

□ 증 례 □

Bleomycin에 의해 유발된 Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia 1예

경희대학교 의과대학 내과학교실

오혜림, 강홍모, 최천웅, 이호종, 조용선, 유지홍

= Abstract =

A Case of Bleomycin Induced Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia

Hye Lim Oh, M.D., Hong Mo Kang, M.D., Cheon Woong Choi, M.D.,

Ho Jong Lee, M.D., Yongseun Cho, M.D., Jee Hong Yoo, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

There are numerous agents with potential toxic effects on the lung. In particular, cytotoxic drugs constitute the largest and most important group of agents associated with lung toxicity. Bleomycin is commonly used, either alone or in combination with other chemotherapeutic agents, in the treatment of squamous cell carcinoma(head and neck, esophagus, and genitourinary tract), lymphoma, and germ cell tumor. One of the therapeutic advantages of bleomycin is its minimal bone marrow toxicity. However, pulmonary toxicity is one of the most serious adverse side effects. Classically, pulmonary toxicity manifests as a diffuse interstitial process or less commonly as a hypersensitivity reaction. This pulmonary toxicity is generally considered to be dose related and can progress to a fatal fibrosis. It is also possible that bronchiolitis obliterans organizing pneumonia(BOOP) is another manifestation of bleomycin induced toxicity. Bleomycin induced BOOP is less common and has a favorable response to steroid therapy. Here we present a case that demonstrates a BOOP, secondary to a relatively small cumulative dose of bleomycin(225mg/m²), may be reversible. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2001, 50 : 504-509)

Key words : Bleomycin, Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia.

Address for correspondence :

Hong Mo Kang, M.D.

Department of internal medicine, School of Medicine Kyung Hee university

1 Hoeki-Dong Dongdaemun-ku, Seoul, 130-702, Korea

Phone : 02-958-8196 Fax : 02-968-1848 E-mail : KMCIM@chollian.net

서 론

현재 사용되고 있는 항암제중 40가지 이상의 약물이 폐독성을 나타내는 것으로 알려져 있고, 이들중 bleomycin, cyclophosphamide, busulfan, chlorambucil, mephalan, BCNU(Carmustine), methotrexate 등이 비교적 흔히 폐독성을 일으키는 약제로 알려져 있다^{1,2}. Bleomycin은 Umezawa 등에 의해 *Streptomyces verticillus*로부터 추출된 glycopeptides로써 DNA 합성을 억제함으로써 항암효과를 나타내며³, 현재 두경부, 식도, 비노생식기 등에서 발생하는 편평상피암 및 악성 임파종, 배아세포종등에 사용되고 있고 골수억제 및 다른 약제와의 상호작용이 적기 때문에 복합 항암요법의 형태로 많이 사용되고 있다. 부작용으로는 두통, 발열, 구역, 구토 및 점막염, 탈모증, 피부색소 침착 등이 있고 가장 중요한 합병증인 폐독성은 2-46%에서 보고되고 있으며, 용량의 증가에 따라 독성발현의 빈도도 증가한다^{3,4}. 이러한 bleomycin에 의한 폐독성은 간질성 폐염과 급성 과민성 폐질환의 형태로 나타날 수 있으며, 조직학적 소견으로는 미만성 폐포손상이 가장 흔하게 나타나고 비특이성 간질성 폐렴이나 bronchiolitis obliterans organizing pneumonia(BOOP)발생은 빈도가 적은 것으로 보고되고 있다².

국내에서도 bleomycin이 포함된 항암요법으로 치료한 자궁경부암 환자들에게서 치명적인 폐독성이 발생하여 사망한 보고가 있으나⁵, bleomycin에 의해 BOOP가 발생한 보고는 드물어 현재까지 난소 기형종 환자와 악성 임파종 환자에게 bleomycin이 포함된 복합 항암요법을 시행 후 발생한 폐독성이 BOOP의 조직학적 소견에 해당하였다는 2예의 증례만 보고되어 있다⁶. Bleomycin에 의한 폐독성은 투여 중단 후에도 폐섬유화가 진행될 수 있으며 폐독성이 미만성 폐포손상으로 나타나는 경우에는 증상 발현후 3개월 내에 호흡부전으로 사망하는 경우가 많아 예후가 불량하나, 이러한 폐손상이 BOOP의 소견을 보이는 경우 조기에 발견하여 원인 약제를 끊고 스테로이드 치료를

하면 완치가 가능하다. 이에 저자들은 자궁경부암 환자에서 bleomycin이 포함된 복합 항암요법을 시행한 후 발생한 폐손상이 조직검사상 BOOP로 진단받은 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 정○정, 50세 여자

주 소 : 호흡곤란

현병력 : 약 6주전부터 발생한 마른기침, 발열감, 전신쇠약감 및 노작성 호흡곤란을 주소로 내원 하였다. 환자는 내원 4개월 전에 자궁경부의 편평 상피암으로 진단받고 약 1개월에 걸쳐 vincristine, bleomycin, cisplatin(VBP)의 복합항암요법을 3회 시행 받았으며 그중 Bleomycin은 총 225mg(체표면적당 139mg)을 투여 받았다. 선행 항암요법후 광범위 자궁 적출술 및 양측 부속기 절제술을 시행 받았고, 조직검사결과 침윤성 편평 상피암으로 진단되어 다음날부터 방사선 치료(5400 cGy)를 약 6주간 시행 받고 지내던 중 약 6주전부터 마른기침, 발열감, 근육통 및 경증의 호흡곤란이 발생하였으며 내원 10일 전부터는 호흡곤란이 더욱 악화되어 응급실을 방문하였다.

과거력 및 가족력 : 특이사항 없음

흡연력 : 없음

진찰 소견 : 내원당시 혈압은 130/70 mmHg, 맥박 95회/분, 호흡수 20회/분, 체온 37.2℃이었다. 환자는 급만성 병색을 보였고 의식은 명료하였으며 경부나 사지에서 림프절은 만져지지 않았다. 흉부 청진에서 양측 폐하부에 흡기시 미세한 악설음이 들렸으며 심음은 규칙적이고 심잡음은 들리지 않았다. 그외 복부, 사지 및 배부, 신경학적 검사상 특이 소견은 없었다.

검사 소견 : 말초혈액검사에서 백혈구수 5800/mm³(중성구 65%, 임파구 19%, 호산구 4%), 혈색소 10.0g/dL, 혈소판 354,000/mm³, 혈침속도는 43mm/hr이었다. 간기능검사상 total bilirubin 0.5mg/dL, total protein 6.6gm/dL, albumin 3.5mg/dL,

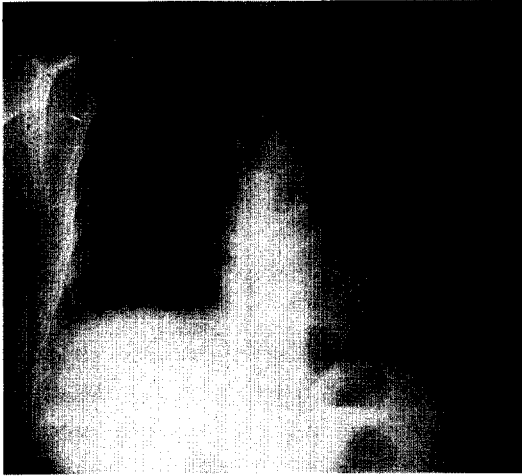


Fig. 1. Chest PA on admission shows ill-defined and patchy opacities in the entire both lung field.

AST 25IU/L, ALT 21IU/L이었고 혈당은 85mg/dL, BUN 18mg/dL, Cr 1.2mg/dL, 그의 혈청 전해질검사는 정상이었다. 산소투여 없이 시행한 동맥혈 가스분석은 pH 7.42, PaCO₂ 42.0mmHg, PaO₂ 62.9mmHg, HCO₃⁻ 26.8 mmol/L로 저산소혈증을 보였다. ANA, rheumatoid factor, ANCA, anti-mycoplasma antibody등은 음성이었으며 혈액 및 소변에 대한 균배양검사 결과와 객담에 대한 일반세균, 진균 및 항산균에 대한 염색 및 배양결과도 음성이었다. 폐기능 검사상 FVC 0.98L(추정정상치의 36%), FEV₁ 0.90L (43%), FEV₁/FVC ratio 92%, TLC 1.86L (47%), RV 0.88L(65%), DLCO 3.6ml/min/mmHg(20%)로 심한 제한성 환기 장애소견을 보였다.

방사선 소견: 단순 흉부 X-선상 양측 폐야 전반에 걸쳐 미만성으로 증가된 음영과 경계가 불분명한 반상 음영이 보였으며 흉막액의 소견은 없었다(Fig. 1). 흉부 고해상도 전산화 단층 촬영상 간유리양 음영이 양측 폐 전반에 걸쳐, 특히 말초 부위에 증가된 소견을 보였으며 경도의 소엽간 중격의 비후 소견이 관찰되었다(Fig. 2-A, 2-B).

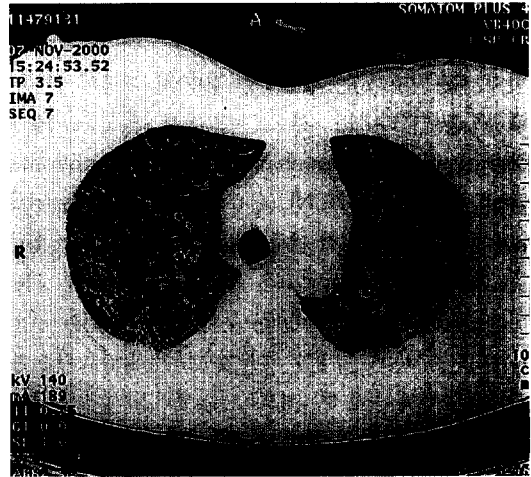


Fig. 2.A. HRCT of upper lung zone shows ground glass opacities, predominantly in the peripheral portion and left lung shows mosaic pattern.

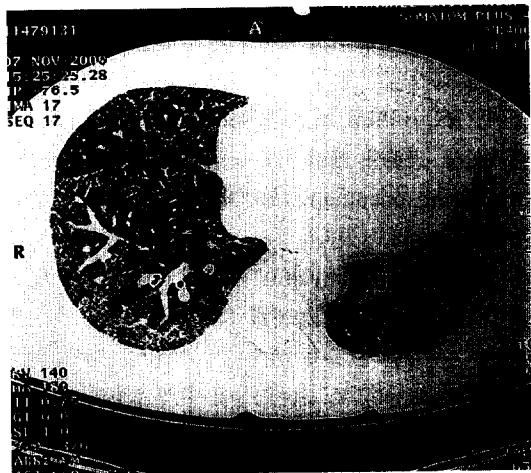


Fig. 2.B. HRCT of lower lung zone shows ground glass opacities and slight thickening of interlobular septa.

병리학적 소견: 폐조직은 좌측 폐하엽의 전내측 분절 부위에서 비디오-흉강경을 이용한 폐생검을 통하여 얻었다. 조직 소견상 폐포내에 육아 조직의 증식 소견을 보였으며 이들은 고배율에서 섬유아세포 및 림프구

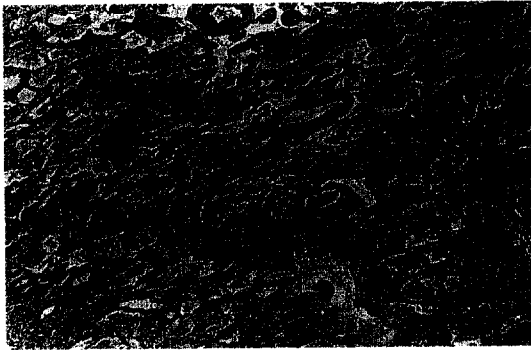


Fig. 3.A. Photomicrograph shows plugs of loose myxoid granulation tissue in the lumen of alveolar space and shows infiltration of chronic inflammatory cell in adjacent interstitium. (H&E $\times 40$)



Fig. 3.B. Higher magnification of granulation tissue plugs composed of fibroblasts, lymphocytes, histiocytes. Alveolar spaces are filled with foamy histiocytes and lined by hyperplastic type II pneumocytes. (H&E $\times 200$)

와 조직구등의 염증세포로 구성되어 있었다. 폐포내에 II형 폐포세포의 과형성과 부분적으로 폐포내에 포말 조직구의 침착소견이 관찰되었고 간질에 만성 염증세포의 침윤이 관찰되었으나 폐의 기본구조는 보존되어 있었고 혈관주위의 염증이나 다량의 섬유화는 보이지 않았다(Fig. 3-A, 3-B).

치료 및 경과 : prednisolone 40mg을 1회 경구로 투

여하였으며 3일 후부터 호흡곤란 및 저산소혈증이 현저히 개선되어 입원 15일째에 퇴원하였다. 1개월 후부터는 흉부청진상의 악설음도 소실되어 prednisolone 30mg으로 감량하였고 현재 외래에서 치료중이다.

고 찰

BOOP는 미만성 침윤성 폐질환의 한 아형으로 원발성 또는 여러 가지 원인에 의하여 손상을 받은 세기관지가 회복되어가는 과정에서 육아조직이 과도하게 증식하여 세기관지를 폐쇄하고 일부는 폐포내로 자라들어가며 동시에 간질내 염증세포의 침윤을 보이는 기질화 폐렴을 동반하는 질환으로 특별한 임상병리학적인 증후군이다^{7,8}. 과거에는 특발성 폐섬유증의 일부로서 기술되기도 하였으나, 조직소견 및 임상상에서의 차이와 스테로이드 치료에 의해 완치될 수 있다는 점에서 양자의 구분이 중요하다.

임상증상은 마른기침, 발열, 무력감 등의 감기몸살 증세로 시작하여 비교적 단기간에 악화되는 호흡곤란을 보이며 증상의 지속기간은 대부분 2개월 이내이다. 이학적 소견으로는 대부분에서 흡기말 악설음이 청진되고 천명음이 들리는 경우는 드물며 폐기능 검사상 제한성 환기장애 소견을 보인다. 흉부 방사선 소견은 양측성, 미만성 반상의 폐포 음영이 특징적이나 일부에서는 결절성 음영, 망상음영을 보일 수도 있다. 발생 원인으로는 원인을 알 수 없는 특발성인 경우가 가장 많고, 여러 가지 폐요인, 즉 감염, 약물, 급성호흡부전증, 골수이식, 결체조직질환, 과민성 폐장염, 유독가스 흡인, 흡인성 폐렴, 면역억제 질환 등과 연관되어 발생할 수 있다^{9,10}. BOOP와 관련이 있는 것으로 보고된 약제로는 bleomycin, gold salts, cyclophosphamide, methotrexate, amiodarone, nitrofurantoin, penicillamine, sulfasalazine, carbamazepine 등이 알려져 있다^{6,8,10-12}.

Bleomycin은 피부, 두경부, 폐의 편평상피세포암, 악성 림프종과 고환의 악성종양 환자에게 사용하는 항

종양성 항생제로 투여시 산소와 철 또는 구리이온이 작용하여 유발된 산소유리기에 의하여 종양세포내 DNA를 분해하여 독성을 나타내는 것으로 알려져 있고 말단의 carboxyamide group을 가수분해시키는 bleomycin hydrolase에 의해 불활성화 된다^{1,3}. 대부분의 조직들은 bleomycin hydrolase의 활성도가 높지만 폐와 피부는 이 효소의 활성도가 낮아서 bleomycin 투여후 독성이 잘나타난다.

Bleomycin에 의한 폐독성의 빈도는 2-46%로 다양하게 보고되고 있고 투여 환자중 2-10%가 사망하는 것으로 알려져 있다. 이렇게 발생빈도가 보고에 따라 차이를 보이는 것은 bleomycin에 의한 폐독성이 투여용량, 연령, 산소투여 여부, 이전의 폐에 대한 방사선 치료 여부 등의 여러 가지 요인에 영향을 받기 때문이다. 또한 다른 종류의 항암제가 동시에 투여되는 경우와 bleomycin이 신장을 통하여 배설되기 때문에 신기능이 감소된 환자에서 투여하는 경우 폐독성이 증가된다는 보고도 있다^{3,4}. 이중 투여 용량이 가장 중요한데 용량의 증가에 따라 독성발현의 빈도도 증가하여 투여 총량이 450mg을 넘으면 폐독성의 발생빈도가 크게 증가한다고 보고되나, 150mg과 같은 저용량에서도 산발적으로 치명적인 폐손상이 발생할 수 있다¹³.

Bleomycin에 의한 폐손상의 기전은 아직 확실하게 알려지지는 않았으나 몇몇 실험을 통해 밝혀진 것으로는 과산화물이온, 과산화수소, 수산화이온등의 산소유리기에 의한 직접독성과 중성구, 림프구, 대식세포등의 염증세포들과 섬유모세포에 의한 간접독성으로 설명된다. 특히 간접독성이 더 중요한데 면역 복합체에 의해 활성화된 대식세포가 중성구에 대한 화학 주성인자를 유리하여 중성구를 증가시키면 대식세포 자체와 증가된 중성구가 산소유리기를 생성하여 조직에 손상을 주고, 대식세포에서 유리된 fibronectin이나 성장인자들이 작용하여 섬유화를 초래한다고 알려져 있다^{1,3}.

폐손상의 주된 조직학적 소견은 간질성 폐렴이며 이것은 폐섬유화로 진행할 수 있다. 동물실험에서

bleomycin의 폐손상에 따른 초기변화는 혈관 내피세포의 손상과 I형 폐포세포의 괴사인데, 혈관내피가 손상됨에 따라 혈관내피세포의 종창과 기저막으로부터의 분리가 생기며 그 결과 혈관의 투과성 증가에 따른 부종이 나타나게 된다. I형 폐포세포의 괴사는 기저막의 노출과 함께 폐포강내로 부종액, 섬유모세포, 염증세포들이 모여드는 결과를 가져오며 II형 폐포세포의 증식을 초래한다. 섬유모세포는 fibrin 침착이 있는 곳에 부착하여 결합조직성분을 분비하고 종국에는 폐포강내 및 간질조직내 섬유화를 초래한다^{1,3}. 그러나, 이러한 조직소견은 bleomycin에 의한 폐손상에 특이한 것은 아니며 다른 화학요법 약제에 의한 폐손상시에도 보이며 특발성 폐섬유증도 같은 경로를 거친다. 또한, Bleomycin에 의한 폐손상은 급성 과민성 폐질환의 형태로도 발생할 수 있고¹⁴, 드물게는 폐정맥 폐쇄 질환(pulmonary veno-occlusive disease)이 발생했다는 보고도 있다¹⁵.

Bleomycin에 의한 폐독성의 주된 임상증상은 약물 투여후 수주에서 수개월에 걸쳐 진행성 호흡곤란, 마른기침이 발생하며 급성 과민성 폐질환의 경우 약물투여후 수시간 또는 수일후에 호흡곤란, 발열, 마른기침 등이 발생하고 말초혈액의 호산구증가를 동반할 수 있다. 폐기능 검사상 확산능의 감소를 동반한 제한성 환기장애를 보이며 흉부 방사선 소견은 양측 폐의 기저부에 망상음영으로 나타나는 것이 가장 흔하며¹⁴, 드물게 결절성 음영으로¹¹ 나타날 수 있다. 폐손상의 치료는 보편적으로 스테로이드가 사용되고 있으나 그 효과는 아직 불분명하다. 다만, 조기에 발견된 급성 염증을 보이거나 과민성 폐질환을 보이는 경우에는 steroid에 반응이 있다^{1,3}. 본 증례의 경우 총 투여 용량이 225mg으로 비교적 적은 용량에서 bleomycin에 의한 폐독성이 발생하였고, 폐독성이 임상병리학적 소견으로 BOOP에 합당한 소견을 보였다. 이렇게 약물에 의한 폐손상시 특이한 임상 증상과 조직소견이 없음으로 진단을 위해서는 다른 원인이 될 수 있는 질환을 모두 배제하고 다른 약물과의 상호작용 및 시간적 연계성을 고려해야 하는데 본 환자의 경우 약물 투여후

1~2개월 이내에 발생하였고 각종 배양검사에서 기회 감염성 폐질환을 배제할 수 있었으며, 복합 항암요법으로 동시에 투여된 항암제인 cisplatin에 의해 알려진 폐독성은 거의 없고 vincristine이 usual interstitial pneumonia를 유발할 수 있다고 알려져 있으나¹⁶ 그 빈도가 극히 드물기 때문에 bleomycin에 의한 폐손상으로 BOOP가 발생한 것으로 생각된다. Bleomycin에 의한 폐손상이 폐섬유화로 진행되는 경우 치료에 반응이 없고 예후가 불량하나, 본 증례와 같이 BOOP가 발생하는 경우 스테로이드에 의해 완치가 가능함으로 bleomycin을 투여받는 환자의 경우 폐독성이 의심되면 조기에 발견하여 조직검사와 적절한 치료를 해야한다고 생각된다.

결 론

지자들은 Bleomycin을 포함한 복합 항암요법후 발생한 폐독성이 비교적 빈도가 적고 치료가 가능한 BOOP로 진단된 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Cooper JAD Jr, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease: part 1. Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:321-40.
- Rossi SE, Erasmus TT, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: Radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000;20:1245-59.
- Hay J, Shahzeidi S, Laurent G. Mechanisms of bleomycin-induced lung damage. *Arch Toxicol* 1991;65:81-94.
- Comis RL. Bleomycin pulmonary toxicity: Current status and future directions. *Semin Oncol* 1992;19:64-70.
- 신진웅, 문봉태, 홍경선, 이경숙, 정난주, 김세일 등. 자궁경부암 항암제 치료 환자에서의

- bleomycin induced pulmonary toxicity 4례. 대한산부인과학회지 1992;35:286-91.
- 이정근, 장원호, 윤대영, 배상훈. Bleomycin과 관계된 폐독성의 고해상 전산화단층촬영 소견: 2예 보고. 대한방사선의학회지 1997;36:83-6.
- Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: Definition and clinical features. *Chest* 1992;102:2S-8S.
- Cordier JF. Organizing pneumonia. *Thorax* 2000;55:318-28.
- 김경호, 이영목, 최영수, 신중호, 한기주, 문승혁 등. 드문 형태의 원발성 Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia 2예. 결핵 및 호흡기질환 1996;43:228-35.
- 옥경선, 박봉건, 김희숙, 이해경, 진성림, 진재용 등. Carbamazepine으로 유발된 Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia 1예. 결핵 및 호흡기질환 2000;48:794-801.
- Santrach PJ, Askin FB, Wells RJ, Azizkhan GR, Merten DF. Nodular form of bleomycin-related pulmonary injury in patients with osteogenic sarcoma. *Cancer* 1989;64:806-11.
- Cameron RJ, Kolbe J, Wilsher ML, Lambie N. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with the use of nitrofurantoin. *Thorax* 2000;55:249-51.
- Iacovino JR, Leitner J, Abbas AK, Lokich JJ, Snider GL. Fatal pulmonary reaction from low doses of bleomycin. *JAMA* 1976;235:1253-5.
- Holoye PY, Luna MA, MacKAY B, Bedrossian CWM. Bleomycin hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 1978;88:47-9.
- Joelson R, Warnock M. Pulmonary veno-occlusive disease after chemotherapy. *Hum Pathol* 1983;13:88-91.
- Pietra GG. Pathologic mechanisms of drug-induced disorders. *J Thorac Imaging* 1991;6:1-7.