

Gemcitabine에 의한 약물 유발성 간질성 폐렴 1예

인제대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²방사선과학교실

이성순¹, 함초롬¹, 진재용¹, 이혜란¹, 김수영²
김미영², 이현경¹, 이혁표¹, 염호기¹, 최수전¹

=Abstract=

A Case of Drug Induced Interstitial Pneumonitis by Gemcitabine

Sung Soon Lee, M.D.¹, Cho Rom Ham, M.D.¹, Jae-Yong Chin, M.D.¹,
Hye Ran Lee, M.D.¹, Su Young Kim, M.D.², Mi-young Kim, M.D.²,
Hyun-Kyung Lee, M.D.¹, Hyuk Pyo Lee, M.D.¹, Ho-Kee Yum, M.D.¹,
Soo Jeon Choi, M.D.¹

Department of ¹Internal Medicine, ²Radiology, Inje University, Medical School, Korea

Gemcitabine is an effective newly developed chemotherapeutic agent, which is increasingly being used to treat non-small cell lung, ovarian and breast cancers. Pulmonary toxicity is usually self-limiting mild dyspnea, bronchospasm, but severe pulmonary toxicity is rarely reported. Herein, we report drug induced interstitial lung disease associated with gemcitabine treatment. High resolution computerized tomogram (HRCT) showed an increased ground glass opacity and thickened septal lines. The patient showed a rapid good response with prednisolone treatment. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2004, 56:315-320)

Key words : Gemcitabine, Pulmonary infiltrates, Corticosteroid therapy, Capillary leak syndrome.

서 론

Gemcitabine은 최근에 개발된 새로운 nucleoside 유사체로서, 비소세포폐암, 유방암, 췌장암, 난소암 등의 치료에 널리 사용되고 있다¹⁻³. 이 약의 호흡기 부작용으로는 일시적인 호흡곤란, 기관지연축들이

있으며 대부분 자연히 호전된다⁴. 최근 gemcitabine의 사용이 증가함에 따라 심각한 폐 독성이 외국에서 드물게 보고되고 있으며⁵⁻⁸, 국내에서는 아직 보고된 바 없다. 저자들은 스테로이드 치료로 좋은 경과를 보인 gemcitabine에 의해서 유발된 간질성 폐렴 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는

Address for correspondence

Sung Soon Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Inje University, Medical School,
Ilsan-Paik Hospital, 411-706, Korea

Phone : 82-31-910-7203 Fax : 82-31-910-7216 E-mail : Leess @Chest.pe.kr

바이다.

증 례

환 자 : 김○룡, 남자, 53세

주 소 : 호흡곤란

기왕력, 사회력 및 가족력 : 특이 사항은 없었음

현병력 : 2002년 기침 및 사성으로 내원하여 기관지내시경 조직 검사에서 선암(병기 IIIb)으로 진단되었다. Paclitaxel과 cisplatin 의 병합 항암 치료 2주기 시행 후 추적 관찰한 컴퓨터단층 촬영상 새로운 오른쪽 이하(submental)림프절의 크기 증가 소견보여 gemcitabine(1,000 mg/m²)과 vinorelbine (30 mg/m²)으로 항암 치료법을 변경하여 6주기 시행하였다. 마지막 항암제 투여 일주일 후부터 마른기침과 평지 보행시 호흡곤란이 발생하였으며, 흉부 컴퓨터단층 촬영상 우측 폐야에 간유리 음영 및 망상형 음영 증가, 폐용적의 감소 소견이 관찰되었다.

신체 검사 : 혈압 150/90 mmHg, 맥박수 96 회/분,

호흡수 24 회/분, 체온 36.8℃ 이었다. 청색증은 없었고 흉부 청진에서 우측 폐야에서 흡기 시 수포음이 들렸다. 심잡음은 들리지 않았으며 간비대, 비장비대, 경정맥 확장의 소견도 없었다.

검사실 소견 : 말초혈액 검사상 혈색소 14.3 g/dL, 적혈구 용적을 41.9 %, 백혈구 7,650/mm³ (호중구 67.6%, 림프구 24.7%, 단핵구 6.3%), 혈소판 193,000/mm³ 이었다. 혈액화학 검사상 혈청 요소 질소 21.0 mg/dL, 크레아티닌 1.1 mg/dL, 혈청 AST 24 IU/L, ALT 27 IU/L 이었고, 동맥혈 가스 검사상 pH 7.42, PaCO₂ 37 mmHg, PaO₂ 57 mmHg, HCO₃⁻ 23 mEq/L, 산소포화도 90% 이었다. 폐기능검사상 FVC 1.59 L(정상 예측치의 38%), FEV₁ 1.18 L (정상 예측치의 38%), FEV₁/FVC 74%, TLC 2.99 L (정상 예측치의 51%), RV 1.32 L (정상 예측치의 67%), DLco/VA 3.14 L (정상 예측치의 75%) 이었다. 기관지폐포세척술 림프구아형검사 결과는 CD 3: 54 %, CD 4: 18 %, CD 8: 34 %, CD 16 + CD56 : 2 % 이었다.

방사선 소견 : 항암 치료 전 단순 흉부방사선 사진

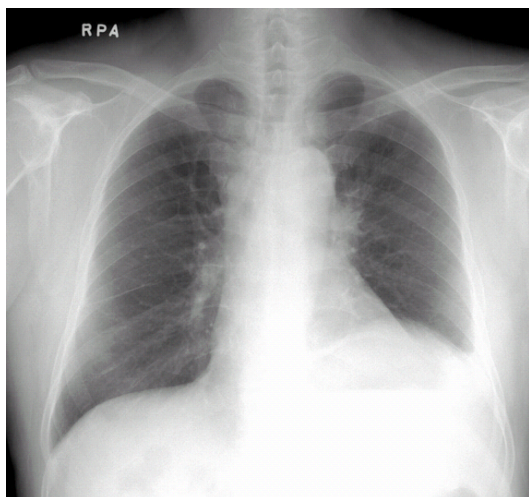


Fig. 1. Chest PA before gemcitabine chemotherapy. The right lung shows normal radio-lucency.



Fig. 2. HR CT before gemcitabine chemotherapy. The CT shows normal lung attenuation. There was no evidence of lymphangitic carcinomatosis.

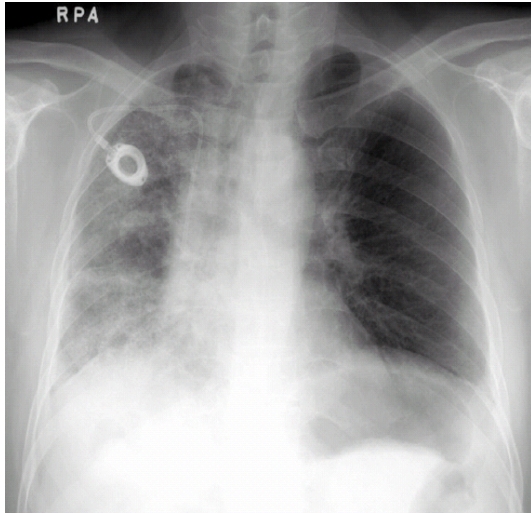


Fig. 3. Chest PA 1 week after 6 cycles of gemcitabine treatment. The chest X-ray shows diffuse increased air space opacity and linear density. The right lung shows a marked volume reduction.

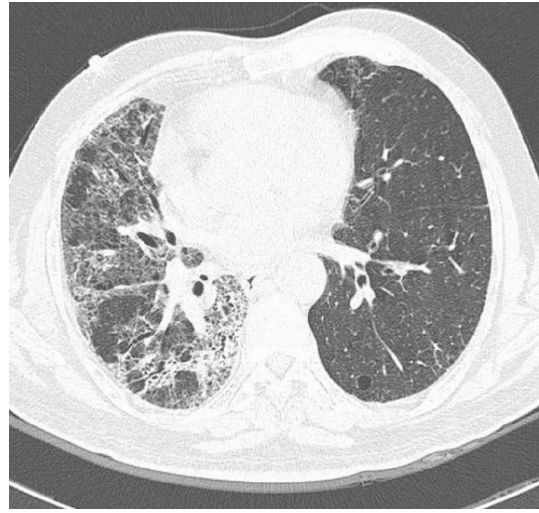


Fig. 4. HR CT 1 week after 6 cycles of gemcitabine treatment. CT reveals extensive ground glass opacification and thickened septal lines.

(Fig. 1) 및 흉부 고해상 전산화단층촬영(Fig 2)에서 폐실질내에 이상 소견은 관찰되지 않았다. 호흡곤란으로 내원 시 시행한 단순 흉부방사선 사진에서 우측 폐야의 용적 감소 소견과 간질성 음영 증가 소견이 관찰되었다(Fig 3). 흉부 고해상 전산화단층촬영에서 간유리 음영 증가, 소엽 간 비후 소견이 관찰되었다(Fig. 4). 스테로이드 치료 후 단순 흉부방사선 사진에서 간질성 음영이 감소되었다(Fig 5). 흉부 고해상 전산화단층촬영에서 간유리 음영의 현저한 감소와 소엽 간 비후 소견이 감소되었다(Fig. 6).

치료 및 경과 : 혈액 배양 검사 결과에서 배양되는 세균은 없었으며, 객담 일반 미생물 및 결핵균 염색, 배양 검사에서 음성이었다. 미코플라스마, 레기오넬라 혈청학적 검사 결과 음성이었다. 입원 후 체온, 백혈구 수, 적혈구침강속도는 정상 범위로 감염성 질환의 증거는 관찰되지 않았다. 경기관지 폐조직검사(transbronchial lung biopsy)에서 미만

성 간질성 염증의 소견이 관찰되었으며, 암 세포의 전이는 없었다. 심초음파에서 판막 및 좌,우심실 기능은 정상 소견이었다. 이상의 소견으로 약제에 의한 간질성 폐렴 의심하에 prednisolone (60 mg/day)을 투여하였다. 스테로이드 투여 1주일 후부터 환자의 기침 및 호흡곤란 증상이 호전되기 시작하였으며 폐기능 검사, 흉부 방사선 촬영 소견도 호전되었다. 이후 prednisolone을 유지(30 mg/day)하며 추가로 2주기의 gemcitabine을 사용하였으며 간질성 폐렴은 악화되지 않았다. 그러나 이후 뇌 및 종격동 림프절 전이 등 폐암이 진행하여 3개월 후 사망하였다.

고 찰

Gemcitabine(2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine)은 뉴클레오타이드 유사체로서 비소세포 폐암, 유방암, 췌장암, 난소암 등 고형암의 치료제로 사용되고 있다¹⁻³. Gemcitabine은 cytosine arabinoside(ara-C)와 구조

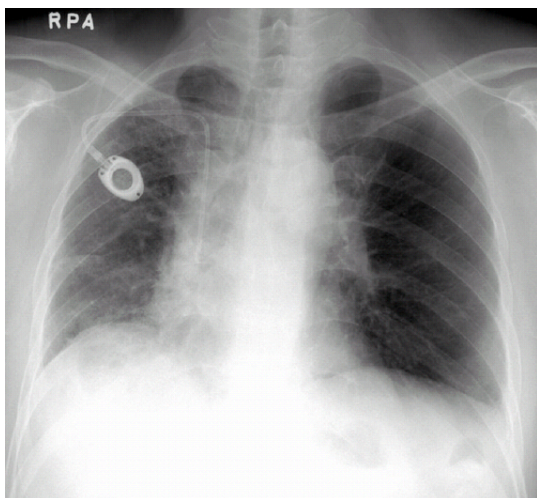


Fig. 5. Chest PA after prednisolone treatment. The Chest X-ray shows decreased air space opacity and linear density.



Fig. 6. HR CT after prednisolone treatment. The ground glass opacification and septal thickening are markedly reduced.

및 대사작용이 유사하지만 비소세포 폐암의 치료에 단독 요법으로 효과가 입증되었다². Gemcitabine의 호흡기 부작용은 일과성의 기관지연축으로부터 호흡부전에 이르기까지 다양한 임상상이 보고되고 있으며, 심한 호흡곤란은 3-5%에서 보고되고 있다^{1,4}. Pavlakis 등이 gemcitabine 투여 후 급성 호흡곤란 증후군이 발생한 3예를 처음으로 보고하였다⁵. 이 중 2예에서는 gemcitabine 항암 치료 중 호흡곤란과 폐부종이 발생하였으나 이노제와 함께 gemcitabine을 계속 투여하였다. 이 후 환자는 호흡곤란과 폐부종이 급격히 진행하여 스테로이드를 투여하였으나 사망하였으며 사후 부검에서 급성 호흡곤란 증후군에 합당한 미만성 폐포 손상 소견이 관찰되었다. 1예에서는 호흡곤란 및 폐부종이 발생한 후 즉시 스테로이드 치료를 시작하였으며 회복되었다. Carmichael, Vander등은 gemcitabine 투여 후 발생한 간질성 폐렴에서 초기에 스테로이드를 단기간 투여 후 호전되는 증례들을 보고하였다^{3,6,7,8}. 본 증례에서도 스테로이드 투여 1주일 후부터 증상, 폐기능 검사 및 방사선 소견상

호전을 관찰할 수 있었다.

Gemcitabine에 의한 폐 손상의 방사선 소견은 단순 흉부방사선 촬영상 미만성 간질성 음영 및 선상 음영 증가가 관찰되며 흉부 컴퓨터 단층촬영에서 미만성 간유리음영 증가, 소엽 간 비후(interlobular septal thickening), 망상형 음영 증가 소견이 관찰된다⁹. 이러한 이상 소견은 스테로이드 치료 후 거의 정상 소견으로 호전될 수 있다. 병변의 분포는 대부분의 경우 폐 상,중,하엽에 걸쳐 미만성으로 양측을 대칭적으로 침범하나 일부 예에서는 주로 한쪽(우측) 폐를 비대칭적으로 침범하기도 한다⁹. 본 증례에서도 주로 우측 폐를 침범하였으며 흉부 컴퓨터 단층촬영에서 미만성 간유리음영 증가, 소엽 간 비후 소견이 관찰되었으며 스테로이드 치료 후 현저한 병변의 감소가 관찰되었다.

Gemcitabine과 구조적으로 유사한 ara-C의 경우 13~28%에서 비심장성 폐부종 또는 급성 호흡곤란증후군의 발생이 보고되고 있다¹⁰⁻¹². Ara-C의 폐 손상 기전은 약제의 직접적인 독성 효과로 모세혈관 내피세포의 손상을 유발하고 이로 인한 혈장 누

출과 폐부종이 발생하는 것으로 알려져있다^{10,11,13}. Gemcitabine은 ara-C 와 화학 구조 및 대사과정이 매우 유사하며, 말초부종이 흔히 관찰된다. 이러한 점을 고려할 때 ara-C에서와 같이 모세혈관 누출 현상(capillary leak phenomenon)이 gemcitabine에 의한 폐 독성 기전으로 추정되고 있다⁵.

Gemcitabine에 의한 폐 독성의 경우 이를 초기에 인지하지 못하고 투약을 계속하는 경우 간질성 폐렴이 진행하여 사망에 이를 수 있다. 하지만 호흡기 증상 발현 즉시 더 이상의 gemcitabine 투여를 중지하고 스테로이드 치료를 한 경우 대부분 호전되므로, 이의 조기 진단 및 치료 가 중요하다. 최근 gemcitabine 이 각종 암의 치료에 널리 이용되고 있는 점을 고려할 때, gemcitabine을 투여받은 암 환자에서 뚜렷한 원인 없이 기침, 호흡곤란 등의 증상과 흉부 방사선 촬영에서 간질성 음영이 증가될 경우 gemcitabine에 의한 약물 유발성 간질성 폐렴을 고려하여야 할 것으로 사료된다.

요 약

Gemcitabine은 최근 사용이 증가되고 있는 항암제로서 호흡기 부작용이 흔히 발생하나 대부분 일시적이고 자연 관해된다. 하지만 드물게 gemcitabine에 의한 심각한 폐 독성이 발생할 수 있으며, 이는 조기 진단 및 치료가 중요하다. 저자들은 gemcitabine 치료 후 발생한 중증 약물 유발성 간질성 폐렴 환자에서 스테로이드 치료 후 호전된 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Kaye SB. Gemcitabine: current status of phase I and II trials. J Clin Oncol 1994;12:1527-31.
2. Anderson H, Lund B, Bach F, Thatcher N,

- Walling J, Hansen HH. Single agent activity of weekly gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. J Clin Oncol 1994;12:1821-6.
3. Carmichael J, Possinger K, Phillip P, Beykirch M, Kerr H, Walling J, et al. Advanced breast cancer: a phase II trial with gemcitabine. J Clin Oncol 1995;13:2731-6.
4. Nelson R, Tarassoff P. Dyspnoea with gemcitabine is commonly seen, often disease related, transient and rarely severe. Eur J Cancer 1995;31(A) (Suppl 5):S197-8.
5. Pavlakis N, Bell DR, Millward MJ, Levi JA. Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. Cancer 1997;80:286-91.
6. Vander Els NJ, Miller V. Successful treatment of gemcitabine toxicity with a brief course of oral corticosteroid therapy. Chest 1998;114:1779-81.
7. Marruchella A, Fiorenzano G, Merizzi A, Rossi S, Chiodera PL. Diffuse alveolar damage in a patient treated with gemcitabine. Eur Respir J 1998;11:504-6.
8. Rosado MF, Kett DH, Schein RMH, Baraona FJ, Sridhar KS. Severe pulmonary toxicity in a patient treated with gemcitabine. Am J Clin Oncol 2002;25:31-3.
9. Boicelle PM, Morrin MM, Huberman MS. Gemcitabine pulmonary toxicity : CT features. J Comput Assit Tomogr 2000;24:977-80.
10. Anderson BS, Luna MA, Mario A, Yee C, Hui KH, Keating MJ, et al. Fatal pulmonary failure complicating high-dose cytosine arabinoside therapy in acute leukemia. Cancer 1990;65:1079-84.

11. Anderson BS, Cogan BM, Keating MJ, Estey EH, McCreadie KB, Freireich EJ. Subacute pulmonary failure complicating therapy with high dose ara-C in acute leukemia. *Cancer* 1985;56:2181-4.
 12. Foucher P, Biour M, Blayac JP, Godard P, Sgro C, Kuhn M, et al. Drugs that may injure the respiratory system. *Eur Respir J* 1997;10: 265-279.
 13. Haupt HM, Hutchins GM, Moore GW. Ara-C Lung: noncardiogenic pulmonary edema complicating cytosine arabinoside therapy of leukemia. *Am J Med* 1981;70:256-61.
-