

Ibuprofen이 원인으로 추정되는 호산구성 폐렴 1예

을지외과대학교 의과대학 내과학교실

조성연, 이양덕, 조용선, 김정념, 한민수

=Abstract=

A Case of Eosinophilic Pneumonia with Ibuprofen as the Suspected Etiology

Sung Yeon Cho, M.D., Yang Deok Lee, M.D., Yongseon Cho, M.D.,
Jeong Nyum Kim, M.D., Minsoo Han, M.D.

Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Republic of Korea

Eosinophilic lung diseases are heterogenous disorder which are characterized by the presence of pulmonary symptoms or an abnormal chest radiograph accompanied by inflammatory cellular infiltrates in the airways and lung parenchyma which contain large numbers of eosinophils. The incidence of drug-induced pulmonary disorder is increasing, with at least 40 drug entities having been reported to cause this pulmonary disease. However, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are rarely mentioned in the lists of drugs in published articles describing drug induced eosinophilic pneumonia. The following is a case of eosinophilic pneumonia that we believe was related to ibuprofen therapy. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2003, 54:206-210)

Key words : Ibuprofen, Eosinophilic pneumonia, NSAIDs.

서 론

호산구성 폐렴은 많은 수의 호산구를 포함하는 폐 실질과 기도에 염증세포의 침윤을 동반하는 비정상적인 방사선 소견 혹은 호흡기 증상을 특징으로 한다¹⁻⁴. 약물에 의한 호산구성 폐렴은 마른기침,

열, 오한, 호흡곤란의 증상을 나타내며 반점상 혹은 미만성 폐침윤을 동반하는 호산구성 흉수가 나타날 수 있다. 약물에 의한 폐질환은 그 발생빈도가 증가하여 약 40여종의 약물이 폐질환을 유발하는 것으로 보고 되고 있다^{5,6}. 하지만, 비스테로이드성 소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs)

Address for correspondence:

Yang Deok Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine

24-14, Mok-Dong, Jung-Gu, Daejeon, 301-726, Republic of Korea

Phone : 042-259-1211 Fax : 042-259-1111 E-mail : lyd@emc.eulji.ac.kr

는 약물에 의한 호산구성 폐렴의 원인으로 보고된 것이 적으며 ibuprofen에 의한 호산구성 폐렴은 극히 드물다. 저자들은 ibuprofen에 의해 유발된 호산구성 폐렴을 경험하여 이를 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자 : 김○○, 남자, 26세

주 소 : 마른 기침

현병력 : 평소 건강하였던 환자로서, 내원 2주전부터 점점 심해지는 마른 기침, 발열, 양측흉통이 발생하여 개인의원에서 시행한 단순 흉부 방사선 사진에서 폐렴이 의심되어 본원을 방문했다. 체중감소, 객혈, 야간발한, 결핵환자와의 접촉 등은 없었다. 최근에 거주지외의 지역으로 여행한 적은 없었으나 내원 3주전 상기도 감염으로 1주일동안 doxycycline과 ibuprofen을 복용하였다.

과거력 및 개인력 : 대학생으로 당뇨, 고혈압, 간염, 결핵의 과거력은 없음

가족력 : 특이 사항 없음

흡연력 : 없음

진찰 소견 : 입원 당시 급성 병색이었으며, 활력징후는 혈압 126/84 mmHg, 맥박 121회/분, 체온 38.2℃, 호흡수 28회/분이었다. 안면 및 두경부에 특이 소견은 없었고, 흉부 청진상 양측 기저부에 흡기시의 수포음과 호기시의 천명음이 들렸고 성음진탕이 증가되어 있었다. 타진상 동일한 영역에서 둔탁음이 있었다. 복부 검사에서 간 및 비장은 촉진되지 않았고, 사지 말단에 청색증이나 곤봉지도 없었다.

검사실 소견 : 말초 혈액 검사상 혈색소 14.6 g/dL, 헤마토크릿 41.6%, 혈소판 432,000/mm³, 백혈구는 14,510/mm³(호산구 38.5%)였으며, 대기 중에서 실시한 동맥혈 가스 분석에서 pH 7.462, PaCO₂ 29.5 mmHg, PaO₂ 59.6 mmHg, HCO₃⁻ 21.6 mEq/L, SaO₂ 93.1%였다. 적혈구 침강속도는 16mm/h였다.

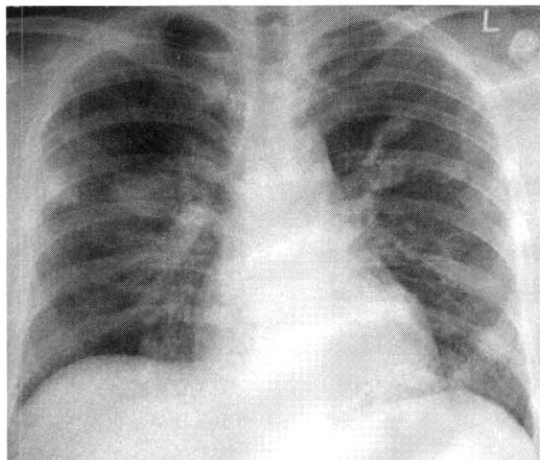


Fig. 1. Chest radiograph shows multiple nodular opacities on both lungs.

3회 시행한 아침객담 도말 검사는 항산성균에 음성이었고 호산구의 증가도 보이지 않았다. 객담, 소변, 혈액 배양상 특이소견은 없었다. 입원 제 7일째, 우하엽의 상분절에서 시행한 기관지폐포세척액에서 32%의 호산구, 56%의 폐포 대식세포, 8%의 림프구, 4%의 호중구가 보였다. Angiotensin-converting enzyme, *Legionella* 항체, mycoplasma IgM, antinuclear 항체, rheumatoid factor 등의 혈중 농도는 모두 정상이었다. 기관지폐포세척액배양은 음성이었다.

흉부 방사선학적 소견 : 입원 당시 단순 흉부 방사선 사진에서 양쪽 폐에 다발성의 결절성 폐경화가 관찰되었고(Fig. 1), 흉부 전산화 단층 촬영 상에서는 양측 하엽에서 결절성 폐경화를 보였다(Fig. 2). 기관지 내시경 소견 : 기관지내 특이한 병변은 관찰되지 않았으나 양측 하엽 기관지 점막은 발적되어 있었다.

치료 및 경과 : 환자의 의무기록을 철저히 재검토한 결과 2년 전, 폐렴으로 입원한 적이 있었으며 그 당시에도 입원전 두통과 근육통으로 5일간 ibuprofen을 복용하였으며 마른 기침과 호흡곤란으로 입원해 세균성 폐렴으로 진단받고 항생제와 수

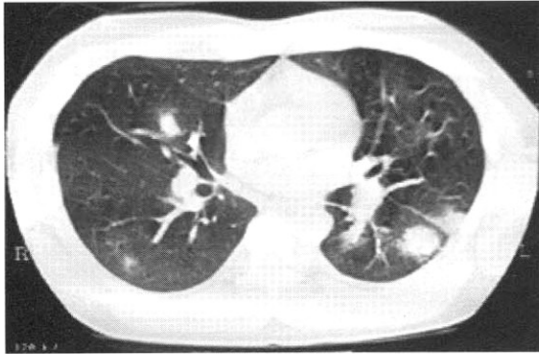


Fig. 2. Chest CT shows multiple nodular opacities with ground glass halo.

액요법을 시행하였다. 당시의 말초 혈액 검사상에서 호중구의 증가는 없었으나 원인을 찾지 못한 호산구증가증이 동반되었다. 환자는 개인적인 사정에 의해 더 이상의 검사를 원하지 않아 이전의 의무기록, 약물복용력, 기관지폐포세척액 세포분획검사를 근거로 ibuprofen에 의한 호산구성 폐렴으로 진단하고 입원 8일째 40mg의 prednisone으로 치료를 시작했고 다음날 마른 기침과 열감 등의 증상이 호전되어 퇴원하였다. 퇴원 7일후에는 모든 증상이 없어져 prednisone을 중단하였다. 1개월후에 외래에서 시행한 추적 검사상 말초 혈액 검사상 호산구증가증은 없었고 단순 흉부 방사선 사진에서도 결절성 폐경화 소견은 보이지 않았다(Fig. 3).

고 찰

호산구성 폐질환은 폐 간질내에 호산구의 침윤을 보이는 질환으로 상당수에서 말초 혈액 내에서도 호산구증가증을 보이기도 한다. 이러한 질환들은 조기에 발견하여 치료를 하면 비가역적 변화를 남기지 않고 좋아질 수 있어 조기의 정확한 진단이 중요하다. 호산구성 폐렴과 연관된 약물은 ampicillin, capreomycin, isoniazid, nitrofurantoin, paraaminosalicylic acid, rifampicin, sulfonamides

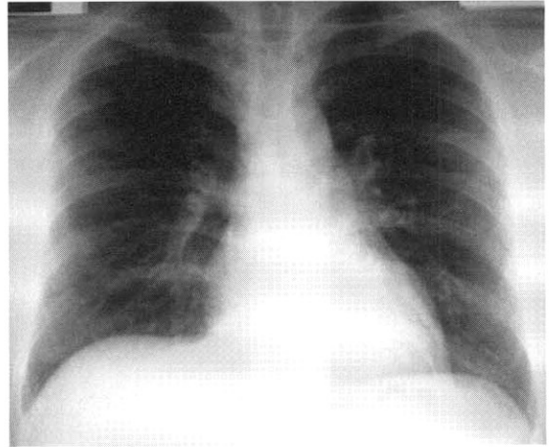


Fig. 3. Chest radiograph after 1 month shows large improvement of the prior infiltrations compared with a previous film.

tetracycline, pyrimethamine, aspirin, naproxen, chlorpropamide, thiazides, acetaminophen, aerosolized pentamidine, tricyclic antidepressants, hydralazine, mephensin, mecamlamine, acetaminophen, gold salts 등이 있다^{5,6}. 하지만 비스테로이드성 소염제에 의한 호산구성 폐렴은 드물고 naproxen⁷, fenoprofen⁸, sulindac⁹만이 유발약물로 보고 되었다. Ibuprofen은 P-Isobutylhydratropic acid로 무균성 뇌막염, 다형홍반, Stevens-Johnson 증후군, 알레르기 비염 등과 같은 과민성 반응을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있지만 ibuprofen 복용으로 인한 호산구성 폐렴은 그 예가 드물다¹⁰. 이 환자에서 호산구성 폐렴에 대해 다른 원인은 없었으며 ibuprofen 복용과의 시간적 연관성 및 의무기록의 재검토로 볼 때 유발인자로 추정할 수 있었다.

약물에 의한 호산구성 폐렴과 연관된 임상적 증상은 다양하고 비특이적이다. 유발약물에 노출 후 증상의 시작은 급성일 수 있으나 일반적으로 만성이며 서서히 일어난다. 흔한 증상은 발열, 양측성 수포음, 광범위한 발진, 백혈구증가증, 말초 호산구

증, 상승된 적혈구 침강속도(때때로 100mm/h 이상), 객담호산구증가 등이다¹¹⁻¹⁴. 비스테로이드성 소염제를 포함한 약물은 광범위한 폐침윤이 있을 때 원인으로 고려될 필요가 있으며, 특히 호산구 증가와 연관된 경우에, 또는 항생제 같은 보편적인 치료에 대한 반응이 실패했을 경우에는 반드시 감별진단을 요한다. 비전문의약품으로 분류되는 비스테로이드성 소염제가 증가하고 있는 의료실정에서, 의료진은 약물 복용력을 문진할 때 처방된 약물뿐만 아니라 환자가 임의로 복용할 수 있는 약물을 반드시 포함해야 한다. 호산구성 폐렴의 조기진단은 유발약물의 제거만으로도 빠른 임상적 호전을 보일 수 있기 때문에 중요하다. 약물에 의한 호산구성 폐렴의 치료는 유발약제의 중단과 필요시 스테로이드를 사용할 수 있다. 하지만, 약물에 의한 호산구성 폐질환의 임상적 증상은 비특이적이고 서서히 발현하기 때문에 정확한 진단은 약물 유발검사를 필요로 할 때가 많다. 비스테로이드성 소염제에 의한 호산구성 폐렴의 기전은 아직까지 불확실하나 호산구성 폐렴의 발병과 유발약물의 축적된 양이나 치료의 기간과는 관련이 없으며 유발약물로 생각되는 약을 다시 쓰는 것은 위험할 수 있다⁶. 또한 함께 복용하는 다른 약이나 기저질환은 진단을 더욱 어렵게 만든다. 따라서, 임상에서 약물 유발검사를 하기에는 너무나 많은 장애가 있다. 이 환자는 ibuprofen에 의한 유발시험을 시행하지 않았지만, 의무기록의 재검토를 통해 과거에도 ibuprofen 복용과 연관되어 비슷한 양상의 증상을 경험했었다.

비전문의약품으로 분류되어 처방없이 복용할 수 있는 비스테로이드성 소염제의 수가 많아짐에 따라 비스테로이드성 소염제에 의한 호산구성 폐렴의 유병률도 증가했으리라 사료되지만 비교적 임상적 경과가 양호하기 때문에 정확한 진단이 내려지지 않고 있는 환자가 많으리라 사료된다. 따라서 많은 의료진들이 약물에 의한 호산구성 폐렴에 좀

더 관심을 갖고 의무기록 재검토와 자세한 약물 복용력을 문진함으로써 조기 진단을 가능하게 할 수 있으리라 사료된다.

요 약

호산구성 폐렴은 폐 간질내에 호산구의 침윤을 보이는 질환으로 말초 혈액에서의 호산구증을 동반하기도 한다. 많은 약제가 호산구성 폐렴을 유발할 수 있지만 비스테로이드성 소염제에 의한 증례는 드물다. 하지만, 비전문의약품으로 분류되는 비스테로이드성 소염제의 종류가 많아지고 이의 오용과 남용이 증가하여 이에 의한 호산구성 폐렴의 발생도 증가하리라 사료된다. 저자들은 기침을 주소로 내원한 남자 환자에서 ibuprofen이 원인으로 추정되는 호산구성 폐렴 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Bain GA, Flower CD. Pulmonary eosinophilia. *Eur J Radiol.* 1996;23:3-8.
2. Romagnani S. Cytokines and chemoattractants in allergic inflammation. *Mol Immunol.* 2002;38:881-5.
3. Parry SD, Barbatzas C, Peel ET, Barton JR. Sulphasalazine and lung toxicity. *Eur Respir J.* 2002;19:756-64.
4. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE. Drug-induced lung injury. *Semin Roentgenol.* 2002;37:72-81.
5. Cooper JA Jr, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease. Part 1: Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133:321-40.
6. Cooper JA Jr, White DA, Matthay RA. Drug-

- induced pulmonary disease. Part 2: Noncytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 133:488-505.
7. Sheehan NJ. Pulmonary infiltrates and eosinophilia associated with naproxen. *Br J Rheumatol.* 1985;24:302-3.
 8. Barbandi F, Quenzer F, Rapp K. Pulmonary hypersensitivity to nalfon. *Ann Allergy.* 1986; 57:205-7.
 9. Fein M. Sulindac and pneumonitis. *Ann Intern Med.* 1981;95:245.
 10. Quinn JP, Weinstein RA, Caplan LR. Eosinophilic meningitis and ibuprofen therapy. *Neurology.* 1984;34:108-9.
 11. Rich MW, Thomas RA. A case of eosinophilic pneumonia and vasculitis induced by diflunisal. *Chest.* 1997;111:1767-9.
 12. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics.* 2000;20:1245-59.
 13. Tanigawa K, Sugiyama K, Matsuyama H, Nakao H, Kohno K, Komuro Y, Iwanaga Y, Eguchi K, Kitaichi M, Takagi H. Mesalazine-induced eosinophilic pneumonia. *Respiration.* 1999;66:69-72.
 14. Sharma OP, Bethlem EP. The pulmonary infiltration with eosinophilia syndrome. *Curr Opin Pulm Med.* 1996;2:380-9.
-