

폐이식후 발생한 이식폐의 임파종 1예

이 교 준* · 김 도 형* · 함 석 진* · 김 해 군*

= Abstract =

Lymphoproliferative Disease After Lung Transplantation in Transplanted Lung

Kyo Jun Lee, M.D.*, Do Hyung Kim, M.D.*, Suk Jin Ham, M.D.*, Hae Kyoon Kim, M.D.*

The lymphoproliferative disease after the organ transplantation is more commonly seen with the increase according to the increasing number of the organ transplantations and it occurs more frequently in the cases of heart and lung transplantations that needs more aggressive immunosuppression. It demands urgent evaluation and management because of poor prognosis. We transplanted left lung of a man to the woman who suffered from severe dyspnea due to terminal pulmonary emphysema in discrepancy of ABO blood type. Postoperatively, We used triple regimen immunotherapy(cyclosporin, azathioprine, prednisolone) and followed up in the out patient clinic. During the follow up, we found abnormal mass lesion on the transplanted lung and performed gun biopsy. We confirmed malignant lymphoma on the pathologic examination and two cycled chemotherapy was given after reducing dose of immunosuppression. The patient died of sudden onset of pulmonary edema of the transplanted lung.

(Korean Thorac Cardiovasc Surg 2001;34:956-9)

Key words: 1. Lung transplantation
2. Lymphoproliferative disorders
3. Postoperative complications

증 례

본 36세된 여자 환자는 말기 만성 폐쇄성 폐 질환으로 1999년 11월 18일 좌측 단일 폐 이식 시행 받았다. 이식 당시 환자의 혈액형은 A형으로 O형 남자 공여자의 폐를 이식 받았다. 이식 한달 전 시행한 엡스타인 바르 바이러스(Epstein Barr virus: EBV)검사서 EA IgM(early antigen

immunoglobulin M) 양성, EA IgG(early antigen immunoglobulin G) 음성으로 EBV 의 감염이 있었으며 또한 싸이토메갈로 바이러스(Cytomegalo virus: CMV), B형 간염 바이러스(Hepatitis B virus: HBV) 보균자 상태이었다.

이식 수술 후 사이클로스포린, 아자씨오프린, 프레드니솔론 3제를 이용하여 면역억제 시행하였으며, 이식 후 시행한 EBV 검사서 EA IgM 양성, EA IgG 양성으로 급성 감염증

*연세대학교 영동세브란스병원 흉부외과

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Yongdong Severance Hospital, Yonsei University

논문접수일 : 2001년 9월 5일 심사통과일 : 2001년 10월 23일

책임저자 : 김해군(135-720) 서울특별시 강남구 도곡동 146-92, 영동세브란스병원 흉부외과. (Tel) 02-3497-3382, (Fax) 02-3461-8282

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

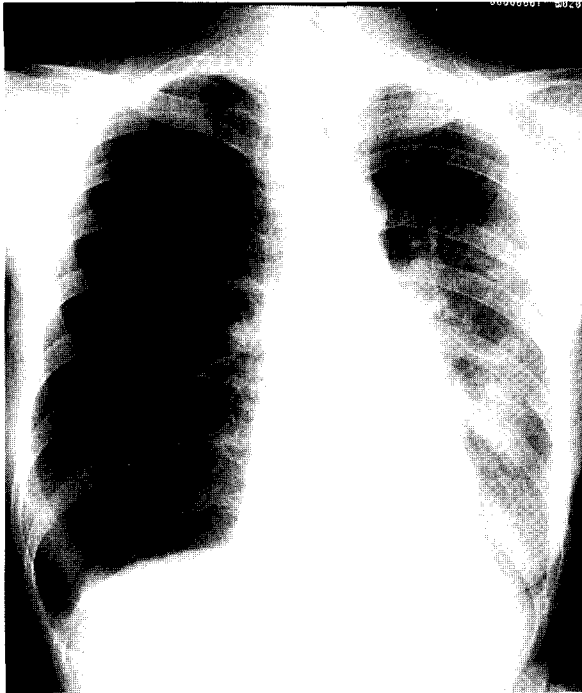


Fig. 1. Chest PA shows abnormal chest mass on left transplanted lung

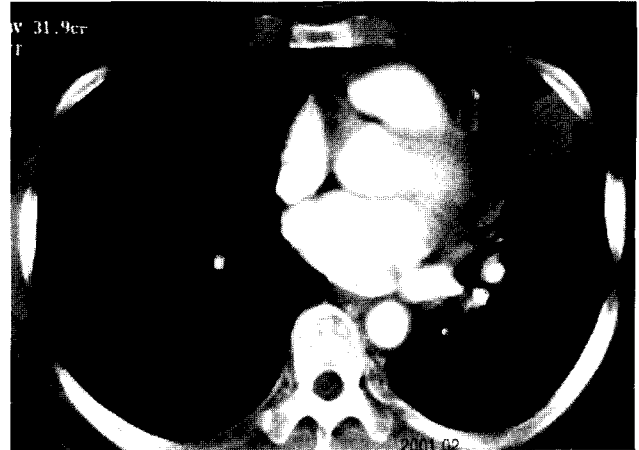


Fig. 2. Chest CT shows 3x4 cm mass on left lower lobe and differential diagnosis is pulmonary tuberculosis, aspergillosis, cytomegalo virus, post transplantation lymphoproliferative disease.

을 나타냈다. 외래 추적관찰 중 2000년 10월, 11월 상기도 감염증상을 동반한 전신 통증이 있었고 2001년 1월 3일 일반 흉부 사진상 이식폐에서 비정상적 결절이 발견되어(Fig. 1) 흉부 전산화 단층 촬영 시행하였으며 감별진단으로 폐결핵, 폐 국균증, 싸이토메갈로 바이러스 감염, 이식 후 임파구증식성 질환 등이 의심되었다(Fig. 2). 2001년 1월 10일 입원하여 시행한 세침 흡인 검사상 임파구에 의한 염증소견 보였다. 경 기관지 폐생검(Transbronchial lung biopsy: TBLB)을 시행하려 하였으나 실패하였다. 병리조직학적으로 확진이 되지 않은 상태에서 방사선 소견상 결핵이 가장 의심되어 항결핵제 복용하면서 세균, 진균 및, 바이러스 검사를 진행하였다. 바이러스 검사 소견에서 EB EA IgM 양성, EB EA IgG 양성, EBNA(Epstein Barr virus nuclear antigen) 양성으로 EBV 재감염 양상을 보였고 싸이토메갈로 바이러스 감염이 있었으며, 기관지 내시경으로 채취한 객담에서 칸디다 알비칸스 자랐으나, 아스페루질루스 항체는 음성이었다. 결핵약을 약 3주간 복용하였으나 이식 폐의 결절 크기가 증가하는 양상을 보여 2001년 1월 31일 gun biopsy 시행하고 high grade large B cell type malignant lymphoma로 진단받았다(Fig. 3). 면역억제제를 감소시킨 후 2001년 2월 8일 cytoxan 1200 mg, Vincristine 2 mg로 항암 화학요법 시행 받고 퇴원하였으며 중앙내과 외래에서 2001년 2월 14일 epirubin 90mg 정주 후 집에서 별다른 문제없이 지내다가 2001년 2월 20일 아침부터

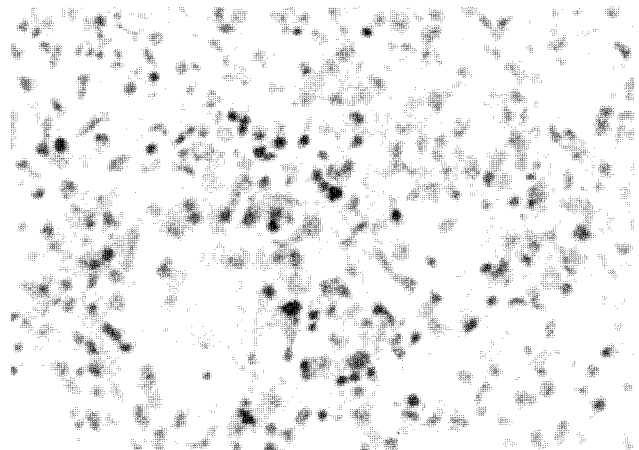


Fig. 3. Malignant B-cell lymphoma on transplanted lung(H&E, EX100)

갑자기 호흡곤란 증상 발생하여 본원에 입원하였다. 입원 당시 시행한 검사에서 백혈구 200, 혈색소 8.1, 혈소판 40,000으로 항암제에 의한 골수억제증상을 보였고 호흡부전으로 인공흡관 후 인공호흡기 치료를 시행하였으나 이식 폐부종이 급격하게 진행되어 입원 5시간만에 사망하였다.

고 찰

1960년대에 이식수술 후 면역억제제 사용을 도입함으로써 장기이식은 괄목할 만한 발전을 이루었다. 하지만 면역억제제의 사용이 많아지면서 면역억제에 의한 악성 종양(특히 피부암과 비호치킨 임파종)의 발생 위험이 증가하게 되었다. 면역억제에 의한 임파종은 이식 후 발생하는 임파구 증식성

질환의 하나로 면역능력이 저하된 상태에서 EBV 감염에 의해 발생하는 것으로 정상적인 면역능력을 가진 환자의 임파종과는 다른 질병의 진행 및 예후를 보인다. 면역억제 후 발생하는 임파종은 1969년 신장 이식환자에서 처음 보고된 이후 동종이식 환자에서 2~5% 정도의 발생 빈도를 보이며 이는 이식수술을 받지 않은 같은 연령군의 비호치킨 임파종 발생율의 50배가 넘는다. 이식 후 임파구 증식성 질환의 1년 발생율이 심장이식의 경우 인구 10만명 당 1218명인데 비해 신장이식시에는 발생율이 10만명 당 224명임을 고려할 때 면역억제가 임파구 증식성 질환의 발생에 중요한 역할을 함을 알 수 있다¹⁾.

Hanto 등은 임파구 증식성 질환을 면역 조직화학, 세포유전학, EBV 클론 형성능(clonality)에 따라 분류하여 1) uncomplicated post-transplant infectious mononucleosis, 2) polyclonal polymorphic B cell hyperplasia, 3) early malignant transformation in polyclonal polymorphic B-cell lymphoma, 4) monoclonal polymorphic B-cell lymphoma로 나누었으며 그 중 monoclonal polymorphic B-cell lymphoma는 이식 후 주로 1년 이후에 고형 종양의 형태로 나타나며 예후가 불량하여 다클론성 질환(polyclonal disease)의 사망률이 33%인데 비하여 단클론성 질환(monoclonal disease)는 66%로 높다²⁾.

이식 후 발생하는 림프구 증식성 질환에 대한 치료 방법은 현재까지 뚜렷하게 확립된 것은 없으며 면역억제 감소가 가장 선행되어야 하는데 이러한 방법이 다클론성 질환에서는 50~60%의 치료효과를 보이지만 단클론성 질환 경우 치료효과가 거의 나타나지 않는다. 특히 단클론성 질환에서 항암요법 및 방사선 치료는 아직 논란의 대상이 되고 있으나 별다른 효과가 없는 것으로 알려져 있다³⁾.

최근 anti-CD21,24 단클론성 항체를 투여하여, 다클론성 질환의 경우에서 8명중 7명, 단클론성 질환에서 3명중 2명에서 완전 관해를 보였다고 하였다³⁾.

Schulman 등은 폐 이식 및 심폐 이식 환자 159명을 대상으로 평균 27개월 간 관찰한 결과 9.4%에서 폐결절이 발견되었으며 그중 6%가 감염에 의한 것이고 3%가 임파종, 기관지성 폐암, 폐경색 등의 비 감염성 질환에 의한 것이라고 보고 하였다⁴⁾.

Mera R 등은 이식 후 임파구 증식성 질환이 폐이식환자 200명 중 5명(2.5%)에서 발생하여 면역억제감소(5명), 면역글로불린 치료(4명), 알파 인터페론 치료(1명), 겐사이클로비

르 항 바이러스제 치료(1명), anti -CD 20 항체 치료를 동반한 광역학 치료(1명)를 시행하여 2년 사망률이 80% 라고 보고하고 있다⁵⁾.

환자는 이식 전 EBV검사서 EA IgM 양성, EA IgG 음성으로 EBV의 감염상태로 술 후 면역억제제 사용으로 임파구 증식성 질환의 가능성 있었으나 이식수술 없이는 6개월 이상 생존이 불가능하다고 판단되어 폐 이식수술을 시행하였다. 술 후 싸이클로스포린, 아자씨오프린, 프레드니솔론3제로 면역억제를 시행하였고 감염이나 면역억제 거부반응 없이 지내다가 폐이식 후 16개월만에 이식 폐에서 폐결절이 발견되었으며 이것이 면역억제에 의한 악성 임파종 이라는 진단을 받고 우선 면역억제를 감소시켰다. 비록 항암 화학 요법 자체가 면역 억제에 의해 유발된 악성 임파종에서 치료 효과가 불확실하다는 보고가 있으나 면역억제를 제외한 치료 방법으로 현실적 대체 수단이 없어 항암 화학 요법을 시행하게 되었고 항암제에 의한 환자 전신상태 저하로 이식 폐에 폐부종이 발생하여 사망한 것으로 생각된다. 우리나라에서는 폐이식을 시작한지 5년 밖에 되지 않아 폐 이식의 장기 합병증에 대한 정확한 자료가 부족한 상태로 향후 이러한 합병증의 치료 경험이 한국에서 폐 이식 환자의 장기 생존율을 향상시키는 데 도움이 되기를 바란다⁶⁾.

참 고 문 헌

1. Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkins lymphoma in kidney and heart transplant recipient. Lancet 1993;342:1514-6.
2. Hanto DW. Classification of Epstein -Barr virus associated posttransplant lymphoproliferative diseases: Implications for understanding their pathogenesis and developing rational treatment strategies. Ann Rev MED 1995;46:381-94.
3. Savage P, Waxman J. Post transplantation lymphoproliferative disease. QJM 1997;90(8):497-503.
4. Schulman LL, Htun T, Staniloae C, et al. Pulmonary Nodules and Masses After Lung and Heart-Lung Transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;15(3): 173-9.
5. Mehra R, Minai OA, Mehta AC, et al. Post transplant lymphoproliferative disorder in lung transplant recipients. Chest 2000;118(4):147S-8S.
6. 류송현, 김해균, 이두연 등. 이형혈핵형에서 시행한 폐이식술. 대흉외지 2001;34:94-6.

=국문초록=

이식 후 발생하는 임파구 증식성 질환은 장기 이식의 예가 늘어나면서 증가하는 추세이며 폐, 심장 이식과 같이 면역 억제 요법의 강도가 심할수록 그 발생률이 높아진다. 특히 임파구 증식성 질환 중 악성 임파종은 치료가 어렵고 예후가 좋지 않아 신속한 진단 및 치료가 필요하다. 본원에서는 1999년 11월 말기 폐기종으로 호흡 곤란이 심해져 가는 37세 A형 여자 환자에 O형 남자 환자의 좌측 폐를 이식하였다. 폐 이식 수술 후 면역 억제를 위해 3제 치료(싸이클로스포린, 아자씨오프린, 프레드니솔론)를 시행하였고, 환자는 이식 후 특별한 문제없이 외래 추적 관찰 중 정기적으로 시행한 가슴 컴퓨터 단층 촬영 상 이식 폐에 비정상적 종괴가 보여 2001년 2월 gun biopsy 시행 후 악성 임파종으로 진단을 받았으며 면역 억제제 감량 후 항암 화학요법 2회 시행하고 경과 관찰 중 갑자기 발생한 이식 폐부종으로 사망하였다.

- 중심 단어: 1. 폐 이식
2. 이식 후 임파구 증식성 질환