

비호즈킨 림프종 환자에서 저용량의 Bleomycin에 의해 발생한 급성 중증 폐독성 1예

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 내과학교실

한동하, 민영주, 윤제현, 박종호, 안종준, 이기만, 박재후

= Abstract =

A Case of Severe Bleomycin-Induced Pneumonitis at Non-Hodgkin's Lymphoma

**Dong Ha Han, M.D., Young Joo Min, M.D., Je Hyun Yoon, M.D.,
Jong Ho Park, M.D., Jong Joon Ahn, M.D.,
Ki Man Lee, M.D., Jae-Hoo Park, M.D.**

*Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital
University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea*

Bleomycin-induced pulmonary toxicity usually occurs in the elderly patients (greater than 70 years old), patients with a cumulative dose above 400 units, previous chest radiotherapy, oxygen therapy, and renal failure. However, there are some reports of severe pneumonitis that developed after administering low bleomycin doses (less than 100 units). In severe bleomycin-induced pneumonitis in non-Hodgkin's lymphoma patients, the response to corticosteroid is poor and the mortality rate is very high, approximately 83%. Therefore, clinicians should have a low threshold for investigating and treating bleomycin-induced pneumonitis. Here, we report a case of severe bleomycin-induced pneumonitis as a complication of a non-Hodgkin's lymphoma treatment. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2002, 52 : 260-264)

Key words : Non-Hodgkin's lymphoma, Bleomycin, Pulmonary toxicity.

Address for correspondence :

Young Joo Min, M.D.

Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital

290-3, Cheonha-dong, Dong Gu, Ulsan, 682-060, Korea

Phone : 052-250-7029 Fax : 052-251-8235 E-mail : yjmin@uuh.ulsan.kr

서 론

Bleomycin에 의한 폐독성은 대개 400단위 이상의 고용량에서 흔히 발생하는 것으로 알려져 있고 건성기침, 호흡곤란 등의 임상증상과 미만성 폐침윤이 수주 혹은 수개월에 걸쳐 서서히 진행되는 양상을 보인다. 그러나 일부 외국보고에 의하면 비호즈킨 림프종 환자에서 bleomycin을 포함한 복합화학요법을 시행하던 중에 전형적인 폐독성과 다르게, 저용량의 투여로 급성 폐독성이 발생한 예가 있으나¹ 아직까지 국내에서는 보고된 바가 없으며, 1997년 이용희 등이 bleomycin유도 폐 섬유화에 있어서 성장인자 및 cytokine의 역할에 대한 연구가 발표된 바가 있다². 이에 저자들은 비호즈킨 림프종 환자에서 bleomycin 투여 중에 급성호흡부전의 형태로 발생한 급성 폐독성을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 정○조, 53세 남자

주 소 : 진행되는 호흡곤란

현병력 및 과거력 : 환자는 내원 4개월 전 본원 내과에서 좌측 서혜부 종물로 비호즈킨 림프종(diffuse large cell type, B-cell, stage III)으로 진단 받았고, 당시 단순 흉부촬영 소견은 정상이었다. 이후 bleomycin, doxorubicin, prednisolone, cyclophosphamide의 복합화학요법을 3차에 걸쳐 시행하였다(bleomycin 축적용량 90단위). 이후 외래 추적관찰 중 내원 1주일 전부터 환자는 건성기침, 서서히 진행되는 호흡곤란을 호소하였다. 항암제 투여를 중단하고 외래에서 경과 관찰하던 중 내원 1일전 환자는 호흡곤란이 악화되어 응급실로 내원하였다. 과거력 상 흡연력은 없었고, C형 바이러스성 간경변증의 병력이 있었다.

이학적 검사 및 방사선학적 소견 : 내원시 혈압 100/70 mmHg, 체온 37.4°C, 맥박수 90회/분, 호흡수 26회/분 이었다. 이학적 검사상 양측 폐야에서 약간

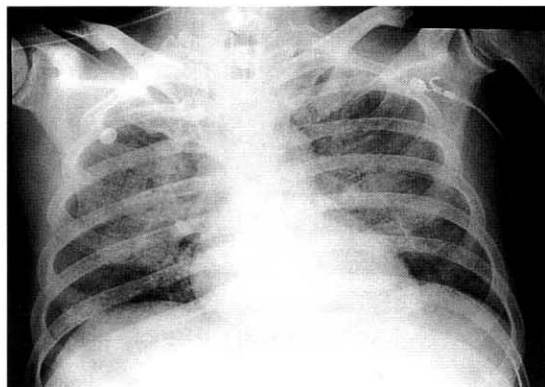


Fig. 1. Chest radiograph on the admission day shows diffuse reticular linear opacities in both lung fields without cardiomegaly. More prominent reticular densities in RML fields are seen.

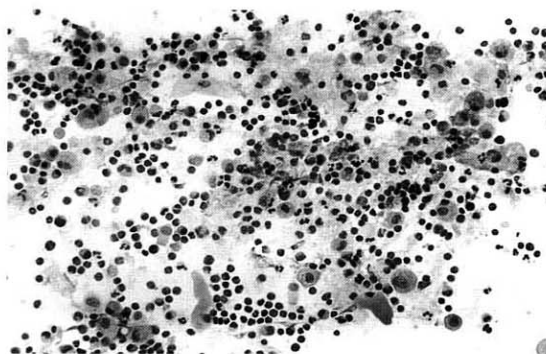


Fig. 2. BAL (bronchoalveolar lavage) fluid cytology, a number of polymorphonuclear leukocytes are seen (H&E stain x300).

의 수포음이 청진 되었다. 단순 흉부촬영 검사상 양측 폐야에서 미만성 간질성 침윤이 보였고(Fig. 1), 말초 혈액 검사상 백혈구수는 $5,200/\text{mm}^3$ (호중구 83%, 림프구 14%), 혈색소치는 12.9g/dL, 혈소판수는 $63,000/\text{mm}^3$ 였다. 생화학 검사상 total bilirubin 1.6 mg/dL, AST 108 IU/L, ALT 81 IU/L, BUN 16.6 mg/dL, Cr 0.91 mg/dL 였다. 산소공급 없이 시행한 동맥혈 가스분석은 pH 7.511, PaCO_2 31.5 mmHg, PaO_2 21.4mmHg, HCO_3 24.6 mEq/L 이었다. 말초

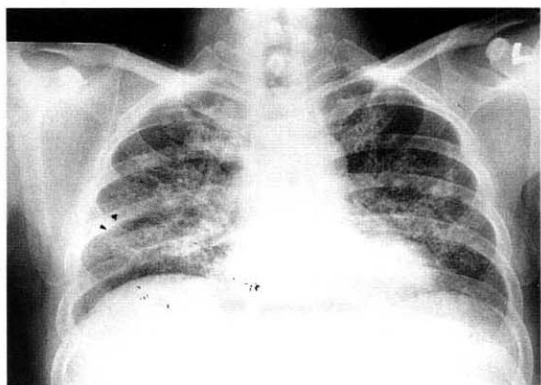


Fig. 3. Follow-up chest radiograph on 3 weeks later shows improvement of reticular opacities in LUL zone, but at RLL & RML field, reticular densities are not remarkably changed compared to last follow up.

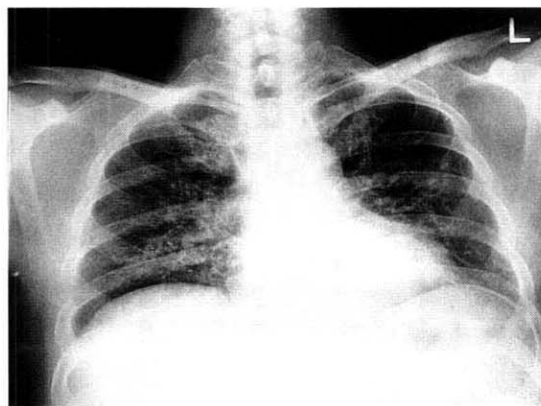


Fig. 5. Chest radiograph on 10 weeks later shows linear reticular densities on RML and LML fields, suggestive of pulmonary fibrotic changes related with drug toxicity.

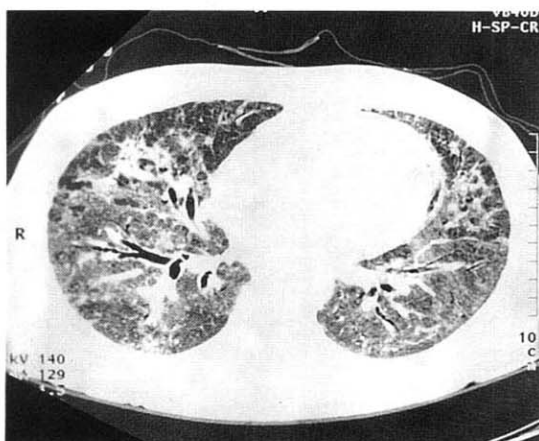


Fig. 4. HRCT(High resolution computed tomography) scan on 6 weeks later. At the lower lung level scan, more prominent ground-glass opacities in peripheral and subpleural distribution with bronchiectasis are noted. Prominent lower lung zone dominance and posteriorly distributed ground-glass opacities and traction bronchiectasis are seen.

혈액에서 CMV (Cytomegalovirus) 배양검사는 음성, mycoplasma 항체는 음성이었다. 내원 6일에 시행한 기관지폐포세척액검사(BAL)상 다형핵백혈구(polymorphonuclear leukocytes)들이 다수 침윤된 소견을 보였고(Fig. 2), CMV 배양 음성, Pneumocystis carinii 염색 음성이었다.

경과: 비침습적 산소요법으로는 저산소혈증이 교정되지 않아 기계호흡을 실시하였다. FiO_2 45%에서 호기말양압(PEEP) 적용 후 PaO_2 80.8 mmHg로 저산소혈증은 교정되었다. 기회감염 등에 의한 간질성 폐렴 등으로 추정하고 trimethoprim-sulfamethoxazole, erythromycin, imipenem 등을 투여하였다. 내원 8일만에 상태가 호전되어 기계호흡 이탈에 성공하였으나, 단순 흉부촬영 검사상 미만성 침윤은 계속 남아 있었고(Fig. 3), 환자는 심한 노작성 호흡곤란(NYHA FC III)을 호소하였다. 내원 6주에 시행한 폐기능 검사에서 FVC 0.83 L(% FVC 23.3%), FEV_1 0.83 L(FEV_1/FVC 100%)로 심한 제한성 환기 장애를 보였고, 고해상도 전산화 단층 촬영(HRCT)에서 양측 폐섬유화 소견을 보였다(Fig. 4). 내원 10주에 시행한 단순 흉부촬영 검사상 폐침윤 소

견은 거의 변화가 없었고(Fig. 5), 환자는 중등도의 호흡곤란(NYHA FC II)을 호소하였다.

고 찰

Bleomycin은 1966년 Umezawa 등에 의해 발표된 이후 편평상피세포암, 림프종, 고환암 등에서 단독 혹은 병합요법으로 사용되어 왔다³. 이후 bleomycin에 의한 독성들이 보고되어 왔고, 그 중에서도 폐독성은 bleomycin을 근간으로 하는 복합항암화학요법에서 중요한 문제로 대두되었다. Bleomycin은 피부, 점막, 폐 등에 주로 축적되어 독성을 나타내는데, 철과 결합하여 생성된 산소기(oxygen radical)가 DNA를 손상시켜서 여러 가지 독성을 일으키게 된다⁴. Bleomycin 폐독성의 발생율은 2~40%로 다양하게 보고되고 있으며, 치명적인 독성은 1~15%에서 일어난다. 일반적인 bleomycin 폐독성의 위험인자로는 70세 이상의 고령, 축적용량 400단위 이상의 고용량, 흉부방사선치료의 기왕력, 산소치료, 신부전 등으로 알려져 있다⁵. 임상증상으로는 호흡곤란, 건성기침, 발열 등을 보이며, 단순흉부촬영에서는 양측에 미만성 간질성 침윤이 주로 폐하엽에 분포하는 것이 일반적이지만, 일측성 침윤 등의 비전형적 소견을 보이기도 한다⁶. 폐기능 검사에서 일산화탄소 확산능(DLCO)의 저하를 보이는데, 특히 임상적으로 명백한 폐독성이 나타나기 수개월 전부터 이런 변화들이 선행되어 나타나기 때문에 조기발견의 중요한 지표로 사용될 수 있다. 그러나 이러한 일산화탄소 확산능의 저하는 임상 증상이나 방사선 소견이 호전되었음에도 불구하고 상당기간 동안 지속되어 치료에 대한 반응의 지표로는 적절치 못하다^{6,7}. Bleomycin 폐독성 환자에서 폐포 세척액 검사를 시행해보면 다형핵백혈구 등의 염증 세포를 관찰할 수 있다⁸. 조직학적으로는 제2형 폐포세포와 탐식세포의 증식, 섬유성 부종 등을 보인다⁹. 고해상도 전산화 단층촬영을 시행하면 주로 폐 하엽에 분포하는 폐 섬유화 소견을 관찰할 수 있으며, 특히 단순 흉부촬영 검사에서 발견할 수 없는 미세한 변화

가 관찰되므로 매우 유용한 진단도구로 활용될 수 있다. Bleomycin 폐독성의 진단은 환자의 임상증상, 흉부방사선 소견, 폐기능 검사, 조직학적 소견 등을 종합하여 내리게 된다. 본 증례에서는 환자의 상태가 나빠서 폐 생검을 시행하지 않았다. 이처럼 bleomycin 폐독성에서는 조기 발견이 치료에 가장 중요하므로, 임상 상황과 방사선학적 소견이 합당하면 폐 생검 같은 침습적인 검사를 생략할 수 있다⁹. Bleomycin 폐독성의 치료는 즉각적인 항암제 투여의 중단이 가장 중요하고, 초기부터 스테로이드를 투여하게 된다. 대개 스테로이드에 반응을 보이지만, 용량을 줄이면 다시 재발하는 경향을 보인다. 최근 일부보고에서는 심한 형태의 폐독성에서 고용량 스테로이드를 경정맥 투여하여 임상적 호전을 보인 경우가 있다¹⁰. 그러나 대부분의 경우에는 이러한 치료에도 불구하고 사망률은 60% 정도로 높게 보고되고 있다⁶.

Bloor 등에 의하면 2명의 비호즈킨 림프종 환자에서 bleomycin을 포함한 복합항암화학요법을 시행하던 중에 100단위 이하의 저용량에서 중증의 폐독성이 발생하였다. 이 증례의 경우 호흡곤란 등의 임상증상이 나타날 때부터 저용량의 경구 스테로이드를 투여했으나 증상이 계속 악화되어, 기계호흡과 함께 고용량의 경정맥 스테로이드를 투여했지만 모두 사망하였다¹. 비호즈킨 림프종 환자에서는 bleomycin등의 복합화학요법을 시행할 때 일반적으로 알려진 폐독성 유발 위험용량보다 훨씬 낮은 100단위 이하의 저용량에서도 중증의 폐독성이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다. 이처럼 비호즈킨 림프종 환자에서 저용량의 투여로 폐독성이 발생하는 이유로는 림프종 자체의 감수성, 함께 투여되는 다른 항암화학약물의 상승효과로 인해 폐독성에 대한 감수성이 높아져서 발생하는 것으로 추정되며, 특히 methotrexate를 같이 투여하였을 경우 잘 발생하는 것으로 알려져 있다¹¹. 일단 호흡곤란 등의 임상증상이 발생하면 약물 투여를 중단하고 스테로이드를 투여하더라도 치료에 대한 반응이 미약하며, 증상이 진행하여 기계호흡을 필요로 하게 되면 사망률이 86% 정도로 일반적인 폐독성보다 매우 높

게 보고된다. 따라서 비호즈킨 림프종 환자에서 복합 화학요법을 시행 함에 있어 bleomycin 폐독성을 조기에 발견하는 것이 가장 중요하다. 최근 폐기능 검사상 일산화탄소 확산능의 저하 등이 민감한 예측 지표로 보고되고 있으므로 이러한 검사와 더불어 폐독성의 조기발견을 위한 세심한 주의와 추적관찰이 요구된다.

요 약

저자들은 비호즈킨 림프종 환자에서 bleomycin, doxorubicin, prednisolone, cyclophosphamide의 복합 항암화학요법을 시행하던 중, bleomycin 축적용량 90단위에서 중증의 폐독성이 빠르게 진행되는 급성호흡부전의 형태로 발생하여 기계호흡 등의 보존적 치료 후 폐 섬유화 소견을 남기고 회복되는 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Bloor AJC, Seale JRC, Marcus RE. Two cases of fatal bleomycin pneumonitis complicating the treatment of non-Hodgkin s lymphoma. Clin Lab Haematol 1998;20:119-21.
2. 이용희, 조상호, 안철인, 등. Bleomycin 유도 폐 섬유화에 있어서 성장인자 및 Cytokine의 역할. 결핵 및 호흡기 질환 1997;44(4):871-88
3. Umezawa H, Meda K, Takeuchi T, Okami Y. New antibiotics, bleomycin A and B. J Antibiot Ser A 1966;19:200-9.
4. Burger RM, Peisach J, Horwitz SB. Activated bleomycin : a transient complex of drug, iron and oxygen that degrades DNA. J Biol Chem 1981; 256:11636-43.
5. Jules-Elysee K, White DA. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. Clin Chest Med 1990;11:1-20.
6. White DA, Stover DE. Severe bleomycin-induced pneumonitis : Clinical features and response to corticosteroids. Chest 1984;86:723-8.
7. Van Braneveld PWC, Veenstra G, Sleijter DT, Mulder NH, Schraffordt Koops H, Sluiter HJ, et al. Changes in pulmonary function during after bleomycin treatment in patients with testicular carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 1985; 14:168-71.
8. White DA, Kris MG, Stover DE. Bronchoalveolar lavage cell populations in bleomycin lung toxicity. Thorax 1987;42:551-2.
9. Lena MD, Guzzon A, Monfardini S, Bonadonna G. Clinical, radiological, and histopathologic studies on pulmonary toxicity induced by treatment with bleomycin(NSC-125066). Cancer Chemother Rep 1972;56:343-56.
10. Maher J, Daly PA. Severe bleomycin lung toxicity : reversal with high dose corticosteroids. Thorax 1993;48:92-4
11. Shapiro CL, Yap BY, Godleski J, Jochelson MS, Shipp MA, Skarin AT, Canellos GP. Drug-related pulmonary toxicity in non-Hodgkin s lymphoma. Cancer 1991;68:699-705.