

보중익기탕(補中益氣湯) 복용 후 재발생한 미만성 간질성 폐렴 1예

인제대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²병리학교실, ³영상의학교실

김승구¹, 강건희¹, 김준재¹, 박 현¹, 백나나¹, 최상봉¹, 신은아², 김정숙³, 박이내¹, 정 훈¹, 허진원¹, 이성순¹, 이현경¹, 김주인¹, 이영민¹, 이혁표¹, 염호기¹, 최수전¹

A Case of Recurrent Pneumonitis Caused by Bojungikgitang (Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang)

Seung Gu Kim, M.D.¹, Gun Hi Kang, M.D.¹, Jun Jae Kim, M.D.¹, Hyun Park, M.D.¹, Na Na Baek, M.D.¹, Sang Bong Choi, M.D.¹, Eun Ah Shin, M.D.², Joung Sook Kim, M.D.³, I Nae Park, M.D.¹, Hoon Jeung, M.D.¹, Jin Won Hur, M.D.¹, Sung Soon Lee, M.D.¹, Hyun Kyung Lee, M.D.¹, Joo In Kim, M.D.¹, Young Min Lee, M.D.¹, Hyuk Pyo Lee, M.D.¹, Ho Kee Yum, M.D.¹, Soo Jeon Choi, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Pathology, ³Radiology, Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Many classes of drug, such as antineoplastic drugs and antiarrhythmic drugs, have potential to induce interstitial lung disease. Herbal medicines are also believed to have the potential to induce pneumonitis. However, to our knowledge, there are no reports of pneumonitis caused by herbal medications in the Korean medical database. We report a case of recurrent pneumonitis caused by a self rechallenge of the Herbal medicine Bojungikgitang (Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang : Hochu-ekki-to). (*Tuberc Respir Dis* 2008;65:416-420)

Key Words: Pneumonitis, Herbal medicine, Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang (Hochu-ekki-to)

서 론

항암제, 항생제, 항염증제 그리고 심혈관계제 등 약 150 가지 이상의 약물들이 폐 손상 및 간질성 폐렴을 유발한다고 알려져 있으며¹, 한약 역시 간질성 폐렴의 한 유발 원인으로 생각되고 있다. 한약에 의해 발생한 간질성 폐렴은 일본에서 30여 증례들의 보고가 있었으나^{2,9}, 저자들이 국내 문헌에서 검색한 결과에서 한약에 의해 발생된 간질성 폐렴의 예를 찾을 수 없었다. 저자들은 보중익기탕(補中益氣湯, Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang, Hochu-ekki-to) 복용에 의해 발생한 간질성 폐렴으로 의심된 환자가 치료에 의해 호전된 후 같은 한약을 재복용한 후 간질성 폐렴이 재발한 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 50세, 남자

주 소: 호흡곤란, 기침

현병력: 20갑년의 흡연자로 내원 한 달 전부터 보중익기탕을 복용해 오던 중 10일 전부터 기침과 점차 악화되는 운동성 호흡곤란이 발생하였고 3일 전부터 안정 시 호흡곤란이 동반되어 외래 방문하였다.

과거력: 특이 사항 없었다.

개인력: 특이 사항 없었다.

사회력: 사무직

이학적 소견: 내원 당시 혈압 120/80 mmHg, 호흡수 분당 26회, 맥박 분당 80회, 체온 37.5°C였다. 급성 병색을 보였고 의식은 명료하였다. 흉부 청진에서 양 폐 하부에서 수포음이 청진되었고 심음은 규칙적이었으며, 심 잡음은 없었다. 그 외 특이 소견은 없었다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구는 7,800/mm³ (호중구 67%, 림프구 17%, 호산구 3%), 혈색소 13.1 g/dl, 혈소판 수는 172,000/mm³였다. 동맥혈 가스분석 검사에서 pH 7.42, PaCO₂ 38 mmHg, PaO₂ 46 mmHg, HCO₃ 24 mEq/L, SaO₂ 83%였다. 혈청 생화학 검사에서 BUN

Address for correspondence: Soo Jeon Choi, M.D.
Department of Internal Medicine, Inje University Sanggye Paik Hospital, 761-1, Sanggye 7-dong, Nowon-gu, Seoul 139-707, Korea
Phone: 82-2-950-1990, Fax: 82-2-950-1954
E-mail: choisj@paik.ac.kr
Received: Aug. 22, 2008
Accepted: Sep. 24, 2008

12 mg/dl, Creatinine 0.8 mg/dl, Na 137 mEq/L, K 4.9 mEq/L, Cl 104 mEq/L, protein 6.9 g/dl, albumin 4.0 g/dl, AST 40 IU/L, ALT 21 IU/L이었고 Lactate dehydrogenase가 678 IU/L로 증가되어 있었다. ESR 51 mm/hr, CRP 7.2 mg/dl, rheumatoid factor 50 IU/ml로 상승하였고 Anti-nuclear antibody titer는 1 : 40으로 (cytoplasmic type) 양성이었다.

노력성 폐활량(FVC)은 1.55 L (정상 예측치의 39%), 1초시 노력성 강제 호기량(FEV₁)은 1.43 L (정상 예측치의 47%), 노력성 폐활량에 대한 1초시 노력성 강제 호기량의

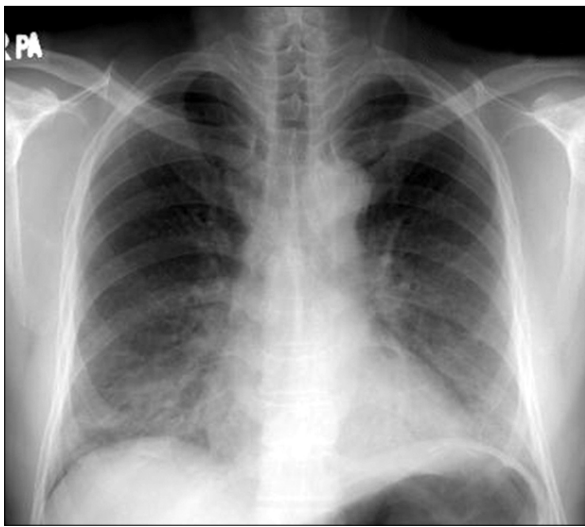


Figure 1. Chest PA shows diffuse bilateral haziness in both lower lobes with decreased lung volume.

비(FEV₁/FVC)는 81%였다. 폐 확산능은 환자 호흡곤란이 심하여 시행하지 못하였다.

방사선 소견: 단순 흉부 촬영에서 양측 하부 폐야에 미만성 망상 및 결절성의 간질성 폐침윤이 관찰되었고 (Figure 1), 흉부 CT 사진에서(Figure 2) 미만성의 젓빛 유리 양 음영의 동반과 경도의 양측성 기관지 확장 소견 관찰되었다.

기관지내시경 검사와 기관지 폐포 세척액 소견: 내원 당일 시행한 기관지 내시경검사 소견에서 기관지 내부의 특이 병변은 없었다. 우하엽에서 경기관지 폐 조직검사를 시행하였고 우측 중엽에서 기관지폐포세척을 시행하였다. 세척액의 세포 분획은 대식세포 16%, 림프구 65%, 호중구 5%, 호산구 13%였다.

병리학적 소견: 경도의 간질성 림프구 침윤(interstitial lymphocytic infiltration)과 국소 폐포 파괴 내의 조직구 응집소견(focal intra-alveolar histiocytic aggregation)이 관찰되었다(Figure 3).

치료 및 경과: 환자의 병력이 임상 소견, 방사선 소견으로 감염성 폐 질환은 배제하였고 보충의기탕으로 유발된 간질성 폐렴과 이에 의한 급성 호흡부전증으로 의심하였다. 초기 치료로 산소 10 L를 저장주머니가 달린 마스크(reservoir mask)로 투여하였으나 호흡부전이 개선되지 않아 methylprednisolone 15 mg/kg/day를 3일간 정맥 주사하였다. 24시간 후부터 환자의 증상이 호전 되어 입원 4일째 prednisolone 30 mg 경구 투여로 교체하였다. 환자는 입원 6일째 대기 호흡 시에도 호흡곤란 없는 상태였으

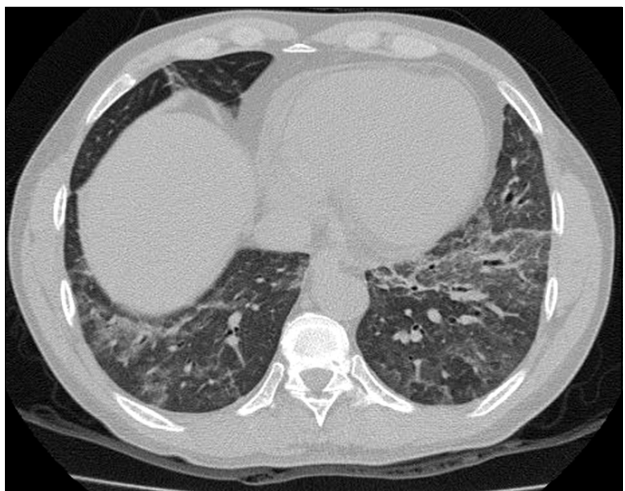
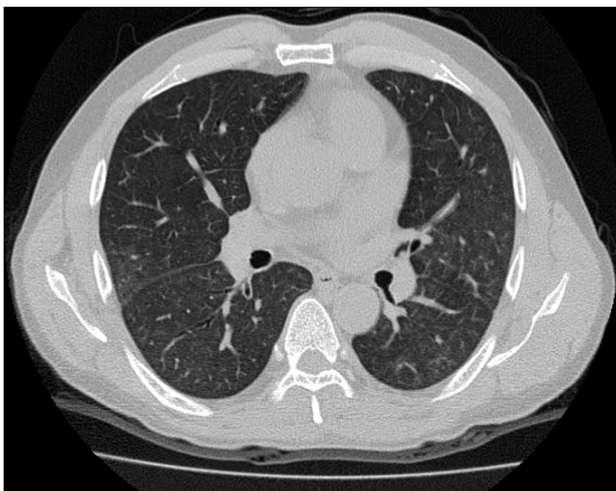


Figure 2. Chest HRCT scan on admission. HRCT shows bilateral peribronchovascular and subpleural ground glass opacities with mild bronchial dilatation in both lungs.

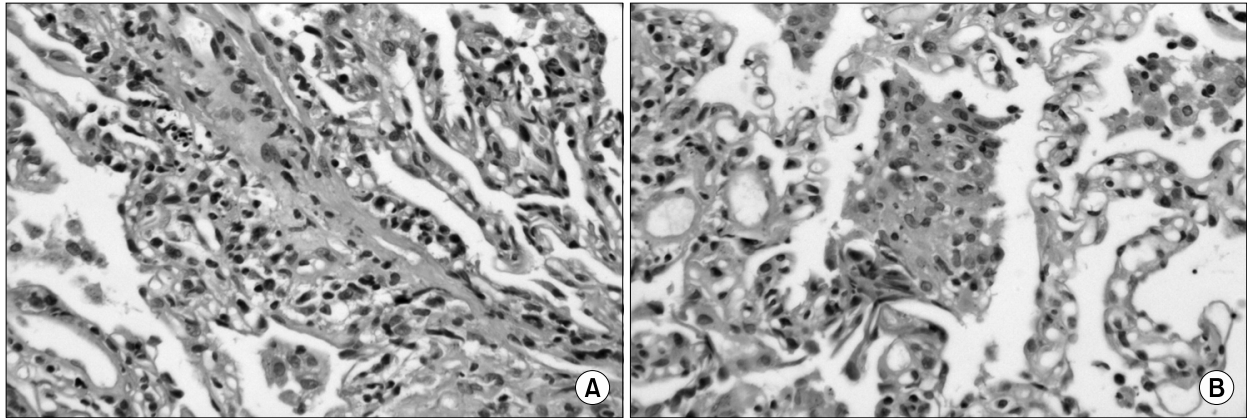


Figure 3. Pathologic findings of transbronchial lung biopsy shows mild interstitial fibrosis with lymphocytic infiltration (H&E stain, $\times 200$) (A) and focal intra-alveolar histiocytic aggregation (H&E stain, $\times 200$) (B).

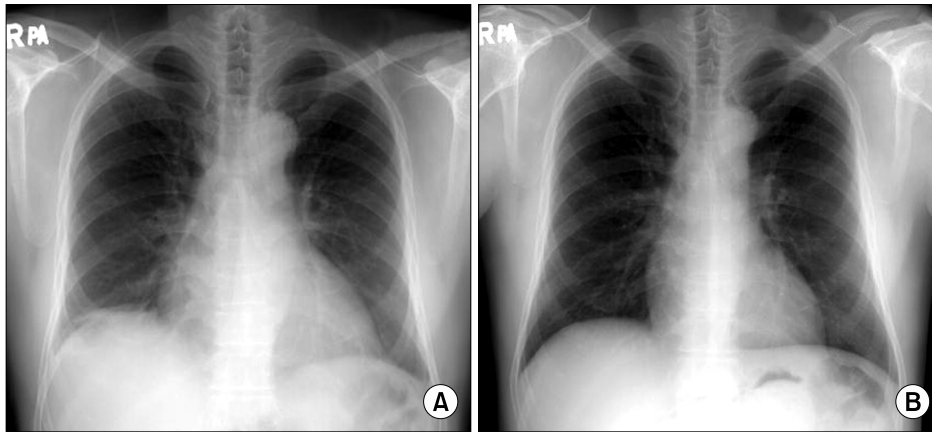


Figure 4. Chest PA findings after methylprednisolone pulse therapy. Findings of previous bilateral haziness, linear atelectasis and cardiomegaly were marked improved compared to admission day, and those findings were went on.

며 단순 흉부 촬영에서 현저한 호전을 보여(Figure 4A) 퇴원하였다.

퇴원 후 경과: 환자는 퇴원 1주 후 외래를 방문하였다. 당시 호흡곤란 없었고 단순 흉부 촬영(Figure 4B)소견도 이전보다 호전되었다. Prednisolone을 20 mg으로 감량하였고 2주 뒤에 외래 추적 관찰 시에는 prednisolone을 15 mg으로 감량하였다. 환자는 보중익기탕을 처방한 한의원에 약제유발폐렴의 가능성에 대해 문의하여 폐렴 유발 가능성이 없을 것이라는 답변을 듣고 난 다음, 남아 있던 보중익기탕을 다시 복용하였고 복용 3일째에 호흡곤란과 기침이 발생하여 보중익기탕 복용 중단 후 외래를 방문하였다. 당시 혈압 120/80 mmHg, 호흡수 분당 30회, 맥박 분당 100회, 체온 37.0°C였고 의식은 명료하였다. 흉부 청진에서 양 폐 하부에서 수포음이 청진되었고 단순 흉부



Figure 5. Chest PA shows relapsed bilateral haziness in both lower lobes, after retreatment of Bojungikgitang.

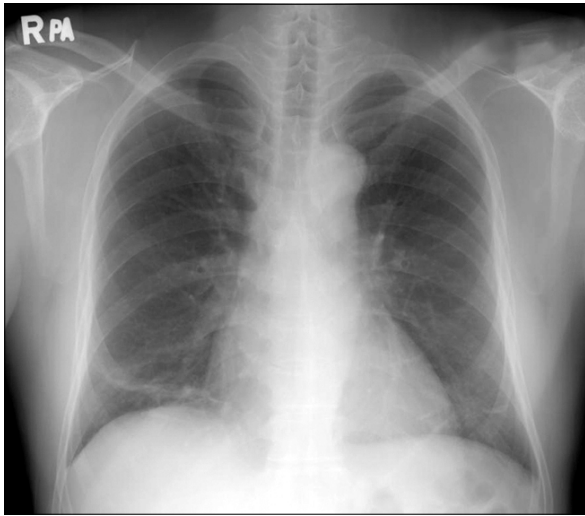


Figure 6. Chest PA findings after methylprednisolone treatment. Bilateral haziness was cleared.

촬영에서 양측 하부 폐야에 미만성 망상 및 결절성의 간질성 폐침윤이 다시 발생하였다(Figure 5). 보충익기탕으로 인한 간질성 폐렴의 재발로 진단하고 바로 methylprednisolone 1 mg/kg/day를 정맥 주사하였고 2일간 입원 치료 후 호전되어(Figure 6) 퇴원하였다.

고 찰

약물에 의한 폐 질환은 계속 증가하여 현재 150가지 이상의 약물이 폐 손상을 유발한다고 보고 되고 있다. 폐 손상은 약물에 대한 과민성 반응, 비심인성 폐 부종, 간질성 폐렴 혹은 폐 섬유화, 흉막과 종격동의 질환, 폐혈관 질환, 약물 유발성 전신 홍반성 루푸스, 약물 유발성 기관지 경련 등의 형태로 나타나게 된다. 그 기전으로 4가지가 알려져 있는데 첫째, 산화성 손상, 둘째, 직접적인 세포 손상, 셋째, 세포 내의 인지질의 축적으로 인한 손상과 넷째로 약물 유발성 전신 홍반성 루푸스와 같은 면역 매개 폐 손상으로 구분할 수 있다¹.

대부분의 경우 확진은 어려우나 진단은 감염성, 악성 폐질환 등을 배제하고 환자의 약물 복용력을 비롯한 현병력과 임상적, 영상의학적, 조직학적 소견 등이 도움이 된다. 환자의 혈청 림프구 혹은 기관지 세척액 검사를 통해 얻은 림프구를 이용한 약물 유발 림프구 자극 시험(drug-induced lymphocyte stimulation test)으로 진단한 증례들이 있었으나^{9,10}, Matsuno 등¹¹의 연구에서 6명의 약물 유발 폐질환 환자에서 3명만이 양성 반응을 보여 약물 유발

림프구 자극 시험은 진단에 유용한 검사라고 할 수 없다는 보고도 있다. 일반적으로 약물 유발검사(provocation test) 또는 약물 재투여(rechallenge)로 확진을 할 수 있으나 비가역적인 변화를 가져올 가능성을 고려하면 윤리적이어서 실제로 시행할 수는 없다. 따라서 대부분의 경우 약물 유발성 폐렴의 진단은 임상 경과와 제외 진단(exclusion diagnosis)을 하여 약물 유발성 폐렴을 의심하고 환자의 림프구를 이용하여 약물 유발 림프구 자극 시험 등을 통해 확인한다.

치료는 유발 약물을 회피하는 것이 가장 중요하며 증상이 심한 경우 스테로이드 치료가 도움이 된다. 본 증례에서 처음 병원에 방문하였을 때 환자의 증상과 징후가 심하여 스테로이드 충격 요법(steroid pulse therapy)을 시행하였고 한약을 재복용하고 증상이 다시 생겼을 때에는 고용량의 스테로이드 치료로 호전을 보였다. 일본에서 보고되었던 한약으로 유발된 간질성 폐렴의 증례들에서는 스테로이드 충격 요법을 시행했던 증례^{4,8}들과 고용량의 스테로이드 치료를 시행하여 효과를 얻은 증례^{2,3,7,9}들이 있었고 스테로이드 치료를 하지 않고 의심되는 유발 약물을 끊고 난 뒤에 호전되는 사례^{5,6}들이 있었다.

약물 유발성 간질성 폐렴의 경과는 대체적으로 가역적인 폐 손상을 보이지만, 장기적으로 원인 약물에 노출되었을 경우 비가역적인 폐 손상을 일으켜 불량한 예후를 보일 수 있다.

한약과 관련된 폐 손상으로는 간질성 폐렴, 폐 부종, 급성 호흡곤란증후군(ARDS)¹² 등이 보고되었다. 한약으로 유발된 간질성 폐렴은 1989년 Tsukiyama 등²에 의해 처음 일본 문헌에 보고되었고, 그 후에 여러 가지 종류의 한약으로 유발된 간질성 폐렴에 대해 약물 유발 림프구 자극 시험, 약물 유발 검사 등을 실시하여 진단한 증례들이 있다.

본 증례에서 간질성 폐렴 유발 약물로 의심되었던 보충익기탕은 황기(*Astragali Radix*), 인삼(*Ginseng Radix*), 백출(*Atractylodis Rhizoma alba*), 자감초(*Glycyrrhizae Radix*), 당귀(*Angelicae Sinensis Radix*), 진피(*Aurantii Nobilis Pericarpium*), 승마(*Cimicifugae Rhizoma*), 그리고 시호(*Bupleuri Radix*) 등의 생약을 추출한 한약제제로 우리나라뿐만 아니라 일본과 중국에서도 많이 처방되는 한약이다. 원래 보충익기탕은 금원사대가(金元四大家) 중 한명인 이동원(李東垣)이 창방하였다고 알려진 오랜 역사를 가진 처방이다. 중국에서는 Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang이라 불리며 일본에서는 Hochu-ekki-to라고 불린다.

보충익기탕은 만성폐쇄성 폐질환¹³, 수면 무호흡증¹³,

노인의 쇠약, 식욕 부진 등에 효과가 있다고 알려져 있다. 특히 여름을 잘 타는 사람이나 허약 체질자들에게 여름철의 보약으로 가장 많이 처방되는 한약이다. 그러나 보중익기탕은 부작용으로 간염, 근육병증(myopathy), 피부발진, 식욕부진, 구토 그리고 설사 등을 유발할 수 있다¹³. 그 외에 Inoue 등¹⁴이 보중익기탕 복용 뒤에 생긴 편측 흉막염의 증례를 보고한 바 있다. Inoue 등의 증례 보고서에서 보중익기탕에 대한 약물 유발 림프구 자극 시험(lymphocyte stimulation test to Hochuekkito)을 시행하여 389%로 양성 반응을 관찰하였고 흉수 소견에서 Lactate dehydrogenase 916 IU/L, adenosine deaminase 25.3 U/L, eosinophil 83% 등의 소견을 관찰하여 보중익기탕으로 인한 흉막염으로 진단하였다. 이 증례에서는 스테로이드 치료를 하지 않고 보중익기탕을 중단한 지 1개월 뒤에 흉부 사진에서 흉수가 소실되었다 한다.

본 증례에서는 유발 약제로 의심되었던 한약의 복용력, 단순 흉부 사진과 흉부 CT에서 미만성 젓빛 유리 양 음영을 보이는 소견¹⁵, 기관지 세척액 검사에서 림프구의 증가와 조직학적으로 림프구 침윤의 소견 등으로 한약으로 유발된 간질성 폐렴으로 의심하였고 확진을 위한 약물 유발 검사를 대신하여 환자가 임의대로 한약을 재복용한 후에 증상이 재발생한 것으로써 확진하였다.

요 약

한약은 폐 질환을 일으키는 드문 원인이나 현재 동, 서양을 막론하고 한약의 사용 증가를 고려하면 향후 더 많은 경우에서 본 사례와 같은 한약 유발성 폐 질환을 경험할 것으로 생각된다. 보중익기탕으로 인한 간질성 폐렴은 국내에서 아직 보고된 바가 없고 이런 경우에서 가능성을 의심하고 초기에 진단하여 더 이상의 복용을 회피하고 적절하게 치료한다면 좋은 예후를 보일 것으로 예상된다. 이에 문헌 고찰과 함께 본 증례를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, Broaddus VC. Textbook of respiratory medicine. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2005.
2. Tsukiyama K, Tasaka Y, Nakajima M, Hino J, Nakahama C, Okimoto N, et al. A case of pneumonitis due to sho-saiko-to. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi

- 1989;27:1556-61.
3. Maruyama Y, Maruyama M, Takada T, Haraguchi M, Uno K. A case of pneumonitis due to Rikkunshi-to. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1994;32:84-9.
4. Temaru R, Yamashita N, Matsui S, Ohta T, Kawasaki A, Kobayashi M. A case of drug induced pneumonitis caused by saiboku-To. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1994;32:485-90.
5. Takeshita K, Saisho Y, Kitamura K, Kaburagi N, Funabiki T, Inamura T, et al. Pneumonitis induced by ou-gon (scullcap). Intern Med 2001;40:764-8.
6. Katayama H, Hamada H, Yokoyama A, Kadowaki T, Ito R, Higaki J. A case of interstitial pneumonia caused by gosha-jinki-gan. Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2004;41:675-8.
7. Hata Y, Uehara H. A case where herbal medicine sho-seiryu-to induced interstitial pneumonitis. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2005;43:23-31.
8. Toyoshima M, Chida K, Suda T, Harada M. A case of pneumonitis caused by Seisin-reishi-in, herbal medicine. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2008;46:31-4.
9. Kawasaki A, Mizushima Y, Kunitani H, Kitagawa M, Kobayashi M. A useful diagnostic method for drug-induced pneumonitis: a case report. Am J Chin Med 1994;22:329-36.
10. Yum HK, Han SH, Kim HG, Lee HK, Jeon WK, Lee YW, et al. A case of gold induced hypersensitivity pneumonitis diagnosed by lymphocyte stimulation test with gold. Tuberc Respir Dis 1994;41:546-51.
11. Matsuno O, Okubo T, Hiroshige S, Takenaka R, Ono E, Ueno T, et al. Drug-induced lymphocyte stimulation test is not useful for the diagnosis of drug-induced pneumonia. Tohoku J Exp Med 2007;212:49-53.
12. Shiota Y, Wilson JG, Matsumoto H, Munemasa M, Okamura M, Hiyama J, et al. Adult respiratory distress syndrome induced by a Chinese medicine, Kamisyoyo-san. Intern Med 1996;35:494-6.
13. Ikegami F, Sumino M, Fujii Y, Akiba T, Satoh T. Pharmacology and toxicology of Bupleurum root-containing Kampo medicines in clinical use. Hum Exp Toxicol 2006;25:481-94.
14. Inoue T, Tanaka E, Sakuramoto M, Minakuchi M, Maeda Y, Tanizawa K, et al. A case of drug-induced pleuritis, possibly due to Hochuekkito. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2007;45:258-61.
15. Akira M, Ishikawa H, Yamamoto S. Drug-induced pneumonitis: thin-section CT findings in 60 patients. Radiology 2002;224:852-60.