

골수이식 후 만성 이식편대숙주질환으로 발생한 폐쇄성 세기관지염에 의한 이차성 재발성 기흉 1례

¹연세대학교 의과대학 내과학교실, ²병리학교실, ³폐질환연구소
안철민¹, 황상연¹, 변민광¹, 이진형¹, 정우영¹, 문진욱¹, 박무석¹, 민유홍¹, 김세규^{1,3}, 장 준^{1,3}, 김성규^{1,3},
김혜령², 김호근², 김영삼^{1,3}

Recurrent Secondary Pneumothorax Caused by Bronchiolitis Obliterans Due to Chronic Graft Versus Host Disease in a Patient with Chronic Myelogenous Leukemia after Allogenic Bone Marrow Transplantation

Chul Min Ahn, M.D.¹, Sang Yun Hwang, M.D.¹, Min Kwang Byun, M.D.¹, Jin Hyung Lee, M.D.¹,
Woo Young Chung, M.D.¹, Jin Wook Moon, M.D.¹, Moo Suk Park, M.D.¹, Yoo Hong Min, M.D.¹, Se Kyu Kim, M.D.^{1,3},
Joon Chang, M.D.^{1,3}, Sung Kyu Kim, M.D.^{1,3}, Haeryoung Kim, M.D.², Hoguen Kim, M.D.², Young Sam Kim, M.D.^{1,3}

¹Department of Internal Medicine, ²Pathology, ³The Institute of chest Diseases, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Bronchiolitis obliterans (BO) is a nonspecific inflammatory injury affecting primarily the small airways. Its inflammatory process is characterized by fibrotic obliteration of the lumen of bronchioles. BO can be idiopathic or associated with connective tissue disease, inhaled toxins, infections, drugs, and chronic graft-versus-host-disease (GVHD). Pulmonary complications occur in 40~60% of patients who undergo allogeneic bone marrow transplantation (BMT), causing 10~40% of transplant-related deaths. BO is a characteristic pulmonary complication which occurs usually within a few years after BMT. Documented complications of BO include air-leak syndromes such as pneumomediastinum, subcutaneous emphysema and pneumothorax. We report a case of a 30-year-old male patient with BO due to chronic GVHD after allogenic BMT who presented with recurrent bilateral pneumothoraces. (*Tuberc Respir Dis* 2004; 57:183-187)

Key words : Bone marrow transplantation, Bronchiolitis obliterans, Graft-versus-host-disease, Pneumothorax, air-leak syndrome.

서 론

폐쇄성 세기관지염 (Bronchiolitis Obliterans, BO)은 다양한 원인에 의해서 세기관지내에 국한되어 발생하는 염증성 반응으로 병리학적 특징은 내경에 섬유화성 폐쇄를 보이는 것이다. 폐쇄성 세기관지염은 골수 이식 후 수 년 이내에 자주 발생하는 호흡기계 합병증으로 그 면역학적 기전은 잘 알려져 있지 않으며 특발성인 경우 이외에 골수이식 후 이식편대숙주질환, 감염, 결체조직 질환, 심-폐이식, 폐이식, 약물(penicillamin, methotrexate등), 혈청 면역글로불린감소증 등

이 발병 위험 인자로 알려져 있으며 최근 보고가 증가하고 있다¹⁻³.

폐쇄성 세기관지염의 합병증으로 공기누출증후군 (air-leak syndrome)이 있는데 기종격, 피하기종, 기흉 등이 발생하며 치명적이고 비가역적인 결과를 가져오기도 한다⁴.

저자들은 30세 남자 환자에서 골수이식 후 발생한 만성 이식편대숙주질환에 의한 폐쇄성 세기관지염에 대한 치료도중 발생한 이차성 재발성 기흉을 진단하고, 면역억제제 치료 후 호전된 증례를 경험하였기에 문현 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

Address for correspondence : **Young Sam Kim, M.D.**
Department of Internal Medicine, Yonsei University
College of Medicine, Severance Hospital,
CPO box 8044, Seoul, Korea.
Phone : 02-361-5394 Fax : 02-393-6884
E-mail : ysamkim@yuhm.yonsei.ac.kr
Received : Apr. 8. 2004.
Accepted : Jun. 28. 2004.

환자 : 장○민, 남자 30세

주소 : 내원 8일 전부터의 고열 및 기침

현병력 : 환자는 1998년 9월 2개월 간의 체중감소 및

Table 1. Pulmonary function test

폐기능검사	Pretransplant	2002년 7월	2003년 10월
FVC	4.22L(77%)	1.85L(35.4%)	1.75L(34.9%)
FEV ₁	3.60L(82%)	0.92L(21.1%)	1.10L(26.1%)
FEV ₁ /FVC	85%	59.8%	75.8%
FEF _{25-75%}	4.27L(91%)	0.404L(8.19%)	0.66L(13.7%)

노력성 폐활량(forced vital capacity: FVC), 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume at 1 second, FEV₁), 최대 중간호기유속(maximal midexpiratory flow rate, FEF_{25-75%})

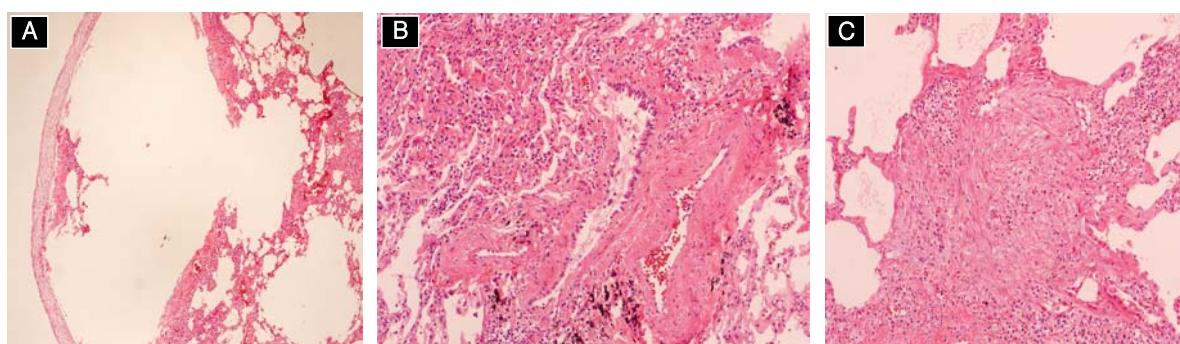


Figure 1. The wedge resected specimen shows multiple subpleural bullae (A: Hematoxylin-Eosin, original magnification $\times 40$). A few bronchioles in the adjacent parenchyma show submucosal scarring with luminal narrowing and mild chronic inflammation (B: Hematoxylin-Eosin, original magnification $\times 100$). Complete luminal obliteration with fibrosis is seen in one bronchiole (C: Hematoxylin-Eosin, original magnification $\times 100$).

전신쇠약을 주소로 본원 내원하여 만성골수성백혈병으로 진단 받고 골수 이식 후 수차례 바이러스 감염(거대세포 감염) 및 이식편대숙주반응으로 치료한 병력 있으며 2003년 1월 전신쇠약을 주소로 내원하여 폐결핵이 진단되어 항결핵약을 복용후 완치되었다. 2003년 10월 호흡곤란을 주소로 내원한 이후 반복적인 기흉(2003년 9월 25일, 10월 6일)을 주소로 두 차례 흉관삽입 후 시행한 흉부전산화단층촬영상 다발성 기종 소견보여 우측상엽 쇄기절제술 시행 후 퇴원하였다.

가족력 및 사회력 : 특이소견 없음.

진찰, 신체검사 소견 : 내원 당시 문진상 전신 쇠약 및 피로감을 호소 하였으며 발열 및 오한증세 있었고 두통 및 어지럼증을 호소하였다. 기침과 객담 및 경증의 호흡곤란을 호소하였으며 체중감소 및 흉부 통증은 없었다. 이학적 검사상 만성 병색을 보였으며 의식은 명료하였다. 혈압은 110/90 mmHg, 맥박은 112회/분, 호흡수 31회/분, 체온은 37.5°C였다. 결막은 경도로 창백하였으며 경부, 액와부 및 서혜부 림프절은 촉지되지 않았으며 흉부 진찰상 양측 폐야에 악설음 및 천명

음이 청진 되었으며 복부진찰상 특이 소견은 보이지 않았다. 그 외 사지 및 신경학적 검사에서 이상 소견은 없었다.

검사실 소견 : 말초혈액 검사상 백혈구 $11,190/\text{mm}^3$ (호중구 87%, 림프구 9%, 중성구 3%), 혈색소 13.1 g/dL , 혈소판 $334,000/\text{mm}^3$ 이었다. 생화학 검사상 이상 소견은 없었다. 혈액 가스 검사상 pH 7.38, PCO₂ 48 mmHg, PO₂ 64 mmHg, 산소포화도 91.5%였다. 골수 이식 전후에 시행한 폐기능 검사 결과는 다음과 같다 (Table 1).

방사선학적 소견 : 흉부 X-선 검사상 양측 폐야에 기관지 음영의 증가 소견 보였다.

병리조직학적 소견 : 2003년 11월 쇄기 절제술 후 조직검사상 다발성 기종(Fig. 1A)이 발견되었으며, 주위 폐실질에서는 몇 개의 세기관지 주위의 섬유화 및 경미한 만성 염증이 관찰되었고, 세기관지의 내강이 좁아져 있었다(Fig. 1B).

치료 및 경과 : 내원 2일째 부터 38°C 이상의 고열이 발생하였고 항균제 사용에도 지속적인 발열 증세 있

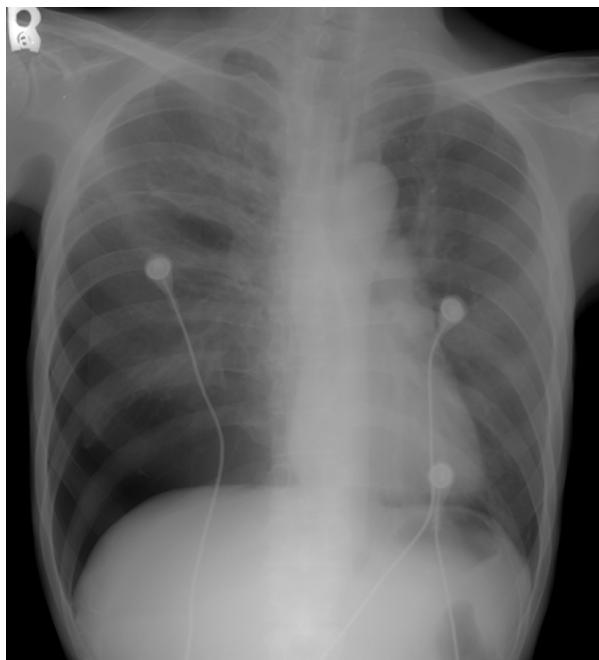


Figure 2. A newly developed right side pneumothorax was observed on chest X-ray taken at the onset of chest pain.

었다. 만성 이식편대숙주반응으로 생각되어 내원 5일 째부터 스테로이드(Intravenous Methylprednisolone 62.5mg) 투여하면서 흉부 통증 및 호흡곤란을 호소하여 시행한 흉부 X-선 검사상 우폐야 기흉(Fig. 2) 소견보여 흉관 삽입하였다. 흉부전산화단층촬영상 간유리흔탁화(ground glass opacity) 및 음영의 약화(attenuation) 소견이 동시에 나타나고, 공기 폐색(air-trapping)과 기관지확장증 소견을 관찰할 수 있었다 (Fig. 3). 골수 이식 후 만성 이식편대숙주질환에 의해 발생한 폐쇄성 기관지염으로 인한 재발성 기흉으로 판단하여 면역 억제제(Tacrolimus(FK506) 3mg)를 추

가하였으며 이후 호흡곤란 호전되고 기흉 소실되어 흉관 제거후 퇴원하여 현재 외래 추적 관찰 중이며 흉부 전산화 단층 촬영상 다발성 폐음영은 호전양상을 보이며, 현재 deflazacort, prednisolone, tacrolimus투여하면서 기흉 재발 없이 외래 추적 관찰 중이다.

고 칠

폐쇄성 세기관지염(Bronchiolitis obliterans, BO)은 세기관지 내경내에 섬유화성 폐색을 유발하는 비특이적 염증성 반응으로 여러가지 폐손상의 형태로 나타난다. 동종골수이식 후에 발생하는 폐합병증은 감염성과 비감염성으로 구분하며 이중 비감염성 합병증의 종류에는 흉막액, 폐부종, 미만성 폐출혈, 폐쇄성 세기관지염-기질화 폐렴, 폐쇄성 세기관지염등이 발생하는 것으로 알려져 있다⁵. 특히 골수이식 후에 발생하는 폐쇄성 세기관지염의 원인에 대하여 바이러스(adeno-virus) 감염, 제2형 조직적합복합체 항원(class II major histocompatibility complex antigen)의 발현에 따른 T 림프구 항진에 의한 기도 손상 등의 가설이 제시되어 있으나 근본적인 면역학적 기전은 정확히 알려져 있지 않으며 기관 및 기관지 점막하 샘의 염증반응에 의한 분비 기능 저하가 우선적으로 일어나며 이에 따라 다양한 외부자극에 대한 체내 방어기능의 장애로 인해 구조적 변화가 진행되는 것으로 설명한다^{4,6,7}.

만성 이식편대숙주질환(Chronic Graft-versus-host-disease, cGVHD)은 동종 골수이식 후 1/3에서 발생하며 호흡기계 cGVHD는 크게 4가지 - 1) 미만성 폐포 손상(diffuse alveolar damage), 2) 간질성 폐렴을 동반

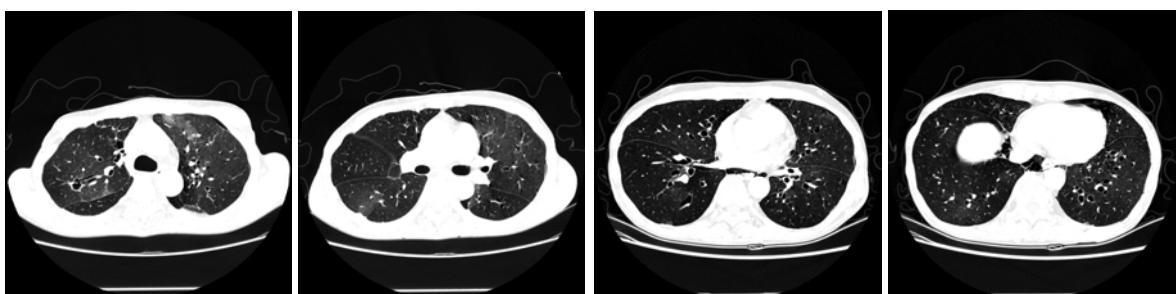


Figure 3. A chest CT shows diffuse mosaic attenuation, patchy air-trapping and ground glass opacities, and bronchiectasis.

한 림프구성 기관지/세기관지염(lymphocytic bronchitis/bronchiolitis with interstitial pneumonia, BIP), 3) 폐쇄성 세기관지염 - 기질화 폐렴(bronchiolitis obliterans organizing pneumonia), 4) 반흔성 폐쇄성 세기관지염(cicatricial bronchiolitis obliterans)-로 구분하며 폐쇄성 세기관지염은 cGVHD가 발생한 환자의 10~20%에서 발생하는 것으로 알려져 있다⁸. cGVHD에 의한 폐쇄성 세기관지염은 영구적인 폐기능 저하를 가져오지만 안정적인 만성 경과를 보이는 경우와 호흡부전에 이르는 급성 경과를 보이는 두 경우가 있으며 전형적인 이식편대숙주질환(점막염, 식도염, 피부발진등)보다 2~3개월 선행하여 발생하며 4~6개월 후 마른 기침, 노작성 호흡곤란 등이 발생한다. 임상적으로는 진행성 호흡곤란 및 비액담성 기침이 특징적이며 신체 검사상 국한적인 천명음이나 악설음이 청진될 수 있으며 저산소증(hypoxemia)이 흔하게 관찰된다. 기관지확장제에 반응이 없으며 흉부방사선 소견상 과팽창 소견을 보일 수 있으나 비특이적이므로 그로 인하여 과소평가 되어 치료의 시작이 늦춰질 가능성이 있다⁷.

골수이식 환자의 6%에서 정기적인 폐기능검사를 통하여 폐쇄성 세기관지염의 발생과 같은 시기에 FEV₁/FVC 비율의 감소가 관찰되었으며 Human Leukocyte Antigen 부적합 등과 연관된 제한성 기능장애도 12%에서 관찰되었으며 이런 소견은 사망률을 증가시키는 것으로 보고되었다⁹. 초기 폐쇄성 세기관지염의 조기 발견을 위하여 정기적인 폐기능 검사를 시행하는 것이 민감한 지표가 되는 것으로 보고되고 있으며¹⁰, 섬모의 기능저하의 측정(ciliary beat frequency, CBF)이 폐기능의 저하보다 폐쇄성 세기관지염 발생의 조기 발견에 더 유용하다는 보고도 있다.

폐쇄성 세기관지염의 알려진 합병증은 공기누출증 후군(air-leak syndrome)으로 기종격, 피하기종, 기흉 등이 알려져 있다⁴. 이의 기전으로는 폐쇄성 세기관지염이 진행하면서 다발성 기종이 형성되고 그로 인하여 재발성 기흉이 발생하는 것으로 알려져 있으며 이식전처치료서의 방사선 조사가 늙막의 결체조직의 형성을 약화시키는 것으로 알려져 있다. 하지만, 다발성 기종 없이 골수 이식후 발생한 폐쇄성 세기관지염에

의한 기흉 및 기종격 발생이 보고 되었으며^{11,12}, 골수이식후 중상없이 다발성 기종으로 인한 양측성 기흉 발생을 일으킨 폐쇄성 세기관지염 환자도 보고된 바 있다¹³. 이식후 면역억제 상태에 있는 환자에서 아스페르길루스증(aspergillosis)등의 감염에 의하여 폐조직의 경색이 유발되어 기흉이 유발되는 것도 고려해야 하며, 기흉의 발생이 반드시 폐쇄성 세기관지염의 진행과 상관관계를 갖는지도 의문의 여지는 남아 있다.

폐쇄성 세기관지염의 치료는 스테로이드 및 면역억제제가 사용되고 있으나 효과에 대하여는 논란이 많다. Prednisolone은 1~1.5mg/kg/day이 권장되며 하루에 100mg은 넘지 않도록 권유하고 있다. 만일 호흡기계 증상이 호전되면 6~12개월에 걸쳐 점진적으로 줄여나갈 수 있으며 증상 호전이 없을 경우 1개월 이내에 면역 억제제(Azathioprine (2~3 mg/kg/day), Cyclosporine)의 추가를 권장한다. Cyclosporin의 사용은 폐쇄성 세기관지염의 발생률을 감소시킨다는 보고가 있으며¹⁴, 대부분의 경우에 치명적인 결과를 가져오지만 한정된 경우에 대하여 스테로이드 및 기타 면역억제제가 효과적이기도 하다¹⁵.

본 환자에 있어서 동종골수이식 후 cGVHD의 지속적인 치료 과정중에서 반복적인 호흡기계 감염 및 기흉의 발생양상을 보였으며 여러가지 위험인자를 가지고 있는 상태에서 호흡기계 감염으로 입원하여 치료과정에서 폐쇄성 세기관지염의 임상적 진단에 스테로이드 및 초기에 면역 억제제를 추가하였고 이후 증상 호전되고 안정적인 상태에서 외래 추적관찰 중으로 이에 본 저자들은 이식후 기흉의 발생은 폐쇄성 세기관지염의 진행 및 악화 과정중에 발병할 수 있다는 것이 항상 고려되어야 할 것을 보고하는 바이다.

요약

저자들은 30세 남자 환자에서 골수이식 후 발생한 만성 이식편대숙주질환에 의한 폐쇄성 세기관지염으로 인하여 발병한 이차성 재발성 기흉의 임상적 진단 및 스테로이드와 면역 억제제 치료 후 호전된 증례를 경험하였기에 이에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Nysom K, Holm K, Hesse B, Ulrik CS, Jacobsen N, Bisgaard H, et al. Lung function after allogeneic bone marrow transplantation for leukemia or lymphoma. *Arch Dis Child* 1996;74:432-6
2. Clark JG, Crawford SW, Madtes DK, Sullivan KM. Obstructive lung disease after allogeneic marrow transplantation. Clinical presentation and course. *Ann Intern Med* 1989;111:368-76
3. Curtis DJ, Smale A, Thien F, Schwarer AP, Szer J. Chronic airflow obstruction in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:169-73
4. Kumar S, Tefferi A. Spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema complicating bronchiolitis obliterans after allogenic bone marrow transplantation-case report and review of the literature. *Ann Hematol* 2001;80:430-5
5. Jegal YJ, Lee JH, Lee GH, Kim UG, Shim TS, Im CM, et al. Lung complications after allergenic bone marrow transplantation. *Tuberc Respir Dis* 2000;49:207-16
6. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Nonbacterial pneumonia after allogeneic bone marrow transplantation : A review of ten years' experience. *Rev Infect Dis* 1982;4:1119-32
7. Yokoi T, Hirabayashi N, Ito M, Uno Y, Tsuzuki T, Yatabe Y, et al. Broncho-bronchiolitis obliterans as a complication of bone marrow transplantation: a clinicopathological study of eight autopsy cases. *Virchows Arch* 1997;431:275-82
8. Yousem SA. The histological spectrum of pulmonary graft-versus-host disease in bone marrow transplant recipients. *Hum Pathol* 1995;26:668-75
9. Marras TK, Chan CK, Lipton JH, Messner HA, Szalai JP, Laupacis A. Long-term pulmonary function abnormalities and survival after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:509-17
10. Benesch M, Kerbl R, Schwinger W, Lackner H, Pfeifer A, Popper H, et al. Discrepancy of clinical, radiographic and histopathologic findings in two children with chronic pulmonary graft-versus-host disease after HLA-identical sibling stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:809-12
11. Johnson FL, Stokes DC, Ruggiero M, Dalla-Pozza L, Callahan TR. Chronic obstructive airways disease after bone marrow transplantation. *J Pediatr* 1984;105:370-6
12. Galanis E, Litzow MR, Tefferi A, Scott JP. Spontaneous pneumomediastinum in a patient with bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:695-6
13. Suzuki T, Saijo Y, Ebina M, Yaekashiwa M, Minegishi M, Tsuchiya S, et al. Bilateral pneumothoraces with multiple bullae in a patient with asymptomatic bronchiolitis obliterans 10 years after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:829-31
14. Payne L, Chan CK, Fyles G, Hyland RH, Bafundi P, Yeung M, et al. Cyclosporine as possible prophylaxis for obstructive airways disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Chest* 1993;104:114-8
15. Wyatt SE, Nunn P, Hows JM, Yin J, Hayes MC, Catovsky D, et al. Airways obstruction associated with graft versus host disease after bone marrow transplantation. *Thorax* 1984;39:887-94