

□ 원 저 □

미만성 범세기관지염에서 Erythromycin 소량장기투여 효과

서울대학교 의과대학 내과학교실

김영환 · 박계영 · 유철규 · 한성구

심영수 · 김건열* · 한용철**

= Abstract =

Clinical Effect of Low-dose Long-term Erythromycin on Diffuse Panbronchiolitis

Young Whan Kim, M.D., Gye Young Park, M.D., Chul Gyu Yoo, M.D., Sung Koo Han, M.D.,
Young-Soo Shim, M.D., Keun Youl Kim, M.D.* and Yong Chol Han, M.D.**

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

Background : Diffuse panbronchiolitis(DPB) is a chronic inflammatory lung disease of unknown etiology which has characteristic clinical, radiological and pathological features, and is distinguished from bronchial asthma, chronic bronchitis, pulmonary emphysema, bronchiectasis, or alveolitis. Clinically, patients with DPB have chronic cough, purulent sputum, exertional dyspnea, and finally respiratory failure. Until a few years ago, the prognosis of DPB had been thought to be very grave, because there had been no effective treatment for the disease. But recently, low-dose long-term erythromycin was found to be very effective on DPB. Even though DPB is prevalent in Japan, and is known to be rare outside of Japan, we have already reported the clinical features of 16 DPB cases in Korea. We tried low-dose long-term erythromycin on DPB patients and analyzed the clinical effect of erythromycin.

Methods : We analyzed the changes of subjective symptoms, physical signs, pulmonary function tests and chest X-rays on 14 DPB patients with more than 6 months erythromycin treatment during the period from September 1989 to August 1992 in Seoul National University Hospital.

Results :

- 1) Subjective symptoms improved in all patients within 2-3 months, and 54.5% of the patients showed no symptom after one year of treatment.
- 2) Crackles and wheezing decreased in 92.9% of the patients after 3 months and completely disappeared in 63.5% of the patients after one year of treatment.

* 현재는 단국대학교 의과대학 내과학교실 근무

** 현재는 삼성의료원 내과 근무

이 연구는 1993년도 서울대학교병원 지정연구비의 보조로 이루어 졌음.

3) FVC and FEV1 increased remarkably during the first 3 months, and slowly increased thereafter, reaching normal level after one year of treatment.

4) Small nodular lesions on chest X-ray decreased in all patients, and chest PA was normal in 36.4% of the patients after one year of treatment.

5) There was side effect in one patient, stopping medication because of dyspepsia. One patient stopped medication because of no symptom after 16 months of treatment, but her symptom recurring after one month, improving again after retreatment.

Conclusion: Low-dose long-term erythromycin showed remarkable effectiveness on DPB. Further studies are needed on the mechanism of the drug and the duration of the treatment.

Key Words : Diffuse panbronchiolitis(DPB), Erythromycin

서 론

Diffuse panbronchiolitis(DPB)는 1966년 일본에서 처음 기술된 만성 염증성 호흡기질환으로 기관지천식, 폐기종, 만성기관지염, 기관지확장증, 또는 폐포염과는 구별되는 질환이며^{1,2)} 일본에서는 1980년 부터 1982년 사이 전국적인 역학조사를 시행하여 1,00077e에 이상의 환자를 찾아내었으나³⁾ 일본 이외의 다른 나라에서는 거의 이 질환에 대한 보고가 없었으며, 최근 제일 한국인⁴⁾ 및 서구의 몇나라에서^{5,6)} 증례보고가 있을 뿐이며 본 교실에서도 최근 한국인에서의 DPB 환자에 대한 증례보고 및 임상상에 대하여 보고한 바 있다^{7,8)}.

DPB는 최근 몇년 전까지만 해도 특별한 치료법이 없어 대부분의 환자가 만성호흡부전 및 호흡기감염으로 사망하는 아주 예후가 좋지 않은 질환으로 생각하였으나, 최근 erythromycin의 소량장기투여가 DPB에 유효하다는 보고⁹⁾가 나온 이후 이에 대한 연구가 활발해지고 있다. 이에 저자들은 1989년 9월부터 1992년 8월까지 서울대학교병원에서 DPB로 진단받고 6개월 이상 erythromycin으로 치료받고 있는 14명의 환자를 대상으로 erythromycin의 소량장기투여효과를 분석하여 그 결과를 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

1989년 9월부터 1992년 8월까지 서울대학교병원에

서 DPB로 진단받은 19명의 환자 중 6개월 이상 erythromycin으로 치료받고 있는 14명의 환자를 대상으로 하였다. 14명의 환자 중 병리학적 검사로 확진된 DPB환자는 4명이었고, 10명은 다른 호흡기질환이 배제되고 고해상도 흉부CT에서 DPB의 특징적 소견이 관찰되고 DPB의 임상 판정기준(criteria)에 합당한 환자이었다.

남녀비는 11:3이었고 연령은 27세부터 75세까지 분포하였으며 평균연령은 45.8세이었다.

2. 방 법

Erythromycin을 250 mg b.i.d.로 투여하였다. 치료기간은 6개월에서부터 27개월까지 분포하였으며 평균 16.4개월이었다.

치료전, 치료 3개월, 6개월 및 12개월 후에 환자의 자각증상, 흉부청진소견, 폐기능검사, 흉부X선검사의 변화를 관찰하였다.

3. 통계 처리

통계처리는 Student's t-test를 이용하였다.

결 과

1. 자각증상의 변화

치료전 대상 환자 모두는 기침, 객담, 노작성 호흡 곤란 등의 자각증상을 호소하였는데 3개월후 모든 환자에서 자각증상의 호전이 있었으며, 6개월 후에는 14명 중 4명(28.6%)에서, 12개월 후에는 11명 중 6명(54.5%)의 환자에서는 자각증상이 완전히 소실되었

다(Fig. 1).

2. 흉부 청진소견의 변화

치료전 환자의 청진상 악설음 및 천명음이 들렸는데 3개월 및 6개월 후 14명 중 13명(92.9%)의 환자에서 악설음 및 천명음의 감소가 관찰되었고, 이중 6명(42.9%)에서는 전혀 들리지 않았다. 12개월 후에는 11명 모두에서 호전을 보였고 이중 7명(63.6%)에서는 전혀 들리지 않았다(Fig. 2).

3. 폐기능의 변화

FVC는 치료전 평균 예측치의 56.7%에서 3개월 후

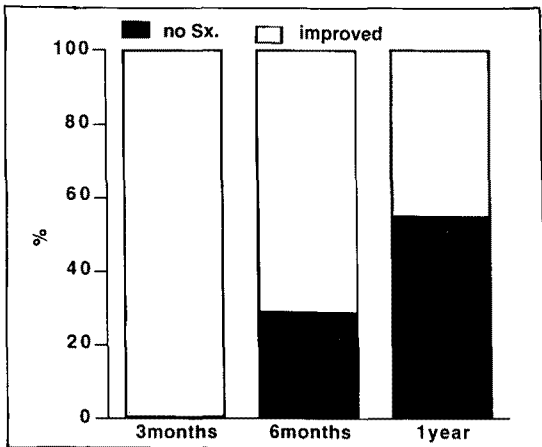


Fig. 1. Changes of respiratory symptoms after erythromycin treatment in DPB.

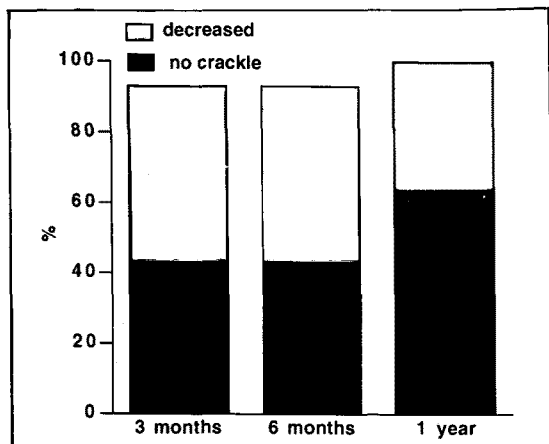


Fig. 2. Changes of crackles after erythromycin treatment in DPB.

83.9%로 현저히 증가하였고, 12개월 후에는 96.7%로 정상으로 회복되었다(Fig. 3). FEV₁은 치료전 평균 예측치의 45.4%에서 3개월 후 70.8%로 현저히 증가하였고, 12개월 후에는 91.2%로 정상으로 회복되었다(Fig. 4). 그러나 FEV₁/FVC는 치료전 평균 61.3%에서 서서히 증가하여 12개월 후 71.1%로 증가하였다.

4. 흉부 X선의 변화

치료전에 단순흉부 X선상 특징적으로 관찰되었던 소결절은 치료 3개월 후 14명의 환자중 8명(57.1%)에서 감소하였으며 이중 1명(7.1%)에서는 완전히 소실되었다. 6개월 후에는 14명의 환자 중 13명(92.9%)

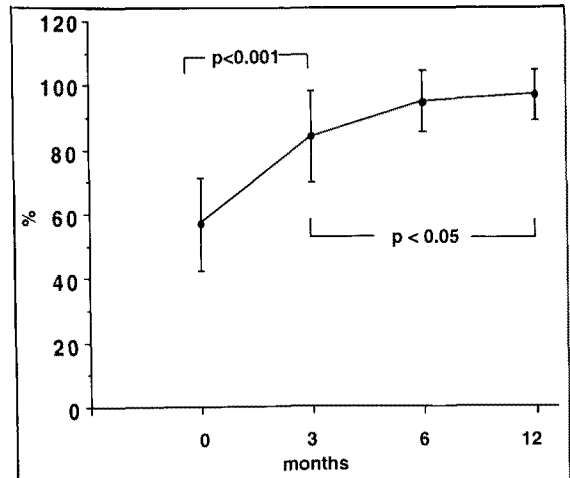


Fig. 3. Changes of FVC after erythromycin treatment DPB.

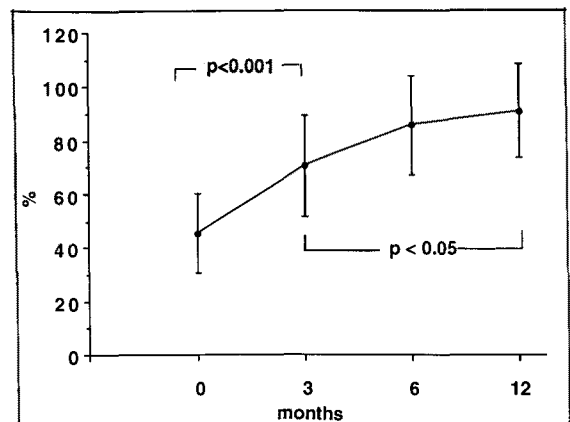


Fig. 4. Changes of FEV₁ after erythromycin treatment in DPB.

에서 호전을 보였고, 12개월 후에는 11명의 환자중 10명(90.9%)에서 호전을 보였고 이중 4명(36.4%)에서는 완전히 소실되었다(Fig. 6) (Fig. 7). 그러나 단순 흉부 X선상 현저히 호전을 보인 환자중 고해상도 흉부 CT를 촬영한 일부 환자에서는 결절의 크기는 약간 감소하였으나 여전히 남아 있었고, 기관지확장

중의 소견은 전혀 변화가 없었다. 또한 고해상도 흉부 CT상 결절이 현저히 감소하고 기관지확장증의 소견도 감소한 환자도 있었다(Fig. 8).

5. 부작용 및 치료중단

1명의 환자가 14개월 치료후 소화장애로 erythro-

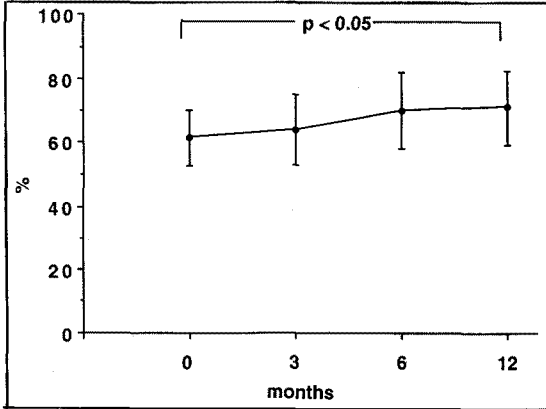


Fig. 5. Changes of FEV₁/FVC after erythromycin treatment in DPB.

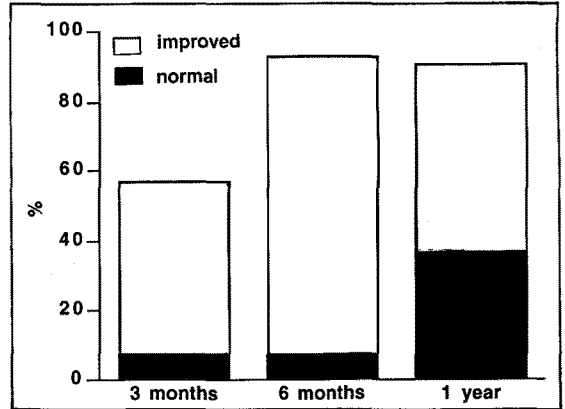


Fig. 6. Changes of Chest PA findings after erythromycin treatment in DPB.

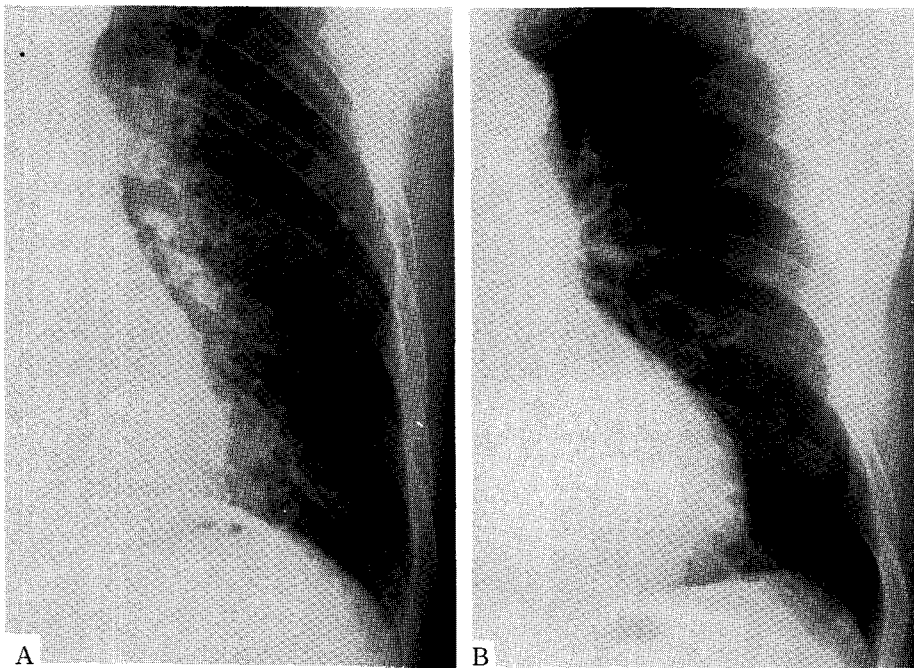


Fig. 7. A, Chest radiographic finding before treatment with EM, which shows diffuse nodular and linear shadows of 2-4mm in diameter. B, Chest radiographic finding 3 months after treatment with low-dose EM. Diffuse nodular and linear shadows nearly disappeared.

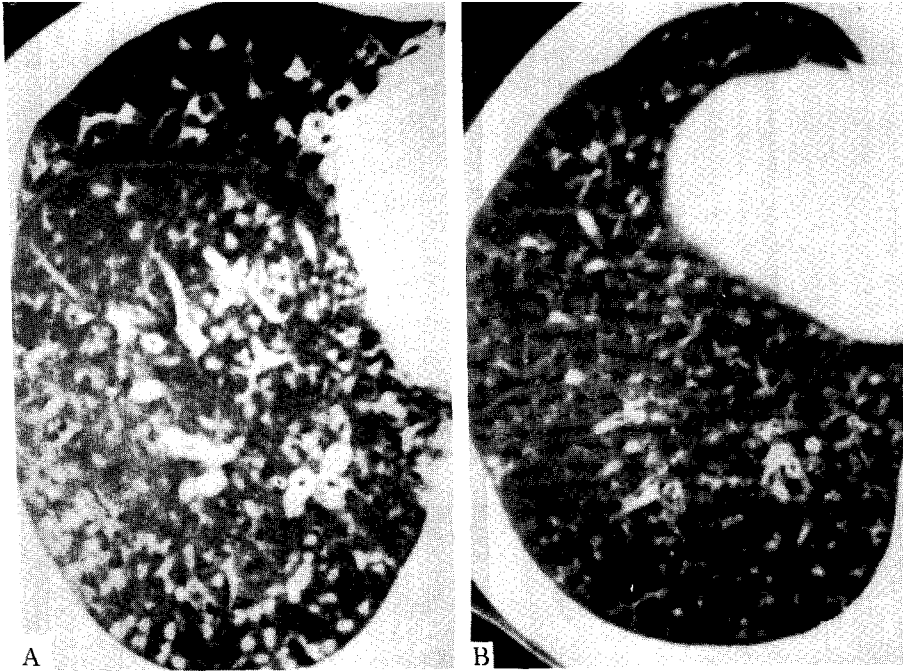


Fig. 8. A High-resolution CT of the lung before treatment with EM, which shows centrilobular nodular and branching bronchiolar lesions associated with tubular bronchiectasis of medium and small sized bronchi. B. High-resolution CT 8 months after treatment with low-dose EM. Marked decrease in size and number of nodules, bronchiolar lesions, and improvement of tubular bronchiectatic lesions is noted.

mycin의 투여를 중단하였으나 현재 1년 후까지 추적 검사상 재발의 증거는 없었다. 1명의 환자는 16개월 치료 후 증상이 없어서 투약을 중단하였으나 1개월 후 다시 증상이 악화하여 다시 치료를 시작하여 호전되었다.

고 찰

DPB는 아직 원인이 알려지지 않은 만성 염증성 호흡기질환으로, 이 질환의 임상적 특징을 살펴보면, 연령은 10대에서 80대에 걸쳐 다양하게 분포하며 남녀비는 약 1.4:1로 남녀발생빈도의 차이는 거의 없다. 85%의 환자에서 만성부비동염을 동반하고 있으며, 만성부비동염으로 수술을 받은 과거력이 있는 사람도 55%에 달한다¹⁰. 초기증상은 운동시 호흡곤란, 기침 그리고 소량의 끈끈한 객담배출이며, 천명음을 동

반하는 경우가 많다. 증상은 대개 서서히 발생하여 진행하며 세균감염이 되면 객담의 배출량이 많아지고 화농성이 된다. 흉부의 청진상 악설음과 천명음을 들을 수 있다. 흉부 X선사진상 특징적인 병변을 볼 수 있는데, 작은 결절성병변(up to 2 mm)이 전폐야에 나타나는데 과팽창(hyperinflation)을 동반하므로 초기에는 이를 보기 힘든 경우도 있다. 대부분 결절성병변이 양측폐야에 미만성으로 존재하며, 약 1/3에서는 양측폐야에 기관지벽의 비후를 시사하는 tram line이 동반되며, 극소수에서는 결절성병변이 양측폐야에만 존재하는 경우도 있다¹¹. 또한 high resolution CT(HRCT)에서는 미만성 2차 폐소염의 소결절이 특징적으로 관찰되어 이 질환의 진단에 많은 도움을 준다¹². 본 연구에서도 모든 환자에서 HRCT가 진단에 많은 도움을 주었다.

DPB는 임상소견 및 흉부 X선사진, 폐기능검사 및

면역학적검사를 통하여 임상적으로 진단이 가능하지만, 확실한 진단은 폐조직검사 후에야 가능하다. DPB의 임상 판정기준을 만족시키며 만성기관지염, 기관지천식, 폐기종 및 기관지확장증의 진단을 배제할 수 있을 경우에 DPB의 임상적 진단이 가능한데 합병증으로 만성부비동염이 있고 cold hemagglutinin, IgA, OKT4/OKT8 ratio가 높고 HLA-Bw54가 양성이면 DPB일 가능성은 더욱 높아진다¹³⁾.

DPB는 다른 만성호흡기질환과 유사한 임상증상을 보이므로 감별진단이 중요하다. 미만성 범세기관지염과 감별해야 할 질환으로는 만성기관지염, 기관지확장증, 기관지천식 및 폐기종을 들 수 있다. 이 4가지 질환은 모두 DPB와 같은 기침, 객담 및 호흡곤란의 증상을 보이고, 폐기능검사상 폐쇄성기능장애를 나타내고 저산소혈증이 나타난다. 그러나 각각의 질환은 모두 병태생리학적으로 차이가 있으므로, 전형적인 질환에서는 쉽게 감별할 수 있다. 만성기관지염의 경우는 흉부X선상 대개 특이한 이상을 보이지 않는 경우가 많으며, 기관지천식의 경우에는 호흡곤란이 지속적이라기보다는 발작적이고, 혈액검사상 호산구 및 IgE가 증가하고, 기관지확장제 투여 후 폐기능검사상에서 기도수축의 가역성을 보이고, 농성객담을 배출하는 경우가 드물며, 흉부 X선상에서도 결절성병변을 보이지는 않는다. 폐기종의 경우에는 대개 중년 이상의 남자에게 국한되고 객담의 배출이 없거나 있더라도 많지 않으며, 흉부X선소견상 과팽창소견을 보이나 결절성병변은 나타나지 않고, 일반혈액검사에서도 염증성소견은 보이지 않는 것으로 감별할 수 있다¹⁴⁾. 그러나 기관지확장증의 경우 국소적인 기관지확장증과의 감별은 어렵지 않으나 미만성 기관지확장증의 경우에는 임상증상이 거의 같으므로 각기 질환의 특징적인 흉부X선소견으로 감별하나 DPB의 경우에도 말기에는 2차적 기관지확장증이 생기므로 임상적감별이 그렇게 쉽지만은 않다. HRCT가 감별진단에 도움을 줄 수 있으며, 이러한 질환과의 감별이 용이하지 않은 경우에는 폐조직검사가 필요하게 된다. 본 연구에서도 4명은 폐조직검사로 확진되었고 10명은 임상적으로 진단하였다.

DPB는 호흡기감염을 동반하는 경우가 많은데 객

담의 배양검사의 결과를 보면 초기에는 Hemophilus influenzae(44%)와 Pneumococci(12%)이 가장 많이 검출되나 나중에는 Pseudomonas aeruginosa에 의한 감염이 발생하게 되는데, 일단 Pseudomonas에 감염되면 치료가 힘들고 진행이 빨라져 결국 호흡부전으로 사망하게 되는 경우가 많았다.

DPB는 임상증상의 경과에 따라 3 단계로 분류된다. 즉 제 1 기는 기관지경련과 저산소혈증만 있는 초기 단계이고, 제 2 기는 기관지경련, 저산소혈증 이외에 호흡기감염이 있는 단계, 그리고 제 3 기는 기관지경련, Pseudomonas aeruginosa에 의한 호흡기감염, 저산소혈증, 파탄산혈증 그리고 우심부전이 있는 말기이다¹⁰⁾.

최근까지 이 질환의 치료는 원인을 아직 모르는 상태이므로 원인치료는 불가능하고 임상경과에 따른 대증치료(기관지확장제, 거담제 및 산소공급) 및 합병증에 대한 치료(감염에 대한 항생제 투여)였다. 또한 호흡세기관지의 염증을 완하시킬 목적으로 corticosteroid를 사용해 왔으나, 최근 erythromycin의 소량장기투여가 효과가 있다는 보고⁹⁾가 많이 나오고 있어, 최근에는 corticosteroid보다는 처음부터 low dose erythromycin을 사용하는 것이 현재의 일반적인 DPB의 치료방법이다.

DPB에서 erythromycin을 사용하면 본 연구에서 보는 바와 같이 2~3개월 이내에 환자의 자각증상이 현저히 호전된다. 치료 1~2주일 이내에 증상이 호전되는 환자도 적지 않았고 호흡곤란으로 거동이 불편했던 환자가 일상생활에 불편을 느끼지 않을 뿐만 아니라 등산도 가능하게 된 환자도 있었다. 객관적인 증거로 폐기능 검사의 변화로도 나타나고 있다. 그러나 흉부 X선상의 변화는 가장 늦게 나타나는 것 같으며 증상이 없어지고, 폐기능 검사가 정상인 환자에서도 흉부 X선상으로는 병변이 남아 있는 경우가 많았다. 흉부 X선상 가장 뚜렷하게 변하는 것은 소결절이며 대부분의 환자에서 기관지확장증의 소견은 별로 변하지 않는 것 같다.

Erythromycin이 왜 DPB에 효과가 있는지는 아직 잘 모르는 상태이며 이를 설명하기 위한 몇가지 가설이 있을 뿐이다. 하루 erythromycin 용량 400~600mg으로는 기관지내의 세균번식을 억제할 수 있는

농도에는 미치지 못하고, erythromycin으로 임상증세 및 흉부 X선소견, 폐기능검사가 모두 호전된 환자에서도 객담의 세균배양결과는 변화가 없는 경우가 대부분이므로 erythromycin의 항생제효과는 아닐 것으로 생각되고 있다. 반면에 erythromycin이 숙주의 면역기능에 영향을 주어 질병을 호전시키는 것으로 생각되며 특히 백혈구에 영향을 준다는 보고가 많다^{15,16)}. 이 밖에 림프구, 자연살해세포 등에 대한 보고도 있다¹⁷⁾. 또한 최근에는 DPB 이외에도 기관지확장증 및 만성기관지염에서도 erythromycin의 소량장기투여가 효과가 있다는 보고가 나오고 있어 erythromycin의 항생제이외의 작용에 대해서 연구가 활발해지고 있다.

또한 erythromycin의 치료기간에 대해서는 아직 논란이 많다. 최소한 6개월은 써야 하는 것으로 생각되나 언제 끊어야 하는지에 대해서도 아직 모르는 상태이다. 본 연구에서도 16개월 치료 후 중단하였다가 1개월 후 재발한 경우도 있었고, 14개월 치료 후 중단하였으나 1년 이상 재발없이 지내고 있는 환자도 있어 치료기간에 대해서는 앞으로 연구가 필요하다. 그러나 다행히 erythromycin의 소량장기투여는 부작용이 거의 없는 것으로 알려져 있으며, 본 연구에서도 14명 중 1명에서만 관찰되었다.

요 약

연구배경 : Diffuse panbronchiolitis(DPB)는 1966년 일본에서 처음 기술된 만성 염증성 호흡기질환으로 기관지천식, 폐기종, 만성기관지염, 기관지확장증, 또는 폐포염과는 구별되는 질환이며 주로 일본에 많이 보고되었고, 중국 및 서구의 몇나라에서 증례보고가 있었으며, 본 교실에서도 최근 한국인에서의 DPB 환자의 임상적특징을 보고한 바 있다.

DPB는 과거에 대증요법과 steroid 치료이외에 특별한 치료법이 없어 호흡부전으로 진행하여 사망하는 아주 예후가 좋지 않은 질환으로 알려졌으나, 최근에 erythromycin의 소량장기투여가 효과가 있다는 보고가 나오고 있다¹⁶⁾. 본 교실에서는 1989년 9월부터 1993년 8월까지 서울대학교병원에서 병리학적으로 또는 임상적으로 DPB로 진단받은 환자 19명 중

erythromycin으로 치료하면서 6개월 이상 추적하고 있는 14명의 환자를 대상으로 erythromycin의 소량장기투여 효과를 분석하여 보고하고자 한다.

방법 : Erythromycin을 250 mg b.i.d.로 투여하고 치료전, 치료 3개월, 6개월 및 12개월 후에 환자의 자각증상, 흉부청진소견, 폐기능검사, 흉부X선검사의 변화를 관찰하였다.

결과 :

1) 평균 치료 및 추적기간은 16.4 ± 6.5 개월이었으며 14명 전원의 환자가 erythromycin 투여 2~3개월 이내에 자각적증상(호흡곤란, 객담배출)의 호전을 보였고 1년 후 54.5%의 환자에서는 완전히 증상이 소실되었다.

2) 흉부청진상 14명 전원의 환자에서 수포음 또는 천명음의 감소가 있었고 1년 후 63.6%의 환자에서는 완전히 소실되었다.

3) FVC 및 FEV₁은 치료 3개월간 현저히 증가하며 이후 치료 1년까지 서서히 증가하여 거의 정상수준으로 회복되었다. 그러나 FEV₁/FVC는 큰 변화가 없었고 치료 1년 후 약간 증가하였다.

4) 흉부 X-선상 14명 전원의 환자에서 결절성병변의 감소가 관찰되었으나, 기관지확장증의 소견은 큰 변화가 없었다. 1년 후 36.4%의 환자에서는 정상 흉부X선 소견을 보였다.

5) 1명의 환자가 14개월 치료후 소화장애로 erythromycin의 투여를 중단하였으나, 현재 1년 후까지 추적검사상 재발의 증거는 없었다. 1명의 환자는 16개월 치료 후 증상이 없어서 투약을 중단하였으나 1개월 후 다시 증상이 악화하여 다시 치료를 시작하여 호전되었다.

결론 : 이상의 결과로 erythromycin의 소량장기투여는 DPB환자의 치료에 팔목할 만한 효과를 보임을 알 수 있으며, 투여기간에 대해서는 향후 연구가 필요하리라 생각된다.

REFERENCES

- 1) Yamanaka A, et al: The problems in chronic bronchitis and bronchial asthma from pathological view points. Nippon Rinsho 24:851,

1966

- 2) Yamanaka A, Saeki S, Tamura S, Saito K : The problems of chronic obstructive pulmonary disease : Especially concerning about diffuse panbronchiolitis. Intern Med **23**:442, 1969
- 3) Homma H, Yamanaka A, Tanimoto S, et al: Diffuse panbronchiolitis. A disease of the transitional zone of the lung. Chest **83**:63, 1983
- 4) Sugiyama Y, Takeuchi K, Yotsumoto H, Takaku F, Maeda H: A case of panbronchiolitis in a second generation Korean male. Jap J Thorac Dis **24**:183, 1986
- 5) Poletti V, Patelli M, Poletti G, Bertani T, Spiga L: Diffuse panbronchiolitis observed in an Italian. Chest **98**(2):515, 1990
- 6) Randhawa P, Hoagland MH, Yousem SA: diffuse panbronchiolitis in North America. Am J Surg Path **15**(1):43, 1991
- 7) Kim YW, Han SK, Shim YS, Kim KY, Han YC, Seo JW, Im JG: Five cases of diffuse panbronchiolitis in Korea. Intern Med **31**:695, 1992
- 8) 김영환, 유철규, 한성구, 심영수, 김건열, 한용철 : 미만성 범세기관지염의 임상상에 관한 연구. 결핵 및 호흡기질환 **39**:28, 1992
- 9) Kudoh S, Uetake T, Hagiwara K, Hirayama M, Hus LH, Kimura H, Sugiyama Y: Clinical effects of low dose long-term erythromycin chemotherapy on diffuse panbronchiolitis. Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi **25**:632, 1987
- 10) Homma H: Diffuse panbronchiolitis. Jap J Med **25**:329, 1986
- 11) Nakata K, Tanimoto H: Diffuse panbronchiolitis. Jpn J Clin Radiol **26**:1133, 1981
- 12) Akira M, Kitatani F, Lee T-S, et al: Diffuse panbronchiolitis: Evaluation with high-resolution CT. Radiology **168**:433, 1988
- 13) Kitaichi M: Pathology of diffuse panbronchiolitis from the view point of differential diagnosis. in Grassi, Rizzato G, Pozzi E ed. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. Elsevier Science Publishers p 741, 1988
- 14) Konishi K: Diffuse panbronchiolitis. 最新醫學 **45**:25, 1990
- 15) Fernandes AC, Anderson R, Theron AJ, Joone G, Van Rensburg CEJ: Enhancement of human polymorphonuclear leukocyte motility by erythromycin in vitro and in vivo. SA Med J **66**:173, 1984
- 16) Suwabe A, Yakuwa N, Nakamura H, Kato S, Osanai K, Ikeda H, Sato S, Takahashi K, Yasui S: Effects on blood leukocyte functions of long term therapy with low dose of erythromycin in diffuse panbronchiolitis. Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi **26**:1284, 1988
- 17) Mikasa K, Sawaki M, Konishi M, Egawa S, Yoneda T, Yagyū Y, Fujimura M, Hamada K, Kunimatsu M, Narita N: The effect of erythromycin treatment of natural killer(NK) cell activity in patients with chronic lower respiratory tract infections. 感染症學雜誌 **63**:811, 1989