRA 투여로 백혈구분화작용이 촉진되면서 백혈구증다증이 발생하고 이로 인한 백혈구울혈(leukostasis)이 중요한 역할을 할 것으로 추측하였으나 증상의 심한 정도와 백혈구증다증의 중증도가 꼭 일치하지 않았으며 치료당시의 백혈구 숫자와 retinoic 산 증후군의 발생과 연관이 없음이 최근 증명되었다¹². 최근에는 ATRA로 인해 분화가 촉진된 백혈구로부터 interleukin-2와 같은 cytokine들의 과다 분비로 “capillary leak syndrome”이 발생하며 백혈구의 유착수용체(adhesion receptor)인 integrin의 생산이 ATRA에 의해 증가되어 모세관 내피세포(capillary endothelium)와 백혈구의 유착이 촉진되고 폐, 신장 등으로의 이동이 활발하여짐으로써 본 질환이 발생한다고 하였으며 이는 백혈구분반술은 큰 효과가 없었고 백혈구의 cytokine 분비와 유착을 억제시키는 dexamethasone의 조기투약이 본 질환의 치료에 현저한 효과가 있다는 보고들이 본 가설을 뒷받침하고 있다^{12,13}.

최근에 Botton 등은 ATRA로 치료받은 급성전골수성백혈병 환자에서 호흡기능장애 89%, 발열 81%, 체중증가 50%, 흉막 삼출 47%, 신장에 39%, 심낭 삼출 19%, 심부전 17%, 저혈압 12% 등의 부작용을 보고하였고 대부분의 환자에서 호흡곤란이 동반된다고 하였으며¹⁴, Frankel 등은 ATRA로 치료받은 급성전골수성백혈병 환자중 26%에서 급성호흡곤란 증후군이 발생하며 corticosteroid 투여 3일 안에 호전된다고 하였다⁶.

일반적으로 급성호흡곤란증후군은 인공호흡이 10-14일 정도 필요하며 10-20%의 환자는 3주 이상 인공호흡이 필요하다고 알려져 있는데¹⁵ 본 증례는 corticosteroid 투여 후 빠른 호전을 보여 인공호흡 3일 뒤 동맥혈검사가 정상이 되었고 임상양상이 호전되었다. 급성호흡곤란증후군 후기 섬유증식기의 corticosteroid 투여가 생존율을 향상시킬 수도 있으나 이와 달리¹⁶ ATRA에 의한 급성호흡곤란증후군은 발병초기 corticosteroid를 투여하면 높은 치료율을 보이며⁶, 현재까지의 급성호흡곤란증후군의 사망률은 50% 이상이나¹⁷ ATRA에 의한 경우는 대부분 회복되는 것

으로 알려져 이러한 점들이 일반적인 급성호흡곤란증후군과 다른 양상이다.

ATRA에 의해 유발되는 급성호흡곤란증후군의 조기진단과 예방에 많은 연구가 진행되었다. ATRA로 치료 후 발생한 retinoic 산 증후군 환자의 흉부전산화단층촬영상 말초부위에 작고 불규칙한 결절과 흉막삼출액의 소견이 가장 흔하게 나타나는데 이러한 소견들이 retinoic 산 증후군을 조기에 진단하는데 매우 유용하며 치료에 도움이 될 수 있고¹⁸, 또한 ATRA에 의해 유발되는 급성호흡곤란증후군의 예방에 corticosteroid와 ATRA를 함께 투여하였을 때 백혈구 수치와 상관없이 효과가 있을 수 있다는 보고가 있다¹⁹.

본 증례에서는 스테로이드의 조기 투여로 급성호흡곤란증후군에서 회복된 이후에도 지속적으로 ATRA를 사용하여 급성전골수성백혈병이 완전관해 되어 퇴원 후 외래에서 추적 관찰 중이다.

결 론

저자들은 급성전골수성백혈병으로 진단하고 ATRA 투여 후에 유발된 급성호흡곤란증후군을 스테로이드의 조기 치료로 완치한 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하였다.

참 고 문 헌

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23.
2. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:293-301.
3. Fowler AA, Hamman RF, Good JT. Adult respiratory distress syndrome: Risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983;98:593-7.
4. Huang M, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX,

- Zhoa L, et al. Use of all-trans-retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988;72:567-72.
5. Fenaux P, Castaigne S, Dombert H, Aar-chimbaud E, Durate M, Morel P, et al. All-trans-retinoic acid followed by intensive chemotherapy gives a high complete remission rate and may prolong remissions in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: A pilot study on 26 cases. *Blood* 1992;80:2176-181.
6. Frankel SR, Weiss M, Warrell RP Jr. A 'retinoic acid syndrome' in acute promyelocytic leukemia: Reversal by corticosteroids(abstract). *Blood* 1991;78(Supp11):380a.
7. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell RP Jr. The retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1992;117:292-6.
8. 진중률, 김동욱, 이종욱, 문한림, 한치화, 민우성 등. 급성 전골수성 백혈병에서 all-trans-retinoic 산의 임상적 의의와 분자생물학적 평가. 대한 BRM학회지 1993;3:207-13.
9. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL and the Consensus Committee. The American-European Consensus Conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordinators. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818-27.
10. Goodman RB, Strieter RM, Martin DP. Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:602-11.
11. de The H, Lavau C, Marchio A, Chominence C, Degos L, Dejean A. The PML/RAR- α fusion mRNA generated by the t(15,17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR. *Cell* 1991;66:675-84.
12. Vahdat L, Maslak P, Miller WH, Eardley A, Heller G, Scheinberg DA, et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: Impact of leukostasis, low dose chemotherapy, PML/RAR- α isoform and CD13 expression in patients treated with all-trans-retinoic acid. *Blood* 1994;84:3843-9.
13. Frankel SR, Eardley A, Heller G, Berman E, Miller WH, Dmitrovsky E, et al. All-trans-retinoic acid for acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1994;120:278-86.
14. De Botton S, Dombret H, Sanz M, Miguel JS, Caillot D, Zittoun R. Incidence, clinical feature, and outcome of all-trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998;92(8):2712-8.
15. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:485-9.
16. Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, Tolley E, Winer-Muram HT. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS: Patterns of response and predictors of outcome. *Chest* 1994;105:1516-27.
17. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, Hudson LD. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA* 1995;273:306-9.
18. Davis BA, Cervi P, Amin Z, Moshi G, Shaw P, Portor J. Retinoic acid syndrome: pulmonary computed tomography findings. *Leukemia & Lymphoma* 1996;23(1-2):113-7.
19. Wiley JS, Firkin FC. Reduction of pulmonary toxicity by prednisolone prophylaxis during all-trans-retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1995;9(5): 774-8.