

Cyclophosphamide에 의해 유발된 미만성 폐포 손상 1예

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실, 진단병리과학교실,* 방사선학교실**

배상수, 배문희, 박형석, 박정웅, 서지영, 정만표, 한정호,* 권오정, 이경수,** 이종헌

= Abstract =

A Case of Diffuse Alveolar Damage Induced by Cyclophosphamide

Sang Su Bae, M.D., Mun Hee Bae, M.D., Hyung Suk Park, M.D., Jeong Woong Park, M.D.,
Gee Young Suh, M.D., Man Pyo Chung, M.D., Joung-ho Han, M.D.,* O Jung Kwon, M.D.,
Kyung Soo Lee, M.D.,** Chong H. Rhee, M.D.

Division of Pulmonology, Department of Medicine, Department of Diagnostic Pathology, Department of Radiology,**
Samsung Medical Center, College of Medicine, Sung Kyun Kwan University, Seoul, Korea*

Approximately 100 drugs have been reported to affect the lungs adversely. Among these, pulmonary toxicity caused by antineoplastic agent is being recognized more frequently. Cyclophosphamide is an immunosuppressive alkylating agent used for the treatment of a wide variety of malignant and nonmalignant diseases. The incidence of pulmonary toxicity is probably less than 1 percent. The first case was reported in 1967. Since then, more than 20 well-documented cases of pulmonary toxicity associated with cyclophosphamide have been reported in the literature. In Korea, three patients were identified with cyclophosphamide-induced lung disease. The typical features of toxicity include dyspnea, fever, cough, new parenchymal infiltrates, gas exchange abnormalities on pulmonary function tests, and pleural thickening on chest roentgenogram. The best approach to management is early diagnosis, discontinuation of the offending drug and administration of corticosteroid therapy. Recently, we experienced a case of diffuse alveolar damage induced by cyclophosphamide. The patient presented with early-onset pulmonary toxicity and died of respiratory failure despite early use of corticosteroid.

Key words : Cyclophosphamide, Diffuse alveolar damage, Corticosteroid

서 론

현재 사용되고 있는 약물중 약 100가지의 약이 폐에

영향을 주는 것으로 알려져 있으며¹⁾ 그 중에서 항암제는 적어도 40가지 이상이, 빈도의 차이는 있기는 하나, 폐독성을 나타내는 것으로 알려져 있고, 이들

중 bleomycin, methotrexate, busulfan, BCNU (carmustine), chlorambucil, cyclophosphamide 등이 비교적 흔히 폐독성을 일으키는 약제로 알려져 있다^{1, 3, 5)}. Cyclophosphamide는 광범위한 영역의 악성종양 및 비악성질환의 치료에 사용되는 면역억제제인 알킬화 항암제로서 사용빈도에 비해 폐손상의 발생 빈도는 1% 미만으로, 1967년 Andre 등이 처음 보고한 이후로 외국에선 현재까지 20여 정도가 보고되었으며 국내에서는 97년 1예가 개흉폐생검으로 증명된 보고가 있다^{2, 4, 5)}. Cyclophosphamide를 사용중인 환자에서 폐침윤이 발생할 경우 종양의 폐침윤, 기회감염성 폐질환과 cyclophosphamide에 의한 폐독성의 감별은 임상적으로 매우 중요한 데 그 이유는 빨리 cyclophosphamide을 끊고 스테로이드를 사용해야 하는 cyclophosphamide에 의한 폐독성과 전자의 경우와는 치료가 반대되기 때문이다.

저자들은 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증환자에서 cyclophosphamide와 스테로이드 치료도중에 감염성 폐렴의 증거가 없이 급속히 진행되는 cyclophosphamide에 의해 유발된 폐독성 1예를 개흉폐생검을 통하여 진단하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 78세 여자

주 소 : 기침과 진행성 호흡곤란

현병력 : 내원 2개월전부터 발생된 기침, 발열감, 전신적인 쇠약감과 진행성 호흡곤란을 주소로 내원하였다. 환자는 10년전 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증으로 진단받고 타병원에서 스테로이드 치료를 받아오던 중 내원 3개월전부터 전신에 자반증이 재발되어 치료받던 병원에 입원하여 혈소판 수혈을 받고 cyclophosphamide을 하루 200mg으로 투여받았으며 prednisolone 80mg을 함께 투여받았다. 이후 점차 용량을 줄이면서 외래 통원 치료하던중, 내원 2개월전 기침, 발열감, 근육통 및 경증의 호흡곤란이 발

생하였으며 내원 10일전부터 증상이 악화되어서 본원 응급실을 방문하였다. 과거력상 고혈압, 당뇨병이 있었으나 결핵, 간염의 병력이 없었으며, 약제에 대한 알레르기나 과민반응의 기왕력도 없었다. 가족력상 특이사항 없었으며, 전신증상으로 전신무력감, 피곤함과 식욕부진을 호소하였다.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 122/69mmHg, 맥박 110회/분, 호흡수 24회/분, 체온 38.3℃이었다. 경부나 사지에서 림프절은 만져지지 않았고, 흉부 청진에서 양측 폐하엽에 흡기종말 수포음이 청진되었으며 심음은 규칙적으로 빈맥을 보였다. 복부촉진에서는 간이나 비장의 종대는 관찰되지 않았고 압통도 없었으며, 피부에 발진은 없었다. 신경학적 검사에서 운동기능과 감각기능의 이상 소견은 없었으며 지각이나 기억 등에서도 이상 소견은 없었다.

검사소견 : 말초혈액검사에서 백혈구 1200/mm³ (neut : 93%, lymph : 3%), 혈색소 9.2gm/dL, 혈소판 104,000/mm³이었다. 혈액응고 검사는 정상이었으며, 혈액화학검사상 단백질 5.5gm/dL, 알부민 3.2gm/dL, 혈당 246mg/dL, BUN 23mg/dL, Cr 1.2mg/dL이었으며 혈청 AST와 ALT는 각각 105IU/L과 113IU/L로 증가된 소견을 보였다. 뇨검사에서 nitrite는 음성이었으며, 현미경적 세균뇨는 관찰되지 않았다. 산소투여 없이 시행한 동맥혈 가스 검사는 pH 7.46, PaCO₂ 33.6mmHg, PaO₂ 56.3mmHg, HCO₃⁻ 24mmol/L로 저산소증을 나타내었고 혈액 및 소변에 대한 균배양검사 결과와 *Mycoplasma*에 대한 항체검사는 음성이었고, 객담, 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage, 이하 BAL로 약함)에 대한 일반세균, 진균 및 항산균, *Pneumocystis carinii*에 대한 염색 및 배양결과가 음성이었으며, CMV(cytomegalovirus), RSV (Respiratory syncytial virus), HSV(Herpes simplex virus), Adenovirus, Influenza virus, Parainfluenza virus에 대한 배양결과도 음성이었다. 내원시 촬영한 단순 흉부 X선 검사에서 왼쪽 하폐야에서 미묘한 음영이 보였고(Fig. 1), 흉부 고해상

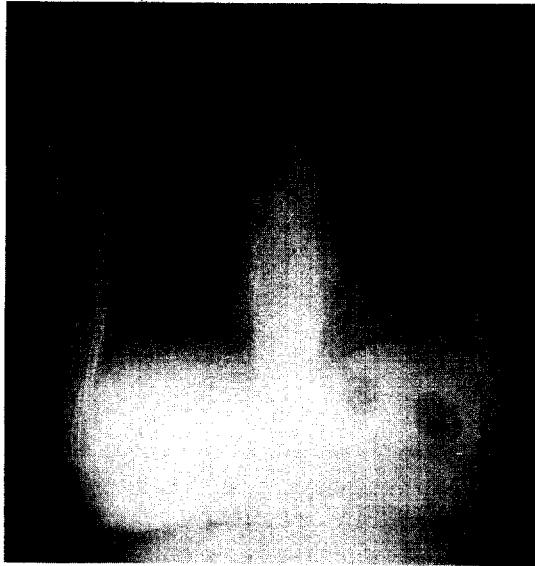
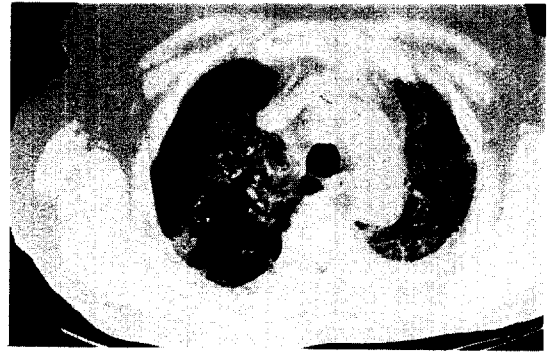


Fig. 1. Initial chest PA shows subtle opacity in the left lung.

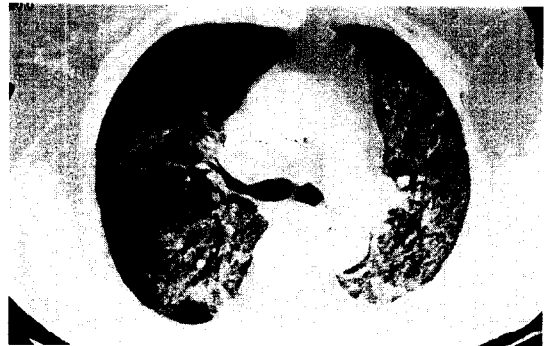
전산화 단층 촬영상 양측 폐에서 간유리양(ground glass appearance)의 침윤, 부분적인 폐경화(consolidation)가 관찰되었다(Fig. 2-A, 2-B, 2-C).

병리학적 소견 : 내원 8일째 시행한 개흉폐생검상 전체적으로 미만성 폐포 손상을 띄는 데 폐포는 거의 모든 폐포관들을 따라 두꺼운 초자질막으로 둘러 쌓여 있으면서 단백질성 삼출물로 차 있었으며 폐포벽들은 폐포를 이루는 세포들의 미만성 섬유질 비대가 보였다. 고배율 시야에서는 이형성을 보이는 제2형 폐포 세포와 방사형 섬유아세포의 증식이 특징적이었다(Fig. 3-A, 3-B). 이상의 소견은 다시 일본 Kyoto 대학의 Masanori Kitaichi 교수에게 판독을 재차 의뢰하여 cyclophosphamide에 의한 폐손상과 관련됨을 확인받았다.

임상경과 : 내원 당시 임상적으로 cyclophosphamide, 스테로이드를 투여받은 환자에서 폐침윤이 발생하였기 때문에 일단 경험적 항균제 치료를 시작하였으며, 감염성 폐렴을 배제하기 위하여 다음날 기관지내시경을 통해 BAL 및 경기관지폐생검을 시행하였다. 환자



A



B

Fig. 2-A. Thin section CT scan(1-mm collimation) obtained aortic level shows areas of ground-glass attenuation in both upper lobes.

2-B. Thin section CT scan obtained at carina level shows diffuse ground-glass attenuation, areas of consolidation in both mid-lung zones. Note thickening of interlobular septum within the areas of ground-glass attenuation.

의 호흡곤란은 이후에도 계속되면서 BAL 배양검사에서 감염균의 증거는 없었고 경기관지폐생검 조직소견은 비특이적이었으며 흉부 X선 사진상 미만성 간질성 폐침윤이 왼쪽 하폐야에 증가하였다(Fig. 4). 내원 8일째 환자는 경험적 항균제 치료에도 불구하고 증상 호전없이 호흡곤란이 더 심해져서 정확한 원인 진단을 위해 개흉 폐생검을 시행한 후 중환자실에서 인공호흡

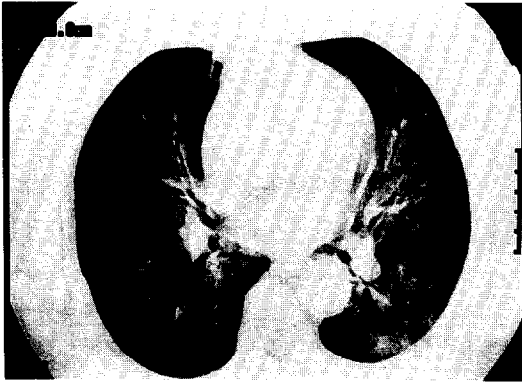


Fig. 2-C. Thin section CT scan obtained at left atrial level shows patch areas of ground-glass attenuation in left lower lobe.

기 치료를 시작하였다. 내원 9일째 경험적 항균제 치료에도 불구하고 폐병변이 악화되면서 임상 및 병리학적으로 cyclophosphamide에 의한 폐독성이 의심되어 스테로이드 정주를 시작하였다. 이후 환자는 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증이 재발하였으며 계속적인 스테로이드 사용에도 병변은 호전되지 않고 추적 단순 흉부 X선 검사상 전폐야의 미만성 폐침윤의 증가가 관찰되는 등(Fig. 5) 호흡부전이 계속 진행되었다. 내원 22일째 중증의 혈소판 감소증이 지속되었고 위장관 출혈과 급성 신부전증이 동반되면서 호흡부전으로 사망하였다.

고 찰

Cyclophosphamide는 광범위한 영역의 악성종양 및 양성질환에 효과적인 면역억제제인 알킬화 항암제로서 사용빈도에 비해 폐독성을 유발하는 것은 드물다⁵⁾. 그런데, Cyclophosphamide에 의한 폐독성이 약물에 의해 야기된 것이라면 유사한 임상증상, 검사실 소견, 방사선학적 소견, 병리학적 소견을 보일 수 있는 다른 질환들을 모두 제외하여야 한다. 예를 들어 함께 사용하는 다른 항암제의 사용, 기회감염성 폐질환, 미만성 악성 폐종양, 방사선 조사, 산소 독성이 있다⁶⁾. 또 원



A



B

Fig. 3-A. Open lung biopsy specimen demonstrates diffuse alveolar damage in a patient who developed acute receiving cyclophosphamide. The air space are lined by hyaline membranes and show fibrinous proteinaceous exudate(H&E, $\times 40$).

3-B. Higher-magnification view of cyclophosphamide-induced lung disease shows type 2 pneumocyte and spindle-shaped fibroblasts proliferation. Hyaline membranes are also apparent (H&E, $\times 400$).

인이 되는 약제투여와 폐독성간의 시간적 연계성이 있어야 되며 그 폐독성이 특정한 약제에 의해 유발될 수 있는 부작용이어야 하고, 일단 의심이 되는 약제의 투

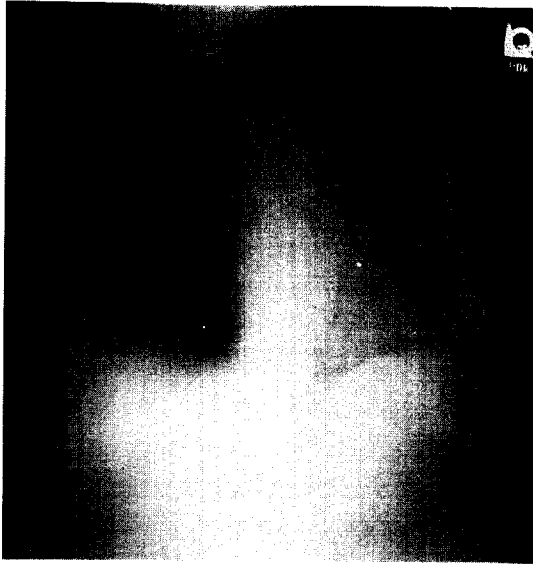


Fig. 4. Follow-up chest AP radiograph shows diffuse increase density in the left lung. Subtle increased density is also seen in right upper and mid-lung zone after two days of admission.

여를 중지하면 폐독성이 호전되어야 하며, 약제의 조심스러운 재투여로 다시 같은 증상이 발현되어야 한다²⁾. 본 증례의 환자는 다른 항암제의 사용 없이 cyclophosphamide의 단독 사용으로 약물 투여 후 1~2개월 이내에 발생하였으며 다른 미만성 악성 폐종양, 방사선 조사, 산소 독성이 없었고 각종 배양검사에서 기회 감염성 폐질환을 배제할 수 있어 cyclophosphamide에 의한 폐손상임을 입증할 수 있었다.

Cyclophosphamide에 의한 폐독성의 기전은 아직 확실하지 않은데 몇몇 가설이 있다. 이는 cyclophosphamide에 전신적인 과민성 반응의 예외적인 형태로 비심인성 폐부종이 동반된 예가 있으며, 여러 동물실험에서 다량의 cyclophosphamide을 주입하였을 때 폐독성을 유발한다는 보고가 있다. 이것은 아마도 cyclophosphamide의 체내 대사 산물인 강력한 산화제로서 acrolein이나 phosphoramidate mustard



Fig. 5. Chest AP shows extensive bilateral reticulonodular and patchy interstitial infiltrations in whole lung field after 11th day after steroid treatment.

혹은 이후의 대사산물에 의해 일어나는 것으로 반응성 산소종(reactive oxygen species)을 만들고 체내 glutathione 저장량을 감소시켜 인체의 내인성 산화물을 올려서 세포막의 불안정성을 야기한다고 한다. 또 어느 실험에서는 쥐에 고농도의 산소를 투여하면 폐손상이 증진된다는 것이 밝혀져 있으나 사람에서 보고된 예는 없고, 흉부 방사선 조사나 bleomycin, nitrosoureas 등의 항암제를 같이 투여하는 경우 그 독성이 증가하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 아직까지 나이, 기존 질환, 방사선 치료, 약물의 용량, 또는 치료기간 사이의 뚜렷한 상관관계가 확립된 것은 없다^{5, 7~10)}.

임상 양상으로는 cyclophosphamide에 의한 폐독성으로 진행성 호흡곤란, 고열 및 마른기침이 혼란에 약제 투여시작 후 2주⁷⁾로 부터 13년¹¹⁾에 이르기까지 다양하며, 드물게 늑막염성 흉통이 발생한다¹²⁾. 고열은 비교적 흔한 증상으로 50% 이상의 환자에서 생긴다. 현재까지 보고된 문헌에 의하면 발현시기에 따라 조기 발현형 폐독성과 지연 발현형 폐독성으로 나눌

수 있으며 각기 다른 예후를 보인다^{3, 6, 13}. 전자는 약 물에 노출된 후 약 1내지 6개월이내 발생하며 1~2 주 정도의 짧은 기간 동안 기침과 호흡곤란을 호소하며 발열과 피곤함을 나타낼 수 있고, 급성 폐부종을 호소하거나 진단시 무증상을 보이는 경우도 있다고 한다. 단순 흉부 X선 사진 소견은 양측 폐야에 망상형 또는 망상결정성 침윤을 포함하는 비특이적 양상을 나타내고 폐기능 검사상 폐독성의 초기 지표로서 폐확산능의 감소가 있다. 그렇지만, 폐확산능의 감소 정도가 폐독성의 중증도를 표현하는 것은 아니다. 본 증례의 환자는 위와 같이 초기 발현형 폐독성에 속하였으며 진행성 호흡곤란, 고열, 다른 기침이 발생되었으나 급성 폐부종을 나타내지 않았고 단순 흉부 X선 검사상 원쪽 폐야에 미만성 간질성 폐침윤이 보였다. 폐기능 검사는 시행하지 못하여 비교할 수 없었다.

지연 발현형 폐독성은 비교적 저용량의 cyclophosphamide을 수개월 또는 수년 이상의 오랜 기간동안 치료를 받았던 환자에서 발생하며 심지어 약제를 중단한 뒤 수개월에서 수년 후에 발생한 경우도 있다¹¹. 이 잠재기에 대한 설명은 아직까지 밝혀지지 않았다. 증상은 잠행성으로 서서히 발생하는 다른 기침과 점진적인 호흡곤란을 표현하나 특발성 폐섬유증에서 보이는 곤봉지나 velcro형 흡기성 수포음은 드물다. 가장 흔한 흉부 X선 사진 소견은 진단시 미만성의 망상형 또는 망상결정형의 폐침윤이고 드물게 늑막 비후가 관찰된다^{11, 13, 14}. 폐기능 검사에서는 폐용적의 점진적인 감소와 폐확산능의 감소를 보인다^{2, 6}.

Cyclophosphamide에 의한 폐독성이 생긴 환자에서 병리조직학적 소견은 대개 비특이적으로 상피내세포의 부종, 폐포세포의 이형성, 부종액, 섬유아세포의 증식 및 섬유화 등이 보이며 미만성 폐포 손상, BOOP(Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia), 폐포 출혈이 관찰되기도 한다^{3~6, 11~14}. 본 환자의 경우는 초차질막으로 둘러싸인 폐포 및 폐포관, 부분적으로 섬유화된 단백질성 삼출물로 구성된 미만성 폐포 손상을 보였으며 제2형 폐포세포와 방사형 섬유아세포의 증식, 폐포 출혈 등이 관찰되었다.

치료는 약제의 중단과 스테로이드의 투여가 중요한데 초기 발현형 폐독성은 약제의 중단 또는 스테로이드 투여에 잘 반응하나 지연형은 예후가 불량하여 대개 진행성 호흡 부전으로 사망한다. Spector 등은 초기 발현형의 3예에서 평균 8일 이상 스테로이드를 투여하여 폐손상으로부터 회복하였다고 보고하였으며³¹ Alvarado 등은 지연형의 2예에서 프레드니손(prednisone) 30mg을 격일로 또는 하루 1mg/kg으로 8~9개월이상 투여하였으나 치료반응은 없이 악화되었다¹³. Syed 등은 초기 발현형의 환자 1예에서 프레드니손 60mg을 격일로 4개월이상 투여하여 임상적 호전을 보았으나 지연형의 4예에서 30mg에서 60mg의 용량으로 4개월이상을 투여하였으나 폐기능이 악화되거나 사망하였다⁶. 국내에서는 장 등이 발표한 3례 모두 초기 발현형으로 프레드니손을 하루 100mg 내지는 1gm 투여하여 개흉폐생검을 한 환자 1예만 사망하고 2예는 폐손상으로부터 호전되었는데 호전된 2예가 cyclophosphamide에 의한 폐손상인지는 폐조직검사로 확인되지 않은 아쉬움이 있다²¹. Cyclophosphamide에 의한 폐독성이 나타난 환자에서 예후는 다양하나 약 60% 정도가 회복하는 것으로 알려져 있다.

본 증례의 환자는 초기 발현형 폐독성으로 국내에서 개흉폐생검을 통하여 진단한 2번째 증례로서 이제까지 알려진 바와는 달리 임상증상의 호전없이 오히려 사망을 초래하였다. 이는 초기에 감염성 폐질환을 의심하여 스테로이드 투여를 중단함으로써 사용하던 스테로이드 투여의 중단이 폐손상을 악화시켰을 가능성이 많아 다시 스테로이드를 투여했어도 호전이 없을 가능성과 cyclophosphamide 투여 용량이 다소 많았던 것이 그 이유로 추정된다. 이와 같이 cyclophosphamide에 의한 폐독성은 진단하기 드문 질환으로 향후 진단 방법과 스테로이드의 투여 시기, 용량, 방법, 사용기간 및 기전에 대해 많은 연구가 필요하다.

약제에 의한 폐독성은 흔하지는 않으나 항암제 등의 사용빈도가 증가할 수록 점차 늘어날 가능성이 많으므로 임상 의사는 이에 대한 경각심 및 치료방안에 대해

주지해야 할 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 이전의 문헌과 비슷하게 만성 특발성 혈소판 감소증 환자에서 cyclophosphamide와 스테로이드 치료도중 cyclo-phosphamide 최초 투여 시작일로부터 1~2개월 이내에 발생한 조기 발현형 폐독성으로 개흉폐생검을 통하여 진단한 후 조기에 cyclo-phosphamide의 투여 중단과 함께 스테로이드 사용에도 불구하고 진행성 호흡부전으로 사망한 환자를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Acknowledgement

We are indebted to Dr. Kitaichi who works at Chest Disease Research Institute Hospital. He has reviewed our pathologic slide and given us sincere advice. We thank Dr. Kitaichi for his help.

참 고 문 헌

1. Rosenow, E.C.. III. : Drug induced pulmonary disease. Dis. Mon. 5 : 253, 1994
2. 장은정, 박연희, 남승모, 허남현, 성주병, 이영우, 김경태, 류백렬, 이승숙, 김태유, 임영혁, 이춘택, 강윤구, 이진오, 강태웅 : Cyclophosphamide를 포함한 항암화학요법 후 발생한 간질성 폐렴 3예. 대한내과학회지 53 : 561, 1997
3. Spector JJ, Zimble H, Ross JS : Early-onset cyclophosphamide-induced interstitial pneumonitis. JAMA 242 : 2852, 1979
4. Andre R, Rochant H, Dreyfus B, Duhamel G, Pechere J : Fibrose interstitielle diffuse du paumon au cour d'ane maladie de hodgkin traitee par des doses elevees d'endoxan. Bull Soc Med Hop(paris) 118 : 1133, 1967
5. J Allen, D Cooper, Dorothy A. White, Richard A. Matthay : Drug-induced pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 133 : 321, 1986
6. Syed W. Malik, Jeffrey L. Myers, Richard A. DeRemee, Ulrich S : Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Am J Respir Crit Care Med 154 : 1851, 1996
7. Maxwell I : Reversible pulmonary edema following cyclophosphamide treatment. JAMA(letter) 229 : 137, 1974
8. Nathan CF, Arrick BA, Murray HW, DeSantis NM, Cohn ZA : Tumor cell anti-oxidant defences : inhibition of the glutathione reductase redox cycle enhances macrophage-mediated cytotoxicity. J Exp Med 153 : 766, 1981
9. Hakkinen PJ, Whiteley JW, Witschi HR : Hyperoxia, but not thoracic x-irradiation, potentiates bleomycin and cyclophosphamide-induced lung damage in mice. Am Rev Respir Dis 126 : 281, 1982
10. Gurtoo HL, Hipken JH, Sharma SD : Role of glutathione in the metabolism-dependent toxicity and chemotherapy of cyclophosphamide. Cancer Res 41 : 3584, 1981
11. Abdel karim FW, Ayash RE, Allam C, Salem PA : Pulmonary fibrosis after prolonged treatment with low-dose cyclophosphamide. A case

report. *Oncology* 40 : 174, 1983

12. Topilow AA, Rothenberg SP, Cottrell TS : Interstitial pneumonia after prolonged treatment with cyclophosphamide. *Am Rev Respir Dis* 108 : 114, 1973
13. Alvarado CS, T.F. Boat, A.J. Newman : Late-onset pulmonary fibrosis and chest deformity in

two children treated with cyclophosphamide. *J Pediatr* 92 : 443, 1978

14. Tsukamoto N, K. Matsukuma, T. Matsuyama, M. Kashimura, T. Kamura, H. Uchino : Cyclophosphamide - induced interstitial pneumonitis in a patient with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 17 : 41, 1984