

V 폐이식 후 발생하는 폐쇄성 세기관지염 증후군

조경욱, 홍상범, 심태선

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

Lung transplantation is an established therapy for a range of end-stage pulmonary disease. Long-term outcomes, however, remains limited primarily because of the onset of bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), which is characterized by irreversible progressive airflow limitation. This article reviews current knowledge of the pathogenesis, incidence, diagnosis, risk factor of BOS and outlines the current practice in the treatment of this serious complication.

Key Words: Lung transplantation, Bronchiolitis obliterans syndrome, Rejection

Corresponding author: Tae Sun Shim, M.D.

Division of Pulmonology and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1, Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3892, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: shimts@amc.seoul.kr

1. 서론

폐이식은 말기 폐질환 또는 비가역적인 급성 폐질환을 가진 환자들에게 유일한 치료방법으로 일측, 양측 폐이식 또는 심폐이식을 통해서 장기생존 및 삶의 질 향상을 얻을 수 있다. 현재 전 세계적으로 한 해에 약 3,500건의 폐이식이 시행되고 있으며, 국내에서도 2013년에 46건의 폐이식 수술이 시행되었다. 하지만 다른 장기이식과는 달리 폐이식은 이식 후 성적이 아직은 좋지 않은 편으로, 폐이식 후 5년 생존율은 약 50%, 평균 생존기간은 약 5.3년에 불과하다¹. 이렇게 생존율이 낮은 가장 주된 이유 중 하나는 수술 후 일정기간이 지나게 되면 대부분의 환자에서 만성거부반응이 생기기 때문이다. 만성거부반응의 약 30%는 제한성폐질환 형태인 restrictive allograft syndrome (RAS), 나머지 약 70%는 폐쇄성폐질환 형태인 폐쇄성 세기관지염 증후군(bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)의 형태로 나타난다². BOS는 이렇게 만성거부반응의 가장 흔하고 중요한 원인으로, 한 번 BOS가 발생하면 폐기능 저하가 지속적으로 진행되어서 대개 3년 뒤에 사망하게 된다³. 따라서 BOS는 폐이식의 장기 성적 및 예후를 결정짓는 가장 중요한 합병증이다. 그렇지만 과거에는 BOS가 이미 발생하면 치료가 거의 불가능한 것으로 인식되었던 반면에, 최근에는 azithromycin 및 extracorporeal photopheresis (ECP) 등 새로운 치료법이 일부 환자들에게 좋은 반응을 보임이 알려지면서 BOS의 정의 및 예후에 대한 개념이 새롭게 바뀌어가고 있다. 한편 BOS는 폐이식 뿐만 아니라 조혈모세포이식 후에도 발생하지만 여러 가지 특성에서 많은 차이를 보인다. 이 종설에서는 폐이식 후 발생한 BOS를 중심으로 고찰하고자 한다.

2. BOS의 발생빈도 및 자연경과

BOS는 폐이식 5년 후 50%, 10년 후 80% 정도의 환자에서 발생할 정도로 빈도가 높으며⁴, 이식 후 BOS 발생까지의 중앙값은 4.5년이다. 일단 BOS가 발생한 환자는 치료에 반응이 없을 경우 폐기능이 급속도로 저하하게 되는데,

한 연구에 따르면 BOS 진단 후 FEV₁이 매달 약 116 ml 정도 감소하게 된다⁵. 만성폐쇄성폐질환을 가진 환자의 FEV₁ 저하속도가 1년에 약 30 ml 정도임을 감안하면⁶, 다른 폐쇄성 폐질환에 비해서 폐기능이 저하되는 정도가 50배 가까이 높을 정도로 급격히 진행된다. 결국 환자는 이식 전과 비슷한 정도의 호흡곤란 또는 삶의 질 저하를 느끼게 되며, BOS 발생 후 평균 3년 정도 후에 사망하게 된다¹.

3. BOS의 위험인자

BOS의 발생에는 선천면역, 적응성면역 뿐만 아니라 자가면역 등 다양한 면역학적 기전이 모두 관여하는 것으로 알려져 있다(Figure 1)⁴. 따라서 이와 관련된 여러 가지 위험인자가 BOS의 발생과 관계있는 것으로 밝혀지고 있는데, 일차 이식장기 기능부전(primary graft dysfunction), 급성거부반응, 항 HLA 항체의 존재, 거대세포바이러스 등에 의한 폐렴, 위식도역류질환 등이 BOS의 발생에 중요한 영향을 미치는 위험인자로 생각되고 있다(Table 1)^{7,8}. 한번 BOS가 발생하면 치료가 어렵기 때문에, BOS 발생을 가능한 최대한 줄이기 위해서 이런 위험인자들 중 미리 피할 수 있는 부분은 가능하면 교정하고자 다양한 시도가 이루어지게 된다. 예를 들어서 많은 병원에서는 급성거부반응의 임상적인 증후가 없어도 폐이식 후 정기적으로 경기관지폐생검을 시행해서 무증상 급성거부반응의 증거가 있는지를 조사해서 필요한 경우 치료를 하고 있으며⁹, 위식도역류질환에 의한 BOS 발생을 줄이고자 증상이 없는 환자에도 일괄적으로 예방적 프로톤펌프억제제 투여 등을 하고 있다.

4. BOS의 진단

폐쇄성 세기관지염의 가장 확실한 진단은 폐조직검사이다. 하지만 폐쇄성 세기관지염은 폐에 산발적으로 생기기

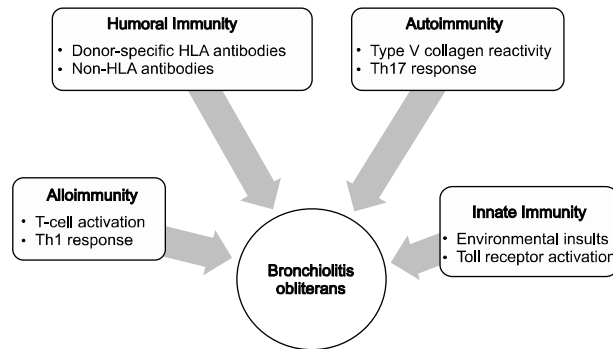


Figure 1. Multiple immune mechanisms contribute to the development of BOS⁴.

Table 1. Risk factors for BOS⁸

Primary graft dysfunction (PGD)
Acute cellular rejection
Lymphocytic bronchiolitis
Humoral rejection (e.g. <i>de novo</i> anti-human leukocyte antigen antibodies)
Gastro-oesophageal reflux and microaspiration
Infection
Viral
Bacterial
Fungal
Persistent neutrophil influx and sequestration (bronchoalveolar lavage neutropilia)
Autoimmunity (collagen V sensitisation)

때문에 기관지내시경을 통한 경기관지폐생검(transbronchial lung biopsy)은 민감도가 떨어지며, 폐쇄성 세기관지염이 생긴 환자는 이미 호흡곤란이 있고 폐기능이 감소되어 있는 상태이기 때문에 전신마취 하에 폐생검을 하는 것은 위험성이 있다³. 그러므로 폐쇄성 세기관지염 진단을 폐조직검사로 하게 되는 경우는 드물다. 따라서 국제 심장 및 폐이식 학회(International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) 지침에서는 폐기능검사로 폐쇄성 세기관지염의 진단을 하도록 권고하고 있다¹⁰. 다만 폐기능검사로 진단하는 경우는 폐쇄성 세기관지염을 조직학적으로 진단한 것은 아니기 때문에, 진단명 뒤에 “증후군(syndrome)”을 추가해서 폐쇄성 세기관지염 증후군(BOS)이라고 명명한다¹⁰. ISHLT 지침에 따르면 이식 후 적어도 3주 간격 이상으로 두 번 이상 검사한 FEV₁ 최고치의 평균을 기저값으로 할 때 FEV₁이 감염이나 급성거부반응 등 다른 이유 없이 기저치의 80% 이하로 감소한 경우를 BOS로 정의하게 되며, FEV₁의 감소 정도에 따라서 중증도를 분류한다(Table 2). 또한 BOS를 가능한 조기에 발견하기 위하여 FEV₁이 80% 이상이지만 FEF_{25-75%}가 최대 기저치의 75% 이하로 감소된 경우는 BOS로 진행할 가능성이 높은 초기 단계로(BOS 0p) 세부분류하고 있다(Table 2). 이 폐기능에 근거한 BOS 진단지침이 나온 2002년 당시에는 폐이식 후 발생한 만성거부반응은 대부분 BOS라고 생각하였다. 그러나 최근에 RAS라는 제한성 폐질환 형태의 새로운 만성거부반응이 있음이 밝혀졌으며 BOS에 비해서 더 예후가 안 좋은 것으로 알려져 있다^{11,12}. 2002년 지침은 FEV₁만으로 BOS를 진단하게 되어 있어서 이 기준만으로는 BOS와 RAS를 구별할 수 없다. 따라서 최근에는 FVC 및 FEV₁을 동시에 사용해서 만성거부반응을 진단 및 분류하도록 권고하고 있다(Figure 2)².

Table 2. Classification of BOS¹⁰

BOS 0	FEV ₁ >90% of baseline and FEF _{25%~75%} >75% of baseline
BOS 0p	FEV ₁ 81%~90% of baseline and/or FEF _{25%~75%} ≤75% of baseline
BOS 1	FEV ₁ 66%~80% of baseline
BOS 2	FEV ₁ 51%~65% of baseline
BOS 3	FEV ₁ ≤50% of baseline

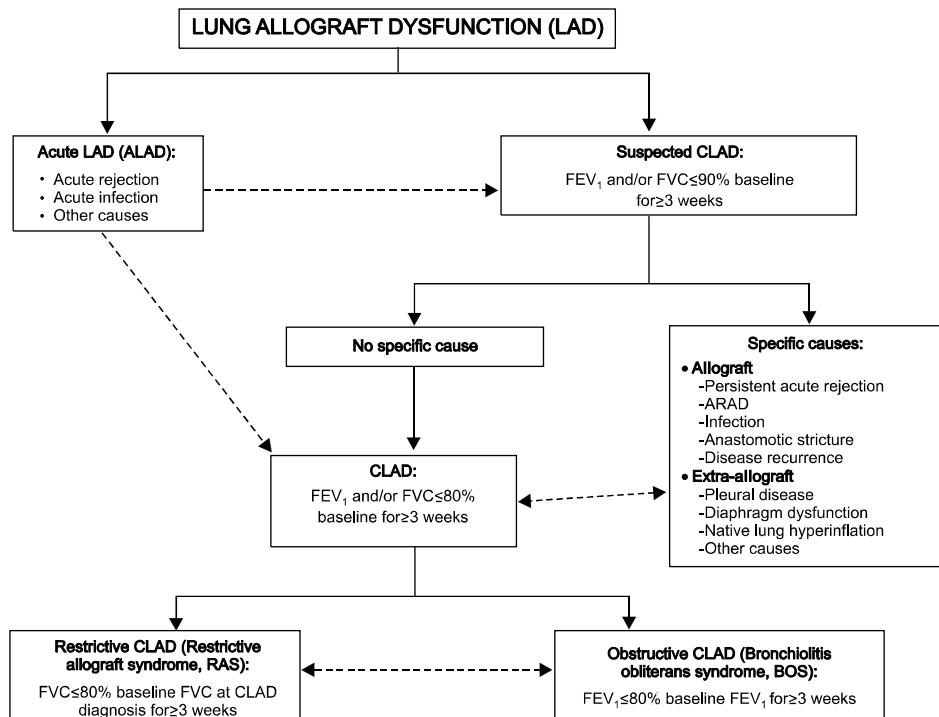


Figure 2. Classification of acute and chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation².

5. BOS의 치료

폐이식 후 급성거부반응이 생긴 경우는 고용량 steroid를 사용하도록 권고되고 있지만, 고용량 steroid가 BOS에 도움이 되는지는 명확하지 않으며 오히려 여러 가지 부작용만 유발할 수 있다. 따라서 2014년 ISHLT, 미국흉부학회, 유럽호흡기학회 통합 지침에서는 BOS가 있는 경우 하루에 30 mg 이상의 고용량 steroid를 장기간 쓰지 않도록 권고하고 있다⁸.

폐이식 후 사용하는 면역억제제는 대부분 steroid, 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitor), mycophenolate의 세 가지 조합을 사용하게 된다. 이 중 칼시뉴린 억제제는 cyclosporin과 tacrolimus (FK506) 두 가지 약 중에서 하나를 사용하게 되는데, cyclosporin으로 치료받았던 환자에서 BOS가 생긴 경우 tacrolimus로 변경하면 폐기능저하속도가 완화된다는 일부 연구가 있다¹³. 이를 근거로 해서 cyclosporin을 사용하던 환자에서는 tacrolimus로 변경하는 것이 추천된다.

Azithromycin은 azalide 계열 항생제로서, 호흡기영역에서는 지역사회획득성 폐렴 또는 비결핵항산균 폐질환의 치료에 많이 사용된다. 만성폐쇄성폐질환이나 기관지확장증 환자에서 1년간 azithromycin을 투여했을 때 악화를 줄이는 효과가 있음이 최근에 보고되었는데 이는 이 항생제의 항균효과 때문이 아니라 면역력을 조절하는 효과 때문으로 생각된다^{14,15}. BOS도 다양한 면역학적인 기전에 의해서 생기는 것이므로 azithromycin을 투여했을 때 폐기능 저하속도가 감소되거나 폐기능이 저하되지 않고 안정적으로 유지되는 치료반응을 보이는 환자가 있다. 전체 환자 중 약 30~40%의 환자가 이렇게 azithromycin에 반응을 보이는 것으로 알려져 있으며^{16,17}, 이렇게 치료반응을 보이는 환자들은 그렇지 않은 환자들에 비해서 기관지폐포세척액의 중성구 및 IL-8이 높은 특성을 보인다¹⁷. 이렇게 azithromycin에 반응을 보이는 BOS는 일반적인 BOS와 자연경과 및 예후에 큰 차이를 보이기 때문에, 최근에는 azithromycin 반응성 이식장기 기능부전(azithromycin responsive allograft dysfunction)이라는 독립된 질환군으로 따로 구별해서 명명하고 있다². 또한 한 무작위 배정 연구에 따르면 azithromycin을 폐이식 직후부터 투여한 환자에서 위약군을 투여한 환자에 비해서 2년 후 BOS 발생이 유의하게 적음이 증명되어서 azithromycin이 BOS 발생을 예방하는 효과가 있음이 밝혀졌다(Figure 3)¹⁸. 이를 근거로 해서 많은 폐이식센터에서는 폐이식 직후부터 azithromycin을 예방적으로 투여하고 있다.

Extracorporeal photopheresis (ECP)는 혈액에서 백혈구를 분리해서 8-methoxypsoralen과 자외선 A에 노출시킨 후 다시 혈액으로 넣어주는 시술이다. 일부 T 세포 임파종 및 심장이식 후 거부반응의 치료에 제한적으로 사용되어왔

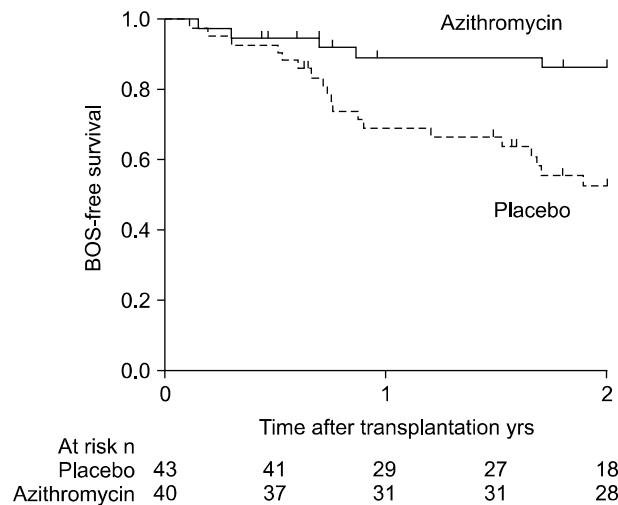


Figure 3. The role of azithromycin to prevent BOS after lung transplantation¹⁸.

고 좋은 치료성적이 보고되었다^{19,20}. 임파구의 세포자멸사(apoptosis)를 유도하고 조절(regulatory) T 세포의 생성을 유도하는 것으로 알려져 있으나 정확한 작용기전은 명확하지 않다²¹. 외국에서는 이미 약 10여 년 전부터 BOS의 치료에 ECP를 사용하고 있는데, 최근 한 연구에서는 51명의 BOS 환자에서 ECP를 시행했을 때 61%의 환자에서 FEV₁ 저하 속도가 줄어들거나 또는 호전되었으며, 이렇게 반응을 보인 환자는 생존율도 유의하게 높았음을 보고하였다²². 따라서 azithromycin 치료에 반응이 없는 환자에서는 ECP 치료를 하면 일부 환자에서는 좋은 치료효과를 기대할 수 있을 것으로 생각되지만, 아직 국내에서 ECP 치료는 전무하다.

그 외에도 alemtuzumab, anti-thymocyte globulin 등이 효과가 있음이 보고되어서 사용을 고려할 수 있으나 증거가 부족하다⁸.

6. 조혈모세포이식 후 발생하는 BOS

조혈모세포이식 후에도 BOS가 발생하며, 만성이식편대숙주병과 관련된 합병증으로 생기는 것으로 이해되고 있다²³. 폐이식 후 발생하는 BOS와 동일한 병리학적, 영상의학적 특징 및 폐기능검사소견을 보이지만, 여러 가지 다른 차이점을 보인다. 가장 중요한 차이는 발생빈도로, 폐이식과는 달리 조혈모세포이식 후에는 2~14%의 환자에서만 BOS가 발생하는 것으로 알려져 있다²⁴. 하지만 예후는 더 좋지 않아서, 한 연구에서는 5년 생존율이 약 30%에 불과함을 보고하였다²⁵. 또한 폐이식과는 달리 BOS가 생긴 후에 azithromycin 투여가 폐기능 저하를 완화시키는 데 효과가 없다는 무작위배정 연구가 있으나 대상환자수가 너무 적은 한계점이 있다²⁶. 이 외에도 일부 환자에서 고용량 steroid, 흡입성 steroid, montelukast 같은 약들이 효과가 있음이 보고가 되었는데^{23,27,28}, 폐이식 후 발생한 BOS에서는 이런 약들이 효과가 없거나 불분명한 점을 생각해 볼 때 여러 가지 치료제에 대한 반응에서도 서로 차이를 보이는 것으로 생각된다.

7. 결론

BOS는 폐이식 후 발생하는 가장 흔한 만성거부반응으로 폐이식의 장기생존에 영향을 미치는 가장 중요한 원인이다. 한번 발생하면 예후가 좋지 않지만, 여러 가지 치료를 시도했을 때 일부 환자에서는 좋은 반응을 보일 수 있다. 폐이식의 성적을 향상시키기 위해서는 BOS의 특정 위험인자와 예방 및 치료에 대해서 더 많은 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, et al; International Society for Heart and Lung Transplantation. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth adult lung and heart-lung transplant report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:965-78.
2. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:127-33.
3. Barker AF, Bergeron A, Rom WN, Hertz MI. Obliterative bronchiolitis. *N Engl J Med* 2014;370:1820-8.
4. Todd JL, Palmer SM. Bronchiolitis obliterans syndrome: the final frontier for lung transplantation. *Chest* 2011;140:502-8.
5. Morrell MR, Despotis GJ, Lublin DM, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. The efficacy of photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:424-31.
6. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al; ECLIPSE Investigators. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-92.
7. Boehler A, Estenne M. Post-transplant bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J* 2003;22:1007-18.
8. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Aurora P, Wilson KC, et al; ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee; ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis

- and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 2014;44:1479-503.
9. Martinu T, Chen DF, Palmer SM. Acute rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:54-65.
 10. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:297-310.
 11. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, Roberts HC, Hwang DM, Haroon A, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:735-42.
 12. Todd JL, Jain R, Pavlisko EN, Finlen Copeland CA, Reynolds JM, Snyder LD, et al. Impact of forced vital capacity loss on survival after the onset of chronic lung allograft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:159-66.
 13. Ross DJ, Lewis MI, Kramer M, Vo A, Kass RM. FK 506 'rescue' immunosuppression for obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Chest* 1997;112:1175-9.
 14. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al; COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
 15. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:1251-9.
 16. Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, Golpon H, Simon A, Welte T. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2008;85:36-41.
 17. Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:566-70.
 18. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, De Vleeschouwer SI, Willems-Widyastuti A, Van Raemdonck DE, et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J* 2011;37:164-72.
 19. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med* 1987;316:297-303.
 20. Costanzo-Nordin MR, Hubbell EA, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Mullen GM, Heroux AL, et al. Photopheresis versus corticosteroids in the therapy of heart transplant rejection. Preliminary clinical report. *Circulation* 1992;86(5 Suppl):II242-50.
 21. Lamioni A, Parisi F, Isacchi G, Giorda E, Di Cesare S, Landolfo A, et al. The immunological effects of extracorporeal photopheresis unraveled: induction of tolerogenic dendritic cells in vitro and regulatory T cells in vivo. *Transplantation* 2005;79:846-50.
 22. Jaksch P, Scheed A, Keplinger M, Ernst MB, Dani T, Just U, et al. A prospective interventional study on the use of extracorporeal photopheresis in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:950-7.
 23. Uhlving HH, Buchvald F, Heilmann CJ, Nielsen KG, Gormsen M, Müller KG. Bronchiolitis obliterans after allo-SCT: clinical criteria and treatment options. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:1020-9.
 24. 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.
 25. Dudek AZ, Mahaseth H, DeFor TE, Weisdorf DJ. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:657-66.
 26. Lam DC, Lam B, Wong MK, Lu C, Au WY, Tse EW, et al. Effects of azithromycin in bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic SCT—a randomized double-blinded placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:1551-6.
 27. Bergeron A, Belle A, Chevret S, Ribaud P, Devergie A, Esperou H, et al. Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:547-53.
 28. Or R, Gesundheit B, Resnick I, Bitan M, Avraham A, Avgil M, et al. Sparing effect by montelukast treatment for chronic graft versus host disease: a pilot study. *Transplantation* 2007;83:577-81.