肺의 瀰漫性 特發性 纖維症

— 症例報告 —

全北大學校 醫科大學 內科學教室

全 起 燁 · 安 官 鎔 · 李 陽 根

=Abstract=

A Case Report of Diffuse Idiopathic Interstitial Pulmonary Fibrosis

Ki Youp Jeon, M.D., Kwan Yong Ahn, M.D., Yang Keung Rhee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chonbuk National University

We present a case of Diffuse Idiopathic Interstitial Pulmonary Fibrosis which was confirmed by the open lung biopsy.

The case was typical in the Pulmonary Function Test & Masson Trichrome stain and was positive in the CRP test & Cryoglobulin.

緒 論

1935年 Hamman 과 Rich 는 進行性的 호흡곤란을 主訴로하며 급작스런 經過를 취하면서 급성 폐부전(肺不栓)이나 肺性心에 이르러 致命的인 結果를 가져오고 肺組織檢査上 肺末段部に 肺間質의 纖維性 變化 및 염증성 세포의 침윤을 보이는 症候群을 보고하였다¹⁾. 그러나 近來에는 英國계통에서는 特發性 纖維性 肺胞炎(Cryptogenic fibrosing alveolitis), 美國계통에서는 特發性 肺纖維症(Idiopathic pulmonary fibrosis)라는 좀 더 보편적인 명칭을 사용하고 있다.

肺間質 纖維症은 만성적으로 진행되어 농부의 肺(Farmer's Lung)³⁾, 肺의 類肉腫症^{4,5)}, 膠原質-血管의 病⁶⁾, 抗癌劑, 抗生劑 기타의 藥⁷⁾ 등에 의해서 생기나 그 原因을 확실히 叫明하지 못하는 경우도 있다. 外國은 抗癌劑法에 따른 肺間質 纖維症의 문헌보고가 많고^{8,9)} 우리나라에서도 肺癌劑法에 따른 肺間質 纖維症이 많이 생길 것이나 이에 대한 症例報告는 아직 활발하지 못하다.

본 敎室에서는 마침 우리나라에서 그 例가 드문 肺의 瀰漫性 特發性 纖維症을 經驗하였기에 文獻考察과 함께 이를 報告하여 肺의 間質性 瀰漫性 特發性 纖維症 연구에 도움이 되고자 한다.

症 例

환 자 : 여자, 53세

主 訴 : 5개월간 지속된 마른 기침 및 勞作性 呼吸困難

가족력 : 당뇨 류마치스성 관절염. 피부질환, 결핵 등의 특이한 사항 없음.

개인력 : 3개월전 不明熱로 개인의원에서 2주간 치료 받음. 직업은 주부로서 광산일, 농사일 등을 하거나 특이할 만한 약을 복용한 과거력은 없었다.

현병력 : 내원 5개월전까지는 비교적 건강하였으나 점차 마른 기침 및 勞作性 呼吸困難이 생겨나고 신경을 많이 쓰면 가끔씩 몸에 열이 나고 찬물에 손을 담그면 손이 곧잘 부으며 왼쪽 어깨와 왼쪽 股關節 부위에 동통이 가끔씩 있었다.

내원 3개월전 不明熱의 치료를 받은 후에도 상기 증상은 여전하였고 완만하게 점차 심해졌다.

理學의所見 : 入院당시 血壓은 110/60, 체온 37°C, 맥박 90/분, 호흡 28/분이었다. 키는 152 cm, 몸무게는 38 kg 로 상당히 마른 편이었고, 만성적인 피로감이 얼굴에 나타나 있으며 빈혈이 의심되는 연한 結膜色調를 보였고, 腹部에서의 肝 및 脾臟의 增大는 촉진되지 않았으며 왼쪽 어깨와 왼쪽 股關節 부위에 壓痛

Fig. 1. Chest P-A on admission, June, 1983. Increased fibro-linear streaky & homogenous density on the right upper lung fields and both lower lung fields, especially on the left lower lung field.

Fig. 3. Lung perfusion scanning with ^{99m}Tc -Pertechnate. Decreased perfusion on the both lung fields of the radio-isotope, especially on the left lower lung field.

Fig. 5. H-E Stain. Inflammatory lymphocytes, plasma cells and histiocytes are gathered in the interstitial space and shows proliferation of the collagen fibers.

Fig. 2. Both Hip A-P. Narrowing of the intra-articular space, senile hip joint change with osteophyte are seen.

Fig. 4. F-V Loop. Shows severe combined pattern of Restrictive & Obstructive pattern. DLCO is also decreased to 7.6 L (48% of expected value).

Fig. 6. Masson Trichrome Stain. Fibrosis of the interstitial space stained in the green color is prominent.

을 호소하였다. 胸部에서는 청진상 정상심음이었고 좌 폐하엽에서는 우폐하엽에서 보다 흡기시 濕潤性 爆鳴 囉音이 현저하였다.

檢査所見: 83년 6월 입원당시 胸部 X線檢査上 線條 痕의 混濁陰影 增加가 右上部와 兩下部에 있고, 특히 左側下部쪽에 심하였다(그림 1). 股關節의 X線檢査上 關節內의 間隔이 약간 좁아지고 骨增殖體가 있는 退化性 股關節 變化를 보였다(그림 2).

Tc-99m-pertechnate를 이용한 肺環流 同位元素 走査에서 兩側 肺의 陰影 減少가 있으나 특히 左側이 비교적 심하였다(그림 3).

末梢血液 所見上 血色素 7.8 gr/dl, 白血球 6,600/mm³(Seg. 80%, lym. 13%)였고 血球 沈降速度는 9 mm/hr였다. 尿檢査는 urobilinogen(1+), H.P.F. 상 赤血球 3~4개 白血球 2~3개였다. 血清 生化學檢査 所見上 bilirubin 0.6 mg%, Alkaline phosphatase 25 Iu/l, 총혈청 단백 7.4 gr%, 알부민 2.3gr%, ALT 50 u/L, AST 48 u/L, 콜레스테롤 93 mg%, 트리글리 세라이드 99 mg%, 프로트롬빈 시간 72%였다. 肝炎 抗原, HBC Ag. PPD 피부반응검사(5.ū) ANA 檢査, R.A. 檢査, ASO 檢査等은 陰性이었고 肝炎, 抗體, CRP 檢査 寒性글로블린은 양성이었다.

또한 IgG 3,770 mg/dl(800~1760), IgA 634 mg/dl(90~450 mg/dl), IgM 339 mg/dl(60~280), IgD Amg/dl, IgE는 없음(un-detectable), C₃ 82 mg/dl(50~120), C₄ 30 mg/dl(20~50)이었다. 동맥혈가스 檢査上 pH 7.44, PCO₂ 34 mmHg, PO₂ 72 mmHg, HCO₃ 230 nor mal/L O₂ Contact 17 ml/dl, O₂ Saturation 95%였다.

肺機能 檢査上 FVC 1.36 L(52%), FEV₁ 1.22 L(43%), FEV/FVC 90%, FEF 25~75% 36 L/m(18%), PEF 93 L/m(26%)였고 F-V Loop上 심한 restrictive 및 obstructive pattern을 보였다. D₂CO는 7.6 l로 예상치의 48%였다(그림 4).

心電圖上 별 特異한 所見은 없었다. 기관지경 검사 상 기관지벽이 약간 증형되어 있었고 기관지경을 통한 기관지벽의 조직검사상 비특이적인 만성염증성 변화를 보였다. 내과적인 치료에도 불구하고 별 반응이 없어서 患者의 좌측 폐하엽에서 開胸의 生檢術을 시행하였다.

病理組織所見: H-E 염색상 肺의 間質에 염증성 반응을 보이는 임파구, plasma cell, 組織球 등이 많이 몰려 있었고 膠原質 纖維의 增殖이 있었다(그림 5), Masson Trichrome 염색상, 肺의 間質에 fibroblast

와 이의 대사산물인 I형 collagen의 양이 증가되어 나타나는 肺間質의 fibrosis가 현저하였다¹⁰ (그림 6).

經 過

開胸의 生檢術을 시행하여 肺의 瀰漫性 特發性 纖維 症임을 밝히고 '83년 8월末부터 프레드니솔론 60 mg/day을 투여하여^{11,12} 증상의 호전이 있는 후 退院하였다. '84년 5월末부터 PPD 피부반응 검사상 陽性으로 變換되고 結核菌이 검출되어 지금은 프레드니솔론 10 mg/day와 더불어 抗結核 治療를 하고 있으며 상태는 좋은 편이다.

考 按

肺의 瀰漫性 特發性 纖維症은 肺의 점진적이고 계속적인 纖維化를 동반하는 염증성 변화가 일어나고 勞作性 呼吸困難, 兩側 肺에서의 爆鳴囉音과 함께 胸部 X線攝影上 肺間質의 미만성 침윤을 보이며 그 原因을 確實히 說明하지 못할 때를 일컫는 症候群이다^{2,11}.

그 특징으로서는 대개 50대의 여성에 이 병이 많이 발생하고 임상증상으로는 勞作性 呼吸困難, 전신 쇠약감, 발열, 關節痛, 체중의 감소 등이 있으며 血痰, 咯痰 배출이 없는 다른 기침을 동반하며 그 60%이상에서는 肺 양측 아래쪽에서 흡기시 미세한 爆鳴音이 들리고 손가락의 棍棒狀 變化를 보이기도 하고 進行된 상태에서는 청색증이 생기기도 한다. 胸部 X線上 7% 정도는 정상으로 나타나나 기타의 경우는 混濁 陰影 增加, 蜂窩狀肺, 網狀小結節을 보이며 점차 肺의 용량의 감소가 있게 된다. 점차로 탄산가스 확산등의 감소¹³ 環氣-環血流的 不整合, 高炭酸症이 오고, 肺性心을 초래한다.

病理組織은 經胸의 肺組織 檢査로도 성적을 기대할 수 있으나¹⁴ 開胸의 生檢組織 所見만이 肺의 瀰漫性 特發性 纖維症을 確認할 수 있는데, 초기에는 肺胞나 肺胞管의 纖維침착(沈着), 硝子膜 형성, II型 肺上皮細胞의 增殖 및 I型 肺上皮細胞의 소멸, 염증성 및 면역성 세포들의 침윤이 있으며, 병변이 계속 진행된 상태에서는 末梢 肺血管의 纖維化가 아주 심하여 蜂窩狀肺를 보이게 된다. 肺의 瀰漫性 特發性 纖維症의 發病機轉은 確實하지 않으나 體液性 및 細胞性 免疫反應이 關여한다고 생각되며 그 발생율은 HLA-DR₂에서 나타나고 HLA-DR₂와 不均衡 緣關性을 갖는 HLA-B₇과 HLA-A₃에서도 높은 것으로 나타났고¹⁵, 또한 이

들 特發性 肺纖維症에 抵酸素症이 있으면 Prostacyclin (Epoprostenol)은 큰 변화가 없어도 thromboxan A₂는 증가되는 것으로 나타났다¹⁵⁾. 瀰漫性 特發性 肺纖維症에 20명 患者中 3名이 Rheumatoid factor 양성 반응을 보였고¹⁷⁾ 본 患者에서 처럼 膠原質 疾患없이 Cryoglobulin이 양성인 율은 23명중 9명이었다¹⁸⁾.

임상적으로 病的 활동성을 평가하는데는 胸部 X線 사진과 組織檢査所見을 병행하거나¹⁷⁾, 肺機能 檢査와 勞作性 P(A-a) DO₂를 測定하면 민감한 결과를 얻을 수 있고¹⁹⁾ Gallium-67-Lung 走査法과 支 肺胞 洗滌術을 이용하여 평가하기도 한다²⁰⁾.

特發性 肺纖維症의 예후는 아주 다양하여 Hamman과 Rich에서처럼 수개월의 電擊性 過程을 밟거나, 최초의 치료에 반응이 좋은 경우는 20년까지도 생존하나²¹⁾ 平均餘命은 약 4년정도이다.

結 論

저자들은 전북의대 부속병원 내과에서 瀰漫性 特發性 肺纖維症으로 사료되는 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Hamman, L. and Rich, A.R.: Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Am. Clin. Climatol. Assoc., 51:154-163, 1935.
- 2) Larry, K.J.: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinics in Chest Medicine. 3:579-592, 1982.
- 3) Reyes, C.N., Wenzel, F.J., Lawton, B.R. et al.: The pulmonary pathology of farmer's lung disease. Chest, 81:142-146, 1982.
- 4) Judd, P.A., Finnegan, P. and Curran, R.C.: Pulmonary sarcoidosis: A Clinicopathologic study. J. Pathol., 115:191-198, 1975.
- 5) Crystal, R.G., Bitterman, P.B., Rennard, S.I., Hance, A.J. and Keogh, B.A.: Interstitial Lung Diseases of Unknown Cause: Disorders Characterized by Chronic Inflammation of the Lower Respiratory Tract(Second of Two Parts). N. Engl. J. Med., 310:235-244, 1984.
- 6) Hunninghake, G.W. and Fauci, A.S.: Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. Am. Rev. Respir. Dis., 119:471, 1979.

- 7) 송현곤, 유옥희, 이근배, 오현관: Paraquat 投與로 損傷된 白鼠肺에서의 superoxide dismutase 活性度에 觀한 研究. 대한내과학회잡지, 27:447, 1984.
- 8) Weiss, R.B. and Muggia, F.M.: Cytotoxic drug-induced pulmonary disease: Update 1980. Am. J. Med., 68:259-266, 1980.
- 9) Patel, A.R., Shah, P.C., Rhee, H.L., et al.: Cyclophosphamide therapy and interstitial pulmonary fibrosis. Cancer, 38:1542-1549, 1976.
- 10) Crystal, R.G., Bitterman, P.B., Rennard, S.I., Hance, A.J. and Keogh, B.A.: Interstitial Lung Diseases of Unknown Cause: Disorders Characterized by Chronic Inflammation of the Lower Respiratory Tract(First of Two Parts). N. Engl. J. Med., 310:154-166, 1984.
- 11) Murray, J.F.: Diffuse Infiltrative Disease of the Lung. Adams, Braunwald, Isselbach, Martin, Wilson(Eds.), Harrison's Principles of Internal Medicine, 10th Ed., McGraw-Hill Book Co., New York, pp.1556-1558, 1983.
- 12) Keogh, B.A., Bernardo, J., Hunninghake, G.W., Line, B.R., Price, D.L. and Crystal, R.G.: Effects of Intermittent High Dose Parenteral Corticosteroids on the Alveolitis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am. Rev. Respir. Dis., 127:18-22, 1983.
- 13) 신영기: 환기 분포 및 확산의 검사법. 결핵 및 호흡기질환, 28:129, 1981.
- 14) Dijkman, J.H., Meer, J.W., Barker, W., Wever, A.M.I. and Broek, P.J.: Transpleural Lung Biopsy by the Thoracoscopic Route in Patients with Diffuse Interstitial Pulmonary Disease. Chest, 82:76-83, 1982.
- 15) Libby, D.M., Gibofsky, A., Fortino, M., Warters, S.J. and Smith J.P.: Immunogenetic and Clinical Findings in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am. Rev. Respir. Dis., 127:618-622, 1983.
- 16) Risk, C., Rie, M., Peterson, M., Kong, D., Woods, B. and Watkins, W.: Thromboxane and prostacycline(Epoprostenol) during exercise in diffuse pulmonary fibrosis. The Lan-

- cet, Vol. II:1183-1185, 1982.
- 17) Winterbauer, R.H., Hammer, S.P., Hollman, K.O., et al.: Diffuse interstitial pneumonitis: Clinicopathologic correlations in 20 patients treated with prednisone/azathioprine. *Am. J. Med.*, **65**:661-672, 1978.
- 18) Crystal, R.G., Fulmer, J.D., Roberts, W.C., et al.: Idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic and biochemical aspects. *Ann. Intern. Med.*, **85**:769-788, 1976.
- 19) Gaensler, E.A. and Carrington, C.B.: Open-biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: Clinical, roentgenographic and physiological correlations in 502 patients. *Ann. Thoracic. Surg.*, **30**:411-426, 1980.
- 20) Line, B.R., Fulmer, J.D., Reynolds, H.Y., et al.: Gallium-67 citrate scanning in the staging of idiopathic pulmonary fibrosis: Correlation with physiologic and morphologic features and bronchoalveolar lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **118**:355-365, 1978.
- 21) Tuner-Warwick, M., Burrows, B. and Jhonson, A.: Cryptogenic fibrosing alveolitis: Response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax*, **35**:593-599, 1980.
-