

## VI 조혈모세포 이식 후 발생한 Bronchiolitis Obliterans Syndrome

이진국

가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과

Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) after allogenic hematopoietic stem cell transplantation is obstructive airway disease caused by graft-versus-host disease. The prognosis is overall poor. There has been no established therapy for BOS. Inhaled corticosteroid plus long acting beta agonist may be effective for BOS. Routine pulmonary function test is recommended to diagnosis early stage BOS.

Key Words: Bronchiolitis obliterans syndrome, Graft-versus-host disease, Hematopoietic stem cell transplantation

Corresponding author: Chin Kook Rhee, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222, Banpodae-ro, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea  
Tel: +82-2-2258-6067, Fax: +82-2-599-3589, E-mail: chinkook@catholic.ac.kr

### 1. 서론

Hematologic disease 치료의 비약적인 발전으로 인해 이전에 비해 훨씬 많은 환자들이 조혈모세포 이식술을 시행 받고 있다. 이에 따라 hematologic disease 환자들의 survival이 이전에 비해 많이 증가되었다. 하지만 그와 동시에 조혈모세포 이식 후 발생하는 합병증을 앓는 환자 비율도 증가되고 있다. 조혈모세포 이식 후 발생하는 많은 합병증이 graft-versus-host disease (GVHD)에 기인한다. GVHD에 의한 폐 합병증 중 가장 대표적인 질환중의 하나가 폐쇄세기 관지염 증후군(bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)이다.

### 2. Prevalence

Au 등<sup>1</sup>이 1,145명의 동종 조혈모세포 이식 받은 환자를 추적 관찰한 결과 BOS의 prevalence는 5.5%였다. 저자가 860명의 동종 조혈모세포 이식 받은 환자를 추적 관찰한 결과 prevalence는 4.2%였다<sup>2</sup>. 하지만 위 연구들은 이식 후 폐기능 검사를 조기에 시행하지 않았거나, 정기적으로 시행하지 않은 상태에서 조사된 결과이다. 따라서 실제 prevalence는 이보다 더 높을 것으로 예상된다.

### 3. 진단기준

BOS는 동종 조혈모세포 이식을 받은 환자 중 일부에서 발생하는 진행성 폐질환이다. Chronic GVHD에 의한 지속적인 염증 반응 및 비정상적인 healing 과정(cicatrization)에 의해 궁극적으로 small terminal airway에 fibrosis가 진행된다. 그 결과 fixed airflow obstruction이 발생되게 된다<sup>3</sup>. 현재 널리 사용되는 진단기준은 다음과 같다 (Modified NIH criteria<sup>3</sup> - Table 1).

**Table 1.** Diagnostic criteria of BOS

- 
1. 타 장기에 chronic GVHD가 있음
  2. Active infection이 없음
  3. FEV<sub>1</sub> <75% 또는 이식전에 비해 FEV<sub>1</sub>이 10% 이상 감소
  4. Signs of obstruction
    - (1) FEV<sub>1</sub>/FVC <0.7 또는 FEV<sub>1</sub>/SVC <0.7
    - (2) RV >120% or RV/TLC >120%
    - (3) HRCT에 air trapping이 관찰됨
- 

BOS: bronchiolitis obliterans syndrome, GVHD: graft-versus-host disease, FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 s, FVC: forced vital capacity, SVC: slow vital capacity, RV: residual volume, TLC: total lung capacity, HRCT: high-resolution computed tomography.



**Figure 1.** Expiration HRCT of patient with BOS. Mosaic attenuation was observed due to air trapping.

HRCT에서 air trapping이 관찰되는 것은 small airway disease에 합당한 소견으로 BOS 환자에게 흔히 관찰되는 소견이다. Air trapping은 호기 상태에서 촬영한 CT에서 훨씬 더 명확하게 관찰된다. Small airway obstruction에 의해 호기 말에도 공기가 빠져나가지 않고 trapping이 된다. 이런 부위는 주변 부위에 비해 더 검게 관찰되며, 이런 병변을 mosaic attenuation이라고 한다(Figure 1).

#### 4. 치료

현재까지 BOS에 확립된 치료는 없다. 추천되는 치료로는 다음과 같다(Table 2).

##### 1) Inhaled corticosteroid

Systemic steroid의 경우 전신부작용이 심하다. 그에 비해 inhaled corticosteroid (ICS)는 질환 부위에 직접 흡수가 되기 때문에 적은 양으로도 좋은 효과를 낼 수 있고 부작용 발현이 훨씬 낮다. 따라서 BOS에 ICS의 역할이 앞으로 계속 늘어날 것으로 예상된다. 최근에는 ICS 단독 제제보다는 ICS plus long acting beta agonist (ICS+LABA) 제제의 역할이 더 커지고 있다. Bergeron 등<sup>4</sup>은 budesonide/formoterol 제제가 BOS 환자의 FEV<sub>1</sub>을 향상시킴을 보고 하였다. 저자도 최근 61명의 BOS 환자를 대상으로 budesonide/formoterol, montelukast, 그리고 N-acetylcysteine 병합 요법이 BOS 환자에게 효과적임을 증명하였다<sup>5</sup>. 또한 최근 Williams 등<sup>6</sup>은 fluticasone, azithromycin, 그리고 montelukast

**Table 2.** Treatment options for BOS

Systemic and inhaled corticosteroids
mTOR inhibitors
Extracorporeal photopheresis (ECP)
Imatinib
Azithromycin
Montelukast
Combination inhaled corticosteroid-bronchodilators
Lung transplantation

병합 요법이 BOS 환자의 폐기능 저하를 감소시킬 수 있고 systemic steroid exposure를 줄일 수 있다고 보고 하였다.

## 2) Imatinib

Watanabe 등<sup>7</sup>은 imatinib이 BOS 진행을 늦출 수 있음을 보고하였다. 하지만 현재까지 많은 수의 환자를 대상으로 한 well design된 연구가 없다. 따라서 imatinib의 BOS에 대한 효과에 대해서는 아직까지 controversy가 있는 상태이다.

## 3) Extracorporeal photopheresis (ECP)

Del Fante 등<sup>8</sup>은 13명의 BOS 환자에게 ECP 치료를 시행한 결과 일부에서 폐기능 저하를 늦출 수 있음을 보고 하였다. 또한 Brownback 등<sup>9</sup>도 systemic steroid 및 다른 표준 치료에도 불구하고 반응을 보이지 않았던 8명의 BOS 환자를 대상으로 ECP치료 시행 결과를 보고 하였다. 비록 long-term하게 폐기능 저하를 막지는 못하였지만, 3개월간 폐기능 저하를 막았고, 치료시작 후 12개월 추적관찰 동안 systemic steroid exposure를 줄였으며, 같은 기간 동안 8명의 환자가 모두 생존하였음을 보고하였다.

## 4) Azithromycin

Azithromycin은 폐이식 후 발생한 BOS에서는 효과가 어느정도 증명되어 있으나, 조혈모세포 이식 후 발생한 BOS 환자를 대상으로는 아직 효과가 증명되지 않았다. 최근 발표된 meta 분석<sup>10</sup> 결과 azithromycin 치료는 FEV<sub>1</sub> 변화에 유의한 영향을 주지 못하였다.

## 5. 예후

Au 등<sup>1</sup>은 BOS가 없는 환자에 비해 BOS 환자가 이식 후 survival이 유의하게 나쁨을 보고하였다. 저자의 분석 결과 역시 비슷한 소견을 보였다<sup>2</sup>. 다만 Au 등<sup>1</sup>의 연구 결과와는 약간 다르게, 초기 100일 이내에는 BOS 환자의 survival이 더 우세 하였고, 100일 이후에는 BOS 환자의 survival이 나쁨을 보고하였다. 또한 이식 전 낮은 FEV<sub>1</sub>/FVC 비율과 이식 후 BOS 진단까지의 기간이 사망과 연관된 유의한 poor prognostic factor임을 보고하였다.

## 6. 결론

BOS는 동종조혈모세포 이식 후 발생될 수 있는 대표적인 GVHD이다. 예후가 불량한 질환이며 현재까지 확립된 치료는 없는 상황이다. ICS+LABA의 역할이 향후 커질 것으로 예상된다. 질환이 진행되기 전에 조기에 환자를 진단 하는 것이 필요하다고 생각되며, 이를 위해 적극적인 폐기능 검사가 시행되어야 한다.

## References

1. Au BK, Au MA, Chien JW. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1072-8.
2. Rhee CK, Ha JH, Yoon JH, Cho BS, Min WS, Yoon HK, et al. Risk factor and clinical outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Yonsei Med J* 2016;57:365-72.
3. Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, Pavletic SZ. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA* 2009;302:306-14.
4. Bergeron A, Chevret S, Chagnon K, Godet C, Bergot E, Peffault de Latour R, et al. Budesonide/formoterol for bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1242-9.
5. Kim SW, Rhee CK, Kim YJ, Lee S, Kim HJ, Lee JW. Therapeutic effect of budesonide/formoterol, montelukast and N-acetylcysteine for bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Respir Res* 2016;17:63.
6. Williams KM, Cheng GS, Pusic I, Jagasia M, Burns L, Ho VT, et al. Fluticasone, azithromycin, and montelukast treatment for new-onset bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:710-6.
7. Watanabe S, Waseda Y, Kimura H, Takato H, Ohata K, Kondo Y, et al. Imatinib for bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1250-2.
8. Del Fante C, Galasso T, Bernasconi P, Scudeller L, Ripamonti F, Perotti C, et al. Extracorporeal photopheresis as a new supportive therapy for bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:728-31.
9. Brownback KR, Simpson SQ, Pitts LR, Polineni D, McGuiirk JP, Ganguly S, et al. Effect of extracorporeal photopheresis on lung function decline for severe bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Apher* 2016;31:347-52.
10. Yadav H, Peters SG, Keogh KA, Hogan WJ, Erwin PJ, West CP, et al. Azithromycin for the treatment of obliterative bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:2264-9.