

백혈병 환자에서 발생한 폐침윤의 진단 및 치료에 있어 침습적 검사의 역할[†]

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 호흡기내과,
혈액종양내과*, 강북삼성병원 내과**

강수정, 박상준^{††}, 안창혁, 안종운, 김호철, 임시형^{**}, 서지영,
김호중, 권오정, 이흥기*, 이종현, 정만표

= Abstract =

Role of Invasive Procedures in the Diagnosis and Management of Pulmonary Infiltrates in Patients with Leukemia

Soo Jung Kang, M.D., Sang Joon Park, M.D., Chang Hyeok An, M.D.,
Jong Woon Ahn, M.D., Ho Cheol Kim, M.D., Si Young Lim, M.D.^{**},
Gee Young Suh, M.D., Hojoong Kim, M.D., O Jung Kwon, M.D.,
Hong Ghi Lee, M.D. *, Chong H. Rhee, M.D., Man Pyo Chung, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Division of Hematology/Oncology,
Department of Medicine, Samsung Medical Center, Kangbuk Samsung General Hospital^{**},
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Pulmonary infiltrate is a frequent cause of morbidity and mortality in patients with leukemia. It is often hard to obtain a reliable diagnosis by clinical and radiologic findings alone. The aim of this study was to evaluate diagnostic and therapeutic benefits of invasive procedures for new lung infiltrates in leukemia.

Methods : Patients with leukemia who developed new lung infiltrates from December 1994 to March 1999 were included in this study. These patients were classified into the empirical group who received empirical ther-

[†]본 논문의 요지는 1999년도 제89차 대한 결핵 및 호흡기학회 추계학술대회에서 발표되었음.

^{††}현재 순천향 의과대학 내과학교실에 재직중

Address for correspondence :

Man Pyo Chung, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center
50 Ilwon-Dong, Kangnam-Ku, Seoul, 135-710, Korea

Phone : 02-3410-3423 Fax : 02-3410-3849 E-mail : mpchung@smc.samsung.co.kr

apy only and into the invasive group who underwent bronchoscopy or surgical lung biopsy for the diagnostic purpose of new lung infiltrates. A retrospective chart review was done to find the etiologies of new lung infiltrates, the yield of invasive procedures, outcome as well as predicting factors for survival.

Results : 1) One hundred-two episodes of new lung infiltrates developed in 90 patients with leukemia. Invasive procedures were performed in 44 episodes while 58 episodes were treated with empirical therapy only. 2) Invasive procedures yielded a specific diagnosis in 72.7% (32/44), of which 78.1% had infectious etiology. Therapeutic plan was changed in 52.3% (23/44) of patients after invasive procedures. None of them showed procedure-related mortality. 3) The overall survival rate was 62.7% (64/102). Survival rate in the invasive group (79.5%) was significantly better than that in the empirical group (50.0%) ($p=0.002$). 4) Upon multivariate analysis, the performance of invasive procedures, no need for mechanical ventilation and achievement of complete remission of leukemia after induction chemotherapy were the independent predicting factors for survival in patients with leukemia and new lung infiltrates.

Conclusion : Bronchoscopy and surgical lung biopsy are useful in the diagnosis of new lung infiltrates in patients with leukemia. However, survival benefits of invasive procedures should be considered together with disease status of leukemia and severity of respiratory compromise. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 48 : 448-463)

Key words : Leukemia, Pulmonary infiltrate, Bronchoscopy, Surgical lung biopsy.

서 론

백혈병의 폐합병증은 기회감염, 항암 약제 및 방사선 치료와 관련된 부작용, 골수 이식후 이식편대숙주병, 질병 자체의 침범, 폐부종 및 출혈 등에 의해 흔히 발생하여¹ 급성 백혈병 환자의 약 30-60%에서 관찰된다고 알려져 있으며², 45-60%에 이르는 높은 사망률을 보인다^{3,4}. 따라서 백혈병 환자에서 폐침윤이 발생하였을 경우 그 예후를 향상시키기 위해서는 정확한 진단과 신속한 치료가 필요하지만, 비침습적인 방법만으로는 폐침윤의 원인을 확진하기 어려운 경우가 많다. 왜냐하면 폐침윤의 원인이 다양할 뿐만 아니라, 경험적 항생제 투여로 인해 배양 양성률이 높지 않고, 객담에서 균이 배양된다고 할지라도 그것이 병원체 (pathogen)인지 집락균 (colonizer)인지 감별이 용이하지 않으며, 면역반응의 저하로 혈청학적 검사의 유용성이 떨어지기 때문이다^{5,6}.

반면에 백혈병 환자에서 발생한 폐침윤의 진단에 이

용되는 침습적 시술인 기관지내시경 검사나 외과적 폐생검술은 진단적 유용성은 인정되지만 높은 합병증 발생률, 출혈성 경향, 동반된 심폐 기능 저하, 생존률 향상 증거 부족⁷⁻⁹ 등으로 인해 모든 환자에서 시행되지는 못하고 있는 실정이다¹⁰. 이는 그 동안 박 등¹¹의 국내 보고와 대부분의 외국 보고가 다양한 기저 질환을 가진 면역저하 환자에서 시행되었기 때문에 기저질환에 따라 폐침윤의 진단률 및 예후가 달라졌을 가능성이 많이 제기되어 왔으므로¹² 단일질환에서의 연구 결과가 필요한 상황이었다.

백혈병은 최근 항암화학요법 및 골수이식술의 개선, 새로운 항생제 개발 등에 힘입어 질병 자체의 예후가 향상되었고 이에 따라 폐침윤은 백혈병에서 매우 흔하고도 중요한 임상적 문제로 대두되었다. 따라서 저자들은 백혈병이라는 단일 기저질환에서 발생한 폐침윤의 진단 및 치료에 있어 침습적 진단수기인 기관지내시경 검사와 외과적 폐생검술이 얼마나 유용한지 알아 보고 생존률 향상에 미치는 영향을 밝히고자 경험적

치료군과의 비교를 통한 후향적 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1994년 12월부터 1999년 3월까지 새로 생긴 폐침윤(new lung infiltrates)이 발생한 백혈병 환자를 대상으로 하였고 이 환자들을 경험적 항생제 투여만으로 치료한 경험적 치료군(empirical group)과 확진을 위해 기관지내시경 검사와 외과적 폐생검술과 같은 침습적 검사를 하면서 치료를 시행한 침습적 검사군(invasive group)으로 나누어 분석하였다.

2. 연구 방법

1) 의무기록 조사

A. 폐침윤 발생 당시의 임상양상

성별, 나이, 백혈병의 종류, 골수이식 여부 및 완전관해와 재발 등의 질병 치료상태, 발열(구강체온 38°C 이상)을 비롯한 활력 징후를 조사하였고 기계환기가 필요한 호흡부전, 산소 투여 및 중환자실 치료 여부를 살펴보았다.

B. 투여 약제

관해유도 항암화학요법(cytosine arabinoside, daunorubicin, vincristine, cyclophosphamide, prednisolone) 실시, 수축촉진제(inotropics) 사용, 수혈력 여부를 살펴보았다. 경험적 항생제는 사용한 항생제의 종류 및 기간, 변경유무, 투여후 반응 여부를 확인하였다.

C. 방사선학적 소견

단순 흉부 X-선상 폐침윤의 발생시기, 침범양상 및 범위를 살펴보았다. 폐침윤이 한쪽 폐에 국한되었을 때에는 국소성 병변으로, 양쪽 폐에 분포할 때는 미만성 병변으로 분류하였고, 폐실질 병변을 경화성, 결절

성, 간질성 침윤으로 구분하였다. 아울러 림프절 비대 및 흉수 여부도 조사하였다. 모든 미만성 병변과 경험적 항생제에 반응하지 않는 국소성 병변을 가진 환자에서 시행된 흉부 고해상 컴퓨터단층촬영(high-resolution computed tomography, 이하 HRCT로 약함)의 소견도 함께 분석하였다.

D. 혈액검사 소견

절대 호중구 수치가 500/mm³ 미만의 호중구 감소 여부 및 지속기간, 혈소판수치, 프로트롬빈 시간, 혈청 빌리루빈, 혈청 크레아티닌, 동맥혈 산소 농도 및 포화도를 조사하였다.

E. 미생물학적, 병리학적 검사

일반세균과 결핵균, 진균, 주폐포자충(Pneumocystis carinii), cytomegalovirus(이하 CMV로 약함)에 대한 객담, 기관지폐포세척액, 혈액 및 소변의 배양검사와 CMV, 효모균(Cryptococcus), 캔디다, 아스페르길루스, 레지오넬라, 미코플라스마 등에 대한 혈청학적 검사, 세포진 검사(cytology)와 수술적 폐생검의 병리소견을 조사하였다.

F. 결과 판정(outcome)

입원 기간중 치료 반응, 시술후 합병증 발생 여부를 등을 확인하였다.

2) 백혈병 환자에서 발생한 폐침윤의 일반적인 진단적 절차

폐침윤의 진단적 접근을 위한 가장 흔한 형태는 방사선학적 유형에 따른 접근 방식이라 할 수 있으며, Fig. 1은 삼성서울병원에서 일반적으로 시행하고 있는 진단적 절차 과정을 보여주고 있다. 백혈병 자체가 항암치료에 반응이 없어 항후 치료 계획이 없거나 조절되지 않는 응고장애 또는 심한 저산소증으로 침습적 검사를 받기 어려운 상태이거나 가족들의 동의를 구하지 못한 경우에는 침습적 검사를 시행하지 않았고 경험적 치료만을 하였다.

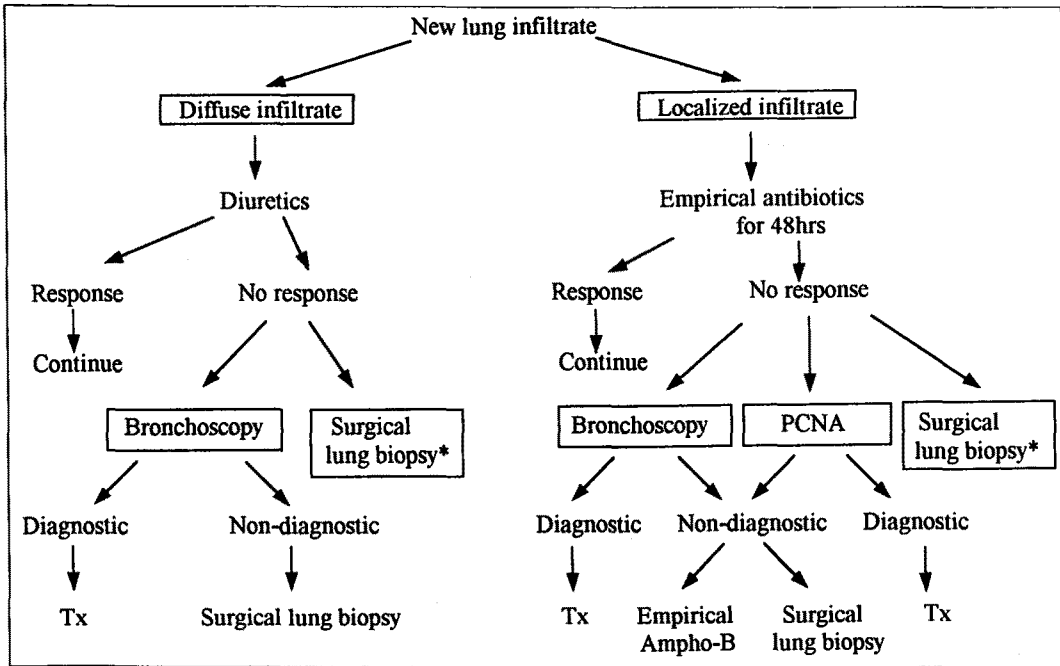


Fig. 1. Algorithm of Diagnostic Approach for New Lung Infiltrates in Immunocompromised Hosts at Samsung Medical Center.
 (*in patients with high risk of complication by bronchoscopy, Ampho-B=amphotericin-B, PCNA=percutaneous needle aspiration, Tx=specific therapy)

3) 침습적 검사시 검체 채취 및 처리

기관지내시경 검사는 굴곡성 기관지내시경(BF type 200, Olympus®)을 사용하였고 환자의 임상소견을 고려하여 기관지세척(bronchial washing), 기관지폐포세척술(bronchoalveolar lavage) 및 경기관지폐생검술(transbronchial lung biopsy)을 선택적으로 시행하였다. 기관지폐포세척술은 단순흉부 X-선상 국소성 폐침윤을 보인 경우에는 병변이 있는 부위에서, 미만성 폐침윤에서는 우중엽 혹은 좌상 설상엽에서 시행하였고 멸균 생리식염수를 30ml씩 3~5회 주입한 후 회수된 기관지폐포세척액으로 미생물학적 검사와 세포진 검사를 의뢰하였다. 미생물학적 검사는 일반 세균, 결핵균 및 진균에 대한 염색과 배양검사를 시행하였고 바이러스 배양검사는 CMV에 대해 MRC-5 (shell vial), herpes simplex virus(이하 HSV로 약함)와 adenovirus 및 respiratory syncytial virus에

대해 HEp-2, influenza virus에 대해 MDCK, para-influenza virus에 대해 MK-2의 세포주에 기관지폐포세척액을 주입한 후 면역형광염색을 이용하여 바이러스 배양 여부를 확인하였고, 주폐포자충에 대해서도 Calcofluor white stain을 시행하였다. 외과적 폐생검은 개흉술 혹은 비디오흉강경을 통해 폐조직을 얻어 병리학적 검사와 아울러 가능한 경우 미생물학적 배양 검사를 실시하였다. 경기관지폐생검이나 외과적 폐생검을 받을 환자는 시술 전후에 혈소판 수치를 적어도 50,000/mm³ 이상 유지할 수 있도록 필요시 혈소판 수혈을 시행하였고 혈액응고검사에 이상이 있을 경우에는 신선동결혈장(fresh frozen plasma) 주입으로 교정하였다.

4) 경험적 항생제 투여

미국감염학회가 1997년 제시한 호중구 감소 발열환

자의 항생제 사용 지침에 따라¹³ 대상환자의 경험적 항생제를 결정하였다. 폐침윤을 보이던 2-3가지의 광범위 경험적 항생제를 우선적으로 투여하였고 이에 3-5일후에도 호전이 없을 경우 amphotericin-B정주를 추가하였다. 미만성 간질성 폐침윤을 보여 뉴우모시스티스 카리니 폐렴(*Pneumocystis carinii* pneumonia, 이하 PCP로 약함) 혹은 CMV폐렴이 의심될 경우에는 Bactrim 혹은 항바이러스제를 추가하였다.

5) 폐침윤의 원인진단 기준

A. 경험적 치료군의 추정진단 기준

경험적 치료군에서는 확진을 위한 침습적 검사가 시행되지 않아 추정진단만으로 치료를 시행하였다. 세균성 폐렴은 경험적 항생제 투여로 임상적, 방사선학적 호전을 보인 경우로 진단하였고, 진균성 폐렴은 경험적 항생제에 반응이 없다가 항진균제 투여후 호전되거나 혈액 배양검사 양성일 때 또는 전형적인 침습성 아스페르길루스증의 HRCT소견¹⁴을 보일 때로 진단하였다. CMV폐렴은 흉부 X-선상 미만성 폐침윤을 보이면서 CMV IgM antibody, CMV antigenemia, CMV PCR 검사중 한 가지 이상 양성 반응을 보인 경우에 원인으로 진단하였다. 백혈병의 폐침윤은 말초백혈구수가 100,000/mm³이상이면서 특징적인 HRCT소견을 보이거나¹⁵ 다른 약제 투여없이 항암화학요법만으로 호전을 보인 경우, 폐부종은 이노제 투여로 호전을 보인 경우, 폐포출혈(alveolar hemorrhage)은 객혈이 있으면서 적혈구용적률(hematocrit) 수치의 저하를 가져온 경우에 진단하였다.

B. 침습적 검사군의 확정진단 기준

침습적 검사군에서 폐침윤의 원인에 대한 확진은 아래와 같이 정의하였다. 세균성 폐렴에 대하여는 객담 또는 기관지폐포세척액에서 동정된 균과 흉막액/혈액/조직 배양 검사에서 동정된 균이 일치할 때 또는 기관지폐포세척액에서 동정된 균에 대한 선택적인 항생제 투여로 임상적, 방사선학적 호전을 보인 경우에 한해

원인균으로 간주하였고, 진균성 폐렴은 폐조직 검사에서 진균의 조직침범이 확인되었거나 임상적으로 폐렴 소견이 있으면서 폐농양 흡인액과 같은 무균검체의 배양검사서 진균이 동정되었을 때 폐침윤의 원인으로 진단하였다. CMV 혹은 HSV 폐렴은 조직검사서 특징적인 병리소견을 보임과 동시에 기관지폐포세척액에서 바이러스가 동정되었거나, 병리학적 소견과 아울러 CMV IgM antibody, CMV antigenemia, CMV PCR 검사중 한 가지 이상 양성 반응을 보인 경우에 원인으로 진단하였다. PCP는 기관지폐포세척액이나 폐조직의 염색에서 주폐포지층에 대해 양성 반응을 보였을 때 원인으로 진단하였다. 지방성 폐렴은 기관지폐포세척액의 특징적 육안소견과 더불어 지방을 함유한 포말세포(foamy macrophage)가 관찰될 경우에¹⁶, 폐포출혈은 기관지폐포세척액의 육안소견상 흡인에 따라 세척액내 혈색이 점점 더 심해지면서 혈액의 적혈구용적률 감소를 동반하거나 기관지폐포세척액내 혈철소(hemosiderin) 함유 대식세포가 증가한 경우에 원인으로 진단하였다. 약인성(drug-induced) 폐질환은 다른 원인을 모두 배제할 수 있으면서 유발 가능한 약제를 투여하였고 간질성 폐렴의 양상을 보일 때에, bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia(이하 BOOP로 약함)는 말단소기도내에 육아조직성 폴립의 존재와 기도내강의 협착을 보일 때에, 백혈병의 폐침윤은 폐실질이나 기관지에 백혈병 모세포의 침범이 관찰될 때에 진단하였다.

6) 검사의 진단적 가치 및 치료방침의 변화에 대한 정의

기관지내시경과 외과적 폐생검의 진단적 유용성을 평가하기 위해 검사결과를 각각 진단적인 경우(diagnostic), 진단에 도움이 된 경우(helpful)와 그렇지 않은 경우(non-diagnostic)로 구분하였다. 검사를 통해 특정 병원체를 발견하였거나 질병 특유의 병리학적 소견을 보였을 때 “진단적”인 것으로 정의하였고, 어떤 특정질환을 배제할 수 있거나 그것만으로 확진할 수는 없지만 진단에 필요한 소견을 나타낸 경우 “진

단에 도움이 된" 것으로 간주하였다.

치료방침의 변화는 특정 병원체가 확인되어 항생제의 처방이 변경되었거나 검사후 특정감염을 배제할 수 있어 해당 항생제 투여를 중지할 수 있었을 때 또는 감염성 원인을 배제하여 비감염성 원인에 대한 치료를 시작할 수 있었던 경우로 정의하였다.

7) 생존 여부 조사

생존자와 입원기간중 사망자로 구분하여, 폐질환 또는 폐질환 이외의 원인으로 사망하였거나 가망없는 퇴원을 한 경우를 사망자로 정의하였으며 전체 환자군, 경험적 치료군, 침습적 치료군 각각에서 폐침윤 발생시 생존에 영향을 미치는 예후인자를 비교하였다. 먼저 생존자와 전체 사망자 두 군에서 예후인자를 분석한 다음, 생존자와 폐질환으로 사망한 환자로 국한하여 다시 분석하였다.

3. 통 계

통계 처리는 SPSS 8.0 (for windows)을 이용하였고, 두 군간의 변수 비교는 Chi-square test와 student t-test로 검정하였으며, 단변수 통계분석에서 생존률과 유의한 연관이 있는 변수에 대해서는 logistic regression을 사용하여 다변량 통계분석을 하였다. 유의수준은 p값 0.05이하로 하였다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특징

총 대상환자 90명에서 폐침윤이 총 102례(동일 환자에서 2례 발생 8명, 3례 발생 2명)가 발생하여 58례에서는 경험적 치료만을 시행하였고 44례에서는 침습적 검사가 시행되었다(Table 1). 이 중 남자는 57명, 여자 33명이었고, 평균 연령은 45.6 ± 18.7 세(27~64세)였다. 두 군간 남녀비는 차이가 없었으나 평균 연령은 경험적 치료군(49.5 ± 20.2 세)이 침습적 검사군(41.1 ± 16.0 세)보다 유의하게 많았다($p=0.$

033). 백혈병의 종류는 급성 골수성 백혈병 69례, 급성 림프성 백혈병 26례, 만성 골수성 백혈병 7례 순으로 두 군간에 유의한 차이가 없었고, 질병 치료상태는 골수이식을 받은 환자가 11례, 관해유도 항암화학요법 시행중인 환자 36례, 재관해유도 항암화학요법 시행 중인 환자 29례, 경화(consolidation)요법중인 환자 17례, 치료전 상태 9례였으며 관해유도 및 재관해유도 항암화학요법후 28일째 완전관해 도달은 27례에서 관찰되었다. 골수이식은 침습적 검사군의 18.2%(8/44)가 받아 경험적 치료군의 5.2%(3/58)보다 많았다($p=0.036$). 관해유도 항암화학요법을 시행중인 환자는 침습적 검사군의 22.7%(10/44)를 차지하여 경험적 치료군의 44.8%(26/58)보다 적었으나($p=0.021$), 28일째 완전관해율은 침습적 검사군(45.5%)과 경험적 치료군(39.5%) 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

폐침윤 발생 당시의 임상양상을 살펴보면 80% 이상의 환자에서 발열을 동반하였다. 단순 흉부 X-선상 국소성 또는 미만성 폐침윤 양상에서는 차이가 없었고 폐실질 병변은 각각 경화성 침윤이 66례, 절절성 침윤이 20례, 간질성침윤이 16례였다. 호중구 감소는 경험적 치료군(78.8%)에서 침습적 검사군(61.4%)보다 흔히 관찰되었으나($p=0.047$) 두 군간 절대 호중구 수치 및 호중구감소 기간에 유의한 차이는 없었다($p>0.05$). 혈소판 수치는 침습적 검사군($75.1 \pm 132.9 \times 10^3/\text{mm}^3$)이 경험적 치료군($33.1 \pm 20.0 \times 10^3/\text{mm}^3$)보다 높았으나($p=0.043$), 그 외 다장기 기능부전을 알 수 있는 인자인 수축기 혈압, 수축축진계 투여, 프로트롬빈 시간, 혈청 빌리루빈, 혈청 크레아티닌, 산소투여 및 기계환기 여부에서는 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

2. 사술 및 합병증

침습적 검사군 44례중 기관지내시경 검사를 시행한 경우가 22례, 외과적 폐생검술이 17례, 둘 다 시행한 경우가 5례 있었고 폐침윤 발생으로부터 침습적 검사 시행까지 소요된 기간의 중앙값은 7일(1-50일)이었

Table 1. Dermographics demographics and clinical characteristics of patients with leukemia and new lung infiltrates

	Empirical group	Invasive group	p value
Episodes	58	44	
Patients	50	40	
Sex, M/F	29/21	28/12	NS
Mean age, years	49.5 ± 20.2	41.1 ± 16.0	0.033
Underlying disease			
AML	37	32	NS
ALL	19	7	NS
CML	2	5	NS
Disease status			
Post-BMT state	3(5.2%)	8(18.2%)	0.036
On induction Tx	26(44.8%)	10(22.7%)	0.021
On reinduction Tx	17(29.3%)	12(27.3%)	NS
D28 CR	14(32.6%)	10(45.5%)	NS
After consolidation	7(12.1%)	10(22.7%)	NS
No treatment	5(8.6%)	4(9.1%)	NS
Fever	51(87.9%)	37(84.1%)	NS
CXR pattern			
Focal	26(44.8%)	22(50.0%)	NS
Diffuse	32(55.2%)	22(50.0%)	NS
SBP, mmHg	119.4 ± 16.7	118.8 ± 17.5	NS
Use of inotropics	2(3.4%)	1(2.3%)	NS
Neutropenia	46(79.3%)	27(61.4%)	0.047
ANC, /mm ³	1117.8 ± 284.7	1455.3 ± 215.5	NS
Duration, days	12.1 ± 5.7	9.5 ± 8.6	NS
Hemoglobin, g/dl	8.9 ± 1.3	9.3 ± 1.4	NS
Platelet, × 10 ³ /mm ³	33.1 ± 20.0	75.1 ± 13.3	0.043
PT, INR	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.2	NS
aPTT, sec	40.6 ± 17.0	42.7 ± 8.4	NS
BUN,mg/dl	15.4 ± 9.0	12.3 ± 6.3	NS
Creatinine,mg/dl	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.3	NS
Total bilirubin, mg/dl	2.2 ± 0.9	1.6 ± 1.1	NS
Need for O ₂ supply	24(41.4%)	19(43.2%)	NS
Ventilator therapy	12(20.1%)	10(20.4%)	NS

AML=acute myelogenous leukemia, ALL=acute lymphocytic leukemia, CML=chronic myelogenous leukemia, BMT=bone marrow transplantation, D28 CR=the rate of complete remission of leukemia at 28th day after induction or reinduction chemotherapy, Tx=therapy, SBP=systolic blood pressure, ANC=absolute neutrophil count, PT=prothrombin time, aPTT=activated partial thromboplastin time, CXR=chest X-ray, NS=not significant

Table 2. Etiologic diagnosis of new lung infiltrates in patients with leukemia

Empirical group(n=58)		Invasive group(n=44)			
Presumptive diagnosis	48	Specific diagnosis	32	Dx procedures	
				Broncho	SLB
Infectious	38	Infectious	25	9	16
Bacterial pneumonia	25	Invasive aspergillosis	10		10
Invasive aspergillosis	10	Bacterial pneumonia	4	4	
CMV pneumonia	1	CMV pneumonia	3	3	
Abscess	1	PCP	2	2	
Cryptococcus pneumonia.	1	Tuberculosis	2		2
		Abscess	2		2
		Organizing pneumonia	1		1
		Mucormycosis	1		1
Noninfectious	10	Noninfectious	7	3	4
Pulmonary edema	6	BOOP	3		3
Leukemic infiltration	3	Drug-induced lung disease	1		1
Alveolar hemorrhage	1	Alveolar hemorrhage	1	1	
		Leukemic infiltration	1	1	
		Lipoid pneumonia	1	1	
Unknown	10	Unknown	12		

CMV = cytomegalovirus, PCP = pneumocystitis carinii pneumonia, BOOP = bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, Dx = diagnostic, Broncho = bronchoscopy, SLB = surgical lung biopsy

다. 기관지내시경 검사를 시행한 27례중 기관지세척술은 5례, 기관지폐포세척술은 25례, 경기관지폐생검술은 각각 15례에서 시행되었으며 14례에서는 경기관지폐생검술과 기관지폐포세척술을 동시에 시행하였다.

침습적 검사후 발생한 합병증은 기관지내시경 검사 후 소량 출혈이 2례(7.4%), 기흉 1례(3.7%)가 있었고 외과적 폐생검술후 기계환기가 필요한 호흡부전이 1례(4.5%)에서 관찰되었으나 대량 출혈이나 시술과 관계된 사망은 없었다.

3. 폐침윤의 원인

A. 경험적 치료군에서의 원인

경험적 치료군 58례중 추정진단이 가능했던 경우가

48례였다. 이 중 감염성 원인이 38례로서 세균성 폐렴 25례, 침습성 아스페르길루스증 10례의 순이었고, 비감염성 원인 10례는 폐부종 6례, 백혈병의 폐침윤 3례, 폐포출혈 1례의 순이었다(Table 2).

B. 침습적 검사군에서의 원인

기관지내시경 검사나 외과적 폐생검술로 폐침윤의 원인이 확진된 경우는 44례중 32례(72.7%)였다. 이 중 감염성 원인이 25례(78.1%)였으며 침습성 아스페르길루스증 10례, 세균성 폐렴 4례, CMV 폐렴 3례의 순이었다. 비감염성 원인은 7례(21.9%)에서 있었는데 BOOP 3례, 백혈병의 폐침윤 1례, 폐포출혈 1례의 순이었다(Table 2). 침습적 검사를 시행하고도 폐침윤의 원인이 확진되지 않아 추정진단만으로

Table 3. Influence of invasive procedures on the diagnosis and treatment of new lung infiltrates in leukemia

	Change in treatment		Total
	+	-	
Diagnostic	23	9	32(72.7%)
Helpful	1	2	3 (6.8%)
Non-diagnostic	0	9	9 (20.5%)
Total	24(54.5%)	20(45.5%)	44(100%)

Table 4. Changes of therapeutic plan after bronchoscopy or surgical lung biopsy

	Number
Modification to specific antibiotics	6
Antituberculous drugs	1
Bactrim	1
Amphotericin-B	18 4
Discontinuation of empirical antibiotics	
Amphotericin-B	7
Bactrim	2
Ganciclovir	1
Other antibiotics	8

치료해야 했던 경우는 총 12례(27.3%)였는데, 기관지내시경 검사만 시행한 경우가 10례, 외과적 폐생검이 1례, 둘 다 시행한 경우가 1례였고 추정진단은 세균성 폐렴 7례, 침습성 아스페르길루스증 3례, CMV 폐렴 1례, 폐결핵 1례였다. 특히 외과적 폐생검술을 받고도 확진이 되지 않은 2례의 추정진단은 모두 침습성 아스페르길루스증이였다.

4. 침습적 검사의 진단율

기관지내시경 검사는 27례중 12례에서 확진이 가능하여 44.4%의 진단율을보였다. 확정진단은 세균성 폐렴 4례, CMV 폐렴 3례, PCP 2례, 폐포출혈 1례, 백혈병의 폐침윤 1례, 지방성 폐렴 1례였다

(Table 2). 기관지폐포세척술은 시행한 25례중 11례(44.0%)에서 확진이 가능하였고 경기관지폐생검술로는 15례중 단 1례(6.7%)에서만 확진할 수 있었다.

외과적 폐생검을 받은 22례중에서는 20례(91.0%)에서 확진이 가능하였다. 확정진단은 진균성 폐렴 11례(침습성 아스페르길루스증 10례, 뮤코르진균증 1례), BOOP 3례, 폐농양 2례, 폐결핵 2례, 약인성 폐렴 1례, 기질화 폐렴 1례였다. 특히 기관지내시경 검사로도 원인이 밝혀지지 않아 외과적 폐생검을 받은 5례중 4례에서 확진이 가능하여 침습성 아스페르길루스증, 폐농양, 약인성 폐렴, BOOP가 각각 1례씩 확진되었다.

5. 치료방침의 변화

침습적 검사가 진단적인 경우는 전체 44례중 32례(72.7%)였고 확진되지는 않았지만 진단에 도움이 된 경우는 3례(6.8%)로서, 총 35례(79.5%)에서 진단적 유용성을 보였다(Table 3).

침습적 검사후 치료방침이 변한 경우는 44례중 24례(54.5%)에서 관찰되었다. 이 중 원인 병원체가 확인되어 항생제 처방이 변경된 예가 6례, 특정감염이 배제되어 이에 대한 항생제 투여를 중지할 수 있었던 예가 18례였다(Table 4). 나머지 치료방침의 변화가 없었던 20례중 폐침윤의 원인이 확진되었던 9례에서는 이미 해당약제가 투여되고 있었고 확진되지 않았던 11례에서는 추정 진단(세균성 폐렴 6례, 진

Table 5. In-hospital survival of empirical and invasive groups in patients with leukemia and new lung infiltrates

	Survivors (n=64)	Nonsurvivors (n=38)		p value
		P causes (n=32)	Extra-p causes (n=6)	
Empirical group, n=58	29	25	4	0.002
Invasive group, n=44	35	7	2	
specific diagnosis(+)*, n=32	29	1	2	0.003
specific diagnosis(-)*, n=12	6	6	0	
change in treatment (+)**, n=23	22	1	0	0.029
change in treatment (-)**, n=21	13	6	2	

P=pulmonary, Extra-p=extrapulmonary, * ; establishment of specific diagnosis after invasive procedures, ** ; change in treatment after invasive procedures

균성 폐렴 3례, CMV 폐렴 1례, 폐결핵 1례)에 따라 치료약제를 투여하였다.

6. 치료후 생존 및 예후 예측인자

전체 환자의 입원기간중 생존률은 62.7%(64/102)였고 침습적 검사군이 79.5%(35/44)의 생존률을 보여 경험적 치료군의 50.0%(29/58)보다 의미있게 높았다($p=0.002$) (Table 5).

1) 전체 환자

전체 사망 38례중 폐질환으로 인한 사망이 32례(84.2%), 폐질환 이외의 원인으로 인해 사망한 경우가 6례(15.8%)였다. 폐질환 이외의 사망원인은 위장관 출혈 1례, 중추신경계 출혈 2례, 백혈병의 진행 2례, 이식편대숙주병으로 인한 간부전 1례였다.

전체환자에서 폐질환으로 인한 사망과 비교하여 생존을 예측할 수 있는 인자는 단변수 분석상 골수이식을 받은 경우($p=0.032$)와 경화요법을 시행중인 경우($p=0.002$), 관해유도 항암화학요법 종결($p=0.007$), 항암화학요법후 28일째 완전관해 달성($p<0.001$), 흉부 X-선상 국소성 분포($p=0.006$), 기계환기 미시행($p<0.001$), 침습적 검사 시행($p=0.002$) 이 있었고(Table 6), 다변량 분석상 생존 예측인자는

항암화학요법후 28일째 완전관해 달성($p=0.007$), 기계환기 미시행($p<0.001$), 침습적 검사 시행($p=0.007$)의 세 가지였다(Table 7).

2) 경험적 치료군

경험적 치료군에서 사망한 29례중 폐질환으로 인한 사망이 25례(86.2%), 폐질환 이외의 원인으로 인한 사망한 경우가 4례(13.8%)였다.

경험적 치료군에서 단변수 분석상 의미있는 생존 예측인자는 경화요법을 시행중인 경우($p=0.002$), 항암화학요법후 28일째 완전관해 달성($p=0.020$), 흉부 X-선상 국소성 분포($p=0.010$), 기계환기 미시행($p<0.001$)이 있었으나(Table 6) 다변량 분석상 의미있는 인자는 전혀 없었다.

3) 침습적 검사군

침습적 검사군에서 사망한 9례중 폐질환으로 인한 사망이 7례(77.8%), 폐질환 이외의 원인으로 인한 사망한 경우가 2례(22.2%)였다.

침습적 검사군에서 확진된 환자들의 생존율은 90.6%(29/32)였고 침습적 검사를 받았으나 확진되지 않은 환자들의 생존율은 50.0%(6/12)를 보여 폐침윤의 원인이 확진된 군에서 더 높은 생존율을 보였다($p=0.003$) (Table 5). 확진이 이루어진 군에서 폐침윤

Table 6. Results of univariate analysis of predictive factors for survival in patients with leukemia and new lung infiltrates

	Survivors	Nonsurvivors*	p value
Total population	64	32	
Disease status			
Post-BMT state	8	3	0.032
After consolidation Tx	16	0	0.002
Completion of induction Tx	30	6	0.007
Achievement of D28 CR	42	7	<0.001
Focal infiltration on CXR	35	8	0.006
No ventilator therapy	61	16	<0.001
Performance of invasive procedure	35	7	0.002
Empirical group	29	25	
Disease status			
After consolidation Tx	7	0	0.002
Achievement of D28 CR	16	6	0.020
Focal infiltration on CXR	17	6	0.010
No ventilator therapy	29	15	<0.001
Invasive group	35	7	
Disease status			
Completion of induction Tx	15	6	0.038
Achievement of D28 CR	26	1	0.002
No ventilator therapy	32	1	<0.001
Establishment of specific diagnosis	29	1	<0.001
Change in treatment	21	1	0.027

BMT=bone marrow transplantation, Tx=therapy, D28 CR=the rate of complete remission of leukemia at 28th day after induction or reinduction chemotherapy, CXR=chest X-ray, *; death from pulmonary causes

발생 당시의 임상양상을 살펴보면 폐침윤의 원인이 확진된 군에서 확진이 되지 않은 군에 비해 항암화학요법후 28일째 완전관해율이 높았고(85.2% vs 14.8%, p=0.008) 기계환기를 받는 환자가 적었다(33.3% vs 66.7%, p=0.004).

침습적 검사후 치료방침이 변한 23례에서는 22례(95.7%)가 생존하였고 치료방침이 변하지 않는 12례중에서는 4례(33.3%)가 생존하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.029) (Table 5). 치료방침

의 변화를 가져온 군에서 폐침윤 발생 당시의 임상양상을 살펴보면 치료방침의 변화를 가져온 군이 그렇지 않은 군보다 항암화학요법후 28일째 완전관해율이 높았고(66.7% vs 33.3%, p=0.013) 기계환기를 받는 환자가 적었다(11.1% vs 88.9%, p=0.005).

침습적 검사군에서의 생존 예측인자로는 단변수 분석상 관해유도 항암화학요법종결(p=0.038), 항암화학요법후 28일째 완전관해 달성(p=0.002), 기계환기 미시행(p<0.001), 폐침윤의 원인이 확진된 경우

Table 7. Results of multivariate analysis of predictive factors for survival in patients with leukemia and new lung infiltrates

	OR	95% CI	p value
Achievement of D28 CR	6.68	1.75-25.44	0.005
Performance of invasive procedure	18.76	2.21-158.95	0.007
No ventilator therapy	76.77	8.16-722.26	<0.001

OR=odds ratio, CI=confidence interval, D28 CR=complete remission of leukemia at 28th day after induction or reinduction chemotherapy

($p < 0.001$), 치료방침이 변한 경우($p = 0.027$)였으나(Table 6), 다변량 분석상 의미있는 인자는 전혀 없었다.

고 찰

백혈병 환자에서 발생한 폐침윤에서 침습적 검사를 시행할 때는 각각의 침습적 검사가 확진을 얻는데 얼마나 민감하고 믿을 만한지, 확진이 되면 기존의 경험적 치료에 변화를 가져올 가능성이 많은지, 합병증으로 인해 환자의 치료 및 예후에 오히려 해가 되지 않는지 여부의 세 가지 측면을 고려해야 한다.

기관지폐포세척술은 혈소판 감소 및 응고 장애로 인한 출혈성 경향을 지닌 백혈병 환자에서도 비교적 쉽고 안전하게 시행할 수 있는 수기로 알려져 있는데, 본 연구에서의 진단률은 44.0%였고 침습적 검사군의 감염성 원인증 PCP 혹은 CMV 폐렴 5례가 모두 기관지폐포세척술에 의해 진단되었다. 기존의 보고들에서도 진단률은 30~66%¹⁷⁻¹⁹ 정도이고 특히 세균성 폐렴보다는 PCP 혹은 CMV 폐렴에서 높은 민감도 및 특이도를 보이는 것으로 알려져 있어¹⁷ 임상적으로 PCP나 CMV 폐렴이 의심되는 백혈병 환자에서 우선적으로 시행해야 될 침습적 검사로 생각된다.

경기관지폐생검술은 기관지폐포세척술과 함께 시행할 경우 비감염성 원인을 진단하는데 유용성이 있으나²⁰, 본 연구의 경우 6.7%의 매우 낮은 진단률을 보여 50% 내외의 진단률을 보인 기존의 보고^{20, 21}와 상당한 차이를 보였다. 이는 경기관지폐생검술을 시행한

환자의 대부분에서 함께 시행한 기관지폐포세척술로 확진이 가능하였고 출혈성 경향을 지닌 백혈병 환자에서 경기관지폐생검술을 적극적으로 시행하지 못했음에 기인할 것으로 생각되었고, 일반적으로 경기관지폐생검술이 기관지폐포세척술보다는 진단률이 낮으면서 합병증 발생 가능성은 더 높다고 할 수 있겠다.^{5, 24} 이는 향후 많은 시술을 시행한 연구를 통해 확인되어야 할 것으로 사료된다.

외과적 폐생검술은 백혈병 환자의 폐침윤을 진단하기 위한 수기중에 가장 확실한 방법이라 할 수 있다. 기존의 보고에서 40-50%만이 확진이 가능했던 것²²⁻²⁴에 비해 본 연구에서는 91.0%에 이르는 높은 진단률을 보이면서 특히 기관지내시경 검사로 진단이 되지 않은 경우에도 80%의 진단률을 보였으며 침습적 검사군의 진단성 폐렴 11례 모두가 폐생검으로 진단되었다. 기존 보고의 낮은 진단률은 비특이적 간질성 폐렴이 비감염성 원인의 상당수를 차지하여 비진단적인 것으로 분류된 것에 비해²⁴ 본 연구에서는 폐생검시 병리학적 검사외에 배양 검사를 동시에 시행하였고, 진단이 잘 되는 감염성 원인이 다른 연구들^{3, 23, 24}에 비해 많았으며 생검부위 및 생검조직의 갯수를 HRCT를 참조하여 신중히 결정하여 시행하였기 때문으로 추정된다.

본 연구에서 발생한 침습적 검사의 합병증으로는 기관지내시경 검사후 기흉 1례, 외과적 폐생검술후 호흡부전 1례가 있었으나 침습적 검사 자체와 관련된 사망은 없어 백혈병 환자에서도 대상환자만 잘 평가하면 침습적 검사를 비교적 안전하게 시행할 수 있을 것

으로 사료되었다. 전체 면역저하 환자에서 침습적 검사로 인한 합병증 이환률은 10% 미만, 사망률은 1% 미만²⁵으로 보고되고 있지만, 면역저하 환자중 비교적 고위험군에 속하는 백혈병 또는 골수이식 환자들의 외과적 폐생검술후 합병증 이환률은 24~28%, 사망률은 4~27%²²⁻²⁴로 상당히 높게 보고되고 있다. 이는 과거 보고가 미만성 침윤과 저산소증을 보이며 호흡부전이 임박한 환자를 주 대상으로 시행했기 때문으로^{23,24} 사료되며 본 연구에서도 폐침윤 발생 당시의 임상적 특징중 호흡부전 정도를 반영하는 기계환기 미시행이 의미있는 생존 예측인자로 분석되어 호흡부전이 임박하지 않은 환자에서 시행할수록 침습적 검사의 유용성이 클 것으로 판단되었다.

본 연구에서 침습적 검사후 진단적이거나 진단에 도움을 준 경우는 79.5%로 높은 진단적 유용성을 보였고 치료방침의 변화는 54.5%에서 이루어져서 기존 보고의 10-60%^{17,19,20}와 비슷한 결과를 보였다. 더구나 진단적이거나 진단에 도움을 받은 환자의 일부(20.5%)에서는 해당약제가 이미 투여되고 있어서 치료방침의 변화가 없었다는 것을 고려하면 치료방침의 변화 또는 확정에 미치는 침습적 검사의 역할은 매우 크다고 할 수 있겠다.

이러한 침습적 검사의 진단적 유용성에도 불구하고 생존률에 미치는 효과에 관하여는 논란이 많으며 현재까지의 비교 연구에서 침습적 검사가 생존률 향상에 기여했다는 보고는 없는 실정이다^{7-9,12,22-24}. 백혈병 혹은 악성 림프종에서 발생한 미만성 폐침윤에서 경험적 치료군과 외과적 폐생검술 시행군과의 무작위 전향적 연구²⁶에 의하면, 외과적 폐생검술 시행군이 경험적 치료군보다 높은 합병증 이환률에도 불구하고 오히려 비슷한 생존률을 보여 침습적 검사의 불필요성이 제기되었다. 하지만 이 보고의 대상 환자수가 외과적 폐생검술군, 경험적 치료군 각각 12명으로 너무 적고 질병 자체 및 치료과정에서 발생한 합병증까지 시술관련 합병증으로 모두 포함시켜 정확한 비교에는 무리가 따를 것으로 사료된다. 본 연구의 경우에도 침습적 검사군(79.5%)의 생존률이 경험적 치료군(50.0%)보

다 의미있게 높았지만 후향적 연구이기에 해석에 주의할 요하겠다. 즉, 폐침윤 발생 당시 상대적으로 나이가 젊고 호중구 감소증이 적으며 백혈병 자체의 치료상태가 더 양호하면서 높은 혈소판 수치로 인해 출혈성 경향이 별로 없었던 침습적 검사군에서 적극적인 침습적 검사를 시행했을 것이고, 침습적 검사 시행까지 전신 마취 등의 위험을 감당해 낼 정도의 전신상태를 유지했을 가능성이 많아 침습적 검사에 관계없이 생존할 확률이 원래부터 많았던 환자이기 때문이라는 추정이 가능하므로 이 결과만으로 선불리 판단하기는 어려울 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서 전체 환자중 생존할 가능성이 많은 환자는 백혈병의 관해유도가 잘 되어 백혈병 자체의 치료경과가 좋았거나 기계호흡이 필요 없을 정도로 폐질환의 중증도가 가벼웠던 환자였으므로 침습적 검사 시행 자체가 정말로 생존률 향상에 기여했는지는 확정할 수는 없었다. 그러나 적어도 백혈병 치료상태, 호흡부전 여부를 고려하여 침습적 검사를 시행할 경우 폐침윤이 발생한 백혈병 환자의 생존에 도움을 줄 가능성은 제시할 수 있었다. 따라서 침습적 검사 시행에 의한 확진과 치료방침의 변화가 생존률 향상에 미치는 지 여부를 정확히 알기 위해서는 좀 더 큰 규모의 경험적 치료군과의 비교를 통한 전향적 연구가 필요하다. 그러나 침습적 검사를 시행하기 위해서는 환자 및 가족들의 동의가 필요하며 전신마취에 대한 부담, 시술로 인한 합병증 및 비용, 매우 위중한 상태에 있는 환자에서 침습적 검사 시행전까지 경험적 치료를 연기할 수 없는 등의 현실적, 윤리적 문제가 많아 실제로 전향적 연구를 시행하기는 쉽지 않으며 이로 인해 침습적 검사가 과연 백혈병 환자에서 생존률을 향상시키는 지는 아직도 결론이 나지 않은 상태이다. 결론적으로 기관지내시경과 외과적 폐생검은 백혈병 환자에서 발생한 폐침윤의 진단에 유용하나 환자 생존에는 백혈병 치료상태, 호흡부전 여부 및 침습적 검사가 모두 영향을 미치므로 침습적 검사가 생존률 향상에 기여하는지 여부에 관한 정확한 결론은 향후 대규모 무작위 전향적 연구가 필요하겠다.

요 약

연구배경 :

백혈병 환자에서 발생한 폐침윤은 진행속도가 빠르고 이로 인한 사망률이 매우 높아 이에 대한 정확한 진단과 신속한 치료 개시가 필요하지만 비침습적인 방법만으로 확진이 어려운 경우가 많다. 이에 저자들은 새롭게 폐침윤이 발생한 백혈병 환자에서 침습적 진단법인 기관지내시경 검사와 외과적 폐생검술의 유용성을 알아보고자 후향적 연구를 시행하였다.

방 법

1994년 12월부터 1999년 3월까지 삼성서울병원에 입원한 백혈병 환자중 새로운 폐침윤이 발생한 102례 총 90명 환자를 대상으로 진료 기록과 방사선 소견 등을 후향적으로 조사하였다.

결 과 :

- 1) 총 102례중 경험적 치료군이 58례, 침습적 검사군이 44례였다. 폐침윤 발생 당시 경험적 치료군에서 평균연령이 많았고($p=0.035$), 호중구 감소증이 더 흔히 관찰되었으며($p=0.047$) 혈소판 수치는 침습적 검사군에서 더 높았다($p=0.043$). 그 외 폐침윤 분포양상 및 기계환기 여부등은 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 골수이식은 침습적 검사군에서($p=0.036$), 관해유도 항암화학요법을 시행중인 환자는 경험적 치료군에서 많았으나($p=0.021$) 28일째 완전관해율은 두 군간에 유의한 차이가 없었다.
- 2) 침습적 검사군 44례중 기관지내시경 검사를 시행한 경우가 22례, 외과적 폐생검술이 17례, 모두 시행한 경우가 5례였다. 침습적 검사로 원인이 확진된 환자 32례(72.7%)중 감염성 원인이 25례(78.1%)였고 검사후 치료방침의 변화를 가져온 경우는 23례(52.3%)였으며 시술과 관련된 사망은 없었다.
- 3) 전체 환자의 입원기간중 생존률은 62.7%(64/102)였고 침습적 검사군이 79.5%(35/44)의 생존률을 보여 경험적 치료군의 50.0%(32/66)보다 의미있게 높았다($p=0.002$).
- 4) 다변량 통계 분석상 침습적 검사 시행($p=0.$

007), 기계환기 미시행($p<0.001$), 28일째 완전관해 달성($p=0.005$)의 3가지가 전체 환자에서 생존을 예측할 수 있는 독립적 예후 인자였다.

결 론 :

결론적으로 기관지내시경 검사와 외과적 폐생검은 백혈병 환자에서 발생한 폐침윤의 진단에는 유용하나 생존률 향상에 기여하는지 여부는 백혈병 치료상태 및 호흡부전 여부가 동시에 고려되어야 하므로 향후 대규모 무작위 전향적 연구가 이루어져야 결론이 날 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Hildebrand FL, Rosenow III EC, Habermann TM, Tazelaar HD. Pulmonary complications of leukemia. *Chest* 1990;98:1233-9
2. Wardman AG, Milligan DW, Child JA, Delamore IW, Cooke NJ. Pulmonary infiltrates and adult acute leukaemia : empirical treatment and survival related to the extent of pulmonary radiological disease. *Thorax* 1984;39:568-71
3. Tenholder MF, Hooper RG. Pulmonary infiltrates in leukemia. *Chest* 1980;78:468-73
4. Sickles EA, Young VM, Greene WH, Wiernik PH. Pneumonia in acute leukemia. *Ann Intern Med* 1973;79:528-34
5. Levine SJ. An approach to the diagnosis of pulmonary infections in immunosuppressed patients. *Semin Respir Infect* 1992;7:81-95
6. Rosenow EC, Wilson WR, Cockerill FR. Pulmonary disease in the immunocompromised host (Part 1). *Mayo Clin Proc* 1985;60:473-87.
7. Browne MJ, Potter D, Gress J, Cotton D, Hiemernz J, Thaler M, et al. A randomized trial of open lung biopsy versus empiric antimicrobial therapy in cancer patients with diffuse pulmonary infiltrates. *J Clin Oncol* 1990;8:222-9

8. Potter D, Pass HI, Brower S, Macher M, Browne M, Thaler M, et al. Prospective randomised study of open lung biopsy versus empirical antibiotic therapy for acute pneumonitis in non-neutropenic cancer patients. *Ann Thorac Surg* 1985;40:422-8
9. McElvein RB. Open lung biopsy versus empirical antibiotic therapy in the immunosuppressed patient. *Ann Thorac Surg* 1985;40:419-20
10. Pagano L, Pagliari G, Basso A, Marra R, Sica S, Frigieri L, et al. The role of bronchoalveolar lavage in the microbiologic diagnosis of pneumonia in patients with hematologic malignancies. *Ann Med* 1997;29:535-40
11. 박상준, 강수정, 고영민, 서지영, 김호중, 정만표 등. 면역저하환자에서 발생한 폐렴에서 기관지 내시경과 수술적 폐생검의 유용성. 결핵 및 호흡기 질환 1999;47:195-208
12. Wardman AG, Cooke NJ. Pulmonary infiltrates in adult acute leukemia : empirical treatment or lung biopsy? *Thorax* 1984;39:647-50
13. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edward JE, Feld R, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997;25:551-73
14. Kuhlman JE. Invasive pulmonary aspergillosis in adult leukemia : characteristic findings on CT, the halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985;157:611-4
15. Heyneman LE, Johkoh T, Ward S, Honda O, Yoshida S, Muller NL. Pulmonary leukemic infiltrates : high-resolution CT findings in 10 patients. *Am J Roentgenol* 2000;174:517-21
16. Silverman JF, Turner RC, West RL, Dillard TA. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of lipoid pneumonia. *Diagn Cytopathol* 1989;5:3-8
17. Von Eiff M, Zuhlsdorf M, Roos N, Thomas M, Buchner T, Van de Loo J. Pulmonary infiltrates in patients with hematologic malignancies : clinical usefulness of non-invasive bronchoscopic procedures. *Eur J Haematol* 1995;54:157-62
18. Saito H, Anaissie EJ, Morice RC, Dekmezian R, Bodey GP. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infiltrates in patients with acute leukemia. *Chest* 1988;94:745-9
19. Martinez C, Subira M, Lopez R, Buj J, Sureda A, Brunet S. Clinical usefulness of bronchoalveolar lavage in hematologic patients with suspected pulmonary infection. *Eur J Haematol* 1995;55:344-5
20. Springmeyer SC, Silvestri RC, Sale GE, Peterson DL, Weems CE, Huseby JS, et al. The role of transbronchial biopsy for the diagnosis of diffuse pneumonias in immunocompromised marrow transplant recipients. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:763-5
21. Pennington JE, Feldman NT. Pulmonary infiltrates and fever in patients with hematologic malignancy : assessment of transbronchial biopsy. *Am J Med* 1977;62:581-7
22. McCabe RE, Brooks RG, Mark JB, Remington JS. Open lung biopsy in patients with acute leukemia. *Am J Med* 1985;78:609-16
23. Hall TS, Hutchins GM, Baker RR. A critical review of the use of open lung biopsy in the management of the oncologic patients with acute pulmonary infiltrates. *Am J Clin Oncol* 1987;10:249-52
24. Habicht JM, Gratwohl A, Tamm M, Drewe J, Proske M, Stutz P. Diagnostic and therapeutic thoracic surgery in leukemia and severe aplastic anemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:982-8

25. Dichter JR, Levine SJ, Shelhamer JH. Approach to the immunocompromised host with pulmonary symptoms. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7:887-912

26. Browne MJ, Potter D, Gress J, Cotton D,

Hiemenz J, Thaler M, et al. A randomized trial of open lung biopsy versus empiric antimicrobial therapy in cancer patients with diffuse pulmonary infiltrates. *J Clin Oncol* 1990;8:222-29