

소아의 폐색성 세기관지염의 단일 기관 경험

부산대학교 의학전문대학원 소아과학교실

서혜경 · 김혜영 · 양혜경 · 신성현 · 이병기 · 김성현 · 김영미

=Abstract=

Bronchiolitis Obliterans in Children: A Single Institution Experience

Hyeyoung Seo, MD, Hye-young Kim, MD, Hea Kyoung Yang, MD, Sung Hyun Shin, MD,
Byung Ki Lee, MD, Seong Heon Kim, MD, Young Mi Kim, MD, PhD

Department of Pediatrics, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Purpose : Although bronchiolitis obliterans (BO) most often occurs after infection, the incidence of post-transplant BO has recently increased due to the increase of organ and bone marrow transplantation. However, there is limited data on the responses to treatment using measurements of pulmonary function in patients with BO. This study aimed to describe clinical characteristics and pulmonary function in children with BO from a single institute and to compare the responses according to treatment modalities in children with post-infectious BO.

Methods : This study was conducted on 22 children who were diagnosed with BO from January 2005 to December 2010. Based on the medical chart, treatment courses and prognosis of the patients were examined retrospectively. The severity of clinical symptoms was determined by the Denver symptom score, basal pulmonary function, and responses to bronchodilators; all parameters were measured and compared between the time of diagnoses and follow-up six months later.

Results : The mean age of the patients when diagnosed with BO was 8.3 ± 6.6 years; of those patients, sixteen were boys and six were girls. Nineteen cases of BO were associated with acute infection, and the most common cause of those cases was adenovirus. Three cases of BO occurred following allogeneic bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia. The Denver symptom scores at the time of diagnosis were averaged to 3.95 ± 0.63 , and the average symptom score after follow-up of six months was 2.15 ± 0.73 . The averages of the % forced vital capacity (FVC), % forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), and % forced expiratory flow, midexpiratory phase (FEF_{25-75%}) at the time of diagnosis were $69 \pm 13\%$, $40.5 \pm 12.7\%$, and $17.6 \pm 7.8\%$, respectively, and FEV₁/FVC was $56.7 \pm 10.9\%$. The averages of %FVC, % FEV₁, and %FEF_{25-75%} six months after diagnosis were $78 \pm 17.3\%$, $62.5 \pm 16.5\%$, and $35.6 \pm 9.5\%$, respectively, and FEV₁/FVC was improved to $70.7 \pm 18.9\%$. Symptom scores of the group treated with high dose systemic steroids decreased significantly compared to those of the group treated with inhaled corticosteroids ($P < 0.05$). Likewise, improvement of FEV₁/FVC after treatment was greater in the group treated with high dose systemic steroids than in the group treated with inhaled corticosteroids ($P < 0.05$).

Conclusion : Infections are the more frequent causes of BO in our institute, and adenovirus is most common. Six-month follow-up study results suggest high dose systemic steroids could lead

to better improvement of clinical symptoms and pulmonary function in children with post-infectious BO. [Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2011;21:123-130]

Key Words : Bronchiolitis obliterans, Corticosteroid, Respiratory function test, Children

서 론

폐색성 세기관지염(bronchiolitis obliterans, BO)은 세기관지를 침범하는 비특이적 염증성 질환으로, 세기관지의 손상 후 육아조직 및 섬유조직 형성으로 기도 내강 폐쇄가 야기되는 만성적 폐쇄성 폐질환이다.¹⁾ 소아에서 발생 빈도는 정확히 알려져 있지 않으나 다양한 질환에 의해 발생할 수 있으며 adenovirus 등의 폐 감염 후 발생하는 경우가 가장 많은 것으로 보고되고 있다.²⁾ 그 외 일산화탄소 및 다른 독성물질의 흡입, 결체 조직 질환, 약물 등이 원인이 될 수 있으며 최근에는 장기 및 골수 이식의 증가로 이식 후 폐색성 세기관지염의 발생이 증가하고 있다.^{1,3)}

폐색성 세기관지염은 만성적 기도폐쇄가 주된 임상 증상으로 나타나며 병의 자연경과가 잘 알려지지 않았지만, 상당 기간 폐기능 저하를 초래할 수 있어 임상의들의 주의가 요구된다.⁴⁾ 현재까지의 폐색성 세기관지염의 치료도 주로 보존적 방법에 한정되어 있어 저산소 혈증에 대한 산소공급, 이차적 감염에 대하여 항생제 사용, 호흡 물리치료, 금연 및 호흡기 자극 물질의 회피, 백신, 필요할 때 기관지 확장제 사용 등을 시행하며, 항염증 효과를 위한 스테로이드, azithromycin, 면역글로불린의 효과는 아직 논란의 여지가 있다.^{1,5)}

폐색성 세기관지염에 대한 보고는 국내뿐만 아니라 외국에서도 많지 않고 치료에 대한 반응 및 폐기능 측정치에 대한 자료는 매우 드물다. 이에 저자들은 본원에서 폐색성 세기관지염으로 진단받은 환아들의 임상 양상과 치료 후 임상 경과 및 폐기능의 변화를 조사하여 향후 진단과 치료에 도움이 되고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 1월부터 2010년 12월까지 부산대학병원 소아청소년과에서 폐쇄성 호흡기 증상이 있으면서 과팽창된 가슴 X-선 및 고해상 가슴 단층촬영 소견에서 폐색성 세기관지염에 합당한 소견을 보이거나 병리조직 검사로 폐색성 세

기관지염으로 진단된 22명을 대상으로 하였다.

2. 방법

진료 기록지를 기초로 하여 환아들의 성별, 진단할 때 나이, 임상 증상 및 이학적 소견, 원인, 가슴 X-선 및 고해상 가슴 단층촬영, 폐기능 검사값, 치료 경과 및 예후 등을 후향적으로 조사하였다.

임상소견에 대한 조사는 입원 당시의 발열, 기침, 객담, 호흡곤란, 청색증 및 저산소 혈증 등의 임상증상과 비익호흡, 흉곽함몰, 과호흡, 빈호흡 등의 호흡형태, 천명, 수포음, 호흡음 저하 등의 청진소견을 포함한 진찰소견을 조사하였다. 진단할 때와 6개월 후 추적 조사 때 증상 점수(Denver symptom score)⁶⁾를 기준으로 1) 무증상성, 2) 증상성, 모든 조건에서 정상 산소포화도 3) 증상성, 실온에서 쉴 때는 정상 산소포화도이나 수면이나 운동할 때는 비정상 산소포화도 4) 증상성, 쉴 때도 비정상 산소포화도 5) 증상성, 폐고혈압 존재로 구분하여 비교 평가하였다.

원인에 대한 조사로 바이러스 감염이 원인으로 의심되었던 경우에는 비인두 흡인물(nasopharyngeal aspirate), 기관지 흡인물(tracheal aspirate), 기관지 폐포세척액(bronchoalveolar lavage) 등을 이용하여 간접 면역형광검사, 역전사중합효소 연쇄반응(reverse transcription-polymerase chain reaction) 및 배양검사를 시행하였다. Mycoplasma 감염은 1주 간격으로 시행한 항체가 4배 이상 증가한 경우에 원인으로 진단하였다. 동맥혈 가스분석, 말초혈액검사, 적혈구 침강속도, C-반응단백, 항핵항체(antinuclear antibody), Immunoglobulin G, A, M, E을 포함한 면역검사 등을 조사하였으며, 골수 및 장기 이식 병력, 결체 조직 질환, 흡인 손상과 약물의 기왕력도 조사하였다.

고해상 가슴 단층촬영소견에서 폐색성 세기관지염의 소견은 모자이크성 관류(mosaic perfusion), 기관지확장증, 기관지벽 비후, 폐혈관 크기 감소(attenuation of pulmonary vessel)와 공기잡이(air trapping) 유무로 2명의 영상의학과 의사에 의해 이루어졌다. 폐기능 검사는 spirometry (Vmax, SensorMedics, Yorba Linda, CA, USA)를 이용하여 기저폐기능 및 기관지확장제 반응을 진단할 때

와 6개월 뒤인 추적 조사할 때 측정하였다. 폐기능 검사를 시행하기 전에 속효성 기관지 확장제는 최소 8시간 이상, 지속성 기관지 확장제는 최소 36시간 이상 투여하지 않았다. 기저 폐 기능 검사는 노력성 폐활량(forced volume vital capacity, FVC), 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁), 최대 중간 호기량(forced expiratory flow between 25% and 75% of functional vital capacity), FEV₁/FVC를 측정하였다. 매회 3회씩 반복하였고 FVC와 FEV₁는 가장 크게 측정된 두 개 값의 차이가 150 mL 미만이었으며 이들 중 가장 큰 값을 분석에 사용하였다. 기관지 확장제 반응검사는 기저상태에서 FEV₁을 측정한 후 400 µg (4 puff)의 salbutamol aerosol (Ventolin Evohaler, GlaxsoSmithKlein, London, UK)을 spacer (AeroChamer Plus, Trudell Medical International, Ontario, Canada)를 통해 투여하고 15분 후 FEV₁을 재측정하는 방법으로 시행하였다. 기관지 확장제 반응(dFEV₁)은 (기관지확장제 흡입 후 FEV₁-기관지확장제 흡입 전 FEV₁)/기관지확장제 흡입 전 FEV₁ (%)로 정의하였다. 기관지확장제 반응 양성 기준은 dFEV₁≥9%로 정의하였다.⁷⁾

3. 통계분석

자료 분석을 위한 통계처리는 SPSS ver. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 분석하였다. 결과는 평균±표준편차로 제시하였으며, FEV₁은 정상 예측치⁸⁾에 대한 비율로 표시하여 통계에 적용하였으며 평균값의 비교에서는 Mann Whitney U test를 시행하여 유의성을 평가하였다. *P*값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결과

1. 대상군의 특성 및 폐색성 세기관지염의 원인

폐색성 세기관지염으로 진단될 때 평균 연령은 8.3±6.6 세였고, 남아 16명과 여아 6명이었다. 급성 감염 후 폐색성 세기관지염이 발생한 경우가 19례였으며 급성 골수성 백혈병으로 동종 골수 이식 치료 후 폐색성 세기관지염이 발생한 경우가 3례였다. 감염과 관련된 폐색성 세기관지염 19례 중 13례에서 원인이 증명되었는데 adenovirus 5례(26.3%), *Mycoplasma pneumoniae* 4례(21.0%), influenza 2례(10.5%), respiratory syncytial virus가 1례(5.3%)였으며 6례(31.5%)에서 원인을 확인할 수 없었다.(Fig. 1)

초기 감염 때 평균 연령은 4.0±3.3세였고 감염 후 폐색성 세기관지염으로 진단될 때 평균 연령은 5.0±4.0세였다. 급성 감염 후 폐색성 세기관지염 진단까지의 기간은 평균 10.0±6.9개월이었고 추적기간은 28.6±19.4개월이었다. 골수 이식 후 폐색성 호흡기 증상이 나타날 때 평균연령은 15.0±3.3세였고, 폐색성 세기관지염으로 진단될 때 나이는 17.0±2.2세였으며, 추적기간은 36.6±6.4개월이었다. (Table 1)

총 22례 중 1례에서 사망례가 있었고 골수 이식 후 폐색성 세기관지염이 발생한 경우였다. 개흉술로 폐생검이 3례에서 시행되었으며 그 중 2례가 폐색성 기관지염에 합당한 조직 검사 소견으로 확인되었다.

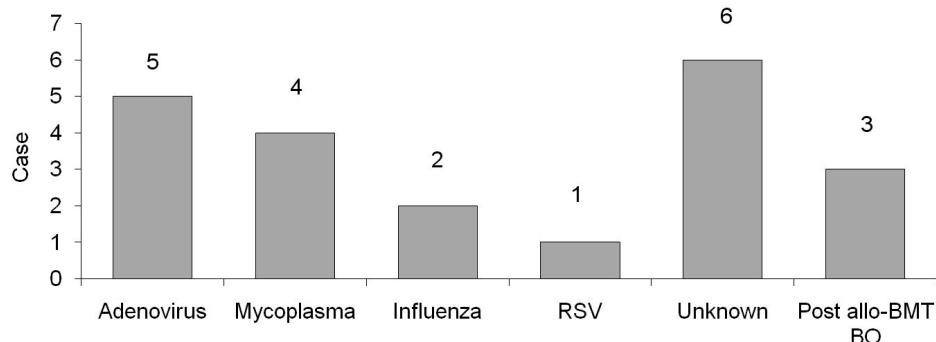


Fig. 1. Underlying causes in the patients with bronchiolitis obliterans. RSV, respiratory syncytial virus; allo-BMT BO, allogenic bone marrow transplantation bronchiolitis obliterans.

2. 임상증상 및 고해상 흉부단층소견

진단 당시 임상증상으로 기침(99%), 가래(80%), 운동 할 때 호흡곤란(65%), 안정 상태에서 호흡 곤란(55%), 천명(48%) 및 발열(24%) 등이 있었다. (Fig. 2) 진단 때 증상 점수의 평균은 3.95 ± 0.63 점이었으며 6개월 추적관찰 후 증상 점수는 2.15 ± 0.73 점으로 조사되었다. 감염 후 폐색성 기관지염으로 진단된 19명 환아 중 10명(52.6%)은 증상이 호전되었으며 7명(36.8%)은 증상에 변화가 없었고 2명(10.5%)은 악화되었다.

진단 때 고해상 가슴 단층촬영에서 모자이크상 판류(95

Table 1. Clinical Data of the Patients with Bronchiolitis Obliterans

Characteristics	Value
No. of patients	22
Male:Female	16:6
Age at diagnosis of BO (yr)	8.3 ± 6.6
Postinfectious BO	5.0 ± 4.0
Post allo-BMT BO	17.0 ± 2.2
Age at initial insult (yr)	
Postinfectious BO	4.0 ± 3.3
Post allo-BMT BO	15 ± 3.3
F/U duration (mo)	
Postinfectious BO	28.6 ± 17.4
Post allo-BMT BO	36.6 ± 6.4
Mortality	1/22

Values are presented as number or mean \pm SD.
BO, bronchiolitis obliterans; allo-BMT, allogeneic bone marrow transplantation.

%), 기관지벽 비후(72%), 무기폐(65%), 과팽창(hyperinflation, 40%), 기관지확장(Bronchiectasis, 27%) 및 간유리 음영(ground glass opacity, 12%) 등이 관찰되었다.

3. 폐기능 검사 소견

진단 때 폐기능 검사를 시행 받은 환아는 16례였으며 FVC, FEV₁, FEF_{25-75%}의 추정 정상치에 대한 백분율인 %FVC, %FEV₁, %FEF_{25-75%}의 평균은 각각 69.0 ± 13.0 %, 40.5 ± 12.7 %, 17.6 ± 7.8 %이고 FEV₁/FVC은 56.7 ± 10.9 %였다. 기관지 확장제 반응(dFEV₁)은 평균 3.4 ± 1.7 %였다. 6개월 후 추적 폐기능 검사를 시행한 환아는 13례였으며 %FVC, %FEV₁, %FEF_{25-75%}의 평균은 각각 78.0 ± 17.3 %, 62.5 ± 16.5 %, 35.6 ± 9.5 %였으며, FEV₁/FVC은 70.7 ± 18.9 %로 호전되었다. 기관지 확장제 반응(dFEV₁)은 평균 3.8 ± 1.7 %였다. (Table 2)

Table 2. Pulmonary Function Data in the Patients with Bronchiolitis Obliterans

Variables	At diagnosis (n=16)	At 6 months follow-up (n=13)
FVC	69.0 ± 13.0 %	78.0 ± 17.3 %
FEV ₁	40.5 ± 13.0 %	62.5 ± 16.5 %
FEF _{25-75%}	17.6 ± 7.8 %	35.6 ± 9.5 %
FEV ₁ /FVC	56.7 ± 10.9 %	70.7 ± 18.9 %
dFEV ₁	3.4 ± 1.7 %	3.8 ± 1.7 %

Values are presented as mean \pm SD.

FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FEF_{25-75%}, forced expiratory flow, midexpiratory phase.

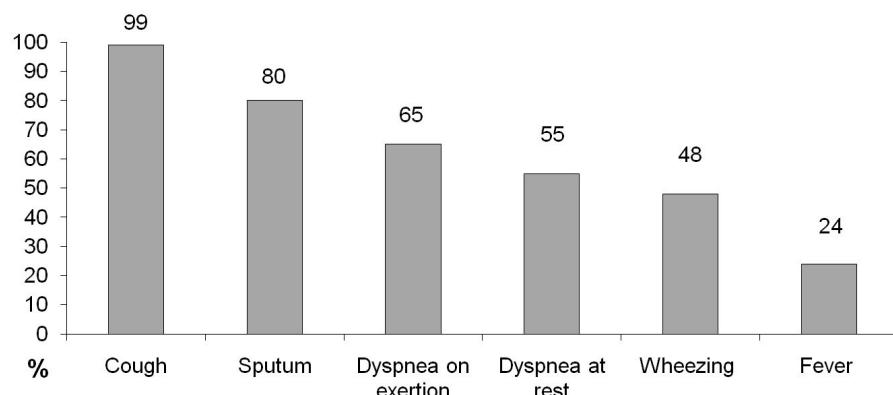


Fig. 2. Clinical features of the patients with bronchiolitis obliterans at diagnosis.

4. 치료에 대한 반응

감염 후 폐색성 기관지염으로 진단된 19례 중 8례에서 정맥용 methylprednisolone (30 mg/kg/day) 3일 용법을 한 달 간격으로 6개월간 투여하는 전신적 고용량 스테로이드 치료가 시행되었고 이외의 환아들은 주로 흡입용 스테로이드(budesonide 250 µg을 12시간 간격으로 하루 2회 흡입치료)가 사용되었다. 골수 이식 후 발생한 폐색성 기관지염 3례에서 azithromycin (500 mg을 3일간 복용 시킨 후 1주일에 세 차례 250 mg을 12주간 투여)과 prednisolone (1 mg/kg/day를 12주간 투여)의 경구 치료가 시행되었다.

감염 후 폐색성 기관지염이 발생한 19명 중 전신적 고용량 스테로이드 치료군 8명과 일반적인 조절제 치료군 11명의 진단할 때의 증상점수는 각각 4.2 ± 0.9 점과 3.7 ± 0.8 점이었고 6개월 추적 후의 증상 점수는 각각 2.0 ± 1.2 점과 2.4 ± 1.8 점으로 향상되었다. 전신적 고용량 스테로이드 치료군에서 일반적 조절제 치료군보다 진단할 때와 6개월 추적 후의 증상 점수 차이가 유의하게 큰 것이 증명되어 고용량 스테로이드 치료군에서 증상이 유의하게 호전되었음을 알 수 있었다. ($P < 0.05$) (Table 3)

감염 후 폐색성 기관지염이 발생한 19명 중 진단 때와 6개월 추적 후 폐기능 검사를 모두 시행하였던 경우는 13명

이었다. 이들을 고용량 스테로이드 치료군 6명과 일반적 조절제 치료군 7명으로 나누어 폐기능 검사 값을 비교하였을 때 고용량 스테로이드 치료군에서 일반적 조절제 치료군보다 $\Delta\%FEV_1$ (진단 시와 6개월 추적 관찰 후 $\%FEV_1$ 값의 차이), $\Delta\%FEF_{25-75\%}$ (진단 시와 6개월 추적 관찰 후 $FEF_{25-75\%}$ 값의 차이), $\Delta FEV_1/FVC$ (진단 시와 6개월 추적 관찰 후 FEV_1/FVC 값의 차이)가 유의하게 증가되어 고용량 스테로이드 치료군에서 폐기능의 유의한 호전을 보였다. ($P < 0.05$) (Table 3)

고 찰

본 연구에서 폐감염 후 발생하는 폐색성 세기관지염에서 가장 흔한 원인은 adenovirus였다. 감염 후 폐색성 기관지염이 발생한 환아들을 6개월 추적 관찰하였을 때 고용량 전신 스테로이드 요법을 시행한 군에서 일반조절제를 사용하는 군보다 임상 증상 및 폐 기능이 의미 있게 호전되었다. 이것은 임상의들에게 폐렴 후 폐색성 세기관지염 발생에 대한 주의 깊은 인식과 적극적인 치료의 중요성을 보여준다고 하겠다.

소아에서 폐색성 세기관지염의 빈도는 낮을 것으로 추정되고 있으나 아직 정확한 빈도가 알려지지는 않았다. 성별의

Table 3. Comparison of Clinical Symptom and Pulmonary Function between High-Dose Steroid Treatment Group (HST) and non High-Dose Steroid Treatment Group (non HST) in the Patients with Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans

	HST	Non HST	P-value
Clinical symptom score			
At diagnosis	4.2 ± 0.9	3.7 ± 0.8	0.06
At 6 months follow-up	2.0 ± 1.2	2.4 ± 1.8	0.07
Mean difference of the scores between at diagnosis and at 6 months follow-up	2.2 ± 0.3	1.3 ± 1.0	0.04
FEV ₁ % predicted			
At diagnosis	39.9 ± 12.8	43.5 ± 17.8	0.06
At 6 months follow-up	63.4 ± 16.5	61.8 ± 18.3	0.97
Mean difference of FEV ₁ between at diagnosis and at 6months follow-up	24.5 ± 5.7	18.3 ± 8.9	0.04
FEV ₁ /FVC			
At diagnosis	52.3 ± 10.8	60.0 ± 15.3	0.05
At 6 months follow-up	69.8 ± 16.8	71.2 ± 19.6	0.23
Mean difference of FEV ₁ /FVC between at diagnosis and at 6months follow-up	17.5 ± 3.8	11.2 ± 6.9	0.03
FEF _{25-75%} predicted			
At diagnosis	17.1 ± 5.8	19.9 ± 4.9	0.19
At 6 months follow-up	37.8 ± 9.8	34.4 ± 10.1	0.27
Mean difference of FEF _{25-75%} between at diagnosis and at 6months follow-up	20.7 ± 4.0	14.5 ± 6.8	0.03

Values are presented as mean \pm SD.

FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FEF_{25-75%}, forced expiratory flow, midexpiratory phase.

차이에 대해서는 정확히 알려진 바는 없으나 남아가 여아보다 많다는 보고가 있는데,^{9,10)} 본 연구에서도 남아가 많았다. 이는 남아의 기도가 여아에 비해 작아서 증상이 쉽게 표현되는 것과 관련성이 있을 것으로 추측된다.⁹⁾ 감염 후 폐색성 세기관지염의 진단 시 연령은 본 연구에서는 60.7 ± 48.4 개월이었으나 2002년 국내 연구에서는⁹⁾ 진단 시 중간 연령은 17.5개월(3개월-6년 7개월)로 낮았고, 1990년도 국내 환자를 포함한 조사에서는¹¹⁾ 70.3개월(10개월-224개월)로 진단 시 중간 연령은 각 연구마다 차이를 보이고 있어 지속적인 연구가 필요하다.

폐색성 세기관지염의 가장 흔한 원인은 본 연구와 같이 폐감염 후 발생하는 것으로 알려져 있으며, 최근 이식 후 발생하는 폐색성 세기관지염의 발생 빈도가 증가하고 있다.^{4,12)} 감염 후 발생하는 폐색성 세기관지염은 adenovirus가 가장 중요한 감염성 원인으로 알려져 있다. Castro-Rodriguez 등²⁾은 adenovirus 폐렴으로 치료받은 45명을 전향적으로 5년 동안 관찰하였을 때 47.4%에서 폐색성 세기관지염이 발생하였다고 보고하였는데 주로 중환자실에 입원하여 기계호흡, 산소사용 및 전신적 스테로이드 치료를 받은 환아들이었다. Murtagh 등¹³⁾은 adenovirus 폐렴으로 치료받은 환아 중 36%에서 폐색성 세기관지염 발생을 보고하였는데 adenovirus serotype 7h (Ad7h)가 가장 많았다. 그 외 measles virus, influenza virus, *M. pneumoniae*, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus 등이 폐색성 세기관지염의 원인으로 가능하다고 보고되고 있고^{1,3,9)} 본 연구에서도 비슷한 결과를 확인하였다.

본 연구에서 폐색성 세기관지염의 임상 증상은 기침, 가래, 호흡곤란, 천명 등의 지속적인 호흡기 증상이 특징적인데 이는 다른 보고의 주된 증상과 유사하다.^{9,10)} 진단은 지속적인 호흡기 증상을 보이는 환자를 주의 깊게 관찰하여 의심하는 것이 중요한데, 특히 감염 후 반복되는 기침, 가래, 호흡 곤란과 천명 등을 보이는 환자가 아토피와 상관없이 상기 증상이 반복되거나 기관지 확장제에 반응이 없을 때는 적극적인 진단을 위한 노력이 필요할 것으로 생각한다.

폐색성 세기관지염의 최종적인 진단은 폐생검을 통해 이루어지는데, 점막하 및 세기관지 주위 섬유화의 존재와 이 섬유화에 의한 세기관지강의 외부적 협착(extrinsic narrowing) 등의 조직학적 소견을 보인다. 그러나 폐생검은 침습적인 방법으로 중증의 경우에 제한적으로 시행하는 경우가 많고, 폐색성 세기관지염은 세기관지를 산발적으로 침범하는 경우가 많아서 언제나 폐색성 세기관지염의 최종진단에 폐생검이 도움이 되는 것은 아니다.^{14,15)} 고해상 가슴 단

층 촬영은 비침습적인 방법으로 전폐아를 평가할 수 있어 매우 유용한 검사방법이며, 본 연구에서와 같이 모자이크상 관류, 기관지벽 비후, 무기폐, 과팽창, 기관지 확장 및 간유리 음영 등이 관찰된다.^{9,15)}

폐기능 검사 또한 비침습적인 방법으로 환아의 기도 폐쇄의 중등도를 평가하는 민감한 검사 방법으로 유용한 정보를 제공한다.^{1,3,16)} 그러나 감염 후 폐색성 세기관지염 환아에서 폐기능 평가 및 지속적인 변화에 대한 연구는 매우 드문 실정이며^{5,16-18)} Kim 등¹¹⁾이 국내 환자 일부의 진단 시 폐기능치를 제시하였다. 본 연구에서와 같이 일반적으로 기도 폐쇄의 중증도에 따라 FEV₁, FEV₁/FVC, FEF_{25-75%}가 감소하며, 유량-용적 곡선(flow-volume curve)에서 오목 곡선이 심해지고 곡선의 전체면적도 줄어들며 기관지 확장제에 대한 반응은 미미한 것으로 알려져 있다. 특히 FEF_{25-75%}은 소기도의 폐쇄를 반영하는 지표로 폐색성 세기관지염의 초기 진단에 유용하게 사용될 수 있다.^{5,19)} 총폐용량(total lung capacity) 및 잔기 용적(residual volume)은 공기잡이(air trapping)로 인하여 증가된다고 한다. Cazzato 등¹⁸⁾은 14명의 폐색성 기관지염 환아들을 지속적으로 폐기능 검사를 시행하였을 때 매년 1%씩 %FEV₁, %FEV₁/FVC, %FEF_{25-75%}가 감소한다고 보고하였다.

폐색성 세기관지염의 치료는 원인과 동반된 질환에 따라 다르지만, 현재까지는 주로 보존적 방법에 한정되어 있다. Macrolide계 항생제는 저용량, 장기 요법으로 항염증작용과 면역 조절 작용에 의하여 미만성 범세기관지염(diffuse panbronchiolitis)에서 효과가 있음이 알려져 있으며²⁰⁾, Khaild 등²¹⁾은 골수 이식 후 발생한 폐쇄성 세기관지염 환자에서 azithromycin 500 mg을 3일간 복용하고 이후 12주간 azithromycin 250 mg을 1주에 3회 복용한 후 시행한 폐기능 검사가 호전되었다고 보고하였다. 국내에서도 골수 이식 후 발생한 폐쇄성 세기관지염에서 Azithromycin을 1년간 투여하여 증상이 호전되었다는 보고가 있다.²²⁾ 그러나 감염 후 폐색성 세기관지염에서 시도된 전향적인 연구가 없다. 스테로이드는 기도의 염증반응과 세포의 증식 반응을 억제하여 증식형 폐색성 세기관지염에 효과적이라고 하나^{9,19)} 섬유화가 진행된 상태의 폐색성 기관지염에서 효과는 미미할 것으로 추측되어 기도 섬유화가 이루어지기 전 질환의 초기에 사용을 권하기도 한다.¹⁾ Ratjen 등²³⁾은 골수 이식 후 발생한 폐색성 세기관지염에서 고용량 스테로이드 치료를 1-6 cycle (평균 4 cycle)를 한 후 폐기능이 향상되고 산소포화도가 증가하였다고 보고하였다. 그러나 아직 스테로이드 치료 효과에 대한 전향적인 환자-대조군 연구는 없

다. 본 연구는 적은 수를 대상으로 6개월이라는 짧은 기간을 관찰하였다는 제한점이 있고 전향적인 대조군 연구는 아니지만 고용량의 스테로이드를 사용한 군에서 증상 점수가 유의하게 감소하였고 폐기능의 유의한 호전을 보였는데 이는 Hong 등⁹⁾의 연구 결과와 유사하였다. 앞으로 전향적인 대조군 연구 및 질병의 경과에 따른 치료 반응에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 면역 글로불린 효과도 증명된 바는 없지만 매달 1-2 g/kg을 정주하는 것은 스테로이드 사용을 줄이는 데 도움이 될 수 있다는 견해도 있다.¹⁾ 그 외에 infliximab 사용²⁴⁾과 페이식^{1,3)} 등의 치료가 시도되고 있다.

결론적으로 급성 폐감염 후 지속적인 폐쇄성 호흡기 증상을 보이는 환아들은 폐색성 세기관지염을 염두해 두고 고해상 가슴 단층 촬영 및 폐기능 검사를 통하여 조기에 진단하고 치료하며 지속적으로 관리하는 적극적인 노력이 필요할 것으로 생각한다.

요 약

목 적: 폐색성 세기관지염(bronchiolitis obliterans)은 감염 후 발생하는 경우가 가장 많으나 최근에는 장기 및 골수 이식의 증가로 이식 후 폐색성 세기관지염의 발생이 증가되고 있다. 폐색성 세기관지염은 상당기간 폐기능 저하를 초래할 수 있으나 치료에 대한 반응 및 폐기능 측정치에 대한 자료는 매우 드물다. 따라서 본 연구는 폐색성 세기관지염으로 진단받은 환아들의 임상 양상과 치료 후 임상 경과 및 폐 기능의 변화를 후향적으로 검토하여 향후 진단과 치료에 도움이 되고자 하였다.

방 법: 2005년 1월부터 2010년 12월까지 부산대학병원 소아청소년과에서 폐색성 세기관지염으로 진단된 22명을 대상으로 하였다. 진료 기록지를 기초로 하여 환아들의 성별, 진단 시 나이, 임상 증상 및 이학적 소견, 원인, 가슴 X선 및 고해상 가슴 단층촬영소견, 폐기능 검사값, 치료 경과 및 예후 등을 후향적으로 조사하였다. 임상증상의 중증도는 증상 점수(Denver symptom score)를 기준으로 평가하였고 폐기능 검사는 spirometry를 이용하여 기저폐기능 및 기관지확장제에 대한 반응을 진단 당시와 6개월 후 추적 조사 때 측정하여 비교하였다.

결 과: 급성 감염 후 폐색성 세기관지염이 발생한 경우가 19례로 adenovirus가 가장 흔한 원인이었으며 급성 골수성 백혈병으로 동종 골수 이식 치료 후 폐색성 세기관지염이 발생한 경우가 3례였다. 폐색성 세기관지염으로 진단될 때 평균 연령은 8.3±6.6세였고, 남아 16명과 여아 6명이었다.

진단 당시 증상 점수의 평균은 3.95±0.63점이었으며 6개월 추적관찰 후 증상 점수는 2.15±0.73점이었다. 진단 때 %FVC, %FEV₁, %FEF_{25-75%}의 평균은 각각 69.0±13.0%, 40.5±12.7%, 17.6±7.8%이고 FEV₁/FVC은 56.7±10.9%이었고 6개월 후 %FVC, %FEV₁, %FEF_{25-75%}의 평균은 각각 78.0±17.3%, 62.5±16.5%, 35.6±9.5%였으며, FEV₁/FVC은 70.7±18.9%로 호전되었다. 감염 후 폐색성 세기관지염 환자에서 고용량의 스테로이드로 치료한 군에서 일반적 조절제 치료군보다 증상 점수가 유의하게 감소하였고($P<0.05$) 폐기능도 유의하게 호전되었다. ($P<0.05$)

결 론: 본 연구에서 소아 폐색성 세기관지염의 가장 흔한 원인은 adenovirus를 포함한 폐감염 후 발생하는 폐색성 세기관지염이었고, 감염 후 폐색성 세기관지염이 발생한 환아들을 6개월 추적 관찰하였을 때 고용량 전신 스테로이드 요법을 시행한 군에서 일반 조절제를 사용하는 군보다 임상 증상 및 폐 기능이 의미 있게 호전되었다. 따라서 폐렴 후 폐색성 세기관지염 발생에 대한 주의 깊은 인식이 필요하고 폐 기능저하를 예방하기 위해 적극적으로 치료하려는 자세가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr* 2008;20: 272-8.
2. Castro-Rodriguez JA, Daszenies C, Garcia M, Meyer R, Gonzales R. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:947-53.
3. Kurland G, Michelson P. Bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol* 2005;39: 193-208.
4. Mattiello R, Mallo J, Fischer GB, Mocelin HT, Rueda B, Sarria EE. Pulmonary function in children and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Bras Pneumol* 2010; 36:453-9.
5. Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro-Rodriguez JA. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr Respir Rev* 2010;11:233-9.
6. Fan LL, Kozinetz CA. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156

- (3 Pt 1):939-42.
7. Dundas I, Chan EY, Bridge PD, McKenzie SA. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. *Thorax* 2005;60:13-6.
 8. Yoon KA, Lim HS, Koh YY, Kim H. Normal predicted values of pulmonary function test in Korean school-aged children. *J Korean Pediatr Soc* 1993;36:25-37.
 9. Hong SJ, Kim BS, Ahn KM, Lee SI, Kim KE, Lee KY, et al. Multicenter study of bronchiolitis obliterans in Korean children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2002;12:136-45.
 10. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, da Silva Porto N, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:341-50.
 11. Kim CK, Kim SW, Kim JS, Koh YY, Cohen AH, Deterding RR, et al. Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest* 2001;120:1101-6.
 12. Paz HL, Crilley P, Patchefsky A, Schiffman RL, Brodsky I. Bronchiolitis obliterans after autologous bone marrow transplantation. *Chest* 1992;101:775-8.
 13. Murtagh P, Giubergia V, Viale D, Bauer G, Pena HG. Lower respiratory infections by adenovirus in children. Clinical features and risk factors for bronchiolitis obliterans and mortality. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:450-6.
 14. Kramer MR, Stoehr C, Whang JL, Berry GJ, Sibley R, Marshall SE, et al. The diagnosis of obliterative bronchiolitis after heart-lung and lung transplantation: low yield of transbronchial lung biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:675-81.
 15. Yoo Y, Suh DI, Kim DK, Yu J, Koh YY, Kim CK. Association of HRCT findings suggestive of bronchiolitis obliterans with bronchial Hyperresponsiveness after *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2004;14:350-7.
 16. Mattiello R, Sarria EE, Stein R, Fischer GB, Mocelin HT, Barreto SS, et al. Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:337-43.
 17. Aguerre V, Castaños C, Pena HG, Grenoville M, Murtagh P. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and pulmonary function findings. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:1180-5.
 18. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, Loroni L, Bertelli L, Colonna S, et al. Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:381-90.
 19. Champs NS, Lasmar LM, Camargos PA, Marquet C, Fischer GB, Mocelin HT. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *J Pediatr (Rio J)* 2011;87:187-98.
 20. Nagai H, Shishido H, Yoneda R, Yamaguchi E, Tamura A, Kurashima A. Long-term low-dose administration of erythromycin to patients with diffuse panbronchiolitis. *Respiration* 1991;58:145-9.
 21. Khalid M, Al Saghir A, Saleemi S, Al Dammas S, Zeitouni M, Al Mobeireek A, et al. Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study. *Eur Respir J* 2005;25:490-3.
 22. Oh JH, Kim KC, Kim SW, Hyun DS, Lee SC, Bae SH, et al. Improvement of pulmonary function after administration of azithromycin in a patient with bronchiolitis obliterans: a case report. *Tuberc Respir Dis* 2008;65:410-5.
 23. Ratjen F, Rjabko O, Kremens B. High-dose corticosteroid therapy for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:135-8.
 24. Fullmer JJ, Fan LL, Dishop MK, Rodgers C, Krance R. Successful treatment of bronchiolitis obliterans in a bone marrow transplant patient with tumor necrosis factor-alpha blockade. *Pediatrics* 2005;116:767-70.