

비소세포 폐암환자에서 Docetaxel 투여 중 발생한 아급성 피부 홍반루푸스 1예

연세대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²진단병리학교실
신정아¹, 허철웅¹, 권지은², 김형중¹, 안철민¹, 장윤수¹

A Case of Docetaxel Induced Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus

Jung Ar Shin, M.D.¹, Chul Woong Huh, M.D.¹, Ji Eun Kwon, M.D.², Hyung Jung Kim, M.D.¹, Chul Min Ahn, M.D.¹, Yoon Soo Chang, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) is associated with use of the following classes of medications: anti-hypertensives, anti-cholesterolemia, anti-psychotics, and anti-inflammatory drugs. Docetaxel is an anti-neoplastic agent, which is widely used for treatment of non-small cell lung cancer. Few cases of docetaxel-induced SCLE have been reported in the medical literature. Here, we report the case of a 58-year-old female patient who developed drug-induced SCLE after administration of docetaxel. After 4 cycles of chemotherapy with docetaxel and cisplatin, erythematous skin eruptions developed on the patient's face. Skin biopsies of the eruptions were remarkable for interfacing dermatitis with basement membrane thickening. Immunofluorescent study revealed characteristic features of SCLE, including granular deposition of IgM, C3, and apoptotic bodies along the basement membrane. The skin eruptions resolved gradually after cessation of drug and with the use of topical corticosteroids.

Key Words: Subacute cutaneous lupus erythematosus, Drug-induced lupus erythematosus, Non-small-cell lung carcinoma, Docetaxel

서 론

약제 유발 홍반루푸스는 수 개월에서 수 년 동안 지속적으로 약제에 노출된 사람에게서 홍반루푸스의 증상이 보이며 추정 약제를 중단한 경우 증상이 소실될 때 의심할 수 있다¹. 이에 대한 표준화된 진단기준은 없으나 약제 투여 후 증상 발현, 약제 중단 후 증상 호전 및 재투여 후 재발 혹은 악화의 시간 연관 규칙이 분명할 때 추정할 수 있다². 미국의 경우 매년 15,000~30,000명의 환자가 발생하는 것으로 알려져 있어 전신성 홍반루푸스의 약 10%

정도가 약제 유발 홍반루푸스로 추정되고 있다³. 약제 유발 아급성 피부 홍반루푸스는 특발성 홍반루푸스의 아급성 피부 형태, 임상 증상 및 혈청학적 소견이 유사하나 약제유발 홍반루푸스의 전신성 형태보다는 드문 편이다. 아급성 피부 홍반루푸스 환자에 대해 21%가 약제 유발성으로 알려져 있으며 가장 흔한 원인 약제는 항고혈압 약제로 알려져 있다. 항진균제나 비스테로이드성 소염제, 항우울제 등도 많이 보고되는 약물이다⁴.

약제유발 홍반루푸스의 병리기전은 약물 과민 반응과는 다음과 같은 여러 측면에서 다른 점을 보인다^{3,7}. 약제 특이 T-세포나 항체가 없고 표적 자가항원도 약제에 직접적으로 영향을 받지 않으며 약제에 노출된 시점에서부터 발병까지의 기간이 약물 과민 반응보다 길어 수 일에서 수 개월이 지난 뒤에 발생한다. 또 해당 약제를 재투여 했을 때 증상 발현까지 추가로 1~2일이 소요되는 것으로 보아 기존 노출에 대한 면역 감작이 없는 것으로 생각되며

Address for correspondence: Yoon Soo Chang, M.D.
Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, 712, Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-270, Korea
Phone: 82-2-2019-3309, Fax: 82-2-3463-3882
E-mail: yschang@yuhs.ac
Received: May. 7, 2009
Accepted: May. 21, 2009

마지막으로 노출기간이나 용량이 발병에 영향을 준다. 합텐 가설(Hapten hypothesis), 직접 세포독성 가설(Direct cytotoxicity hypothesis), 림프구 활성 가설(Lymphocyte activation hypothesis), 중추 면역내성의 파괴 가설(Disruption of central immune tolerance) 등이 약제 유발 홍반루푸스의 발병 기전으로 추정되고 있으나 정확한 기전의 규명을 위한 연구는 아직 진행 중이다⁸⁻¹⁰.

Docetaxel은 진행된 병기의 비소세포폐암에서 백금계 항암화학약제와 함께 1차 요법제제로 흔히 병용되는 항암제이다. 이는 미세소관의 β -튜불린과 결합하여 이상형의 미세소관이 생성되게 하고, Bcl-2 인산화의 억제, CPP32 분할을 통해 G2/M기의 세포 주기 정체를 통해 세포고사를 유도한다. Docetaxel의 세포고사 촉진 효과와 국소 자가면역 반응이 누클리오좀 유리를 유발하여 약제 유발 아급성 피부 홍반루푸스를 유발한다고 추정하고 있다¹.

항암화학요법으로 야기된 아급성 피부 홍반루푸스는 그 동안 다양한 약제원인이 보고되어 왔으나 docetaxel로 야기된 아급성 피부 홍반루푸스는 지금까지 전세계적으로 4명의 중례 보고가 있었으며¹ 국내에서는 아직까지 보고된 바가 없다. 저자들은 비소세포폐암 환자에서 docetaxel과 cisplatin 병합 항암 화학요법 도중 발생한 피부 조직검사를 통해 진단된 아급성 피부 홍반루푸스 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증례

58세 여자 환자가 비소세포성 폐암의 항암화학 요법 도중 발생한 안면부의 발진을 주소로 내원하였다. 상기 환자는 3개월 전 수개월 간 지속되는 기침 주소로 본원 호흡기 내과에 내원하여 chest PA 및 흉부 전산화 단층 촬영에서 우하엽의 종괴 발견되었으며 기관지 내시경을 이용한 조직 검사에서 선암으로 확인되었다. 진단 당시 늙막, 뼈, 및 복부 림프절 전이를 보여 임상적 병기는 4기(cT4N3M1)이었고(Figure 1) 활동도는 ECOG 수행상태 1점이었다. 흡연력과 음주력은 없었고 3년 전 고혈압을 진단받아 amlodipine 5 mg 복용 중이었다. 진단 후 docetaxel ($75 \text{ mg}/\text{m}^2$, day1)과 cisplatin ($60 \text{ mg}/\text{m}^2$, day1)을 병합하여 매 3주마다 항암 화학요법을 받았다. 3차의 항암 화학 요법 종료 후 3주째 내원 시 가려움증 등의 주관적인 증상 및 기타 특이 소견을 동반하지 않은 경도의 발진이 안면부에서 관찰되었으며, 추적 흉부 전산화 단층 촬영 및 양전자단층촬영술상 부분 관해 소견 보여 현 항암화학요법이 효과가 있다고 판단되어 예정된 치료를 진행하였다. 4차 항암 화학요법 시행 후 2주일 째 추적 관찰을 위해 내원하였을 때 얼굴에 홍반성 발진이 악화된 소견을 보였다(Figure 2). 내원 시 피부과 협의 진료 후 시행한 검사상 혈액 검사상 백혈구 $6,650/\text{mm}^3$, 혈색소 $11.1 \text{ g}/\text{dL}$, 혈소판 $308,000/\text{mm}^3$ 이었다. C-반응성 단백질은 $0.4 \text{ mg}/\text{dL}$ 이었고 간기능과 신기능 및 소변 검사상 정상 소견이었다. 혈청학적 검

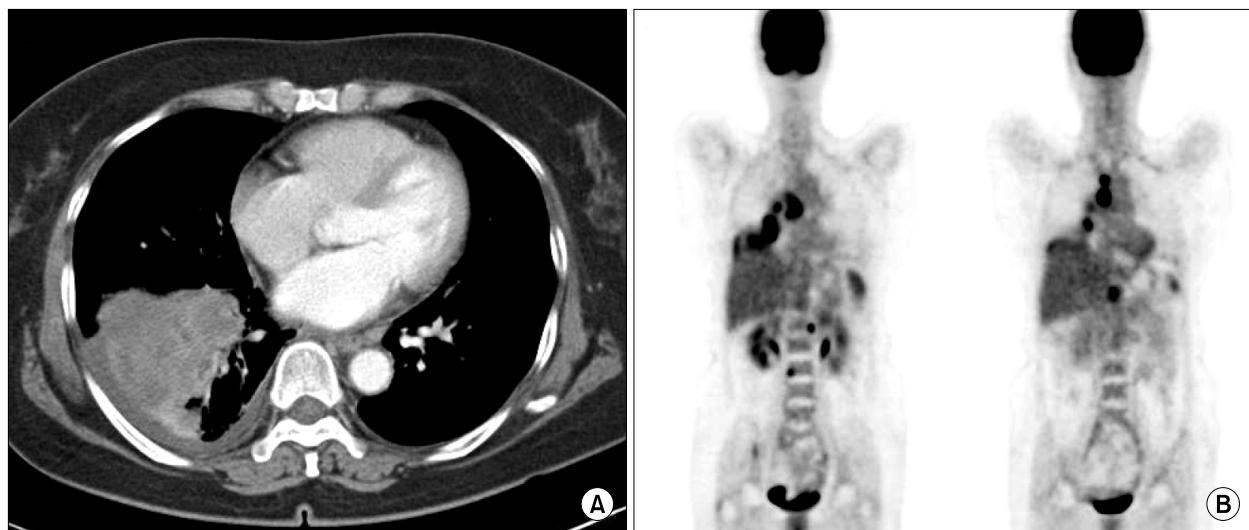


Figure 1. Chest computed tomography showed lobulated mass in the right lower lobe (A), PET-CT showed multiple metastatic lesions in the pleura, bones, abdominal lymph nodes (B).



Figure 2. Erythematous rashes in the cheeks and the ridge of the nose which developed in 14 weeks after chemotherapy.

사에서 항핵항체 1 : 40 음성, 항 DNA 효소 면역 측정법 (ELISA) 음성, 항히스톤항체 음성이었으며 항 Ro (SS-A) 와 La (SS-B) 항체도 음성 소견이었다. C3 145.3 mg/dL, C4 32.2 mg/dL으로 C3가 경도로 증가해 있었다. 피부 조직 검사 진행 중 상태에서 항히스타민제, 국소 및 전신 스테로이드 사용하면서 5차 항암 화학 요법 진행하였다. 피부과 외래에서 시행한 피부 편치 생검에서 기저막의 비후가 동반된 피부염의 소견 보였고, 면역형광염색에서 기저막 영역에 IgM과 C3의 과립침전 및 괴사체 소견 보여 홍반루푸스로 진단되었다(Figure 3). 피부 병변 외에는 관절통을 포함한 전신성 홍반루푸스의 소견 없어 피부 홍반루푸스 진단하였으며 이후 국소 스테로이드 연고 치료 시작하였다. 항히스타민제, 국소 및 전신 스테로이드 사용하면서 시행한 항암 화학 요법 시에 피부 병변을 비롯한

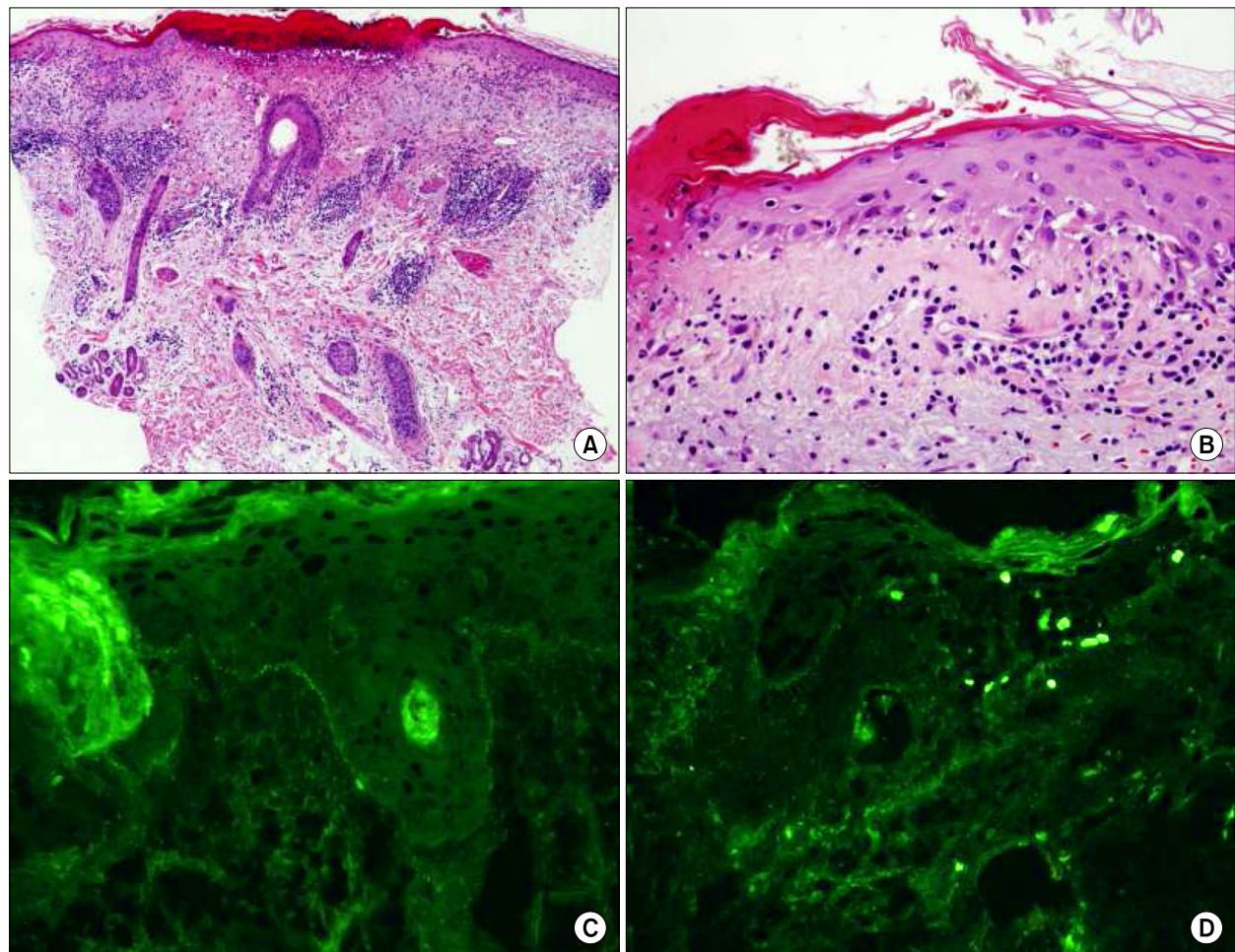


Figure 3. Histopathological findings showed dermatitis with basement membrane zone thickening (H&E stain, A: $\times 40$, B: $\times 200$), granular deposition of IgM & C3 along the basement membrane zone and apoptotic bodies (direct immunofluorescence, C: C3, D: IgM).

증상 악화소견 없어 동일한 보존적 요법 하에서 6주기 항암화학요법 시행하였다. 6차 항암화학요법 후 시행한 추적 흉부 전산화 단층 촬영 및 양전자단층촬영술상 부분 관해 소견 보여 항암화학요법 종료하였으며 피부 병변은 점차 호전되어 현재 외래에서 특별한 치료 없이 경과 관찰 중이다.

고 찰

Sontheimer 등⁵의 보고에 따르면 약제 유발 아급성 피부 홍반루푸스는 평균 59.5세의 여성에서 약제 투여 2주에서 3년 2개월 사이에 발병하는 것으로 알려져 있으며, 약제를 중단하는 경우 1~24주 사이에 증상이 소실된다고 한다. Chen 등¹이 보고한 약제 유발 홍반루푸스의 증례 4예 중 docetaxel로 유발된 증례는 유방암 환자에서 발생한 3예로 50~70세 사이의 여성이었다. 이들은 docetaxel과 다른 항암제 병합요법을 하였으며 docetaxel이 처음 투여된 시점으로부터 1~6개월 사이에 얼굴과 목, 팔, 다리 등 햇볕에 잘 노출되는 부위에 발진이 발생하였고, 진단은 모두 발진 부위의 조직 검사로 이루어 졌다. 1예에서는 전신적 스테로이드를 투여하였고 1예에서는 국소적 스테로이드로 치료하였으며 3예 모두 docetaxel이 중단된 후에 증상이 소실되었다. 3예 모두 항 Ro/La 항체 양성이었고 1예에서는 항핵항체도 양성소견을 보였다. 같은 taxane 계열인 paclitaxel로 야기된 증례 역시 국외에서도 5례가 있으며 환자의 성별, 연령, 증상 및 진단과정은 모두 docetaxel의 예와 같았다¹¹. 본 증례에서도 기준 보고와 유사하게 58세 여자 환자에서 docetaxel이 처음 투여되었을 때부터 14주 후 얼굴에 홍반성 발진이 발생하였고 docetaxel 중단 후 증상이 호전되었다. 항 Ro/La 항체는 음성이었고 항핵항체나 항히스톤항체도 음성이었으나 조직 검사로 홍반루푸스가 진단되었다. Taxane계 항암제는 약제 유발 홍반루푸스의 원인 약제로 알려져 있는데 반해 carboplatin과 cisplatin 등 platinum 계열의 항암제에 의한 피부 혹은 전신성 홍반루푸스는 보고된 바가 없어 본 증례에서도 아급성 피부 홍반루푸스의 원인 약제는 docetaxel로 생각된다^{1,4}. 약제유발 아급성 피부 홍반루푸스의 치료에 앞서 중요한 것은 원인 약제를 규명하는 것과 자가면역 질환을 배제하는 것이다³. 약제유발 홍반루푸스는 특발성 홍반루푸스와 달리 전신적 스테로이드 치료와 광방어보다 약제의 발견과 중단이 더욱 중요하다^{3,5,7}. 특히 검사상 질병이 확인되지 않더라도 환자의 증상으로 미루

어 의심되는 경우에는 약물의 투여를 중단하는 것이 바람직하다. 약물의 재투여는 재발과 악화의 가능성이 있어 일반적으로 추천되지 않으나 본 증례에서는 국소 스테로이드 요법 및 항암 화학요법 전후의 전신 스테로이드와 항 히스타민 치료를 병행하면서 예정된 항암 화학요법을 종료하였다. 약제유발 아급성 피부 홍반루푸스에서는 항핵항체 외에도 75% 이상에서 항 Ro (SS-A) 항체가 양성반응을 보이고 항히스톤항체도 50~95%에서 양성 소견이며 질병의 호전과 함께 점차적으로 이러한 검사결과들이 감소하므로 추적관찰 시 도움이 될 수 있다^{3,5,11}. 그러나 이러한 자가항체들은 루푸스 외 다른 자가면역질환에서도 양성 반응을 보일 수 있고 질병의 중증도와는 관련성이 밝혀져 있지 않다. 또한 본 증례에서처럼 자가항체가 음성인 환자에서 추적관찰에 도움이 되는 혈청학적 지표는 아직 없는 상태이다. Docetaxel 투여 후 발생하는 약제유발 아급성 피부 홍반루푸스는 드문 부작용으로 흔히 자가항체 양성소견과 함께 피부 외에도 여러 가지 장기를 침범할 수 있으며 약제의 중단이 가장 중요한 치료로 알려져 있으나 본 증례에서처럼 다른 장기의 침범 없이 피부에만 국한되는 경증의 환자에서는 보존적 요법을 병행하며 약물 투여를 조심스럽게 고려해볼 수 있겠다.

요 약

비소세포폐암의 일차치료로 사용되고 있는 항암치료제인 docetaxel은 세포주기 정체를 통한 세포자멸을 야기하는 약제로 이로 인한 누클리오좀 유리가 약제유발 홍반루푸스의 원인으로 추정되고 있으나 실제 docetaxel로 야기된 아급성 피부 홍반루푸스의 증례는 지금까지 전세계적으로 4명의 증례 보고만이 있을 뿐이며 국내에서는 아직까지 보고된 바가 없다. 저자들은 비소세포폐암 환자에서 docetaxel과 cisplatin 병합 항암 화학요법 도중 발생한 아급성 피부 홍반루푸스 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Chen M, Crowson AN, Woofter M, Luca MB, Magro CM. Docetaxel (taxotere) induced subacute cutaneous lupus erythematosus: report of 4 cases. *J Rheumatol* 2004;31: 818-20.
2. Crowson AN, Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. *J Cutan Pathol* 2001;28:1-

- 23.
3. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res* 2009;301:99-105.
 4. Vasoo S. Drug-induced lupus: an update. *Lupus* 2006; 15:757-61.
 5. Sontheimer RD, Henderson CL, Grau RH. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a paradigm for bedside-to-bench patient-oriented translational clinical investigation. *Arch Dermatol Res* 2009;301:65-70.
 6. Uetrecht J. Current trends in drug-induced autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2005;4:309-14.
 7. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology* 2005;209: 135-47.
 8. Kretz-Rommel A, Rubin RL. Disruption of positive selection of thymocytes causes autoimmunity. *Nat Med* 2000;6:298-305.
 9. Stollar BD, Stephenson F. Apoptosis and nucleosomes. *Lupus* 2002;11:787-9.
 10. Williams DP, Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Uetrecht JP, Park BK. Induction of metabolism-dependent and -independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Mol Pharmacol* 2000;58:207-16.
 11. Dasanu CA, Alexandrescu DT. Systemic lupus erythematosus associated with paclitaxel use in the treatment of ovarian cancer. *South Med J* 2008;101:1161-2.