

CASE REPORT

궤양성 대장염 환자에서 메살라진 좌약으로 인하여 재발한 호산구성 폐렴

박명린, 이정희¹, 강상범², 박연희²

보훈공단 대전보훈병원 내과, 가톨릭대학교 의과대학 대전성모병원 병리과¹, 내과²

Recurrent Eosinophilic Pneumonia Associated with Mesalazine Suppository in a Patient with Ulcerative Colitis

Myoungrin Park, Junguee Lee¹, Sang-Bum Kang² and Yeonhee Park²

Department of Internal Medicine, VHS Daejeon Hospital; Departments of Pathology¹ and Internal Medicine², Daejeon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Daejeon, Korea

Mesalazine suppositories are widely used to treat ulcerative colitis and have a guaranteed safety profile, but although rare, they can cause pulmonary toxicity. A 35-year-old woman with ulcerative colitis was diagnosed to have acute eosinophilic pneumonia after 29 days of oral mesalazine use and improved after mesalazine and corticosteroid were withdrawn. Reintroduction of mesalazine suppositories resulted in acute eosinophilic pneumonia recurrence after 28 days. Mesalazine re-administration (even via a different route) in patients with a history of mesalazine-induced eosinophilic pneumonia should be undertaken cautiously, because eosinophilic pneumonia may recurrence. (*Korean J Gastroenterol* 2019;73:225-229)

Key Words: Mesalazine; Mesalamine; Suppositories; Eosinophilic pneumonia; Pulmonary eosinophilia

서 론

Mesalazine은 경증 및 중등도의 궤양성 대장염에서 관해 유도 및 유지 목적으로 널리 사용되는 약제이다. Mesalazine은 흔치는 않지만 경구 투여 시 호산구성 폐렴, 기질화 폐렴 및 간질성 폐렴 등 약제 사용에 따른 폐 독성 사례들이 드물게 보고되어 왔다.¹⁻³ 하지만 경구 제제와는 달리 mesalazine 좌약에 의한 폐 독성은 현재까지 단 1예만 보고되었을 정도로 극히 드물다.⁴ 호산구성 폐렴은 폐에 호산구의 비정상적인 침착이 특징인 질환으로, 약제나 감염과 같은 이차적 원인에 의하여 발생할 수 있으나 정확한 발병 기전은 알려져 있지 않다. 저자들은 mesalazine 경구 제제로 인하여 급성 호산구

성 폐렴이 발생한 궤양성 대장염 환자에서 호산구성 폐렴 완치 후 mesalazine 좌약 제제의 재투여 과정에서 급성 호산구성 폐렴이 재발한 사례를 경험하여 보고한다.

증 례

35세 여자가 11일 전부터 기침, 발열 그리고 운동시 호흡 곤란이 발생하여 내원하였다. 환자는 혈변과 복통으로 개인의 원에 방문하여 대장 내시경 및 조직 검사 시행 후 직장에 국한된 경증의 궤양성 대장염(Mayo score; ulcerative colitis disease activity index 4점)으로 진단받고 29일 전부터 mesalazine (Pentasa®) 1 g을 하루 2회씩 꾸준히 복용하고 있었

Received October 23, 2018. Revised December 11, 2018. Accepted December 16, 2018.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박연희, 34943, 대전시 중구 대흥로 64, 가톨릭대학교 의과대학 대전성모병원 내과

Correspondence to: Yeonhee Park, Department of Internal Medicine, Daejeon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 64 Daeheung-ro, Jung-gu, Daejeon 34943, Korea. Tel: +82-42-220-9589, Fax: +82-42-252-6807, E-mail: yhpark@catholic.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9537-1530>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

다(Fig. 1). 본원에 내원하였을 때에는 복부 증상은 모두 호전된 상태였다. 직업은 가정주부로 음주 및 흡연력은 없었고,

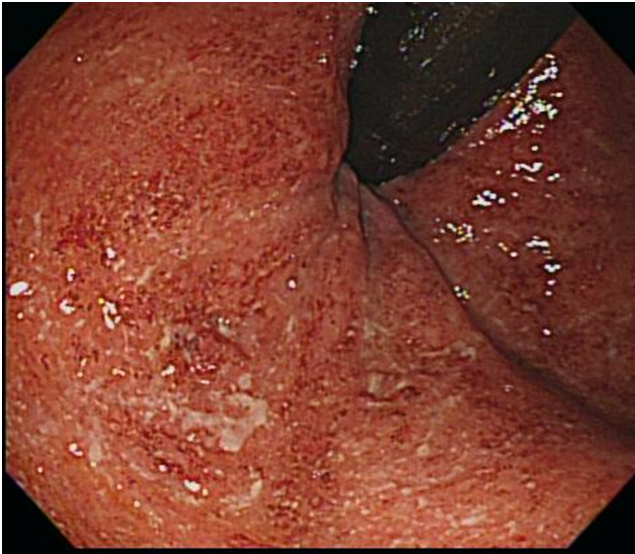


Fig. 1. Endoscopic image. Colonoscopy showed edema, granular change, and a diminished rectal vascular pattern.

궤양성 대장염 진단으로 mesalazine을 복용한 것 이외에 투여받은 약물 및 기타 과거력은 없었다.

입원 당시 활력징후는 혈압 110/80 mmHg, 심박수는 분당 98회, 호흡수는 분당 24회였고, 38.8°C의 발열이 있었다. 의식은 명료하였고, 급성 병색을 띄고 있었다. 흉부 진찰에서 양측 상부 폐야에서 수포음이 청진되었다. 복부 진찰에서 장음은 정상이었고, 압통 및 반발통은 없었다. 말초 혈액 검사에서 백혈구 11,400/ μ L (호중구 80.4%, 림프구, 7.3%, 단핵구 1.4%, 호산구 10.1%, 호염구 0.8%), 혈색소 12.6 g/dL, 혈소판 534,000/ μ L였고, C-반응단백은 13.85 mg/dL였다. 일반 화학 검사에서는 AST 17 IU/L, ALT 21 IU/L, ALP 77 IU/L, 총빌리루빈 0.4 mg/dL, 총단백 9.1 g/dL, 알부민 4.4 g/dL, BUN 15.5 mg/dL, 크레아티닌 0.57 mg/dL였다. 흉부 단순촬영에서 양 폐야 말초부에 폐경화 소견이 확인되었고, 흉부 전산화단층촬영에서는 우상엽, 좌상엽, 좌하엽에 간유리음영을 동반한 다초점성 폐경화 소견이 관찰되었다(Fig. 2A, B).

입원 시 지역획득 폐렴에 준하여 ceftriaxone과 clarithromycin을 5일간 투여하였으나, 호흡기 증상의 호전이 없어 기관지 내시경 검사, 자가면역 질환에 대한 혈청 검사 및

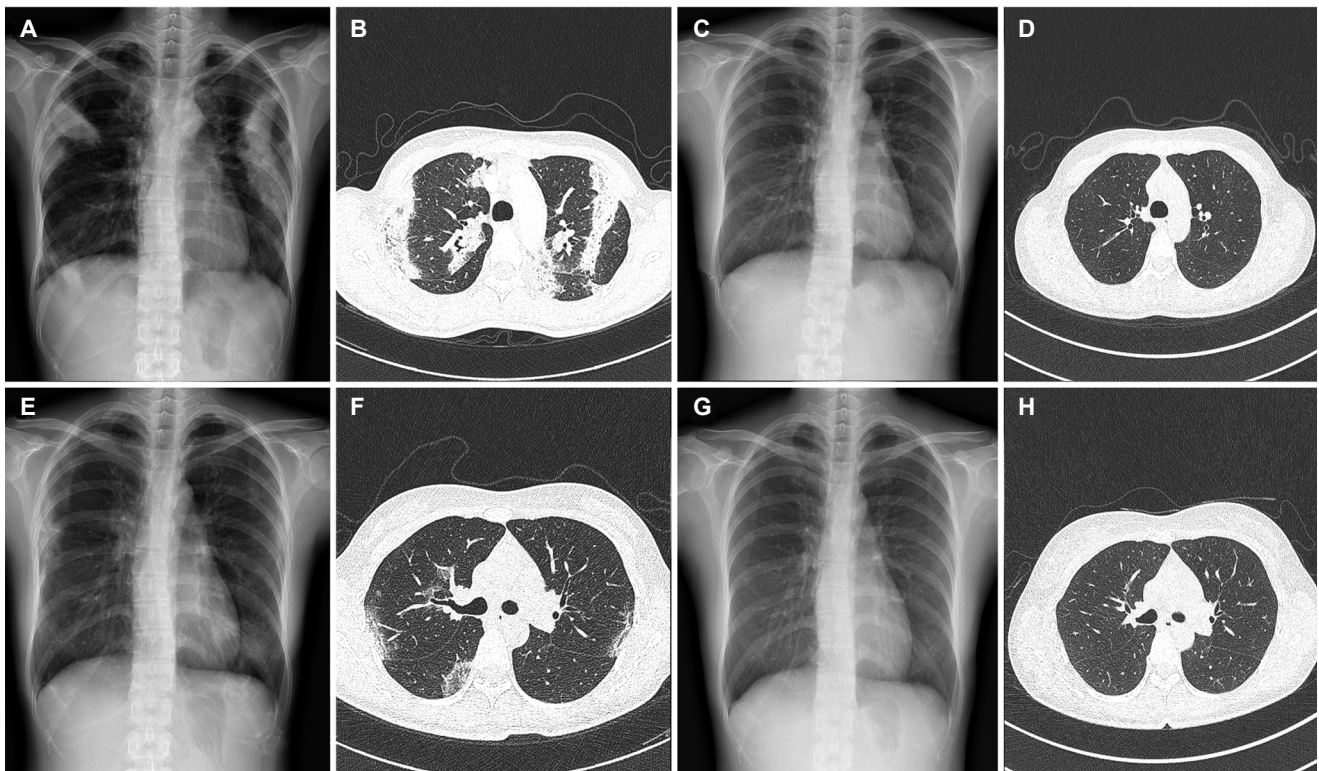


Fig. 2. Chest radiograph and CT scan images. (A) Chest radiograph showing consolidations in both lung fields. (B) CT image showing multifocal dense consolidations in the right upper, left upper, and left lower lobes. (C) Chest radiograph showing improvement of consolidations. (D) CT scan showing resolution of previous consolidations. (E) Chest radiograph showing pneumonic infiltrations in right middle and left lower lung fields. (F) CT image showing subtle GGOs in right upper, right lower, and left upper lobes. (G) Chest radiograph showing improvement of pneumonic infiltrations. (H) CT image showing resolution of GGOs. CT, computed tomography; GGOs, ground glass opacities.

폐기능 검사를 진행하였다. 기관지 내시경 검사에서 육안으로 확인되는 기도의 이상은 없었으며, 우상엽에서 시행한 폐포 세척 검사에서는 백혈구 1,540/ μ L (호산구 61%, 호중구 2%, 림프구 12%, 단핵구 25%)로 확인되었다. 혈액 및 폐포 세척액 배양 검사에서 동정된 세균은 없었으며, 객담 및 폐포 세척액의 그람염색 및 항산성 염색도 음성이었다. RA factor, Anti-DNA Ab 및 ANCA는 모두 음성이었고, FANA는 speckled pattern (1:40)이었다. 폐기능 검사는 정상으로 판정되었다. 조직학적 확진을 위하여 흉강경을 통한 폐조직 검사가 우하엽에서 시행되었고, 간질과 폐포 내부에 호산구 및 대식 세포의 침착이 확인되었다(Fig. 3). 이에 mesalazine에 의한 호산구성 폐렴으로 진단하고, mesalazine 중단과 동시에 매일 methylprednisolone을 500 mg씩 3일간 정맥 주사한 이후 prednisone 40 mg을 투약하였다. 일주일 간격으로 prednisolone을 10 mg씩 감량하였고, 부신피질스테로이드 투여 4주째, 호흡기 증상과 영상의학적 이상 소견은 완전히 소실되었다(Fig. 2C, D). 이후 스테로이드 투약은 중단되었으

나, 4주 후 혈성 설사가 발생하여 Montreal classification E1S1 (궤양성 직장염, 경증)에 준한 궤양성 대장염으로 평가하고 mesalazine 좌약(Pentasa®) 1 g을 매일 한 차례씩 투여하였다. 좌약 투약 28일째 기침, 가래, 발열이 재발하여 시행한 일반 혈액 검사에서 호산구의 증가(백혈구 7,100/ μ L, 호산구 12.1%)와 흉부 단순촬영 및 전산화단층촬영에서 폐 병변의 악화 소견이 확인되었다(Fig. 2E, F). Mesalazine 좌약 제제에 의하여 발생한 호산구성 폐렴의 재발로 진단하고, prednisone을 40 mg씩 매일 투약하여 일주일 간격으로 5 mg씩 감량해 나갔다. 8주 후 호흡기 증상과 영상 검사 이상 소견은 더 이상 관찰되지 않아 부신피질스테로이드 치료를 중단하였다(Fig. 2G, H).

환자는 mesalazine 좌약 중단 5개월 후 설사 및 잔변감이 발생하여 budesonide 관장 요법을 시행하고 증상의 개선이 있었다. 하지만 관장 중단 1개월 후 증상이 재발하여 budesonide 관장 요법을 다시 시행 후 현재는 *Escherichia coli* Nissle 1917 프로바이오틱 제제(Mutaflor®)를 투여하면서 관해 유지 중이다.

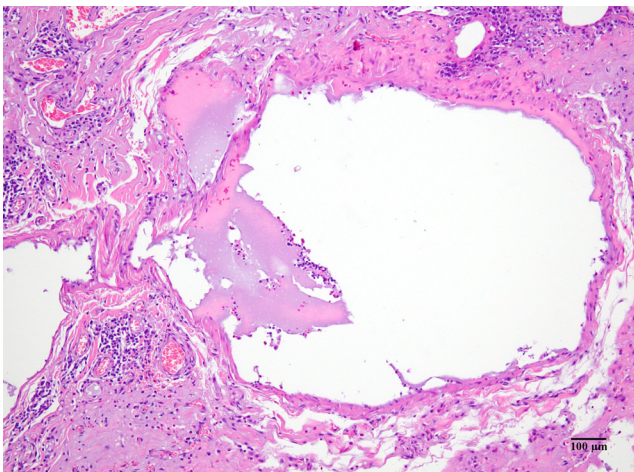


Fig. 3. Histological examination. Lung biopsy demonstrated patchy interstitial and intra-alveolar infiltrations of eosinophils and macrophages consistent with eosinophilic pneumonia (H&E, original magnification \times 100).

고 찰

호산구성 폐렴은 호중구나 림프구보다는 호산구가 염증 세포로서 주된 역할을 하는 폐렴을 말한다. 임상적으로 호산구성 폐렴은 약제나 감염처럼 원인이 명확한 경우와 원인이 불분명한 경우로 분류되며, 증상의 지속 기간에 따라 급성과 만성으로 나뉘기도 한다.⁵ 아직 확립된 진단기준은 없으나 호흡 곤란, 기침, 호흡 시 천명음 등의 호흡기 증상을 호소하는 환자에서, 영상의학적 검사에서 폐 음영이 확인되고, 말초 혈액 또는 폐 실질에서 호산구의 증가가 관찰되는 경우 진단 가능하다. 폐포 세척 검사에서 호산구 증가의 기준점은 백혈구의 25%에서부터 40%를 초과하는 경우까지 다양하다.^{5,6} 호산구성 폐렴을 일으킬 수 있는 약제는 mesalazine 외에도 80여종 이상으로 알려져 있다.⁷ 약제 유발 호산구성 폐렴 치료의 핵심은 원인 약제를 중단하는 것이고, 부차적으로 부신피질스테로

Table 1. Reported Cases of Complications Associated with Mesalazine Suppository Use

Reference	Age/sex	Underlying disease	Adverse event	Onset time	Prior exposure	Treatment	Outcome
Kim et al. (2013) ⁴	30/F	UC	Acute eosinophilic pneumonia	19 days	None	Cessation, steroid	Recovery
Kim et al. (2007) ¹⁵	26/M	UC	Acute pancreatitis	1 day	5-ASA, oral	Cessation	Recovery
Borum and Ginsberg (1997) ¹⁶	46/F	UC	Hypersensitivity	1 day	4-ASA, enema	Cessation	Recovery
Ding et al. (2014) ¹⁷	25/F	UC	UC flair	3 days	Sulfasalazine, oral	Cessation, steroid	Recovery

F, female; UC, ulcerative colitis; M, male; ASA, aminosalicylic acid.

이드를 함께 사용할 수도 있다.

Mesalazine은 궤양성 대장염 및 크론병에서 널리 쓰이는 약제로, 운반체인 sulfapyridine을 포함하는 sulfasalazine과는 달리, 약리 활성을 지니는 5-aminosalicylic acid로만 구성되어 있다. Sulfasalazine의 부작용을 일으키는 주된 원인은 sulfapyridine에 기인하는 것으로 알려져 있어 mesalazine은 약제에 의한 전신 부작용이 sulfasalazine에 비하여 적다.⁸ 하지만 mesalazine 또한 염증 반응, 폐 독성, 심장 독성, 간 독성, 철회염, 성기능 장애 등과 같은 부작용들이 보고되어 있다.⁹ Mesalazine에 의한 폐 독성으로는 호산구성 폐렴, 기질화 폐렴, 간질성 폐렴, 흉수 등이 알려져 있고, 정립되지는 않았지만 네 가지의 발병 기전이 제시되고 있다. 1) 약제에 의한 산화제 손상(oxidant injury), 2) 폐포 모세 혈관 내피 세포에 직접적인 세포 독성 효과, 3) 세포 내 인지질 침착에 의하여 매개되는 손상, 4) 면역-매개 손상.² 앞서 언급하였던 mesalazine에 의한 폐 독성들 중에서는 특히 호산구성 폐렴에 대한 증례보고들이 많다.^{1,2,10,11} Mesalazine에 의한 호산구성 폐렴은 대부분이 경구 제제에 의한 것으로 지금까지 40예 이상이 보고되었다.^{11,12} 이에 대하여 분석한 한 문헌에 따르면, mesalazine 유발성 호산구성 폐렴은 여성에서 호발하고, 발병 시 평균 나이는 42세이며, mesalazine 투여 시작으로부터 호흡기 증상 발생 시까지의 기간은 2일에서 5년으로 보고되었고, mesalazine의 일일 투여량은 750 mg에서 4.8 g까지로 다양하게 분포하였다.¹¹ 국내에서는 44세 여자가 궤양성 대장염으로 mesalazine 경구 제제를 20여일간 투여한 후 호산구성 폐렴이 발생한 사례가 2001년도에 최초로 보고되었다.¹³

1977년 5-aminosalicylic acid의 관장 요법이 궤양성 대장염에 효과적이라는 연구가 발표된 이후, mesalazine 좌약 제제가 활용되기 시작하였다.¹⁴ Mesalazine 좌약 제제는 경구 제제에 비하여 낮은 전신 흡수율로 인한 부작용이 훨씬 적어 안전하다고 알려져 있다. 지금까지 발표된 mesalazine 좌약 제제에 의한 부작용을 다룬 증례 보고는 총 4예로, 과민 반응, 철회염, 궤양성 대장염의 악화, 호산구성 폐렴이 각각 1예씩이었다(Table 1).^{4,15-17} 경구 제제와는 달리 mesalazine 좌약에 의한 호산구성 폐렴은 단 1예만 보고되었을 정도로 굉장히 드문 질환이다. Kim 등⁴은 궤양성 대장염을 앓고 있는 30세 여자가 이전에 mesalazine에 노출된 적이 없었으나 19일간의 mesalazine 좌약 사용 후 급성 호산구성 폐렴으로 진단되어 약제 중단과 함께 부신피질스테로이드 사용 후 완전히 회복된 사례를 보고하였다. Mesalazine 좌약 사용 후 발생한 호산구성 폐렴 이외의 부작용들은 약제의 최초 노출로부터 증상 발현까지의 기간이 모두 3일 이내였으나, 호산구성 폐렴의 경우에는 본 증례를 포함하였을 때 적어도 19일 이상으로 큰

차이를 보였다. 이는 mesalazine 좌약 제제에 의한 호산구성 폐렴은 다른 부작용들과는 발병 기전이 다를 수도 있음을 시사하므로, 향후 이에 대한 연구들이 진행되어야 한다.

염증성 장 질환 환자가 호흡기 증상을 호소하는 경우에는 약제 유발 폐 독성 외에도 염증성 장 질환의 폐 침범과 감염을 진단 시 반드시 고려해야 하지만, 폐 질환의 원인을 정확히 찾아내기는 쉽지 않다. 염증성 장 질환의 폐 침범의 경우 폐 실질보다는 기도를 침범하는 경우가 흔하고, 폐 실질을 침범하더라도 기질화 폐렴 형태로 주로 발생하며, 폐 질환을 일으켰을 것으로 의심되는 약제를 중단하더라도 경과의 호전을 보이지 않는다.¹⁸ 본 환자에서는 폐 조직 검사 결과가 호산구성 폐렴에 합당하였고, 기관지 내시경 검사 및 폐기능 검사에서 기도 침범을 시사하는 소견이 없었으며, 약제 중단에 의한 병세의 호전 및 재투여에 따른 악화가 명확하여 궤양성 대장염의 폐 침범을 배제할 수 있었다.

본 증례는 경구 mesalazine에 의하여 호산구성 폐렴이 발생하였으나 후후 좌약 투여 과정에서 호산구성 폐렴이 재발한 첫 번째 사례이다. 호산구성 폐렴 최초 진단 시 감염과 자가면역 질환은 모두 배제가 가능하였고, 폐 조직 검사 및 폐포 세척 검사 모두 호산구성 폐렴에 합당하였다. Mesalazine 좌약 투여 후 호흡기 증상이 재발하였을 당시 말초 혈액 검사에서 호산구 증가가 여전히 관찰되었고, 영상의학적 검사도 호산구성 폐렴 최초 진단 때와 유사하였기 때문에 폐 조직 검사 및 폐포 세척 검사를 다시 시행하지 않았더라도 호산구성 폐렴으로 진단하는 데에는 문제가 없었고 약제 중단 및 부신피질스테로이드 치료에도 효과를 보였다.

임상에서는 mesalazine을 사용 중인 환자에서 호흡기적 증상이 발생하면 약제 부작용의 가능성을 염두해야 한다. 그리고 mesalazine에 의한 호산구성 폐렴으로 진단된 환자를 대상으로 mesalazine의 재투여는 투여 경로가 다르더라도 후후 호산구성 폐렴이 재발할 수 있으므로 주의를 기울여야 한다.

REFERENCES

1. Park JE, Hwangbo Y, Chang R, et al. Mesalazine-induced eosinophilic pneumonia in a patient with Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol* 2009;53:116-120.
2. Foster RA, Zander DS, Mergo PJ, Valentine JF. Mesalamine-related lung disease: clinical, radiographic, and pathologic manifestations. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:308-315.
3. Abraham A, Karakurum A. Acute respiratory failure secondary to mesalamine-induced interstitial pneumonitis. *BMJ Case Rep* 2013;2013:bcr2013009834.
4. Kim JH, Lee JH, Koh ES, et al. Acute eosinophilic pneumonia related to a mesalazine suppository. *Asia Pac Allergy* 2013;3:136-139.
5. Bartal C, Sagy I, Barski L. Drug-induced eosinophilic pneumonia:

- a review of 196 case reports. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e9688.
6. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel AB, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The groupe d'etudes et de recherche sur les maladies "orphelines" pulmonaires (GERM"O"P). *Medicine (Baltimore)* 1998;77:299-312.
 7. Camus P. The drug-induced respiratory disease website. [Internet]. Dijon: Pneumotox®; 2018 Sep 29 [cited 2018 Oct 1]. Available from: <http://www.pneumotox.com/drug/index>
 8. Nielsen OH. Sulfasalazine intolerance. A retrospective survey of the reasons for discontinuing treatment with sulfasalazine in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:389-393.
 9. Sehgal P, Colombel JF, Aboubakr A, Narula N. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:1597-1609.
 10. Sesin GP, Mucciardi N, Almeida S. Mesalamine-associated pleural effusion with pulmonary infiltration. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55:2304-2305.
 11. Franco AI, Escobar L, García XA, et al. Mesalazine-induced eosinophilic pneumonia in a patient with ulcerative colitis disease: a case report and literature review. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:927-929.
 12. Gupta A, Gulati S. Mesalamine induced eosinophilic pneumonia. *Respir Med Case Rep* 2017;21:116-117.
 13. Park JY, Kang HM, Kim SY, et al. A case of mesalazine-induced eosinophilic pneumonia in a patient with ulcerative colitis. *Tuberc Respir Dis* 2001;51:474-481.
 14. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977;2:892-895.
 15. Kim KH, Kim TN, Jang BI. A case of acute pancreatitis caused by 5-aminosalicylic acid suppositories in a patient with ulcerative colitis. *Korean J Gastroenterol* 2007;50:379-383.
 16. Borum ML, Ginsberg A. Hypersensitivity to 5-ASA Suppositories. *Dig Dis Sci* 1997;42:1076-1078.
 17. Ding H, Liu XC, Mei Q, Xu JM, Hu XY, Hu J. Ulcerative colitis flair induced by mesalamine suppositories hypersensitivity. *World J Gastroenterol* 2014;20:3716-3718.
 18. Ji XQ, Wang LX, Lu DG. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:13501-13511.