

소아청소년 환자에서의 동종조혈모세포이식 후 발생한 폐쇄성세기관지염증후군의 임상적 특성

임주연 · 한승민 · 김호선 · 한정우 · 유철주

연세대학교 의과대학 소아과학교실

Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients

Ju Yeon Lim, M.D., Seung Min Hahn, M.D., Hyo Sun Kim, M.D.,
Jung Woo Han, M.D. and Chuhi Joo Lyu, M.D., Ph.D.

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

Background: Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) is a life-threatening lung complication after allogenic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). As long-term survival following allogenic HSCT has improved, the number of BOS patients has been steadily increased. However, the survival and treatment of BOS have not improved significantly for decades. Identification of risk factors of BOS would improve the clinical outcome of allogenic HSCT recipients.

Methods: We retrospectively investigated medical records of 147 allogenic HSCT recipients between 2005 and 2014 in Yonsei Cancer Center. Risk factors for BOS were analyzed with Chi-square test, logistic regression analysis, and the Student's t-test.

Results: BOS occurred to 23 patients (15.6%). Pulmonary function test (PFT) results before transplantation were similar in all patients, but patients with BOS had a significant decrease in forced expiratory volume in one second (FEV1) after transplantation compared with controls ($68.4 \pm 26.4\%$ vs. $91.6 \pm 21.0\%$, $P < 0.05$). Acute graft-versus-host disease (GVHD) (OR 5.98, $P = 0.009$) and peripheral blood as sources of stem cell (OR 4.00, $P = 0.031$) increased risk for BOS, respectively. On the other hand, previously reported risk factors, such as age of donors and recipients, pulmonary infection within 100 days after allogenic HSCT and deference of immunosuppressant were not associated with increased the incidence of BOS in our study.

Conclusion: We report here the result of a single-center study on the incidence, clinical factors, and outcome of BOS after allogenic HSCT. BOS is an important cause of post-transplantation morbidity and mortality. Risk reduction can be achieved by better prevention and control of BOS.

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

pISSN 2233-5250 / eISSN 2233-4580
<http://dx.doi.org/10.15264/cpho.2015.22.2.127>
Clin Pediatr Hematol Oncol
2015;22:127~135

Received on September 15, 2015

Revised on September 30, 2015

Accepted on October 13, 2015

Corresponding Author: Chuhi Joo Lyu
Department of Pediatrics, Yonsei
University College of Medicine, 50
Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul
03722, Korea
Tel: +82-2-2228-2060
Fax: +82-2-393-9118
E-mail: cj@yuhs.ac

서론

동종조혈모세포이식(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)은 악성혈액질환에서 선택할 수 있는 근치적 치료 방법으로, 최근 20년간 다양한 질환에서 시행되고 있으며 그 건수가 해마다 증가하고 있다. 하지만 보존적 치료 방법의 발전에도 불구하고, 이식과 관련된 합병증과 사망률 증가는 여전히 의료계에서 주요 관심사가 되고 있다[1]. 특히 호흡기계 합병증은 HSCT 후 사망과 관련된 주요한 원인으로 알려져 있고, 40-60%의 환자에서 발생하는 것으로 알려져 있다[2]. 다른 호흡기계 합병증에 비해 상대적으로 흔하지 않지만, 폐쇄성세기관지염증후군(Bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)은 HSCT 후 이환율을 증가시키고, 생존율을 감소시키는 중요한 호흡기계 합병증이다[3,4]. BOS는 이식 후 발생하는 감염이 동반되지 않은 소기도의 비가역적 폐쇄성폐질환으로 1982년에 Roca 등에[5] 의해 처음으로 보고 되었으며, 이후 발생률이 증가하여 2-26% HSCT 환자에서 발생하는 것으로 다수의 보고를 통해 알려져 있다[6-8]. 다양한 치료방법에도 불구하고 BOS의 사망률은 매우 높아, 21%에서 100%에 달하는 것으로 보고 되었으며, 최근 20년간 치료 성공률이나, 생존율이 크게 증가하지 않고 있다[3,4,9-12].

HSCT 후 발생하는 BOS의 병인은 정확히 밝혀진 바가 없으며, 조직검사를 통해 병리학적 확진 해야 하는 것으로 알려져 있었고, 진단 기준이 명확하지 않았었다. 그러나, 최근 진단기준을 단일화하려는 노력으로 2014년 NIH (National Institute of Health)에서 새로운 기준을 제시 하여 조직학적 확인이 없이도 폐기능검사(pulmonary function test, PFT) 혹은 영상학적 방법을 통해 확진 가능한 것으로 변경되었다(Table 1)[13]. BOS는 호흡기계 증상이 없고, 흉부 X선 촬영에서 특이 소견 없는 경우에도 발병하는 경우도 있으며, 임상양상 또한 다양하여 조기에 진단하거나 치료를 시작하기 어려움이 있다[10]. 따라서 정기적인 PFT의 중요성이 대두되고 있으며 이식 전후 PFT를 기준으로 하여 BOS의 진단 및 발병과 관련된 임상적 특성에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 기존의 연구에서 급, 만성 이식편대숙주반응(graft-versus-host disease, GVHD)의 유무, 조혈모세포(stem cell)의 종류, 이식전처치(conditioning), 면역억제제의 종류 등의 차이가 BOS의 발생에 영향을 주는 것으로 보고 되었으나[3,4,14-16], 국내에서는 몇몇 사례 보고 외의 전, 후향적 연구는 부족한 실정이다. 따라서 본 연구는 최근 10년간 연세암병원에서 동종 HSCT를 받은 환자들을 대상으로 PFT, 폐 전산화 단층 촬영(computed tomog-

raphy, CT)을 통한 BOS의 진단 및 발병 위험 요인, 임상적인 특징, 예후 및 사망률에 관해 비교 분석해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1) 대상 환자

연세암병원 소아혈액종양과에서 2005년 1월부터 2014년 12월까지 동종 HSCT를 받았던 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였고 연세의료원 의학 연구 윤리 심의위원회의 승인을 받았다. 연구기간에 HSCT를 받은 환자는 총 151명이었으며 그 중 추적 관찰이 불가능 하였던 4명을 제외한 147명(남성 90명, 여성 57명)이 분석 대상이 되었다. 이들을 대상으로 진단 당시 나이, 이식 당시 나이, 조혈모세포의 종류, 이식 전처치, T세포의 수, 면역억제제의 종류, 급성 GVHD의 유무 등에 따른 BOS의 발생과 예후의 차이를 비교 분석하였다.

2) 진단 기준

BOS의 진단은 2014 NIH criteria를 기준으로 했으며, 급성 및 만성 GVHD의 진단 또한 같은 기준에 따라 판단하였으며 (1) 1초내 forced expiratory volume (FEV1)이 예측치의 75% 이하이거나 2년내에 10% 이상의 FEV1 감소가 있으면서 albuterol 사용 후에도 75% 이상으로 회복되지 않을 것. (2) FEV1/FVC (functional vital capacity)가 0.7 이하이거나 predicted

Table 1. Bronchiolitis obliterans syndrome diagnostic criteria

2005	2014
FEV1 < 75%	FEV1 < 75% (+albuterol)
FEV1/FVC < 0.7	FEV1/VC < 0.7 Or The 5 th percentile of predicted
Absence of infection	Absence of infection
Air trapping on CT RV > 120%	One supportive of BOS: Air trapping or small airway thickening or bronchiectasis on CT Or RV or RV/TLC > 120%
Confirmed by lung biopsy	Diagnostic feature of chronic GVHD of the lungs in the presence if another distinctive manifestation of chronic GVHD

FEV1, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; VC, vital capacity (forced vital capacity or slow vital capacity, whichever is greater); CT, computed tomography; BOS, bronchiolitis obliterans syndrome; RV, residual volume; TLC, total lung capacity; GVHD, Graft versus Host Disease. The 5th percentile of predicted is equivalent to the lower value of predicted confidence interval.

confidence interval의 최저값이 예측치의 5% 이하일 것. (3) 감염의 증거가 없을 것. (4) 다른 만성 GVHD의 임상 증상이 있을 것, 네 가지를 모두 만족하며 추가적으로 CT (computed tomography)에서 air trapping이 보이거나 PFT에서 residual volume이 120% 이상일 경우 보조적 진단 기준이 될 수 있다. 또한 biopsy를 통해 확진 하는 것이 필수요소가 아닌 것으로 바뀌었다(Table 1)[13].

급성 GVHD는 이식 후 100일 이내에 피부, 위장관, 간 등의 장기에 발생한 경우 진단하였고, 만성 GVHD는 100일 이후에 피부, 위장관, 간, 눈, 호흡기, 생식기 등에 발생한 거부 반응으로 진단하였다[13].

3) 검사

(1) 폐기능검사

2008년 이후 모든 HSCT 환자들은(n=117) 이식 전 3개월 이내, 이식 후 3개월 이후부터 매 3개월 마다 PFT를 추적하였으며, 2008년 이전의 환자들은(n=30) 정기적 검사를 시행하지 않아 BOS 진단과 관련된 통계에서는 제외 되었다.

PFT는 spirometer를 통해 FEV1 (Forced expiratory volume in one second), FVC (Forced vital capacity), RV (Residual volume), VC (Vital capacity) 등을 구하고 BOS 진단에는 FEV1, FEV1/FVC 값을 이용하였다.

(2) 영상검사

PFT결과가 BOS 진단기준에 부합하거나, PFT 결과가 정상 범주이더라도 비가역적인 폐쇄성폐질환의 임상 양상을 보일 때, 발열이 동반되지 않는 호흡기계 증상이 지속될 경우 고해상도 폐 CT를 시행하였고, 검사상 기관지확장증(bronchiectasis) 또는 공기포획(air trapping)의 특징적 소견이 보일 때 진단의 보조적 근거로 사용하였다[17].

4) 고용량 스테로이드 치료

본원에서의 고용량 스테로이드 치료는 Methylprednisolone를 사용하여 30 mg/kg (최대 1,000 mg) 정맥투여 하였고, 첫 달에는 3일 연속으로 투여 하고 이후 6개월간 매달 1회씩 시행하며 이후 PFT는 매달, chest CT는 3개월마다 시행하였다. 또한 보조적으로 흡입형 스테로이드 제제를 매일 투여 하도록 하였다.

5) 통계 분석

BOS의 위험 요인 정의를 위해 연속형 변수에 대해서는 Independent sample T-test, 범주형 변수에 대해서는 Chi square

test, univariate binary logistic regression analysis를 이용하여 군간의 차이를 살펴보았다. 각 항목은 T세포 수를 제외하고는 모두 범주형 변수로 처리하였으며, 나이는 10세 기준, 조혈모세포원은 Bone marrow, peripheral blood, cord blood로 구분하였고 이식전처치는 TBI (Total body irradiation)가 포함된 경우와 그렇지 않은 경우로 나누었다. 면역억제제는 cyclosporine 혹은 tacrolimus가 포함된 군으로 각각 나누었고, 면역억제제 중단 시기는 3개월 이하, 3-6개월, 6개월 이상으로 구분하였으며, 이식 후 100일까지 호흡기계 감염 유, 무로 나누어 분석하였다.

BOS의 유무로 발생군과 대조군으로 나누어 생존율 및 중앙 생존기간을 비교 분석하였고 BOS를 진단받은 환자들 중 각각의 차이점에 따른(이식 당시 나이, 이식 전 처치, 고용량 스테로이드 치료 유무) 생존율, 중앙 생존기간의 차이를 Kaplan-Meier method로 구하고, 그 차이를 log-rank test를 이용해 비교 분석하였다. 통계학적 분석에는 IBM SPSS statistics version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였으며 P-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1) 환자 특성 및 BOS의 발생률

본 연구의 대상환자는 총 147명으로 평균 연령은 9.6 ± 6.3 세이었고, 남자는 90명(61.2%) 여자는 57명(38.8%)였다. 그 중 백혈병(leukemia) 환자는 90명(61.2%), 재생불량빈혈(aplastic anemia) 20명(13.6%), 림프종(lymphoma) 11명(7.5%), 기타 질환이 26명(17.7%)였고 이식된 조혈모세포의 종류로는 말초혈액이 76명(51.7%), 골수가 63명(42.9%), 제대혈이 8명(5.4%)이었다. 초기에 투여된 면역억제제의 종류는 cyclosporin이 62명으로 전체의 42.2%였으며 tacrolimus가 85명으로 전체의 57.8%에 해당되었고 이식전처치로 전신방사선조사(total body irradiation, TBI)가 포함된 경우가 57명으로 38.8%를 차지하였다.

BOS가 진단된 환자는 총 23명으로 전체의 15.6%에 해당되었으며 평균연령은 9.9 ± 5.5 세였으며, 이식부터 진단까지의 평균 기간은 9.8 ± 6.5 개월이었다. 진단명은 급성림프구성백혈병이 13명(56.5%), 급성골수성백혈병이 5명(21.7%)이었고 이식된 조혈모세포의 종류는 말초혈액이 19명(82.6%)였으며 공여자는 비혈연 공여자가 20명으로 전체의 87%로 확인되었다. 이식부터 BOS가 발병하기까지의 평균기간은 8.3 ± 6.4 개월이었다.

이식 후 3개월째 PFT에서 Forced expiratory volume in 1

second (FEV1)의 평균값은 BOS 환자군이 68.4 ± 26.4 liter, 대조군은 91.6 ± 21 liter로 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($P < 0.01$) (Table 2).

2) BOS의 위험 인자

BOS 환자군 중 14명이 10세 이상으로 전체 10세 이상 환자의 22.6%에 해당되었고($P=0.048$), 이식된 조혈모세포 종류로는 말초혈액이 19명으로 전체 말초혈액이식 환자의 25% ($P=$

0.005)에 해당되어 통계적으로 유의미한 차이를 보였다. 그러나 이식전처치중 TBI가 포함된 환자 중 BOS가 진단된 환자는 13.3% (12/90), TBI가 포함되지 않은 경우는 19.3% (11/57)으로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.332$). 이식된 T세포의 값은 평균 19.4 ± 13.2 ($\times 10^7$)/kg으로 대조군 13.2 ± 10.1 ($\times 10^7$)/kg과 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.027$). 면역억제제의 경우 tacrolimus를 투여한 환자군 중 BOS가 발병한 환자는 22.4% (19/85), cyclosporin을 투여한

Table 2. Comparison of Pulmonary function test result between bronchiolitis obliterans syndrome and control group in pre and post hematopoietic stem cell transplantation

	BOS (+)	BOS (-)	t	P-value
Pre FEV1	102.7 ± 13.1	93.0 ± 21.8	1.796	0.076
Pre FEV1/FVC	105.1 ± 8.4	104.3 ± 10.5	0.29	0.77
Post FEV1 (D+ 3 month)	68.4 ± 26.4	91.6 ± 21.0	-3.69	<0.01
Post FEV1/FVC (D+ 3 month)	96.3 ± 16.2	106.0 ± 8.1	-0.255	0.017
Dx FEV1	49.8 ± 18.6			
Dx FEV1/FVC	89.1 ± 21.6			

Dx FEV1, forced expiratory volume in 1 second at diagnosis; FVC, forced vital capacity.

Table 3. Risk factors of Bronchiolitis obliterans syndrome by Chi square test

Clinical factors		BOS (+)	BOS (-)	Odd Ratio	P-value
Age at diagnosis (years)	< 10	9 (10.6%)	76 (89.4%)	1	0.048
	> 10	14 (22.6%)	48 (77.4%)	2.46	
HSCT age (years)	< 10	9 (11.8%)	67 (88.2%)	1	0.189
	> 10	14 (19.7%)	57 (80.3%)	1.82	
Gender	Male	15 (16.7%)	75 (83.3%)	1.22	0.669
	Female	8 (14.0%)	49 (86.0%)	1	
Stem cell source	BM	4 (6.3%)	59 (93.7%)		0.005
	PB	19 (25.0%)	57 (75.0%)		
	CB	0 (0.0%)	8 (100.0%)		
Conditioning regimen	TBI	11 (19.3%)	46 (80.7%)		0.005
	Non-TBI	12 (13.3%)	78 (86.7%)		
GVHD prophylaxis	Cyclosporin	4 (6.5%)	58 (93.5%)	1	0.01
GVHD prophylaxis	Tacrolimus	19 (22.4%)	66 (77.6%)	6.86	
aGVHD	(+)	21 (21.0%)	79 (79.0%)	5.89	0.01
aGVHD	(-)	2 (4.3%)	45 (95.7%)	1	
Pulmonary infection (After HSCT < D+100)	(-)	18 (16.6%)	90 (83.4%)	1	0.735
Pulmonary infection (After HSCT < D+100)	(+)	5 (12.8%)	34 (87.2%)	0.797	
	Fungal	1 (11.1%)	8 (88.9%)		
	Viral	0 (0.0%)	16 (100.0%)		
	Bacterial	4 (28.6%)	10 (71.4%)		

BOS, bronchiolitis obliterans syndrome; BM, bone marrow; PB, peripheral blood; CB, cord blood; TBI, total body irradiation; aGVHD, acute Graft-versus-Host disease; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation.

환자 군에서는 6.5% (4/62)으로 통계적으로 유의한 차이를 보였고($P=0.01$), 급성 GVHD가 발생했던 환자 중 BOS에 진단된 환자는 전체 급성 GVHD 환자 중에 21% (21/100) ($P=0.01$)로 급성 GVHD가 동반되지 않았던 환자에 비해 통계적으로 유의하게 BOS가 진단될 확률이 높았다($P=0.01$) (Table 3).

Univariate logistic regression test 에서 이식된 T세포의 수가 많을수록 OR 1.05 ($P=0.035$), 조혈모세포의 종류는 말초혈액일 경우 OR 4.92 ($P=0.006$), 면역억제제로 Tacrolimus를 사용했을 경우 OR 4.714 ($P=0.014$)로 통계적으로 유의하게

BOS에 걸릴 확률이 높았다. 또한 급성 GVHD가 있었던 환자들이 없던 환자들에 비해 BOS에 진단될 확률이 5.98배 높은 것으로 확인되었다($P=0.019$) (Table 4).

그러나 결과 중 P -value 0.25 이하의 항목들의 multivariate logistic regression test에서는 급성 GVHD가 있었던 환자들만이 유의미하게 BOS에 진단될 확률이 높은 것을 확인하였다($P=0.034$) (Table 5).

Table 4. Risk factors of Bronchiolitis obliterans syndrome by univariate logistic regression analysis

		Odd ratio	CI (95%)	P-value
Age (Diagnosis)	< 10	1		
	> 10	2.463	0.99-6.13	0.053
T-cell (N=101)		1.049	1.00-1.09	0.035
Source	BM	1		
	PB	4.917	1.57-15.34	0.006
	CB			0.999
HLA type (N=63)	Full match	1		
	Mismatch	1.267	0.47-3.37	0.635
	A	5.816	1.25-27.01	0.025
	DR	8.345	1.84-37.76	0.006
Type of GVHD prophylaxis	Cyclosporin	1		
	Tacrolimus	4.174	1.34-12.98	0.014
Immunosuppressant Tapering off duration	< 3 mo	1		
	3-6 mo	1.370	0.28-6.56	0.693
	> 6 mo	3.869	1.051-14.25	0.042
Acute GVHD	(-)	1		
	(+)	5.981	1.34-26.69	0.019
Pulmonary infection (After HSCT < D+100)	(-)	1		
	(+)	0.735	0.25-2.14	0.572

BM, bone marrow; PB, peripheral blood; CB, cord blood; Age Dx, age at diagnosis; GVHD, Graft-versus-Host disease.

Table 5. Risk factors of Bronchiolitis obliterans syndrome by multivariate logistic regression analysis

		Odd ratio	CI (95%)	P-value
Age (Diagnosis)	< 10			
	> 10	3.02	0.91-10.06	0.071
T-cell (N=101)		1.03	0.97-1.09	0.268
Source	BM			
	PB	1.74	0.32-9.31	0.516
	CB			
Type of GVHD prophylaxis	Cyclosporin			
	Tacrolimus	1.04	0.19-5.31	0.997
Immunosuppressant Tapering off duration	< 3 mo			
	3-6 mo	0.20	0.02-1.75	0.148
	> 6 mo	1.25	0.23-6.73	0.796
Acute GVHD	(-)			
	(+)	6.33	1.15-34.95	0.034

3) 폐기능검사

BOS 진단 당시 FEV1의 평균값은 49.8 ± 18.6 , FEV1/FVC (forced vital capacity)의 평균값은 89.2 ± 21.6 이었고, 가장 폐기능이 저하되었을 때 FEV1의 평균값은 44.9 ± 27.16 , FEV1/FVC의 평균값은 78.1 ± 27.7 이었다(Table 2).

4) 예후 및 생존율

(1) 예후

BOS 환자군의 평균 생존율은 31.9%, 대조군의 평균 생존

율은 53.1%로 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다 ($P=0.63$) (Fig. 1).

(2) BOS 환자군에서 예후에 영향을 주는 인자

전체 BOS 환자 중 10세 미만인 환자의 평균 생존율은 61.0%, 10세 이상은 21.0%였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았지만(corrected $P=0.07$), TBI가 포함된 이식전 처치를 받은 환자의 평균 생존율은 23.9%로 그렇지 않은 경우 38.6%에 비해 낮았으며 통계적으로 유의미한 차이를 보였다 (Corrected $P=0.04$). 치료 목적으로 고용량 스테로이드 요법

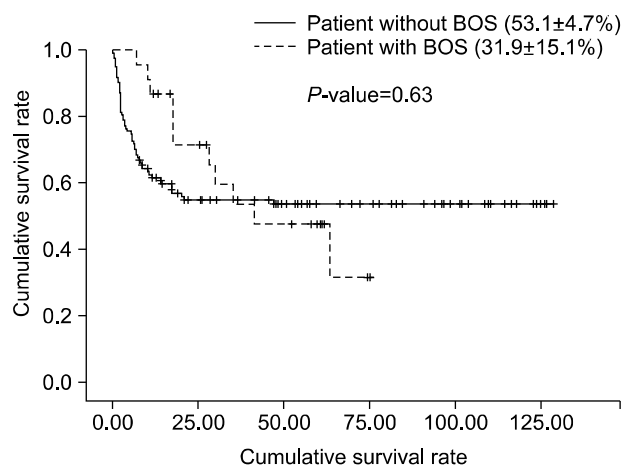


Fig. 1. Survival rate after HSCT (Hematopoietic stem cell transplantation). BOS, Bronchiolitis obliterans syndrome.

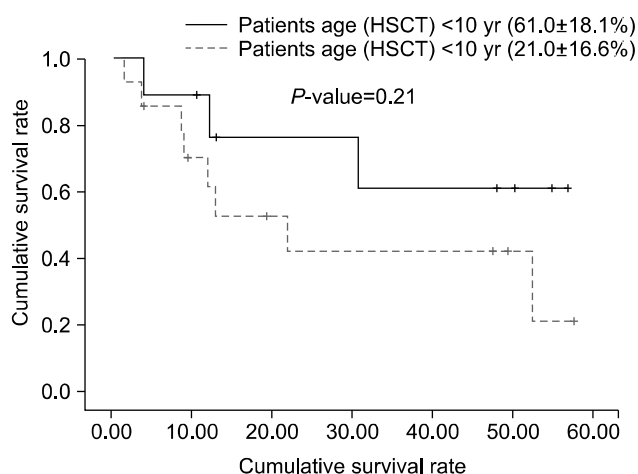


Fig. 2. Comparison of survival rate according to the age at hematopoietic stem cell transplantation between <10 years and >10 years age subgroups in bronchiolitis obliterans syndrome. BOS, Bronchiolitis obliterans syndrome; HSCT, Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

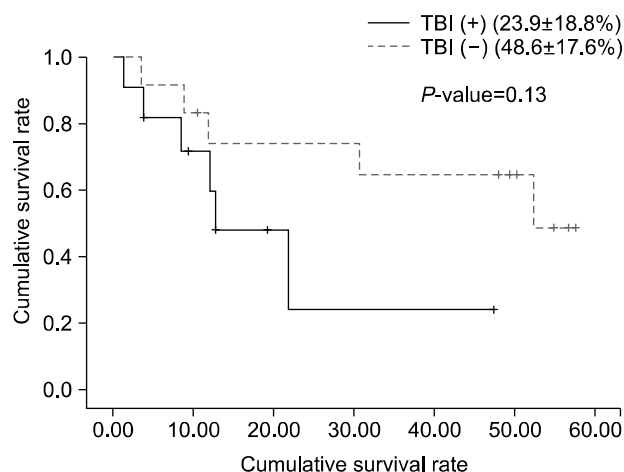


Fig. 3. Comparison of survival rate according to the conditioning regimen between including total body irradiation and control group in bronchiolitis obliterans syndrome. TBI, Total body irradiation.

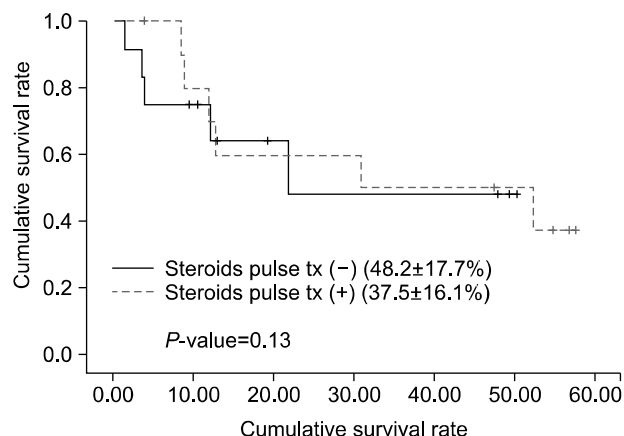


Fig. 4. Comparison of survival rate according to treatment between including steroids pulse treatment and control group in bronchiolitis obliterans syndrome. Steroid pulse tx, steroid pulse treatment.

을 시행 받은 환자의 평균 생존율은 37.5%로 대조군 48.27%에 비해 오히려 낮은 생존율을 보였지만 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지는 않았다(corrected $P=0.15$) (Fig. 2-4).

5) 사망 원인

전체 147명의 환자 중 66명(44.9%)이 생존하였고 사망원인으로는 감염이 64% (42/147), 기저질환의 악화가 16.6% (11/147), BOS의 악화가 9% (6/147) 순이었다. 총 BOS 환자 23명 중 11명(47.8%)이 사망하였고, 사망원인으로는 BOS의 악화가 6명(54.5%), 감염이 3명(27.3%), 기저질환의 악화가 2명(18.2%)으로 확인되었다.

고 찰

GVHD는 동종 HSCT 후 흔하게 발생하는 합병증이다[18]. 그 중 폐와 관련된 합병증인 BOS의 경우 상대적으로 이환율과 사망률이 높아 원인, 위험요인과 치료에 대한 관심이 높은 실정이다. 말초 조혈모세포 이식이 확대되면서 생착까지의 기간이 짧아지고 이는 초기 감염 합병증을 감소시켰지만 상대적으로 BOS와 같은 비감염성 호흡기계 합병증이 증가하고 있는 것으로 보여진다.

BOS의 발병기전에 대해 아직 정립된 사항은 없지만, 급성 및 만성 GVHD에서 면역관련 세포 및 다양한 cytokine들의 역할에 대해서 논란이 되고 있으며, 공여자의 T세포가 폐실질 손상에 영향을 줄 가능성이 있다는 의견이 다수 있다. 그러나, T세포를 immunomodulation 했을 경우에도 GVHD는 발생하므로 B세포와도 연관되어 있을 가능성도 대두되고 있어 이러한 alloimmunity와의 관련성에 대한 정립이 필요한 상태이다[20,21].

기존의 연구에서는 만성 GVHD 과거력, 고연령 공여자와 수혜자, 낮은 이식 전 FEV1/FVC, 남성, HLA 불일치, Methotrexate를 포함한 면역억제제 사용, TBI, Busulfan이 포함된 이식전처치, 이식 후 100일 이내에 호흡기계 합병증의 과거력이 있을 경우 등이 BOS의 위험 요인으로 작용한다고 보고되었다[8,9,22,23].

본 연구에서는 2008년 이후로 BOS가 진단된 환자들을 대상으로 하여 추적기간이 짧아서 5년 생존율 대신 3년 생존율을 측정했으며 그 값은 53.7%였고, 중앙 생존기간은 41.1개월이었다. BOS의 위험 인자로는 univariate analysis 시에는 진단 시 나이, 급성 GVHD의 과거력, 이식 시 주입된 T세포의 수, 면역억제제의 종류, 조혈모세포의 종류 등이 통계적으로 유의미하였지만 multivariate analysis 시에는 급성 GVHD의

유무만이 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다. HLA 불일치 정도, TBI 유무 등의 차이는 통계적으로 유의미하게 BOS의 발생률을 증가시키지는 않았다. 기존의 연구 결과에서 만성 GVHD가 BOS의 발생과 통계적으로 의미 있는 연관관계가 있다고 보고 되었으나[4], 본 연구에서는 만성 GVHD에 BOS가 포함되어 기록되어 있어 통계에서 제외하였다.

의료의 발전에도 BOS의 발병률과 그로 인한 사망률이 감소하지 않고 있어 BOS의 발병 원인과 위험요인에 대한 중요성이 날로 커지고 있는 가운데, 본 연구에서는 소아 HSCT 환자들의 임상적 특징과 위험요인에 대한 단일기관에서의 지속적인 연구로 BOS의 예방과 치료에 대한 밑바탕이 될 가능성을 제시하고 있다. 이번 연구를 통해 BOS는 다양한 면역과 관련된 기전, 이식전처치, 면역억제제나 스테로이드 등과 같은 치료로 인한 독성 등 다양한 원인이 복합적으로 영향을 주는 것을 생각해 볼 수 있고, 이를 기반으로 앞으로 전, 후향적 연구가 지속된다면 예방 및 치료에 대한 보다 효과적이고 구체적인 결과를 얻을 수 있을 것이다.

BOS는 진단되기 전까지 증상이 없거나 흉부방사선 촬영에서 정상 소견을 보일 수 있어 본 연구에서처럼 이식 후에 정기적인 PFT를 시행하는 것이 조기 진단 및 치료 성공률 상승에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. Williams 등의 사례 보고에서와 같이 이식 후 증상이 없어 경과관찰 하던 중 1년 만에 시행한 PFT에서 폐기능이 이식 전보다 50% 감소한 사례를 여러 보고에서 확인 할 수 있다[24]. Chien 등의 연구에서 이식 후 1년 동안 정기적인 PFT를 통해 추적 관찰을 하는 것에 대한 중요성이 언급되는데, 이는 이식 후 첫 1년 동안 FEV1이 급격히 저하될 경우 사망률이 상승하기 때문이다[25]. 따라서 정기적인 PFT 및 추적 관찰이 매우 중요하며, 앞선 연구에서 흡입형 스테로이드나 macrolides 계열의 항생제가 BOS의 예방 및 치료에 도움이 된다는 보고가 있어[26] 조기 치료를 시작했을 때 예후의 변화에 대한 추가적인 연구가 필요하겠다.

그러나 본 연구는 후향적인 자료 수집으로 인해 GVHD의 정도, 이식된 조혈모세포의 수, HLA 일치 정도, 공여자에 대한 정보가 부족했던 한계점이 있었다. 또한 2008년부터 이식 전, 그리고 이식 후 3, 6, 9, 12개월에 정기적으로 PFT를 시행하였기에 2008년 이전 환자들의 데이터는 비교가 불가능하였으며, 따라서 최근에 BOS의 진단율이 높아져 생존기간이 1년 미만인 경우가 많아 생존율을 확인하는데 오차가 발생했을 가능성이 있어 향후 지속적인 연구가 필요하겠다.

요약하면, 본 연구에서는 소아환자에서 동종 HSCT 후 BOS의 발생 위험요인과 예후에 대해 보고하였고, multivariate analysis를 바탕으로 하였을 때 통계적으로 유의한 결과

는 급성 GVHD 과거력이 있었던 경우 한가지였다. 그러나, 진단시 나이, 이식 시 주입된 T세포의 수, 면역억제제의 종류, 말초조혈모세포이식 등도 univariate analysis 시 의미 있는 결과를 보여 결국은 다양한 이식 전후의 요인과 관련이 될 가능성이 높을 것으로 예측 되어, 관련된 지속적이며 대규모의 연구가 필요할 것이다.

References

1. Patriarca F, Skert C, Sperotto A, et al. Incidence, outcome, and risk factors of late-onset noninfectious pulmonary complications after unrelated donor stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:751-8.
2. Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 1996;109:1066-77.
3. 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.
4. Santo Tomas LH, Loberiza FR Jr, Klein JP, et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. *Chest* 2005;128:153-61.
5. Roca J, Grañeña A, Rodriguez-Roisin R, Alvarez P, Agusti-Vidal A, Rozman C. Fatal airway disease in an adult with chronic graft-versus-host disease. *Thorax* 1982;37:77-8.
6. Yoshihara S, Yanik G, Cooke KR, Mineishi S. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:749-59.
7. Au BK, Au MA, Chien JW. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1072-8.
8. Gazourian L, Rogers AJ, Ibanga R, et al. Factors associated with bronchiolitis obliterans syndrome and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol* 2014;89:404-9.
9. Paz HL, Crilley P, Topolsky DL, Coll WX, Patchefsky A, Brodsky I. Bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation: the effect of preconditioning. *Respiration* 1993;60:109-14.
10. Alonso Riofrío R, Villa Asensi JR, Sequeiros González A, Díaz Pérez MA, González Vicent M, Madero López L. Obstructive lung disease after allogeneic stem cell transplantation in children. *An Pediatr (Barc)* 2004;61:124-30.
11. Philit F, Wiesendanger T, Archimbaud E, Mornex JF, Brune J, Cordier JF. Post-transplant obstructive lung disease ("bronchiolitis obliterans"): a clinical comparative study of bone marrow and lung transplant patients. *Eur Respir J* 1995;8:551-8.
12. Kim SH, Kook H, Kim SY, et al. Fatal bronchiolitis obliterans with very severe subcutaneous emphysema and pneumomediastinum after unrelated BMT. *Korean J Pediatr Hematol Oncol* 2003;10:299-304.
13. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:389-401.e1.
14. Duncker C, Dohr D, Harsdorf S, et al. Non-infectious lung complications are closely associated with chronic graft-versus-host disease: a single center study of incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:1263-8.
15. Sakaida E, Nakaseko C, Harima A, et al. Late-onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation are significantly associated with chronic graft-versus-host disease and with the graft-versus-leukemia effect. *Blood* 2003;102:4236-42.
16. Mifflin G, Russell NH, Hutchinson RM, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for haematological malignancies-an analysis of kinetics of engraftment and GVHD risk. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:9-13.
17. Gunn ML, Godwin JD, Kanne JP, Flowers ME, Chien JW. High-resolution CT findings of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *J Thorax Imaging* 2008;23:244-50.
18. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1991;28:250-9.
19. Afessa B, Litzow MR, Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:425-34.
20. Sengsayadeth SM, Srivastava S, Jagasia M, Savani BN. Time to explore preventive and novel therapies for bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1479-87.
21. Forslöv U, Mattsson J, Gustafsson T, Remberger M. Donor lymphocyte infusion may reduce the incidence of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1214-21.
22. Clark JG, Schwartz DA, Flournoy N, Sullivan KM, Crawford SW, Thomas ED. Risk factors for airflow obstruction in recipients of bone marrow transplants. *Ann Intern Med* 1987;107:648-56.
23. Crawford SW, Clark JG. Bronchiolitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Chest Med* 1993;14:741-9.
24. Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, Pavletic SZ. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA* 2009;302:306-14.

25. Chien JW, Martin PJ, Flowers ME, Nichols WG, Clark JG. Implications of early airflow decline after myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:759-64.
26. Khalid M, Al Saghir A, Saleemi S, et al. Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study. *Eur Respir J* 2005;25:490-3.