

# 미만성 거대 B형 세포 림프종 환자에서 CHOP 항암 치료와 Filgrastim 투여 후 발생한 폐쇄세기관지기질화폐렴 1례

<sup>1</sup>연세대학교 의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>병리학교실, <sup>3</sup>폐질환연구소, <sup>4</sup>BK21 의과학 사업단, <sup>5</sup>암전이 연구센터  
정우영<sup>1</sup>, 변민광<sup>1</sup>, 이진형<sup>1</sup>, 한창훈<sup>1</sup>, 강신명<sup>1</sup>, 김진석<sup>1</sup>, 조상호<sup>2</sup>, 김영삼<sup>1,3</sup>, 김세규<sup>1,3,4,5</sup>, 장 준<sup>1,3</sup>, 김성규<sup>1,3</sup>, 박무석<sup>1</sup>

## A Case of Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia Following CHOP Chemotherapy and Filgrastim Use in a Patient with Diffuse Large B-cell Lymphoma

Wou Young Chung, M.D.<sup>1</sup>, Min Kwang Byun, M.D.<sup>1</sup>, Jin Hyoung Lee, M.D.<sup>1</sup>, Chang Hoon Hahn, M.D.<sup>1</sup>,  
Shin Myung Kang, M.D.<sup>1</sup>, Jin Seok Kim, M.D.<sup>1</sup>, San Ho Cho, M.D.<sup>2</sup>, Young Sam Kim, M.D.<sup>1,3</sup>,  
Se Kyu Kim, M.D.<sup>1,3,4,5</sup>, Joon Chang, M.D.<sup>1,3</sup>, Sung Kyu Kim, M.D.<sup>1,3</sup>, Moo Suk Park, M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Pathology, <sup>3</sup>The Institute of Chest Diseases, <sup>4</sup>Brain Korea 21 Project for Medical Sciences, and <sup>5</sup>Cancer Metastasis Research Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) is often diagnosed in patients with pneumonia who respond poorly to antibiotics. BOOP is often idiopathic, and the etiology of the remaining cases has been attributed to a wide range of agents or medical conditions.

When a patient develops the clinical symptoms characteristic of BOOP, the medical team must endeavor to determine the etiology of this disease because it can be treated with glucocorticoid and avoidance of the causative agent. In particular, if BOOP is diagnosed during or after chemotherapy for a malignancy, the possible culprit agent can be the anti cancer drugs but other drugs used for supportive care must be also be considered.

We report a case of BOOP that arose after CHOP chemotherapy and a filgrastim injection in a patient with a diffuse large B-cell lymphoma. (*Tuberc Respir Dis* 2005; 59: 561-565)

**Key words** : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, Diffuse large B-cell lymphoma, CHOP, Filgrastim

### 서 론

최근 약제에 의한 폐독성으로 인한 급성 및 만성 폐질환의 진단이 점점 늘어 나는 추세이다. 수 많은 약제들이 폐손상의 가능성을 갖고 있다. 이러한 약제들의 임상적, 방사선학적 소견들은 이들의 조직 병리학적 특성을 반영하며 미만성폐손상(diffuse alveolar damage), 비특이성간질성폐렴(non-specific interstitial pneumonia), 폐쇄세기관지기질화폐렴(Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia), 호산구성폐렴, 폐출혈, 폐부종, 정맥폐쇄병(veno-occlusive disease) 등이 이

범주에 속한다. 이 중 미만성폐손상, 비특이성간질성 폐렴이 가장 흔히 관찰되는 병리 소견이며 BOOP은 bleomycin과 cyclophosphamide, methotrexate에 의해 종종 발생되며 특발성으로 나타나는 아형과 동일한 조직 병리학적 특성을 보인다<sup>1</sup>.

본 저자들은 미만성 거대 B형 세포 림프종 환자에서 CHOP 항암 치료와 filgrastim 투여 후 발생한 BOOP 1례를 경험 하였기에 보고한다.

### 증 례

환 자 : 김 O 진, 남자 78세

주 소 : 발열, 호흡 곤란

현병력 : 78세 된 남자가 3주전부터 서서히 심해진 호흡곤란과 발열을 주소로 입원하였다. 환자는 내원 4개월 전 좌측 허벅지에 2 X 3 cm 크기의 종괴가 촉지되어 정형외과에서 종괴 적출술 시행 받았으며 병리 검사상 미만성 거대 B형 세포 림프종으로 진단 되

Address for correspondence : **Moo Suk Park, M.D.**  
Department of Internal Medicine, Yonsei University  
College of Medicine, Severance Hospital, CPO box 8044,  
Seoul, Korea.  
Phone : 02-2228-1974 Fax : 02-393-6884  
E-mail : ms70l@yumc.yonsei.ac.kr  
Received : Oct. 12. 2005  
Accepted : Oct. 28. 2005

어(Ann Arbor 병기 I기) 3차례 cyclophosphamide, doxorubicin HCL, vincristine 및 prednisolone 을 포함한 CHOP 항암요법을 세 차례 받았다. 항암 치료는 3주 간격으로 진행 되었으며 치료 첫날 cyclophosphamide 1260 mg (체표 면적 당 750 mg), doxorubicin 84 mg (체표 면적 당 50 mg), vincristine 2mg을 정맥 투여 받고, 프레드니솔론 100 mg 씩 5일간 유지하였으며 마지막 항암 요법은 내원 한달 전, 증상 시작 1주 전에 완료되었다. 각각 항암 치료시 마다 발생한 혈구 감소증으로 인해 GM-CSF인 filgrastim 을 300 µg 씩 매 치료 시 마다 6일에서 9일까지 투여 받았다. 마지막 항암 치료 직후 시행한 흉부 엑스선은 정상 소견이었다.

**과거력 및 가족력 :** 15년 전 고혈압 진단 받은 것 이외에는 특이 소견 없음.

**투약력 :** 고혈압을 진단 받은 후부터 amlodipine besylate 5 mg씩 매일 복용하였으며, 그 외 한약 등의 투약력은 없었다.

**진찰, 신체 검사 소견 :** 내원시 활력징후는 혈압 130/90 mmHg, 맥박 95회/분, 호흡수 20회/분, 체온 38.1 °C 이었다. 의식은 명료하였고, 두경부 및 액와 림프절은

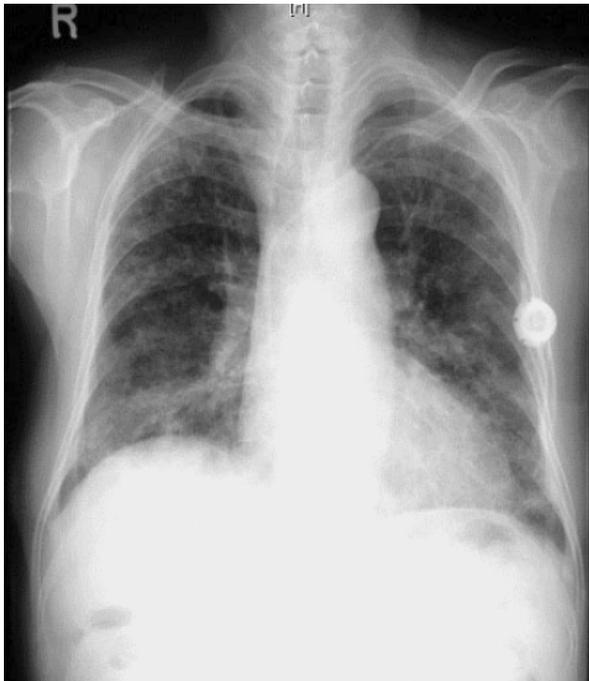


Figure 1. Chest PA showed diffuse and patchy ground glass opacities on both lungs.

촉지되지 않았다. 청진 소견상 호흡음이 양측 하 폐야에서 감소되어 있었고, 염발음이 청진되었다. 복부 촉진상 특이 소견 없었고 사지에 함요 부종은 관찰되지 않았다.

**검사실 소견 :** 말초혈액 검사상 백혈구 19,860/mm<sup>3</sup>(다형핵 백혈구 86%, 림프구 8%, 중성구 1.3%), 혈색소 10.8 g/dL, 혈구용적 37.8%, 혈소판 363,000/mm<sup>3</sup> 이었다. 요검사상 특이소견 없었으며 혈청생화학 검사상 총단백 6.0 g/dL, 알부민 3.1 g/dL, 총빌리루빈 0.6 mg/dL, AST 47 IU/L, ALT 77 IU/L, BUN 24.8 mg/dL, Cr 1.5 mg/dL 이었다. 동맥혈 가스 검사상 pH 7.55, 이산화탄소분압 22.6 mmHg, 산소분압 45.0 mmHg, HCO<sub>3</sub> 농도 20.2 mmol/L, 산소포화도는 86.1%이었다. 비강으로 산소 투여(6L/min) 시작 40분 후 재 시행한 동맥혈 가스 검사는 pH는 7.56, 이산화탄소분압 26.6 mmHg, 산소분압 60.9 mmHg, HCO<sub>3</sub> 농도 20.2 mmol/L, 산소 포화도는 94.5%이었다. 이후 병실에서 비강으로 산소 2-4L/min 으로 유지하며 산소 포화도 93-96% 유지하였다.

**방사선 소견 :** 흉부 단순 촬영상 양측 폐야에 미만성 간유리 혼탁화 소견이 관찰 되었으며(Fig. 1), 흉부 전산화단층 촬영상 새롭게 발생된 전 폐야의 중심성 간유리 혼탁화 소견을 보였다(Fig 2).

**병리 조직학적 소견 :** 경기관지폐생검 소견상 2형 폐세포의 과증식과 종말 세기관지 및 폐포가 성긴 섬유조직과 결체조직에 의해 폐쇄된 소견이 관찰되었다(Fig. 3A & 3B).



Figure 2. HRCT scan taken before transbronchial lung biopsy, showed diffuse and patchy interstitial pneumonia in both lungs with some fibrotic processes.

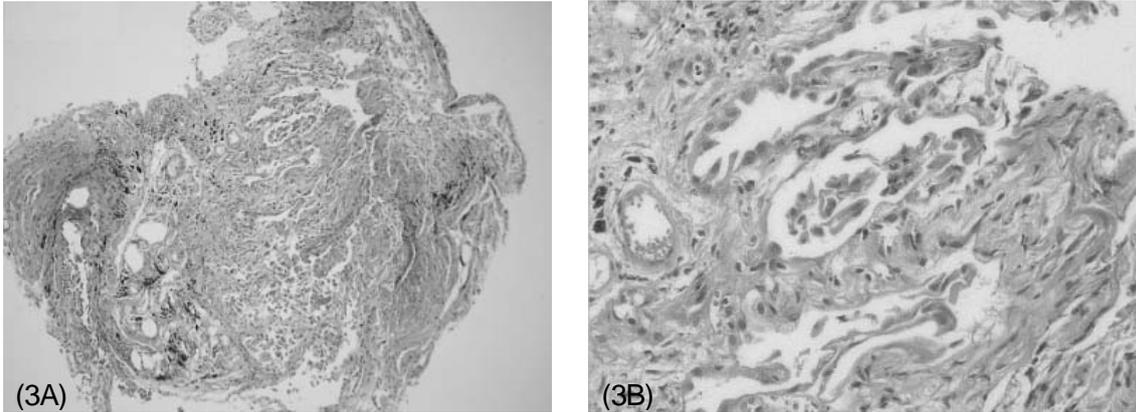


Figure 3. **3A** (H & E, X 100) & **3B** (H & E, X 400). Microscopic examination showed bizarre type II pneumocyte hyperplasia and focal septal young fibrosis in terminal bronchioles and alveolar ducts.



Figure 4. Chest PA taken after steroid treatment, showed improvement of bilateral infiltrates

치료 및 경과 : 내원시 발열과 오한, 흉부 엑스선 소견 및 염증을 시사하는 검사실 소견상 폐렴 진단 하에 항생제 치료를 시작 하였다. 초기 항생제는 최근에 병원 입원력이 있는 면역력 저하 환자로서 cefepime, ciprofloxacin 및 aminoglycoside를 투여 하였으나 흉부 엑스선의 악화 소견으로 인해 1주일 후 비정형 균주에 대한 항균 범위를 강화하기 위해 항생제를 tazobactam 및 moxifloxacin으로 교체하였다. 그러나 항생제 교체 후에도 지속되는 발열과 흉부 엑스선 소

견의 악화 및 반복된 세균배양과 혈청 바이러스 검사에서 원인 미생물이 관찰 되지 않았다. 이후 시행한 cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes-simplex virus 및 varicella-zoster virus 에 대한 IgM 항체가 모두 음성 이었으며 자가 면역 표식인자 음성이었다. 경과 관찰 중 흉부 엑스선상 호진이 없어 경기관지폐생검을 시행하였다. 병리 조직학적 소견상 BOOP을 시사하는 소견이 관찰 되었고, 임상적으로 합당하여 경구 프레드니솔론 60 mg (kg/1 mg)을 매일 투여 하였으며 이후 증상의 완화와 흉부 방사선의 호진 소견을 보여(Fig. 4) 퇴원하여 외래에서 추적관찰 중이다.

### 고 찰

BOOP은 세기관지와 폐포를 침범하는 조직의 섬유화와 연관된 임상 및 병리학적 증후군으로 설명한다. 50% 가량이 특발성으로 나타나고 나머지는 방사선 조사, 감염, 약제, 결체조직 질환이나 면역억제 상태와 연관이 있다<sup>2</sup>. BOOP의 진단은 적절한 항생제 치료에 반응하지 않는 환자에서 흉부 엑스선 상 미만성 간유리 혼탁화 및 흉막하 국소성 반점형 경화를 보일 때 의심 할 수 있다. 그러나 이러한 방사선학적 특성은 BOOP에만 국한되어 있는 것이 아닌 비특이적인 소견으로 임상 증상과 방사선학적 소견에 조직 병리학적 진단이 뒷받침되어야 가능하다.

항암 치료를 받고 있는 악성 종양 환자에서 BOOP 을 의심하게 하는 임상적 방사선학적 특징이 관찰 될 때 많은 경우 감염에 의한 폐렴이나 종양의 폐로의 전이를 먼저 의심하게 되어 이에 대한 치료에 의해 BOOP에 대한 치료가 늦어지게 되는 예가 흔히 발생 하게 된다.

본 증례에 있어 환자는 항암 화학 요법과 보존적 치료인 filgrastim에 의한 BOOP이 의심 되는 상태이다. 항고혈압 제제로 복용 중이던 amlodipine을 제외 하면 다른 투약력이 없으며 방사선 조사나 직업력에 서도 의심 할 만한 원인이 없고, 2차 항암 요법 전에 시행하였던 흉부 엑스선이 정상이었던 점, 증상이 3 차 항암 치료 후 1주일에서 10일 사이에 시작한 점이 이를 의심케 한다. 문헌 조사에 의하면 filgrastim<sup>2, 3</sup>에 의한 경우는 2례를 찾을 수 있었고, doxorubicin에 의한 예가 한 차례 보고 되었으며<sup>4</sup>, cyclophosphamide<sup>1,5,6</sup>에 의한 경우는 수 차례에 걸쳐 보고 된 바 있고. 그 외 환자에서 사용 되지 않았지만 흔히 CHOP 요법과 병행되는 항 CD20 항체인 rituximab<sup>7,8,9</sup>은 폐 섬유화 및 간질성 폐렴의 원인으로 보고된 바 있다. 본 환자에서 매 항암 치료시 마다 사용되었던 과립 구집락자극인자<sup>10</sup>의 경우는 급성호흡곤란 증후군과도 연관된 것으로 알려져 있다.

본 증례의 경우 대상 환자의 항암 요법에 doxorubicin과 더불어 특히 약제에 의한 BOOP의 흔한 원인들 중 하나로 알려져 있는 cyclophosphamide가 포함되어 있으므로 이들에 의한 것으로 판단 할 수 있 겠으나 filgrastim에 의한 병변 악화의 촉진도 의심 할 수 있다.

BOOP의 치료는 프레드니솔론을 매일 1 mg/kg씩 사용하여 모두 1년에 걸쳐 서서히 감량해 나가는 것이다. Epler<sup>11</sup> 등에 의하면 특발성 BOOP으로 진단된 환자의 약 80%가 그 작용 기전은 알려져 있지 않으나 부신피질호르몬제로 완치되었다고 보고하였다. 그 외에 erythromycin, triamcinolone, cyclophosphamide 와 cyclosporine이 치료에 성공적으로 사용 된 예도 보고 되고 있다<sup>11</sup>. 그리고 혈액종양 환자에서 BOOP 이 발생한 경우에 고형 종양보다 그 증상이 심할 수 있으며 치료에 반응도 좋지 않은 것으로 알려져 있다.

그러나, 본 증례에서는 프레드니솔론 치료에 반응이 좋았으며, 지속적인 추적관찰이 필요하다.

본 증례는 미만성 거대 B형 세포 림프종 환자에서 세 차례 항암 약물 치료 및 filgrastim 투여 후 발생한 BOOP에 대한 증례로 혈액 종양 환자에서 새롭게 폐 침윤이 관찰 될 때는 항생제 반응이 없는 경우 조직 검사를 통한 병리학적 진단이 필요하며, 항암 약 제 뿐만이 아니라 filgrastim 또한 그 원인으로 생각해 볼 필요가 있음을 문헌 고찰과 함께 보고하는 바 이다.

### 참 고 문 헌

- Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000;20:1245-59.
- Macartney C, Burke E, Elborn S, Magee N, Noone P, Gleadhill I, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with non-Hodgkin's lymphoma following R-CHOP and pegylated filgrastim. *Leuk Lymphoma* 2005;46:1523-6.
- Law L, Tuscano J, Wun T, Ahlberg K, Richman C. Filgrastim treatment of acute myelogenous leukemia (M7) relapse after allogeneic peripheral stem cell transplantation resulting in both graft-versus-leukemia effect with cytogenetic remission and chronic graft-versus-host disease manifesting as polyserositis and subsequent bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Int J Hematol* 2002;76:360-4.
- Ogata K, Koga T, Yagawa K. Interferon-related bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1994; 106:612-3.
- Cazzato S, Zompatori M, Baruzzi G, Schiattone ML, Burzi M, Rossi A, et al. Bronchiolitis obliterans-or-ganizing pneumonia: an Italian experience. *Respir Med* 2000;94:702-8.
- Pommepuy I, Farny M, Billey T, Olivier P, Lassoued S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;65:65-7.
- Leon RJ, Gonsalvo A, Salas R, Hidalgo NC. Rituximab-induced acute pulmonary fibrosis. *Mayo Clin Proc* 2004;79:949-53.
- Swords R, Power D, Fay M, O'Donnell R, Murphy PT. Interstitial pneumonitis following rituximab therapy for immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hema-*

- tol 2004;77:103-4.
9. Burton C, Kaczmarek R, Jan-Mohamed R. Interstitial pneumonitis related to rituximab therapy. *N Engl J Med* 2003;348:2690-1.
  10. Takahashi Y, Kobayashi Y, Chikayama S, Ikeda M, Kondo M. Effect of granulocyte/colony-stimulating factor on the onset of adult respiratory distress syndrome. *Acta Haematol* 1999;101:124-9.
  11. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Arch Intern Med* 2001;161:158-64.
-