

Azacitidine 치료 후 폐 손상이 발생한 골수형성이상증후군 1예

울산대학교 의과대학 내과학교실

김호철 · 김상형 · 안지환 · 권혜미 · 최종한 · 김태형 · 이제환

Azacitidine-Induced Lung Injury in a Patient with Myelodysplastic Syndrome

Ho Cheol Kim, Sang Hyung Kim, Jee Hwan Ahn, Hye Mi Kwon,
Jong Han Choi, Tae Hyung Kim, and Je-Hwan Lee

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

In randomized phase 3 clinical trials azacitidine has been shown to prolong survival in patients with higher-risk myelodysplastic syndrome (MDS). Therefore, azacitidine therapy should be considered for treating MDS patients with higher-risk disease. A 78-year-old male was administered the first cycle of azacitidine treatment for higher-risk MDS. On day three of chemotherapy he complained of fever and dyspnea, and radiographic findings revealed bilateral perihilar-peribronchial infiltration and a small amount of pleural effusion. Considering the possibility of pneumonia, intravenous broad-spectrum antibiotics were administered and azacitidine therapy was discontinued. Upon improvement of the patient's subjective symptoms and radiographic abnormalities, azacitidine therapy was resumed. However, fever and dyspnea developed again upon recommencement of azacitidine therapy. A diagnosis was made of azacitidine-induced lung injury and corticosteroid treatment was administered. Although lung injury is a rare complication induced by azacitidine, physicians should be aware of this life-threatening side effect. (Korean J Med 2014;87:496-500)

Keywords: Myelodysplastic Syndrome; Azacitidine; Lung injury

서 론

골수형성이상증후군(Myelodysplastic syndrome, MDS)은 골수 내 조혈세포의 형성 이상으로 인하여 말초 혈액에서의 혈구 감소 및 형태학적 이상을 초래하는 악성 혈액 질환이며 급성 골수성 백혈병으로 이행될 수 있다[1].

Azacitidine은 cytidine의 피리미딘 뉴클레오타이드 유사체로

핵 안에서 인산화가 되어 활성화가 된다. 이 약제는 세포에서 DNA 메틸화에 관여하는 DNA methyltransferase (DMT)에 결합하여 작용을 억제함으로써 DNA 저메틸화를 일으키거나 골수에 작용해 세포 독성을 일으켜 골수형성이상증후군의 치료제로 작용한다. 일련의 3상 임상시험들에서 azacitidine 치료를 통하여 고위험군의 MDS 환자들의 생존기간을 유의하게 향상시킬 수 있음이 입증되었고, 이러한 결과로 미국 식

Received: 2013. 11. 3

Revised: 2013. 12. 27

Accepted: 2014. 1. 9

Correspondence to Je-Hwan Lee, M.D., Ph.D.

Department of Hematology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-Gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3218, Fax: +82-2-3010-6885, E-mail: jhlee3@amc.seoul.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

품의약품안전청의 승인을 받았으며, 고위험군의 MDS 환자들에서는 azacitidine 치료가 우선적으로 고려되어야 한다[2]. 표준요법은 75 mg/m²를 7일간 피하주사하고, 4주마다 반복하는 것인데 대부분의 부작용은 골수억제에 따른 혈액학적 독성이다.

Azacitidine에 의한 폐 손상은 현재까지 6예에서만 보고될 정도로 매우 드물며 특히 국내에서는 보고되지 않았다[3-8]. 저자들은 골수형성이상증후군으로 진단받고 azacitidine으로 치료를 하던 중 폐 손상을 보였던 78세 남자 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 78세 남자

주 소: 1일 전부터 시작된 발열

현병력: 3개월 전부터 운동 시 호흡곤란을 주소로 내원하였고 말초 혈액 검사상 범혈구감소증을 보여 골수 검사를 시행하였고 골수형성이상증후군(아형: refractory anemia with excess blast-2, RAEB-2)으로 진단되었다. 외래에서 azacitidine 요법(하루 75 mg/m²를 피하로 7일 연속 투여)을 시작하였는데, 치료 2일째부터 발열 및 운동 시 호흡곤란 증세가 발생하여 응급실로 내원하였다.

과거력: 골수형성이상증후군 이외의 병력은 없었고, 먼지나 다른 약물 등 알레르겐에 대한 노출력은 없었다. 흡연 및 음주는 하지 않았다.

진찰 소견: 내원 당시 혈압 78/48 mmHg, 맥박 118회/분, 호흡수 18회/분, 체온 39.3℃였다. 외관상 급성 병색을 보였

으나 의식은 명료하였다. 두경부의 이상 소견은 관찰되지 않았고, 흉부청진상 양측 폐야에 폐음 감소 및 수포음이 청진되었다. 복부 진찰에서는 특이소견은 없었다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사상 백혈구 2,800/mm³ (호중구 48.6%, 림프구 25.0%, 단핵구 24.3%, 호산구 1.0%), 혈색소 7.4 g/dL, 혈소판 12,000/mm³였다. 혈액응고 검사상 PT 13.8 sec (정상치 10-13 sec), INR 1.21, aPTT 31.0 sec (정상치 25.0-35.0 sec)이었으며 일반생화학 검사에서 aspartate aminotransferase 32 IU/L, alanine transaminase 42 IU/L, alkaline phosphatase 87 IU/L, lactate dehydrogenase 414 IU/L였다. C 반응단백은 7.94 mg/dL로 상승되어 있었다. 소변 검사상 혈뇨 및 단백뇨는 관찰되지 않았다.

내원 2주 전에 시행한 골수 검사에서 세포 충실도가 15%이고 골수아세포(myeloblast)가 11.0%였으며 MDS RAEB-2로 진단되었다. MDS 진단 당시 백혈구 1,000/mm³ (호중구 43.0%, 림프구 49.0%, 단핵구 4.0%, 호산구 1.0%, 골수아세포는 측정되지 않았다.), 혈색소 9.3 g/dL, 혈소판 54,000/mm³였다.

방사선 소견: 흉부 단순 방사선 촬영 및 흉부 전산화 단층 촬영에서 양측 소량의 흉수 및 양측 폐문부를 따라 기관지 주위 폐 침윤이 관찰되었다(Fig. 1).

치료 및 임상 경과: 고열 및 호흡곤란 이외에 기침, 가래 등의 증상이 없었으나 면역저하 환자임을 고려하여 폐렴으로 진단하여 azacitidine의 중단 및 광범위 항생제(ceftriaxone 및 moxifloxacin)의 투여를 시작하였다. 항생제 투여 후 2일이 지났으나 여전히 38.0℃의 발열과 호흡곤란 증상이 지속되었다. 혈액배양 검사는 음성이었고, 객담배양 검사에서 Candida albicans가 동정되어 fluconazole을 추가 투여하였다.

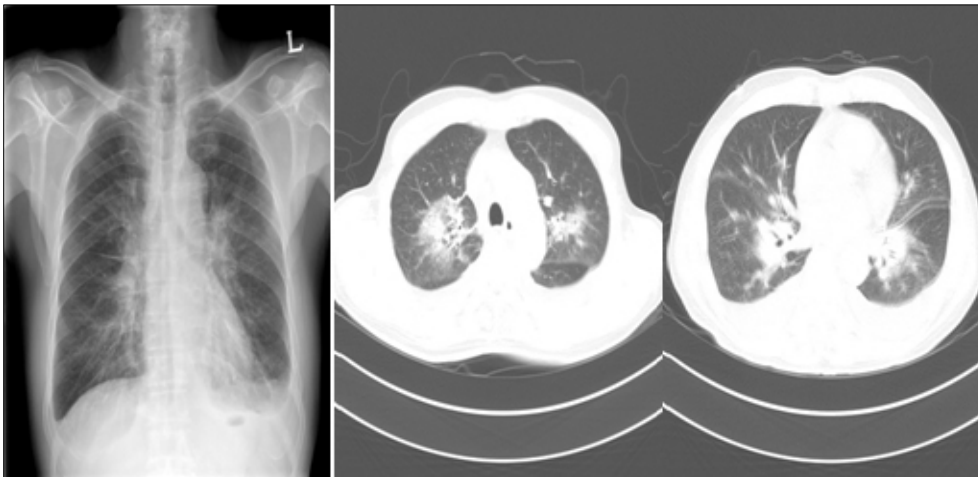


Figure 1. Initial chest X-ray and chest computed tomography (CT) reveal both pleural effusion and bilateral infiltration.

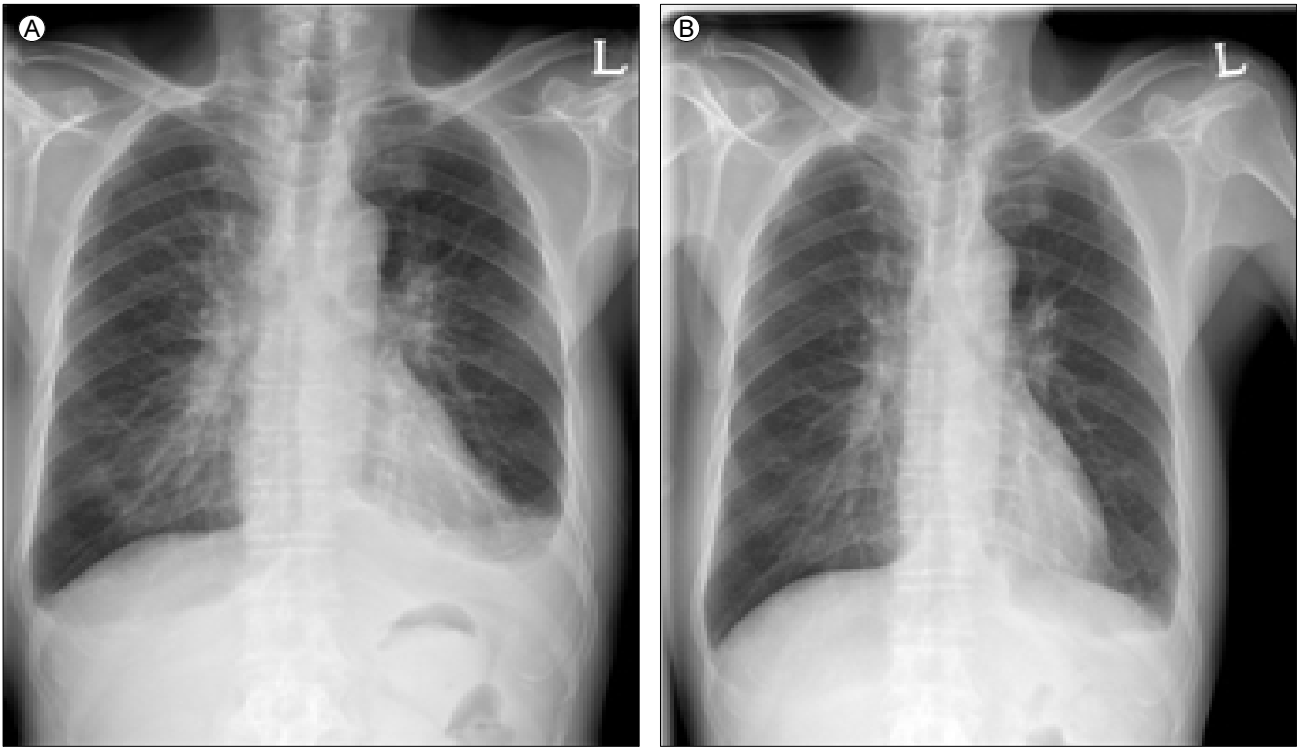


Figure 2. Chest X-ray shows peribronchial infiltration of the right lower lung field and pleural effusion (A), and improved state (B).

입원 후 1주일에 호흡곤란 증상 및 흉부 방사선 소견이 호전되는 양상을 보여, 입원 10일째 azacitidine 치료를 재개 하였다. Azacitidine을 다시 투여한지 3일 후에 38.4°C의 발열과 호흡곤란 증상이 다시 발생하였고, 흉부 단순 방사선 촬영상 오른쪽 폐야의 폐 침윤 악화 및 양측 흉수가 새롭게 발생하였다(Fig. 2A). 혈액배양 및 객담배양 검사에서 동정되는 균은 없었다. Azacitidine에 의한 폐 손상으로 진단하고 즉시 azacitidine의 투여를 중단하였고 스테로이드(메틸프레드니솔론 하루 20 mg)를 투여하였다. 스테로이드 투여 2일째부터 환자의 임상증상 및 흉부 단순 방사선 촬영은 빠르게 호전되었다(Fig. 2B).

고 찰

Azacitidine과 관련된 부작용은 골수억제(백혈구감소증, 빈혈, 혈소판감소증) 및 위장관계 부작용(구역감, 구토, 설사, 변비 등)이 흔하며, 간독성 및 신독성에 대한 보고도 있다[2]. Azacitidine과 관련된 폐 손상은 매우 드물게 보고되고 있으며(Table 1), 특히 국내에서의 보고는 없다.

간혹 골수형성이상증후군 자체에 의해서도 폐 침범이 일어날 수 있으나 주로 기질화 폐렴의 소견으로 나타나며 특히 골수형성이상증후군의 진행에 따라 폐 손상이 동반되는 것으로 알려져 있다[8]. 본 증례의 환자에서 객담배양 검사상 동정된 *Candida albicans*는 구강 내 상재균으로 항생제 투여를 하는 입원 환자의 55%까지에서 동정된다는 보고가 있으며, *Candida albicans*에 의한 폐렴의 발생 빈도는 매우 낮은 것으로 알려져 있다[9]. 본 증례의 환자에서는 azacitidine 투여 후 발열 및 호흡곤란이 발생하였고 흉부 단순 방사선 촬영의 변화가 일어났으며 azacitidine 중단 후 호전되었으나 재투여 시 증상 및 흉부단순 방사선 촬영의 변화가 다시 발생하였다는 점으로 볼 때 골수형성이상증후군 자체 또는 *Candida albicans*가 원인일 가능성보다는 azacitidine에 의한 폐 손상의 가능성이 높다. 약물유해반응을 평가하는 Naranjo 지표에 따르면, 본 증례에서 azacitidine은 “상당히 관련이 있음(probable)”에 해당하였다[10].

Azacitidine에 의한 폐 손상이 일어나는 기전에 대하여 DNA 저메틸화 이외에 직접적인 세포 독성이나 다른 기전에 의한다는 보고가 있다. Cytidine 유사체인 항암제 gemcitabine

Table 1. Azacitidine-induced lung injury: summary of cases in the literature

Case	Report (ref.)	Age/ Gender	Country	Symptom onset	Symptom	Chest CT findings	Pathological findings	Therapy	Outcome
1	Adams et al. [5]	71/M	USA	Not available	Fever	Interstitial opacity, alveolar shadow	Organizing pneumonitis, interstitial and alveolar fibrosis	None	Death
2	Hueser & Patel [6]	55/F	USA	5 day	Fever, dyspnea	Interstitial opacity	NA	Steroid	Improvement
3	Sekhri et al. [7]	56/M	USA	1 wk	Fever, dyspnea, dry cough	Airspace disease, nodular opacity	Organizing pneumonia, bronchocentric granuloma	Steroid	Remission
4	Nair et al. [8]	76/M	USA	2 wk	Fever, dyspnea, dry cough	Infiltration, ground-glass opacity (GGO), lymph node (LN) enlargement	Organizing pneumonia, eosinophilic pneumonia	Steroid	Improvement
5	Pillai et al. [9]	74/F	UK	5 day	Fever, dyspnea, dry cough	Reticulonodular shadow, GGO, pleural effusion	NA	Steroid	Remission
6	Hayashi M. et al. [10]	74/M	Japan	2 day	Fever, dyspnea, dry cough	Infiltration, GGO, Pleural effusion, LN enlargement	NA	Steroid	Remission

은 직접적인 세포독성에 의해 모세혈관 내피세포의 손상을 일으켜 폐 손상을 일으키는 것으로 알려져 있는데, gemcitabine과 azacitidine은 분자구조가 유사하여 폐 손상에 있어서 비슷한 기전을 가질 것이라는 추측이 있다. 이외에도 azacitidine에 의한 폐 손상이 제1형 알레르기 반응 또는 면역글로불린 E와 관련된 과민반응에 의한 것이라는 보고도 있는데, 증상 발생시간이 짧고 약물 투여 중단 시 빠른 시간 안에 호전된다는 점은 이 주장을 뒷받침한다[6].

Azacitidine에 의한 폐 손상에 대한 치료는 대증요법과 함께 스테로이드를 투여하는 것이며 이전에 보고된 증례들에서도 스테로이드 치료 후 대부분의 경우에서 임상양상이 호전되었다(Table 1).

Azacitidine에 의한 폐 손상은 흔하지는 않으나, 발생할 경우 매우 심각한 결과를 초래할 수 있으므로, azacitidine 치료를 시행하는 의사들의 주의를 요한다.

요 약

저자들은 골수형성이상증후군 환자에서 azacitidine 치료 시행 후에 발생한 폐 손상을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 골수형성이상증후군; Azacitidine; 폐손상

REFERENCES

1. Choi CW. The NCCN clinical practice guidelines and best supportive care for the myelodysplastic syndromes. Korean J Med 2009;76:137-142.
2. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol 2009;10:223-232.
3. Adams CD, Szumita PM, Baroletti SA, Lilly CM. Azacitidine-induced interstitial and alveolar fibrosis in a patient with myelodysplastic syndrome. Pharmacotherapy 2005;25:765-768.

4. Hueser CN, Patel AJ. Azacitidine-associated hyperthermia and interstitial pneumonitis in a patient with myelodysplastic syndrome. *Pharmacotherapy* 2007;27:1759-1762.
5. Sekhri A, Palaniswamy C, Kurmayagari K, Kalra A, Selvaraj DR. Interstitial lung disease associated with azacitidine use: a case report. *Am J Ther* 2012;19:e98-100.
6. Nair GB, Charles M, Ogden L, Spiegler P. Eosinophilic pneumonia associated with azacitidine in a patient with myelodysplastic syndrome. *Respir Care* 2012;57:631-633.
7. Pillai AR, Sadik W, Jones PA, Thachil J. Interstitial pneumonitis: an important differential diagnosis for pulmonary sepsis in haematology patients. *Leuk Res* 2012;36:e39-40.
8. Hayashi M, Takayasu H, Tada M, et al. Azacitidine-induced pneumonitis in a patient with myelodysplastic syndrome: first case report in Japan. *Intern Med* 2012;51:2411-2415.
9. Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med* 2009;35:1526-1531.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-245.