

전립선 암에서 Bicalutamide 사용으로 생긴 간질성 폐질환 1예

경희대학교 의과대학 동서신의학병원 ¹호흡기내과학교실, ²혈액종양내과학교실, ³경희의료원 호흡기내과학교실

김양균¹, 김이형¹, 이재진², 최천웅¹, 유지홍¹, 박명재³, 강홍모³

Bicalutamide-induced Interstitial Lung Disease

Yang Kyun Kim, M.D.¹, Yee Hyung Kim, M.D.¹, Jae Jin Lee, M.D.², Cheon Woong Choi, M.D.¹, Jee-Hong Yoo, M.D.¹, Myung Jae Park, M.D.³, Hong Mo Kang, M.D.³

Departments of ¹Pulmonary and Critical Care Medicine, ²Hematology and Oncology, East-West Neo Medical Center, ³Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Kyung Hee University Medical Center, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Androgen deprivation therapy, which is the standard treatment for metastatic prostate cancer, includes nonsteroidal antiandrogenic drugs, such as flutamide, nilutamide and bicalutamide. Of them, bicalutamide rarely induces interstitial pneumonia. We report a case of bicalutamide-induced interstitial pneumonia. A 68-year old male diagnosed with prostate cancer and multiple bone metastases presented with dry cough and low grade fever for 3 days. He had taken bicalutamide (50 mg/day) for 13 months. High resolution computed tomography revealed ground glass opacity in his right upper lung. The laboratory studies showed no eosinophilia in the serum and bronchoalveolar lavage fluid. Despite the use of antimicrobial agents for 2 weeks, the extent of the lung lesions increased to the left upper and right lower lung. He had no environmental exposure, collagen vascular disease and microbiological causes. Under the suspicion of bicalutamide-induced interstitial pneumonia, bicalutamide was stopped and prednisolone (1 mg/kg/ day) was initiated. The symptoms and radiologic abnormalities were resolved with residual minimal fibrosis.

Key Words: Bicalutamide; Lung Diseases, Interstitial; Prostatic Neoplasms

서 론

약물로 인한 폐렴은 다른 간질성 폐렴과 비슷하여 대부분의 경우 다른 질환을 배제한 후 진단 내리는 것으로 알려져 있다. 이는 약물에 노출된 시간과 호흡기 증상 발현과의 명확한 시간적 선후관계가 성립되어야 하며 임상양상, 영상학적 및 병리학적 소견을 바탕으로 진단한다¹. 전립선 암에서 사용되는 luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist는 고환절제술(orchietomy)과

함께 표준적 치료로 알려져 있다. Bicalutamide는 비스테로이드성 항 안드로겐 제제로 같은 계통제제인 flutamide, nilutamide가 호흡기 합병증을 일으킨다는 보고^{2,3}가 있는데 비해 호흡기적 합병증이 적은 것으로 알려져 있다. 일부 환자들에게 간질성 폐렴을 일으킨다는 국외 사례가 있었으나^{4,5}, 아직까지 국내에 보고된 사례는 없다. 저자들은 진행성 전립선 암에서 bicalutamide 치료 후 발생한 간질성 폐질환 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 신○○

주 소: 내원 3일 전부터 시작된 마른 기침, 열감

시작시점: 68세 남자환자로 2006년 9월 14일 양쪽 하지 마비로 타 병원 방문에서 흉추를 누르는 덩어리가 발견되

Address for correspondence: Yee Hyung Kim, M.D.
Division of Pulmonology, East-West Neo Medical Center,
Kyung Hee University School of Medicine, 149, Sangil-dong,
Gangdong-gu, Seoul 134-727, Korea
Phone: 82-2-440-6281, Fax: 82-2-440-8150
E-mail: yeehyung@gmail.com
Received: Oct, 21, 2009
Accepted: Nov, 19, 2009

어 3번 후방 절제술을 시행 받고 조직 병리 소견에서 전이성 전립선암으로 진단 받았다. 이후 3번 흉추 후방 감압술 및 부분 종양 제거술을 시행하였으며 2007년 2월 본 병원에서 흉추 감압술을 재시행하였으나, 2007년 12월 5번 경추부터 6번 흉추까지 전이성 병변이 진행하여 총 30 Gy 3차원 입체조형 방사선요법(3D conformal radiotherapy)을 시행하였고, 2006년 11월 2일부터 2008년 1월 20일까지 약 1년 1개월간 bicalutamide를 하루 1회 50 mg씩 복용하였다. 방사선 치료 시작 약 1달 뒤, 약제 유지 중인 2008년 1월 중순 내원 3일 전부터 마른 기침과 열감이 발생하여 중앙내과에 방문하여 시행한 흉부 단순 촬영(Figure 1A)에서 우상부 폐 침범 소견이 있어 지역 사회 폐렴으로 잠정 진단하고 2주간 퀴놀론계 항생제인 levofloxacin을 사용하였으나 호전이 없어 호흡기내과로 전과되었다.

과거력: B형간염 보균상태

사회력: 과거 40갑년의 흡연력이 있었고 현재 금연 중이며, 주 1회 소주 1병 정도의 음주력이 있었다.

가족력: 특이 소견 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 혈압은 120/80 mm Hg, 체온 36.2°C, 맥박수 93회/분, 호흡수 20회/분로 정상 범위 내에 있었다. 신체 검사에서 촉진되는 림프절은 없었고 흉부 진찰에서 양측 폐상엽에서 미세한 수포음이 들리고 있었다.

검사실 소견: 일반 혈액 검사에서 헤모글로빈 9.6 g/dL로 빈혈 소견이 있었고, 백혈구 중다중 및 감소증은 없었으며 호산구 1.2%로 정상 범위 내에 있었다. 종양 표지자 검사에서 PSA <0.003 ng/mL, free PSA <0.01 ng/mL로 정상범위 내에 있었다. 혈청 생화학 검사에서 CRP 3.48 mg/dL로 다소 상승되었고 그 외 소변 검사, 혈액 응고 검사, 전해질 검사에서 모두 정상 소견을 보였다. 실내 공기에서 측정된 동맥혈 산소 분압 및 산소 포화도는 71

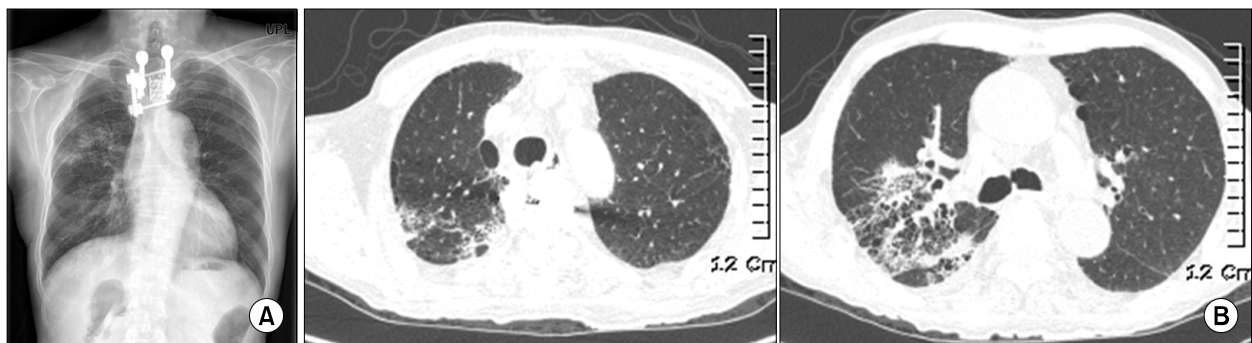


Figure 1. (A) Chest radiography shows interstitial pneumonia in right upper lobe at the presentation. (B) Chest CT shows consolidation and bronchiectasis with cystic formation in right upper lobe at the presentation.

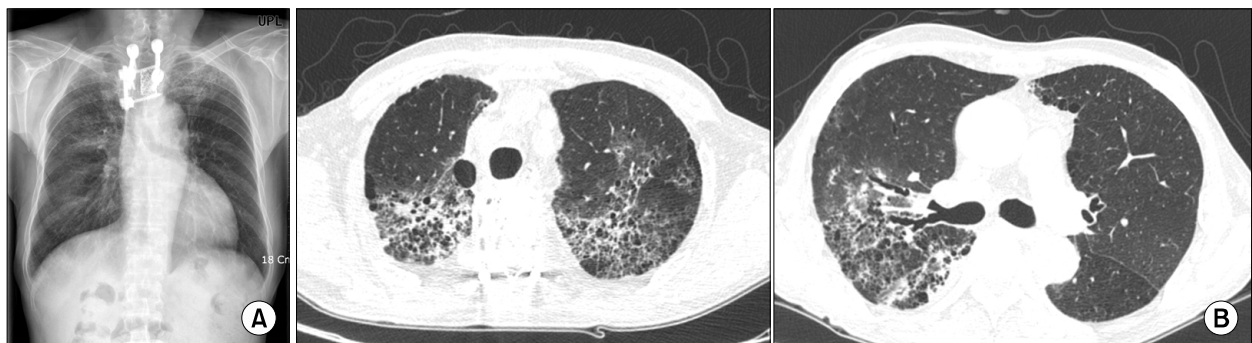


Figure 2. (A) Interstitial pneumonia extends to left upper lobe, compared with chest radiography at the presentation. (B) Chest CT shows newly developed diffuse interlobular septal thickening and ground glass attenuation with bronchiectasis in left upper lobe.

mm Hg와 91.1%였다. 객담 검사에서의 세균 및 진균의 배양은 관찰되지 않았으며, 객담 항산균 도말 검사 및 결핵균 중합효소반응(PCR) 검사도 음성이었다. 소변의 폐렴 구균 항원 검사와 혈청 마이코플라스마 항체 검사도 음성이었다. 환자의 폐 병변의 원인 감별을 위해 시행한 류마티스 인자 검사, ANA와 ANCA를 포함한 자가 면역 항체 검사에도 모두 음성이었고 결체 조직 질환을 시사하는 이학적 소견도 관찰되지 않았다. 폐기능 검사에서는 FVC 3.15 L, FEV₁ 2.69 L, FEV₁/FVC 86, FEF_{25-75%} 3.37 L/sec으로 정상 범위 내에 있었으나 DLCO 8.4 mL/min/mm Hg로 정상치의 61%로 폐 확산능이 다소 감소되어 있었다.

방사선학적 검사: 종양내과 입원 시 시행한 흉부 전산화 단층 촬영(Figure 1B)에서 우상엽에 국한된 기관지확

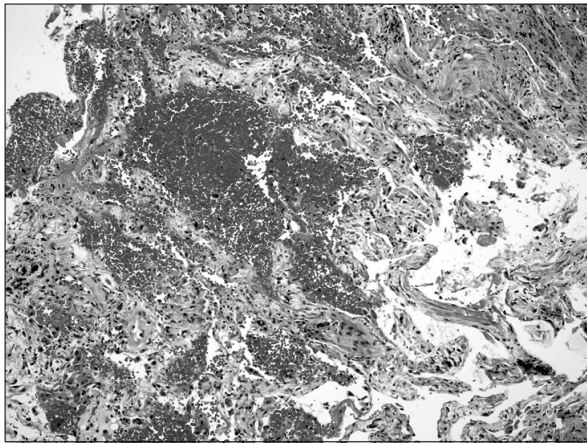


Figure 3. Microscopic finding of transbronchial lung biopsy shows interstitial fibrosis with mild interstitial chronic inflammatory cell infiltration and a few intra-alveolar macrophages (H&E stain, ×100).

장을 동반한 간유리 음영 및 경화 소견과 우하엽 상부에 다양한 크기의 낭포 변성과 함께 우하엽 하부에 벌집모양 낭포가 일부에서 관찰 되었다. 호흡기내과로 전과되어 시행한 단순 흉부 촬영(Figure 2A)에서 기존에 있던 우상엽 병변의 증가와 더불어 좌상엽에도 간질성 음영이 새롭게 관찰되었고, 추적 컴퓨터 단층 촬영에서도 좌상부에 간유리 음영(ground glass)이 새롭게 관찰되었다(Figure 2B).

기관내시경 및 병리조직학적 소견: 원인 질환의 확인 및 다른 질환과의 감별을 위해 기관지 내시경을 시행하였다. 좌상엽 후첨부분절에 탄분색소침착 외 특이 소견 없었고 새롭게 생긴 좌상부엽에서 경기관지 폐조직 검사와 기관지 폐포 세척술을 시행하였다. 조직검사에서 경한 간질성 섬유화와 부분적으로 폐포 내 fibrin과 대식 세포(macrophage)가 있었고 육아종이나 곰팡이는 보이지 않았다(Figure 3). 기관지폐포 세척액에서 림프구 16%, 중성구 14%, 단핵구 70% 보였고 호산구는 없었으며 기관지폐포 세척액에 대한 정량적 배양 검사에서 확인된 균은 없었고, 항산균 도말 및 결핵균 중합효소반응 모두 음성이었으며 악성 세포도 발견되지 않았다. 이외에 거대세포바이러스 및 폐포자충균도 확인되지 않았다.

치료 및 임상경과: 내원 당시 지역 사회 폐렴 잠정 진단으로 levofloxacin을 사용하고 있었으나 단순 흉부 촬영에서 병변이 더 확산된 것을 확인하고 항생제를 cefepime 및 ciprofloxacin으로 변경하여 투여하였으나 임상적 호전은 관찰되지 않았다. 흉부 컴퓨터 단층 촬영, 임상증상 및 기관지 내시경 소견 등에서 세균 혹은 바이러스 등에 의한 감염성 폐렴을 배제하였고 방사선 치료 혹은 약제에 의한 폐렴으로 판단하였다. 3차원 입체조형 방사선요법은 방사선 피복량이 적어 폐렴을 유발할 가능성이 떨어지며 폐렴

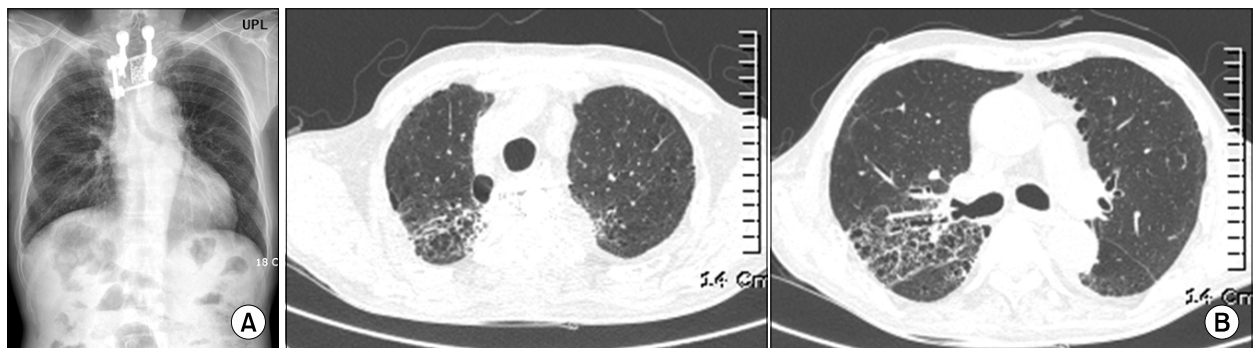


Figure 4. (A) After one month of treatment, follow-up chest radiography shows significant improvement in both lung lesions. (B) After 3-months, follow-up chest CT shows the nearly complete resolution of ground glass opacities with mild residual fibrosis in both upper lobes of lung.

이 발생한다면 흉부 전반에 걸쳐 나타나는 데에 반해 환자의 병변은 양측 상부엽의 하층에 국한된 병변으로 방사선 유발 폐렴의 가능성은 떨어졌다. 이에 최근까지 복용해 왔던 항암제인 bicalutamide가 원인 약물로 추정되어 bicalutamide 및 항생제를 중단한 후 prednisone 1 mg/kg/day 투여하기 시작하였다. Prednisolone을 사용한지 5일째 시행한 단순 흉부촬영에서 우상부 폐 병변 호전되었고 숨찬 증상이나 마른 기침도 거의 호소하지 않았다. 1일 후 환자는 퇴원하였고 이후 4개월 동안 prednisone을 점차 감량해 나갔다. Prednisone 중단 후 외래 추적 중에 시행한 흉부 단순 촬영(Figure 4A) 및 단층촬영(Figure 4B)에서 기존의 간유리 음영 병변은 거의 보이지 않을 정도로 호전된 양상이었다.

고 찰

현재까지 많은 종류의 약물들이 간질성 폐렴을 유발한다고 보고되었고 가장 흔한 증상은 운동 시 호흡곤란과 마른 기침이다. 그 병태 생리는 불분명하나 약물 직접 독작용과 면역 알레르기성 작용의 두 가지 주요 기전을 들 수 있고, 보통은 이 두 가지 기전이 복합적으로 작용하며 약물을 사용한 기간이나 축적된 약물의 용량과 관련이 있는 것으로 알려져 있다⁶. 이의 진단을 위해서는 특정 약물에 노출된 과거력이 있어야 하며 폐질환을 일으킬 수 있는 다른 원인들이 배제되어야 한다. 폐 생검은 다른 질환의 가능성을 배제하고 폐 손상의 양상을 확인하기 위한 보조적인 수단으로 사용된다. 약물에 의한 폐질환은 사용된 약물에 따라 다양한 임상 양상으로 나타나며, 특히 일부 항암제는 폐 질환을 잘 유발하는 것으로 알려져 있다^{7,8}. 전립선암은 미국에서 새롭게 발견되는 악성 종양의 29%를 차지하는 가장 흔한 암 중의 하나로 현재 우리나라에서도 점점 그 빈도가 높아지고 있다⁹. 전립선암은 안드로겐에 민감하여 안드로겐 차단이 표준적인 내분비 치료로 되어 있는데, 비스테로이드성 LH-RH agonist가 대표적인 약물 치료제로 여기에는 nilutamide, flutamide, bicalutamide가 있다. 최초의 약물인 flutamide와 nilutamide는 비호산구성 간질성 폐렴을 잘 일으키는 것으로 알려져 있다²³. 이에 비해 bicalutamide는 하루 한 번 복용하는 진행성 전립선암의 좋은 치료제로 알려져 있으며, 다른 비스테로이드성 항안드로겐 제제에 비해 간질성 폐렴의 빈도는 낮은 것으로 알려져 있으나, 국외에 몇 증례가 보고된 바 있다^{5,6}.

본 증례에서 환자는 마른 기침의 호소와 더불어 흉부

방사선 사진에서 간질성 폐음영이 확인되었고, 폐렴에 대한 경험적 항생제에 반응이 없고, 혈액 검사와 기관지 내 시경을 포함한 객담 및 조직 검사에서 원인균을 찾을 수 없었으며 자가면역 항체 검사도 모두 음성 반응이었다. 또한 간질성 폐질환을 일으킬만한 환경적 요소 및 결체 조직 질환도 없었다. 이에 환자의 임상적인 소견과 과거 치료력을 바탕으로 약제 혹은 방사선에 의한 폐렴을 고려할 수 있었다. 본 증례의 환자는 전이성 병변에 대해 3차원 입체조형 방사선요법을 총 30 Gy 시행 받았다. 3차원 입체조형 방사선요법은 CT나 MRI를 이용하여 방사선 조사 목표를 설정하고 이 병변을 중심으로 방사선을 조사한다¹⁰. 방사선 유발 폐렴의 가장 중요한 요소는 방사선 총 조사량과 평균 폐 피복량으로 3차원 입체조형 방사선요법은 기존의 고식적 방사선 치료에 비해 방사선 피복량이 적어 방사선 유발 폐렴의 빈도를 현저하게 낮출 수 있게 되었다¹¹. 한 연구에 의하면 3차원 입체조형 방사선으로 유발된 폐렴은 모두 목표 지점, 즉 암이 있는 곳에 거의 인접하여 병변이 생기는 것을 확인하였다¹². 본 증례에서 전이암 병변인 C5부터 T6 척추를 목표로 방사선 치료를 하였고 환자의 폐렴은 폐상엽이기는 했으나 척추에 인접한 부분을 포함하지 않았고 폐렴의 범위도 방사선 치료 부위와 일치하지 않았다. 게다가 3차원 입체조형 방사선으로 폐렴이 유발될 가능성도 매우 떨어져 방사선 유발 폐렴의 가능성은 배제할 수 있었다¹³. 마지막으로 약물 유발 간질성 폐렴을 생각하였으며 약물 유발 폐렴의 CT 소견은 주로 하엽을 침범하고 양측성으로 오지만 약제의 종류에 따라 상엽을 먼저 침범하거나 한 측을 먼저 침범한 후 양측으로 진행되는 경우도 있으며 폐렴의 유형 또한 다양하게 나타난다¹⁴. 본 환자의 경우 초반에 우측을 침범하였던 폐렴이 양측으로 진행하였으며 간질성 폐렴과 간유리 음영을 동반한 폐렴 양상으로 최종적으로 bicalutamide 유발성 간질성 폐렴으로 진단하여 의심 약물을 끊고 스테로이드를 사용하면서 증상의 호전과 더불어 대부분의 영상학적 소견의 호전이 관찰되었다. Bicalutamide의 경우 사례가 적어 병태생리나 방사선학 적으로 정형화된 폐 침범 양상을 정의할 수 없는 상황이며 본 환자의 경우 초기에 나타났던 간유리 음영 및 경화 소견은 스테로이드 치료로 사라졌으나 남아 있는 섬유화 부분은 스테로이드 치료에 반응하지 않고 잔존하는 것으로 여겨진다.

결론으로 본 증례는 장기간에 걸쳐 사용된 bicalutamide로 발생한 간질성 폐질환으로 약제의 중단 및 스테로이드 투약으로 호전된 경우이며 국내에서 최초 보고하는

사례이다. 본 증례를 통해 진행성 전립선암의 치료제인 bicalutamide를 장기간에 걸쳐 복용한 환자에서 새로이 발생한 간질성 폐음영에 대해 드물기는 하지만 약제로 인한 폐손상일 가능성을 염두에 두어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004;71:301-26.
2. Pfitzenmeyer P, Foucher P, Piard F, Coudert B, Braud ML, Gabez P, et al. Nilutamide pneumonitis: a report on eight patients. *Thorax* 1992;47:622-7.
3. Azuma T, Kurimoto S, Mikami K, Oshi M. Interstitial pneumonitis related to leuprorelin acetate and flutamide. *J Urol* 1999;161:221.
4. Shioi K, Sakai N, Yoshida M, Nakamura M. Successful recovery from interstitial pneumonitis, induced by bicalutamide and leuprorelin acetate given as treatment for prostate cancer. *Hinyokika Kyo* 2005;51:211-4.
5. Shioi K, Yoshida M, Sakai N. Interstitial pneumonitis induced by bicalutamide and leuprorelin acetate for prostate cancer. *Int J Urol* 2003;10:625-6.
6. Mayaud C, Fartoukh M, Parrot A, Cadranel J, Milleron B, Akoun G. Drug-associated interstitial lung disease: a diagnostic challenge. *Rev Pneumol Clin* 2005;61:179-85.
7. Ben-Noun L. Drug-induced respiratory disorders: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2000;23:143-64.
8. Ellis SJ, Cleverley JR, Muller NL. Drug-induced lung disease: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1019-24.
9. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999;49:8-31.
10. Dahele M, Brade A, Pearson S, Bezjak A. Stereotactic radiation therapy for inoperable, early-stage non-small-cell lung cancer. *CMAJ* 2009;180:1326-8.
11. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, Lee JS, Zo JI, Lee DH, et al. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Radiology* 2005;235:208-15.
12. Koenig TR, Munden RF, Erasmus JJ, Sabloff BS, Gladish GW, Komaki R, et al. Radiation injury of the lung after three-dimensional conformal radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:1383-8.
13. Ikezoe J, Takashima S, Morimoto S, Kadowaki K, Takeuchi N, Yamamoto T, et al. CT appearance of acute radiation-induced injury in the lung. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150:765-70.
14. Cleverley JR, Screaton NJ, Hiorns MP, Flint JD, Muller NL. Drug-induced lung disease: high-resolution CT and histological findings. *Clin Radiol* 2002;57:292-9.