

## 전폐 세척술로 부분 관해 후 GM-CSF 투여로 치료된 특발성 폐포단백증 1예

성균관대학교 의과대학 내과학교실 마산삼성병원 호흡기내과

송준휘, 박순호, 강경우

# A Case of Idiopathic Pulmonary Alveolar Proteinosis Treated with Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) after Partial Response to Whole Lung Lavage

Jun Whi Song, M.D., Sun Hyo Park, M.D., Kyung Woo Kang, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Masan Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Masan, Korea

Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare disorder characterized by surfactant component accumulation in the alveolar space. Idiopathic PAP has recently been recognized as a autoimmune disease of impaired alveolar macrophage function caused by autoantibodies against granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). While whole lung lavage has been the standard treatment, not every patient shows a complete response. Subcutaneous injection or inhalation of GM-CSF is another promising treatment option for PAP. A 45-year-old patient visited our hospital for dyspnea, he was diagnosed as PAP and underwent whole lung lavage. Eighteen months later, the patient had not achieved complete remission in despite of initial response. After then he was administered with GM-CSF (5  $\mu$ g/kg/day, subcutaneous injection) for fivetimes a week during 2 months. Nine months later, the abnormal shadows in high-resolution computed tomography (HRCT) decreased and the patient fully recovered in forced vital capacity. After 60 months, the HRCT scan showed complete remission of PAP.

**Key Words:** Pulmonary Alveolar Proteinosis; Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, Bronchoalveolar Lavage

## 서 론

폐포단백증은 폐포 내에 표면활성제(surfactant)에서 유래하여 대사되지 못한 인지질이 비정상적으로 축적되어 저산소증과 제한성 환기장애를 유발하는 드문 질환이다. 폐포 내에서 적정량의 표면활성제가 항상성을 유지하며 생성과 소멸이 조절되는데, 폐포대식세포의 장애로 인해

표면활성제의 대사과정이 차단되는 것이 중요한 병인임이 밝혀지게 되었다<sup>1</sup>. 1994년 Stanley 등은 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)의 골수 조혈기능에 대한 효과를 실험하던 중 GM-CSF 유전자가 제거된 knockout mice에서 폐포단백증과 유사한 병리조직을 보이는 것을 발견하게 되었고, GM-CSF의 장애가 폐포대식세포의 성숙과 분화를 저해하여 폐포단백증 발생에 중요한 역할을 함이 알려졌다<sup>2</sup>. 이후 폐포단백증의 치료에 GM-CSF의 투여가 기존의 전폐 세척술(whole lung lavage) 외에 새로운 치료 방법이 될 수 있음에 주목하게 되었는데 폐포단백증 환자에서 피하주사로 GM-CSF를 투여하여 효과를 확인할 수 있었으며<sup>3,4</sup>, GM-CSF 자가면역 항체의 역가(titer)가 중요한 예후 예측인자임을 보고하였다<sup>5</sup>.

저자들은 폐포단백증 환자에서 전폐 세척술 시행 후 더

Address for correspondence: Kyung Woo Kang, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Masan Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50, Habsung 2-dong, Masan 630-723, Korea

Phone: 82-55-290-6399, Fax: 82-55-290-6654

E-mail: kangkw9@naver.com

Received: Oct, 7, 2009

Accepted: Oct, 27, 2009

이상의 호전이 없어 치료 목적으로 GM-CSF를 8주간 투여하여 호전되었던 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 이○○, 남자, 45세

**주 소:** 호흡곤란

**현병력:** 환자는 2003년 1월경부터 기침, 객담, 흉부 불편감이 시작되었으나 인근 병원에서 2개월간 증상치료만 하던 중 2003년 3월부터 운동성 호흡곤란이 심해졌다. 인근 종합병원에서 심부전과 병발한 폐렴으로 추정하여 이뇨제와 항생제를 한 달간 처방 받았으나 임상적 호전이 없어 2003년 4월에 본원으로 전원 되었다.

**과거력:** 특이사항 없었다.

**가족력:** 특이사항 없었다.

**흡연력:** 과거 20년간 하루 1/2갑 정도의 흡연을 하다가 내원 4개월 전부터 금연하였다.

**직업력:** 15년간 버스, 대형 트럭 등을 운전하였다.

**진찰소견:** 전신 상태는 병색은 있으나 심하지 않았고 입술, 사지 말단에 청색증은 없었다. 흉부 청진상 양측 하부 폐야에서 수포음이 들렸고 복부 촉진상 간, 비장의 종대는 없었다.

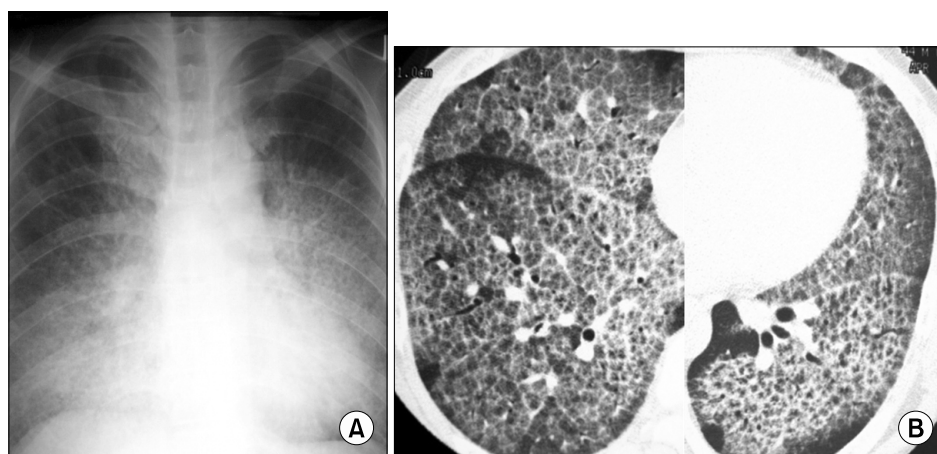
**검사실 소견:** 말초 혈액검사에서 백혈구  $8,900/\text{mm}^3$  (호중구 60.5%, 림프구 32.6%, 단핵구 4.4%, 호산구 2.4%, 호염구 0.1%), 혈색소 18.0 g/dL, 혈소판

$219,000/\text{mm}^3$ 이었고 형태학적 이상을 보이는 혈구세포는 없었다. 동맥혈 가스 검사에서 pH 7.37,  $\text{PaCO}_2$  40.1 mm Hg,  $\text{PaO}_2$  59 mm Hg,  $\text{HCO}_3^-$  25 mEq/L였고 혈액 화학검사에서 정상 소견이었다. 폐기능 검사는 forced vital capacity (FVC) 2.99 L (pred 65%), forced expiratory volume in one second ( $\text{FEV}_1$ ) 2.75 L (pred 79%),  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$  92%로 제한성 환기장애를 보였다. 혈청학적 검사 중 항중성구 세포질 항체(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 정성검사에서 양성을 보여 정량검사를 시행한 결과 anti-myeloperoxidase antibody가 225 autoantibody unit (AAU)/mL (정상치 < 150)로 증가되어 있었고 anti-proteinase3 antibody는 35 AAU (정상치 < 150)로 정상이었다. 그 외 류마티스인자, 형광 항핵항체 등은 음성이었고 심전도 및 심초음파 검사도 모두 정상이었다.

**방사선학적 검사:** 단순 흉부촬영에서 양쪽 하부 폐야에 간유리 음영과 경화성 병변이 보이고 흉부 고해상전산단층촬영(high-resolution computed tomography, HRCT)에서 소엽간 중격이 두꺼워져 있고 소엽 중심에는 간유리 음영이 보이는 “불규칙한 돌조각 보도모양”(crazy paving pattern)을 보였다(Figure 1).

**기관지 내시경 소견:** 기관지 내부에 이상 소견은 발견할 수 없었고 폐포세척술을 시행하여 미색의 탁한 침전물이 있는 세척액을 얻을 수 있었다.

**병리학적 소견:** 경기관지 폐생검(trans bronchial lung biopsy)을 시행하여 얻은 폐조직에서 PAS 염색에 양성인 호산성 물질이 폐포를 채우고 있었고 폐포간질의 구조는



**Figure 1.** Initial pre-whole lung lavage chest radiograph and high-resolution computed tomography (HRCT) findings. Simple chest X-ray shows diffuse ground glass opacities on both middle and lower lung field (A). HRCT scan shows ground glass opacities and interlobular septal thickening, a pattern commonly characterized as “crazy paving” (B).

비교적 잘 유지되고 있었으며 염증세포의 침윤은 소량 있었다.

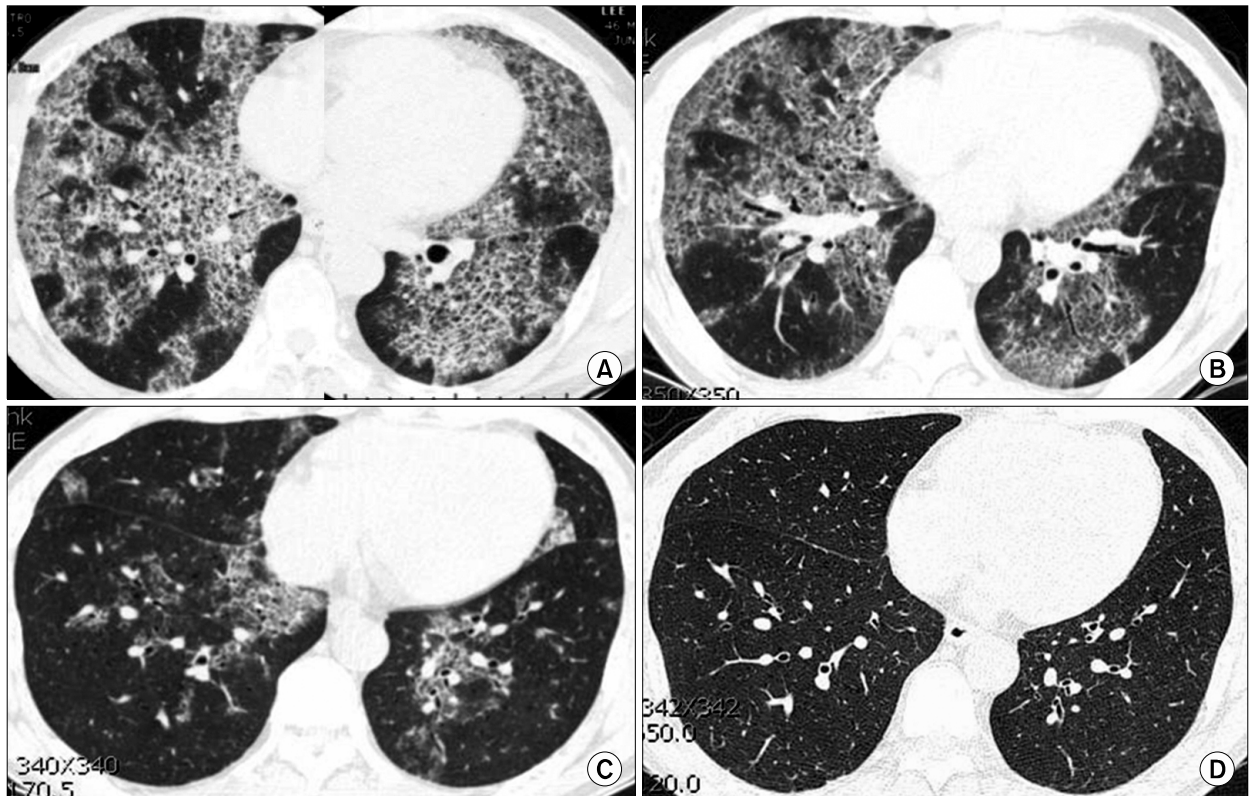
**치료 및 임상 경과:** 2003년 4월에 폐포단백증으로 진단



**Figure 2.** Whole lung lavage fluid. The retrieved fluid of the left lung in the first bottle is more milky and turbid. The turbidity and amount of sediment decreased gradually.

하여 이들 간격으로 좌측 폐부터 전신 마취 하에 전폐 세척술을 시행하였다. 한쪽 폐당 10,000 mL씩 생리 식염수로 전폐 세척술을 시행하였는데 다량의 침전물이 함유된 탁한 미색의 세척액을 얻을 수 있었다(Figure 2). 환자는 시술 후 퇴원 전에 시행한 동맥혈 산소치가 79 mm Hg로 상승하였고 주관적인 증상도 호전되어 본업에 복귀할 수 있었다.

전폐 세척술 후 18개월간 외래 추적관찰을 하였는데 임상증상과 흉부 HRCT상 악화되는 상황 없이 안정적 경과를 보였지만 더 이상의 호전은 없어 정도의 운동성 호흡곤란과 만성 피로감을 호소하였다(Figure 3A). 전폐 세척술을 재차 시행할 것을 권유하였으나 환자는 입원과 전신마취를 통한 시술에 대한 거부감으로 시행하지 못하였다. 환자와 입원하지 않고 생업에 종사하면서 치료받을 수 있는 방법을 협의하여 2004년 10월부터 외래에서 recombinant human GM-CSF (Leucogen<sup>®</sup>; LG Lifesciences Ltd., Seoul, Korea)의 치료를 하기로 결정하였다. 처음 시작 용



**Figure 3.** Serial follow up high-resolution computed tomography (HRCT) findings. Pre GM-CSF treatment baseline HRCT scan shows diffuse extent of “crazy paving” pattern (A). Post-9 months follow up HRCT scan shows some improvement in extent of lesion (B). Post-14 months follow up HRCT scan shows marked improvement in disease extent and intensity of ground glass opacities (C). Post-60 months follow up HRCT scans shows no more unusual opacities (D).

량은 5  $\mu\text{g/kg/day}$ 로 주 5회 피하주사로 투여하였고 4주간 투여 후 환자의 자각증상이나 흉부 방사선 사진에서 뚜렷한 호전반응이 없어 용량의 증량을 고려하였으나 비용문제로 용량의 증가 없이 4주간 더 투여하여 총 8주 동안 투여하였다. 8주간의 투여기간 중 매주 시행한 말초 혈액검사상 의미 있는 백혈구의 증가 등 이상소견은 없었고 경도의 전신통과 발열감, 소화기능 장애가 있었지만 대증요법으로 지낼 수 있었다. 8주간의 치료를 마친 직후에는 호흡곤란이나 흉부 불편감의 호전은 뚜렷하지 않았고 흉부 HRCT에서도 병변 범위의 축소를 관찰할 수 없었지만 경제적 문제로 용량의 증가시키거나 더 이상의 치료를 할 수 없어 경과관찰을하기로 하였다.

2005년 4월경 GM-CSF 투여 후 6개월이 지나서 흉부 불편감과 운동성 호흡곤란이 다소 호전되는 등의 주관적 증상과 흉부 단순 촬영 검사에서 병변의 범위가 다소 감소하고 경화성 병변이 열어지는 호전 양상을 보이기 시작하였다. 치료 시작 후 9개월이 경과한 2005년 7월에 시행한 폐기능 검사에서 FVC는 4.34 L (pred 93%),  $\text{D}_{\text{LCO}}$ 는 24.6 mL/mm Hg/min (pred 106%)로 정상화 된 폐기능 소견을 보였고 흉부 HRCT에서도 병변 범위의 감소도 관찰 할 수 있었다(Figure 3B).

GM-CSF 투여시작 후 14개월이 지난 2005년 12월에 촬영한 흉부 HRCT에서 병변의 범위가 확연히 줄어들고(Figure 3C) 운동능력이 인근 야산에 등산이 가능할 만큼 자각증상의 호전을 보였다. 이후에는 비정기적으로 경과관찰을 하다가 60개월이 경과한 2009년 9월에 흉부 HRCT를 촬영하여 병변이 완전히 소실되었음을 확인하였다(Figure 3D).

## 고 찰

폐포단백증의 병인을 연구하는 동물실험에서 GM-CSF의 유전자 또는 GM-CSF 수용체 유전자를 제거한 쥐에서 인체 폐포단백증과 유사한 폐 병리소견을 보이는 점<sup>2,6</sup>을 발견하게 됨으로써 폐포 대식세포의 성숙과 분화에 GM-CSF가 중요한 역할을 함을 알게 되었다. 그러나 폐포단백증 환자의 인체에서는 GM-CSF 단백질의 결핍이나 유전자 단계의 결손을 확인할 수 없었고<sup>7</sup>, 대신 GM-CSF 수용체에 결합하여 작용을 방해하는 자가면역항체의 존재를 발견하게 됨으로써 GM-CSF의 활성도가 떨어지고 폐포대식세포의 기능에 장애가 생겨 폐포단백증이 발생할 수 있게 되었다<sup>8</sup>. 이러한 GM-CSF에 대한 자가

면역항체의 존재는 혈액암이나 규소분진흡입 등 이차적 폐포단백증 환자에서는 볼 수 없었고 특발성 폐포단백증 환자에서 발견됨으로서 일종의 자가 면역질환이라는 인식이 생기게 되었다.

폐포단백증의 치료방법은 현재까지 전폐 세척술이 표준치료이지만 외부에서 GM-CSF를 투여함으로써 폐포대식세포의 기능을 회복시켜 surfactant의 생성과 소멸 과정의 항상성을 회복시키려는 임상연구가 있었다<sup>3,5</sup>. Seymour 등<sup>4</sup>은 14명의 폐포단백증 환자에서 GM-CSF를 5  $\mu\text{g/kg/day}$ 씩 6주에서 12주 동안 피하주사로 투여하여 5명에서 임상증상과 방사선학적 호전을 보임을 보고하였는데 반응군 중 1명은 20  $\mu\text{g/kg/day}$ 까지 용량을 증가시킨 후 반응을 보였다. GM-CSF 투여 후 임상적 호전이 오는 시기는 약제를 투여하기 시작하고 6~12주가 지나서 보이기 시작하는데 환자에 따라서는 6개월에서 1년 동안 지속적 치료 후에야 호전을 보이기도 하였다<sup>4</sup>. 본 증례에서는 Seymour 등의 연구에서와 같은 스케줄로 GM-CSF를 투여하였는데 4~6주째 비반응군으로 분류하여 투여 용량을 증가시켰어야 하나 실행하지 못하고 8주 치료로 마치게 됨으로 인해 치료시작 6개월이 지나 보이기 시작한 호전 반응이 과연 GM-CSF 비반응군에서 일어난 자연 관해(spontaneous remission)인지 아니면 GM-CSF의 효과가 지연되어 나타나는 지연반응(delayed response)으로 간주해야 할지 의문이 남는다. 이러한 지연 반응은 골수에서 미성숙한 전구세포가 폐조직으로 이동하여 성장과 분화를 거쳐 정상적인 탐식기능을 갖춘 폐포대식세포로 분화하기까지의 불가피한 시간 때문으로 해석되며 GM-CSF 유전자를 제거한 동물실험에서도 유사한 지연반응이 관찰됨을 보고하였다<sup>9,10</sup>. 폐포단백증에서 자연 관해율은 8% 정도로 보고되고 국내에서도 증례보고<sup>11,12</sup>가 있었지만 그 수가 적고, 전폐 세척술 후 더 이상의 호전이 없이 18개월간 지속된 점으로 미루어 본 증례는 지연반응에 가까울 것으로 추정하였다.

GM-CSF 치료 후 반응을 예측할 수 있는 인자로는 치료 중 나타나는 혈액검사상의 호산구 증가소견<sup>4</sup>이 있으나 연구자에 따라 이견이 있고, 치료 전 GM-CSF에 대한 자가면역항체의 농도가 높을 경우 치료반응과 부의 상관관계를 가지고 치료 후 질환의 활성도를 반영한다는 보고가 있다<sup>5</sup>. 본 증례에서는 치료 시점에 국내에서 GM-CSF 자가면역항체의 정성적, 정량적 측정이 불가능하여 측정할 수 없었다.

폐포단백증의 예후는 5년 생존율이 75% 정도이고 전폐 세척술을 시행한 군에서 유의한 생존율의 향상을 보인다<sup>7</sup>.

본 증례에서는 GM-CSF 치료 후 60개월이 경과하여 흉부 HRCT상 폐포단백증의 흔적을 찾을 수 없을 만큼 호전되었다. 치료 없이 자연 호전되는 이유는 아직 알려진 바는 없으나 자가면역항체의 혈중 농도가 질환의 활동성과 관련이 있음이 보고된 점으로 미루어 일생 중 다시 악화 될 가능성도 상존한다고 생각되며 이 후 혈청 GM-CSF에 대한 자가면역항체의 추적관찰이 필요하리라 사료된다.

### Acknowledgements

The authors thank to LG Lifesciences, Ltd. for recombinant human GM-CSF donation.

### 참 고 문 헌

1. Golde DW, Territo M, Finley TN, Cline MJ. Defective lung macrophages in pulmonary alveolar proteinosis. *Ann Intern Med* 1976;85:304-9.
2. Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, Metcalf D, Hodgson G, Gall JA, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:5592-6.
3. Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, Thomassen MJ, Stoller JK. Exogenous granulocyte-macrophage colony stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1143-8.
4. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:524-31.
5. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, Thomassen MJ, Mezziane M, Czich C, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2006;130:227-37.
6. Robb L, Drinkwater CC, Metcalf D, Li R, Kontgen F, Nicola NA. Hematopoietic and lung abnormalities in mice with a null mutation of the common beta subunit of the receptors for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukins 3 and 5. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:9565-9.
7. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003;349:2527-39.
8. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, Uchida, Kanegasaki S, Yamada Y, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1999;190:875-80.
9. Bonfield TL, Raychaudhuri B, Malur A, Abraham S, Trapnell BC, Kavuru MS, et al. PU.1 regulation of human alveolar macrophage differentiation requires granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;285:L1132-6.
10. Shibata Y, Berclaz PY, Chroneos ZC, Yoshida M, Whitsett JA, Trapnell BC. GM-CSF regulates alveolar macrophage differentiation and innate immunity in the lung through PU.1. *Immunity* 2001;15:557-67.
11. Kim G, Lee SJ, Lee HP, Yoo CG, Han SK, Shim YS, et al. The clinical characteristics of pulmonary alveolar proteinosis: experience at Seoul National University Hospital, and review of the literature. *J Korean Med Sci* 1999;14:159-64.
12. Nam SB, Park KY, Lee HJ, Jung JW, Choi YH, Kim HS, et al. A case of pulmonary alveolar proteinosis with spontaneous resolution. *Tuberc Respir Dis* 2007;63:294-8.