

스테로이드와 Cyclosporine으로 치료한 폐쇄성세기관지염기질화폐렴 2예

경희대학교 의과대학 내과학교실

이종후, 박명재, 김이형, 박병조, 오원택, 이명렬, 유지홍, 강홍모

Two Cases of Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia treated with Steroid and Cyclosporine therapy

Jong Hoo Lee, M.D., Myung Jae Park, M.D., Yi Hyung Kim, M.D., Byung Jo Park, M.D., Won Taek Oh, M.D., Myung Yeol Lee, M.D., Hong Mo Kang, M.D., Jee Hong Yoo, M.D.

Departments of Internal Medicine, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

A rapid response to corticosteroid treatment and a generally favourable outcome are characteristic features of BOOP (Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia). However, with increasing experience of the clinical spectrum of this disease, it is now recognized that some patients are refractory to steroid, which is associated with a poor prognosis. Here, two cases of BOOP initially treated with prednisone and antibiotics without effects, but subsequently responded to secondary cyclosporine treatment, are reported. (*Tuberc Respir Dis* 2005; 59: 315-320)

Key words : Cyclosporine, BOOP (Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia)

서 론

폐쇄성세기관지염기질화폐렴 (Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia, 이하 BOOP)은 폐포강 및 소기도에 섬유아세포의 증식에 의한 육아조직성 충전물과 폐포주위로 만성 염증성 변화를 동반하는 반상의 비엽성 폐포성 침윤을 특징으로 하는 질환이다. 이 질환은 70%정도에서 특별한 원인없이 발병하며 나머지는 약물, 감염, 교원성 질환등에 의해서 이차적으로 발생한다¹. 임상적으로 아급성으로 발현하는 호흡곤란, 기침, 미열등의 증상과 함께 일반적으로 항생제에 잘 반응하지 않는 비특이적 폐렴으로 폐조직 검사를 통해 진단되는 경우가 많고, 스테로이드 치료와 함께 빠른 임상 호전을 보이며 비교적 좋은 예후를 갖는다². 그러나 점차 임상 증례가 늘어남에 따라 외국에서는 스테로이드에 반응을 보이지 않으면서 빠르게 진행하고 예후가 좋지 않은 BOOP도 보고되고 있다³. 저자들은 조직학적으로 진단한 BOOP에

서 초기에 steroid로 치료하였지만 반응을 보이지 않아 이후 cyclosporine을 추가하여 치료한 2 예를 보고한다.

증 례 1

환 자 : 이 O 회, 여자, 55세

주 소 : 발열 및 호흡곤란

기왕력, 사회력 및 가족력 : 특이 사항 없음

병 력 : 2주전부터 발열, 호흡곤란 및 안면홍조 주소로 개인의원 방문후 촬영한 단순 흉부 X-선 촬영에서 흉수 의심하에 큰 병원 권유받고 본원 외래 경유 입원.

진찰, 신체검사 : 혈압은 100/80 mmHg, 맥박은 88회/분, 호흡수는 22회/분, 체온은 37.8도로 미열을 보였다. 청진 소견은 좌측 폐하부가 감소되고 흡입시 수포음이 양측 폐하부에서 들렸다.

검사실 소견 : 내원시 말초혈액검사에서 백혈구 4,900/mm³ (중성구 80.3%), 혈색소 11.9 g/dl, 혈소판 137,000/mm³, 대기 호흡 중 동맥혈 검사에서 pH 7.428, PaCO₂ 37.9 mmHg, PaO₂ 83.1 mmHg, HCO₃ 24.5 mmHg, 산소포화도 97.3% 이었다. 생화학 검사에서 단백질 5.7 g/dL, 알부민 2.7 g/dL로 감소된 것 이외에 특이 사항 없었고, CRP는 2.4 mg/dL로 약간 증가되어 있었다. 항핵항체는 핵소체 양상 (Nucleolar

Address for correspondence : Myung Jae Park, M.D.
Department of internal medicine, Kyung Hee University Hospital, 1 Hoigi-dong, Dongdaemoon-gu, Seoul, 130-702, Korea
Phone : 02-958-8200 Fax : 02-958-8151
E-mail : pulmohard@gmail.com
Received : Jun. 28. 2005
Accepted : Aug. 17. 2005

pattern)이었고, p-ANCA (perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody)는 +2 이었다. 이외 항Sm항체, 항RNP항체, 항Ro/SS-A항체등은 모두 음성이었다. 방사선 소견 : 흉부 방사선 검사에서 양측 말초 부위에 폐침윤소견을 보였지만(Figure 1A), 와위상에서는 흉수는 보이지 않았다. 흉부 전산화 단층 촬영에서는 양측 폐하엽의 늑막하와 기관지혈관 속을 따라 분포하는 기강경화 (airspace consolidation) 소견이 관찰되었다(Figure 2A).

치료 및 임상경과 : 내원 당시 소견으로 미만성 간질성 폐질환의 일종으로 의심하였으나 지역성 획득 폐렴을 배제할 수 없어 Ceftriaxone 2.0 g + Azithromycin 500 mg 으로 치료를 시작하였다. 또한 확진을 위해 입원 6일째 비디오 흉강경을 이용해 폐생검을 시행하였다. 조직 소견에서 폐포내 육아조직이 증식하여 폐포강을 폐쇄하고 있었으며, 폐포벽과 간질에 염증세포의 침윤과 섬유화를 보여 폐쇄성기관지염 기질화폐렴으로 진단하였다(Figure 3A). 입원 11일

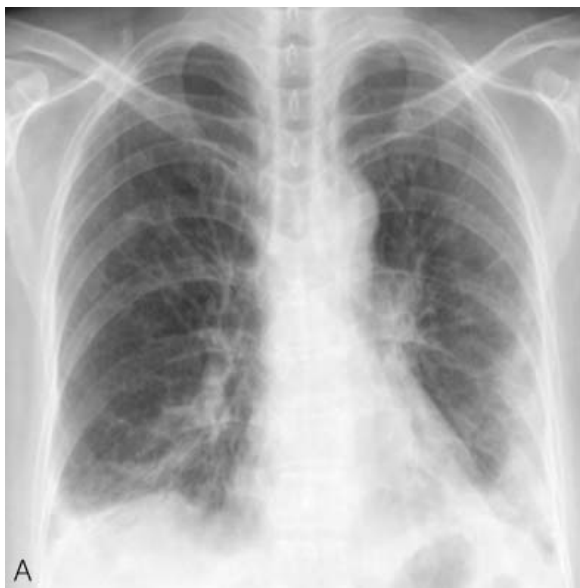


Figure 1. Initial Chest PA shows patchy consolidation on left lower and peripheral portion (A), multiple patchy and nodular air space consolidations are visible on both lungs (B).

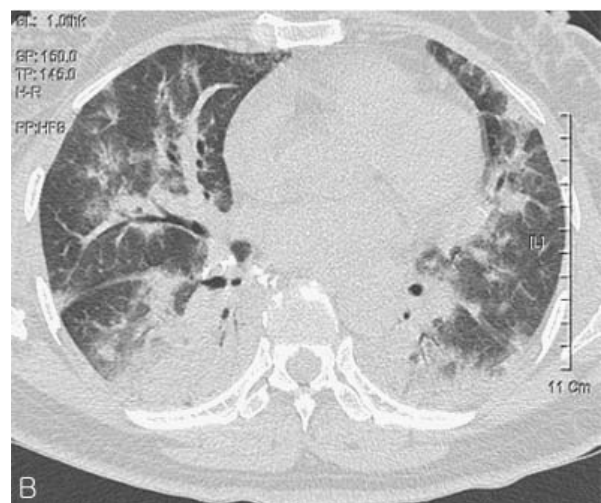


Figure 2. Chest computed tomography shows patchy airspace consolidation with airbronchogram in subpleural portion of both lungs. Airspace consolidation is predominant in lower lung zones (A),(B).

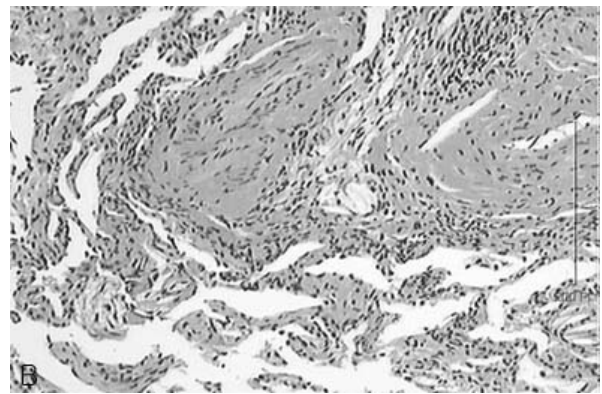
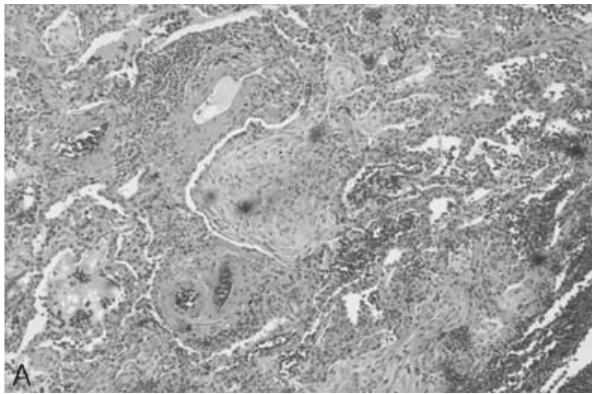


Figure 3. Pathologic findings shows Excessive proliferation of granulation tissue within the small airways and alveolar ducts as well as chronic inflammation in surrounding alveoli (A),(B).

폐에 조직 진단으로 BOOP가 확인된 후 Prednisolone 50 mg (1 mg/kg/day)를 경구 투여하였고 항생제 투여는 중단하였다. 그러나 증세호전을 보이지 않고 스테로이드 치료 5일째에 오히려 호흡곤란이 심해지고 벤츄리 마스크 FiO₂ 0.5에서 PaO₂ 66.7 mmHg를 보여 흉부 전산화 단층 촬영을 다시 시행하였다. 이때 폐하부의 말초부위에 기강경화 소견이 더 진행되고, 공기 기관지조영상이 관찰되는 등 처음 시행한 HRCT에 비해 악화된 소견을 보였고, 폐색전증과 같은 다른 소견은 없었다. 스테로이드 치료 14일째에 cyclosporine 200 mg (4mg/kg/day)의 투여를 시작하고 Prednisolone은 60 mg으로 증량하였다. cyclosporine 치료 일주일 후 호흡곤란의 증세는 크게 향상되었으며, 흉부 방사선 사진에서도 말초부위의 폐침윤 소견도

향상된 소견을 보였다. 환자는 cyclosporine 치료 14일째에 퇴원하였고, 퇴원 한달후 촬영한 흉부 방사선 단층 촬영에서도 말초부위의 폐포 음영은 크게 향상되었으며(Figure 4), 퇴원 5개월 뒤 검사한 폐기능검사에서 FVC 2.03 L (정상 예측치의 66%), FEV₁ 1.73 L(정상 예측치의 75%), FEV₁/FVC 85%로 제한성 환기장애를 보였고, 폐포 확산능은 61%로 감소되어 있었다. 현재 cyclosporine과 Prednisolone 용량 감량후 현재 외래 추적 관찰중이다.

증 례 2

환 자 : 여자, 53세

주 소 : 기침 및 발열

기왕력 : 3년전부터 본태성 고혈압 진단 받고 경구약 복용중

사회력 및 가족력 : 특이 사항 없음

병 력 : 3주전부터 기침 및 발열 주소로 개인의원 방문후 폐렴진단 받고 입원하여 치료중 기침 증세 심해져 본원 외래 통해 입원.

진찰, 신체검사 : 혈압은 130/90 mmHg, 맥박은 82회/분, 호흡수는 22회/분, 체온은 36.5였다. 청진 소견에서 양측 폐하부에서 흡입시 수포음이 들렸다.

검사실 소견 : 내원시 말초혈액검사에서 백혈구 118,800/mm³ (중성구 73.9%), 혈색소 14.0 g/dl, 혈소판 352,000/mm³, 동맥혈 검사에서 pH 7.428, PaCO₂ 41.2 mmHg, PaO₂ 72.9 mmHg, HCO₃ 26.6 mmHg,

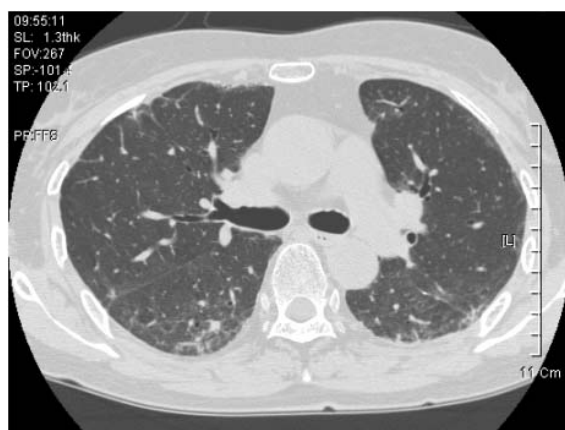


Figure 4. Chest CT shows improved airspace consolidation in supralateral regions of both lungs after cyclosporine treatment.



Figure 5. Chest PA shows more resolution of air space consolidations on both lungs as compared with previous film.

산소포화도 95.8% 이었다. 생화학 검사에서 특이 사항 없었고, CRP는 1.7 mg/dL로 약간 증가되어 있었다. 폐기능검사에서 FVC 1.36 L (정상 예측치의 42%), FEV₁ 1.26 L (정상 예측치의 52%), FEV₁/FVC 93%로 제한성 환기장애를 보였다.

방사선 소견 : 흉부 방사선 검사에서 양측에 반점형의 기강경화와 함께 폐결절이 관찰되었다(Figure 1B.). 흉부 전산화 단층 촬영에서 양측 늑막하와 기관지혈관 속을 따라 기강경화가 보이고 특히 폐하엽에서 두드러졌다(Figure 2B).

치료 및 임상경과 : HRCT소견에서 간질성 폐질환 의심되어 입원 이틀째에 굴곡성 기관지내시경을 시행하였으며, 기관내 이상 소견은 보이지 않았고 우하엽 후기저 분지에서 폐생검을 시행하였다. 조직검사에서 증례 1에서와 같은 조직 소견을 보여 BOOP를 진단하고(Figure 3B), Prednisolone을 하루 60 mg 경구 투여하였다. 그러나 스테로이드 치료에도 불구하고 기침등의 임상적 호전없고 흉부 방사선 사진에서도 큰 변화없어 스테로이드 치료 4주후부터 일일 cyclosporine 75 mg을 추가 투여하였다. Cyclosporine 치료 일주일째부터 증세 호전을 보였으며, 치료 2주일째에 퇴원하였다. 퇴원 한달 뒤 촬영한 흉부 방사선 사진에서 양측의 다발성 기강경화 소견은 향상되었

다(Figure 5). Prednisolone과 cyclosporine의 용량을 감량하면서 외래 추적 관찰중이다.

고 찰

폐포성세기관지염기질화폐렴은 비교적 흔한 질환으로 병리적으로 호흡세기관지 폐포관 및 폐포 내 섬유화 조직이 분포하고 폐간질에는 경미한 가변성의 폐섬유화와 만성 염증성 세포의 침윤을 특징으로 한다¹.

BOOP 치료의 일차적 선택 약제는 부신피질호르몬제인데 Prednisolone을체중 1kg당 1 mg을 1-3개월 투여후 3개월간 40 mg/day, 이후 10-20 mg/day 를 투여해 총 12개월에 걸쳐 서서히 감량하면서 투여할 것을 추천하고 있다⁴⁵. BOOP가 소개된 초기에는 스테로이드 사용시 80%이상에서 빠른 임상적 호전을 보인다고 보고되었다²³.

1년 이하의 치료를 받은 환자 중 1/3에서 재발할 수 있는데⁶, Lazor 등은 스테로이드 치료가 지연된 경우, 용량이 부족한 경우에 재발율이 증가하고, 재발시에도 예후에는 큰 영향이 없다고 보고한바 있다⁷.

그러나 임상증례가 증가함에 따라 스테로이드에 반응을 보이지 않고 높은 사망률을 갖는 BOOP도 보고되어지고 있다. Cohen 등이 스테로이드에 반응을 보이지 않는 10예를 보고하였으며, 이들중 7명은 사망하였고 부검을 시행한 6명에서는 소엽간 중격 비후 (Intralobular septal thickening)과 섬유화 및 벌집 양 소견 (honeycombing appearance)이 관찰되었다³.

국내에서 아직 스테로이드에 반응을 보이지 않는 BOOP에 대한 보고는 아직 없다. 1999년 장 등이 특발성 BOOP 24예를 문헌 고찰을 통해 임상적 특성을 보고한 논문에서는 24예 중 20예에서 부신피질호르몬 치료로 호전되었고, 나머지 4예는 특별한 치료없이 자연 회복되었다⁸.

이와 같이 BOOP는 치료없이도 자연 회복되는 경우도 많은데 그 이유는 폐포강내 섬유점액양 (fibrinous) 병변의 세포자멸사 (apoptosis) 능력이 다른 예후가 좋지 않은 특발성 폐 섬유화증에서보다 높기 때문으로 생각되어진다⁹.

스테로이드에 반응을 하지 않는 BOOP에 대해 cyclophosphamide와 cyclosporine으로 치료한 예가 있다^{10,11}. Purcell 등은 고용량의 스테로이드 치료에도 불구하고 호흡부진으로 진행되는 49세 남자환자를 스테로이드 투여 3주째 cyclophosphamide 하루 150 mg 투여하여 7일째 증상이 호전되고, 6주째에 흉부 방사선 사진 및 검사 소견에서 뚜렷한 호전을 보인 증례를 보고한바 있다¹⁰.

Cyclosporine으로 치료한 경우는 보다 많은 보고가 있는데, 특히 Kobayashi 등은 소아 다발성 근염을 가진 5명의 간질성 폐질환 환자에서 스테로이드에 반응을 보이지 않은 경우 cyclosporine으로 치료하였다. Cyclosporine의 용량은 하루 3-5 mg/kg를 투여하였으며, 한 명을 제외한 4명의 환자에서 반응을 보였다. 5명의 간질성 폐렴 환자 중에서 2명은 BOOP 환자였으며, 2명은 모두 좋은 반응을 보였다¹¹.

Cyclosporine은 BOOP 외에 스테로이드에 반응하지 않는 다른 간질성 폐렴에서 성공적 치료 효과를 보인 보고가 있는데, Inase 등은 특발성 폐 섬유화증 환자 13명에 대한 후향적 연구에서 cyclosporine을 추가하여 질환의 재악화를 막고 생존율이 향상되었음을 보고하였다¹². 국내에서는 안 등이 비특이성 간질성 폐렴을 cyclosporine 치료로 호전된 예를 보고한 바 있다¹³.

또한 이번 보고에서처럼 스테로이드로 치료하고 있음에도 불구하고 스테로이드에 반응을 보이지 않는 전격성 BOOP에 대해 Cyclosporine과 스테로이드를 같이 투여하여 임상적 호전을 보인 경우도 있었다¹⁴.

한편 Cyclosporine은 *Tolypocladium inflatum*이란 진균에 의해 만들어졌으며, 골수 독성이 없으면서 배양된 림프구에 대한 선택적인 억제를 보여준다. Cyclosporine이 간질성 폐렴에서 효과를 보이는 이유로 Helper T 세포의 lymphokine(interleukin-2) 생산에 대해 간접적 억제작용을 일으켜 항염증 효과를 일으키는 결과로 보고되고 있다. 또 폐포 대식세포에서는 cytokine 생산 및 분비작용을 저해하여 폐포염 발생을 억제하는 것으로 생각된다¹⁵.

본 두 증례에서는 각각 비디오 흉강경과 기관지경으로 폐생검을 통해 조직학적으로 BOOP로 진단된

경우로 기존에 추천된 용량으로 스테로이드 치료를 하였음에도 불구하고 임상적, 방사선학적 호전을 보이지 않고 오히려 악화되는 소견보여 이차적으로 cyclosporine을 투여한 후 호전된 소견을 관찰할 수 있었다. BOOP를 진단한 후 초기에 첫번째 증례에서는 스테로이드를 18일간, 두번째 증례에서는 28일간 스테로이드를 투여했음에도 불구하고 오히려 증상의 악화가 있었던 반면, 모두 cyclosporine을 투여한 후 7일 이내에 증상의 호전을 보였기 때문에 cyclosporine과 prednisolone을 같이 투여하였더라도 두 약제가 상승적인 억제작용을 가져왔을 가능성도 있으나, 주된 치료 효과는 cyclosporine에 의해 나타난것으로 임상적으로 판단된다.

BOOP는 개념의 도입후 점차 그 진단율이 증가되고 있으며, 스테로이드에 반응하지 않은 경우 cyclosporine을 고려할 수 있고 보다 많은 수의 증례 연구를 통해 스테로이드에 반응하지 않는 BOOP에 대해 cyclosporine의 효과를 보고하는 바이다.

요 약

폐쇄성세기관지염기질화폐렴은 스테로이드에 반응을 매우 잘하는 질환으로 알려져 있지만, 본 두 증례에서는 충분한 용량의 스테로이드에 반응을 보이지 않고 이차적 약제인 cyclosporine에 의해 임상적, 방사선학적 호전을 보여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Arch Intern Med 2001;161:158-64.
2. Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonitis: bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clin Chest Med 1993;14:677-92.
3. Cohen AJ, King TE Jr, Downey GP. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1670-5.
4. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: definition and clinical feature. Chest 1992;102(Suppl):2S-6S.
5. Epler GR, Colby TV, McCloud TC, Carrington CB,

- Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Eng J Med* 1985;312:152-8.
6. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med* 2001;161:158-64.
7. Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, Leclerc P, Court-Fortune I, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia: characteristics of relapses in a series of 48 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 571-7.
8. Chang JH, Park SY. Twenty four cases of idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, reported in Korea and a review of literatures. *Tuberc Respir Dis* 1999;46:709-17.
9. Lappi-Blanco E, Soini Y, Paakko P. Apoptotic activity is increased in the newly formed fibromyxoid connective tissue in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Lung* 1999;177:367-76.
10. Purcell IF, Bourke SJ, Marshall SM. Cyclophosphamide in severe steroid-resistant bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Respir Med* 1997;91:175-7.
11. Kobayashi I, Yamada M, Takahashi Y, Kawamura N, Okano M, Sakiyama Y, et al. Interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis: clinical features and efficacy of cyclosporin A. *Rheumatology* 2003; 42:371-4.
12. Inase N, Sawada M, Ohtani Y, Miyake S, Isogai S, Sakashita H, et al. Cyclosporin A followed by the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with corticosteroid. *Intern Med* 2003;42: 565-70.
13. Ahn SM, Jo SK, Lim SK, Song YJ, Choi JH, Sheen SS, et al. A case of nonspecific interstitial pneumonitis improved after cyclosporine therapy. *Tuberc Respir Dis* 2003;63:1-5.
14. Koinuma D, Miki M, Ebina M, Tahara M, Hagiwara K, Kondo T, et al. Successful treatment of a case with rapidly progressive Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) using cyclosporin A and corticosteroid. *Intern Med* 2002;41:26-9.
15. Losa Garcia JE, Mateos Rodriguez F, Jimenez Lopez A, Garcia Salgado MJ, Martin de Cabo MR, Perez Losada J, et al. Effect of cyclosporin A on inflammatory cytokine production by human alveolar macrophages. *Respir Med* 1998;92:722-8.