

동종골수이식후 발생한 중증 장관 이식편대 숙주반응으로 사망한 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

문희용·정재복·민유홍·이승태
문영명·강진경·박인서

=Abstract=

A Case of Intestinal GVHD after Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Treatment of Severe Aplastic Anemia

Hee Yon Moon, M.D., Jae Bock Chung, M.D., Yoo Hong Min, M.D. Seong Tae Lee, M.D.
Young Myung Moon, M.D., Jin Kyung Kang, M.D. and In Suh Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Bone marrow transplantation has become an accepted treatment for malignancy(particularly leukemia and lymphoma), aplastic anemia, and certain inborn errors of metabolism. In addition to the problem of severe, prolonged myelosuppression, bone marrow transplantation is associated with several unusual complications. Among the complications such as GVHD, graft rejection, interstitial pneumonia and veno-occlusive disease, involvement of the gastrointestinal tract by GVHD is associated with high graft failure and mortality. Intestinal GVHD is usually manifest clinically as voluminous secretory diarrhea accompanied by abdominal cramping, ileus, nutritional depletion, and, at times, hemorrhage.

We experienced a case of severe intestinal GVHD after allogeneic marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. He received bone marrow from his elder sister, HLA-matched multiparous woman and suffered from large amount of watery diarrhea with skin rash 34 days after transplantation. In spite of prednisolone therapy the symptom was progressed. After sigmoidoscopic mucosal biopsy, intestinal GVHD was confirmed and we tried methylprednisolone pulse therapy. Skin lesion was improved but the amount of diarrhea was increased with intermittent abdominal cramping. We tried ALG(anti-lymphocyte globulin) and conservative management but the patient didnot respond the therapy. He succumbed to pneumonia and acute respiratory insufficiency complicated with GVHD, 70days after transplantation.

Key Words: Bone marrow transplantation, Intestinal GVHD

서 론

동종골수이식(Allogeneic bone marrow transplantation: 이하 골수이식) 후 생길 수 있는 합병증으로는 면역저하에 따른 감염증과, 면역학적 합병증인

거부반응, 이식편대숙주반응(Graft-Versus-Host

Disease: 이하 GVHD)이 있고 그밖에 선행질환의 재발이나 이차암의 발생, 갑상선 기능저하, 생식선의 기

능저하, 소아 성장저하 등의 합병증이 있다.^{1,2)} 골수이식술을 시행받은 환자는 항암화학요법과 방사선치료의 독성, 장기간의 면역억제기간과 저혈소판증

및 GVHD, 비경구영양(TPN) 등의 필요성 등으로 집중적인 치료를 요하며 특히 위장관과 간에 발생하는 합병증은 일시적인 오심, 구토, 설사로부터 위장관출혈 및 괴사, 간부전에 이르기까지 다양하며 사망에 이를 수도 있어 골수이식의 성공여부를 결정하는 중요한 인자로 인식된다.³⁾

저자들은 중증 재생불량성빈혈로 골수이식술 시행 후 중증 장관GVHD가 발생한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

환자: 유○○, 남자 34세

주소: 중증 재생불량성빈혈 치료를 위한 동종골수이식

병력: 내원 6개월전 치은염 치료후 지속되는 치은출혈로 본원 내원하여 말초혈액 및 골수검사후 중증 재생불량성 빈혈로 진단받고 항 림프구 글로불린(Anti-lymphocyte globulin; 이하 ALG) 및 부신피질호르몬제를 사용한 면역조절요법에 반응이 없어 조직형 일치하는(HLA identical) 환자의 누나(Sib-

ling donor)로부터 골수이식 받기 위하여 내원하였다.

과거력: 고등학교시절부터 치은염으로 항생제 남용력 있음

직업력: 회사원

가족력: 특이사항 없음

이학적 소견: 혈압 140/90 mmHg, 체온: 36.2°C, 맥박수 78회분, 호흡 14회/분, 신장 177 cm 및 체중 68 kg 이었다.

만성병색을 보였고 의식은 명료하였으며 결막은 창백해 보였으나 공막의 황달은 없었다. 피부의 점상 및 반상출혈은 없었고, 심음 및 호흡음은 정상이었으며 간 비장종대 및 압통은 없었다. 사지의 함요부종이나 운동장애는 없었고, 신경학적 검사상 정상소견을 보였다.

검사실 소견: 말초혈액검사상 혈색소 8.9 g/dL, 헤마토크리트 24.9%, 백혈구 1,050/ μ L(과립구 0/ μ L), 혈소판 29,000/ μ L, 망상적혈구 0.3% 미만이었다. 혈청 생화학검사상 총 bilirubin 1.7 mg/dL, ALT 48 IU/L로 증가한 이외에는 정상소견이었고, 단순 흉부 X-선 검사상 정상이었다. 혈청철은 218 μ g/dL, 총 철결

Fig. 1. A) EGD showed multiple ill defined erythematous erosions on the second portion of the duodenum(arrows).
B) Sigmoidoscopy showed multiple well defined slight elevated erythematous erosions on the rectosigmoid colon(arrows).

합농 $257 \mu\text{g/dL}$, ferritin $137.5 \mu\text{g/dL}$ 이었고 혈청 전해질검사와 소변검사는 정상이었다.

임상경과: 전 림프계 방사선조사(Total lymphoid

irradiation) 750 cGy 및 cyclophosphamide로 전처치하고 GVHD 예방을 위하여 cyclosporin A와 단기 Methotrexate 요법후 조직형 일치하는 환자의

Fig. 2. Microscopic findings showed focal cryp⁺ cell necrosis, characterized by lacunae lying between the crypt epithelium and its basement membrane(=cryp⁺ exploding cell)(H & E stain, $\times 400$).

Fig. 3. Microscopic findings showed extensive loss of gland crypts (right side)(H & E stain, $\times 400$).

누나로부터 골수이식을 시행받았고, 이식후 14일째 피림구 600 μL 로 생착이 확인되었다. 이식 19일째 피부발진이 생겨 좌측 전완부에서 피부생검을 시행하고 급성GVHD 진단하에 국소 부신피질호르몬제를 사용하였으나 점차 피부발진 심해지고, 하루 500 ml 이상의 설사가 있어 중증도 II도의 GVHD로 평가하고 이식 34일째부터 전신적 부신피질호르몬제(prednisolone 60 mg/ m^2)의 투여를 시작하였다. 치료후 피부발진은 호전되었으나 수양성 설사가 더욱 심해져 하루methyl-prednisolone 20 mg/kg을 7일간 투여후 감량하였다. 이식 40일째 S상결장경검사 및 생검을 시행하고, 42일째 위십이지장경 및 생검을 실시하였다(Fig. 1-A). CMV 바이러스 감염을 배제하기 위해 시행한 CMV 초기항원검사는 모두 음성이었다. 이식 43일째 설사, 복통 및 장마비 등의 중증도 IV도의 GVHD소견을 보여 이식 44일째 S상결장경 및 생검을 재차 시행하였다(Fig. 1-B, 2, 3). 이식 52일부터 설사는 지속되었으나 복통은 없어졌다. 이식 56일째 좌하엽의 폐렴이 발생하였고, 58일째 설사와 함께 복통이 다시 발현되어 S상결장경을 다시 시행후 중증 GVHD 치료를 위하여 이식 60일째 ALG 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 5일간 격일로 투여하였고, 이식 61일째 범혈구감소증 있어 시행한 골수천자검사상 세포총실도 10% 미만으로 이식거부소견 보였다. 흉부 X-선 검사상 급속히 진행되는 폐렴소견과 수양성설사 지속되어 Octreotide 300 μg 을 매일 투여하였고 항생제 및 수액제로 보존적 요법 계속하였으나 호흡부전증이 병발하여 이식 70일째 사망하였다.

고 안

골수이식은 1970년대부터 임상에 활용되기 시작하여 현재는 백혈병, 악성림프종 등의 혈액종양질환 및 각종 고형암, 중증 재생불량성빈혈, 복합 면역부전증을 위시하여 기타유전질환의 치료법으로 인정되어 널리 시술되고 있다.¹⁾

골수이식의 성공은 조직접합성항원(HLA)이 일치하는 골수공여자와, 환자의 연령, 병기, 환자의 전신상태가 중요하며, 이식후 합병증인 간질성 폐렴이나 GVHD의 발생이 이식실패의 큰 원인이 된다. GVHD는 이식된 공여자의 골수중 T 림프구가 숙주

(환자)의 조직에 대하여 공격을 한 결과 발생하는 이식면역반응으로 주된 표적장기는 피부, 간, 위장관이며 이밖에 구강, 안구 및 기타 장기조직에 발생할 수 있다. 전체 이식환자중 GVHD의 발생빈도는 50~70%에 달하고 이중 45%이상은 중증도 II도 이상의 중증으로 전체 이식환자의 약 20~30%에서 주된 사망원인으로 알려져 있다.^{2~4)} GVHD의 발생률을 예측할 수 있는 인자들로서는 HLA의 불일치나, 숙주와 공여자 간의 성의 불일치, 특히 남자환자가 다산의 여자로부터 골수를 공여받을 경우, 고 연령군에서 잘 생기는 것으로 보고된다.^{2,4)} 본 예에서는 남자환자가 다산(자녀가 3명)의 여자공여자로부터 이식을 받아 GVHD의 발생 위험도가 높은 고 위험군에 속하였다.

이식후 100일을 기준으로 GVHD의 임상양상이 달라 이때를 기준으로 급성형과 만성형으로 구분하고, 표적장기의 침범정도에 따라 중증도의 정도를 나눈다⁵⁾ (Table 1). GVHD에서 예후와 밀접한 연관이 있는 급성형은 피부에 가장 흔히 발생하며 통반, 피부박리 및 수포 등의 다양한 임상양상을 보이며 특징적으로 초기에는 손 발바닥의 발진으로 시작된다.²⁾ 다음으로 담즙정체성 황당 및 간기능장애가 발생하며 장관에 발생하는 GVHD는 다량의 설사와 장관출혈, 복통과 장마비 등을 일으켜 일단 발생하면 중증도 II도 이상의 중증에 속해 예후가 좋지않다.³⁾ 만성형 GVHD는 피부점막염에 이어서 결막건조증상(Sicca 증후군), 만성간장해, 천식양기관지염 등 다양한 자가면역질환 증상을 나타낼 수 있다.^{6,7)}

급성위장관 GVHD에서 상부위장을 침범할 경우는 식욕부진, 소화장애, 오심 및 구토 등의 증상을 보이며 10~20% 정도에서 발생하고 면역억제치료에 비교적 잘 반응하나 치료에 반응이 없을 경우 전신 및 하부위장관 침범을 동반하게된다.⁸⁾ 급성 장관 GVHD는 대부분 피부와 간의 GVHD를 동반하고 주증상은 다량의 수양성 설사를 하게되며 심한 경우 하루 10L 이상의 다량의 설사를 하는 수도 있다. 변의 색은 초록색을 띠고, 증상의 정도에 따라 끈적끈적한 점막과 단백, 세포 찌꺼기 혹은 혈변을 동반할 수 있다. 설사와 함께 복통과 장마비를 동반할 때 중증도 IV도의 중증 장관 GVHD로 매우 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다.³⁾ 방사선학적 소견은 장점막 및 점막하 부종을 보이고 바륨통과시간의 단축, 패출주름(Haustral fold)

Table 1. Clinical classification of acute graft-versus-host disease according to organinjury.

Level of injury	Skin	Organ injury	Intestinal tract
		Liver (bilirubin)*	Intestinal tract
1	Maculopapular rash on <25% of bodysurface	2~3 mg/dl	500~1000 ml liquid stool/day
2	Maculopapular rash on 25~50% of body surface	>3~6 mg/dl	>1000 & <1500 ml liquid stool/day
3	Generalized erythroderma	<6~15 mg/dl	>1500 ml liquid stool/day
4	Generalized erythrodermal with formation of bullae and desquamation	>15 mg/dl	Severe abdominal pain with or without ileus
Clinical Grade**	Level of injury		
	Skin	Liver	intestinal tract
I	1 or 2	0	0
II	1~3	1	1
III	2 or 3	2 or 3	2 or 3
IV	2~4	2~4	2~4

* To convert bilirubin values to micromoles per liter, multiply by 17.1

** A grade of II or higher requires skin injury plus liver or intestinal injury or both grade of IV requires an extreme decrease in performance status.

의 소실 등이 관찰되며⁹⁾ 내시경학적 소견으로는 정상으로부터 점막의 발전 및 부종과 미란, 심한경우 궤양도 동반될 수 있다. 장관 GVHD의 주 침범부위는 매장, 회장, 상행결장이며 위, 십이지장의 두번째 부위, 직장 등에도 발생할 수 있다.^{2,8,10)} 조직학적 소견은 소낭선세포(Crypt cell)의 피사와 탈락 및 작은 림프구의 침윤을 들 수 있다.^{11,12)} CMV 바이러스에 의한 장염 등과같은 감염성 장염이나 항암화학요법과 방사선요법에 의한 독성으로 생긴 장염과의 감별이 필요하며 혈청검사, 배양검사, 조직학적 검사, 치료에대한 반응등이 감별에 도움이 된다.^{3,13)}

본 환자에서는 중증도 I도의 피부 GVHD 있어 국소 부신피질호르몬제 투여 후 피부발진 다소 호전을 보이다가 이식 34일째부터 피부발진의 악화와 함께 하루 500 mL 이상의 수양성 설사가 발생하여 중증도 II도의 GVHD로 평가하고 prednisolone 투여후 피부발진 호전되었으나 설사가 더 심해져 일일 methyl prednisolone 20 mg/kg로 7일간 투여후 감량하였고 위십이지장경 및 S상결장경검사를 시행하고 십이지장에 다수의 경계가 불명한 미란을 관찰하였고, 직장 및 S상결장에서 경계가 분명하고 다소 용기된 미

란을 다수 발견하고 생검을 시행하였다. 광학현미경 소견상 소낭선상피와 기저막사이의 열공을 동반하는 국소적인 소낭선 세포피사소견을 보여 장관 GVHD로 확진하였다.

GVHD의 예방을 위하여 조직형 일치하는 공여자의 선택이 중요하며 이식후 methotrexate나 cyclosporin-A와 같은 면역억제제를 사용한다. 최근에는 보다 강력한 GVHD의 예방을 위하여 cyclosporin-A와 이식직후의 단기간의 methotrexate의 병용이 많이 사용된다.^{1,14,15)} 이밖에 정맥 글로불린이나 항림프구 글로불린, 항 IL-2 수용체를 사용하기도 하고, 새로운 면역억제제(Trimetrexate, Succinylacetone, FK-506, Rapamycin, Deoxyspergualin)를 시도하기도 한다. 이와같은 예방에도 불구하고 급성 GVHD의 발증을 보일때에는 prednisolone을 하루 60 mg/m² 투여하고 단기간의 methyl-prednisolone 2 mg/kg/d을 사용한다. 이와같은 일차적 치료에 실패할 경우 고용량의 methyl-prednisolone이나 항 림프구 글로불린을 투여하며 이런한 이차적 치료에도 반응이 없는 경우 치사율은 90%이상에 달한다. 최근에 항 CD3 단크론항체나 항 IL-2 수용체 단크론항체, Xoma-

zyme-H65(IgG; anti CD5-Ricin)등이 시도되고 있다.¹⁶⁾

본 예에서는 하루 1,500 mL 이상의 수양성 설사와 간헐적인 혈변, 복통, 전신의 피부반점과 동반한 중증도 IV도 GVHD로 prednisolone과 methyl-prednisolone등 일차적 치료에 반응이 없어, 항 림프구 글로불린을 이차 치료로 사용하였으나 계속 증상 지속되다가 폐렴 및 호흡부전증 병발로 이식 70일째 사망하였다. 현재까지의 보고에 의하면 중증도 IV도의 GVHD가 발생할 경우는 거의 모든 환자에서 사망하였던 것으로 보고되며, 나쁜 예후를 시사하는 소견으로 GVHD의 정도가 심할수록, 임신 기왕력이 있는 여자공여 자로부터 이식받은 남자, 중증 장관 GVHD, GVHD 이외의 간 합병증이 동반될 때, 항 임파구 글로불린에 반응이 없거나 조직적합성 불일치, GVHD의 조기발현 등이 있다.

결 론

저자들은 중증 재생불량성빈형 치료를 위하여 시행한 동종골수이식후 발생한 중증 장관 이식편대숙주반응으로 사망한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Armitage JO: Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 330: 827, 1994
- 2) Sullivan KM: Graft-versus-Host Disease. In: Stephen J. Forman, Karl G. Blume, E. Donnall Thomas, eds.: *Bone marrow transplantation*. 1st ed. pp 339-362, Massachusetts, Blackwell Scientific Publications, 1994
- 3) Wolford JL, McDonald GB: A problem-oriented approach to intestinal and liver disease after marrow transplantation. *J Clin Gastroenterol* 10: 419, 1988
- 4) Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al: Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 18: 295, 1974
- 5) Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al: Bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* 292: 832-843, 895-902, 1975
- 6) Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al: Chronic graft-versus-host syndrome in man: a long-term clinicopathologic study of 20 seattle patients. *Am J Med* 69: 204-217, 1980
- 7) Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, et al: Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 75: 2459, 1990
- 8) Daniel JW, Dale CS, Robert H, et al: Acute upper gastrointestinal graft-versus-host disease: Clinical significance and response to immunosuppressive therapy. *Blood* 76: 624, 1990
- 9) John DF, Howard MS, Rpy RG, et al: Gastrointestinal radiographic features of human graft-vs. -host disease. *Am J Roentgenol* 136: 329, 1981
- 10) Gerald DS, Howard MS, David M, et al: Diffuse intestinal ulceration after marrow transplantation: A clinicopathologic study of 13 patients. *Hum Pathol* 17: 621, 1986
- 11) Roger JE, George BM, George ES, et al: The diagnostic accuracy of the rectal biopsy in acute graft-versus-host disease: A prospective study of thirteen patients. *Gastroenterology* 78: 764, 1980
- 12) Sviland L, Pearson ADJ, Green MA, et al: Prognostic importance of histological and immunopathological assessment of skin and rectal biopsies in patients with GVHD. *Bone Marrow Transplant* 11: 251, 1993
- 13) Erice A, Jordan MC, Chace BA, et al: Gancyclovir treatment of cytomegalovirus disease in transplant recipients and other immunocompromised hosts. *JAMA* 257: 3082, 1985
- 14) Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al: A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 76: 1464, 1990
- 15) Kennedy MS, Deeg HJ, Storb R, et al: Treatment of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation: randomised study comparing corticosteroids and cyclosporine. *Am J Med* 78: 978, 1985
- 16) Herve P, Wijdenes J, Bergerat JP, et al: Treatment of corticosteroid resistant acute graft-versus-host disease by in vivo administration of anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody (B-B 10). *Blood* 75: 1017, 1990