

□ 원 저 □

동종골수이식 후 폐합병증

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실

제갈 양진, 이제환, 이규형, 김우건, 심태선, 임채만,
고윤석, 이상도, 김우성, 김원동, 김동순

= Abstract =

Lung Complications After Allogenic Bone Marrow Transplantation

Yangjin Jegal, M.D., Je-Hwan Lee, M.D., Kyoo-Hyung Lee, M.D.,
Woo-Kun Kim, M.D., Tae Sun Shim, M.D., Chae-Man Lim, M.D.,
Younsuck Koh, M.D., Sang-Do Lee, M.D., Woo Sung Kim, M.D.,
Won Dong Kim, M.D., Dong Soon Kim, M.D.

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

Background : The occurrence of lung complications after allogenic bone marrow transplantation(BMT) has been reported as 40-60 percent. The risk factors for lung complications are whole body irradiation, high dose chemotherapy, graft versus host disease, old age and CMV infection. The prevalence of graft versus host disease is less in Korea than in Western countries, but frequency of CMV infection is higher. Therefore, the pattern of lung complications may be different in Korea from those in Western countries.

Methods : A retrospective cohort study was performed on one hundred consecutive adult patients who underwent allogenic bone marrow transplantation from December, 1993 to May, 1999 at Asan Medical Center. Lung complications were divided into two groups by the time of development, within 30days (pre-engraftment) and beyond 30 days (post-engraftment), and then subdivided into infectious and non-infectious complication. Infectious complications were defined as having the organism in blood, BAL fluid, pleural fluid or sputum, or compatible clinical findings in patients, which improved with antibiotics or an anti-fungal therapy.

Result : 1) Eighty three episodes of lung complications had occurred in 54 patients. 2) Within thirty days after

Address for correspondence :

Dong Soon Kim, M.D.

Department of Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan, College of Medicine

388-1 Pungnap-dong, Sdongpa-gu, Seoul, 138-600, Korea

Phone : 02-2224-3132 Fax : 02-2224-6968 E-mail : dskim@www.amc.seoul.kr

BMT, non-infectious complications were more common than infections, but this pattern was reversed after 30 days. After one year post-BMT, there was no infectious complication except in cases of recurrence of underlying disease or development of chronic GVHD. 3) Among the non-infectious complications, pleural effusion (27 episodes) was most common, followed by pulmonary edema (8 episodes), bronchiolitis obliterans(2 episodes), diffuse alveolar hemorrhage (1 episode) and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia (1 episode). 4) The infectious complications were pneumonia (bacterial : 9 episodes, viral : 4 episodes, fungal : 5 episodes, pneumocystis carinii : 1 episode), pulmonary tuberculosis(3 episodes) and tuberculous pleurisy (3 episodes). 5) Lung complications were more frequent in CMV positive patients and in patients with delayed recovery of neutrophil count. 6) The mortality was higher in the patients with lung complications.

Conclusion : Lung complications developed in 54% after allogenic BMT and were associated with higher mortality. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 49 : 207-216)

Key words : Allogenic bone marrow transplantation, Lung complication, Prevalence, Risk factors.

서 론

동종골수이식은 1968년에 최초로 성공한 이후 백혈병 등 난치성 혈액질환 뿐 아니라 몇몇 고형암이나 대사질환에서도 효과적인 치료로 자리잡았으며, 치료성적 또한 눈부시게 향상되었다. 그러나 동종골수이식을 받은 환자의 40% 정도는 치료와 관련된 합병증으로 사망하며⁵ 사망의 원인으로는 폐합병증이 가장 많아, 사망환자의 10-40%에서 폐합병증이 주 사인으로 보고되고 있다^{5, 20, 21}. 따라서 폐합병증의 발생은 동종골수이식의 성적을 결정하는 중요한 요인이라 할 수 있다. 동종골수이식 후 폐합병증의 발생빈도는 40-60%로 보고되고 있으며^{18, 19} 현재까지 밝혀진 폐합병증의 위험인자로는 전신 방사선조사, 고용량의 항암화학요법, 이식편대숙주질환(급성 GVHD, 만성 GVHD)¹⁸, 고령^{18, 20}, 거대세포바이러스(CMV) 감염¹⁰ 등이 있다. 국내에서도 동종골수이식은 1983년 이후로 그 수가 급증하고 있고^{1, 4} 질병에 따라 3-33개월 동안의 생존율이 52-85%로 성적 또한 향상되고있다¹. 그러나 아직 동종골수이식 후 발생하는 폐합병증에 대한 연구는 국내에서는 몇몇의 증례보고만 있을 뿐이다. 그 동안의 보고에 따르면 우리나라에서는 이식편대 숙주질환의 빈도나 중증도가 서구에 비해 낮으며¹⁻³ 서구

와는 달리 우리나라 성인의 대부분이 CMV 항체가 양성이므로 폐합병증의 양상도 서구와는 다를 것으로 사료된다. 이에 저자들은 국내에서 동종골수이식 후 발생하는 폐합병증의 임상양상에 대해 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1) 대 상

1993년 12월부터 1999년 5월까지 서울중앙병원에서 동종골수이식을 시행 받은 연속적인 100명의 성인 환자를 대상으로 후향적 코호트법으로 연구하였다. 생존환자의 추적기간의 중앙값은 19.5개월(범위 2.7-64.7개월)이었다.

2) 방 법

폐합병증은 방사선학적 검사상 폐나 흉막에 예전에 없던 새로운 병변이 생긴 경우로 정의하였고 한 환자에서 2번 이상의 폐합병증이 발생했을 때는 각각을 새로운 폐합병증으로 간주하였다.

폐합병증은 발생시기와 병인에 따라 분류하였는데

발생시기는 골수가 생착되는 시기인 30일을 기준으로 나누었고, 병인은 감염성과 비감염성으로 분류하였다. 감염성 합병증은 감염성 합병증의 임상증상이 있으면서 혈액이나 기관지폐포세척액(BAL액), 흉막액, 객담검사 등에서 병원체가 배양되었거나, 균이 배양되지 않았다 하더라도 항균제나 항진균제를 투여하여 호전이 있었던 경우로 정의하였고, 감염성 합병증을 제외한 모든 합병증은 비감염성 합병증으로 정의하였다. 폐합병증의 위험인자와 예후와의 연관관계에 대한 분석시에는 기저질환이 재발한 후 생긴 폐합병증은 제외하였다.

폐합병증의 원인에 대한 진단은 세균학적 배양 검사 및 조직학적 검사 결과에 따랐으며, 이들 검사로 확신이 되지 못하였던 경우는 환자의 임상양상과 방사선학적 소견을 통해 진단하였다.

폐렴은 임상적으로 발열, 기침, 객담, 호흡곤란 등의 증상이 있고, 흉부 방사선 검사상 새로운 침윤성 병변이 보이는 경우로 정의하였다. 세균성 폐렴은 혈액이나 BAL액, 적절한 객담검사서 세균이 배양된 경우로 정의하였고, 진균성 폐렴은 조직학적으로 진단되지 않았다 하더라도 컴퓨터 단층촬영상 halo sign 등 특징적인 소견이 보이고 항진균제 치료로 호전된 경우로 진단하였다. 바이러스성 폐렴은 BAL액에서 바이러스를 배양하거나 경기관지 폐생검(TBLB) 등의 조직학적 검사를 통해 진단하였다^{21, 25}. 임상적으로 폐렴이 의심되나 혈액, 객담, BAL액 등에서 배양된 균이 없으며, 조직학적 검사를 시행하지 않은 경우에는 임상적 폐렴(clinical pneumonia)으로 정의하였다²⁶. 간질성 폐렴은 임상적으로 건성기침, 발열, 저산소혈증($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ at room air) 등의 증상이 있으면서 HRCT 상에서 간질성 침윤이 있는 경우로 정의하였다¹¹.

폐결핵은 객담에서 결핵균 도말 양성이거나 결핵균이 배양되었을 때 또는 항결핵제를 사용한 후 임상적, 방사선학적 호전을 보인 경우에 진단하였다.

흉막액은 단순 흉부촬영상 새로 생긴 늑골횡격막각

의 둔화에서부터 흉수의 이동이 보이는 다량의 흉막액을 모두 포함하였다. 부폐렴성 흉막염은 폐렴이 있으면서 흉수 검사상 다형핵구 우위의 삼출액소견을 보일 때 진단하였고, 결핵성 흉막염은 흉막액에서 결핵균이 배양되었거나 결핵균이 배양되지 않았어도 ADA가 40U/L 이상인 립프구 우위의 삼출액을 보이는 환자에서 항결핵제를 투여한 후 흉막액이 소실되었을 때도 결핵성 흉막염으로 진단하였다. 흉수천자를 시행하지 않았던 경우에는 비감염성 흉막액으로 분류하였다.

미만성 폐포출혈은 단순흉부촬영상 미만성 간질성 침윤 및 저산소혈증이 동반되면서 BAL액이 육안적으로 혈성이거나 현미경하에서 혈철소를 탐식한 대식세포(hemosiderin laden macrophage)가 관찰되며, 감염의 증거가 없을 때 진단하였다²². 폐쇄성 세기관지염-경결성 폐렴(bronhiolitis obliterans with organizing pneumonia : BOOP)와 폐쇄성 세기관지염(bronchiolitis obliterans : BO)은 조직학적으로 진단하거나 HRCT와 폐기능검사, 임상양상으로 진단하였다. BO는 방사선학적 검사상 정상 또는 과팽창된 소견이 관찰되고 폐기능검사상 비가역적인 폐쇄성 환기장애가 있으면서 감염의 증거가 없을 때 진단하였고⁷, BOOP은 방사선학적 검사상 주로 폐주변부에서 기관지를 중심으로 불규칙한 침윤이 관찰되고, 폐기능검사상 제한성 환기장애를 보이면서 스테로이드에 반응이 좋을 때 진단하였다.

3) 통계 분석

폐합병증 발생의 위험인자에 대한 단변량분석시에는 chi square test와 Fisher's exact test (2-tailed)를 사용하였고, 다변량분석은 multiple logistic regression을 이용하였다. 폐합병증을 감염성과 비감염성으로 나누어 각각의 위험인자에 대한 분석시에는 polytomous logistic regression을 이용하였다. 생존율 곡선추정은 Kaplan-Meier 법에 의하여 구하였고, log-rank test로 생존율 차이를 검정하였다. 통

Table 1. Characteristics of the patients

| | |
|-----------------------------|-----------|
| Total number of patients | 100 |
| Age(years) | |
| Median(range) | 31(16-49) |
| Sex | |
| Male:Female | 57:43 |
| Underlying disease | |
| Acute myelocytic leukemia | 35 |
| Acute lymphocytic leukemia | 21 |
| Chronic myelocytic leukemia | 17 |
| Aplastic anemia | 15 |
| Others | 12 |

계적 유의성은 5% 미만으로 하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특성

대상환자 100명의 기저질환은 급성 골수성 백혈병이 35명으로 가장 많았고, 급성 림프구성 백혈병이 21명, 만성 골수성 백혈병이 17명, 재생불량성 빈혈이 15명이고 골수이형성증후군을 포함한 그 외 질환이 12명이었다. 성별은 남자와 여자가 각각 57명과 43명이었고, 연령의 중간값은 31세였다(Table 1).

감염성 합병증 42건 중 18건, 비감염성합병증 41건 중 29건은 세균학적 배양검사 및 조직학적 검사 결과가 진단적이지 못하여 임상양상과 방사선학적 소견을 통하여 진단하였다.

2. 시기별 폐합병증

본 연구에서는 동종골수이식 후 폐합병증이 100명 중 54명에서 83건이 발생하였다. 폐합병증을 크게 감염성 합병증과 비감염성 합병증으로 나누고, 이를 다시 30일을 기준으로 나누어 보았을 때, 30일 이내에는

감염성 합병증이 11건, 비감염성 합병증이 27건으로 비감염성 합병증이 더 많았으며, 30일 이후에는 감염성 합병증이 26건, 비감염성 합병증이 12건으로 감염성 합병증이 더 많이 발생하였다($p < 0.001$)

3. 비감염성 폐합병증

비감염성 합병증에서는 흉막액이 가장 많아 27건이 발생하였는데(65.9%) 이 중 23건은 흉수천자를 시행하지 않았다. 흉막액은 20건에서 간정맥 폐쇄질환과 동반되어 나타났으며, 그 중 15건은 특별한 치료 없이 간정맥 폐쇄질환이 호전되면서 흡수되었고 5건은 사망할 때까지 지속되었다.

그 외 비감염성 합병증으로 폐부종이 8건이 발생하였고, 미만성 폐포출혈 1건, BOOP 1건, BO 2건이 발생하였으며, 간질성 폐렴으로 생각되나 원인을 찾기 못한 경우가 2건이 있었다(Table 2).

BOOP는 이식 후 116일 재 발생하였고, 스테로이드 사용 후 증상과 폐기능 검사소견이 호전되었다. BO는 이식 후 818일과 441일 재 각각 발생하였고, 한 건에서는 초치료시에 다른 한 건에서는 재발 후 재 치료시에 발생하였는데 두 건 모두 만성 GVHD를 동반하였다. 초치료시에 발생한 건에서는 스테로이드 사용 후 증상이 호전되었으나 폐기능 검사상의 호전은 뚜렷하지 않았으며, 재치료시 발생한 건에서는 스테로이드 투여 후 증상이 호전되었으나 폐기능 검사를 재 시행하지 못한 상태에서 BO 발생 후 50일만에 *Klebsiella pneumoniae* 폐렴증으로 사망하였다.

4. 감염성 폐합병증

감염성 합병증으로는 세균성 폐렴이 9건, 진균성 폐렴이 5건, 바이러스성 폐렴이 4건, 폐결핵이 3건, pneumocystis carinii 폐렴(PCP)이 1건, 그 외 원 인균 미상의 폐렴이 12건이었다(Table 3).

결핵성 흉막염은 3건이었고, 한 건에서 흉막액에서

Table 2. Non-infectious complications

| | Before 30days | After 30days | Total |
|---------------------------------|---------------|--------------|-------|
| Pleural effusion | 21 | 6 | 27 |
| Pulmonary edema | 5 | 3 | 8 |
| Diffuse alveolar hemorrhage | 1 | 0 | 1 |
| BOOP* | 0 | 1 | 1 |
| BO† | 0 | 2(1) | 2(1) |
| Clinical interstitial pneumonia | 0 | 2(1) | 2(1) |
| Total | 27 | 14(2) | 41(2) |

BOOP* : bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia

BO† : bronchiolitis obliterans

() number of complications after recurrence of underlying disease.

Table 3. Infectious complications

| | Before 30days | After 30days | Total |
|------------------------|---------------|--------------|-------|
| Pneumonia | | | |
| Bacterial pneumonia | 2 | 7(1) | 9(1) |
| Fungal pneumonia | 3 | 2(2) | 5(2) |
| Viral pneumonia | 0 | 4 | 4 |
| Clinical pneumonia | 5 | 7(3) | 12(3) |
| Pulmonary tuberculosis | 0 | 3 | 3 |
| PCP* | 0 | 1 | 1 |
| Pleural effusion | | | |
| Tuberculous | 0 | 3 | 3 |
| Aspergillus | 0 | 1 | 1 |
| Parapneumonic | 1 | 3 | 4 |
| Total | 11 | 31(6) | 42(6) |

PCP* : pneumocystis carinii pneumonia

() number of complications after recurrence of underlying disease

Aspergillus가 배양되었으며 그 외 부폐렴성 흉막염이 4건이 발생하였다. 결핵성 흉막염의 경우 두 건에서는 흉막액에서 결핵균이 배양되었고, 한 건은 결핵균이 배양되지는 않았으나 흉막액검사상 림프구 55%인 삼출액이고 ADA가 68.1 U/L로 항결핵제 치료 후 흉막액은 소실되었다. 흉막액에서 Aspergillus가 배양되었던 건에서는 amphotericin B 사용 후 호전되던 중 CMV 폐렴으로 사망하였다.

바이러스 폐렴 4건 중 3건은 BAL 액에서 CMV가 배양되었으며, 그 중 2건은 GVHD가 동반되었고 ganciclovir 투여에도 불구하고 3건 모두 사망하였다. 나머지 한 건은 TBLB상 바이러스 감염이 의심되었으나 원인균을 증명하지 못하였다.

진균성 폐렴 중 3건은 새로이 발생하였고, 2건은 골수이식 이전에 진균성 폐렴의 병력이 있었으며 이식 후 악화되었다. 진균성 폐렴은 모두 호중구 감소증 상

Table 4. Risk factors of pulmonary complications

| | | None | Noninfectious | Infectious | Both | P value |
|--------------------|---------|------|---------------|------------|------|---------|
| Sex | Male | 24 | 18 | 9 | 6 | 0.065 |
| | Female | 24 | 4 | 10 | 7 | |
| Age (years) | ≤36 | 37 | 15 | 11 | 9 | 0.376 |
| | >36 | 11 | 7 | 8 | 2 | |
| aGVHD* | (+) | 3 | 3 | 5 | 1 | 0.144 |
| | (-) | 45 | 19 | 14 | 10 | |
| cGVHD [†] | (+) | 16 | 6 | 6 | 4 | 0.937 |
| | (-) | 31 | 12 | 12 | 5 | |
| VOD [‡] | (+) | 21 | 16 | 8 | 7 | 0.092 |
| | (-) | 27 | 6 | 11 | 4 | |
| CMV [§] | (+) | 4 | 5 | 6 | 4 | 0.034 |
| | (-) | 44 | 17 | 13 | 7 | |
| Neutrophil500 | ≤20days | 46 | 18 | 15 | 6 | <0.001 |
| | >20days | 2 | 4 | 4 | 5 | |

aGVHD* : acute graft versus host disease cGVHD[†] : chronic graft versus host disease

VOD[‡] : hepatic venoocclusive disease CMV[§] : cytomegalovirus

태에서 발생하였는데 이식 후 165일과 1년 5개월 후에 발생한 건에서도 재발된 혈액질환의 치료 후 호중구가 감소한 상태에서 발생하였다.

결핵은 새로 발병된 폐결핵이 2건, 재발한 경우가 한 건 있어 결핵성 흉막염을 더하여 모두 6건이었으나 결핵에 의한 직접적인 사망은 한 건도 없었다.

세균성 폐렴의 원인균은 Streptococcus viridans 1건, methicillin resistant Staphylococcus aureus 1건, methicillin sensitive Staphylococcus aureus 2건, Stenotrophomonas. maltophilia 1건, Enterobacter cloacae 2건, Pseudomonas aeruginosa 2건이었다.

PCP가 발생한 건은 GVHD가 동반되었으며 BAL 액에서 PCP가 관찰되어 bactrim을 투여하였으나 폐렴의 악화로 사망하였다.

5. 폐합병증의 위험인자

단변량분석상 CMV감염이 있던 경우(p=0.009)와 호중구의 회복이 늦은 경우(p<0.001)에 폐합병증 발

생이 유의하게 높았으며, 다변량분석시에도 지속적으로 의미있었고(p=0.021, p=0.010), 남자, 급성 GVHD, 고령, VOD가 발생한 경우에는 폐합병증의 발생이 증가되는 경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았고, 만성 GVHD는 폐합병증 발생과 연관이 없었다(Table 4).

6. 생존율

폐합병증과 환자의 생존율과의 관계를 보면 폐합병증이 발생하지 않았던 환자는 폐합병증이 발생했던 환자보다 생존율이 유의하게 높았다(p<0.001). 비감염성 합병증만 발생한 경우, 감염성 합병증만 발생한 경우와 둘 다 발생한 경우 각각에 대해서는 통계학적으로 유의한 생존율의 차이는 없었다(Fig. 1).

고 찰

본 연구에서는 동종골수이식 후 폐합병증은 54%에서 발생하고 폐합병증이 발생한 환자에서 이식 후 사망률

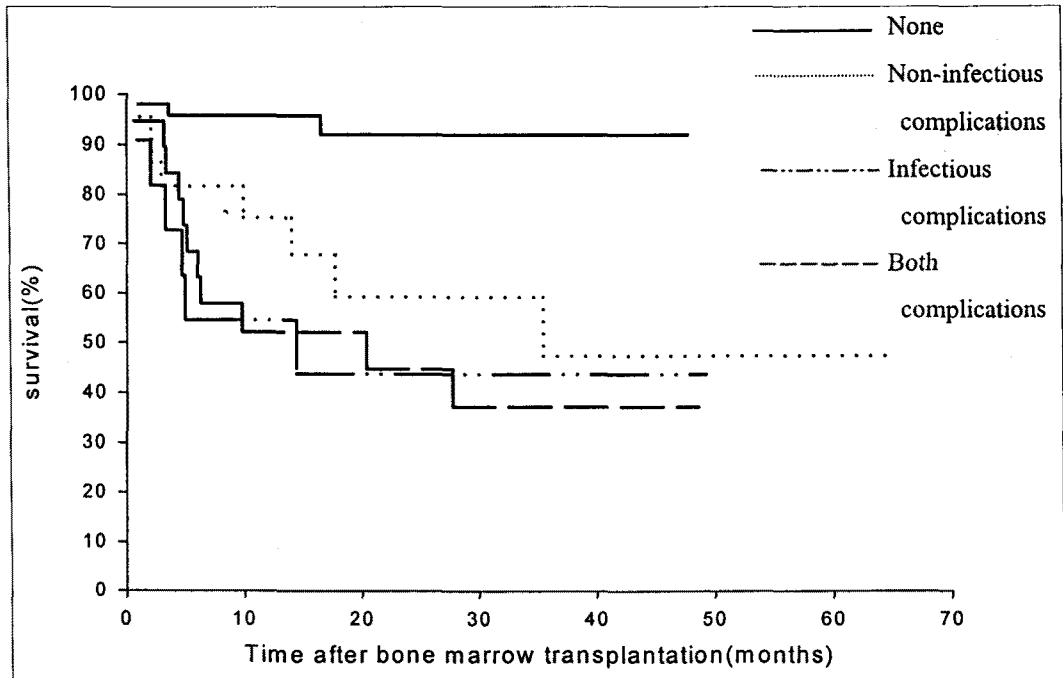


Fig. 1. Survival after allogenic bone marrow transplantation.

이 유의하게 높아 서구의 보고와 유사한 결과를 보여 주었다.

폐합병증을 시기별로 분류해 볼 때 30일 이전에는 비감염성 합병증이, 30일 이후에는 감염성 합병증이 더 많이 발생하였다. 서구의 경우에도 이식 후 첫 1개월동안 생기는 폐합병증은 약 80%가 비감염성 합병증이며 그 원인으로는 전처치로 사용되는 항암제의 독성, 과다한 수액, 간정맥폐쇄질환 등이 거론되어진다⁶. 이식 1개월 이후부터는 호중구 수의 회복에도 불구하고 감염성 합병증이 증가하기 시작하는데 그 이유는 세포성 면역와 체액성 면역은 이식 후 약 6개월에서 12개월 후에 회복되므로¹² 그 전에는 세균성 감염뿐 아니라 기회감염도 많이 생기기 때문이다. 그러나, GVHD가 발생하지 않은 환자에 있어서 면역기능은 보통 1년 정도 후면 회복되어¹³ 1년 이후에는 감염성 합병증이 거의 발생하지 않는데 본 연구에서도 만성 GVHD가 생기거나 기저질환의 재발, 재치료로 인한 면역억제가 없는 경우에는 1년 이후에 발생한 감염성

합병증은 없었다.

폐합병증과 연관된 인자들로는 CMV 감염과 호중구 회복지연이 폐합병증의 발생과 통계학적으로 유의한 연관성을 보였다. 급성 GVHD는 감염성 합병증의 발생과, VOD는 비감염성 합병증의 발생과 연관된 경향을 보이고 있으나 통계학적으로 유의하지는 않았다.

인자들을 개별적으로 살펴보면 CMV 양성인 환자에서 감염성 합병증과 비감염성 합병증이 모두 증가하였다. 서구에서도 CMV 양성인 환자에서 진균성 폐렴이나 간질성 폐렴과 같은 감염성, 비감염성 합병증이 더 많이 발생하는 것으로 보고되었는데^{5,10}, 이는 CMV가 HLA class I 또는 II 항원과 구조적으로 비슷한 단백질을 포함하고 있기 때문에 면역반응을 유발하여 간질성 폐렴을 일으킬 수도 있고^{14,15}, 바이러스에 의한 호중구 감소증을 유발하거나 직접적으로 혹은 싸이토카인을 매개로 하여 HLA class II 항원과 ICAM-1의 표현을 증강시킴으로써 면역반응에 영향을 주어^{16,17} GVHD를 악화시키기 때문이라 생각할

수 있다. 호중구 회복이 지연되는 경우는 면역기능저하로 인한 감염의 증가가 주된 요인이라 할 수 있을 것이다.⁶

급성 GVHD가 생긴 경우에는 통계학적으로 유의하지는 않았으나 감염성 합병증의 발생이 증가하는 경향을 보였다. 이전의 연구에서는 GVHD가 골수이식 환자에 있어 감염의 가장 중요한 유발인자로 보고되었는데¹² 그 이유는 이식편대숙주질환 자체가 면역을 억제 시킬 뿐 아니라 GVHD 치료 약제가 면역기능을 더욱 억제하기 때문이라 생각된다. 본 연구에서는 CMV 폐렴은 3명에서 발병하여 서구에서 보고되는 4-15% 보다 적고, PCP 역시 한 명에서 발병하여 10% 까지 보고하고 있는 서구에 비하여 빈도가 적었는데¹⁸ 이는 서구에 비하여 우리나라에서 GVHD의 빈도나 중증도가 낮은 것과 연관이 있는 것으로 사료된다.^{1, 2}

간정맥 폐쇄질환이 발생한 환자에서 비감염성 합병증의 발생이 높은 경향을 보이는 것은 간정맥 폐쇄질환에서 흉막액이 자주 동반되기 때문일 것으로 사료된다. 본 연구에서는 비감염성 흉막액 27건 중 20건이 간정맥 폐쇄질환과 동반되었다.

동종골수이식 후 BO는 서구에서는 2-13%에서 발생한다고 보고되었고²¹, 본 연구에서는 100명 중 2건이 발생하여 비슷한 유병률을 보였다. BO의 발생기전은 아직 명확하게 밝혀지지는 않았으나 GVHD에 의한 면역학적 손상, 바이러스감염, Ig A의 감소와 식도손상에 의한 만성적인 흡인등이 관련된다는 가설들이 있다^{18, 20, 22}. 그 중 GVHD가 점막손상의 가장 중요한 원인이고 그 외 반복되는 흡인과 기회감염, 항암 치료에 의한 점막손상등이 가중되어 작용할 것으로 생각된다. 본 연구에서는 BO 2건 모두 만성 GVHD를 동반하고 있었다.

BOOP의 발생도 만성 GVHD가 영향을 미칠 것이라고 생각되지만 명확하지는 않다. 보통 만성 GVHD를 동반하는 경우가 많고, 자가 골수이식을 시행한 환자에서는 한 건도 보고되고 있지 않아 면역반응이 BOOP 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 추측되나^{8, 23}

GVHD를 동반하지 않은 BOOP도 보고되고 있어^{9, 24} 그 관계를 정확히 규명하기는 어렵다. 본 연구에서 BOOP이 발생한 건은 만성 GVHD를 동반하고 있었다.

진균성 폐렴의 발생은 보통 호중구 감소 기간의 후반기 혹은 호중구의 수가 회복이 된 직후에 발생한다¹². 또한 호중구가 충분히 회복하였다 하더라도 GVHD의 치료를 위해 스테로이드를 사용하는 경우에 잘 발생하고, Aspergillosis와 CMV가 잘 동반 되는 것은 바이러스에 의한 호중구 감소증과 연관될 것으로 생각된다³. 본 연구에서도 진균성 폐렴은 모두 호중구가 감소된 상태에서 발병하였고, 유병률은 4%로 서구의 4-13%와 비슷하였다¹².

이 연구의 한계는 진단이 조직학적, 세균학적으로만 이루어진 것이 아니라 임상적, 방사선학적 판단에 근거한 것이 많아 진단의 정확도가 떨어진다는 점이나 진단시에 임상가와 진단방사선과, 진단병리과 전문의들의 충분한 토의가 이루어졌으므로 오차는 크지 않으리라 생각된다. 또한 본 연구는 동종골수이식 후 나타나는 폐합병증에 대해 우리나라에서는 처음으로 전방적인 임상양상을 분석한 연구라는데 의의가 있겠고, 앞으로 보다 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 시행되어야 할 것으로 보인다.

요 약

연구배경 :

동종골수이식은 난치성 혈액질환의 효과적인 치료법이나 약 40%에서 치료와 관련된 합병증으로 사망하고, 그 중 10-40%가 폐합병증이 주된 사인이므로 폐합병증의 발생유무는 동종골수이식 치료성적에 중요한 영향을 미친다. 국내에서는 이식편대숙주질환이 서구보다 적고 CMV감염률이 높아 폐합병증이 서구와는 다른 양상으로 나타나리라 사료되어 국내에서 동종골수이식 후 발생한 폐합병증의 임상양상을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

1993년 12월부터 1999년 5월까지 서울중앙병원에

서 동종골수이식을 시행한 100명의 성인환자를 대상으로 후향적 코호트법으로 연구하였다. 폐합병증은 발생시기에 따라 골수가 생착하는 시기인 30일 전후로 나누고 다시 병인에 따라 감염성 혹은 비감염성으로 분류하였다. 감염성 합병증은 혈액이나 BAL액, 흉막액, 객담검사등에서 병원체가 증명된 경우이거나 임상적으로 감염성 합병증이 의심되는 경우에서 항균제 혹은 항진균제를 사용하여 임상적, 방사선학적 호전이 있는 경우로 정의하였다.

결 과 :

- 1) 폐합병증은 100명중 54명에서 83건이 발생하였다.
- 2) 30일 이전에는 비감염성 합병증이, 30일 이후에는 감염성 합병증이 더 많이 발생 하였고, 기저질환이 재발되거나 만성 이식편대숙주질환이 없으면 1년 이후에는 감염성 합병증은 발생하지 않았다.
- 3) 비감염성 합병증으로는 흉막액이 27건으로 가장 많았고, 그 외 비감염성 합병증으로는 폐부종 8건, 미만성 폐포출혈 1건, BO 2건, BOOP 1건이 있었다.
- 4) 감염성 합병증은 세균성 폐렴 9건, 바이러스성 폐렴 4건, 폐결핵 3건, PCP 1건, 진균성 폐렴 5건, 결핵성 흉막염 3건이 있었다.
- 5) CMV감염과 호중구 회복지연은 폐합병증과 관련된 위험인자로 확인되었다.
- 6) 폐합병증이 발생한 경우 동종골수이식 후 사망률이 유의하게 높았다.

결 론 :

동종골수이식 후 폐합병증은 54%에서 발생하였고, 폐합병증이 발생한 경우에 이식 후 사망률이 증가하였다.

참 고 문 헌

1. 조석구, 정익주, 최정현, 유진홍, 김동욱, 한치화, 민우성, 신완식, 박종원, 김춘추, 김동집, 김인아, 정수미, 최일봉, 박정미, 한경자, 김원일. 성인형 동종골수이식의 치료성적(II):1992-1995. 대한

암학회지 1996;28:308-315

2. 이규형, 이제환, 이정신, 서철원, 김상위, 김성배, 김정균, 김 신, 김우진, 김상희. 동종골수이식 후의 이식편대숙주 질환의 빈도와 임상양상-단일병원치료경험-. 대한조혈모세포이식학회지 1997; 2:51-61
3. 엄현석, 감희제, 민창기, 김희열, 이종욱, 진종률, 민우성, 박종원, 김춘추, 김동집: 동종 골수이식후 발생한 만성 이식편대 숙주반응. 대한혈액학회지 1992;27:33-39
4. 신완식, 최정현, 유진홍, 김희제, 민창기, 엄현석, 조 빈, 김동욱, 이종욱, 한치화, 한경자, 홍영선, 민우성, 최일봉, 한 훈, 김학기, 김춘추, 김원일, 김동집: 골수이식 후 감염의 분석. 대한조혈모세포이식학회지 1998;3:87-98
5. Quabeck K. The lung as a critical organ in marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1994;14(suppl4):S19-S28
6. Helen T, Winer-Muram, Gurney JW, Bozeman PM, Krance RA. Pulmonary complications after bone marrow transplantation. Radiol Clin North Am 1996;34:97-118
7. Ooi GD, Phe WCG, Ip M. High-resolution computed tomography of bronchiolitis obliterans syndrome after bone marrow transplantation. Respiration 1998;65:187-191
8. Baron FA, Hermanne JP, Dowlati D, Weber T, Thiry A, Fassotte MF, Fillet G. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and ulcerative colitis after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1998;21:951-4
9. Kanda Y, Takahashi T, Imai Y, Miyagawa K, Ohishi N, Oka T, Chiba S, Hirai H, Yazaki Y. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after syngeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. Bone Marrow Transplant 1997;19:1251-3
10. Muller CA, Hebart H, Roos A, Roos H, Steidle

- M, Einsele H. Correlation of interstitial pneumonia with human cytomegalovirus-induced lung infection and graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Med Microbiol Immunol* 1995;184:115-21
11. Granena A, Carreras E, Rozman C, Salgado C, Sierra J, Algara M, Rovira M, Valls A. Interstitial pneumonitis after BMT: 15 years experience in a single institution. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:453-8
 12. Dichter JR, Levine SJ, Shelhammer JH. Approach to the immunocompromised patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:887-912
 13. Ettinger NA, Trulock EP. Pulmonary considerations of organ transplantation part 2. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:213-23
 14. Beck S, Barrell B. Human cytomegalovirus encodes a glycoprotein homologous to MHC class-I antigens. *Nature* 1988;331:269-72
 15. Fujinami RS, Nelson JA, Walker L, Oldstone MB. Sequence homology and immunologic cross-reactivity of human cytomegalovirus with HLA-DR β chain: a means for graft rejection and immunosuppression. *J Virol* 1988;62:100-5
 16. Appleton AL, Sviland L. Pathogenesis of GVHD: role of herpes viruses. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:349-55
 17. Kelley J. Cytokines of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:765
 18. Crawford SW. Chapter 137. Respiratory disease in bone marrow and hematopoietic stem cell transplantation. In: Fishman AP, Elias JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*, 3rd Ed. New York: McGraw-Hill, Inc.; 1997. p.2137-52
 19. Palmas A, Tefferi A, Myers JL, Scott JP, Swensen SJ, Chen MG, Gastineau DA, Gertz MA, Inwards DJ, Lacy MQ, Litzow MR. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1998;100:680-7
 20. Krowka MJ, Rosenow III EC, Hoagland HC. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 1985;87:237-46
 21. Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 1996;109:1066-77
 22. Chan CK, Hyland RH, Hutcheon MA. Pulmonary complications following bone marrow transplantation. *Clin Chest Med* 1990;11:323-32
 23. Ralph DD, Springmeyer SC, Sullivan, Hackman RC, Storb R, Thomas ED. Rapidly progressive airflow obstruction in marrow transplant recipients. Possible association between obliterative bronchiolitis and chronic graft-versus-host disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:641-4
 24. Mathew P, Bozeman P, Krance RA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) in children after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:221-3
 25. Ljungman P, Biron P, Bosi A, Cahn JY, Goldstone AH, Gorin NC, Link H, Messina C, Michallet M, Richard C, Verdonck L. Cytomegalovirus interstitial pneumonia in autologous bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:209-12
 26. Appelbaum FR, Meyers JD, Fefer A, Flournoy N, Cheever MA, Greenberg PD, Hackman R, Thomas ED. Nonbacterial nonfungal pneumonia following marrow transplantation in 100 identical twins. *Transplantation* 1982;33:265-8