Tuberculosis and Respiratory Diseases 결핵 및 호흡기질환, Vol. 46, No. 1, Jan, 1999

□증 례□

호흡성 세기관지염-연관 간질성 폐질환 1예

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 호흡기내과, 흉부외과*, 영상의학과**, 진단병리과***

안병훈, 박형석, 도정호, 서지영, 정만표, 이종헌, 김관민*, 이경수, 한정호*****

= Abstract =

A Case of Respiratory Bronchiolitis-Associated Interstitial Lung Disease

Byeong Hoon Ahn, M.D., Hyung Suk Park, M.D., Jung Ho Do, M.D., Gee Young Suh, M.D., Man Pyo Chung, M.D., Chong H. Rhee, M.D., Kwan Min Kim. M.D.,* Kyung Soo Lee, M.D., Jungho Han, M.D.*****

Division of Pulmonology, Department of Medicine, Department of Thoracic Surgery, Department of Radiology**, Department of Diagnostic Pathology***, Samsung Medical Center, College of Medicine, Sung Kyun Kwan Universtity, Seoul, Korea*

Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease has been described among current or former smokers and has features consistent with interstitial lung disease. Symptoms include cough, dyspnea on exertion. Lung pathology is characterized by the accumulation of pigmented macrophages within respiratory bronchioles and adjacent air spaces associated with mild thickening of the peribronchiolar interstitium. It must be separated from the other interstitial lung disease because of marked differences in treatment and prognosis. Recently we experienced a case of respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease in a 48-year-old man. As far as we know, this is the first case in Korea. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 46 : 103-109)

Key words : Respiratory bronchiolitis, Interstitial lung disease, Smoking.

서 론

호흡성 세기관지염은 1974년 Niewoehner 등[1]이 무증상의 젊은 흡연가들의 부검폐에서 처음으로 기술한 이후, 흡연가의 폐에서 흔히 보는 병리 소견으로 막성 세기관지와 호흡성 세기관지의 만성 염증과 섬유화를 특징으로 하고 있다[1,2]. 이러한 병변은 흔히 만성폐쇄성 폐질환의 발생과 밀접한 관련이 있는 것으로 여겨지고 있다. 최근에는 흡연과 관련된 호흡성 세기관지염이 임상적으로 간질성폐질환의 증상 및 소견을 나타내는 환자의 원인으로 밝혀지면서 독특한 증후군으로서 호흡성 세기관지염 연관 간질성 폐질환(respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, 이하 RB-ILD)이 기술되고 있다[3-4]. 이는 치

료와 예후가 기존의 다른 간질성폐질환과 유의한 차이를 보여 이들 질환과의 감별이 임상적으로 중요하기 때문이다. 저자들은 호흡곤란을 주소로 내원한 48세 남자에서 폐생검을 시행한 결과 국내에서 처음으로 RB-ILD를 진단하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 박○해, 48세 남자

주 소 : 호흡곤란

현병력 : 평소 건강하였던 환자는 내원 3개월전부터 노작성 호흡곤란과 상복부 불편감이 발생하였다. 경미한 기침과 약간 진한 흰색의 가래를 배출하였고 쉽게 피로한 증상을 보였으며 발열은 없었다. 발병 당시 인근 병원에서 폐렴 의증 진단하에 치료를 받았고 일시적인 증상의 호전은 있었으나 노작성 호흡곤란과 경미한 기침과 가래는 계속 되어 정확한 진단과 치료를 위해 본원을 방문하였다. 과거력에서 십이지장 궤양의 병력 이외에는 결핵등의 병력은 없었다. 흡연은 20세부터 시작하였다고 하며 최근 10년간 하루에 1.5-2갑정도 피우고 있었다. 직업은 농산물 거래를 하는 상인이었으며 다른 분진에 노출된 과거력도 없었다.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박은 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36℃였다. 림프절은 만져지지 않았고 곤봉지도 관찰되지 않았다. 흉부 청진상 수포음이나 천명음은 들리지 않았고, 복부 촉진에서도 장기 종대나 압통은 없었다.

검사 소견 : 말초혈액 소견에서 백혈구 6,400/mm^3, 혈색소15.3 g/dL, 혈소판 193,000/mm^3이었다. 일반화학검사, 혈액응고검사, 요검사, 혈청검사 등에서 특이 소견은 없었다. 산소 투여 없이 시행한 동맥혈가스검사에서 pH 7.39, $PaCO_2$ 40.6 mmHg, PaO_2 76.5 mmHg, HCO_3 24.5 mmol/l, O_2 saturation 95.2% 이었다. 폐기능검사에서는 FVC 3.88L(예측치의92%), FEV_1 2.70L(예측치의84%), FEV_1/FVC 70%, $FEF_{25-75\%}$ 1.44L/sec(예측치의 42%), $FEF_{50\%}$ 3.00L/sec(예측치의74%)로 경미한 폐색 소견이 관찰되었고, 폐확산능은 DL_{CO} 17.3ml/min/mmHg(예측치의73%), DL_{CO}/V_A 84%였다. 객담 배양 검사, 객담 세포진 검사에서 이상 소견은 관찰되지 않았다.

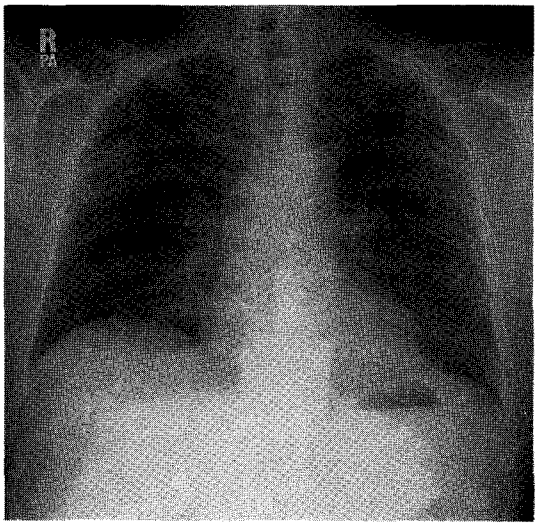

Fig. 1. Chest PA shows patchy areas of reticulo-nodular opacities at both upper lung zones, predominantly in the subpleural area.

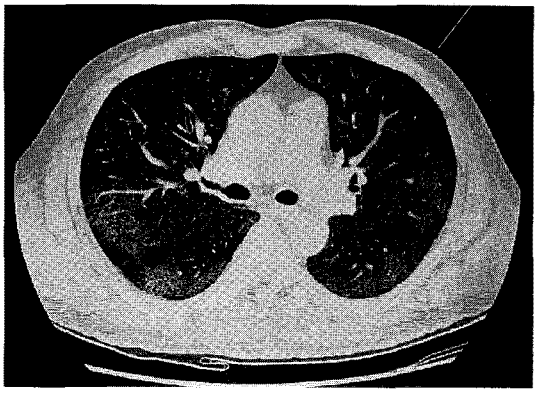

Fig. 2. HRCT scan was obtained at the level of right main pulmonary artery. This shows areas of reticular opacity, ground-glass opacity and emphysema at the subpleural area of both upper lobes, superior segment of both lower lobes.

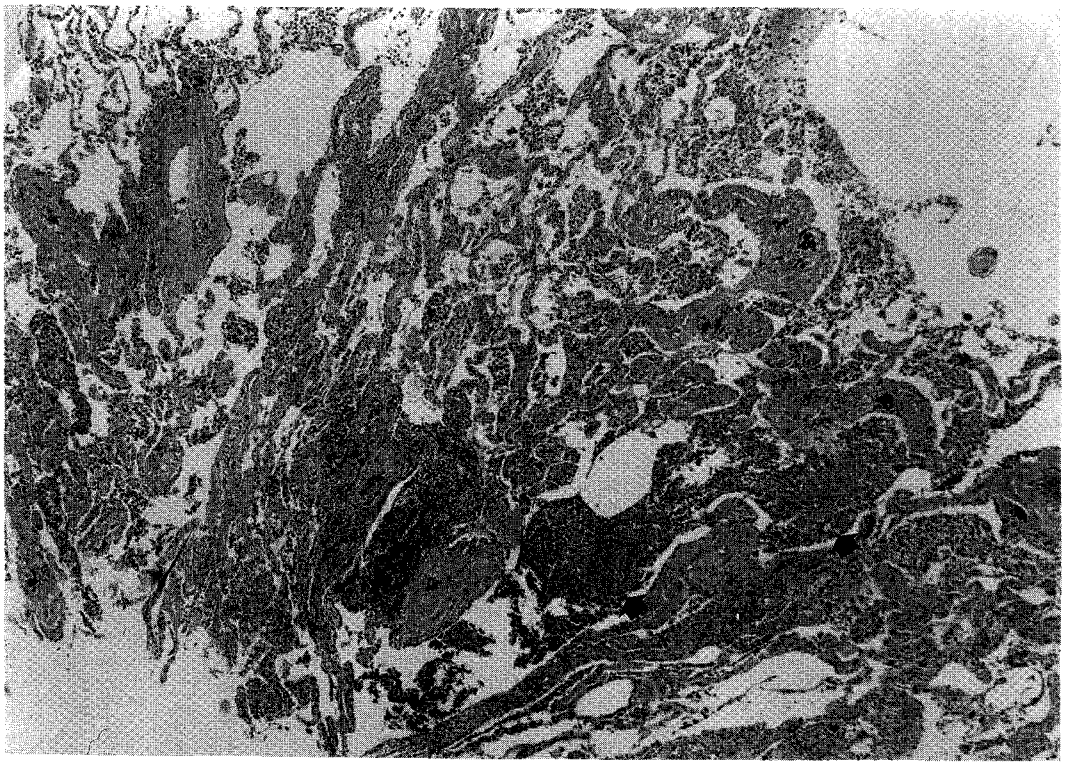

Fig. 3. Low magnification photomicrography of respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease showing accumulation of intra-alveolar macrophages in respiratory bronchiole lumen and surrounding airspaces(arrow) with mild interstitial thickening. This process is patchy and localized to peribronchiolar parenchyma. Area of intervening lung parenchyma looks normal(H&E, ×40).

기관지내시경검사에서 육안상 특이 소견은 없었고 기관지 폐포 세척액으로 시행한 세균 검사와 결핵균 검사, 세포진 검사는 음성이었다. 세포 분획 검사에서 95%의 대식세포(macrophage)와 약간의 림프구가 관찰되었고 Prussian blue염색에서 철분 양성인 대식세포가 5% 이상 관찰되었다.

방사선학적 소견 : 단순 흉부촬영에서 폐 용적은 정상이었고 양측 상엽에서 주변 폐야 부위에 약간의 증가된 음영과, 망상형의 음영이 관찰되었고(Fig. 1) 흉부 전산화단층촬영에서는 양측 상엽과 하엽의 상부 소엽에 간유리양(ground-glass appearance)의 침윤이 폐기종 소견과 같이 관찰되었다(Fig. 2).

병리학적 소견 : 기관지내시경으로 경기관지폐생검을 시행한 결과, 폐포내 대식세포 축적과 폐실질내 경미한 간질성 섬유화 소견이 관찰되었지만 확정 진단은 내리지 못하여 수술적 폐생검을 시행하였다. 흉강경을 통해 좌상엽 전부 소엽과 좌하엽 상부 소엽에서 폐 생검을 시행한 결과, 세기관지 주위 폐 실질에 국한된, 산발적인(patchy) 폐포내 대식세포의 축적이 관찰되었다. 대식세포는 호흡성 세기관지와 폐포관에 국한되어 있었고 세기관지 주위 폐포 공간에 퍼져 있었다. 세기관지 주위의 간질에는 만성 염증 소견과 섬유화 소견이 관찰되었고 탄분의(anthracotic) 색소 침착이 있었으며 중심성 소엽 폐기종 소견이 동반되어 있었다.(Fig. 3, 4) S-100단백질 항체를 이용한 면역염색에서 양성을 보이는 조직구가 관찰되었다.

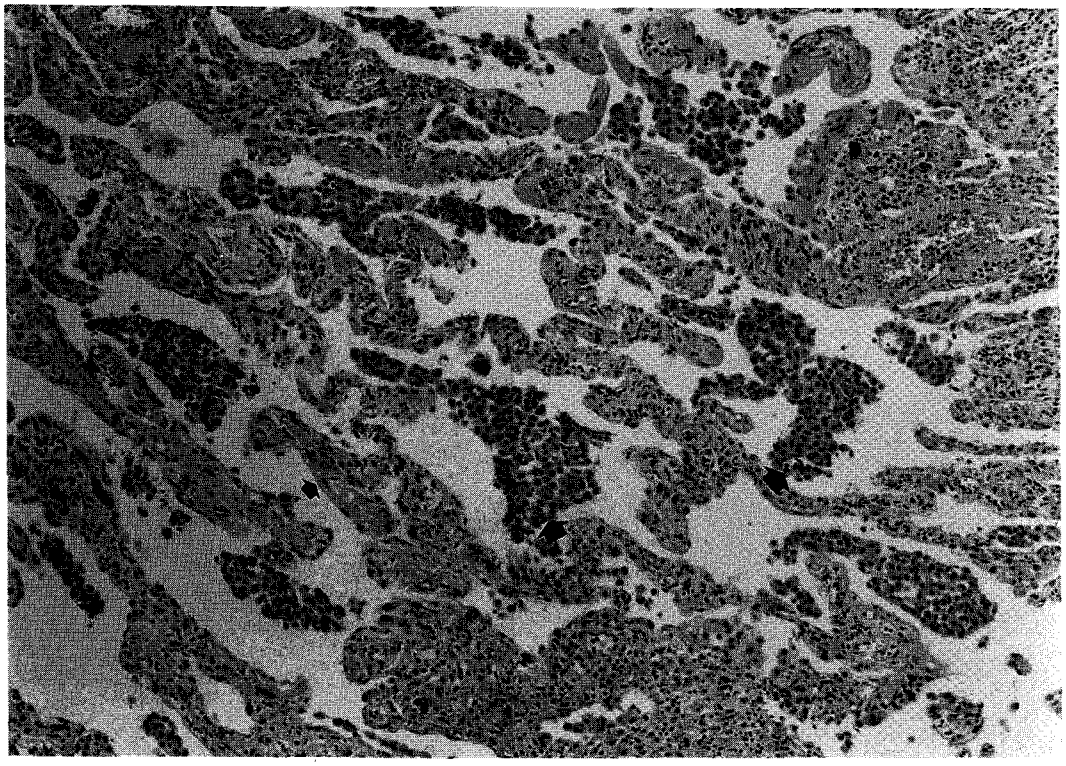

Fig. 4. High magnification photomicrography of peribronchiolar parenchyme in respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease showing packed macrophages in a intra-alveolar air spaces(arrow). Neighboring interstitium is thickend by fibrosis and mononuclear cell infiltration(small arrow) (H&E, ×200).

경 과 : 임상 소견과 흉강경을 통한 폐 생검으로 RB-ILD가 진단되어 금연 교육과 스테로이드를 1mg/kg용량으로 투여하기 시작하고 퇴원하였다.

외래에서 추적중 환자의 임상 증상은 소실되었고 스테로이드는 2개월 사용 후 감량하여 중단하였다. 추적 3개월후 시행한 단순흉부촬영에서 양측 상엽의 망상형 병변의 범위가 감소된 소견을 관찰할 수 있었다. 현재 환자는 별다른 증상 호소 없이 6개월째 추적 관찰중이다.

고 찰

RB-ILD는 다량의 흡연력이 있는 사람에게서 발견되는 독특한 증후군이다. 임상 양상은 다른 간질성 폐질환의 환자와 유사하며, 주로 다량의 흡연력을 가진 30대에서 50대의 환자가 대부분이고 남자가 여자보다 2배 정도 많다[5]. 증상은 서서히 시작되는 호흡곤란과 기침이 가장 흔하며 일부에서는 흉통을 보이기도 하지만 무증상인 경우도 있다. 이학적 소견에서는 양측 폐 기저부에서 미세한 흡기말 수포음이 들리나 다른 간질성폐질환보다는 거칠고 길며 일부에서는 정상 소견을 보이기도 한다[3] 곤봉지는 다른 간질성폐질환과는 달리 관찰되지 않는다. 본 증례의 환자에서는 3개월에 걸친 호흡곤란과 경미한 기침을 보였고 이학적 소견은 정상이었다.

방사선학적 소견으로는 단순 흉부 촬영에서 미만성의 미세한 망상 결절형 병변이 관찰되지만 폐용적은 다른 간질성폐질환들과는 달리 정상 소견을 보인다.

그 외에도 기관지 벽의 비후, 기관지 주위 혈관의 확장, 주변의 작은 윤상 음영, 작은 규칙적 또는 불규칙적인 음영 등이 관찰될 수 있다[4,6]. 이러한 병변은 주로 양측 폐하부에 많이 관찰되나 일부에서는 본 증례와 같이 폐상부에 관찰된 예도 있다[4,6,7]. 흉부 전산화 단층촬영에서는 미만성 또는 산발적인 간유리형 음영과 결절이 가장 흔한 소견이며 폐 허탈, 폐소엽내와 폐소엽간 간질의 비대, 폐기종 등이 보일 수 있다[8,9]. 간혹 이 증례와 같이 낭포성 병변이 보일 수 있는데, 이런 병변의 발생기전으로 소기도 염증과 반흔에 의한 기류 장애에 따른 air-trapping과 흡연에 의한 폐기종성 변화 등을 들 수 있다[10].

폐기능 검사에서는 매우 다양한 양상을 나타낸다. 폐확산능은 약간의 감소를 나타내거나 정상이다. 경우에 따라 안정시 또는 운동시 약간의 저산소증을 보이기도 한다. FEV_1/FVC, $FEF_{25-75\%}$ 등에서는 폐색성 소견과 소기도 질환의 소견을 나타내는 경우가 많으나 다른 흡연가들보다 심하지 않다. 빈도상으로는 폐색성과 제한성의 혼합형이 흔하고 제한성이거나 정상 소견을 보이기도 한다[3,11]. 본 증례에서는 폐기능검사상 $FEV_1/FVC_{70\%}$, $FEF_{25-75\%}$ 예측치의 42%로 경미한 폐색성 소견을 보였고 DL_{CO}는 예측치의 73%로 약간 감소되었으나 폐포 용적에 대한 교정치는 정상이었다.

RB-ILD의 진단은 궁극적으로 병리학적 소견으로 하게 되기 때문에 폐생검이 중요하다. 병리학적으로는 막성 기관지와 호흡성 세기관지의 점막하를 침범하는 단핵구성 염증성 병변이 관찰되고 섬유화가 인접 폐포와 폐포관의 벽에 뻗쳐 있으며[4] 기도 상피는 배상 세포의 증식(goblet cell hyperplasia), 변형된 입방세포(metaplastic cuboidal epithelium) 등을 보인다. 호흡성 세기관지염의 가장 큰 특징은 호흡성 세기관지 내와 인접 폐포,그리고 폐포관에 갈색 색소 침착을 보이는 대식세포의 축적이다. 이 세포들은 미세한 과립성의 갈색 입자를 함유하는 풍부한 세포질을 가지고 있고 PAS와 Prussian blue 염색에 강한 양성을 보이는데, 이는 흡연가들의 폐포대식세포내에 철 성분이 증가했다는 보고와 일치한다[12]. 세기관지 내에 점액 침착을 보이기도 하며 기도에서 떨어져 있는 폐 실질은 대개는 정상이거나 약간의 과팽대(hyperinflation) 소견을 보이기도 한다.

이러한 병변은 RB-ILD에 특이한 소견은 아니며 다른 질환과 감별을 요한다. 폐포벽의 비후, 상피 세포의 증식, 색소침착을 보이는 대식세포의 축적은 desquamative interstitial pneumonitis(이하DIP)에서도 관찰된다. 그러나RB-ILD에서는 병변이 기관지 중심성이고 산발적인 반면, DIP에서는 미만성으로 균일하게 나타난다. 임상적으로는 DIP도 다량의 흡연가에서 호발하나 RB-ILD에 비해 고령에서 나타나며 증상이 심하며 말기 폐섬유화증으로 진행하기도 한다[3,4,5]. DIP와 RB-ILD의 관계는 논란이 있어 일부 학자들은 이 두 질환이 동일한 질병의 다른 spectrum이라고 생각하고 있다[13]. 폐의 호산구성육아종증(pulmonary eosinophilic granuloma)도 주로 흡연가에서 나타나며 RB-ILD처럼 세기관지 중심성이나 다양한 모양의 염증세포들을 함유한 성상 결절과 랑게르한스 세포의 침윤이 특징이며 염증세포내에 특징적인 랑게르 한스 세포(Langerhans' cell)를 확인함으로써 진단될 수 있다[5]. 흥미로운 것은 S-100 단백질 항체를 이용한 면역염색에서 RB-ILD의 세기관지 주변에서 랑게르한스 세포를 관찰할 수 있었다. 양 질환의 관계는 아직 불분명하나 폐의 호산구성육아종증과 RB-ILD 가 모두 흡연의 결과라는 것을 나타내고 있는 것으로 생각된다[5]. 본 증례에서도 S-100단백질에 대한 면역염색에서 일부 세포들이 양성을 보였다. 호흡성 세기관지염과 폐포내 색소를 함유한 대식세포의 침착은 asbestos나 non-asbestos mineral dust에 노출된 사람들 또는 무증상의 흡연자 등에서 비슷한 소견을 보이기도 하나[4,14] RB-ILD의 병변은 색소 침착을 보이는 대식세포의 축적이 보다 세기관지 중심성이고 뚜렷하며 분진에 노출된 병력이 없는 것으로 감별할 수 있다[3]. 호흡성 세기관지 내의 대식세포는 hemosiderin을 함유하지 않고 있으나 간혹 폐출혈증후군(pulmonary hemorrhagic syndrome)에서 호흡성 세기관지염의 갈색 색소와 hemosiderin과의 감별

이 어려운 경우가 있다. hemosiderin은 거칠고 굴절성인 과립으로 나타나고 녹색을 띠며 크기가 다양한 반면, 호흡성 세기관지염의 갈색 색소는 미세하고 흩어져 있으며 불분명하다. 양자 모두 Prussian blue양성이나 hemosiderin은 보다 진하며 분명한 과립을 형성한다.

RB-ILD의 임상 경과와 예후는 잘 알려져 있지 않다. 흡연이 병인에 중요한 역할을 하므로 담배를 끊는 것이 병의 회복에 중요하며 경우에 따라 일부 환자들에서 부신피질 스테로이드가 폐기능과 흉부 x-ray, 증상의 호전에 도움이 될 수 있다고 보고되어 있다[3,4,15]. 본 환자에서도 부신피질 스테로이드 투여 후 임상 증상 및, 방사선 소견과 폐기능검사 소견이 향상된 것을 볼수 있었다. RB-ILD의 예후는 양호하다고 알려져 있고 아직까지 이로 인한 사망은 보고 된 바 없다.

요 약

RB-ILD는 다량의 흡연력이 있는 사람에서 간질성폐질환의 증상과 소견을 보일 때 의심해야 하며. 임상상이나 방사선학적 소견은 비특이적으로 진단을 위해서는 폐생검이 필요하다. 치료와 예후에 있어서 다른 폐질환과 달리 금연 및 부신피질 스테로이드에 반응이 좋고 예후도 양호하기 때문에 감별이 중요하다. 저자들은 다량의 흡연력이 있는 48세 남자에서 폐생검을 통해 RB-ILD를 진단하였기에 문헌 고찰과 함께 국내에서 처음으로 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Niewoehner D, Kleinerman J, Rice D : Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. N Engl J Med 291 : 755, 1974
2. Cosio MG, Hale KA, Neiwoehner D : Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. Am Rev Respir Dis 122 : 265, 1980
3. Myer JL, Veal CFJ, Shin MS, Katzenstein A-LA : Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease : A clinicopathologic study of six cases. Am Rev Respir Dis 135 : 880, 1987
4. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA : Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. Mayo Clin Proc 64 : 1373, 1989
5. Myer JL : Chapter 20, Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, In Epler GR (Ed.) Diseases of the Bronchioles, 1st Ed., p 297, New York, Raven Press Ltd. 1994
6. Lynch DA, Schwarz MI, Heinig MT : Respiratory bronchiolitis : Radiographic assessment. Presented at Society of Thoracic Radiology, 1990
7. Gruden JF, Webb WR : CT findings in a proved case of respiratory bronchiolitis. AJR 161 : 44, 1993
8. Holt RM, Schmidt RA, Godwin D, Raghu G : High resolution CT in respiratory bronchiolitis associated interstitial lung diseases. J Comput Assist Tomogr 17 : 46, 1993
9. Lynch DA : Imaging of small airways diseases, Clin in Chest Med 14 : 623, 1993
10. Robert ES, Eugene JM, William FM, Sally HE, Lucy DP : Case Records of the Massachusetts General Hospital ; Weekly Clinicopathological Exercises. NEJM 338 : 15, 1051
11. Bogin RM, Niccoli SA, Waldron JA : Respiratory bronchiolitis ; clinical presentation and bronchoalveolar lavage findings. Chest 94 : 21S, 1988
12. Wesselium L, Flowers C, Skikne B : Alveolar macrophage content of isoferritins and transferrin : comparison of nonsmokers and smokers with and without chronic airflow obstruction. Am

Rev Respir Dis **143** : 311, 1992

13. Katzenstein AL, Myer JL : Idiopathic pulmonary fibrosis : clinical relevance of pathologic classification.Am J Respir Crit Care Medicine **157** : 1301, 1998
14. Churg A,Wright JL : Small airways lesions in patients exposed to nonasbestos mineral dust. Hum Pathol **14** : 688, 1983
15. King TE : Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. Clin in Chest Med **14** : 693, 1993