

## Imatinib-mesylate에 의한 과민성 폐렴 1예

영남대학교 의과대학 내과학교실

이재웅, 김혜진, 김규진, 신경철, 홍영훈, 정진홍, 이관호

### A Case of Imatinib-mesylate associated Hypersensitivity Pneumonitis

Jae Wong Lee, M.D., Hye Jin Kim, M.D., Kyu Jin Kim, M.D., Kyeong Cheol Shin, M.D., Yeong Hoon Hong, M.D., Jin Hong Chung, M.D., Kwan Ho Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University

Imatinib-mesylate (Gleevec, Glivec) is a protein-tyrosine kinase inhibitor that inhibits the Bcr-Abl tyrosine kinase created by the Philadelphia chromosome abnormality in CML. Imatinib is also used to treat patients with c-kit (CD 117)-positive unresectable tumors, or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumors, or both. Imatinib is a well-tolerated drug with few side effects. However, it has been associated with gastrointestinal irritation, fluid retention and edema, skin rashes, depigmentation, hepatotoxicity, hemorrhage, and hematological toxicity (anemia, neutropenia, and thrombocytopenia). In addition, imatinib has been associated with dyspnea and cough, which are mainly secondary to the pleural effusion and pulmonary edema, which represent local or general fluid retention. These events appear to be dose related and are more common encountered in the elderly. However, there has been no report of hypersensitivity pneumonitis associated with imatinib-mesylate in Korea. We report a case of 51-year old woman who developed hypersensitivity pneumonitis that might have been induced by imatinib-mesylate during the treatment of a gastrointestinal stromal tumor. (*Tuberc Respir Dis* 2005; 59: 423-426)

**Key words** : Imatinib-mesylate, Hypersensitivity pneumonitis, Gastrointestinal stromal tumor

## 서 론

Imatinib-mesylate (Gleevec, Glivec)는 만성 골수성 백혈병과 위장관 기질암에 효과적인 치료제이다. 이 약물은 만성 골수성 백혈병에서 발견되는 필라델피아 염색체 이상에 의한 Bcr-Abl tyrosine kinase를 억제하는 protein-tyrosine kinase 억제제이다. 위장관 기질암은 위장관 간엽성 종양 중 가장 흔하고 수술이 필요하나 전이성 또는 절제가 불가능한 경우 imatinib-mesylate 를 투여함으로써 예후는 많이 향상되었다<sup>1</sup>.

Imatinib-mesylate를 사용한 후 부작용은 다양한데 흔한 부작용으로는 빈혈, 안구주위 부종, 피부 발진, 피로감, 오심, 과립구 감소증, 설사 등이 있다<sup>2</sup>. 호

흡기계 부작용으로는 기침, 과민성 폐렴, 폐렴, 호흡곤란 등이 있으며 과민성 폐렴은 드문 것으로 보고되고 있다<sup>3</sup>. 국내의 경우 imatinib-mesylate에 의한 과민성 폐렴으로 보고된 예는 찾을 수 없었다. 저자들은 위장관 기질암으로 수술 받은 후 imatinib-mesylate를 복용한 후 발생한 과민성 폐렴 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자 : 김O O, 여자 51세

주 소 : 2개월간 마른기침의 악화

현병력 : 환자는 약 1년 전 위장관 기질암으로 수술 받았으며, 수술 6개월 후 부터 imatinib-mesylate (Gleevec, Glivec)를 하루 400 mg씩 복용하기 시작하였다. Imatinib-mesylate를 약 3개월 동안 복용한 다음 마른기침과 활동 시 호흡곤란이 약간씩 생기기 시작하였고, 최근 2개월 전부터 마른 기침이 심해졌다. 환자는 증상이 심해지기 2개월 전부터는 imatinib-mesylate만 복용하고 있었다.

과거력 : 약 1년 전 위장관 기질암으로 수술 받음.

Address for correspondence : **Kyeong Cheol Shin, M.D.**

Department of Internal Medicine Yeungnam University Medical Center 317-1, Daemyeong-dong, Nam-gu, Daegu 705-717, Korea

Phone : 053-620-3850 Fax : 053-654-8386

E-mail : shin@med.yu.ac.kr

Received : Jun. 16. 2005

Accepted : Sep. 12. 2005

사회력 : 흡연이나 음주는 하지 않았고 주부였음.

가족력 : 특이사항 없음.

신체검사 : 내원 당시 혈압은 120/80 mmHg이었으며, 호흡수 18회/분, 맥박수 90/분, 체온은 36.8°C 이었다. 환자는 만성병색을 보였으며 양측 폐 하부에 건성 수포음이 들렸으나 심음은 정상이었다. 경부의 림프절종대는 없었으며 하지의 부종도 없었다.

검사소견 : 말초혈액 내 백혈구 7,000/mm<sup>3</sup> (다핵구 46.5%, 임파구 39.1%, 단핵구 8.8%, 호산구 3.2%), 혈색소 11.5 g/dL, 혈소판 283,000 /mm<sup>3</sup>, 적혈구 침강속도 15 mm/hr 이었다. 혈 중 총 IgE 51.2 KU/L 로 정상이었으며 FANA 양성이었다. 총단백 7.2 g/dL, 알부민 4.6 g/dL, 총빌리루빈 0.55 mg/dL, AST 19 U/L, ALT 15 U/L, LDH 406 U/L, BUN/Cr 11.9/0.7 mg/dL 으로 간기능과 신기능 모두 정상이었다. 동맥혈가스 분석결과 pH 7.427, PaO<sub>2</sub> 105 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 39.9 mmHg로 정상이었다.

노력성 폐활량(FVC)은 정상 예측치의 39%, 1초시 노력성 강제 호기량 (FEV<sub>1</sub>)은 정상 예측치의 45%, 노력성 폐활량에 대한 1초시 노력성 강제 호기량의

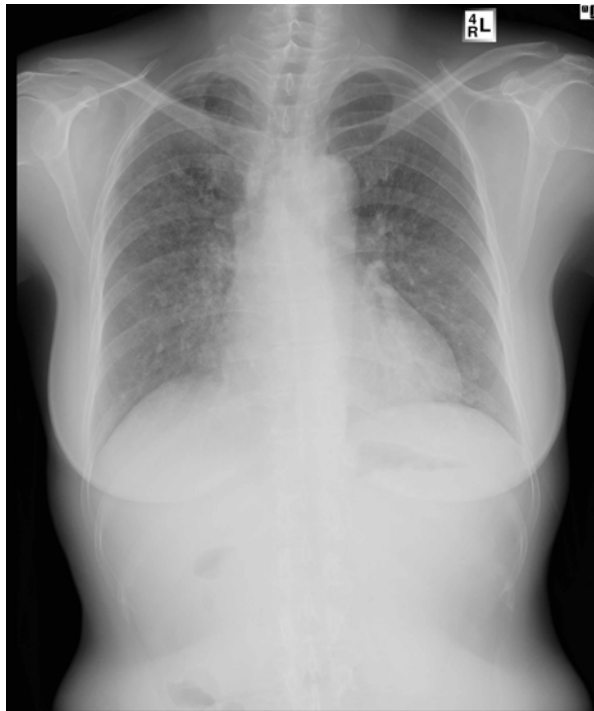


Figure 1. Chest PA shows diffuse scattered reticulonodular infiltration in both lung fields.

비 (FEV<sub>1</sub>/FVC)는 87%로 제한성환기장애가 있었으며, 폐 확산능 역시 정상예측치의 41%로 감소되었다. 방사선 소견 : 단순흉부촬영에서 양측 폐야에 광범위한 미만성 간질성 음영과 망상 결절이 있었고(Figure 1), 흉부전산화단층촬영에서 기관지-혈관 속을 따라 망상결절과 폐침윤이 양측 폐에 있었다(Figure 2A). 치료 및 경과 : 증상이 심해지기 2개월 전부터 imatinib-mesy/ate만 복용하고 있었기 때문에 imatinib-mesy/ate에 의한 간질성 폐렴일 가능성이 있어 약 2주 동안 imatinib-mesy/ate를 중단하였다. 약제 중단 후 호흡곤란과 기침은 다소 호전되는 양상이었으나 흉부엑스선의 호전은 거의 없었다. 그러나 환자는 증상이 호전되자 imatinib-mesy/ate를 임의로 복용하기 시작하였으며 호흡곤란은 다시 심해졌다. 약제에 의한 간질성 폐렴일 가능성이 높았으나 위장관 기질암의 폐전

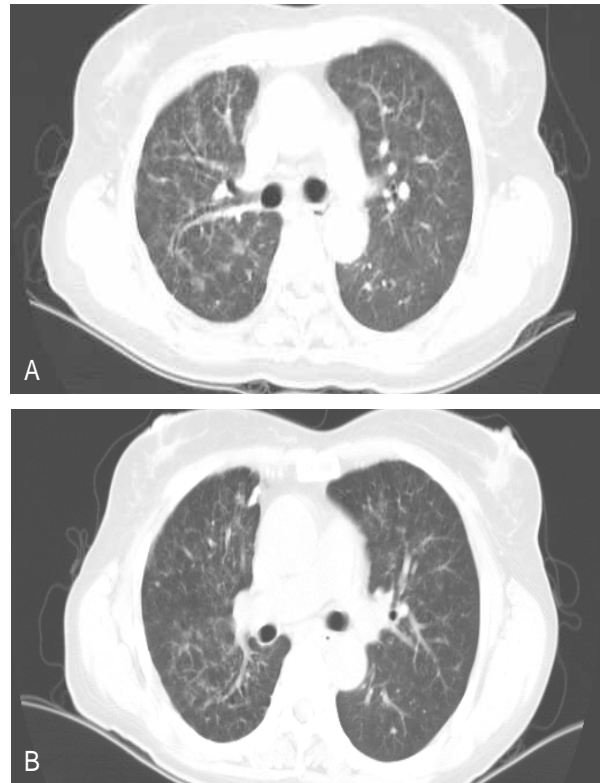


Figure 2. Chest CT performed before initiation and after treatment of steroid. CT scans obtained at the level of bronchus intermedius showed diffuse reticulonodular shadow at both central lung, along bronchovascular bundles (A). CT scans obtained 2 weeks after discontinuation of imatinib-mesy/ate and treatment of steroid revealed that reticulonodular shadow marked decreased (B).

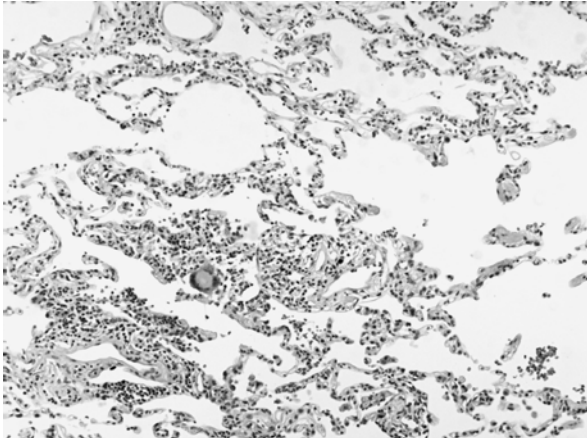


Figure 3. Pathologic findings of thoracoscopic lung biopsy. This section shows chronic interstitial inflammation with patchy, peribronchial distribution. Multinucleated giant cell was also seen. (H&E,  $\times 100$ ). These findings are compatible with hypersensitivity pneumonitis.

이와의 감별진단을 목적으로 흉강경을 이용한 폐생검을 하였다.

좌상엽에서 폐조직을 얻었으며 세기관지 주위에 만성적인 염증소견과 작은 상피모양조직세포(epithelioid histiocyte) 및 다형핵 거대세포(multi-nucleated giant cell) 등이 확인되어 과민성 폐렴에 부합하는 소견이었다(Figure 3).

Imatinib-mesylate를 중단하고 prednisolone 1mg/kg/day를 처방하였으며 prednisolone 복용 2 주째 후 기침은 완전히 없어졌으며 안정시 호흡곤란도 호전되었다. Prednisolone 복용 후 2주에 촬영한 흉부전산화단층촬영 결과 이전에 보였던 망상결절과 폐침윤은 많이 호전되었다(Figure 2B).

## 고 찰

Imatinib-mesylate는 만성 골수성 백혈병과 위장관 기질암의 효과적인 치료제로 경구용으로 사용되며 주로 CYP3A4 효소에 의해 대사되며 분변으로 배설된다. 위장관 기질암환자를 대상으로 한 시험에서 빈혈, 과립구감소증, 피로감, 피부 발진, 부종, 안구주위 부종, 설사, 오심, 구토, 결막염, 공막 출혈 등의 부작용이 확인되었으며<sup>24</sup>, 국소 또는 전신적인 액체 저류로 생긴 흉수와 폐부종으로 호흡곤란과 기침을 생

길 수 있다. 이런 현상들은 약물 용량과 관련이 있으며 고령의 환자에서 잘 일어난다.

Imatinib-mesylate에 의한 간질성 폐질환은 일본의 제약회사(Norvatis Japan)의 시판 후 시장조사에서 2004년까지 3200건의 처방 가운데 24 예가 확인되었다(0.7%). 24 예 중 과거 폐질환이 있었던 경우는 2 예에 불과했으며 발생시기는 imatinib-mesylate 복용 후 10-337일 (중앙값 42일)에 발생하였다<sup>5</sup>.

Imatinib-mesylate로 치료 중 발생하는 간질성 폐질환의 발생기전은 잘 알려져 있지 않으나 조직학적으로는 비특이적 간질성 폐렴, 과민성 폐렴, 호산구 침착 등의 형태로 보고되고 있다. 약제에 의한 간질성 폐렴은 두 가지 기전으로 발생하는 것으로 생각하는데 약물에 대한 특이반응(idiosyncratic type 혹은 non-cytotoxic type)과 세포독성반응(cytotoxic type)이다. 세포독성반응은 간질성 부종, 림프구침착, 폐포상피세포 파괴 등의 형태로 나타나며 사용하는 약제의 용량이 많을수록 심하게 나타난다. Busulfan이나 bleomycin에 의한 폐 손상이 대표적인 경우이다. 약물에 대한 특이반응은 주로 호산구성 폐렴, 과민성 폐렴, 폐쇄세기관지염 등의 형태로 발생한다. 본 증례의 병리소견은 호산구성 폐렴이나 폐쇄세기관지염의 증거는 없었으며, 면역반응의 일종인 과민성 폐렴에 합당한 소견이었다. 그러나 imatinib-mesylate에 의한 폐 손상은 단일 기전으로 발생하지 않으며, 발생빈도는 매우 낮은 것으로 알려져 있다.

Imatinib-mesylate에 의한 간질성 폐질환의 치료는 약제를 중단하거나 부신피질호르몬을 사용 후 호전되는 것이 일반적이다. 국내에서도 만성 골수성 백혈병이나 위장관 기질암 등에 imatinib-mesylate의 처방이 늘어감에 따라 약제에 의한 간질성 폐질환의 발생에 대한 세심한 관찰이 필요할 것이다.

## 요 약

Imatinib-mesylate는 만성 골수성 백혈병과 소화기 위장관 기질암의 효과적인 치료제로 인정되면서 사용량이 급격하게 증가하고 있다. Imatinib-mesylate로 치료 중 발생하는 기침이나 호흡곤란은 대부분 폐부

종이나 흉수, 간질성 폐질환에 의하여 발생하며, 간질성 폐질환의 경우 조직학적으로는 비특이적 간질성 폐렴, 과민성 폐렴, 호산구 침착 등의 형태로 발생한다. 그러나 imatinib-mesylate에 의하여 간질성 폐질환이 발생하는 기전은 아직 알려져 있지 않다. 치료는 대부분 imatinib-mesylate를 중단하거나 부신피질호르몬제를 사용한 후 호전된다. Imatinib-mesylate를 사용하는 경우 호흡기계에 발생하는 부작용에 대한 관찰이 필요할 것이다. 저자들은 위장관 기질암으로 imatinib-mesylate를 복용하던 중 발생한 과민성 폐렴을 경험하여 보고하는 바이다.

### 참 고 문 헌

1. Takashima M, Igaki N, Matsuda T, Ohyama M, Kanda S, Tamada F, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor of small intestine complicated with pulmonary tuberculosis during treatment with imatinib mesylate. *Intern Med* 2005;44:114-9.
2. Rankin C, von Mehren M, Blanke C. Dose effect of imatinib in patients with metastatic GIST-a phase III sarcoma group study S0033 [Abstract]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2004;9005.
3. Rasado MF, Donna E, Ahn YS. Challenging problems in advanced malignancy: case 3. imatinib mesylate-induced interstitial pneumonitis. *J Clin Oncol* 2003; 21:3171-3.
4. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, et al. Safety and efficacy of imatinib in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. *Lancet* 2001;358: 1421-3.
5. Yokoyama T, Miyazawa K, Kurakawa E, Nagate A, Shimamoto T, Iwaya K, et al. Interstitial pneumonia induced by imatinib mesylate: pathologic study demonstrates alveolar destruction and fibrosis with eosinophilic infiltration. *Leukemia* 2004;18:645-6.