

감염 후 폐색성 세기관지염에서 염증은 언제까지 지속되는가

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실

유 진 호

How Long Will the Inflammation Persist in Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans?

Jinho Yu, MD

Department of Pediatrics, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

폐색성 세기관지염이란 하기도 손상 이후 소기도가 좁아 지거나 완전히 폐쇄되는 비가역적인 만성 폐쇄성 폐질환이다.¹⁾ 하기도 손상의 원인에 따라 대분류를 해보면, 감염 후, 동종 조혈모세포 이식 후, 폐 이식 후 폐색성 세기관지염이 있다. 감염 후 폐색성 세기관지염은 그 발생률이 어느 정도 되는지 가능하기가 곤란하다. 한 소아 병원에서 모든 폐생검과 부검에서 폐색성 세기관지염을 보인 비율은 0.6%로 보고하여 이식과 관련 없는 폐색성 세기관지염이 이 정도의 빈도를 보인다고 생각해 볼 수 있다.²⁾ 동종 조혈모세포 이식 후 폐색성 세기관지염의 유병률은 2-6% 정도로 보고되었다.³⁾ 폐 이식 후 폐색성 세기관지염은 5년째 50%에 이를 정도로 높은 유병률을 보인다.⁴⁾ 폐 이식 후 폐색성 세기관지염의 높은 유병률과 연구 대상 선정의 수월함 등은 상대적으로 다른 폐색성 세기관지염과 비교하여 연구를 용이하게 하였으며, 감염 후 폐색성 세기관지염의 진단과 치료에 그 연구 결과를 적용하고자 하는 노력이 있었다. 동종 조혈모세포 이식 후 폐색성 세기관지염과 폐 이식 후 폐색성 세기관지염은 공통점을 가지고 있다. 우선은 병태생리에 있어서 감염 또는 약물도 관련이 있으리라 생각하지만, 두 질환은 동종 기관에 대한 면역 반응과 관련이 있다고 간주되고 있다. 조혈모세포 이식 후 폐색성 세기관지염은 공여자의 조혈모세포가 숙주의 폐를 면역학적으로 공격(graft versus host disease)하는 것이고, 폐 이식 후 폐색성 세기관지염

은 숙주의 면역 세포가 공여자의 폐를 공격(rejection)하는 것이 하나의 원인으로 간주되고 있다. 그리고 두 질환 모두 진행을 하여 예후가 매우 불량하다. 조혈모세포 이식 후 폐색성 세기관지염의 생존률은 5년째 13%에 지나지 않으며,³⁾ 폐이식 후 폐색성 세기관지염의 생존률은 30-40%로 알려졌다.⁵⁾ 그와는 달리 감염 후 폐색성 세기관지염은 브라질에서의 보고에 의하면, 31명의 환자를 3.5년 추적하였을 때 임상적으로 관해를 보이는 경우가 22.6%, 증상 및 증세가 지속되는 경우가 67.7%, 사망하는 경우가 9.7%이었다.⁶⁾ Kim 등⁷⁾의 보고에 의하면, 31명의 한국과 미국 환자를 대상으로 사망률은 3%에 지나지 않았다. 감염의 원인이 단일하지 않고, 환자 중증도의 선택이 경미한 군이 배제되었을 가능성이 있지만, 감염 후 폐색성 세기관지염의 예후가 조혈모세포 이식 후나 폐 이식 후 폐색성 세기관지염에 비해서는 더 낮다고 추정해 볼 수 있다.

감염 후 폐색성 세기관지염의 병태생리는 원인 감염은 다를 수 있지만, 기도 상피가 손상을 입고, 급성 및 만성 염증이 존재하면서, 회복 과정에서 과도한 섬유화로 인하여 기도가 폐쇄되는 것으로 설명하고 있다.^{1,8)} Koh 등⁹⁾은 홍역 후 폐색성 세기관지염 환자의 기관지폐포세척액에서 호중구와 interleukin-8의 증가를 보여주었고, CD8+T 세포의 증가를 보여주었다. 그렇다면, 과연 감염이 시작된 후 언제까지 그 염증이 존재하는 것인가? 현재 합의된 의견은 아니지만, 흔히 감염 후 폐색성 세기관지염의 치료는 전신적 스테로이드를 사용하고 있다. 염증이 어느 정도 기간 동안 유지될 것이고, 이것이 섬유화에 영향을 주리라는 관점에서 면역억제제인 스테로이드를 사용하는 것이고 소기도의 병변

접수: 2011년 9월 26일, 승인: 2011년 9월 27일
책임저자: 유진호, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88
울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과
Tel: 02)3010-3922 Fax: 02)3010-6978
E-mail: jyu3922@gmail.com

이기 때문에 흡입용 보다는 전신적 스테로이드를 사용하고 있다. 감염원의 종류 및 환자의 면역반응의 정도에 따라 다를 수 있겠지만, 그 염증이 언제까지 존재하는지 아는 것은 치료 기간의 방침을 결정하는 데 있어서 중요할 것이다. 앞에서 언급한 Koh 등⁹⁾의 논문에서 홍역 감염 후 기관지폐포 세척을 시행한 시점은 중간값이 6개월이다. 최소 6개월은 감염 후 염증이 존재함을 시사하는 것이다. 또 다른 연구¹⁰⁾에서도 감염 후 폐색성 세기관지염의 기관지폐포세척액에서 호중구와 T세포의 증가를 보였고, 감염 후 기관지폐포세척 시행간의 간격은 중간값이 4.3년(interquartile range, 0.9-7.3년)이었다. 이 연구 결과는 그 연구 대상이 균일하지 않아, 즉 단일한 감염원 후 폐색성 세기관지염 환자가 아니라는 점에서 그 결과의 해석의 어려움이 존재한다. 기관지폐포세척 시점에서 호흡기 감염이 없었다는 점을 명시하였으므로 이 염증 소견이 호흡기 감염에 의한 폐색성 세기관지염의 악화 시 소견은 아닐 것이며, 다양한 감염원에 의해 발생한 폐색성 세기관지염에서 염증은 수년 동안 지속될 수 있다고 해석해 볼 수 있다. 물론 이 환자들은 대학병원을 방문할 정도의 임상적 중증도를 가진 경우에 해당될 것이다. 그러나 환자마다 염증의 지속 기간은 다를 것이고 염증의 정도 또한 시간에 따른 변화가 있을 것이므로 개별적으로 정기적으로 염증 정도를 평가할 수 있는 도구가 필요하고, 그 도구에 따른 면역억제제의 종류 및 사용기간에 대한 평가가 앞으로 필요할 것이다.

감염 후 폐색성 세기관지염에 대한 연구는 수행하기가 다음과 같은 이유에서 어렵다. 우선 원인이 될 수 있는 감염의 종류가 다양하다. 서로 다른 감염원에 의한 폐색성 세기관지염을 동일한 집단으로 보기는 어려울 것이다. 또한 각 감염원에서 폐색성 세기관지염의 발생률을 알지 못하는 상태에서 전향적 연구를 하기란 어렵다. 폐색성 세기관지염의 발생률이 높은 감염의 경우에 전향적 연구가 가능할 수 있으나 그렇지 못한 경우에 전향적 연구를 위한 연구 대상을 모집하고 추적하기란 어렵기 때문이다. 왜 감염 후 폐색성 세기관지염에 대한 연구가 남미¹¹⁾에서 adenovirus 유행시기에 전향적으로 시행되었고, 한국⁹⁾에서 홍역 유행 후 발생한 폐색성 세기관지염 환자의 기관지폐포세척액에 대해 이루어졌는지 생각해보면 연구 대상의 모집과 전향적 연구의 어려운 점을 쉽게 알 수 있다. 그리고 폐색성 세기관지염의 병태생리에 대한 연구는 더욱 어렵다. 기관지폐포세척액이나 폐생검 같은 침습적 방법으로 염증과 섬유화의 인과 관계 및 시간에 따른 변화를 평가하는 것은 쉬운 일이 아닐 것이다. 실제 임상적으로 폐색성 세기관지염은 임상 증상과 고

해상도 컴퓨터 단층촬영으로 진단되고 폐생검이나 기관지폐포세척액은 모든 경우에 필요하지는 않기 때문이다. 따라서 비침습적으로 기도 염증과 섬유화를 정기적으로 평가할 수 있는 방법이 필요하다. 폐기능의 정기적 측정은 질환의 진행에 따른 기도 폐쇄를 반영하여, 그 병태생리의 최종 결과물을 반영할 뿐 중간 과정의 염증과 섬유화 과정을 반영하기는 어렵다.

이번 호에 게재되는 “감염 후 폐색성 세기관지염의 임상 양상”은 앞에서 언급한 연구의 어려움이 그대로 담긴 논문에 해당한다. 후향적 연구로 폐색성 세기관지염 환자와 폐색성 세기관지염이 발생하지 않은 하기도 호흡기 감염 병력이 있는 환자를 대조군으로 삼아 폐색성 세기관지염과 관계 있는 인자를 평가하려 하였고, 폐색성 세기관지염에서 전신적 고용량 스테로이드 치료를 한 경우와 그렇지 않은 군을 비교하려 하였다. 대조군과의 비교와 치료에 대한 반응에 있어서 임상 증상의 중증도를 결과 변수로 사용할 수 밖에 없어 좀 더 객관적인 결과 변수의 사용이 앞으로의 연구에 필요하겠다는 제시를 하고 있다. 그러나 이 논문은 폐색성 세기관지염의 조기 진단과 치료 선택에 대한 고민을 던지고 있으며, 향후 좀 더 병태생리를 반영하면서 비침습적이고 객관적인 지표를 이용한 연구의 필요성을 불러일으키고 있다.

참 고 문 헌

1. Kurland G, Michelson P. Bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:193-208.
2. Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest* 1988;93:460-6.
3. Chien JW, Duncan S, Williams KM, Pavletic SZ. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-an increasingly recognized manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1 Suppl):S106-14.
4. Aurora P, Edwards LB, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twelfth Official Pediatric Lung and Heart/Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1023-30.
5. Valentine VG, Robbins RC, Berry GJ, Patel HR, Reichenspurner H, Reitz BA, et al. Actuarial survival of heart-lung and bilateral sequential

- lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:371-83.
6. 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.
 7. 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.
 8. Moonnumakal SP, Fan LL. Bronchiolitis obliterans in children. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:272-8.
 9. Koh YY, Jung da E, Koh JY, Kim JY, Yoo Y, Kim CK. Bronchoalveolar cellularity and interleukin-8 levels in measles bronchiolitis obliterans. *Chest* 2007;131:1454-60.
 10. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, Laroni 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.
 11. 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.