

Methotrexate에 의한 약제 유발 과민성 폐렴 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과, 영상의학과*, 병리과**

서현주, 정만표, 박은하, 신성철, 전경만,
유창민, 편유장, 이경수*, 한정호**

=Abstract=

A Case of Hypersensitivity Pneumonitis Caused by Methotrexate

Hyun Joo Suh, M.D., Eun Ha Park, M.D., Man Pyo Chung, M.D.,
Sung Chul Shin, M.D., Kyeong Man Jeon, M.D., Chang Min Yu, M.D.,
Yu Jang Pyun, M.D., Kyung Soo Lee, M.D.*, Joung Ho Han, M.D.**

*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, *Department of Radiology,
**Department of Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine*

Background : Methotrexate (MTX) has been used to treat a wide range of malignant and benign diseases including osteosarcoma, advanced stage non-Hodgkin's lymphoma, psoriasis, severe rheumatoid arthritis, sarcoidosis, and Wegener's granulomatosis. MTX-induced lung injury occurs in up to 10% of treated patients. Although both acute and chronic presentations have been described, typical manifestation of MTX-induced lung injury is subacute with symptoms usually developing within several months after starting therapy. Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) is the most common histopathologic manifestation of MTX-induced lung disease, while bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) and diffuse alveolar damage (DAD) are less common. Granuloma formation is reported in 34.7%. In Korea, Two reports of MTX pneumonitis have been published. The one presented with NSIP and the other with DAD. We recently experienced a case of MTX pneumonitis with presentation of hypersensitivity pneumonitis. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2004, 56:203-209)

Key words : Methotrexate, Hypersensitivity pneumonitis.

Address for correspondence:

Man Pyo Chung, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine
50 Ilwon-Dong, Kangnam-Ku, Seoul, 135-710, Korea

Phone : 02-3410-3429 Fax : 02-3410-3849 E-mail : mpchung@smc.samsung.co.kr

서 론

Methotrexate(이하 MTX로 약함)는 folic acid reductase에 대한 길항제로서 DNA합성 과정에 관여하는 약물이다¹. 과거에는 주로 항암제로 사용되었으나 현재는 건선이나 원발성 담도 경화증, 염증성 장 질환 뿐 아니라 류마티스 관절염과 같은 비종양성 염증성 질환에서도 널리 쓰이고 있다¹. 이러한 질환들의 치료제로 사용하는 MTX는 약제 유발성 폐렴을 일으킬 수 있는데, 이는 복용 환자의 0.3-11.8%정도에서 발생하는 것으로 알려져 있으며 매우 다양한 임상경과를 보인다².

조직 병리학적으로는 비특이적 간질성폐렴(non-specific interstitial pneumonia, 이하 NSIP로 약함)으로 나타나는 경우가 대부분이나 드물게는 기관지 폐색성 기질화성 폐렴(bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, 이하 BOOP로 약함) 또는 미만성 폐포 손상(diffuse alveolar damage, 이하 DAD로 약함)의 형태를 보이기도 한다³. 이 중 육아종의 형성을 보이는 경우는 34.7%정도로 알려져 있다⁹.

국내에서는 1994년과 1998년에 MTX를 복용한 류마티스 관절염 환자에서 DAD와 NSIP 양상으로 나타났던 폐독성의 예가 각각 1례씩 보고 되어 있지만^{1,2} 전형적인 육아종의 형성을 동반하는 약제 유발성 폐렴은 보고된 바가 없고, MTX가 아닌 다른 약제로는 gold 투여에 의해 과민성 폐장염의 형태로 발생한 것이 유일한 증례 보고였다⁴.

저자들은 MTX 투여후 폐조직 검사상 전형적인 육아종의 형성을 보이는 과민성 폐장염 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 이○○, 여자 47세

주 소 : 5일간의 고열과 호흡곤란

현병력 : 환자는 평소 건강하였고 얼굴과 목 주변에 발생한 다발성 사마귀양 구진으로 내원 3개월 전부터 발병 3일 전까지 MTX를 하루에 2.5mg씩 2회 복용해 왔다. 내원 5일전부터 마른기침을 동반한 39℃ 이상의 고열과 오한이 있어 동네 병원에서 감기약을 복용하였으나 증상의 호전이 없었고 호흡곤란이 발생하여 본원 응급실을 방문하였다.

과거력 : 30년 전 폐결핵으로 1년간 치료 받고 완치판정을 받았다고 한다.

사회력 : 흡연이나 음주는 하지 않았다. 3년 전부터 음식업을 하고 있었고 분진에 노출된 병력은 없었으며 가축이나 조류를 키우지도 않았다. 그 외 과민성 폐장염을 유발할 만한 환경도 찾을 수 없었다.

가족력 : 특이소견 없었다.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 98/62 mmHg, 맥박수 105회/분, 체온 38.4℃, 호흡수는 20회/분이었으며 의식은 명료하였다. 흉부 청진상 양측 폐하부에 흡기시 수포음이 들렸고 심음은 정상이었다. 복부 진찰 소견에서 간 또는 비종대나 압통은 없었다.

방사선 소견 : 단순 흉부 촬영상 양측 폐야에 광범위한 간유리 음영과 간질 음영의 증가가 관찰되었고(Fig. 1-A), 흉부 전산화단층촬영(high resolution computed tomography, 이하 HRCT라 약함) 상에서는 양측 상엽과 중엽에 주로 산재해 있는 광범위한 간유리 음영과 일부 경계가 불분명한 중심소엽성 결절이 보여(Fig. 1-B), 바이러스성 폐렴을 비롯한 비전형적 폐렴이나 과민성 폐장염의 가능성을 의심하게 하였다.

검사실소견 : 혈액 검사상 백혈구 5,700/mm³, 혈색소 13.8g/dl, 혈소판 201,000/mm³ 이었고 분획 백혈구는 63.6%이며 호산구는 5.1% 이었다. 적혈구 침강속도는 41 mm/hr, C-반응성 단백질은 1.6 mg/dl로 다소 증가되어 있었다. 생화학적 검사상 AST/ALT는 84/78 IU/L로 상승되어 있었고 황달 수치는

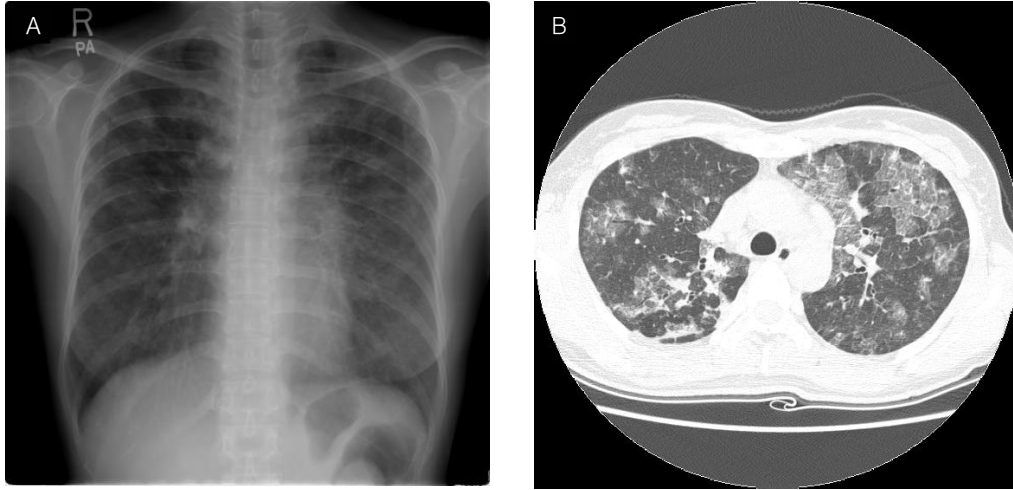


Fig. 1. A. Chest X-ray shows extensive patchy areas of ground-glass opacities with increased interstitial markings in both lung fields.
B. Chest CT scan obtained at admission shows extensive patchy areas of ground-glass opacities with upper and middle lung zone predominance and small nodular lesions consistent with hypersensitivity pneumonitis.

0.8 mg/dL 로서 정상이었다. 혈청검사에서 항핵항체와 류마티드 인자는 음성이었다.

치료 및 임상경과 : 환자는 뚜렷한 감염의 증거 없이 항생제는 쓰지 않았고 배양검사만을 시행하였으며 MTX 복용은 입원하면서 중단한 상태였다. 입원 2일째 환자는 호흡곤란이 심해졌고 3L의 산소를 비강으로 투여하고 있던 중 시행한 동맥혈 가스분석 결과 pH 7.48, PaCO₂ 33.8 mmHg, PaO₂ 47.6 mmHg, HCO₃⁻ 25.3 mmol/L, SaO₂ 86.6%로 심한 저산소증을 보였다. 흉부 방사선에서도 양측 폐야에 간질성 음영이 현저히 증가하였다(Fig. 2). 폐기능검사서 FEV₁ 2.47 L(예측치의 87%), FVC 3.24 L(예측치의 71%), FEV₁/FVC 94%로 제한적 환기 장애를 보였으며 폐확산능은 4.9ml/min/mmHg(예측치의 28%)로 감소되어 있었다. 환자의 혈액 및 객담 배양 검사 에서 자라는 균은 없었고 객담에서 실시한 결핵균 도말검사도 음성이었다. 마이코플라스마 항체 및 legionella 항체 역가도 정상 수치를 보였다. 정확한 감별진단을 위해 입원 4일째

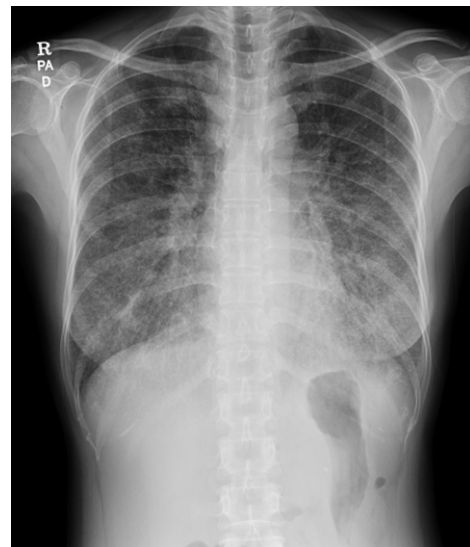


Fig. 2. Increased interstitial marking on chest X-ray is shown at hospital day 2.

기관지내시경을 통해 왼쪽 상엽에서 기관지폐포세척술과 경기관지폐생검술을 시행하였다. 기관지폐포세척액 검사에서 일반세균, 곰팡이 및 결핵균은

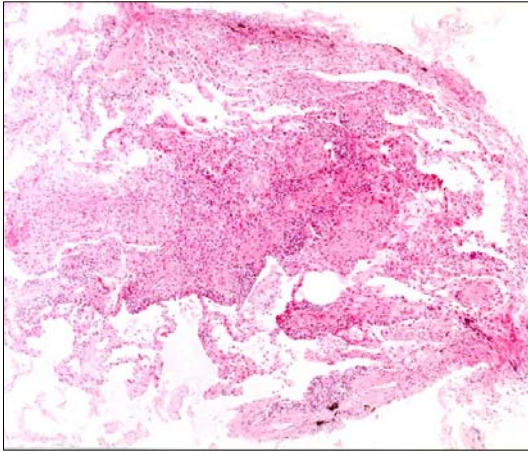


Fig. 3. Interstitial nonspecific inflammation and mild fibrosis and focal nodular thickening in peribronchiolar interstitium with ill-defined granuloma is seen on this section obtained through transbronchial lung biopsy. (H&E stain, *40)

발견되지 않았고 *Pneumocystis carinii* 와 거대세포 바이러스와 같은 호흡기 바이러스도 검출되지 않았다. 백혈구 세포 감별검사에서는 임파구가 36%로 증가되어 있으면서 CD4/CD8 cell ratio는

5.2로 상승되어 있었고 호중구는 8%였다. 경기관지폐생검술로 얻은 폐조직의 병리 소견에서 폐간질의 비특이적 염증과 섬유화, 부분적 결절 형성을 보였고 비괴사성 육아종과 폐포내 대식세포가 다수 관찰되었다(Fig. 3).

이와 같은 결과로 MTX에 의한 약제 유발성 과민성 폐장염으로 진단되어 입원 5일째부터 methylprednisolone을 1mg/kg 용량으로 하루 4회 주사 하였고 환자의 증상 및 단순 흉부 촬영 소견은 48시간 내에 현저히 호전되었다(Fig. 4-A). 입원 9일째에 환자는 안정상태에서 전혀 호흡곤란이 없는 상태였고 대기호흡 중 시행한 동맥혈가스분석 결과도 pH 7.46, PaCO₂ 37 mmHg, PaO₂ 87.4 mmHg, HCO₃⁻ 26.5 mmol/L, SaO₂ 97.1%로 호전되었다. 입원 11일째 경구용 steroid(prednisolone 40mg)로 교체하였고 지속적인 증상의 호전으로 입원 14일째에 퇴원하였다.

퇴원 후 경과 : 2달 후 외래에서 시행한 단순 흉부 X-선 사진상에서 질병의 흔적은 찾을 수 없었고, 추적검사로 시행한 HRCT에서도 과거에 관찰되던 양측 폐야의 다발성 간질성 음영은 전혀 관찰할

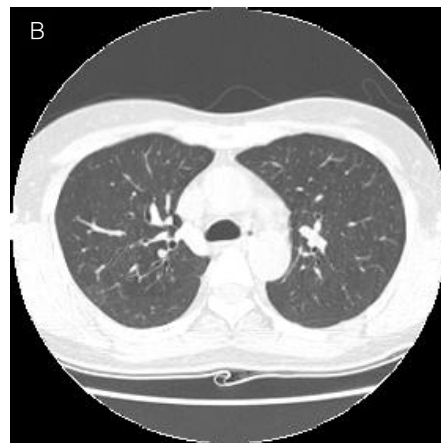
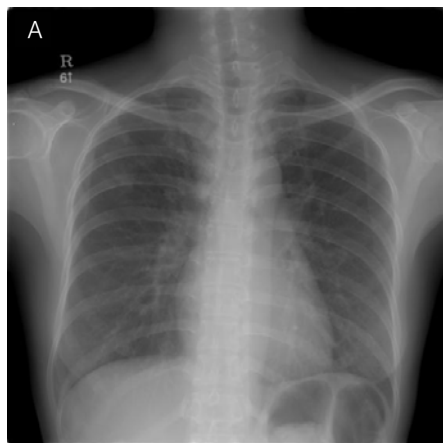


Fig. 4. A. Marked interval improvement of interstitial lung markings is seen two days later with steroid therapy.
B. HRCT scan shows complete resolution of both lung lesions two months later after discharge.

수 없었다(Figure 4-B). 3개월 후 환자는 steroid의 투여를 완전히 중단할 수 있었고 이 후에도 폐질환의 재발은 없었다.

고 찰

MTX와 관련된 호흡기 합병증은 1969년 소아성 백혈병에서 처음 관찰되었고 그 후 악성종양이나 건선, 다발성 근염에서의 예가 각각 보고 되었다². 과거에는 고용량(20mg이상)의 MTX를 투여한 후 나타나는 합병증이라고 생각되어 왔지만 최근에는 소량의 MTX를 복용중인 류마티스성 관절염이나 건선, 기관지 천식 환자에서도 보고되고 있다². MTX에 의한 폐독성은 그 투여 방법이나 약제의 총량과는 관련이 없는 것으로 알려져 있고 기저질환이나 함께 복용한 약물과의 상관관계 등 그 위험인자에 대해서도 잘 알려져 있지 않다². 그러나 일부 보고에 의하면 기저 폐질환의 존재나 흡연, 비스테로이드성 항염증 약제의 사용, 신장기능의 저하가 MTX에 의한 폐독성의 위험인자로 작용한다고 한다^{2,5,6}. 또한 원발성 폐고혈압증⁷이나 류마티스 관절염 환자에서 infliximab을 병용하였을 때에도 발병의 위험성이 증가한다는 보고가 있다⁸. 본 증례의 경우는 다른 기저 폐질환이나 발병 위험인자는 없었다.

임상적으로 MTX에 의한 폐렴은 대부분 약제를 투여하는 도중에 발생 하지만 약물을 중단한 후 1-4주 사이에 나타나기도 하며 수 주에 걸친 아급성의 임상경과를 거친다. 드물게는 급성 호흡부전으로 발현하거나 만성 섬유성 폐포염으로 오기도 한다. 증상으로는 호흡곤란과 마른 기침, 발열 등이 있고 청진 소견에서 양측 폐야에 수포음과 빈맥을 관찰할 수 있다. 동맥혈 가스분석 검사에서 경도 또는 중등도의 저산소증(산소포화도 27-82 mmHg)을 나타내고, 방사선 소견은 정상에서 미만성 침윤에 이르기까지 다양하지만 대체로 간질성

침윤 또는 폐포 침윤 양상으로 주로 양측 폐 하엽에 나타나는 경우가 많다. 폐기능 검사에 있어서는 제한적 환기 장애를 보이면서 폐확산능의 저하를 보이는 경우가 대부분이다⁹. 본 증례에서도 3개월간 약물을 복용한 후 아급성의 경과를 보인 호흡부전의 양상이었고 전형적인 방사선 소견 및 폐기능 검사 결과를 보였다.

조직 병리학적으로는 서론에서 밝힌 바와 같이 여러 형태로 나타날 수 있으나 세포의 간질성 침윤과 함께 육아종의 형성을 보이는 경우와 급성 미만성 폐포 손상의 경우가 흔하며 특히 육아종의 형성은 아급성의 경과를 보이는 환자군에서 주로 관찰된다⁹. 본 증례의 경우도 간질의 비특이적 염증과 전형적인 육아종의 형성을 보이고 있다.

기관지폐포세척액 검사에서는 일반적으로 전체 백혈구 세포 증가와 함께 임파구 증가 소견을 보인다. 전체 임파구의 비율이 증가하거나 절대 임파구 수치가 증가하며, 소수에서는 호중구의 증가나 호산구의 증가도 관찰된다고 알려져 있다. 또한 MTX에 의한 폐장염에서는 CD4 세포와 CD8 세포가 증가하지만, 일반적인 과민성 폐장염에서 볼 수 있는 CD8 세포의 상대적 증가로 인한 CD4/CD8 세포비율의 감소가 아니라 CD4세포의 상대적 증가로 인한 CD4/CD8 비율의 증가가 흔하다⁹⁻¹². Claire 등은 CD4/CD8세포의 비율은 0.4-9.6에 이르기까지 다양하며 이는 임파구성 폐포염의 정도와 비례하고 MTX 중단후 기관지폐포세척 시행까지의 시간과 steroid의 사용량과 반비례한다고 보고하였다¹².

그러나 기관지내시경에 의한 세포검사는 비특이적 소견이며 MTX에 의한 폐 독성을 진단하기 위해서는 오히려 MTX에 노출되었던 병력이 있으면서 다른 폐질환의 가능성을 완전히 감별하는 것이 필수적이라 하겠다. 감염성 폐질환과 기저질환의 폐침범, 함께 투여한 다른 약물에 의한 폐독성의 가능성, 방사선 폐렴과의 감별 등이 그것이다.

특히, 저용량의 MTX투여에서도 유발될 수 있는 *Pneumocystis carini* 폐렴은 MTX에 의한 폐렴과 그 임상 양상이 유사하여 감별이 쉽지 않으며, 속립성 결핵과 같은 미만성 폐침윤과 임파구성 폐포염을 보이는 다른 감염성 질환과의 감별도 중요하다. 이것은 미생물학적 배양검사나 기관지폐포세척액검사로 배제할 수 있다. 또한 amiodarone이나 propranolol, gold salts, nitulamide와 같이 임파구성 폐포염을 보이는 다른 약물의 가능성도 염두에 두어야 한다¹². 본 증례에서도 감염성 폐질환은 객담, 혈액, 기관지폐포세척액 배양검사 및 혈청 검사를 통하여 배제하였고 폐질환을 유발할 수 있는 다른 약물의 복용은 없었다.

요약하면 본 증례의 경우 저용량(7.5mg/week)의 MTX를 3개월간 투여 후 과민성 폐렴의 형태로 발병한 MTX 폐렴의 증례로서, 조직학적 검사상 전형적인 육아종의 형성과 폐포내 대식세포의 침착을 보여주었다. 미생물학적 검사에서도 결핵균이나 *Pneumocystis carini*와 같은 호흡기 감염의 증거가 없었으며 원인약제의 중단과 steroid 투여를 통하여 극적인 호전을 보였으므로 다른 원인에 의한 폐질환을 감별할 수 있었다. 또한 본 증례는 과민성 폐장염의 임상적 진단기준 6개 중 5개의 주진단 기준과 3개의 부진단 기준¹³을 모두 만족하였으므로 과민성 폐장염으로 확진할 수 있었던 예이다.

요 약

MTX는 골육종이나 진행된 비호치킨씨 임파종과 같은 종양성 질환 뿐아니라 건선이나 류마치스 관절염, 유육종증, 웨그너씨 육아종증등의 양성질환에서도 널리 쓰여지는 약물이다. MTX에 의한 폐독성은 약제를 투여받은 환자들 중 0.3-7.5%정도에서 나타나는 것으로 알려져 있다. 급성 또는 만성적 경과로 나타나는 MTX 폐렴의 예가 기술되어 있지만 전형적으로는 MTX를 투여한지 수개월

내에 증상이 나타나는 아급성의 임상경과를 취하는 경우가 많다. 조직병리학적으로는 NSIP의 형태로 나타나는 경우가 가장 흔한 것으로 되어 있으나 BOOP나 DAD로 나타나는 경우도 드물게 보고되고 있으며 그 중 육아종의 형성을 보이는 예는 34.7% 정도로 알려져 있다. 우리나라에서는 NSIP나 DAD로 나타난 MTX 폐장염의 예가 보고되어 있다. 저자들은 과민성 폐장염의 형태로 발현한 MTX에 의한 폐독성의 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. 류재춘, 김대현, 오세익, 박상현, 이운우, 김동순 등. 류마티스 관절염 환자에서 저용량의 methotrexate투여후 유발된 폐독성 1예. 대한내과학회 1994;46:867-1.
2. 김지연, 김완욱, 김성일, 류완희, 박성환, 홍연식 등. 류마티스 관절염 환자에서 methotrexate와 관련된 간질성 폐렴 1예. 대한류마치스학회 1998;5:126-32.
3. Jeremy J. Erasmus, H. Page McAdams, Santiago E. Rossi. High resolution CT of drug induced lung disease. Radiologic Clinics of North America 2002;40:61-72.
4. 엄호기, 한성훈, 김형근, 이운우, 이혜경, 전우기 등. 림프구 자극시험으로 확진된 금제에 의한 과민성 폐렴 1례. 결핵 및 호흡기 질환 1994; 41:546
5. F. Salaffi, P. Managanelli, M. Carotti, S. Surlibio, G. Lamanna, C. Cervini. Methotrexate induced pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Clin Rheumatol. 1997;16:296-304.
6. Carroll GJ, Thomas R, Phatouros CC, Atchison MH, Leslie A, Cook NJ et al. Incidence,

- prevalence and possible risk factors for pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *J Rheumatol* 1994;21:51-4.
7. B. F. Leeb, C. Scheinecker, H. Schweitzer, J. S. Smolen. Two Different Drug-Induced Pulmonary Complications in a Patient Suffering from Rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1998;37:586-7.
 8. Kramer N, Chuzhin Y, Kaufman LD, Ritter JM, Rosenstein ED. Methotrexate pneumonitis after initiation of infliximab therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 47:670-1.
 9. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000;15:373-81.
 10. Schnabel A, Richter C, Bauerfeind S, Gross WL. Bronchoalveolar lavage cell profile in methotrexate induced pneumonitis. *Thorax* 1997;52:377-9.
 11. White DA, Rankin JA, Stover DE, Gellene RA, Guta S: Methotrexate pneumonitis: bronchoalveolar lavage findings suggest an immunologic disorder. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:18-21.
 12. Fuhrman C, Parrot A, Wislez M, Prigent H, Roussaud V, Bernaudin F et al. Spectrum of CD4 to CD8 T-cell ratios in lymphocytic alveolitis associated with methotrexat-induced pneumonitis. *Am J Crit Care Med* 2001;164:1186-91.
 13. Leland L. Fan. Hypersensitivity pneumonitis in children. *Curr Opin Pediatrics* 2002; 14:323-6.
-