

Mesalamine 투여 중인 궤양성 대장염 환자에서 발생한 약제 유발성 간질성 폐질환 1예

순천향대학교 의과대학 천안병원 내과학교실, 병리학교실*

이태훈 · 이석호 · 조영신 · 박지영 · 박정훈 · 박도현 · 정일권 · 김홍수 · 박상흠 · 김선주 · 오미혜*

A Case of Drug-induced Interstitial Lung Disease in a Patient with Ulcerative Colitis Receiving Mesalamine

Tae Hoon Lee, M.D., Suck-Ho Lee, M.D., Young-Sin Cho, M.D., Ji-Young Park, M.D.,
Jeong Hoon Park, M.D., Do Hyun Park, M.D., Il-Kwun Chung, M.D., Hong Soo Kim, M.D.,
Sang-Heum Park, M.D., Sun-Joo Kim, M.D., Mee-Hye Oh, M.D.*

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Pathology,
Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea*

Pulmonary involvement in ulcerative colitis is very rare and may present as a variety of disorders. Pulmonary disease in patients with inflammatory bowel disease may be due to lung involvement in the disease itself or to drugs used for treatment, such as sulfasalazine or mesalamine. The use of mesalamine was initially thought to be free of adverse effects. Recently, however, pulmonary diseases related to the use of mesalamine have been reported. In this report, we describe a patient with ulcerative colitis and mesalamine induced interstitial lung disease. (Intest Res 2007;5:192-195)

Key Words: Colitis, Ulcerative; Mesalamine; Lung Diseases, Interstitial

서 론

궤양성 대장염은 반복적으로 장점막 염증을 유발하는 염증성 장질환으로 현재까지 명확한 원인이 알려져 있지 않으며 피부, 관절, 눈, 간 및 담도계 등의 다양한 장기를 흔히 침범하는 것으로 알려져 있다.¹ 그러나 궤양성 대장염 환자에서 장외 증상으로 폐질환이 동반되는 경우는 드물어 증례들이 보고되는 정도이고 국내에서는 궤양성 대장염 환자에서 장외 증상으로 병발한 폐질환 중 간질성 폐질환은 2예만이 보고되었다.^{2,3}

저자들은 궤양성 대장염으로 장기간 mesalamine을 복용중인 환자에서 비디오 흉강경수술을 이용한 폐생

검 및 임상적, 방사선학적 검사로 약제 유발성 간질성 폐질환으로 진단한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

56세 여자가 내원 2-3주 전부터 계단 등을 오를 때 점차 심화되는 호흡곤란을 주소로 내원하였다. 환자는 10여 년 전에 간헐적인 혈변, 무른 변 및 복통 등의 증상으로 내원하여 궤양성 대장염으로 진단받은 이후 호전과 악화를 반복하며 지속적으로 치료해오던 병력이 있었고 내원 당시에도 호흡곤란 증상 외에 매일 3-4회 정도의 배변 횟수와 간헐적인 혈변 증상을 호소하

• 연락처 : 이석호, 충남 천안시 봉명동 23-20 (330-721)
순천향대학교 천안병원 내과
Tel: 041) 570-3741, Fax: 041) 574-5762
E-mail: ygun99@hanmail.net

• Correspondence to : Suck-Ho Lee, M.D., Department of Internal Medicine, Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 23-20, Bongmyeong-dong, Cheonan 330-721, Korea
Tel: +82-41-570-3741, Fax: +82-41-574-5762
E-mail: ygun99@hanmail.net

었다. 흡연력이나 음주력은 없었다.

진찰 소견에서 내원 당시 혈압은 130/80 mmHg, 맥박 92회/분, 호흡 24회/분, 체온은 36.8°C였다. 흉부 진찰에서 호흡음이 감소되었으나 천명음 등은 들리지 않았고 복부, 사지 및 피부 소견에서 특이 소견은 관찰되지 않았다. 검사실 소견에서 백혈구 $8,300/\text{mm}^3$, 혈색소 13.1 g/dL, 혈소판 $277,000/\text{mm}^3$, 알부민 4.2 g/dL, ALT 14 U/L, LDH 392 U/L, 적혈구 침강속도 17 mm/hr로 정상 범위였으며 호산구 증가는 관찰되지 않았다. 동맥



Fig. 1. Chest PA reveals bilateral ill-defined irregular linear consolidations and reticular opacities.

혈 가스검사에서 pH 7.40, pCO_2 39.8 mmHg, pO_2 98.7 mmHg, HCO_3^- 30.1 mmol/L, 산소포화도 97.8%였다. 객담의 세포진 검사 및 결핵균 검사는 모두 음성이었다. 내원 당시 폐기능 검사는 FEV1가 예측치의 88% (1.88 L), FVC가 82% (2.26 L), FEV1/FVC는 예측치의 83%로 정상범위 내였으며 폐확산능의 예측치도 77% (12.2 mL/mmHg/min)로 정상보다 약간 감소한 정도였다.

방사선 검사에서는 단순 흉부촬영에서 양폐야에 망상형 음영이 미만성으로 관찰되었고(Fig. 1), 흉부 고해상 전산화 단층촬영에서 양측 폐야에 소엽내 간질비후 및 간유리 양상의 음영과 다발성 경화 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 기관지 내시경에서 중물 등의 소견은 관찰되지 않았고 기관지 폐포세척술에서도 특기할 만한 소견이 관찰되지 않아 조직학적 진단을 위해 비디오 흉강경수술을 시행하였다. 조직검사에서 폐간질에 미만성의 섬유화 및 림프구와 형질세포 등의 만성 염증세포의 침윤이 관찰되는 비특이적인 간질성 폐 섬유성질환 소견을 보였다(Fig. 3). 내원 당시 대장내시경 검사에서는 전대장에 걸쳐 점막의 발적, 궤양, 혈관상의 소실 및 삼출을 동반한 과립상 염증소견이 관찰되고 일부에서는 출혈성 경향이 관찰되는 중등도의 활성도를 보이는 궤양성 대장염 소견이었다(Fig. 4).

이상으로 궤양성 대장염에 병발한 간질성 폐질환을 진단하였으며, 장기간 mesalamine을 복용하면서 18개월 전부터 2 g에서 3 g으로 용량을 증량해 사용해 온 병력 등에서 용량 의존성 약제 유발성 폐질환을 먼저 고려하였다. 따라서 치료로서 mesalamine을 중단하고

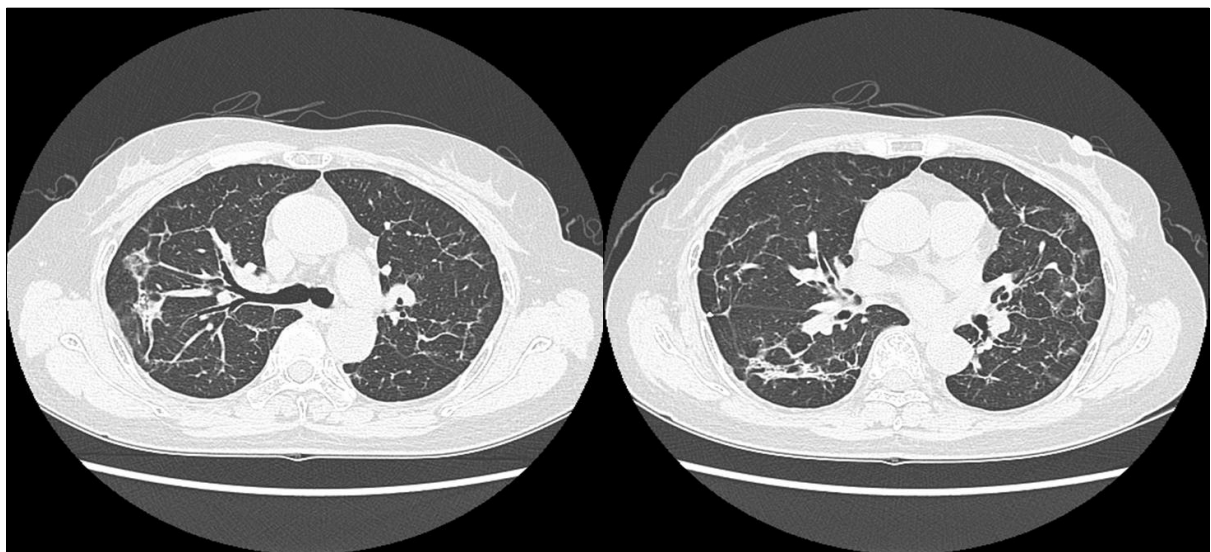


Fig. 2. HRCT shows multiple irregular consolidations, ground glass attenuations and reticular opacities in both lung fields.

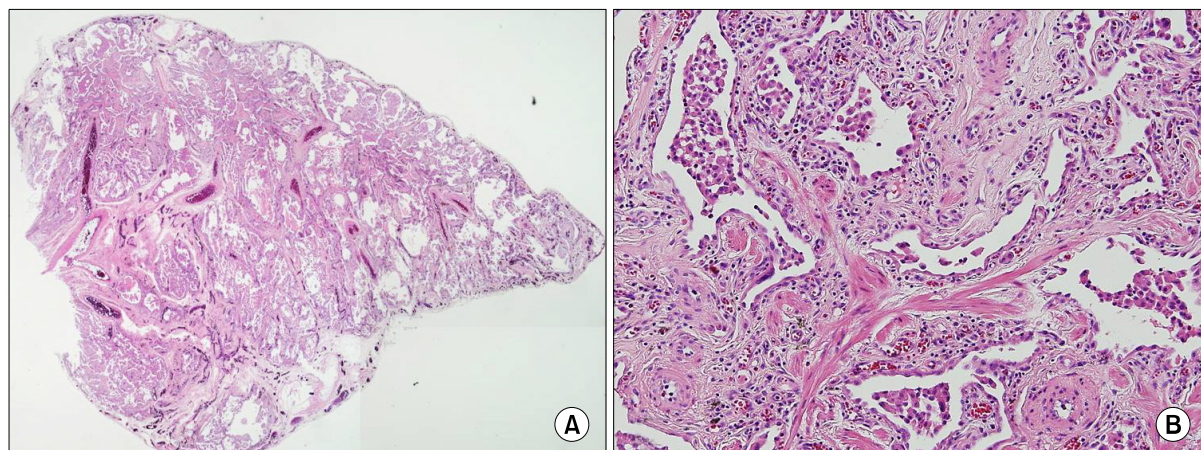


Fig. 3. Histologic findings. (A) Normal alveolar architectures are destroyed and diffuse interstitial fibrosis are noted (H&E stain, $\times 40$). (B) Chronic interstitial fibrosis and inflammation containing lymphocytes, plasma cells and macrophages are noted (H&E stain, $\times 100$).

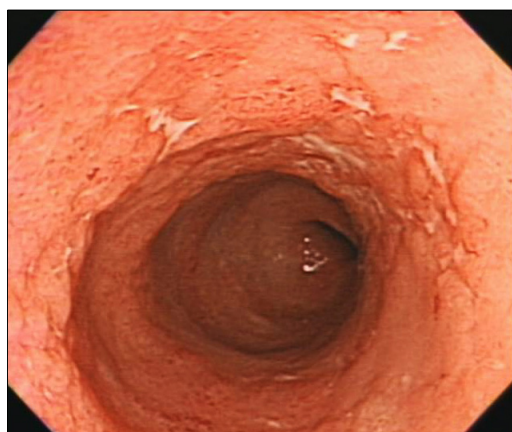


Fig. 4. Colonoscopic finding shows diffuse erythema, granular inflammatory lesions, ulcerations and easy touch bleeding with exudates from rectum to cecum.

azathioprine을 경구 투여하면서 8주간 prednisolone을 병용 치료 후 경과 관찰 중으로 치료 3개월 후에 시행한 흉부 전산화 단층촬영에서 간유리 음영과 다발성 경화 소견은 감소된 양상을 보였고 대장내시경 검사에서도 육안적으로 염증 소견이 호전되었다. 폐기능 검사에서는 FEV1 102% (1.96 L), FVC 105% (2.71 L), 폐확산능 예측치 80% (13.7 mL/mmHg/min)로 정상이었으며 호흡곤란 증상 없이 추적 관찰 중이다.

고 찰

폐양성 대장염이 위장관 외에 피부, 관절, 눈, 간 및

담도계 등의 다양한 장기를 침범한다는 것은 주지의 사실이다.¹ 그러나 폐질환이 동반되는 경우는 흔치 않은데, 1971년 Rogers 등⁴이 염증성 장질환 환자 1,400명을 분석하여 폐질환을 동반한 6예를 보고한 이후로 폐 또한 염증성 장질환에서 침범될 수 있는 장기로 밝혀졌다. Camus 등⁵은 33명의 환자에서 호흡기 질환의 유형을 좀 더 자세히 분석해 기도질환, 간질성질환, 괴사성 폐 실질결절, 장막염 등 4가지 유형으로 기술하였는데 이중 간질성 폐질환 형태로 BOOP (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia) 6명, 비특이적 간질성 폐렴 1명, 폐 침윤 및 호산구 증가증 3명으로 총 10예를 기술하였다.

염증성 장질환의 빈도는 남녀에서 비슷한 것으로 알려져 있으나 호흡기 질환이 동반된 경우에는 여성에서 좀 더 호발하는 경향을 보이며, 특히 기도질환의 형태로 호흡기를 침범하는 경우에는 더 현저하다. 폐질환의 발병 시기는 80% 이상에서 염증성 장질환이 먼저 발생하고 폐증상이 나중에 발생하였으나 소수에서는 소화기계 증상과 폐증상이 동시에 발생하거나 폐증상이 소화기계 증상에 선행하는 경우도 있다.⁵ 본 예를 포함해 국내에서 보고된 2예는 모두 진단 시기의 차이는 있으나 임상적으로 염증성 장질환을 시사하는 소화기계 증상이 선행하였다.

염증성 장질환에서 호흡기 합병증의 발생기전은 아직 명확히 알지 못하나 크게 장질환 자체에 의해 병발하는 경우와 염증성 장질환의 치료 등에 사용되는 약제 과민성이나 독성 등 약제 유발에 의한 경우로 나누어 볼 수 있다. 먼저 염증성 질환 자체와 관련하여, 발

생학적으로 위장관과 호흡기관이 같은 원시기관에서 유래되므로 공동의 발생학적 기원이 서로 다른 위치에서 일어나는 염증과 관련된다는 가설과 함께 두 장기 모두 자가면역 항체에 쉽게 손상되고 간질성 폐질환과 궤양성 대장염이 순환성 면역 복합체와 관련되어 있다는 것이 병인으로 추정된다.^{6,7} 다음은 약제 유발 가능성으로서 염증성 장질환에서 폐질환이 동반될 때 반드시 궤양성 대장염의 치료 약물인 sulfasalazine에 의한 호산구성 폐렴, 과민성 폐장염, 경화성 폐포염, 폐쇄성 폐기관지염 및 간질성 폐렴 등의 예를 고려해야 하는데,⁸ sulfasalazine 부작용의 주원인으로 알려진 sulfapyridine을 제거한 5-aminosalicylates에 의한 폐질환의 보고가 있고, 최근에는 mesalamine에 의한 폐질환들이 보고되었다.⁹⁻¹¹ 약제에 의한 폐질환은 원인 약물을 중단하면 대부분의 환자에서 치유된다. 국내에서 보고된 예들을 보면 1예는 약제와 상관없이 폐질환을 주소로 검사 중 궤양성 대장염을 진단한 경우였고, 다른 한 예는 sulfasalazine을 장기간 복용하던 중에 mesalamine으로 바꾸어 투여 후 진단된 경우로 두 약제의 가능성을 모두 고려해야 한다.^{2,3} 본 증례는 장기간 mesalamine을 용량 증량해 복용해오던 환자에서 발생한 간질성 폐질환이었다.

간질성 폐질환을 확진하기 위해서는 조직학적 검사를 위해 개흉 폐생검이 이용되나 경기관지 폐생검술 및 본 예와 같이 비디오 흉강경수술 등과 같은 최소 침습술로도 가능하다.^{2,12}

치료는 염증성 장질환의 다른 장외 증상의 치료법과는 달리 호흡기 증상에서 장절제술은 추천되지 않으며 흡입성 혹은 전신성 스테로이드를 고려한다.⁷ 약제에 의한 폐질환은 원인 약물을 중단하면 대부분의 환자에서 치유되며 용량 의존성이 있으므로 용량을 줄이고 치료하는 것도 고려할 수 있다.¹⁰ 국내에서 보고된 예를 보면, Yoo 등²이 보고한 예는 궤양성 대장염으로 sulfasalazine을 복용하다가 mesalamine으로 바꾸어 투여 받았던 환자가 급성 호흡곤란으로 내원해 mesalamine을 중지하고 다량의 스테로이드를 정주하였으나 호흡부전으로 사망한 경우로 두 약제에 의한 가능성이 모두 있으나 용량 의존성 및 약제 중단 후 치료에 따른 반응 여부를 알 수 없었고, Noh 등³이 보고한 예에서는 간질성 폐질환 진단 후 우연히 동반된 궤양성 대장염을 진단하고 전신성 스테로이드와 mesalamine을 병용 투여하면서 임상적 호전을 보인 경우로 궤양성 대장염 자체에 병발한 경우로 볼 수 있었다. 본 증례는 이와는 달리 장기간 mesalamine 2 g을 복용

하던 환자에서 별다른 호흡기 증상이나 흉부방사선 등의 이상 소견 없이 지내오다 18개월간 용량을 3 g으로 증량해 투여해 오면서 발생했고 기타 다른 호흡기 질환을 유발할 수 있는 약제의 병용 투여가 없었으며, 치료로서 원인 약제로 의심되는 mesalamine을 중단하고 azathioprine과 prednisolone을 병용 투여해 임상적 호전을 보인 경우로서 용량 의존성 및 약제 유발성 폐질환을 시사한다.

결론적으로, 드물지만 궤양성 대장염에서 폐질환 동반 시 질병 자체에 의한 병발 가능성은 물론 기존에 잘 알려진 sulfasalazine과 더불어 mesalamine 등에 의한 약제 유발 가능성을 반드시 고려해야 하며 용량 의존성 역시 평가해야 한다. 또한 치료 시 전신성 스테로이드 투여 및 약제 유발성 폐질환 시에는 약제의 용량 감량이나 중단 후 대체약제 투여를 고려해야 하겠다.

REFERENCES

- Rankin GB. Extraintestinal and systemic manifestations of inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1990;74: 39-50.
- Yoo MK, Lee JH, Han SB, Jeon YJ, Cho SC. A case of interstitial lung disease in ulcerative colitis. *Tuberc Respir Dis* 1997;44:1140-1145.
- Noh YW, Baik EK, Ryu YJ, et al. A case of nonspecific interstitial pneumonia in a patient with ulcerative colitis. *Tuberc Respir Dis* 2007;62:56-61.
- Rogers BH, Clark LM, Kirsner JB. The epidemiologic and demographic characteristics of inflammatory bowel disease: an analysis of a computerized file of 1400 patients. *J Chronic Dis* 1971;24:743-773.
- Camus P, Piard F, Ashcroft T, Gal AA, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72:151-183.
- Moles KW, Varghese G, Hayes JR. Pulmonary involvement in ulcerative colitis. *Br J Dis Chest* 1988;82:79-83.
- Kemler BJ, Alpert E. Inflammatory bowel disease associated circulating immune complexes. *Gut* 1980;21:195-201.
- Williams T, Eidus L, Thomas P. Fibrosing alveolitis, bronchiolitis obliterans, and sulfasalazine therapy. *Chest* 1982;81: 766-768.
- Nanayakkara PW, de Jong E, Postmus PE. Bilateral pulmonary infiltrates in a patient with ulcerative colitis receiving mesalazine. *Eur J Intern Med* 2004;15:470-472.
- Sossai P, Cappellato MG, Stefani S. Can a drug-induced pulmonary hypersensitivity reaction be dose-dependent? A case with mesalamine. *Mt Sinai J Med* 2001;68:389-395.
- Tanigawa K, Sugiyama K, Matsuyama H, et al. Mesalazine-induced eosinophilic pneumonia. *Respiration* 1999;66:69-72.
- Desai SJ, Gephardt GN, Stoller JK. Diffuse panbronchiolitis preceding ulcerative colitis. *Chest* 1989;95:1342-1344.