

## 동종 조혈모세포이식 후 비분류성 간질성 폐렴으로 사망한 1예

<sup>1</sup>고려대학교 안산병원 내과, <sup>2</sup>병리과, <sup>3</sup>성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 병리과, <sup>4</sup>고려대학교 안산병원 흉부외과

정기환<sup>1</sup>, 성화정<sup>1</sup>, 이주환<sup>2</sup>, 한정호<sup>3</sup>, 신 철<sup>1</sup>, 박형주<sup>4</sup>, 김제형<sup>1</sup>

## A Case of Nonclassifiable Interstitial Pneumonia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Ki Hwan Jung, M.D.<sup>1</sup>, Hwa Jung Sung, M.D.<sup>1</sup>, Ju-Han Lee, M.D.<sup>2</sup>, Joung-ho Han, M.D.<sup>3</sup>, Chol Shin, M.D.<sup>1</sup>, Hyung Joo Park, M.D.<sup>4</sup>, Je Hyeong Kim, M.D.<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine, <sup>2</sup>Pathology, Korea University Ansan Hospital, Ansan, <sup>3</sup>Department of Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, <sup>4</sup>Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Korea University Ansan Hospital, Ansan, Korea

Despite the improvements in supportive care, early and late hematopoietic stem cell transplantation-related complications still remain a significant cause of morbidity and mortality. Pulmonary complications occur in 40~60% of patients who undergo allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Late-onset noninfectious pulmonary complications can occur months and even years after transplantation. Interstitial lung disease has also been reported to be a late post-transplant complication. Exposure to cytotoxic drugs and/or irradiation has been implicated as a cause of pulmonary toxicity including pulmonary fibrosis. We report a case of an 18-year-old female with non-classifiable interstitial pneumonia that manifested eight and a half years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The condition worsened rapidly and the patient eventually died.

**Key Words:** Hematopoietic stem cell transplantation, Interstitial lung disease, Pneumothorax

### 서 론

조혈모세포이식(hematopoietic stem cell transplantation) 후 발생하는 폐합병증의 빈도는 약 40~60%로, 이식과 관련된 이환율 및 사망률을 증가시킨다<sup>1,2</sup>. 초기에는 감염성 질환, 미만성 폐포 출혈 및 폐 부종 등이 발생하고, 후기에는 비감염성 질환으로 만성 이식편대숙주질환(graft versus host disease, GVHD)과 관련된 폐쇄세기관지염(bronchiolitis obliterans, BO), 특발성 기질화폐렴

(cryptogenic organizing pneumonia, COP) 등이 주로 발생한다<sup>3</sup>. 드물게 알킬화제(alkylating agent), 시클로포스מיד(cyclophosphamide) 등의 화학요법제(chemotherapeutic agent)와 방사선조사와 관련된 직접 폐 손상에 의한 간질성 폐질환이 발생한다<sup>4,5</sup>. 최근 효과적인 예방적 항생제 치료에 의해 조혈모세포이식 후 감염성 폐질환의 발생이 감소하면서, 비감염성 폐질환의 빈도는 상대적으로 증가하는 추세이다<sup>6</sup>.

저자들은 동종 조혈모세포이식을 시행 받은 지 약 8년 6개월 후에 호흡곤란 및 저산소혈증으로 내원한 18세 여자 환자에서, 폐 조직 생검을 통해 비분류성 간질성 폐질환(nonclassifiable interstitial pneumonia, NCIP)을 진단하였으나, 전신 스테로이드 치료에도 호전되지 않고 진행하여 재발성의 기흉을 동반한 호흡부전으로 사망한 1예를 경험하였기에 보고한다.

Address for correspondence: Je Hyeong Kim, M.D.

Division of Pulmonary, Sleep and Critical Care Medicine,  
Department of Internal Medicine, Korea University Ansan  
Hospital, 516, Gojan-1-dong, Danwon-gu, Ansan 425-707,  
Korea

Phone: 82-31-412-5950, Fax: 82-31-413-5950

E-mail: chepraxis@korea.ac.kr

Received: Dec. 23, 2008

Accepted: Jan. 19, 2009

## 증 례

**환 자:** 정OO, 18세, 여자

**주 소:** 흉부 불편감 및 호흡곤란

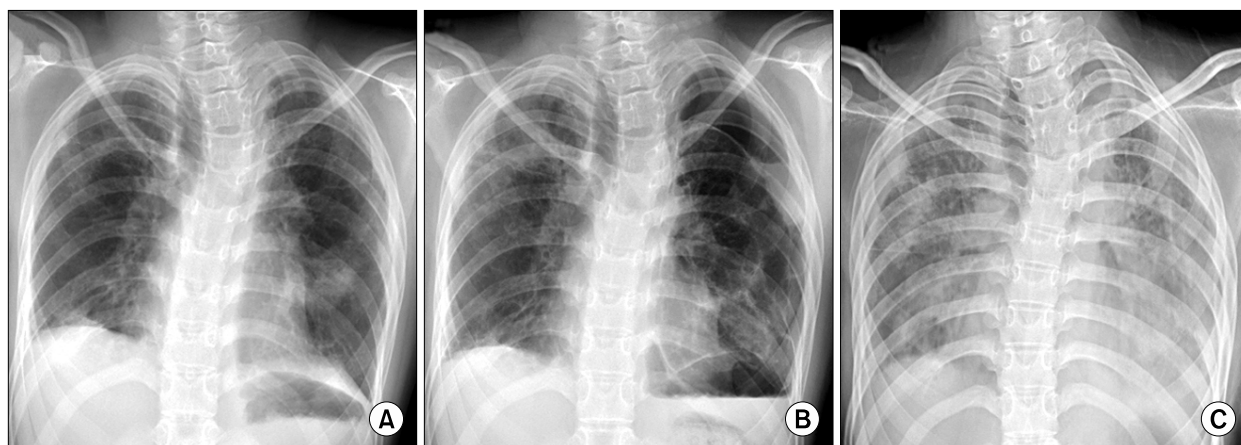
**현병력:** 환자는 약 2주 전부터 발생한 흉부 불편감과, 수 일 전부터 점차 악화되는 운동 시 호흡곤란을 주소로 응급실로 내원하였다. 기침, 객담 등의 호흡기 증상과 열감 및 오한을 호소하였다.

**과거력:** 환자는 8년 6개월 전 복통을 주소로 본원에 내원하여 재생불량빈혈(aplastic anemia)을 진단 받고, 동종 조혈모세포이식을 시행한 병력이 있었다. 내원 2년 6개월 전 갑자기 발생한 흉통으로 내원하여, 우하폐엽의 기낭(air cysts) 및 양측 상엽의 기포(blebs)을 동반한 기흉을 진단 받고, 흉관 삽관술 치료 후 호전되어 퇴원하였다. 그러나 퇴원 3일 후, 다시 심한 호흡곤란 및 흉통이 발생하여 시행한 단순흉부촬영 및 전산화단층촬영에서 이전에 관찰되었던 기낭의 파열과 심한 기흉이 있어, 흉관삽관술 및 파열된 제일 큰 크기의 기낭에 대한 췌기절제술(wedge resection)을 시행하였고, 수술 후에도 반복되는 기흉이 있어 흉막유착술을 시행하였다. 췌기절제술 병변에 대한 조직병리 소견에서는 폐실질의 기낭 변화를 동반한 만성 염증 및 중피세포 과증식의 병리 소견을 보였다. 환자는 흉막유착술 후 퇴원하였고, 더 이상 외래로 내원하지 않아 단순흉부촬영 및 폐기능 검사 등의 추적 검사는 시행하지 못했다.

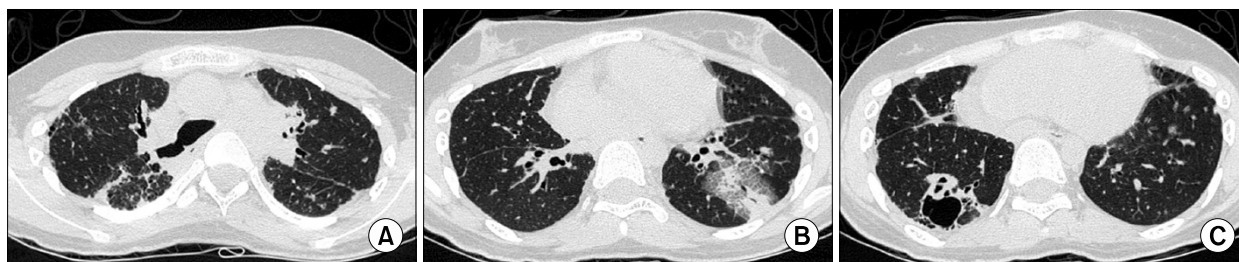
**진찰 소견:** 내원 당시 환자는 분당 20회, 혈압은 110/70

mmHg로 안정적이었고, 열감을 호소하였으나 체온은 37.4°C였다. 키 151 cm, 체중 30 kg으로 악액질 및 만성 병색을 띠었고, 청색증 소견을 보였으나 곤봉지는 없었다. 흉부 진찰 상 전폐야에서 거친 호흡음과 좌중하폐야에서 악설음이 청진되었다.

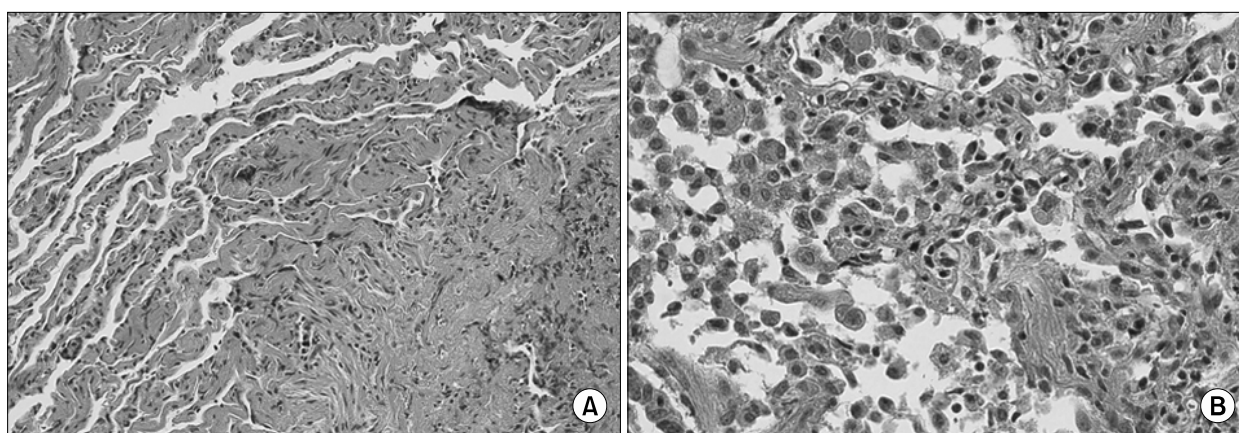
**방사선 및 검사실 소견:** 내원 후 시행한 단순흉부촬영(Figure 1A)에서 척추측만증과 좌하폐야의 혼탁음영 소견을 보였다. 대기 중 동맥혈가스분석에서 pH 7.41, PaCO<sub>2</sub> 40.2 mmHg, PaO<sub>2</sub> 63.4 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25.0 mmol/L, SaO<sub>2</sub> 92.2%로 저산소혈증을 보였고, 말초혈액검사에서 백혈구 12,840/ $\mu$ l (호중구 80.5%, 림프구 12.9%, 단핵구 3.4%, 호산구 1.2%), 혈색소 14.6 g/dl, 혈소판 263,000/ $\mu$ l로 경도의 백혈구증가증을 보였다. 객담에 대한 항산균 도말 검사 및 세균 배양 검사는 음성이었다. 단순흉부촬영에서 보이는 병변의 정도에 비해 심한 저산소혈증과 과거의 기흉 등의 병력을 고려하여 시행한 고해상 흉부전산화 단층촬영(high resolution computed tomography, HRCT)에서는 과거의 검사와 비교하여, 새로 발생한 좌하폐엽의 소엽사이막 비후(interlobular septal thickening) 및 폐실질의 경화를 동반한 간유리혼탁화(ground glass opacification, GGO) 음영과 양측 상엽의 망상결절형 침윤(reticulonodular opacity) 및 우하폐엽 기낭의 악화 소견이 관찰되었다(Figure 2). 폐기능검사는 호흡곤란으로 인해 전폐용적 및 확산능은 검사하지 못했고, 기관지확장제 후 폐활량측정(post-bronchodilator spirometry)에서 FEV<sub>1</sub> 0.45 L (16%), FVC 0.46 L (16%), FEV<sub>1</sub>/FVC 97%로



**Figure 1.** Chest radiograph on admission (A) showed reticulonodular opacities on both upper lung zones and patchy opacities with consolidation on left mid to lower lung zone. After 2 months (B), recurrent pneumothoraces were developed and progressive bilateral haziness worsened until 5 months after admission (C), resulting in death.



**Figure 2.** High resolution computed tomography of chest on admission showed reticulonodular opacities on both upper lobes (A), ground glass opacity with consolidation on left lower lobe (B) and aggravated air cysts on right lower lobe (C).



**Figure 3.** Histopathology of the resected left lower lobe revealed chronic inflammation with alveolar macrophages in alveolar space and focal interstitial fibrosis. Subpleural and peribronchiolar collagen type fibrosis with some lymphocytic infiltration was seen (H&E stain, A:  $\times 200$ , B:  $\times 400$ ).

심한 제한성 장애를 보였다.

**치료 및 경과:** 환자가 열감 및 객담을 호소하고, 백혈구중가증 및 방사선 검사 상의 폐경화를 동반한 국소적 GGO 소견으로 미루어 보아, 지역사회 폐렴의 가능성을 판단하고, 항생제 치료를 시행하였다. 하지만 약 1주일간의 치료에도 불구하고, 임상 양상 및 방사선학적인 호전의 소견이 없었다. 감염성 폐질환의 가능성이 적다고 판단되어, 좌하폐엽의 간유리상음영 병소 및 방사선학적으로 비교적 정상인 좌상폐엽에 대한 비디오흉강경수술하 폐생검을 시행하였다. 조직병리 소견 상 좌하폐엽의 병소에서는 폐포 내 폐포대식세포의 침윤 및 국소적인 간질성 섬유화를 동반한 만성염증이 관찰되었고, 좌상폐엽에서는 폐기종, 림프구의 침윤, 간질성 섬유화 및 폐포대식세포의 응집을 동반한 만성염증 소견이 관찰되었다(Figure 3). 상기 조직병리 소견들은 기존에 보고된 일반적인 간질성 폐질환의 유형에 일치하지 않아, 골수이식 후 지연형으로 발생하는

비감염성 폐합병증(late-onset noninfectious pulmonary complication, LONIPC) 중의 하나인 비분류성 간질성 폐렴(nonclassifiable interstitial pneumonia, NCIP)으로 진단하였다. 결합조직병(connective tissue disease)과 연관된 간질성폐질환의 가능성에 대한 혈청학적 검사는 모두 정상이었다. 진단 이후 환자는 반복적인 기흉을 동반한 진행성의 호흡곤란이 심해지는 임상 양상을 보여(Figure 1B), 전신 스테로이드를 이용한 항염증 치료를 시행하였음에도 불구하고, 임상 및 방사선학적으로 악화되어(Figure 1C), 내원 5개월 만에 사망하였다.

## 고 찰

조혈모세포이식이 급성 백혈병, 골수이형성증후군, 재발성림프관염 등의 기존 혈액 질환 이외에 다발성골수종, 고형암 등의 치료에도 광범위하게 시행되면서, 조혈모세포

포이식을 시행 받는 환자의 수가 증가하는 추세이다<sup>7</sup>. 조혈모세포이식과 관련된 감염성 및 비감염성 폐합병증은, 전체 수여자의 약 40~60%에서 발생하고, 이식 후 사망의 약 50%에서 관련되어 있으며<sup>2,4</sup>, 최근 국내 보고에 의하면 전체 수여자의 약 25%에서 폐 합병증이 발생하고, 이중 약 30%의 환자들이 사망하는 것으로 알려졌다<sup>8</sup>.

폐합병증은 이식 후 면역재구성(immune reconstitution) 상태가 변화하는 특정 시기에 따라 특징적인 발생 양상을 보인다<sup>1,9</sup>. 일반적으로 이식 후 30일까지는 지속적인 호중구감소증으로 인해, 세균과 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 감염 등의 바이러스 및 침습적 진균 감염 등의 감염성 합병증이 발생하고, 비감염성으로는 폐부종, 미만성 폐포 출혈(diffuse alveolar hemorrhage, DAH) 등이 발생한다. 이식 후 30일부터 100일까지는 호중구감소증은 회복되고 체액면역 및 세포매개면역의 저하가 있는 시기로, 바이러스 감염 이외에 *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) 등에 의한 감염성 폐질환과, 급격히 진행되는 전격성 경과를 보여 약 60~80%의 환자가 사망하는 특발성폐렴증후군(idiopathic pneumonia syndrome, IPS)이 흔하게 발생한다. 이식 후 100일 후부터는 만성 이식편대숙주질환(graft versus host disease, GVHD)과 관련된 LONIPC인 BO<sup>6,8,10</sup>, COP 및 지연 폐독성 증후군(delayed pulmonary toxicity syndrome) 등이 발생한다<sup>7</sup>. 또한, 골수이식 과정 중에 사용하는 시클로포스파미드 등의 폐 독성이 있는 항암제 및 방사선 치료에 의한 직접적인 폐 손상도 보고된 바 있다<sup>5</sup>.

본 증례의 환자는 처음 호흡곤란 및 기흉이 발생하고 방사선학적 검사에서 기흉을 동반한 폐병변이 발견되었을 당시, 이미 조혈모세포이식 후 약 6년이 지난 상태였고, 급번 내원 당시 방사선 소견에서 기존 병변의 악화를 동반한 항생제 치료에 반응하지 않는 새로운 간질성 침윤이 발생하여 LONIPC의 발생을 고려할 수 있었다<sup>9</sup>. 내원 시 주로 호흡곤란을 호소하여, 처음에는 조혈모세포이식 후 약 6~10%에서 발생하고 만성적 폐쇄성 환기장애를 일으키는 BO의 가능성을 고려했으나, 발생시기가 일반적으로 알려져 있는 이식 후 약 3~24개월과 맞지 않고, 폐 기능검사에서 BO에서 나타내는 전형적인 폐쇄성 장애가 아닌 제한성 장애를 보여 BO의 가능성은 임상적으로 배제하였다. 단순흉부촬영 및 HRCT에서 폐경화를 동반한 GGO 소견을 보여 COP 등 조혈모세포이식과 관련한 간질성 폐렴의 가능성을 고려하였고<sup>11,12</sup>, 확진을 위해 비디오 흉강경하 폐생검을 시행하였다. 병리조직 소견 상 방사선

학적으로 GGO를 보인 좌하폐엽의 병소에서는 폐포 내 폐포 대식세포의 침윤 및 국소적인 간질성 섬유화를 동반한 만성염증이 관찰되었고, 방사선학적으로 특이소견이 없던 좌상폐엽에서도 폐기종, 림프구의 침윤, 간질성 섬유화 및 폐포 대식세포의 응집을 동반한 만성염증이 관찰되었다. 이 소견들은 일반적인 간질성 폐렴의 아형에 해당하지 않는 소견으로, 조혈모세포이식후 발생하는 LONIPC 중의 하나인 NCIP로 진단하였다. 최근까지도 조혈모세포 이식후 비감염성 폐합병증에 대한 명확한 진단 기준 및 분류가 확립되지 않아 혼란스러운 면이 있기는 하지만<sup>6</sup>, NCIP는 이식 후 지연형으로 발생하는 폐합병증으로, Palmas 등<sup>3</sup>의 보고에 의하면 조혈모세포이식을 받은 179명 중 18명에서 LONIPC가 발생하였고, 이 중에서 8명이 분류되지 않는 NCIP로 진단되었으며, 이중 5명이 스테로이드 치료에도 불구하고 호전이 없었다. NCIP 등의 LONIPC가 주로 이식 후 100일 이후에 지연형으로 발생하고, 일단 발병하게 되면 이식 후 1년까지의 사망률을 증가시킨다. 하지만, 이식 후 수 년 이상 장기간 동안 폐합병증의 발생 및 경과를 추적한 연구는 매우 제한적이다<sup>2,13</sup>. 본 증례의 환자의 경우 일반적으로 LONIPC가 발생하는 시기보다 매우 늦은 시기인 이식 후 약 6년 후에 호흡곤란 등의 임상 증상과 방사선학적 변화가 발생하였고, 이후 추적 관찰하지 못해 약 2년 6개월 동안의 단순흉부촬영 및 폐 기능검사의 변화는 확인하지 못했지만, 약 2년 6개월 후에 기존 병변의 악화 및 추가 병변의 발생으로 인한 폐기능의 감소로 사망하여, 기존에 보고된 NCIP 보고들과 다르게 훨씬 더 지연형의 임상경과를 보였다. 따라서, 과거와 비교하여 조혈모세포이식이 주요한 치료법으로서 시행 빈도가 증가하고, 감염성 합병증에 대한 치료법 및 전반적인 지지적 치료법이 발달하여 환자들의 사망률이 감소하고 생존기간이 증가하는 임상적 현실을 고려했을 때, 아직은 발병기전이 명확하지 않고, 발생할 경우 치명적일 수 있는 LONIPC에 대한 임상적인 관심과 연구가 필요할 것으로 판단된다.

## 요 약

조혈모세포이식 후 1년 이내에 발생하는 폐 합병증의 진단 및 분류는 확립되어 있으나, 수 년 이상 장기간 생존자에게서 발생하는 폐 합병증에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 저자들은 8년 전 동종 조혈모세포이식을 시행받고, 호흡곤란을 주소로 내원한 18세 여자 환자에서, 폐조직

생검을 통해 비분류성 간질성 폐렴을 진단하였으나, 스테로이드 치료에도 불구하고 급격한 악화를 보여 호흡부전으로 사망한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Yen KT, Lee AS, Krowka MJ, Burger CD. Pulmonary complications in bone marrow transplantation: a practical approach to diagnosis and treatment. *Clin Chest Med* 2004;25:189-201.
2. Eikenberry M, Bartakova H, Defor T, Haddad IY, Ramsay NK, Blazar BR, et al. Natural history of pulmonary complications in children after bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11:56-64.
3. Palmas A, Tefferi A, Myers JL, Scott JP, Swensen SJ, Chen MG, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1998;100:680-7.
4. Michelson PH, Goyal R, Kurland G. Pulmonary complications of haematopoietic cell transplantation in children. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:46-61.
5. Yabe M, Yabe H, Hattori K, Morimoto T, Hinohara T, Takakura I, et al. Fatal interstitial pulmonary disease in a patient with dyskeratosis congenita after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:389-92.
6. Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, Mineishi S. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:749-59.
7. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:22-48.
8. Lim DH, Lee J, Lee HG, Park BB, Peck KR, Oh WS, et al. Pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *J Korean Med Sci* 2006; 21:406-11.
9. Khurshid I, Anderson LC. Non-infectious pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Postgrad Med J* 2002;78:257-62.
10. Ahn CM, Hwang SY, Byun MK, Lee JH, Chung WY, Moon JW, et al. Recurrent secondary pneumothorax caused by bronchiolitis obliterans due to chronic graft versus host disease in a patient with chronic myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Tuberc Respir Dis* 2004;57:183-7.
11. Gosselin MV, Adams RH. Pulmonary complications in bone marrow transplantation. *J Thorac Imaging* 2002; 17:132-44.
12. Wah TM, Moss HA, Robertson RJ, Barnard DL. Pulmonary complications following bone marrow transplantation. *Br J Radiol* 2003;76:373-9.
13. Griesse M, Rampf U, Hofmann D, Führer M, Reinhardt D, Bender-Götze C. Pulmonary complications after bone marrow transplantation in children: twenty-four years of experience in a single pediatric center. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:393-401.