

고용량 항암화학요법 후에 발생한 폐손상

아주대학교 의과대학 호흡기내과학교실, 혈액종양내과학교실¹, 병리학교실²

이선민, 박광주, 오윤정, 정성철, 황성철, 이이형, 김현수¹, 임호영¹, 김호철¹, 임현이², 한명호

= Abstract =

Pulmonary Toxicity Following High-Dose Chemotherapy With Peripheral Blood Stem Cell Transplantation

Sun Min Lee, M.D., Kwang Joo Park, M.D., Yoon Jung Oh, M.D.,
Seong Cheoll Cheong M.D., Sung Chul Hwang, M.D., Yi Hyung Lee, M.D.,
Hyun Soo Kim, M.D.,¹ Ho Yeong Lim, M.D.,¹ Hugh Chul Kim, M.D.,¹
Hyunee Yim, M.D.,² Myung Ho Hahn, M.D.

*Department of Pulmonology and Critical Care Medicine, Hemato-Oncology¹,
and Anatomic Pathology², Ajou University, School of Medicine, Suwon, Korea*

Background : High-dose chemotherapy is increasingly employed in many refractory malignant diseases. This therapy has been reported to increase response rate and survival benefits but it is also associated with higher treatment-related morbidity and mortality. We evaluated clinical characteristics and course of the pulmonary toxicity following high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell transplantation.

Methods : Ninety-seven patients who had received high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell transplantation were evaluated. Five patients who developed lung lesions which were not related to infection nor primary malignant disease underwent transbronchial lung biopsy. The patients' clinical characteristics, treatments, and prognosis were reviewed retrospectively.

Results : Five patients(5.1%) developed idiopathic pneumonia syndrome. The high dose chemotherapy regimens employed were cyclophosphamide, BCNU, and cisplatin in 3 cases, one case of BCNU, etoposide, Ara-C, and cyclophosphamide combination, and a regimen consisting of BCNU, etoposide, Ara-C, and melphalan. The total dose of BCNU used was 300-400 mg/m² and that of cyclophosphamide was 6,000 mg/m². All of 5 patients received radiation therapy before this treatment. After an average duration of 14 weeks (4-26 weeks) of high-dose chemotherapy, patients developed cough, dyspnea and fever. The chest X-rays showed bilateral diffuse infiltration in 3 cases and the focal infiltration in the other 2 cases. All the patients received corticosteroid therapy as a treatment for the lung lesions. Two of them progressed to acute respiratory distress syndrome

and died. Three patients recovered without residual lung lesion but one of them died of dilated cardiomyopathy. Conclusion : High-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell transplantation especially which containing BCNU regimen may develop idiopathic pneumonia syndrome related to pulmonary toxicity and corticosteroid therapy may be beneficial in some cases. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 47 : 77-89)

Key words : High-dose chemotherapy, BCNU, Idiopathic pneumonia syndrome, Drug toxicity

서 론

최근 시도되고 있는 조혈모세포이식을 이용한 고용량 항암화학요법은 고위험군의 림프종, 유방암 등의 치료에서 기존의 항암화학요법보다 치료 반응률이 높고 생존율의 향상을 기대할 수 있는 방법으로 알려지고 있다^{1,2)}. 그러나 다량의 세포 독성 약제를 주입하는데 따르는 부작용도 있어 이에 의한 이환율 및 사망률도 높다^{3,4)}.

고용량 항암화학요법 후에 발생하는 부작용으로는 혈구감소증에 의한 감염이나 출혈성 경향 외에도 폐, 심장 등의 장기 부전 등이 있을 수 있다. 특히 뇌종양, 유방암, 또는 악성 림프종의 치료에 사용되는 carmustine(1,3-bis-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea; BCNU)은 호흡곤란, 기침 등을 동반하는 폐손상을 유발하는 것으로 보고되고 있다^{5,6)}.

BCNU에 의한 폐손상은 주입 용량에 비례하여 발생하며^{7,8)}, 다른 항암제를 병용 투여하는 경우 또는 흉부에 방사선 치료를 받았던 환자에서 발생할 가능성이 좀더 높다는 보고³⁾들이 있으나 아직 그 정확한 기전이나 효과적인 치료에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

최근 저자들은 고위험군의 유방암과 림프종 환자에서 BCNU를 포함하는 고용량 항암화학요법 후에 비교적 저용량에서 폐손상이 발생한 예를 경험하게 되었다. 최근 국내에서도 여러 악성종양에서 고용량 항암화학요법의 사용이 점차 많아지고, 원발성 악성 질환의 완치 및 생존율의 향상에 대한 기대가 높아지고 있어 치료 약제와 관련된 폐손상에 대하여 좀더 정확한 평가가 요구되고 또한 국내 환자에 대한 분석이 필요

한 시점이다. 이에 저자들은 고용량 항암화학요법 후에 폐병변이 발생된 환자들 중, 감염성 원인이 배제되고 약제와 관련된 폐손상으로 추정되는 환자들의 임상양상 및 경과 등을 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1995년 5월부터 1997년 12월까지 아주대학교병원에 내원하여 여러 가지 악성 질환으로 말초 조혈모세포이식을 이용한 고용량 항암화학요법을 시행 받은 환자들중 고용량 항암화학요법 치료후에 감염성 질환이 아닌 폐병변이 발생한 환자를 대상으로 하였다.

대상 환자들은 악성 질환으로 진단 받고 수술, 방사선 치료 또는 항암화학 치료를 시행 받은 후 재발하였거나, 진단 당시에 매우 진행된 병기로 통상적인 치료로는 예후가 불량할 것으로 예측되는 환자들에게 Granulocyte-colony stimulating factor(G-CSF)를 이용한 가동화(mobilization)를 시행한 후 말초 조혈모세포를 추출하였으며, 이후 고용량 항암화학요법을 시행하였다. 고용량 항암화학요법 후에 환자에서 추출한 조혈모세포를 정맥 주사하였다. 항암 치료 약제는 각각의 질환에 따라서 결정하였다.

치료 후 주기적으로 관찰하면서 호흡기계 증상이 새로이 발생하거나 또는 흉부 방사선 촬영에서 폐병변이 관찰된 환자들 중 임상적으로 또는 배양 검사 등의 여러 진단적 검사에 의하여 감염성 폐질환으로 진단된 환자들은 제외하였으며, 경기관지폐생검을 통하여 폐조직을 얻을 수 있었던 5례를 대상으로 하였다.

2. 임상적 자료 분석

대상 환자들의 의무 기록을 후향적으로 분석하였다. 연령, 성별, 기저 질환, 흡연 여부, 기존의 폐질환 유무, 치료전 폐기능 검사 결과, 방사선 치료 여부, 고용량 항암화학요법에 사용된 약제, 증상의 정도, 증상의 발현 시기, 흉부 방사선 촬영 소견, 치료 경과 등을 조사하였다.

3. 조직학적 소견

흉부 방사선 검사에서 병변이 가장 심한 부위에서 경기관지폐생검을 시행하였다. 기관지 세척액으로 세포병리 검사, 항산균 도말, 일반 세균과 진균에 대한 그람 염색 및 배양 검사를 모든 환자에서 시행하였으며, 폐생검 조직으로 악성 세포의 유무, 기회 감염을 포함한 감염성 질환에 대한 검사를 하였다.

결 과

1. 고용량 항암화학요법을 시행받은 전체 환자들의 특징

대상 기간 동안 말초 조혈모세포이식을 이용한 고용량 항암화학요법을 시행 받은 환자는 모두 97례이었으며, 질환별로는 악성 림프종 23례, 유방암 22례, 림프구성 또는 골수구성 백혈병 8례, Hodgkin병 2례, 기타 악성 질환 42례 이었다. 이들의 평균 연령은 42.5 ± 10 세, 남녀비는 40 : 57이었다. 전체 환자들 중 고용량 항암화학요법 전후에 흉부에 방사선 치료를 받은 예가 17례 있었다.

기침, 가래 등의 호흡기계 증상이 발생하거나 흉부 방사선 촬영에서 폐병변이 발생한 환자들 중 항생제 투여 등의 감염성 질환에 대한 치료에도 증상이 호전되지 않고 임상적으로 기저 악성질환의 재발이 없으며, 감염성 질환 외의 다른 원인이 의심되는 5례에서 경기관지폐생검을 시행하였다.

2. 대상 환자 5례의 임상적 특징

환자들의 평균 연령은 41 ± 13 (18-55)세, 남녀비는 3 : 2였으며, 원인 질환은 유방암 3례, 악성 림프종 2례이었다. 유방암 3례의 항암화학요법은 BCNU $400 \text{ mg/m}^2 \times 1$ 일, cisplatin $55 \text{ mg/m}^2 \times 3$ 일, cyclophosphamide $2,000 \text{ mg/m}^2 \times 3$ 일(CBP)이었고, 림프종 1례의 항암화학요법은 BCNU $400 \text{ mg/m}^2 \times 1$ 일, etoposide $200 \text{ mg/m}^2 \times 4$ 일, cytosine arabinoside (Ara-C) $200 \text{ mg/m}^2 \times 4$ 일, melphalan $140 \text{ mg/m}^2 \times 1$ 일(BEAM), 다른 1례는 BCNU $300 \text{ mg/m}^2 \times 1$ 일, etoposide $75 \text{ mg/m}^2 \times 4$ 일, Ara-C $200 \text{ mg/m}^2 \times 4$ 일, cyclophosphamide $1,500 \text{ mg/m}^2 \times 4$ 일(BEAC)이었으며 모든 환자는 6일 후에 자가 말초 조혈모세포를 이식받았다.

이들 5례의 환자들은 모두 고용량 항암화학요법 전에 방사선 치료를 시행받았다. 유방암 3례는 모두 타병원에서 유방 절제술을 받은 기왕력이 있으며 이후 재발하여 흉부에 방사선 치료를 받았다. 악성 림프종 1례는 CHOP regimen(cyclophosphamide, vincristine, prednisone, procarbazine)으로 6차례 항암 치료 후에도 치료 반응이 좋지 않아 고용량 항암화학요법 시행 전에 비장을 포함하여 복부에 4440 cGy 의 방사선 치료를 받았으며, 다른 1례는 CHOP regimen으로 4차례 치료하였으나 계속적으로 병이 진행되어서 고용량 항암화학요법을 위한 가동화 요법을 시행한 후에 mantle+비장+제2요추에 총 $2,800 \text{ cGy}$ 의 방사선 치료를 받았다.

전체 환자 97례 중 53례에서 BCNU를 포함하는 고용량 항암화학요법을 시행받았던 반면 5례의 환자들은 모두 BCNU를 포함하는 고용량 항암화학요법을 시행받았으며 이들 중 4례에서는 동시에 cyclophosphamide를 포함하였다. BCNU의 용량은 $300\text{--}400 \text{ mg/m}^2$ 였으며, cyclophosphamide의 용량은 $6,000 \text{ mg/m}^2$ 이었다.

환자들 중 4례는 비흡연자이었으며 1례는 30 갑년

Table 1. Clinical characteristics of 5 patients with idiopathic pneumonia syndrome

Patient	Age (year)	Sex	Underlying disease	High dose chemotherapy regimen	Onset of symptoms (weeks)	Presentation	Chest X-ray	Clinical outcome
1	45	F	Breast cancer	CBP	7	Dyspnea, chilling	Diffuse bilateral infiltrates	Died 4 months after high dose chemotherapy
2	45	F	Breast cancer	CBP	4	Cough	Focal alveolar infiltrates	Alive without residual lung lesion
3	43	F	Breast cancer	CBP	26	Fever, cough	Bibasilar infiltrates	Alive without residual lung lesion
4	54	M	NHL	BEAM	11	Hemoptysis, dyspnea	Diffuse bilateral infiltrates	Died 3 months after high dose chemotherapy
5	11	M	NHL	BEAC	22	Cough, DOE	Focal infiltrates	Lung lesion improved; died of cardiomyopathy

*Definition of Abbreviates : NHL=non-hodgkin's lymphoma ; DOE=dyspnea on exertion

*Onset of symptoms is the number of weeks after initiation of high dose chemotherapy.

*All patients were treated with corticosteroids.

의 흡연력이 있었으나 고용량 항암화학요법 6개월 전부터 금연하였다. 고용량 항암화학요법 전에 시행한 흉부 방사선 검사상 4례에서는 폐실질내 병변이 관찰되지 않았으나 1례에서는 우하폐야에 폐침윤이 관찰되었으며 이 병변은 조직학적으로 유방암의 임파선 전이 병변으로 확인되었다.

4례에서 고용량 항암화학요법전에 폐기능 검사(Medical Graphic Corporation PF/DX, USA)를 시행하였다. 모든 환자들의 노력성 환기량(FVC)과 1초간 노력성 호기량(FEV₁)은 예측치의 75% 이상 이었고, FEV₁/FVC는 70% 이상이었다. 일산화탄소의 폐확산능(DL_{co})은 3례에서 시행하여 모두 예측치의 70% 이상으로, 폐기능 검사를 시행하였던 환자들은 모두 정상적인 폐기능 소견을 보였다.

3. 임상 양상

환자들은 고용량 항암화학요법 후 평균 14주후 (4-26주)에 호흡기 증상이 발현되었다. 주 증상은 소량

의 객담을 동반한 기침, 호흡 곤란, 발열이었으며 1례에서는 혈담을 호소하였다. 이들 증상은 3례에서는 서서히 발현하였으나 2례에서는 수일만에 급격하게 악화되는 호흡곤란과 흉부 방사선 검사상 양측성의 광범위한 폐침윤, 심한 저산소혈증등의 급성 호흡곤란 증후군의 양상을 보였다(Table 1).

흉부 방사선 검사상 3례에서는 양측성의 미만성 폐포성 침윤이 관찰되었다. 이중 2례에서는 급성 호흡곤란 증후군으로 발전하였으며, 병변이 기저부에 심하고 상대적으로 상부는 심하지 않았던 1례는 이후 호전되었다. 다른 2례는 우측 하폐야에 미만성의 폐포성 침윤이 관찰되었다. 이들 병변들은 모두 방사선 치료를 받았던 부위와는 상관성이 없었다(Fig. 1, 2). 고용량 항암화학요법 이전에 임파선 전이 병변이 관찰된 1례의 경우에는 고용량 항암화학요법후 임파선 병변이 방사선학적으로 호전되었다가 같은 부위에 폐침윤이 관찰되었으며, 이부위에 대한 조직학적 검사상 예전에 보이던 임파선 전이 소견은 관찰되지 않았다.

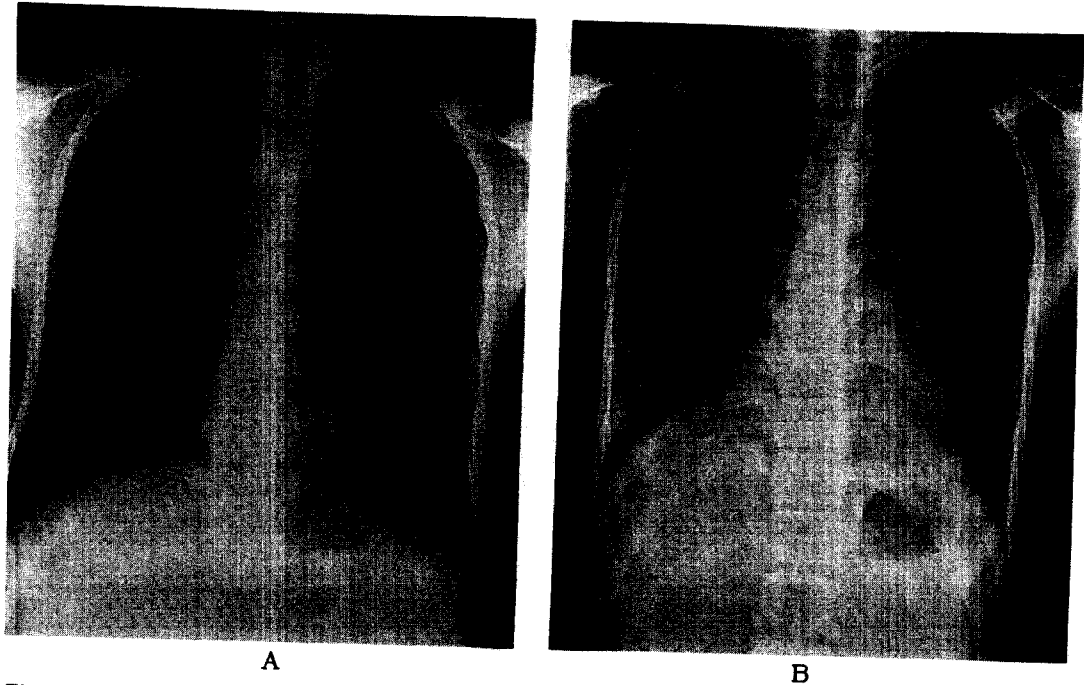


Fig. 1. Chest X-rays of patient 5. A baseline chest PA(A) showed normal lung parenchyma. On presentation with cough and DOE, the chest PA(B) showed focal alveolar infiltrates on right lower lung field.

5. 조직학적 소견

다섯례 모두에서 경기관지폐생검을 통하여 폐조직을 얻었다. 동시에 시행한 기관지 세척액의 세포학적 검사, 항산균 도말, 일반 세균 및 진균에 대한 배양 검사는 모두 음성이었다. 조직학적 소견상 5례 모두에서 폐포 격막에 림프구의 침윤, 격막의 비후와 경도의 섬유화가 관찰되었다. 제2형 폐세포의 증식이 관찰되며 일부 폐세포는 비정형성을 보여 핵이 매우 커지고 과염색상을 보이고 핵소체가 뚜렷하였다. 바이러스 감염에서 보이는 붕입체는 보이지 않았고 거대붕입체바이러스와 단순포진바이러스에 대한 면역 화학적 염색, 주폐포자충, 결핵균 및 진균에 대한 특수 염색 결과는 모두 음성이었다. 모든 증례에서 작은 혈관의 내피세포의 크기가 현저하게 커져 혈관 내강으로 돌출하는 소견을 보였으나 내막층의 부종과 섬유화 또는 근층의

비후 등은 관찰되지 않았다.

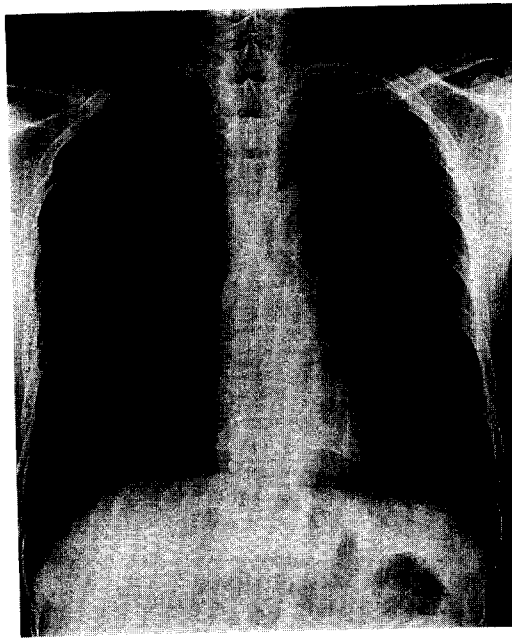
호흡 부전으로 사망한 1례에서는 폐포 내강에 섬유소와 삼출액이 현저하게 관찰되었으며(Fig. 3), 현저한 초자양막(hyaline membrane) 소견을 보인 예도 1례 있었다(Fig. 4).

6. 치료 경과

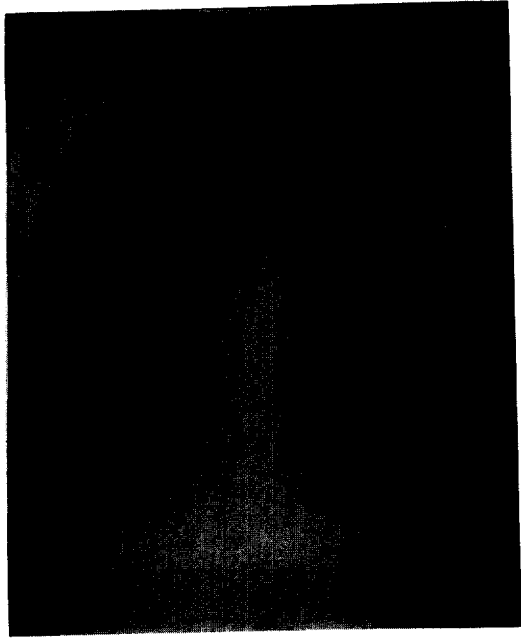
다섯례의 환자 모두에서 스테로이드 치료를 시행하였으며 이들 중 3례에서 병변이 호전되었다.

1례에서는 dexamethasone 20mg으로 시작하여 증상의 호전을 수일 내에 보였으며 3개월동안에 스테로이드를 감량하였다. 이후 환자는 폐병변이 소실되고 고용량항암요법 후 28개월인 현재까지 폐병변 없이 지내고 있다.

다른 1례의 환자에서는 약 3개월간의 스테로이드



A



B

Fig. 2. Chest X-rays of patient 4. A baseline Chest PA(A) showed no parenchymal lesion. Eleven weeks after high dose chemotherapy, he had small amount of hemoptysis and the chest PA(B) showed bilateral diffuse infiltrates.

치료(prednisolone 60mg으로 시작하여 감량) 후에도 증상이 계속되어 다시 prednisolone 60mg으로 재치료를 하였다. 이후 환자는 증상의 호전과 폐병변이 소실되어 3개월만에 스테로이드를 끊을 수 있었다. 환자는 고용량 항암요법 8개월 후에 류마티스성 관절염이 발생하여 이에 대한 치료중이며 폐병변은 완전히 소실되었다.

또 다른 1례는 고용량항암요법 후 약 6주 후에 심근병증이 발생하였던 경우로 스테로이드 사용(prednisolone 60mg)으로 폐병변은 호전되었으나 고용량 항암화학요법 후 8개월만에 확장성 심근병으로 사망하였다.

급성 호흡부전 증후군으로 발현된 2례에서는 고농도의 스테로이드 치료에도 불구하고 호흡곤란과 저산소혈증이 악화되고, 폐병변도 양측성으로 광범위하게 침범되어 기도삽관 및 인공 호흡기 치료를 시행하였으

나 호전되지 않고 수일내에 사망하였다.

고 찰

골수이식 또는 말초 조혈모세포이식을 이용한 고용량 항암화학요법은 고위험군의 림프종, 유방암 등에서 기존의 치료보다 치료 반응율이 높은 반면 고농도의 세포 독성 약제 주입에 따르는 부작용도 유발될 수 있어서 치료 대상 환자의 적절한 선정과 치료와 관련된 부작용을 최소화하는 것이 중요하다. 이에 본 연구에서는 자가 말초 조혈모세포이식을 이용한 고용량 항암화학요법 후에 발생한 폐손상에 대하여 그 임상 양상 및 경과 등을 알아보았다.

특발성 폐렴 증후군(Idiopathic pneumonia syndrome)은 골수이식 후에 감염성 원인이 배제되고 원인이 뚜렷치 않은 폐병변이 발생된 경우를 말하며

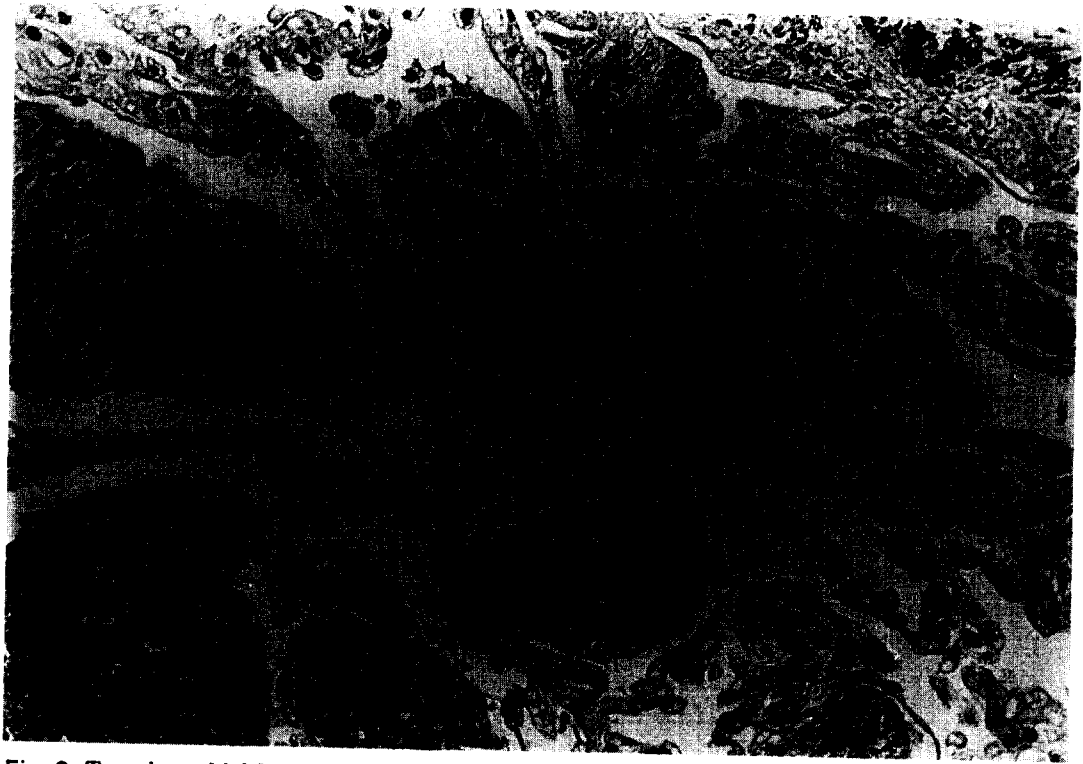


Fig. 3. Transbronchial lung biopsy specimen from patient 4. Fibrin exudates in alveolar spaces with hyperplasia of pneumocytes along alveolar walls (H & E, $\times 200$).

골수이식 환자의 10-20%에서 발생하고 치료와 연관되어 발생하는 사망률의 약 40-50%를 차지한다^{7,9,10}. 특발성 폐렴 증후군은 주로 고용량 항암화학요법 6개월 이내에 마른기침, 호흡곤란 등의 임상 증상과 방사선 촬영상 폐침윤을 보이며 감염, 폐출혈 등의 다른 원인에 의한 폐질환을 배제함으로써 진단되고⁷, 이식편대숙주반응, 미세한 바이러스 감염(occult viral infection), 약제-방사선에 의한 손상(chemoradiation damage) 등이 그 원인으로 생각되어지고 있다¹¹. 자가 골수이식 후에 발생하는 특발성 폐렴 증후군은 골수이식 전에 시행되는 방사선 치료 또는 항암 치료와 연관되어 발생할 가능성이 높다^{9,10}. 이러한 원인은 자가 말초 조혈모세포이식을 이용한 고용량 항암화학요법의 경우에도 비슷하여서, 이식편대숙주반응에 의하여 폐병변이 발생하였을 가능성은 없으므로 감염성 원

인이 배제된다면 세포 독성 약제에 의해 유발되는 폐세포 손상이 특발성 폐렴 증후군의 가장 중요한 원인으로 고려될 수 있을 것이다.

Wilczynski 등¹²은 유방암 환자에서 자가 골수이식을 동반한 고용량 항암화학요법 후에 발생한 폐독성을 특발성 폐렴 증후군과 구별하여 지연 폐독성 증후군(delayed pulmonary toxicity syndrome; DPTS)이라 하였다. DPTS는 특발성 폐렴 증후군에 비하여 그 빈도가 높은 반면 사망률이 낮고 스테로이드 치료에 대한 반응이 좋은 점을 특징으로 한다. 고용량 항암화학요법 후 수주에서 수개월 후에 발생하며 마른기침, 호흡곤란 등의 특징적인 임상 증상과 폐확산능의 감소 등을 기준으로 진단한다. 발생 원인으로 는 항암치료 약제에 의한 폐손상의 가능성이 높으며 특히 여러 항암제들 중에서 BCNU에 의한 폐손상을



Fig. 4. Transbronchial lung biopsy specimen from patient 3. Prominent hyaline membrane formation is noted as well as thickening of alveolar walls infiltrated by mononuclear inflammatory cells(H & E, $\times 100$).

cyclophosphamide가 상승작용을 하였을 것이라고 하였다.

Todd 등¹³⁾은 고용량의 CBP regimen과 자가 골수이식으로 치료한 고위험군의 유방암 환자 59례중 23례(39%)에서 폐병변이 발생하였으며 이중 개흉 폐생검 또는 경기관지폐생검으로 폐조직 검사가 가능하였던 10례의 폐병변의 원인으로는 BCNU에 의한 폐독성의 가능성이 가장 높고 동시에 사용된 cyclophosphamide가 상승 작용을 하였을 것으로 보고하였다.

Reece 등⁴⁾은 재발된 악성 림프종 환자에서 cyclophosphamide, BCNU, etoposide를 사용한 고용량 항암화학요법 후에 간질성 폐장염(interstitial pneumonitis)이 56례중 9례에서 발생하였으며 특히

7례에서는 매우 심하여 평균 54일 후에 호흡 부전으로 사망하였다고 보고하였다.

BCNU는 bleomycin과 더불어 폐독성을 유발하는 대표적인 항암제이다^{14, 15)}. BCNU는 1960년대 중반부터 뇌종양, 악성 림프종 등에 임상적으로 사용되었다. 초기에는 BCNU의 dose limiting toxicity는 골수 억제이며 그외 간과 신장에 독성이 있는 것으로 알려졌다. 그러나 1966년 BCNU로 치료한 소아 백혈병 환자에서 양측성 미만성 폐침윤이 관찰되었고¹⁶⁾, 1976년 조직학적으로 진단된 BCNU에 의한 폐독성이 보고된¹⁷⁾ 이래 다수의 환자에서 폐장염과 폐섬유화를 보고하였다¹⁸⁾.

BCNU에 의한 폐독성의 빈도는 각각의 보고자마다 매우 다양하다. Durant 등¹⁹⁾은 BCNU가 포함된 항

암 치료를 받은 혈액 종양 환자 794례중 9례(1.1%)에서 유의한 폐독성이 발생하였다고 보고한 반면, Selker 등²⁰⁾은 BCNU로 치료받은 뇌종양 환자 47례중 14례(30%)에서 폐독성이 발생하였다고 하였다. 이렇게 그 발생률이 연구자마다 다르게 나타나는 것은 각각의 환자마다 사용된 BCNU의 용량과 사용 방법이 다르고 또 폐독성의 진단에 있어 서로 다른 기준을 적용하였던데 그 원인이 있으며, 일반적으로 BCNU로 치료받은 환자의 약 20-30%에서 폐독성이 발생한다^{14, 18)}.

BCNU에 의한 폐손상의 주된 병리조직학적 소견은 간질성 섬유화를 포함하는 폐포격막의 비후, 비정상적인 제 II형 폐세포의 증식, 염증성 세포 침윤이 거의 없는 점등을 특징으로 하며¹³⁾ bleomycin등 다른 세포 독성 약제에 의한 폐손상과 비슷한 소견을 보인다. 경기관지폐생검으로 얻은 폐조직은 크기가 작아서 조직학적 검사에 어려움이 있으나 5례 모두 위의 특징에 합당한 소견을 보였다.

Cyclophosphamide도 폐손상을 일으킬수 있으나 그 빈도는 1% 미만으로 매우 낮다¹⁴⁾. 아직 폐손상에 대한 기전은 명확하게 밝혀지지 않았으나 림프구의 세포 독성의 변화, 산화작용에 의한 손상 등이 관여하는 것으로 알려져 있으며 동물 실험의 경우 대부분이 200-450 mg/Kg의 고농도에서 폐독성이 발생하였다. Malik 등²¹⁾은 cyclophosphamide에 의한 폐손상에는 6개월내에 발생하는 조기 발현 폐독성(early-onset pulmonary toxicity)과 수개월에서 수년 후에 발생하는 후기 발현 폐독성(late-onset pulmonary toxicity)으로 구분할 수 있으며 조기 발현 폐독성은 약제를 끊고 스테로이드를 사용하면 폐병변이 호전될 수 있으나 후기 발현 폐독성은 약제를 끊더라도 예후가 불량하여 호흡 부전으로 인한 사망률이 높다고 하였다.

본 연구에서 발생한 폐손상의 경우에 가능한 원인으로는 BCNU와 cyclophosphamide의 두가지 약제를 생각할수 있다. 두가지 약제중 어느 약제가 폐손상을 유발하였는지 정확히 구별하기는 어려우나 BCNU에

의한 폐독성이 cyclophosphamide보다 그 빈도가 훨씬 높고 사용된 cyclophosphamide의 용량이 기존에 알려진 폐독성을 유발하는 농도보다 낮은 점 등을 고려해 볼 때 BCNU에 의한 폐손상의 가능성이 더 높은 것으로 생각되며 두 가지 약제가 서로 상승 효과를 나타내었을 가능성도 있다.

전체 대상 환자 97례중 5례(5.1%)에서 감염성 원인이 아닌 폐병변이 발생하였다. 특발성 폐렴 증후군이 발생한 5례 모두가 BCNU를 포함하는 항암화학요법을 사용하였으며, 이들중 4례에서는 동시에 cyclophosphamide도 사용되었다. 전체 환자 97례중 53례에서만 BCNU를 포함하는 고용량 항암화학요법을 사용한 점을 고려해볼 때 본 연구에서 BCNU에 의하여 유발된 폐손상의 빈도는 9.4%(53례중 5례)이었다.

BCNU의 폐독성은 용량과 비례하여 나타난다. Aronin 등⁸⁾은 장기간에 걸쳐 BCNU로 치료한 뇌종양 환자 93례중 19례(20%)에서 폐독성이 발생하였으며, 이들 환자들의 위험인자 분석 결과 BCNU의 용량이 가장 중요한 인자로, 폐독성이 발생하지 않은 환자들과의 평균 BCNU 사용량은 777 mg/m²이었던 반면 폐독성이 발생한 환자들에서는 평균 1,146 mg/m²의 BCNU가 사용되어 두 군간에 유의한 차이가 있었다고 보고하였다(p=0.005). 또한 BCNU 용량이 1,500 mg/m²이상의 경우 약 50%의 환자에서 폐독성이 발생하였다고 하였다. 그외에도 만성 폐쇄성 폐질환, 폐결핵, pneumoconiosis 등 기존의 폐질환이 있는 경우에 폐독성이 발생할 가능성이 높다고 하였다.

또한 폐독성의 심한 정도도 BCNU의 용량과 관계가 있어 Rubio 등⁷⁾은 BCNU로 치료받은 환자 94례중 26례(28%)에서 특발성 폐렴 증후군이 발생하였으며, 이들중 BCNU를 525 mg/m² 이상 사용한 환자 9례중 5례가 사망한 반면, BCNU를 475 mg/m² 이하로 사용한 환자 6례중에서 사망한 환자는 없었다고 하였다(p=0.001).

본 연구의 대상 환자들에서 사용된 BCNU 용량은

300-400 mg/m²로 이러한 용량에서는 폐독성이 발생할 가능성이 매우 낮은 것으로 알려져 있다. 그리고 본 연구에서는 호흡기 증상이 있는 환자들만을 대상으로 하였기 때문에 폐기능 검사등을 통하여 무증상의 환자들까지 포함한다면 이보다 많은 환자에서 폐독성이 관찰되었을 가능성이 있다. 따라서 비교적 폐독성이 발생할 가능성이 적은 낮은 용량의 BCNU에 의하여 폐독성이 발생한 점과 일부의 환자에서는 급성 호흡부전 증후군으로 진행할 정도로 매우 심하게 진행하였던 점에 대하여 그 원인을 살펴볼 필요가 있다.

BCNU가 폐독성을 유발하는 기전은 아직 명확하지 않지만 BCNU에 의한 glutathione의 감소가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다²²⁾. Glutathione은 폐의 항산화 방어 작용에 있어 중요한 역할을 담당하며 glutathione reductase에 의하여 폐세포질 내에 높은 농도를 유지하고 있다¹³⁾. BCNU는 *in vivo*와 *in vitro*에서 glutathione reductase를 억제한다. Glutathione의 감소로 인하여 산화/항산화의 균형이 깨어짐으로써 폐세포가 손상을 받는 것으로 생각된다. 폐는 다른 장기에 비하여 BCNU에 의한 DNA 손상을 교정하는데 중요한 O-alkyl guanine transferase (OGAT)가 특히 부족하다¹⁰⁾. 따라서 고농도의 약제에 노출되는 반면 손상을 교정하는 작용은 상대적으로 부족하여 폐독성이 일어나는 것으로 생각되어지고 있으며 이러한 폐독성은 혈청 약물 농도에 비례하여 발생한다. Jones 등²³⁾은 고용량 CBP 요법으로 치료한 환자 38례중에서 폐독성이 발생한 환자 20례(53%) 중 12례의 시간에 대한 약물 배출 그래프로 계산한 BCNU의 농도×시간(Area under the curve; AUC)이 600 µg/ml×minute 이상인 반면 폐독성이 발생하지 않은 18례중 2례(11%)만이 600 µg/ml×minute 이상이었다고 하였다($p < 0.03$). 결과적으로 BCNU에 대한 AUC가 600 µg/ml×minute 이상인 14례중 12례(86%)에서 발생하였다고 하였다.

실제 항암제는 단독 요법보다는 2-3 종류 이상의 복합 화학요법으로 사용되기 때문에 약제간에 상호 작

용이 일어날 수 있다. Cisplatin과 cyclophosphamide 두 약제 모두 P-450 효소계에 영향을 주어서 혈중 BCNU의 농도에 변화를 줄 수 있다. Jones 등²⁴⁾은 cisplatin과 cyclophosphamide로 전처치한 실험 동물의 BCNU의 AUC를 측정하였는데, 이들 약물을 전처치한 군에서는 BCNU의 배출이 지연되고 약물 분포 용적이 감소하여 BCNU의 AUC가 증가할 뿐만 아니라 각 개체간의 변이도 커지는 것을 보고하였다. 즉 CBP 복합요법에서 BCNU의 용량 600 mg/m²은 BCNU 단독 사용시의 1,200 mg/m²의 혈중 농도에 해당하는 효과를 나타낼 수 있는 것이다.

방사선 치료와 세포 독성 약제간의 상호 작용도 폐손상을 증가시킨 요인으로 작용할 수 있다. 방사선 치료가 BCNU에 의한 폐독성을 증가시킨다는 명확한 증거는 아직 없으나 몇몇 증례들^{3, 25)}에서는 방사선 치료가 BCNU의 폐독성의 위험 인자로 작용할 수 있는 가능성에 대하여 보고하였고, Reece 등⁴⁾은 특히 방사선 치료의 시기가 중요하여 고용량 항암치료와 동시에 또는 직전에 흉부 방사선 치료를 받은 경우에는 폐독성이 증가한다고 하였다.

현재까지 BCNU의 용량과 폐독성에 대한 연구는 저용량으로 장기간에 걸쳐서 사용한 결과가 대부분이었다. 그러나 고용량으로 단시간에 사용하는 경우에는 이와는 다른 기전으로 폐독성이 일어날 수 있으며, 드물지만 BCNU 240 mg/m² 단독 주입으로 비가역성의 폐섬유화가 보고되기도 하였다²⁶⁾.

위에서 열거한 점들이 복합적으로 작용하여 비교적 폐손상의 발생 가능성이 적은 용량에서도 폐침윤이 발생되고 일부에서는 호흡 부전으로 사망하게 되는 매우 심한 폐손상이 발생되었을 것으로 생각된다.

폐손상의 치료로는 BCNU를 중단하고 필요에 따라서 스테로이드를 사용한다. 과거에는 BCNU에 의한 폐손상에 대하여 잘 알려지지 않았기 때문에 증상이 발생하기 전에는 진단하기 어려웠다. 따라서 상당히 진행된 후에 발견되어서 치료에 대한 반응이 좋지 않고 사망률도 매우 높았다^{4, 17)}. 그러나 최근에는 폐손상에 대한 인식이 높아져 주기적인 문진과 진찰 및 폐기

능 검사 등으로 증상의 발현 이전에 조기 진단과 치료가 가능함에 따라서 스테로이드에 대한 치료 효과가 좋고 중증의 폐손상은 감소하는 경향이다^{12, 27, 28)}.

BCNU를 포함하는 고용량 항암화학요법을 시행함에 있어 심각한 폐손상이 발생할 수 있으며 특히 기존에 흉부 방사선 치료를 받았거나 다른 세포 독성 약제와의 병합 치료시에는 폐손상이 발생할 가능성이 높기 때문에 적절한 환자의 선택과 주기적인 관찰로 폐손상을 최소화하고 조기 진단 및 치료에 대한 각별한 주의가 기울여야 할 것이다.

요 약

연구 배경 :

고위험군의 악성 질환의 치료로 최근에 시도되고 있는 고용량 항암화학요법은 기존의 치료보다 치료 반응율이 높고 생존의 향상을 기대할 수 있는 방법이다. 그러나 치료와 관련된 부작용도 있어 이환율 및 사망률도 높다. 말초 조혈모세포이식을 이용한 고용량 항암화학요법 후에 발생하는 특발성 폐렴 증후군은 감염성 원인을 배제한다면 약제에 의한 폐독성으로 유발되었을 가능성이 가장 높다. 저자들은 약제 독성으로 유발되었을 것으로 추정되는 폐렴 증후군에 대하여 알아보고자 하였다.

방 법 :

1995년 5월부터 1997년 12월까지 아주대학교병원에서 말초 조혈모세포이식을 이용한 고용량 항암화학요법을 시행받은 환자들을 대상으로 하였다. 이들 중 특발성 폐렴 증후군이 발생한 5례에서 경기관지폐생검을 시행하고 그 임상 양상과 치료 결과를 후향적으로 분석하였다.

결 과 :

전체 대상 환자는 97례이었으며 이들중 5례(5.1%)에서 특발성 폐렴 증후군이 발생하였다. 5례의 환자의 연령은 평균 41 ± 13 세, 남녀비는 3:2였으며 유방암 3례, 악성 림프종 2례이었다. 사용된 항암제는 CBP regimen 3례, BEAC regimen 1례, BEAM

regimen 1례이었으며, 사용된 용량은 BCNU 300-400 mg/m², cyclophosphamide 6,000 mg/m²이었다. 다섯례 모두에서 고용량 항암화학요법 전에 방사선 치료를 받았다.

환자들은 고용량 항암화학요법을 시행한지 평균 14주 후(4-26주)에 기침, 호흡곤란, 발열 등을 동반한 폐침윤이 발생하였다. 흉부 방사선 검사 소견상 3례에서는 양측성, 2례에서는 우하엽에 국한된 미만성의 폐침윤을 보였다. 경기관지폐생검 결과 폐포 손상과 격막의 비후, 비정상적인 제 II형 폐세포의 증식이 관찰되었고 악성 세포의 침윤이나 감염성 질환 등의 소견은 없었다.

모든 환자에서 스테로이드를 투여하였으나 2례에서는 급성 호흡부전증으로 진행하여 사망하였다. 3례에서는 폐병변이 소실되고 증상도 호전되었으나 1례는 확장성 심근병으로 사망하였고 2례는 호전되어 폐병변이 없는 상태에서 외래 관찰 중이다.

결 론 :

말초 조혈모세포이식을 이용한 고용량 항암화학요법은 치료 효과가 기존의 항암치료보다 높지만 BCNU를 포함하는 복합 화학요법을 사용하는 경우 약제에 의한 폐손상이 발생할 가능성이 있어 적절한 환자의 선정과 폐손상을 최소화할 수 있도록 유의하여야 한다.

참 고 문 헌

1. Reece DE, Barnett MJ, Shepherd JD, Hogge DE, Klasa RJ, Nantel SH, Sutherland HJ, Klingemann HG, Fairey RN, Voss NJ, Connors JM, O'Reilly SE, Spinelli JJ, Phillips GL: High-dose cyclophosphamide, carmustine(BCNU), and etoposide(VP16-213) with or without cisplatin (CBP ± P) and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy. Blood 86: 451, 1995

2. Peters WP, Ross M, Vredenburgh JJ, Meisenberg B, Marks LB, Winer E, Kurtzberg J, Bast RC, Jr, Jones R, Shpall E, Wu K, Rosner G, Gilbert C, Mathias B, Coniglio D, Petros W, Henderson IC, Norton L, Weiss RB, Budman D, Hurd D : High-dose chemotherapy and autologous bone marrow supports as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 11 : 1132, 1993
3. Besien KV, Tabocoff J, Rodrigues M, Andersson B, Mehra R, Przepiorka D, Dimopoulos M, Giral S, Suki S, Khouri I, Spitzer G, Jagannath S, Dicke K, Le Maistre CF, Deisserth A : High-dose chemotherapy with BEAC regimen and autologous bone marrow transplantation for intermediate grade and immunoblastic lymphoma: durable complete remission, but a high rate of regimen-related toxicity. *Bone Marrow Transplant* 15 : 549, 1995
4. Reece DE, Barnett MJ, Connors JM, Fairey RN, Greer JP, Herzig GP, Herzig RH, Klingemann HG, O'Reilly SE, Shepherd JD, Spinelli JJ, Voss NJ, Wolff SN, Phillips GL : Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 9 : 1871, 1991
5. 정태준, 성인경 : BCNU 치료후에 발생한 진행성 폐섬유화. *대한암학회지* 24 : 463, 1992
6. Mitsudo SM, Greenwald ES, Banerji B, Koss LG : BCNU (1,3-bis-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea) Lung : Drug-induced pulmonary changes. *Cancer* 54 : 751, 1984
7. Rubio C, Hill ME, Milan S, O'Brien MER, Cunningham D : Idiopathic pneumonia syndrome after high-dose chemotherapy for relapsed Hodgkin's disease : *Br J Cancer* 75 : 1044, 1997
8. Aronin PA, Mahaley MS Jr, Rudnick SA, Dudka L, Donohue JF, Selker RG, Moore P : Prediction of BCNU pulmonary toxicity in patients with malignant gliomas An Assessment of risk factors. *New Engl J Med* 303 : 183, 1980
9. Clark JG, Hansen JA, Hertz MI, Parkman R, Jensen L, Peavy HH : Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 147 : 1601, 1993
10. Cherniack RM, Abrams J, Kalica AR : Pulmonary disease associated with breast cancer therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 150 : 1169, 1994
11. Crawford SW, Hackman RC : Clinical course of idiopathic pneumonia after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 147 : 1393, 1993
12. Wilczynski SW, Erasmus JJ, Petros WP, Vredenburgh JJ, Folz RJ : Delayed pulmonary toxicity syndrome following High-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for breast cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 157 : 565, 1998
13. Todd NW, Peters WP, Ost AH, Roggli VL, Piantadosi CA : Pulmonary drug toxicity in patients with primary breast cancer treated with high-dose combination chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 147 : 1264, 1993
14. Cooper JA, Jr, White DA, Matthay RA : Drug-induced pulmonary disease Part 1 : Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 133 : 321, 1986
15. Kreisman H, Wolkove N : Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy. *Semin Oncol* 19 : 508, 1992
16. Iriarte PV, Hananian J, Cortner JA : Central nervous system leukemia and solid tumors of childhood *Treatment with 1,3-bis-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU)*. *Cancer* 19 : 1187,

1966

17. Holoye PY, Jenkins DE, Greenberg SD : Pulmonary toxicity in long-term administration of BCNU. *Cancer Treat Rep* 60 : 1691, 1976
18. Weiss RB, Poster DS, Penta JS : The nitrosoureas and pulmonary toxicity. *Cancer Treat Rev* 8 : 111, 1981
19. Durant JR, Norgard MJ, Murad TM, Bartolucci AA, Langford KH : Pulmonary toxicity associated with bischloroethylnitrosourea (BCNU). *Arch Int Med* 90 : 191, 1979
20. Selker RG, Jacobs SA, Moore PB, Wald M, Fisher ER, Cohen M, Bellot P : 1,3-bis-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU)-induced pulmonary fibrosis. *Neurosurgery* 7 : 560, 1980
21. Malik SW, Myers JL, Deremee RA, Specks U : Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. *Am J Respir Crit Care Med* 154 : 1851, 1996
22. Smith AC and Boyd MR : Preferential effects of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) on pulmonary glutathione reductase and glutathione/glutathione disulfide ratios : Possible implication for lung toxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 229 : 658, 1984
23. Jones RB, Matthes S, Shpall EJ, Fisher JH, Stemmer SM, Dufton C, Stephens JK, Bearman SI : Acute lung injury following treatment with high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and carmustine : Pharmacodynamic evaluation of carmustine. *J Natl Cancer Inst* 85 : 640, 1993
24. Jones RB, Matthes S, Kemme D, Dufton C, Kernan S : Cyclophosphamide, cisplatin, and carmustine : pharmacokinetics of carmustine following multiple alkylating-agent interactions. *Cancer Chemother Pharmacol* 35 : 59, 1994
25. Litam JP, Dail DH, Spitzer G, Vellekoop L, Verma DS, Zander AR, Dicke KA : Early pulmonary toxicity after administration of high-dose BCNU. *Cancer Treat Rep* 65 : 39, 1981
26. Lieberman A, Ruoff M, Estey E, Seidman I, Lieberman I, Wiss, A : Irreversible pulmonary toxicity after single course of BCNU. *Am J Med Sci* 279 : 53, 1980
27. Kalaycioglu M, Kavuru M, Tuason L, Bolwell B : Empiric prednisone therapy for pulmonary toxic reaction after high-dose chemotherapy containing carmustine (BCNU). *Chest* 107 : 482, 1995
28. Chap L, Shpiner R, Levine M, Norton L, Lill M, Glaspy J : Pulmonary toxicity of high-dose chemotherapy for breast cancer : a non-invasive approach to diagnose and treatment. *Bone Marrow Transplantation* 20 : 1063, 1997