

혈연간 동종 조혈모세포 이식 후 이식편대숙주질환과 함께 발생한 급성 호산구성 폐렴 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 ¹내과학교실, ²혈액내과학교실, ³호흡기내과학교실

박환성¹, 옥태진¹, 김유재¹, 김광운¹, 박소은¹, 안지현¹, 김윤구¹, 정재호¹, 김수정¹, 이유미¹, 이호수¹, 강보형¹, 김가희¹, 김대영², 김우성³, 김동순³, 송진우³

A Case of Acute Eosinophilic Pneumonia after Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Hwan Sung Park, M.D.¹, Tae Jin Ok, M.D.¹, You Jae Kim, M.D.¹, Guang Un Kim, M.D.¹, Soeun Park, M.D.¹, Jihyun An, M.D.¹, Yun Ku Kim, M.D.¹, Jae Ho Jeong, M.D.¹, Su-Jeong Kim, M.D.¹, Yumi Lee, M.D.¹, Ho-Su Lee, M.D.¹, Bo Hyoung Kang, M.D.¹, Ga Hee Kim, M.D.¹, Dae-Young Kim, M.D.², Woo Sung Kim, M.D.³, Dong Soon Kim, M.D.³, Jin Woo Song, M.D.³

Departments of ¹Internal Medicine, ²Hematology, ³Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Pulmonary complications occur in 40~60% of patients who receive hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and are a source of substantial morbidity and mortality. Acute eosinophilic pneumonia (AEP) is an uncommon, non-infectious pulmonary complication occurring in HSCT recipients. We now report the case of a 52-year-old man with AEP who was treated with allogeneic HSCT due to acute myeloid leukemia. He complained of fever, cough and dyspnea 390 days after allogeneic HSCT. He also had skin and hepatic graft versus host disease (GVHD). Hypoxemia, diffuse pulmonary infiltrates on a chest x-ray and eosinophilia in bronchoalveolar lavage fluid were also noted in several tests. His symptoms, pulmonary infiltrates, hepatic dysfunction and skin lesions rapidly improved after treatment with corticosteroid therapy. Our case supports the idea that AEP is a late phase non-infectious pulmonary complication and one of the manifestations of chronic GVHD.

Key Words: Pulmonary Eosinophilia; Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Graft vs Host Disease

서 론

동종 조혈모세포 이식(allogeneic stem cell transplantation)은 혈액암이나, 재생불량성 빈혈(aplastic anemia), 여러 면역결핍성 질환에 적용되고 있는 치료법으로, 이식 후 여러 합병증이 발생할 수 있다. 그 중 폐합병증은 이식 환자의 40~60%에서 발생하여 사망률 및 이환율을 증가

시키는데¹, 그 발생에는 감염성 및 비감염성 원인이 관여한다. 그 외에도 기저질환의 종류, 이식편대숙주질환의 발생, 전처치 약물(conditioning regimen) 등과 같은 여러 요소들도 관여한다고 알려져 있다².

비감염성 원인에 의한 폐합병증에는 폐부종, 미만성 폐포출혈(diffuse alveolar hemorrhage), 특발성 폐렴증후군(idiopathic pneumonia syndrome), 폐쇄성 세기관지염(bronchiolitis obliterans), 기질화폐렴(organizing pneumonia), 생착기 호흡곤란증후군(periangraftment respiratory distress syndrome, PERDS), PCT (pulmonary cytolytic thrombi) 등이 있다. 최근 감염성 원인보다 비감염성 원인에 의한 폐합병증 발생이 점차 증가하고 있는데, 이는 말초혈 조혈모세포 이식(peripheral blood stem cell

Address for correspondence: Jin Woo Song, M.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Phone: 82-2-3010-3993, Fax: 82-2-3010-6968

E-mail: skysong3@hanmail.net

Received: May 31, 2011

Accepted: Jul. 22, 2011

transplantation) 시행의 증가로 이식 후 백혈구 회복기간이 단축된 점이 영향을 미쳤을 것이라고 추정된다^{3,4}. 또한, 폐합병증의 발생시기에 따라 골수이식 후 100일을 기준으로 초기 폐합병증과 후기 폐합병증으로 구분할 수 있는데, 폐쇄성 세기관지염은 후기에 발생하는 가장 흔한 비감염성 폐합병증으로 이식편대숙주질환과 연관이 있는 것으로 알려져 있다^{4,5}. 조혈모세포 이식 환자에서 발생한 급성 호산구성 폐렴(acute eosinophilic pneumonia, AEP)은 드문 비감염성 폐합병증으로 보고가 많지 않은데^{6,7}, 저자들은 혈연간 동종 조혈모세포이식을 받은 급성 골수성 백혈병환자에서 이식편대숙주질환과 함께 발생한 급성 호산구성 폐렴 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 남자, 52세

주소: 발열

현병력: 내원 20개월 전 범혈구감소증으로 시행한 골수 검사상 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, AML, M1)으로 진단 받은 환자로 관해유도요법 후 완전관해에 도달하였고, 두 차례의 공고요법을 시행받았다. 내원 13개월 전 busulfan(Busulfan)과 cyclophosphamide(Cyclophosphamide)로 전처치 후 혈연간 동종 조혈모세포 이식을 시행하였고, 퇴원 후 면역억제제로 사이클로스포린(Cyclosporine)과 예방적 항생제인 Trimethoprim-Sulfamethoxazole 및 Acyclovir를 약 1년간 복용한 경력이 있었으나 이후 특별한 이상 소견이 보이지 않아 내원 2개월 전부터 모든 약제를 중단하였다. 내원 8개월 전(이식 5개월 후) 간수치 상승과 피부의 태선양 발진(lichenoid eruption)이 발생하였고 말초혈액 도말 검사상 호산구 분획은 37%로 증가되어 있었다. 간과 피부의 만성 이식편대숙주질환 및 이와 연관된 호산구증가증이 발생한 것으로 판단하여, 면역억제제 및 경구 스테로이드를 일시적으로 사용하였고, 이후 호전되어 외래 추적관찰 중이었다. 환자는 내원 1주일 전(이식 13개월 후)부터 발생한 고열과 마른 기침을 주소로 입원하였다.

과거력 및 가족력: 호흡기질환이나 알레르기 등의 병력은 없었다.

사회력: 30갑년의 과거 흡연력이 있었으나 내원 4년 전 중단하였고, 내원 1주일 전 발생한 발열 및 근육통으로 경구용 항생제(Levofloxacin 500 mg/day)를 복용하였다.

이학적 검사 소견: 내원 당시 환자는 급성 병색을 보였고, 활력징후는 체온 40°C, 혈압 102/62 mm Hg, 맥박 88 회/분, 호흡수 24회/분이었으나 의식은 명료하였다. 인두 충혈이나 편도선의 비대, 부비동의 압통, 경부 림프절의 종대는 없었으나 피부의 부분적인 태선양 발진과 경구 점막 탈색이 관찰되었다. 흉부청진상 양측 폐하엽의 수포음이 청진되었고, 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았고, 복부 이학적 검사상 특이 소견은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액 검사상 백혈구 12,300/mm³ (중성구 58.8%, 림프구 20.8%, 단핵구 7%, 호산구 12.9%), 혈색소 14.5 g/dL, 혈소판 224,000/mm³이었다. 일반 생화학 검사상 크레아티닌 0.8 mg/dL, 혈요소질소 11 mg/dL, AST 106 IU/L, ALT 184 IU/L, ALP 426 IU/L, r-GT 526 IU/L, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, 알부민 2.5 g/dL이었고, 혈청 LDH 300 IU/L, C-반응 단백 9.86 mg/dL이었다. 대변 검사상 충란은 관찰되지 않았으며 ELISA법으로 시행한 폐흡충, 간흡충, 개회충에 대한 혈액내 항체는 음성이었다. 동맥혈 가스 분석에서 pH 7.47, pCO₂ 29 mm Hg, pO₂ 73 mm Hg, HCO₃⁻ 21 mm Eq/L, 산소포화도 95%로 측정되었다.

방사선 소견: 내원 시 시행한 단순 흉부 X-선(Figure 1) 및 흉부 전산화 단층촬영에서 다발성의 젓빛 유리 음영(ground glass appearance)과 늑막하 경결(subpleural consolidation)이 관찰되었다(Figure 2).

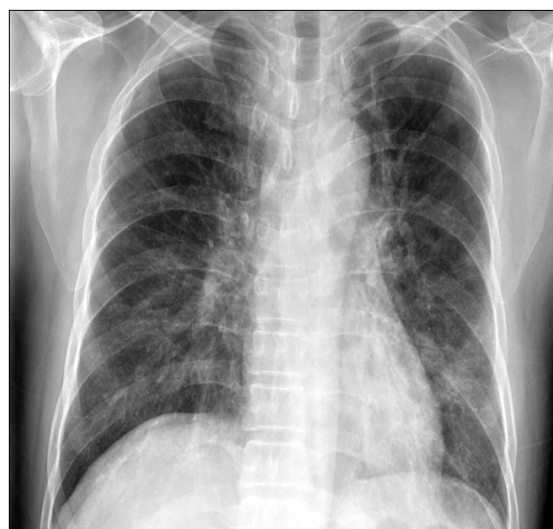


Figure 1. Initial chest X-ray shows bilateral multifocal patchy infiltrates.

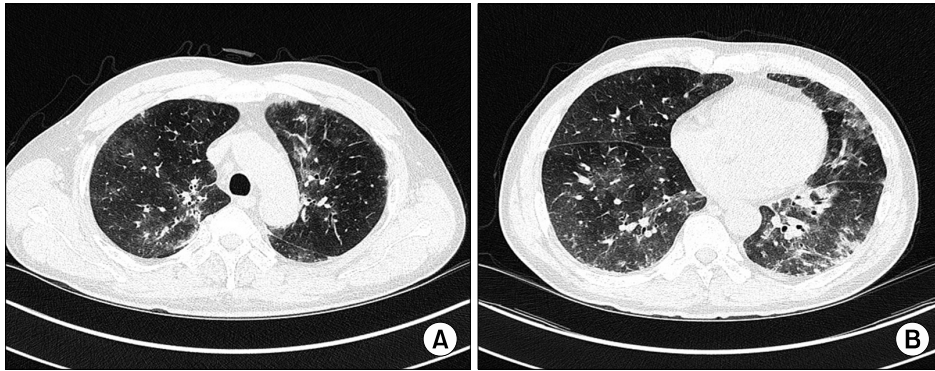


Figure 2. (A, B) Chest CT scan shows multiple ground-glass opacities and sub-pleural nodular consolidations on both lung parenchyma. CT: computed tomography.

폐기능 검사: 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁)은 2.76 L (정상 예측치의 82%), 노력성 폐활량(forced expiratory vital capacity, FVC)은 3.86 L (정상 예측치의 91%), FEV₁/FVC은 71, 전 폐용량(total lung capacity, TLC)은 4.93 L (정상 예측치의 83%)로 정상 소견을 보였으나 폐확산능(diffusing capacity for carbon monoxide, DL co)은 12.3 mL/min/mm Hg (정상 예측치의 54%)로 감소되어 있었다.

기관지내시경 검사: 기관지내시경 및 기관지 폐포 세척술을 시행하였고 폐포 세척액 내 총 백혈구 수는 1,000/mm³로 이 중 호산구가 25%로 증가되어 있었고 호중구는 5%, 림프구 42%, 대식세포 18%였다. 미생물 검사상 세균, 결핵균, 진균, 바이러스를 포함한 미생물 염색 및 배양 검사, PCR 검사에서 모두 음성이었다.

치료 및 임상 경과: 간과 피부의 이식편대숙주질환 및 급성 호산구성 폐렴 진단 하에 prednisolone 30 mg/day를 투여하기 시작하였다. 다음날 발열 및 기침이 호전되었고 말초혈액 내 호산구 분획이 정상화되었다. 투여 5일째 흉부 X-선사진상 양측폐엽의 다발성 경결이 호전되었고(Figure 3), 이후 간기능 및 피부의 발진도 점차 호전되었다. 퇴원 후 약 8주에 걸쳐 prednisolone을 점차 감량하였으며 퇴원 3달 후 시행한 흉부 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT) scan에서 급성 호산구성 폐렴이 완전히 호전되었음을 확인하였고(Figure 4) 이후 재발 증거 없이 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

골수 이식 후 발생하는 폐합병증은 자가 이식 보다 동종 이식을 받았을 경우 더 빈번하게 발생하는데, 이는 이식편대숙주반응이나 이를 예방하기 위한 면역억제치료가



Figure 3. Chest X-ray 5 days after steroid treatment shows rapid improvement of bilateral patchy infiltrates.

관련이 있는 것으로 알려져 있다. 또한 골수 이식 환자에서 예방적 항생제 사용이 보편화되면서 감염에 의한 폐합병증보다 비감염성 원인에 의한 폐합병증이 보다 중요한 문제가 되고 있다. 골수 이식 후 발생한 급성 호산구성 폐렴은 매우 드물어 국내에는 2005년 보고된 한 예가 있으나⁸, 본 증례와 다르게 이식편대숙주질환의 악화를 동반하지 않았고, 비혈연간 조혈모세포 이식 후 발생한 경우로, 혈연간 조혈모세포 이식을 받은 환자에서 발생한 본 증례 및 외국의 보고와 차이를 보였다^{6,7}. Yoshimi 등⁶은 골수이형성증후군(myelodysplastic syndrome)환자에서 발생한 이차적 백혈병으로 혈연간 조혈모세포이식을 시행받은 후, Wagner 등⁷은 다발성 골수종(multiple myeloma)으로 혈연간 조혈모세포이식을 시행받은 후 발생한 급성 호산구성 폐렴을 보고하였다. 혈연간 조혈모세포 이식을 받은 사람에서 비혈연간 이식을 받은 사람에 비해

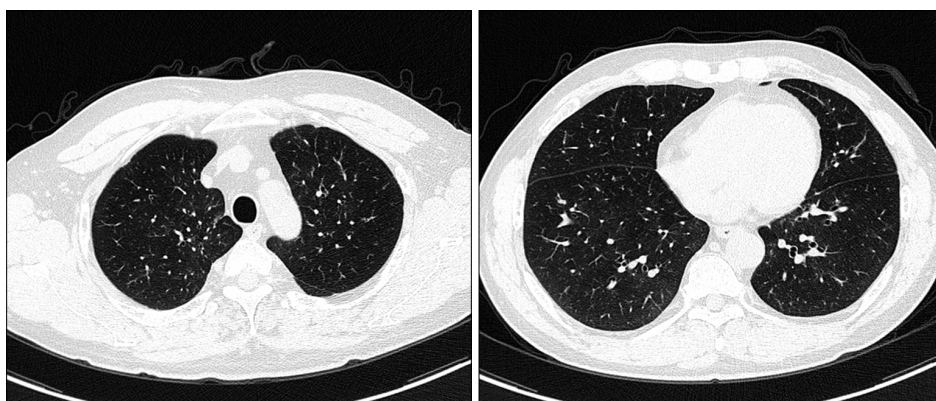


Figure 4. Chest CT scan after 3 months shows improvement of infiltrations in both lungs, CT: computed tomography.

폐 합병증 및 이식편대숙주질환의 발생 위험성이 더 낮은 사실은 알려져 있으나⁹, 급성 호산구성 폐렴의 경우는 발생 빈도가 드물어 연구된 바가 없다. 본 증례에서는 말초혈액 호산구증가증이 관찰되었는데, 특발성 만성 호산구성 폐렴의 경우 말초혈액 호산구증가증이 동반되는 경우가 흔하지만 급성 호산구성 폐렴에서는 초기에 호산구 증가를 보이지 않는 경우가 많다¹⁰. 하지만 조혈모세포 이식 후 발생한 호산구성 폐질환이나 급성 호산구성 폐렴의 경우 기존의 증례에서도 말초혈액 호산구 증가를 보고하였는데, 모두 이식편대숙주질환의 악화가 동반되었다^{7,11}. 말초혈액 호산구증가증과 이식편대숙주질환과의 연관성은 잘 알려져 있어¹², 급성 호산구성 폐렴에서 말초혈액 호산구증가증의 의미는 동반한 이식편대숙주질환 때문이거나, 급성호산구성 폐렴이 이식편대숙주질환의 한 형태이기 때문인 것으로 생각된다.

급성 호산구성 폐렴의 진단기준은 1) 진단 한달 이내의 증상 병력과 1주일 이내로 짧은 경과를 보이는 급성 열성 질환으로, 2) 저산소성 호흡부전을 동반하고, 3) 흉부영상에서 양측성 폐침윤, 4) 기관지폐포세척액상 총 세포수의 25% 이상의 폐 호산구증가증을 보이며, 5) 호산구 증가를 유발할만한 질환이나 약물, 기생충, 진균, 기타 폐감염의 증거가 없고, 6) 스테로이드에 대한 즉각적인 반응을 보이며, 7) 약제 중지 후 재발이 없는 경우로 정의 되고 있다¹³. 본 증례에서는 이전에 특이 병력이 없던 환자에서 이식 13개월 후 급성으로 발생한 호흡기 증상과 발열, 기관지 폐포 세척액 검사상 발견된 세척액의 호산구증가증, 흉부 방사선사진상 관찰된 양측폐의 미만성 침윤, 스테로이드 치료에 빠른 반응을 보인 점을 종합하여 혈연간 동종 조혈 모세포 이식 후 발생한 급성 호산구성 폐렴으로 진단하였다. 환자의 경우 30갑년의 과거 흡연력이 있으나 4년 전부

터 흡연을 중단한 상태였고, 증상 발생 후 1주일 간 경구용 항생제를 복용하였으나 그 이전부터 흉부방사선 상 폐 침윤과 말초혈액의 호산구증가증이 확인되었으며 증상 발생 시점에서 사용중이던 약제는 없어서 약물에 의해 유발된 급성 호산구성 폐렴의 가능성은 낮다고 보았다. 그 외 다른 약물 복용력이나 천식, 아토피 피부염의 과거력, 기생충 감염의 증거는 없었다.

급성 호산구성 폐렴의 원인은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않으나 담배를 포함한 알려지지 않은 항원을 흡입하게 되면 이에 대한 급성 과민반응이 관여하는 것으로 생각되고 있다¹⁴. 기존의 보고에서 이식 후 발생하는 급성 호산구성 폐렴이 이식편대숙주질환의 한 형태일 가능성이 제시된바 있는데, Akhtari 등¹¹은 조혈모세포 이식 후 발생한 만성 이식편대숙주질환환자에서 급성 호산구성 폐렴 발생을 보고한 바 있고, Yoshimi 등⁶과 Wagner 등⁷도 조혈 모세포 이식 후 간과 피부의 이식편대숙주질환과 동시에 발생한 증례를 보고하여 급성 호산구성 폐렴이 이식편대숙주질환의 한 형태일 가능성이 있다고 보고하였다. 본 증례에서도 폐렴 발생 시점에서 간과 피부의 만성 이식편대숙주질환이 악화되었고 스테로이드 사용 후 혈액 검사상 간기능수치와 피부 병변이 함께 호전되어 이러한 가능성을 뒷받침하였다. 골수 이식 후 발생하는 급성 호산구성 폐렴의 발생시기는 잘 알려져 있지 않으나, 기존의 보고^{8,11}에서 이식 후반기(100일 이후)에 발생하였고, 본 증례에서도 이식 후 13개월 뒤 발생하여 이식 후기 폐합병증일 가능성이 있다. 이식 후기에 발생한 비감염성 폐합병증은 만성 이식편대숙주질환과의 연관성이 알려져 있으나¹⁵, 이식 후기에 발생한 급성 호산구성 폐렴의 경우 아직 잘 밝혀져 있지 않다.

결론적으로 저자들은 급성 골수성 백혈병으로 혈연간

동종 조혈모세포 이식을 시행한 환자에서 발생한 급성 호산구성 폐렴 1예를 경험하여 보고하는 바이다. 간과 피부의 만성 이식편대숙주질환의 악화를 동반하여 이식편대숙주질환의 한 형태로 급성 호산구성 폐렴이 발생하였을 가능성이 있고 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Chan CK, Hyland RH, Hutcheon MA. Pulmonary complications following bone marrow transplantation. *Clin Chest Med* 1990;11:323-32.
2. Jules-Elysee K, Stover DE, Yahalom J, White DA, Gulati SC. Pulmonary complications in lymphoma patients treated with high-dose therapy autologous bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:485-91.
3. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med* 2001;344:175-81.
4. Afessa B, Litzow MR, Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:425-34.
5. Sakaida E, Nakaseko C, Harima A, Yokota A, Cho R, Saito Y, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation are significantly associated with chronic graft-versus-host disease and with the graft-versus-leukemia effect. *Blood* 2003;102:4236-42.
6. Yoshimi M, Nannya Y, Watanabe T, Asai T, Ichikawa M, Yamamoto G, et al. Acute eosinophilic pneumonia is a non-infectious lung complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2009;89:244-8.
7. Wagner T, Dhedin N, Philippe B, Rivaud E, Vernant JP, Couderc LJ. Acute eosinophilic pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2006;85:202-3.
8. Choi YK, Kim SY, Yoon HK, Kim HJ, Lee JW, Min WS, et al. A case of acute eosinophilic pneumonia after unrelated bone marrow transplantation. *Korean J Med* 2005;68:453-6.
9. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, Appelbaum F, Badger C, Bearman S, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1991;28:250-9.
10. Allen J. Acute eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:142-7.
11. Akhtari M, Langston AA, Waller EK, Gal AA. Eosinophilic pulmonary syndrome as a manifestation of GVHD following hematopoietic stem cell transplantation in three patients. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:155-8.
12. Arslan O, Akan H, Koç H, Beksaç M, İlhan O, Özcan M, et al. Eosinophilia after allogeneic bone marrow transplantation using busulfan and cyclophosphamide conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:261.
13. Pope-Harman AL, Davis WB, Allen ED, Christoforidis AJ, Allen JN. Acute eosinophilic pneumonia. A summary of 15 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:334-42.
14. Shiota Y, Kawai T, Matsumoto H, Hiyama J, Tokuda Y, Marukawa M, et al. Acute eosinophilic pneumonia following cigarette smoking. *Intern Med* 2000;39:830-3.
15. Duncker C, Dohr D, Harsdorf S, Duyster J, Stefanic M, Martini C, et al. Non-infectious lung complications are closely associated with chronic graft-versus-host disease: a single center study of incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:1263-8.