

# 폐 재이식 증례 보고; 폐이식 만성거부 반응의 치료

함석진\* · 백효채\* · 이두연\* · 임범진\*\* · 김관욱\* · 유우식\*

## A Case Report on Redo Lung Transplantation for Treating Chronic Pulmonary Graft Rejection

Seok Jin Haam, M.D.\*, Hyo-Chae Paik, M.D.\*, Doo-Yun Lee, M.D.\*, Beomjin Lim, M.D.\*\*,  
Kwan-wook Kim, M.D.\*, Woosik Yu, M.D.\*

A 43 year-old female, who underwent bilateral lung transplantation for Eisenmenger syndrome 10 years previously, visited our hospital complaining of progressive severe dyspnea. She was diagnosed as having bronchiolitis obliterans syndrome, which was presumably caused by chronic graft rejection following lung transplantation. Due to the aggravated dyspnea despite medical treatment, she required ventilator care and then she underwent lung retransplantation. We report here on a case of lung retransplantation for treating chronic graft rejection following the previous lung transplantation for the first time in Korea.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2010;43:734-738)

**Key words:** 1. Bronchiolitis obliterans  
2. Graft rejection  
3. Lung transplantation

### 증례

환자는 43세 여자로서 20세 때 폐결핵으로 10개월간의 항결핵제 복용 후 완치 판정 받았으며 당시 폐동맥 고혈압을 동반한 동맥관개존증으로 진단 받았으나 의료진으로부터 수술적인 치료는 불가능하다는 진단을 받고 약물만 복용하였었다. 26세 때 다시 아이젠멩거 증후군으로 진단 되었으나 역시 수술적인 치료 없이 경과 관찰 중, 33세 때 본원 내원하여 이차성 폐동맥 고혈압 진단하에 양측 폐이식과 동맥관 결찰술을 시행 받았다. 환자는 양측 폐이식 시행 후 운동을 즐길 정도로 건강한 생활을 하며 정기적

으로 외래에서 경과 관찰 중이었다.

폐이식 9년 6개월 후 서서히 진행되는 호흡 곤란이 발생하여 내원 하였다. 내원 당시 시행한 흉부 X선 촬영 및 흉부 전산화 단층 촬영에서 명확한 폐병변은 관찰되지 않았으나(Fig. 1), 폐기능 검사 결과, FVC는 2.16 liter (67% Ref), FEV1은 1.48 liter (59% Ref)로 감소된 소견 보였고, 동맥혈 가스 검사에서는 pH 7.481, pO<sub>2</sub> 158.1 mmHg, pCO<sub>2</sub> 21.1 mmHg, 산소 포화도 99.9%로 동맥혈 산소 분압은 양호하였으나 저탄산혈증을 나타내었다. 객담, 소변, 혈액 배양 검사를 실시하였으나 세균이나 진균은 동정되지 않았고 혈액 검사에서 특이 소견 보이지 않았다. 3주 후 재

\*연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine

\*\*연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 병리학교실

Department of Pathology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine

논문접수일 : 2010년 5월 4일, 논문수정일 : 2010년 9월 16일, 심사통과일 : 2010년 9월 26일

책임저자 : 백효채 (135-720) 서울시 강남구 도곡동 언주로 712, 강남세브란스병원 흉부외과

(Tel) 02-2019-3380, (Fax) 02-3461-8282, E-mail: hcpaik@yuhs.ac

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

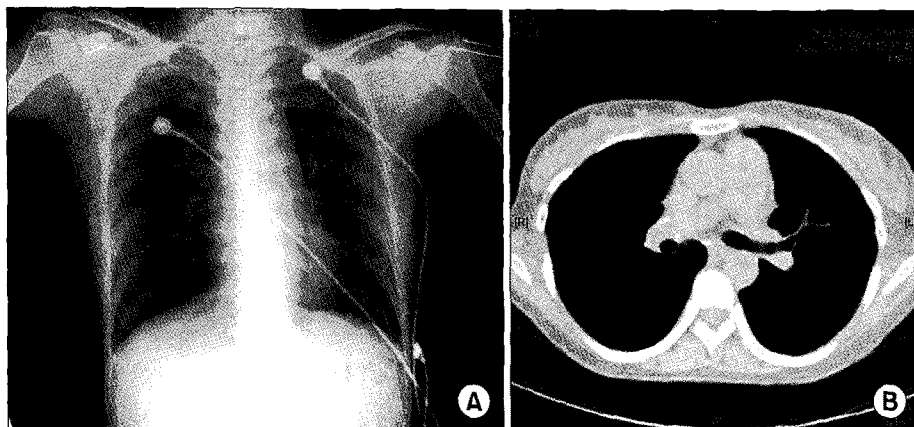


Fig. 1. Preoperative chest X-ray and chest computerized tomography (CT). They show no abnormal findings.

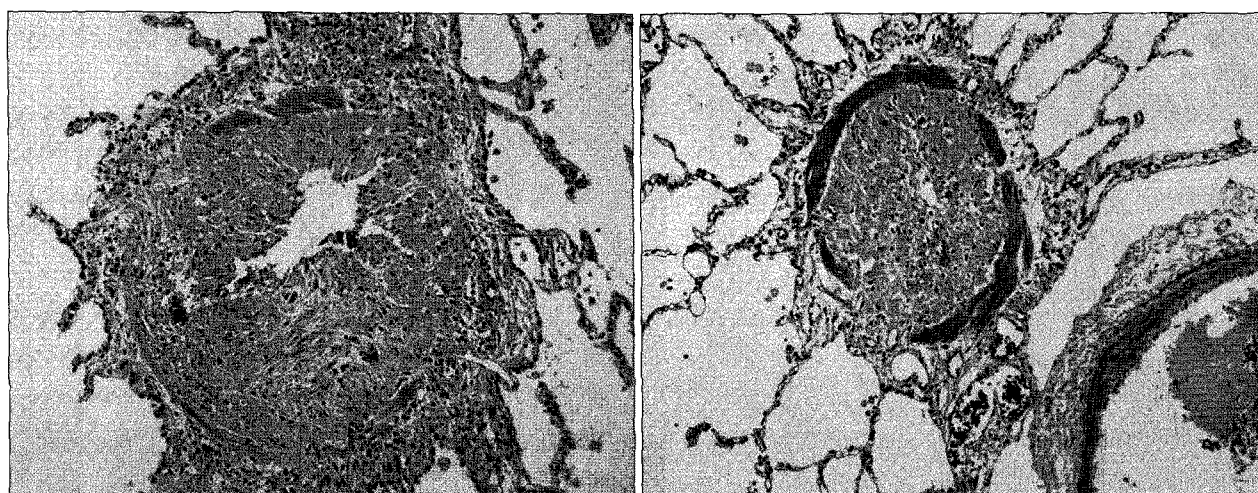


Fig. 2. Histologic findings showing partial or complete luminal occlusions of small noncartilagenous airways (H&E stain, x200).

시행한 폐기능 검사 결과, FVC가 1.95 liter (60% Ref), FEV1이 1.24 liter (49% Ref)로 더욱 감소하는 소견 보였고 기관지 통과 폐생검(transbronchial lung biopsy)에서 협착성 세기관지염(constrictive bronchiolitis)으로 진단되어 폐쇄성 기관지염 증후군(bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)의 증 하에 이전까지 사용하던 cyclosporin과 azathioprine을 tacrolimus와 mycophenolate mofetil로 각각 전환하여 투여하였고 clarithromycin을 추가로 처방하였다.

환자는 4개월 간 경과 관찰 하였으나 더욱 심한 호흡 곤란을 호소하여 산소의 흡인 없이는 호흡이 불가능 하였고 재시행한 폐기능 검사에서 FVC 1.08 liter (33% Ref), FEV1은 0.57 liter (23% Ref)로 크게 감소하여 폐의 재이식을 결정하고 국립장기이식관리센터에 폐이식 대기자로 등록하였다. 입원 후 환자는 호흡 곤란이 더욱 심해져 기

도 삽관 후 인공 호흡기 치료를 하였으며 대기자 등록 16 일째 양측 폐이식을 다시 시행하였다. 공여자는 급성 거미막밑출혈(subarachnoid hemorrhage)로 인한 뇌사 판정 받은 44세 여자 환자로 폐이식 수술은 인공 심폐기하에서 시행하였으며 수술 소견상 심한 흉막유착이 관찰되었으나 폐실질 자체에서는 특별한 이상 소견은 보이지 않았다.

병리 검사상 민무늬근으로 이루어진 비연골성 소기관지들은 육아조직과 섬유화 및 림프구성 염증 조직으로 좁아져 있거나 막혀 있어 이식폐 만성 거부 반응의 형태인 BOS에 합당한 소견을 보였다(Fig. 2).

수술은 순조롭게 종료되었으며 5일간의 호흡기 치료 후 기관 발관 하였으나 동맥혈 검사결과,  $pO_2$  68 mmHg, 산소 포화도 95.7%로 감소하면서 심한 호흡곤란 증상 보여 다

시 기관 삽관하였고 수술 후 8일째 기관절개술 시행하고 수술 후 11일째 성공적으로 호흡기 이탈 후 수술 후 12일째 일반 병실로 이동하였다. 환자는 수술 후 11일째부터 간헐적인 직장의 출혈 증상이 있어 수 차례 대장내시경하에 전기 응고술 시행하였으나 수술 후 23일째 내시경으로 지혈 불가능할 정도의 심한 직장 출혈이 관찰되어 전신마취하에 에스자결장경을 통한 결찰술 시행하여 이후로 더 이상의 출혈은 발생하지 않았다. 환자는 수술 후 58일째 산소 투여 없이 퇴원하였으며 수술 후 105일 현재 특별한 합병증 없이 외래 추적관찰 중이다.

## 고 찰

BOS는 진행성인 기도 폐쇄와 이식폐의 기능 부전으로 정의되며 폐이식 후 발생하는 주요 합병증 중의 하나로 이식 후 5년에 환자의 60%정도에서 발생하는 것으로 알려져 있으며 본 증례는 첫 이식 후 9년 이상의 비교적 장기간 특별한 이상 소견 없이 지나다가 BOS가 발생한 경우였다. BOS는 이식 후 3년 이후의 전체 사망률의 30% 정도를 차지하며 BOS가 있는 환자의 5년 생존율은 30~40% 정도로 BOS가 발병하지 않는 환자의 생존율에 비해 20~40% 정도 낮은 결과를 나타낸다[1].

BOS는 병리학적으로 비연골성 소기관지의 염증성 섬유화 과정이며 소기관지 관내강의 부분적 혹은 전체적인 폐쇄를 유발하는 점막하 조직의 호산구 유리질 섬유화(eosinophilic hyaline fibrosis)의 형태로 나타나는데 이러한 섬유성 폐쇄는 편심성 일수도 있고 동심성 일수도 있으며 주로 기관지 벽의 민부늬근과 탄력 조직의 파괴와 연관이 있다[2].

BOS의 병인에 대한 가설은 항원 의존성 요인과 동종항원 독립성 요인으로 나눌 수 있다. 고전적으로 BOS는 이식폐에 발생하는 면역 반응에 의한 반복적인 손상의 결과라고 생각되었으며 이러한 주장은 공여자와 수혜자 사이의 사람백혈구항원(human leukocyte antigen)의 불일치 정도가 클수록 BOS의 발생 위험도가 증가하고 BOS가 있는 폐이식 환자의 T 세포가 간접적인 경로를 통해 발현된 공여 항원에 감작된다는 점, 또한, BOS가 없는 환자에서는 나타나지 않는 oligoclonal CD4<sup>+</sup> T 세포의 expansion이 BOS 환자들에서 나타난다는 사실들로 뒷받침된다[3]. 뿐만 아니라 급성 거부 반응이 BOS의 가장 주요한 위험 인자라는 사실은 널리 알려져 있다[3]. 동종항원 독립성 요인으로는 흡입되는 먼지나 독소, 감염 및 국소 염증을 유

발하는 자극 물질 등이 있다. 세균 혹은 진균 감염은 급성 거부 반응과 만성 폐 기능 부전의 위험을 증가시키고 특히 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV)에 의한 감염은 cytokine의 분비와 주요 조직 적합 유전자 복합체(major histocompatibility complex, MHC)의 발현 증가를 통해 이식 폐의 거부 반응을 유도하여 BOS 발생의 중요한 위험 인자로 잘 알려져 있다[3]. 따라서 CMV 감염의 예방을 위한 ganciclovir의 사용은 BOS의 발생을 유의하게 지연시킬 수 있다[4]. 그 밖에 기관지의 허혈, 고령의 공여자, 허혈 시간 등이 BOS 발생의 위험인자로 알려져 있다. 최근에는 위 내용물의 흡인이 BOS의 발생과 연관이 있다고 보고되고 있는데[3], 폐 이식 환자의 경우 수술시 발생하는 미주신경의 손상에 의해 위식도역류가 흔히 발생할 수 있고, 이식 후 복용하는 약제에 의한 위마비와 기관지의 탈신경에 의해 위 흡인의 발생률이 높다. 지속적인 위 흡인은 결국 만성 염증과 세균 감염을 유발하여 BOS의 발생을 증가시킨다[3]. 그러나, 이러한 다양한 가설에도 불구하고 본 증례에서처럼 많은 경우 뚜렷한 발생 원인을 진단하기 어려운 경우가 많다.

BOS는 폐기능의 저하를 일으킬 수 있는 문합부의 협착이나 감염, 급성 거부 반응, 원발성 폐질환의 재발이나 진행 등이 아닌 것이 감별 진단된 상태에서 3주 이상 지속되는 폐기능의 저하로 진단한다[5]. 1993년 국제심폐이식학회(International Society of Heart and Lung Transplantation)에서는 기관지 확장제를 사용하지 않은 상태에서 3주 이상의 간격을 두고 시행한 폐기능 검사에서 가장 양호한 결과를 보인 2회의 FEV1의 평균을 기준으로 FEV1의 80% 이상을 BOS 0기, 66에서 80%를 BOS 2기, 51에서 65%를 BOS 3기, 0에서 50%를 BOS 4기로 분류하였다. 본 증례의 환자는 이전에 시행한 폐기능 검사에서 평균 FEV1이 1.36 liter였고, 마지막 폐기능 검사에서 FEV1이 0.57 liter (평균의 41.9%)로 측정되어 BOS 4기에 해당하였다.

BOS의 진단법에는 기관지 통과 폐생검, 기관지폐포세척(bronchoalveolar lavage), 흉부 전산화 단층 촬영 등이 있으나 BOS 진단에 필수적인 것은 아니다. 기관지 통과 폐생검의 경우 급성 거부의 진단에는 용이하나 BOS의 경우 병변이 반점형 분포(patchy distribution)를 보이기 때문에 민감도가 떨어지는 경향이 있다. 기관지폐포세척은 하기도의 세포성분을 평가하여 이식 후 발생하는 폐 합병증의 표식으로 사용될 수 있으며 세척액중 호중구의 증가가 BOS의 발생과 연관이 있다는 연구 결과[6]가 있으나 기관지폐포세척이 BOS 진단에 유용한지에 대해서는 아직 논

란이 있다. 흉부 전산화 단층 촬영의 경우, 호기시 공기 잡이(air trapping) 소견을 볼 수 있으나 이는 건강한 사람에서도 관찰될 수 있는 소견인 만큼 BOS의 진단에는 유용하지 못하다.

아직까지 BOS의 내과적 치료에 대한 효과는 명확하지 않다. 대부분의 병원에서 azathioprine과 methylprednisolone 등의 면역 억제제 용량을 증량시켜 치료를 시도하고 있으나 이는 치료라기보다는 BOS 진행을 억제하는 정도의 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 최근 cyclosporine을 대신해 널리 쓰이고 있는 calcineurin 억제제인 tacrolimus가 BOS의 발생률 자체를 유의하게 감소시키고 또한 새롭게 발생한 BOS의 치료에 효과이라는 보고들이 있으나, tacrolimus 사용 자체가 2년 생존율을 향상 시키지는 못한다고 보고된 바 있다[7]. 또한, BOS의 치료에 azithromycin과 clarithromycin과 같은 macrolide 계열의 약제가 사용되는데 azithromycin은 항염증 작용과 면역 반응을 억제함으로써 효과를 나타내는 것으로 알려져 있고[4], clarithromycin은 BOS 환자의 기관지폐포세척액에서 증가를 보이는 호중구의 화학유인물질(chemoattractant)인 interleukin-8의 수치를 감소시키는 효과가 있다[4]. 그밖에 MHC class II 발현의 상향조절(upregulation)을 억제하는 statin 계열이나, 활성화된 T 세포를 차단하는 IL-2 수용체에 대한 대항체(antagonist)인 daclizumab, basiliximab 등의 약제가 사용되기도 한다. 또한, 전술한 바와 같이 위식도역류가 BOS의 위험인자로 알려져 있어 위식도역류 질환이 있는 환자에서는 초기에 위바닥주름술(fundoplication)을 시행하는 것이 BOS의 발생을 지연시키고 생존율 향상에 도움을 줄 수도 있다고 한다[3].

그러나, 이러한 약제 및 예방법들도 결국 BOS의 진행을 막을 수 없으며 궁극적으로 치료의 유일한 수단은 재폐이식이다. 본 환자에서도 BOS 진단시 기존에 사용하던 면역 억제제의 전환이나 macrolide의 사용 등 내과적인 치료를 시도하였으나 폐기능의 악화를 보여 재이식을 결정하였다. 1990년대 후반에 발표된 재폐이식의 성적은 1년, 3년 생존율이 각각 47%, 33%로 좋지 않았으나, 최근 발표된 연구에 따르면 1년, 5년 생존율이 각각 78%, 62%로 일차 폐이식과 비교하여 차이가 관찰되지 않았다[8]. 그러나, 이러한 성적 향상에도 불구하고 공여폐가 부족한 현실을 고려할 때, 이미 이식을 받은 환자에게 재이식을 시행하는 것이 공정한가에 대해서는 논란의 여지가 있다. 재폐

이식의 적응증과 관련하여 급성 거부 반응이나 기관지 합병증에 대해 재이식을 하는 경우는 1년 생존율이 50%로 비교적 예후가 불량하였으나 BOS로 재수술을 시행한 경우의 생존율은 일차 폐이식 수술 결과와 비슷하였다. 또한, 재이식 후 BOS의 발생률은 일차 폐이식과 비교하여 높지 않은 것으로 알려져 있다[8].

결론적으로, 폐이식 후 발생하는 BOS의 치료는 재폐이식이 가장 효과적인 치료법이며 최근 재폐이식의 양호한 장기 생존율과 폐이식 이후 장기 생존자가 늘어남을 고려할 때 재폐이식의 시행도 더욱 활성화할 것으로 생각된다. 저자들은 폐이식 시행후 발생한 BOS 환자에서 국내 처음으로 재폐이식을 시행하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Valentine VG, Robbins RC, Berry GJ, et al. Actuarial survival of heart-lung and bilateral sequential lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:371-83.
2. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1229-42.
3. Weigt SS, Wallace WD, Derhovanessian A, Saggarr R, Lynch JP, Belperio JA. Chronic allograft rejection: epidemiology, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:189-207.
4. Al-Githmi I, Batawil N, Shigemura N, et al. Bronchiolitis obliterans following lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:846-51.
5. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:297-310.
6. Slebos DJ, Scholma J, Boezen HM, et al. Longitudinal profile of bronchoalveolar lavage cell characteristics in patients with a good outcome after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:501-7.
7. Fieguth HG, Krueger S, Wiedenmann DE, Otterbach I, Wagner TO. Tacrolimus for treatment of bronchiolitis obliterans syndrome after unilateral and bilateral lung transplantation. *Transplant Proc* 2002;34:1884.
8. Strueber M, Fischer S, Gottlieb J, et al. Long-term outcome after pulmonary retransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:407-12.

**=국문 초록=**

약 10년전 아이젠멩거 증후군으로 양측 폐이식을 시행받은 43세 여자 환자가 서서히 진행되는 호흡 곤란을 주소로 내원하였다. 환자는 폐이식 후 발생하는 만성거부반응인 폐쇄세기관지염 증후군으로 진단받고 경과 관찰 하였으나 내과적 치료에도 반응이 없이 계속 악화되어 인공 호흡기에 의존하는 상태에서 재폐이식 수술을 시행 받았다. 저자들은 폐이식 후 만성거부반응을 보이는 환자에서 국내 최초로 재폐이식을 시행하였기에 보고하는 바이다.

- 중심 단어 : 1. 폐쇄세기관지염  
2. 이식편 부전  
3. 폐 이식