

아시트레틴 투여로 발생한 간질성 폐렴 1예

서울특별시 서울의료원 ¹내과, ²영상의학과

김성두¹ · 김윤정¹ · 고석찬¹ · 이호준¹ · 최재필¹ · 이 현² · 김수현¹

A Case of Interstitial Pneumonitis Induced by Acitretin

Sung Du Kim¹, Yoon Jeong Kim¹, Seouk Chan Ko¹, Ho Jun Lee¹, Jae-Phil Choi¹, Heon Lee², and Suhyun Kim¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Radiology, Seoul Metropolitan Seoul Medical Center, Seoul, Korea

Retinoids are effective systemic agents in the treatment of psoriasis. Acitretin, a synthetic aromatic derivative of retinoic acid, has replaced etretinate in retinoid therapy of psoriasis because of its more favorable pharmacokinetic profile, including a significantly shorter half-life. Most of the adverse effects associated with acitretin are teratogenicity, hepatotoxicity, pseudotumor cerebri, pancreatitis, hyperlipidemia, hyperostosis, and mucocutaneous side effects. There are two reports worldwide describing patients who developed acute respiratory distress syndrome associated with acitretin. This suggests the possibility of serious lung complications associated with acitretin. We report a case of a 61-year-old man who developed interstitial pneumonitis that might have been induced by acitretin during the treatment of pustular psoriasis. In these cases, immediate withdrawal of retinoic acid is necessary, and corticosteroid therapy should be considered. (Korean J Med 2011;80:S183-S187)

Keywords: Acitretin; Interstitial pneumonitis; Pustular psoriasis

서 론

레티노이드(retinoid)는 건선의 치료에 효과적인 제제로, 레티노산의 방향성 합성 유도체인 아시트레틴(acitretin, Soriatane[®], Roche)은 기존의 건선 치료제인 etretinate보다 반감기가 짧고 치료 영역이 넓어서 널리 사용되고 있다. 아시트레틴의 부작용으로는 기형 유발, 간독성, 가성 뇌종양, 궤장염 및 고지혈증과 골비대증, 피부점막 병변에 대해서 알려

져 있다. 급성 전골수성 백혈병 치료에 사용되는 ATRA (all-trans-retinoic acid)에서와 같은 레티노산 증후군 및 폐합병증은 시판 후 조사에서 기재되어 있지 않았으나, 국외에서 아시트레틴 사용 이후 급성호흡곤란증후군 혹은 모세혈관 투과 증후군 등이 발생하여 스테로이드 사용 이후 호전되었다는 증례 보고가 있었다. 국내에서는 아시트레틴으로 인한 폐합병증에 대해서는 보고된 바가 없었으며, 저자들은 건선으로 아시트레틴 30 mg 투여 4일째에 발생한 간질성 폐렴

Received: 2010. 5. 14

Revised: 2010. 5. 28

Accepted: 2010. 6. 7

Correspondence to Suhyun Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Seoul Medical Center, 316 Sinnae-dong, Jungnang-gu, Seoul 131-130, Korea

Tel: +82-2-2276-7808, Fax: +82-2-2276-7093, E-mail: sammy7597@naver.com

환자를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 유○○, 남자 61세

주 소: 호흡곤란

현병력: 정신분열증으로 입, 퇴원 반복하던 분으로, 방광요로 상피암을 진단 받고 경요도적 방광 종양 절제술 시행 이후 입원 치료 중이었으며, 농포성 건선에 대해 국소 치료제 사용 중이었으나 피부 병변 지속적으로 악화되어 피부과 협진하에 아시트레틴을 30 mg으로 복용하기 시작하였다. 복용 4일째부터 호흡곤란이 발생하였고, 흉부 방사선 사진상 양측 폐상엽과 우측 폐하엽에 간유리 음영 증가와 폐경화 소견 보여 병원 획득 폐렴에 준하여 항생제 정주를 시작하였으나, 반응 보이지 않고 호흡곤란 및 저산소증이 지속적으로 악화되다가 아시트레틴 복용 6일째에 호흡정지 발생하여 심폐소생술 시행 후 내과로 전과되었다.

과거력: 40년 전 정신분열증 진단 이후 약물 치료 중이고, 10년 전 건선 진단 이후 국소 도포 중이었다.

사회력: 흡연이나 음주는 하지 않았다.

가족력: 특이사항 없었다.

이학적 소견: 호흡정지 전 혈압 130/80 mmHg, 맥박수 80 회/분, 체온 37.0°C, 호흡수 20회/분이었으며 흉부청진에서

양측 폐상부와 우측 폐하부에 수포음이 들렸고 심음은 정상이었다.

방사선 소견: 흉부 방사선 사진(Fig. 1A)과 고해상도 전산화 단층 촬영(Fig. 2)에서 양측 폐상엽과 우측 폐하엽에 간유리 음영증가와 폐경화 소견이 보였다.

검사실 소견: 혈액검사에서 백혈구 16,300/mm³ (호중구 93.7%, 림프구 3.7%, 단핵구 2.3%, 호산구 0.2%), 혈색소 12.1 g/dL, 혈소판 358,000/mm³이었다. C-반응성 단백질은 15.3 mg/dL로 증가되어 있었다.

치료 및 임상경과: 중환자실 입실 당시 SOFA score는 9였으며, 흡입 산소 농도(FiO₂) 1.0의 압력 조절 기계환기기(호기말 양압 8 cmH₂O, 흡기압 18 cmH₂O, 호흡수 분당 20회)로 PaO₂는 149 torr였다. Vancomycin과 Carbapenem으로 항생제를 정주하면서 아시트레틴 투여를 중단하였으나, 중환자실 전실 3일째에 시행한 흉부 방사선 사진에서 양측 폐 전야에 폐경화, 미만성간유리 음영, 간질 음영이 뚜렷이 증가되었다(Fig. 1B).

폐렴의 원인 진단을 위해 혈액 및 객담 배양 검사를 시행하였으나 원인균은 동정되지 않았고 미코플라즈마 항체 및 레기오넬라 항체 역가 모두 정상 범위에 있었다. 기관지 내시경검사상 객담이 거의 보이지 않았고 기관지폐포세척액의 세포 분획상으로도 림프구가 78%로 우세하여 세균감염의 가능성이 적어 보였으며, 세균학적 및 세포학적 검사상 특이

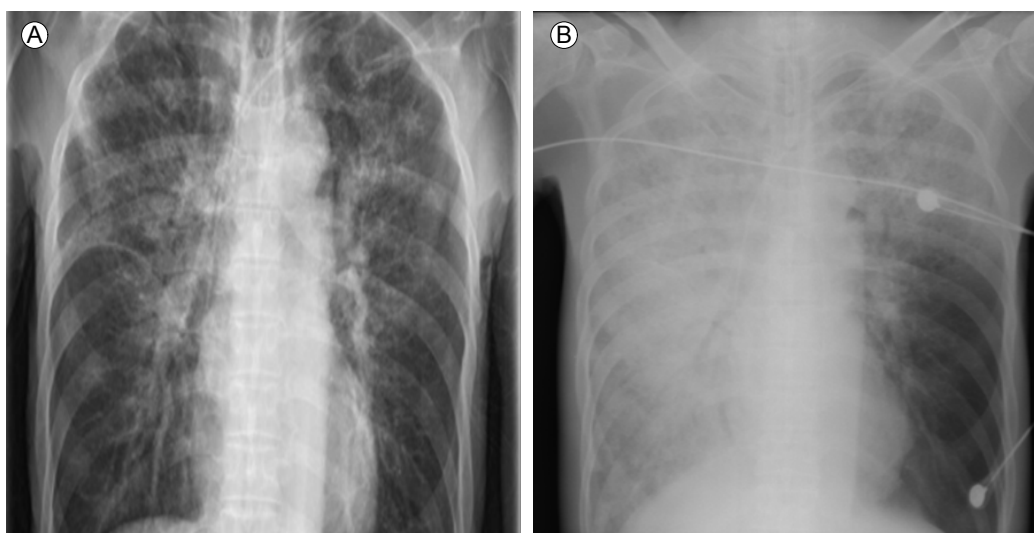


Figure 1. (A) Initial chest radiograph shows a mixed, patchy, ground-glass opacity and consolidation of both upper lobes. (B) Follow-up chest radiograph performed on the third day of ICU admission reveals marked aggravation of parenchymal consolidation of both upper lobes, with extension to the right lower lobe.



Figure 2. Thin-section chest CT taken on the day of ICU admission shows a bilateral patchy, ground-glass opacity and consolidation of the upper lobes.



Figure 3. Follow-up chest radiograph performed on the fifth day after steroid therapy shows improvement of parenchymal consolidations and ground-glass opacities in both lungs.

소견이 발견되지 않았다. 또한 Gomori Methenamine Silver 염색 및 거대세포바이러스 등을 비롯한 바이러스도 모두 음성이었다. 이상의 소견으로 감염성 질환의 가능성이 적을 것으로 생각되었고, 전폐야에 걸친 간질성 폐렴의 원인으로 아시트레틴 투여로 인한 약물유발 간질성 폐렴의 가능성을 고

려하여 중환자실 전실 후 4일째부터 methylprednisolone을 1 mg/kg으로 지속 정주하였다. 스테로이드 사용 5일째에 시행한 흉부 방사선 사진 상에서 미만성 폐침윤은 여전히 일부 폐면연부를 제외한 양쪽 폐에 있었으나 현저히 호전되었고 (Fig. 3), 압력 보조 기계환기기 FiO_2 0.4 (호기말 양압 6 cmH₂O, 흡기압 10 cmH₂O)로 PaO₂는 89 torr로 산소 포화도 또한 개선되었다.

스테로이드 사용 7일째에 기계호흡 이탈과 발관이 가능하여 스테로이드의 감량을 시도하였으며, 환자는 일반 병실로 전실된 이후 안정 상태 지속되어 퇴원 이후 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

약물로 인한 폐독성과 관련된 임상 증후군으로는 폐장염 및 섬유화, 과민성 폐장염과 급성 호흡부전 증후군 등이 포함되며, 이들은 비슷한 증상을 가지나 약제 사용 이후 발생 시까지의 시간이나 방사선학적인 소견과 폐손상의 기간, 장기적인 예후들은 모두 다르다[1]. 약제 유발성 폐손상의 병태 생리는 명확히 밝혀져 있지는 않으나, 마른 기침과 미열, 빠르게 진행되는 호흡곤란 등의 임상상을 보이고 호흡부전으로 진행되는 경우가 흔히 발생하여 환자의 삼분의 일 정도에서 입원을 요하며, 이학적 검사상 수포음의 청진 및 방사선학적으로 간질성 혹은 간질성과 폐포성의 복합 침윤을

동반한다[2,3]. 약물 사용 이후 수시간에서 수주 정도 뒤에 발생하고 호흡부전을 유발할 만한 다른 원인이 없으며 의심되는 약제를 중단하고 코티코스테로이드를 사용 시에 호전되는 것으로 진단하게 되므로 약제에 의한 가능성을 염두에 두는 것이 진단과 치료에 중요하다[4].

아시트레틴(acitretin)은 2세대 레티노이드로 에트레티네이트(etretinate)의 대사 산물이며 건선에서 나타나는 농포 및 홍피증의 치료에 사용된다. 건선은 retinoid 의존성 질환으로 표피 세포의 증식과 과각화, 면역의 저하 등이 관찰되는데, 아시트레틴은 레티노산 수용체(RAR)에 부착 가능한 물질로 대사되어 각질 용해 작용 및 DNA 합성 억제 작용 등과 호중구의 표피 유입 억제 등의 면역 조절능에 관여할 것으로 예측되고 있다[5]. 아시트레틴의 부작용으로는 주로 구순염, 탈모, 비염 등의 피부점막 병변이 흔하고 그외 간독성과 고지혈증, 안구증상, 근골격계증상, 중추신경계증상과 기형 유발 등이 알려져 있는데[6], 드물지만 국외에서 모세혈관 투과 증후군(capillary leak syndrome)의 증례가 보고된 바 있다[7,8].

모세혈관 투과 증후군은 모세혈관의 과투과성으로 세포액과 단백질이 간질로 축적되어 저혈량성 쇼크를 유발하게 되어 발열, 국소적 혹은 전신성의 피부 부종과 체중 증가, 신부전 등으로 나타나게 되는 질환으로, 특발성으로 나타날 수도 있지만 피부 병변과 관련하여 혹은 retinoid, docetaxel, gemcitabine, sirolimus 등의 약제와 동반해서도 발생 가능한 것으로 알려져 있다[8]. 레티노산으로 인해 발생한 모세혈관 투과 증후군을 레티노산 증후군이라 하는데 고열, 호흡곤란, 저산소증, 마른 기침 등의 호흡기 증상을 보이고 혈중 백혈구 수치가 상승하면서 방사선학적인 변화를 나타내며, ATRA(all-trans-retinoic acid)를 투여한 급성 전골수성 백혈병 환자의 25% 정도에서 나타나는 것으로 알려져 있다[9]. 레티노산 증후군의 발생기전으로는 분화가 촉진된 백혈구로부터 interleukin-2와 같은 cytokine 등의 과다 분비로 인한 모세혈관 투과 증후군에 의한 것으로 받아들여지고 있다[10].

2004년 Estival 등이 아시트레틴에 의해서도 부종, 체중 증가와 호흡곤란, 발열, 신기능 저하 등의 증상을 보이는 모세혈관 투과 증후군이 유발되었다는 증례 보고 이후[11] Vos 등 또한 아시트레틴으로 인한 레티노산 증후군을 보고한 바 있으며[8], 경구용 레티노이드에 의한 부종의 병태생리로는 지연형 과민반응이나 비타민 A 과다증 등으로 설명하였다.

이와 같은 전신 반응 없이 급성호흡곤란증후군으로만 나타난 경우도 있었는데, 2001년 Cuhadaroglu 등은 아시트레틴 치료를 시작한지 8주 후에 비전형적 폐렴과 호흡부전이 발생한 32세 남성을 보고하였고[12], 2007년 Martzloff 등이 아시트레틴 복용 시작 26일만에 양측 폐포성 병변과 함께 호흡곤란이 발생한 82세 여성을 보고하였다[13]. 본 증례에서는 아시트레틴 복용 4일째부터 발생한 호흡곤란과 광범위한 간질성 폐렴의 원인이 세균성으로 설명되지 않았고, 상기 증례 보고와의 유사성으로 인해 아시트레틴 투여를 중단하고 스테로이드 투여를 시작한 이후 5일째부터 호전되기 시작하였다. Cuhadaroglu 등과 Martzloff 등의 증례에서는 메틸프레드니솔론을 각각 250 mg 및 120 mg (2 mg/kg/day)으로 중등도 이상 용량을 사용 이후 2일에서 5일 사이에 발열과 빈호흡이 소실되고 1주 안에 동맥혈가스분석 결과가 정상화되었으나, 본 증례에서는 메틸프레드니솔론 저용량(1 mg/kg/day)만으로 5일째부터 산소 포화도 및 흉부 방사선 사진상으로 호전 소견을 보이기 시작해서 스테로이드 사용 7일째에 기계 환기기의 이탈 및 발관이 가능하여 스테로이드의 감량을 시작할 수 있었다.

드물지만 수포성 및 홍피성 건선 자체로 합병된 간질성 폐렴 및 급성호흡곤란증후군의 증례 또한 보고되고 있는데, 1991년 McGregor 등은 건선 악화 시에 발생한 급성호흡곤란증후군 2예를 염증성 사이토카인 유리에 의한 모세혈관 투과 증후군으로 설명하였다[14]. 2004년 Abou-Samra 등 또한 급성호흡곤란 증후군 2예를 통해 건선에서 활성화된다고 알려져 있는 Th1 임파구가 폐포염을 유발하고 염증성 사이토카인이 임파구의 폐침윤을 조장할 것으로 병태생리를 설명하기도 하였다[7]. 그러나 건선의 악화 치료 도중 일어난 급성호흡곤란증후군의 증례들을 고찰해 보면, 호흡부전이 나타나기 전에 에트레티네이트가 투여된 증례가 다수 관찰되어 레티노이드와 급성호흡곤란증후군과의 잠재적인 관련성을 배제할 수 없을 것이다. 본 증례에서는 피부 병변의 범위와 정도가 치료 경과 중에 거의 변화 없이 전신에서 관찰되고 있었고, 아시트레틴의 중단과 스테로이드 치료만으로 간질성 폐렴이 빠르게 호전되었으며, 스테로이드 치료 종결 이후 추적관찰 기간 중에도 피부 병변의 상태와 관계없이 폐병변이 더이상 재발되지 않았다. 치명적인 합병증으로 인해 아시트레틴 재투여 이후 재현되는지를 관찰하지는 않았으나, 상기 이유로 인해 본 증례의 환자는 건선 자체나 감염

성 질환으로 인한 폐합병증이 아닌 아시트레틴으로 인한 간질성 폐렴의 가능성이 높을 것으로 보인다.

건선 치료에 이용되는 아시트레틴의 복용 이후 설명 안 되는 호흡곤란 및 발열 등과 함께 간질성 폐렴이 동반된다면 반드시 약제 부작용의 가능성을 염두에 두고 약제의 중단과 함께 스테로이드의 사용을 고려해야 할 것이며, 아시트레틴의 폐합병증에 대한 인식이 포함되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 농포성 건선으로 아시트레틴 투여 후 발생한 간질성 폐렴 환자를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 아시트레틴; 간질성 폐렴; 농포성 건선

REFERENCES

1. Briasoulis E, Pavlidis N. Noncardiogenic pulmonary edema: an unusual and serious complication of anticancer therapy. *Oncologist* 2001;6:153-161.
2. Abid SH, Malhotra V, Perry MC. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr Opin Oncol* 2001;13:242-247.
3. Yoneda KY, Shelton DK, Beckett LA, Gandara DR. Independent review of interstitial lung disease associated with death in TRIBUTE (paclitaxel and carboplatin with or without concurrent erlotinib) in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:537-543.
4. Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest* 2008;133:528-538.
5. van de Kerkhof PC. Update on retinoid therapy of psoriasis in: an update on the use of retinoids in dermatology. *Dermatol Ther* 2006;19:252-263.
6. Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S7-S12.
7. Abou-Samra T, Constantin JM, Amarger S, et al. Generalized pustular psoriasis complicated by acute respiratory distress syndrome. *Br J Dermatol* 2004;150:353-356.
8. Vos LE, Vermeer MH, Pavel S. Acitretin induces capillary leak syndrome in a patient with pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:339-342.
9. Kim KH, Goo JM, Im JG, Chung MJ, et al. ATRA (all-trans-retinoic acid) syndrome in acute promyelocytic leukemia: clinical and radiologic findings. *J Korean Radiol Soc* 2001;44:339-343.
10. Kim BS, Kim SJ, Oh SC, et al. A case of retinoic acid syndrome in a acute promyelocytic leukemia patient treated with all-trans-retinoic acid. *Korean J Med* 1996;51:249-255.
11. Estival JL, Dupin M, Kanitakis J, Combemale P. Capillary leak syndrome induced by acitretin. *Br J Dermatol* 2004;150:150-152.
12. Cuhadaroglu C, Korular D, Erelel M, Kiyani E, Kiliçaslan Z. Respiratory distress with acitretin, reversal by corticosteroid. *Dermatol Online J* 2001;7:5.
13. Martzolf L, Huber M, Dukic R, Thannberger P, Kieffer C, Kieffer P. Acitretin-induced pneumonia: an underestimated complication of treatment of psoriasis. *Rev Med Interne* 2008;29:393-396.
14. McGregor JM, Barker JN, MacDonald DM. Pulmonary capillary leak syndrome complicating generalized pustular psoriasis: possible role of cytokines. *Br J Dermatol* 1991;125:472-474.