

Gefitinib 투여 후 발생한 간질성 폐렴

원자력의학원 내과, ¹진단방사선과, ²강남 성모 병원 내과
이호진, 남승범, 정재욱, 나임일, 김철현, 류백렬, 최두환¹, 강진형², 이재철

Gefitinib-Related Interstitial Pneumonia

Ho Jin Lee, M.D., Seung Bum Nam, M.D., Jae Wook Jung, M.D., Im Il Na, M.D., Cheol Hyeon Kim, M.D.,
Baek-Yeol Ryoo, M.D., Du Whan Choe, M.D.¹, Jin Hyung Kang, M.D.², Jae Cheol Lee, M.D.

Department of Internal Medicine and ¹Radiology, Korea Cancer Center Hospital, ²Department of Internal Medicine, Kangnam St. Mary's Hospital, Seoul, Korea

Gefitinib is a novel drug used to treat advanced non-small cell lung cancer. However, drug-related interstitial pneumonia is a major life-threatening side effect, which has a worldwide prevalence of 0.3-0.4%. In Japan, the prevalence is high as 3-4% but the actual frequency in Korea has not been officially assessed. We report two cases of gefitinib-induced interstitial lung disease during the treatment of non-small cell lung cancer. High-resolution computerized tomography (HRCT) of one case showed nonspecific ground glass opacity and the chest x-ray of another case showed diffuse bilateral ground glass opacity. The former patient showed a rapid good response to corticosteroid treatment whereas the latter died despite receiving aggressive treatment with high dose corticosteroid and empirical antibiotics. (*Tuberc Respir Dis* 2007; 62: 134-139)

Key word: Gefitinib, Non-small cell lung cancer, Interstitial pneumonia.

서 론

Gefitinib은 최근에 개발된 새로운 분자표적 항암제로 epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK)를 억제하여 암세포의 증식과 생존을 위한 신호전달 체계를 차단하여 효과를 나타내는 데 현재 비소세포성 폐암의 치료제로 널리 쓰이고 있다¹⁻². 과거 platinum제제를 포함한 항암치료를 받았던 비소세포성 폐암 환자들을 대상으로 한 제 2 임상 시험에서 객관적인 치료 반응률은 10%와 20% 사이였으며 대부분이 경미한 피부 병변, 설사, 오심, 구토, 식욕 부진 등의 부작용을 보였었다 (IDEAL trials)³. Gefitinib은 일본에서 2002년 7월 기존 항암 화학 요법에 반응이 없는 진행성 비소세포성 폐암에 대하여 사용하도록 승인이 되었는데 이후 학계에 치명적인 gefitinib 유발성 간질성 폐렴이 발표가 되면서

약제의 안정성에 대한 논란이 일게 되었다⁴. Forsythe와 Faulkner 등⁵에 의하면 gefitinib 유발성 간질성 폐렴의 유병률은 0.3-0.4%정도였으나 일본의 경우는 빈도가 훨씬 높아 많게는 3-4%까지 보고된 바 있다⁶. 국내에서 gefitinib은 2003년 6월부터 시판이 승인되었는데 gefitinib 유발성 간질성 폐렴이 현재까지 공식적으로 보고된 적은 없었으나 2001년 12월부터 2005년 8월까지 전국 10개 대학병원과 2개 암센터에서 시행한 동정적 약물 승인 프로그램 (Expanded Access Programme; EAP)의 결과에 따르면 610명의 환자 중 1명에서 발생한 것으로 조사되었다⁷. 저자들은 gefitinib 투여 25일 및 67일째에 발생한 간질성 폐렴 2례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

환자: 김○월, 여자, 68세
주소: 운동시 호흡곤란과 마른 기침
현병력: 2005년 호흡곤란 및 흉통으로 내원하여 폐

Address for correspondence: **Jae Cheol Lee, M.D.**
Department of Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital 215-4, Gongneung-Dong, Nowon-Gu, Seoul, 139-706, Korea
Phone: 02-970-1206 Fax: 02-970-2438
E-mail: jlee@kcch.re.kr
Received: Jan. 23, 2007
Accepted: Feb. 22, 2007

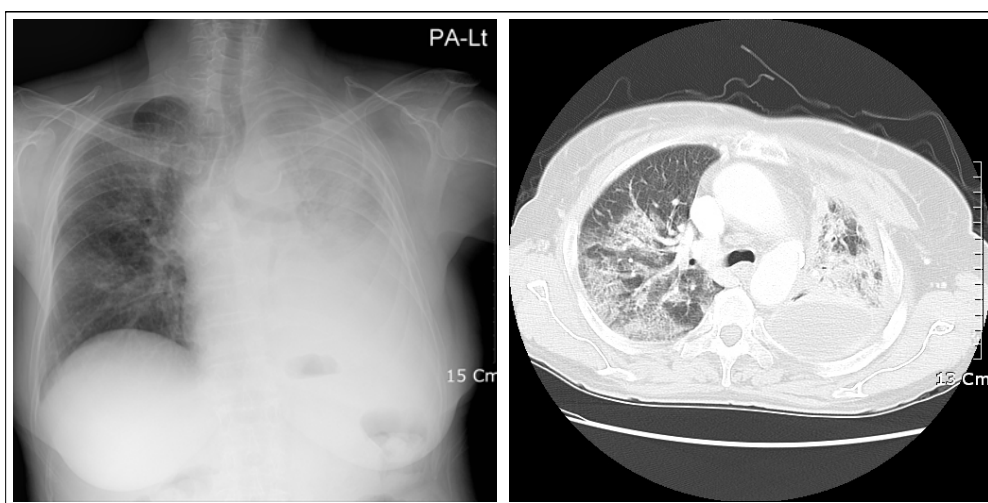


Figure 1. (A) Chest X-ray on day 25 of gefitinib therapy. Poorly defined ground glass opacities in right upper lung field has developed. (B) HRCT on day 25 of gefitinib therapy. Besides previously existed large amount of left pleural effusion and nodular thickenings, new ground glass opacity of both upper lung zone has developed.

선암 (병기 IV)으로 진단되었다. Paclitaxel과 carboplatin 병합 항암 치료 1주기 시행 후 신경독성이 심하여 치료 약제를 gemcitabine과 vinorelbine으로 바꾸어 3주기를 더 시행하였다. 병변은 치료 전과 큰 차이를 보이지 않은 상태로 외래에서 추적 관찰 하던 중 흉추의 골 전이가 악화되는 소견을 보여 gefitinib을 사용하였다. 약을 투여한 지 25일째 되는 날부터 마른 기침 및 운동 시 호흡곤란이 발생하였다.

과거력: 특이 사항 없음

사회력: 흡연이나 음주는 하지 않았고 직업은 가정주부였다.

가족력: 특이 사항 없음

이학적 소견: 혈압 130/80mmHg, 맥박수 95회/분, 체온 36.8°C, 호흡수 26회/분이었으며 의식은 명료하고 청색증은 관찰되지 않았으며 사지의 부종, 경정맥의 확장, 간비대의 소견은 없었다. 흉부청진에서 양측 폐상부에서 수포음이 들렸고 천명음이나 심잡음은 들리지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 12,040/mm³ (호중구 82.4%, 림프구 9.3%, 단핵구 5.2%, 호산구 2.2%), 혈색소 9.8 g/dL, 혈소판 575,000/mm³이었다. 혈액화학 검사에서 혈청 AST 27 IU/L, ALT 28 IU/L, ALP 137 IU/L이었고 혈청 총 빌리루빈 0.2

mg/dL이었으며 혈청 요소 질소 8.0 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL이었다. 동맥혈 가스 검사상 pH 7.46, PaCO₂ 41.5 mmHg, PaO₂ 88.5 mmHg, HCO₃⁻ 30.1 mEq/L, 산소포화도 96.4% 이었다.

방사선 소견: Gefitinib 복용을 시작하기 전의 단순 흉부 촬영 및 흉부 단층 촬영에서 폐실질 내의 이상 소견은 없었다. 마른 기침 및 운동 시 호흡곤란 발생 후 시행한 단순 흉부 촬영 (Figure 1A)상 우측 폐상부의 간유리 음영, 간질 음영이 증가 되어 있었고 흉부 고해상 단층 촬영 (Figure 1B)에서 양폐의 상엽에 간유리 음영이 증가 된 소견을 보였다.

치료 및 임상경과: 백혈구 수치가 약간 증가 되어 있었으나 감염성 질환의 증거는 관찰 되지 않았고 혈액 배양 검사 및 객담 미생물 배양 검사와 항상균 도말 검사를 시행하였으나 모두 음성 이었으며 mycoplasma 항체 및 legionella 항체 역가도 정상이었다. 약제 유발성 간질성 폐렴의 가능성을 고려하여 gefitinib 복용을 중단 하였으며 methylprednisolone 80mg/day을 투여 하였다. 사용 3일째부터 환자의 증상 및 단순 흉부 방사선 사진(Figure 2)의 급격한 호전을 보여 이 후 methylprednisolone을 감량하기 시작하였고 3주째 끊을 수 있었다. 현재까지 재발의 증거 없이 외래에서 추적 관찰 중인 상태이다.

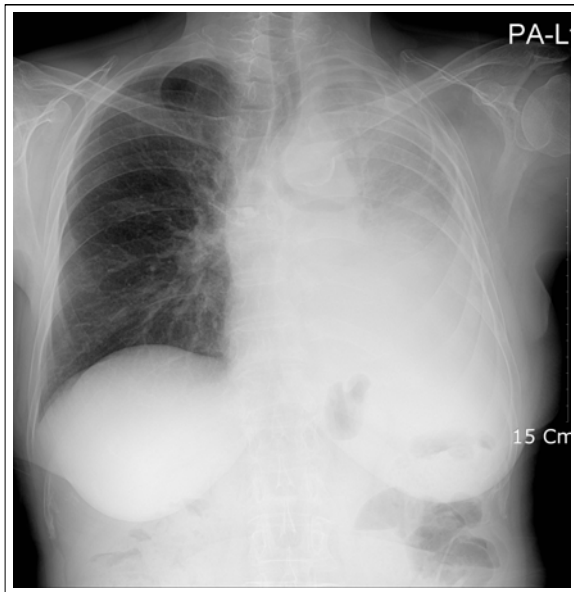


Figure 2. Chest X-ray 1 week after the discontinuation of gefitinib and steroid treatment. Ground glass opacity of right lung has improved.

증례 2 (EAP 증례)

환 자: 문○임, 여자, 56세

주 소: 5일간의 고열 및 호흡곤란

현병력: 환자는 2001년 3개월간의 흉통으로 내원하여 폐 선암 (병기 IV)으로 진단되었다. Gemcitabine과 cisplatin 병합 항암 치료 1주기 및 우측 좌골에 방사선 치료 (4000cGy) 후 paclitaxel과 carboplatin 병합 항암 치료 6주기를 더 시행하였다. 이 후 다발성 골전이 가 악화 되어 다시 ifosfamide, vinorelbine, etoposide, cisplatin 등으로 치료하였으나 반응이 좋지 않아 2002년 12월부터 gefitinib을 250mg/day으로 사용하였다. Gefitinib을 투여한 지 67일째 되는 날부터 5일간의 고열을 동반한 심한 호흡곤란이 발생하여 입원하였다.

과거력: 특이 사항 없음

사회력: 흡연이나 음주는 하지 않았고 직업은 가정주부였다.

가족력: 특이 사항 없음

이학적 소견: 혈압 110/70mmHg, 맥박수 120회/분, 체온 38.0°C, 호흡수 35회/분이었으며 의식은 명료하



Figure 3. Chest X-ray on day 67 of gefitinib therapy. Diffuse poorly defined air-space opacities of both lung has developed.

였으나 심한 빈호흡 및 사지의 청색증이 관찰되었으며 사지의 부종, 경정맥의 확장, 간비대의 소견은 없었다. 흉부청진에서 양측 전폐야에서 수포음이 들렸고 천명음이나 심잡음은 들리지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 12,020/mm³ (호중구 82.4%, 림프구 13.5%, 단핵구 3.7%, 호산구 0.2%), 혈색소 10.3 g/dL, 혈소판 149,000/mm³이었다. 혈액화학 검사에서 혈청 AST 74 IU/L, ALT 45 IU/L이었고 혈청 총 빌리루빈 1.2 mg/dL이었으며 혈청 요소 질소 15 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL이었다. 동맥혈 가스 검사상 pH 7.46, PaCO₂ 27 mmHg, PaO₂ 22.3 mmHg, HCO₃⁻ 18.7 mEq/L, 산소포화도 44.9%이었다.

방사선 소견: Gefitinib 복용을 시작하기 전의 단순 흉부 촬영 및 흉부 고해상 단층 촬영에서 폐실질내의 이상 소견은 없었으나 고열을 동반한 호흡곤란 발생 후 시행한 단순 흉부 촬영(Figure 3) 및 흉부 단층 촬영상 양측 전 폐야에 걸쳐 미만성 간유리 음영 및 간질 음영이 증가 되어 있었다.

치료 및 임상경과: 입원 후 심한 호흡곤란과 35회 이상으로 호흡수가 증가하여 약물 유발성 폐렴 또는 감염성 폐렴에 의한 급성 호흡 부전 의심 하에 기관지 삽관 및 인공 호흡기 치료를 시작 하였다. Gefitinib의

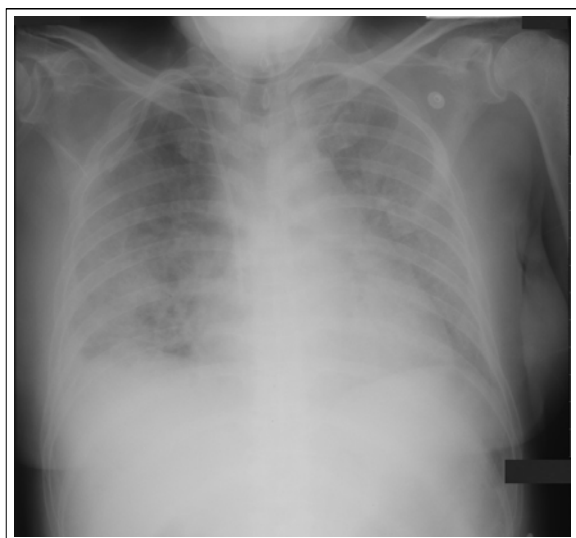


Figure 4. Chest X-ray one week after high dose steroid and antibiotics therapy. Diffuse poorly defined air-space opacities and volume reduction of both lung have markedly aggravated.

복용은 중단 하였고 methylprednisolone (125mg/day) 과 광범위 항생제인 ceftazidime과 amikacin을 투여 하였다. 고용량의 스테로이드와 광범위 항생제 치료 에도 불구하고 환자의 폐렴은 악화 되었으며 (Figure 4) 11일 후 사망하였다. 입원 중 시행 했던 혈액 배양 검사 및 객담 미생물 배양 검사와 항산균 도말 검사는 모두 음성 이었다.

고 찰

간질성 폐렴은 gefitinib의 치명적이고 중요한 부작용이며 임상적으로 림프관성 암종증, 감염성 폐렴, 알레르기성 폐렴, 심인성 폐부종, 폐출혈과 감별진단하기 어려워 간과될 가능성이 높다. 2002년 12월 AstraZeneca는 gefitinib 유발성 간질성 폐렴을 후향적으로 분석하기 위하여 일본을 중심으로 전문위원회

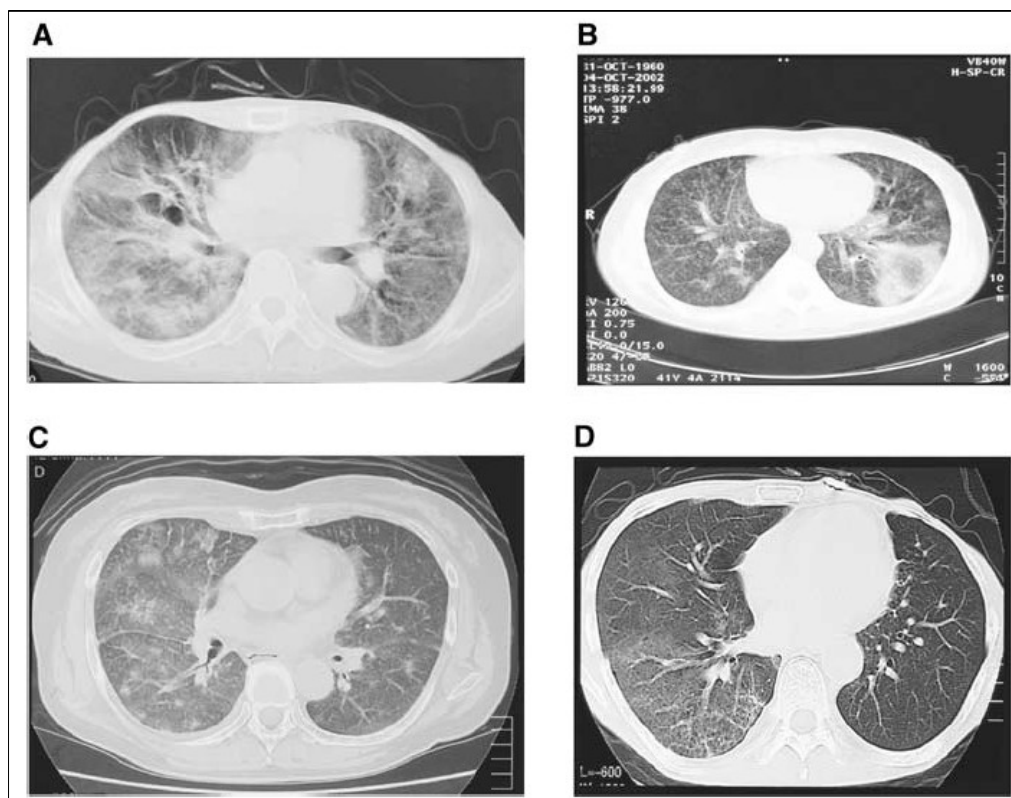


Figure 5. (A) Acute interstitial pneumonia-like observations. (B) Chronic organizing pneumonia-like observations. (C) Acute eosinophilic pneumonia-like observations. (D) Light ground-glass shadows in bilateral lung fields lacking shrinkage of lung field and traction bronchiectasis (With permission, AstraZeneca and Iressa Expert Committee, 2003).

를 열어 일본에서의 유병률은 1.9% (358건), 사망률은 0.6% (114건)으로 발표한 바 있다⁸. 그러나 2006년 6월 일본의 West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG)의 발표에 의하면 그 유병률은 3.5%, 사망률은 1.6%로 이전의 보고에 비해 더 높은 것으로 나타났다⁶. 일본에서의 이러한 약제 유발성 폐렴은 gefitinib 뿐만 아니라 여러 종류의 항암제 및 다른 약물에서도 높게 보고 되고 있는데 일본인에게서 실제로 간질성 폐렴에 더 민감한 유전적인 요인이 있을 것이라는 견해도 있으나 약제 유발성 폐렴에 대한 인지도가 높아 진단률을 높인다는 설명도 있다⁹.

Ando 등⁶에 의하면 gefitinib 유발성 간질성 폐렴은 평균 gefitinib 시작 31일째에 나타났으며 위험인자로 남성성별, 흡연력, 기존의 간질성 폐렴 등이 지목되었고 생존의 예측 인자로서 여성성별, 비흡연력, 선암, 전이성 병변의 부재, 양호한 전신상태, 과거의 흉부 수술 등이 있었다. 이러한 결과는 저자들이 경험한 2건과 부합되지 않았다. 2건 모두 성별이 여성이었으며 흡연력이나 기존의 간질성 폐렴을 가지고 있지 않았고 증례 2에서는 생존의 예측 인자인 여성성별, 비흡연력, 선암을 가지고 있었으나 적극적인 치료에도 불구하고 사망하여 이러한 임상적 지표보다 더 중요한 다른 인자가 있을 것으로 추정되었다.

Gefitinib에 의한 간질성 폐렴은 임상적, 방사선학적, 조직학적 소견을 종합하여 진단하여야 하며 비슷한 증상을 보이는 여러 가지 폐질환과의 감별진단이 쉽지 않다. 본 증례들은 모두 폐암으로 인해 폐기능이 저하되어 있는 상태에서 호흡곤란을 호소하여 기관지 내시경을 통한 기관지폐포액검사나 조직검사 등의 침습적인 검사를 시행하지 못하였다. 이와 같은 검사가 진단을 내리는데 반드시 필요하진 않더라도 특장적인 소견을 보이는 질환 들을 감별하는 데 크게 도움이 된다는 점에서 본 증례들의 진단에는 한계가 있는 것으로 보인다. 또한 바이러스나 진균 등으로 인한 기회감염성 폐렴을 배제하기 위한 검사가 불충분하게 이루어졌다는 점도 지적되어야 한다. 이와 같은 한계에도 불구하고 백혈구 감소증을 동반하지 않은 고형암 환자에서 이러한 기회감염성 폐렴의 가능성은 높지 않으며 세균성 폐렴이 처음부터 미만성 폐렴의 형태로

나타나는 경우도 드물다는 점과 시행된 미생물 검사에서 모두 음성을 보였다는 점 등을 모두 고려할 때 감염성 폐렴보다는 약제 유발성 폐렴의 가능성이 훨씬 높다고 판단되었다.

Gefitinib에 의한 간질성 폐렴의 방사선학적 소견은 크게 4가지로 분류를 할 수 있다 (Figure 5)^{9,10}. 그 종류는 1) Acute interstitial pneumonia(AIP)-like (with traction bronchiectasis), 2) Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)-like, 3) Acute eosinophilic pneumonia (AEP)-like, 4) Nonspecific ground glass opacity (GGO) (without traction bronchiectasis) 등이다. Endo 등¹¹에 의하면 gefitinib 유발성 간질성 폐렴 중 가장 흔한 종류는 Nonspecific GGO type으로 40-50%를 차지하였고 컴퓨터 단층 촬영상 간유리 음영을 동반하는 비특이적인 병변을, 단순 흉부 촬영상 폐용적의 감소를 동반하지 않는 불분명한 음영을 보였다. 그 다음으로 흔한 종류는 AIP-like type으로 20-30%를 차지하며 컴퓨터 단층 촬영상 traction bronchiectasis를 동반한 광범한 양폐의 간유리음영 및 경화 소견을 보였다. AIP-like type은 75%로 가장 높은 사망률을 보였으며 이때 traction bronchiectasis의 유무가 예후의 중요한 예측 인자였다. Nonspecific GGO type이 31%로 다음으로 높은 사망률을 보였다. 저자들이 경험한 2례는 각각 Nonspecific GGO와 AIP-like type 이었고 AIP-like type의 경우 고용량의 스테로이드 투여에도 불구하고 사망하여 예후가 좋지 않음을 알 수 있었다.

현재 우리나라에는 gefitinib과 관련된 약물 유발성 폐렴에 대한 보고가 거의 없으며 610명을 대상으로 한 동정적 약물 승인 프로그램에서 1명이 보고 되었다. 이는 일본 및 전 세계적인 유병률에 훨씬 못 미치는데 이러한 낮은 유병률의 원인은 유전적인 차이로 인해 발생 빈도가 낮기 때문일 수도 있지만 약제 유발성 간질성 폐렴에 대한 낮은 인지도 및 감별진단의 어려움으로 인해 제대로 진단되지 않는 점도 기여하였을 것으로 생각된다.

Gefitinib은 복용이 간편하며 기존의 주사 항암제에 비하여 부작용이 경미하여 1차 또는 2차 항암 화학요법에 실패한 진행성 비소세포성 폐암 환자에게 더 널리

리 쓰이고 있으며 이로 인한 간질성 폐렴의 증례도 더욱 늘어날 것으로 생각 된다. 향후 gefitinib를 사용함에 있어 치료효과를 예측 하거나 부작용의 고위험군을 예측 할 수 있는 더욱 정확한 지표가 규명 되어야 할 것이며, gefitinib을 복용 중인 환자에게서 마른 기침, 호흡곤란, 열 등의 증상과 흉부 방사선 촬영에서 간질성 음영이 증가 될 경우 약물 유발성 폐렴의 가능성을 반드시 고려해야 할 것으로 생각된다.

요 약

Gefitinib은 진행성 비소세포성 폐암에 사용이 증가되고 있는 새로운 표적 항암 치료제로써 대부분이 경미한 부작용을 보이거나 심각한 약제 유발성 간질성 폐렴이 발생 할 수 있다. 발생 빈도가 높은 일본에서는 유병률이 3.5%까지도 보고 된 바 있으나 현재 우리나라에서는 EAP에서 확인된 1건을 제외하고는 보고가 거의 없어 gefitinib로 인한 간질성 폐렴에 대한 낮은 인지도와 감별 진단의 어려움 등이 문제가 되는 것으로 판단된다. 저자들은 gefitinib에 의한 간질성 폐렴 2례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Arteaga CL, Johnson DH. Tyrosine kinase inhibitors-ZD1839 (Iressa). *Curr Opin Oncol* 2001;13:491-8.
2. Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2001;7:2958-70.
3. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2237-46.
4. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, Gomi K, Tokue Y, Kimura Y, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* 2003;361:137-9.
5. Forsythe B, Faulkner K (2003b) Safety and tolerability of gefitinib ('Iressa', ZD1839) in advanced NSCLC: overview of clinical experience. Presentation at the ERS, Vienna, Austria, September 27- October 1, P327.
6. Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, Takeda K, Tamura K, Seto T, et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2006;24:2549-56.
7. Kang JH, Kang SY, Kim HT, Lee JS, Shim BY, Park BB, et al. Retrospective Analysis of Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Participated in the Extended Access Program (EAP) of Gefitinib. Presentation at the CELCC, Prague, Czech Republic, June 18-21, O20.
8. Expert Committee Meeting Report. Final report on interstitial lung disease (ILD) related to gefitinib (Iressa Tablet 250) by Iressa Expert Committee. AstraZeneca, March 26, 2003.
9. Camus P, Kudoh S, Ebina M. Interstitial lung disease associated with drug therapy. *Br J Cancer* 2004;91: S18-23.
10. Muller NL, White DA, Jiang H, Gemma A. Diagnosis and management of drug-associated interstitial lung disease. *Br J Cancer* 2004;91:S24-30.
11. Endo M, Johkoh T, Kimura K, Yamamoto N. Imaging of gefitinib-related interstitial lung disease: multi-institutional analysis by the West Japan Thoracic Oncology Group. *Lung Cancer* 2006;52:135-40.