



부비동 내시경수술 후 Dupilumab으로 치료한 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증을 동반한 호산구성 점액 비부비동염 1례

박혜진¹ · 김성동¹ · 조은정² · 조규섭¹부산대학교 의과대학 이비인후과학교실,¹
부산대학교 의과대학 내과학교실²

A Case of Concomitant Occurrence of Eosinophilic Mucin Rhinosinusitis and Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Managed with Dupilumab after Endoscopic Sinus Surgery

Hye-Jin Park¹, Sung-Dong Kim¹, Eun-Jung Cho², Kyu-Sup Cho¹¹Department of Otorhinolaryngology and Biomedical Research Institute, Pusan National University School of Medicine, Pusan National University Hospital, Busan, Korea²Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine and Biomedical Research Institute, Pusan National University School of Medicine, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

ABSTRACT

Eosinophilic mucin rhinosinusitis (EMRS) is a subtype of chronic rhinosinusitis with nasal polyps, characterized by eosinophilic allergic mucin produced through type 2 inflammation without fungal detection. Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is a condition characterized by type 2 inflammation, continually leading to mucoid impaction in the lower airways, due to hypersensitivity reactions to inhaled *Aspergillus fumigatus*. Certain patients with EMRS or ABPA experience relapsing disease despite undergoing maximal treatment due to uncontrolled type 2 inflammation. The authors report and review a case of concomitant occurrence of EMRS and ABPA managed with dupilumab. This case illustrates the potential utility of dupilumab for a broader range of conditions.

KEY WORDS: Dupilumab; Eosinophilic mucin rhinosinusitis; Allergic fungal rhinosinusitis; Aspergillosis, allergic bronchopulmonary.

서론

알레르기성 진균성 비부비동염(allergic fungal rhinosinusitis, AFS)와 호산구성 점액 비부비동염(eosinophilic mucin rhinosinusitis, EMRS)은 비용종을 동반한 만성 비

부비동염의 아형으로 제 2형 염증반응에 의해 생성되는 호산구성 알레르기 점액이 존재하는 공통점이 있다. 하지만 알레르기 점액에서 진균이 검출되면 AFS로, 그렇지 않은 경우 EMRS로 진단할 수 있다.^{1,2)} 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증(allergic bronchopulmonary aspergillosis,

Received: November 23, 2023 / Revised: December 11, 2023 / Accepted: December 20, 2023

Corresponding author: Kyu-Sup Cho, Department of Otorhinolaryngology and Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan 49241, Korea

Tel: +82-51-240-7824, Fax: +82-51-246-8668, E-mail: choks@pusan.ac.kr

Copyright © 2023. The Busan, Ulsan, Gyeongnam Branch of Korean Society of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABPA)은 흡입된 *Aspergillus fumigatus*에 대한 과민반응으로 천식의 악화, 만성 기침 및 점도 높은 객담을 유발하는 호산구성 폐질환이다.

EMRS와 ABPA는 공통적으로 IL-4, 5 및 IL-13과 같은 싸이토카인이 관여하는 제 2형 염증반응이 과도하게 활성화되어 치료에 잘 반응하지 않는 만성 염증을 일으키는 것으로 알려져 있다.^{3,4)} 이러한 병리기전으로 병의 악화와 재발을 막기 위해 반복적으로 전신 및 국소 스테로이드 투여를 하는 것이 일반적이므로, 이에 따른 부작용의 발생 위험 또한 높았다. 최근 호산구성 염증 질환들을 치료하기 위해 스테로이드 대신 다양한 생물학적 제재를 적용하는 시도들이 있었다. Dupilumab은 제 2형 염증반응의 핵심요소인 IL-4와 IL-13의 신호 전달 과정을 차단하는 단일 항체로, 기존 치료에 잘 반응하지 않는 재발성의 ABPA 혹은 AFS에 각각 적용하여 효과적으로 치료한 사례들이 보고된 바 있다.⁵⁻⁷⁾ 하지만 제 2형 염증반응이 공통의 병리 기전인 상기도 질환과 하기도 질환이 동시에 발생한 경우에 dupilumab으로 치료한 사례는 보고된 바 없었다. 저자들은 EMRS와 ABPA가 동시에 발생한 환자에 dupilumab을 투여하여 호전된 사례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

58세 남성은 7개월 전부터 지속되는 좌측 안면부의 통증 및 악취를 동반한 후비루를 주소로 2023년 2월 본원 이비인후과 외래에 내원하였다. 본원 호흡기 내과에서 2019년 ABPA로 진단된 후, 지속적으로 전신 스테로이드 및 항진균제를 투여 중이었으며, 그 외 천식, 고혈압 및 당뇨의 기왕력은 없었다. 비인강경 검사상 우측 중비도에서 점액 농성의 분비물 및 좌측 상비도에서 점액성 분비물이 관찰되었다(Fig. 1). 부비동 전산화 단층촬영(paranasal sinus computed tomography,

PNS CT)에서는 양측 상악동과 후사골동을 채우고 있는 중심부에 균질한 고음영이 보이는 연조직 음영의 병변이 관찰되었다(Fig. 2). 2019년 3월 ABPA 진단 시 혈액검사서 호산구 수치가 17.2%(참고치: 0%-6%), 총 IgE 8,029 IU/mL, 특이 IgE(*Aspergillus*) Class 3(5.16 KUA/L) 및 특이 IgG(*Aspergillus*) Class 5(62.5 µg/mL)로 호산구 증가증과 *Aspergillus*에 대한 제 1형 과민반응이 확인되었다. 지속적인 전신 스테로이드 및 항진균제의 투여로 이비인후과 진료 시에는 호산구 수치가 0.6%로 감소하였으나, 총 IgE는 2,084 IU/mL로 여전히 높았으며, 점도 높은 객담이 호전과 악화를 반복하는 임상경과를 보이고 있었다.

AFS로 추정 진단하고 2023년 4월 전신마취 하에 부비동 내시경 수술을 시행하였다. 우측 상악동에서 점도 높은 농축된 녹갈색의 점액 덩어리가 확인되어 검자와 흡인기로 제거하였으며(Fig. 3A), 좌측 상악동 내부의 비후된 점막과 점도 높은 녹갈색의 점액 덩어리를 제거한 후 조직 검사를 시행하였다(Fig. 3B). 좌측 후사골동에서는 노랗게 응고된 점액 덩어리를 제거하였으며, 세척 후 수술을 종료하였다(Fig. 3C). 조직 검사 결과, 양측 상악동 및 좌측 후사골동의 병변 모두 알레르기 점액⁸⁾의 소견을 보였으나, PAS(periodic acid-Schiff) 및 GMS(gomori methenamine silver) 염색에서 진균이 검출되지는 않아 ABPA에 병발한 EMRS로 진단할 수 있었다. 골미란이나 골전위 없는 양측성의 만성 비부비동염 병변과 높은 발병 연령, ABPA와 같은 만성 하기도 질환이 동반된 것으로 미루어 볼 때 EMRS의 임상적 특성을 보인다고 판단하였다.

본 증례의 환자는 ABPA로 기존에 전신 스테로이드를 투여 중이었지만 EMRS가 새롭게 발생하였으며, 지속적으로 총 IgE가 높아 2형 염증반응의 조절이 잘 되지 않았던 것으로 판단하였다. EMRS의 수술 후 결과는 양호하였지만 ABPA를 조절하기 위해, 제 2형 염증반응에 기인한 질환의 치료에서 전신 스테로이드 투여의 대안으로 사용되고 있는 dupilumab을 적

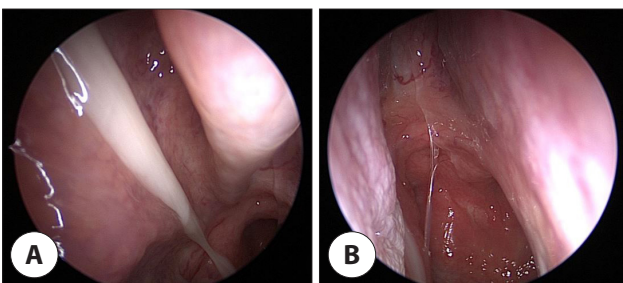


Fig. 1. Preoperative endoscopic findings. Endoscopic images show sticky muco-purulent secretion in the right (A) and left (B) nasal cavities.

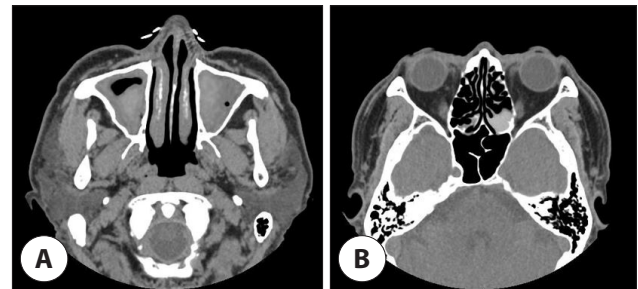


Fig. 2. Preoperative paranasal sinus computed tomography. Axial images show opacity in both maxillary (A) and posterior ethmoid sinuses (B) with central hyperattenuation.

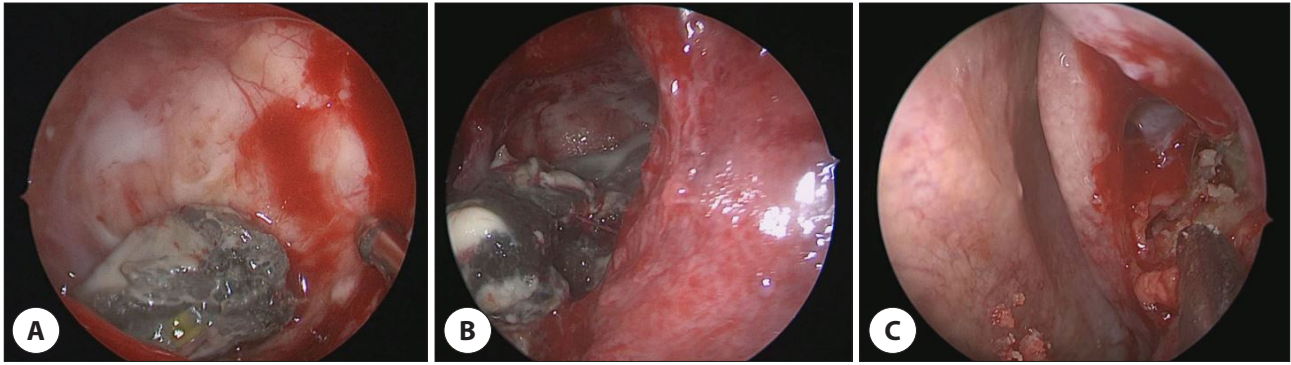


Fig. 3. Intraoperative endoscopic findings. Thick, concentrated greenish-brown mucoïd secretion was removed from the right (A) and left (B) maxillary sinus. Yellowish, coagulated mucoïd secretion was removed from the left posterior ethmoid sinus (C).

용하기로 하였다. 술 후 1달째부터 dupilumab 300 mg을 피하주사하였고, 한 달 간격으로 총 5회 투여하였다. 이후 환자가 원하지 않아 더 이상의 투약을 중단하였다.

수술창은 정상적으로 치유되었고 술 후 7개월째 재발없이 경과 관찰 중이다(Fig. 4). ABPA 역시 혈액검사상 호산구 수치 3.3%, 총 IgE 467 IU/mL로 감소였으며, 증상 또한 모두 호전되어 안정적으로 유지되고 있다(Fig. 5).

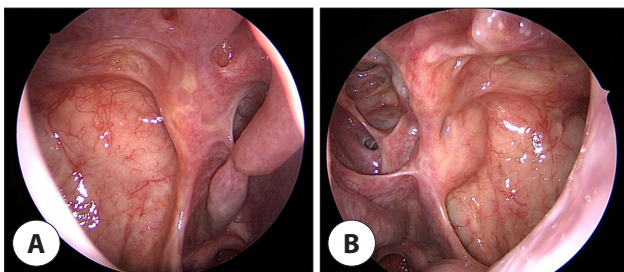


Fig. 4. Postoperative endoscopic findings. Endoscopic images show that the right (A) and left (B) paranasal sinus mucosa are well healed.

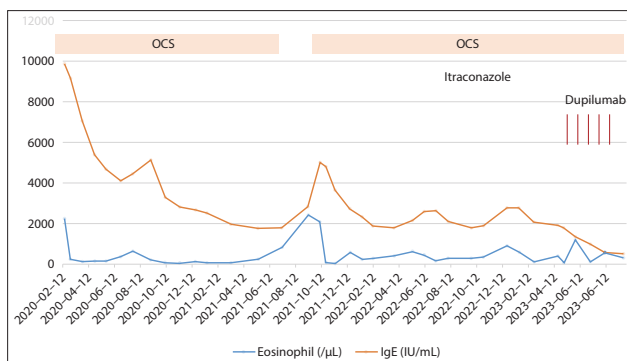


Fig. 5. Changes in total IgE levels and peripheral blood eosinophil count indicating the disease progression of ABPA. After dupilumab administration, total IgE levels and peripheral blood eosinophil count remained significantly lower than before treatment. OCS: oral corticosteroid, ABPA: allergic bronchopulmonary aspergillosis.

고찰

AFS와 EMRS는 호산구성 만성 비부비동염의 아형으로 유사한 표현형을 보이나 진단 기준이 서로 다르다.⁹⁾ Bent와 Kuhn은 AFS를 1) 진균에 대한 제1형 과민반응이 있으며, 2) 비즙내 비침습성 진균 포자를 함유한 호산구성 알레르기 점액 (allergic mucin)이 존재하고, 3) 비즙내 진균이 조직학적 검사 혹은 배양을 통해 확인되는 경우에 진단할 수 있다고 하였다.¹⁾ 반면, Ferguson은 호산구성 알레르기 점액이 있으나 진균이 검출되지 않는 경우를 EMRS의 진단기준으로 제시하였다.²⁾ 하지만 비즙 내에서 진균이 검출되지 않았더라도 비강 내에 진균이 존재할 가능성을 완전히 배제할 수 없으므로 AFS와 EMRS는 유사한 발병 기전을 가지면서 다른 임상양상을 보이는 일종의 질병 스펙트럼일 여지가 있다.

알레르기 점액은 땅콩 버터같은 녹색색 또는 황갈색의 점액 물질로 호산구, 세포 파편들, Charcot-Leyden crystal을 포함한다. 또한 호산구 과립에서 분비된 주염기 단백질 (major basic protein) 및 호산구 과산화 효소(eosinophil peroxidase) 등과 IL-4, IL-5, IL-13 등이 증가되어 있으며, 알레르기 점액의 존재는 조절되지 않는 제 2형 염증반응으로 인해 재발가능성이 높음을 시사한다.^{10,11)}

AFS와 EMRS는 알레르기 점액에서 진균이 검출되는지의 여부 이외에도 다음과 같은 임상적 차이를 보인다. AFS는 진균에 대한 국소 알레르기 반응의 결과로 편측에 주로 발생하고 골미란이나 골전위로 인해 급성 시력 상실, 안면 변형 등의 합병증을 동반하는 경우가 EMRS보다 많다. 반면에 EMRS는 AFS에 비해 전신 질환에 가까운 특성을 보인다. 병변이 양측에 주로 발생하며 AFS보다 발병 연령이 높고, 천식과 같은 만성 하기도 질환이 동반되는 비율이 높다.¹²⁾

본 증례의 환자는 진균에 대한 제 1형 과민반응이 있고 알레

르기 점액이 확인되었지만, 알레르기 점액에서 진균이 검출되지 않아 EMRS로 진단되었다. 골미란이나 골전위 없는 양측성의 만성 비부비동염 병변과 높은 발병 연령, ABPA와 같은 만성 하기도 질환이 동반된 것으로 미루어 볼 때 EMRS의 임상적 특징에 가깝다고 할 수 있다. ABPA는 진균에 대한 제 1형 과민반응이 특징적이다. 하기도에 유입된 진균 항원이 지속적으로 제 2형 염증반응을 촉진시키는 원인물질로 알려져 있는데, AFS 또한 이와 유사한 병리학적 특성을 보인다.^{13,14)}

Unified airway 관점에서 상기도와 하기도에 발생하는 질환들은 만성 비부비동염과 천식의 관계와 같이 유사한 병리 기전을 가지며, 질환들이 동반되어 있는 경우 한 질환의 치료가 다른 질환의 치료에 영향을 줄 수 있다.^{15,16)} 제 2형 염증반응의 상향조절(up-regulation)은 EMRS와 ABPA를 일으키는 공통의 병리 기전으로 알려져 있다. 따라서 면역 반응을 자극하는 물질을 제거하고 전신 스테로이드를 투여해 면역염증 반응을 조절하는 것을 치료의 기본원칙으로 해왔다. 하지만 치료에 반응성이 떨어지거나 재발하는 경우가 빈번하며, 장기간의 스테로이드 투여로 쿠싱 증후군, 불면증, 골다공증, 면역저하와 같은 부작용들이 발생할 위험이 있다. 따라서 스테로이드를 대체 할 수 있는 새로운 치료법의 필요성이 대두되었다.

최근 여러 증례보고에서 IgE에 대한 단일 항체인 omalizumab, IL-5에 대한 단일 항체인 mepolizumab 및 IL-4 α 수용체에 대한 단일 항체인 dupilumab과 같은 다양한 생물학적 제제가 ABPA의 치료에 효과적임을 밝혔다. Dupilumab은 IL-4와 IL-13의 신호 전달 과정을 차단하여 제 2형 염증반응을 효과적으로 조절하므로 천식, 아토피 피부염 및 비용종을 동반한 만성 비부비동염의 치료제로서 FDA의 승인을 받은 바 있다.^{17,18)} 승인된 질환의 범위에 포함되지는 않지만, 병리 기전을 근거로 재발성의 AFS에 dupilumab을 적용하였을 때 스테로이드의 투여량을 최소화하며 재발을 막을 수 있었다는 증례들 또한 보고되고 있다.^{7,18)} 이는 향후 dupilumab을 제 2형 염증반응에 의해 발생하는 다양한 종류의 질환들에 대한 치료에 사용할 수 있는 가능성을 시사한다. EMRS 역시 잘 조절되지 않는 제 2형 염증반응이 주요한 병리 기전으로 dupilumab이 효과적인 치료법이 될 여지가 있다.

본 증례의 환자는 ABPA로 3년간 전신 스테로이드를 투여 중임에도 불구하고 EMRS가 새롭게 발생하였으며, 지속적으로 총 IgE가 높아 제 2형 염증반응의 조절이 잘 되지 않았을 가능성이 높다고 판단하였다. 또한, 장기간의 스테로이드 투여로 인해 면역 저하 상태가 된 것이 EMRS의 발생에 영향을 미쳤을 수도 있었을 것으로 생각하였다. EMRS는 부비동 내

시경수술 후 잘 호전이 되었지만, ABPA에서 스테로이드 투여량을 최소한으로 줄이면서 ABPA 치료를 위해 수술 한 달 후부터 dupilumab을 투여하였다. 5회 투여 후 EMRS와 ABPA 두 질환 모두 호전된 상태로 현재까지 유지 중인데, unified airway 관점에서 유사한 병리 기전의 두 질환이 함께 존재하였을 때, EMRS의 치료가 ABPA의 호전에도 영향을 주었을 가능성이 있다.

본 증례에서는 dupilumab을 5개월간 5회 투여하여 만족할 만한 치료 결과를 얻었지만, 아직까지 질환별 dupilumab의 투여 간격이나 횟수에 대한 기준이 명확하게 정립되어 있지 않은 실정이다. 향후 관련된 많은 연구가 이루어져 투여 방식에 따라 약제 효과가 얼마나 유지될 지 예상할 수 있다면, 보다 다양한 환자들을 효율적으로 치료할 수 있을 것이다. 결론적으로 본 증례는 제 2형 염증 반응으로 인한 여러 상기도 질환과 하기도 질환이 동반된 경우에도 dupilumab이 선택 가능한 효과적인 치료법이 될 수 있다는 가능성을 시사한다고 할 수 있을 것이다.

Acknowledgements

Not applicable.

Funding Information

Not applicable.

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Hye-Jin Park, <https://orcid.org/0000-0003-4237-6834>

Sung-Dong Kim, <https://orcid.org/0000-0002-8436-5722>

Eun-Jung Cho, <https://orcid.org/0000-0003-3712-6216>

Kyu-Sup Cho, <https://orcid.org/0000-0002-4381-6996>

Author Contribution

Conceptualization: Cho KS.

Data curation: Kim SD.

Methodology: Cho EJ.

Writing - original draft: Park HJ.

Writing - review & editing: Park HJ, Kim SD, Cho EJ, Cho KS.

Ethics Approval

This study was approved by the Institutional Review Board of the Pusan National University Hospital (Approval No. 2311-016-133).

References

- Bent III JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111(5):580-8.
- Ferguson BJ. Eosinophilic mucin rhinosinusitis: a distinct clinicopathological entity. *Laryngoscope* 2000; 110(5 Pt 1):799-813.
- Luong AU, Chua A, Alim BM, Olsson P, Javer A. Allergic fungal rhinosinusitis: the role and expectations of biologics. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10(12): 3156-62.
- Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, Celis-Preciado CA, Colodenco FD, Giavina-Bianchi P, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res* 2022;8(3):00576-2021.
- Bulkhi AA, Mirza AA, Aburiziza AJ, Marglani OA. Dupilumab: an emerging therapy in allergic fungal rhinosinusitis. *World Allergy Organ J* 2022;15(3):100638.
- Nishimura T, Okano T, Naito M, Tsuji C, Iwanaka S, Sakakura Y, et al. Complete withdrawal of glucocorticoids after dupilumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a case report. *World J Clin Cases* 2021;9(23):6922-8.
- Alotaibi NH, Aljasser LA, Arnaout RK, Alsomaili S. A case report of allergic fungal rhinosinusitis managed with dupilumab. *Int J Surg Case Rep* 2021;88:106479.
- Hoyt AEW, Borish L, Gurrola J, Payne S. Allergic fungal rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4(4):599-604.
- Nair AA, Tooley AA, Zhou F, Lieberman S, Patel P, Belinsky I. Eosinophilic mucin chronic rhinosinusitis with orbital involvement: management strategies based on clinical presentation. *Indian J Ophthalmol Case Rep* 2021;1(1):156-8.
- Schubert MS, Goetz DW. Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. I. Demographics and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(3):387-94.
- Shin SH. Clinical characteristics and treatment of fungal rhinosinusitis. *Korean J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2011;54(7):454-61.
- Dubois A, Simon F, Alanio A, Guillonnet A, Kaci R, Herman P, et al. Allergic fungal rhinosinusitis and eosinophilic mucin chronic rhinosinusitis: differential diagnostic criteria. A two-center comparative study following STROBE methodology. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2023;140(6):267-70.
- Chua AJ, Jafar A, Luong AU. Update on allergic fungal rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023; 131(3):300-6.
- Panjabi C, Shah A. Allergic *Aspergillus* sinusitis and its association with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Asia Pac Allergy* 2011;1(3):130-7.
- Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26(3): 187-90.
- Bae WY. Unified airway in ENT field. *Korean J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2013;56(10):623-6.
- Kai Y, Yoshikawa M, Matsuda M, Suzuki K, Takano M, Tanimura K, et al. Successful management of recurrent allergic bronchopulmonary aspergillosis after changing from mepolizumab to dupilumab: a case report. *Respir Med Case Rep* 2022;39:101723.
- Mujahed RA, Marglani OA, Maksood LS, Felemban TA. Successful use of dupilumab as a salvage therapy for recalcitrant allergic fungal rhinosinusitis: a case report. *Cureus* 2022;14(3):e23104.