□ 원 저 □

특발성 폐섬유화증 환자에서 기관지폐포세척액 소견과 생리-방사선-조직학적 진행도와의 상관관계 및 스테로이드 치료에 대한 예후인자와 구성세포 변화에 관한 연구

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 결핵 연구소

조상헌 · 이상도 · 권오정 · 이춘택 · 정희순
한 성 구 · 심 영 수 · 김 건 열 · 한 용 철

병 리 학 교 실

함 의 근

= Abstract =

Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Correlations between Bronchoalveolar Cellular Constituents and the Pathologic, Physiologic and Radiographic Features and Response to Treatment

S.H. Cho, M.D., S.D. Lee, M.D., O.J. Kwon, M.D., C.T. Lee, M.D., H.S. Chung, M.D.
S.K. Han, M.D., Y.S. Shim, M.D., K.Y. Kim, M.D. and Y.C. Han, M.D.

*Department of Internal Medicine & Tuberculosis Research Institute, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul, Korea*

E.K. Ham, M.D.

Department of Pathology

Analysis of bronchoalveolar lavage cellular constituents has been recommended as a useful method for determination of immune and inflammatory cellular population, prognosis and activity of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). But the clinical relevance of the determination of cellular populations of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) from idiopathic pulmonary fibrosis remains controversial. We examined bronchoalveolar lavage profiles and correlations with both the pathologic, physiologic and radiologic severity and the responsiveness to corticosteroid treatment from 21 patients with idiopathic pulmonary fibrosis, including 5 patients associated with connective tissue disease.

The BALF cellular constituents, physiologic impairments and the histologic abnormalities were identical between PF and IPF associated with connective tissue disease. In patients with IPF, BALF total cell counts and the proportions of lymphocyte, neutrophil, and eosinophil were increased.

And the BALF cellular constituents did not correlated significantly with physiologic, radiologic and pathologic severity. The initial BALF lymphocytosis and lower eosinophil count was associated with

본 논문은 1988년 제40차 대한내과학회 추계학술대회에서 발표 되었음.

본 논문은 서울대학교병원 임상연구비 보조로 이루어 졌음.

responsiveness to corticosteroid treatment. We suggest that even in the case of advanced pulmonary destruction with BALF lymphocytosis, there is considerably reversible component with corticosteroid treatment.

In conclusion, cellular constituents in BALF was not consistently related to pathologic, radiologic and physiologic severity. And BALF lymphocytosis would be regarded as a indication of better prognosis with corticosteroid treatment.

서 론

특발성 폐섬유화증은 염증 및 면역세포들이 침윤하여 폐포염으로 시작되어서, 점차 간질 교원섬유의 변성을 유발하여 섬유화를 일으키고 폐실질 세포의 손상을 초래하여 점진적인 폐포-모세혈관 환기장애(Alveolar-capillary block)를 나타내는 질환이다^{1,2)}. 상기 질환에 대한 고전적인 접근 방법은 개흉폐조직 생검을 시행하여 폐포에 모인 염증 및 면역세포의 침윤 정도와 간질의 섬유화 정도를 평가하는 것이나 이 방법은 자주 반복 시행하기 어렵고, 폐포염을 형성한 세포들의 기능을 파악하기 힘든 단점을 갖고 있으며, 절제해낸 폐조직이 전체를 반영하느냐 하는 문제점이 있다^{1,3)}. 한편 굴곡성기관지 내시경을 통한 기관지폐포세척술은 안전하며 반복 시행하기에 용이한 장점이 있어 이를 이용하여 하부기도 및 폐포에서 세척술을 시행하여 폐포를 싸고있는 세포들을 분석함으로써 특발성 폐섬유화증 환자를 분류하고 치료에 대한 반응도의 예측 및 평가에 이용하고자 하는 노력들이 경주되어 왔다⁴⁻⁹⁾.

특발성 폐섬유화증에서는 기관지폐포세척액내에 주로 호중구가 증가하는 것으로 알려져 왔으나 실제로는 림프구가 주로 증가한 경우도 발견되고 있으며 이들간에 치료에 대한 약제선택 및 반응도가 틀리다는 보고들이 있었다⁸⁻¹²⁾. 물론 세척술에 의한 구성세포들의 분석이 폐실질의 변화를 정확히 반영하는가 하는 문제도 일부에서 제기되었으나, 폐조직을 효소로 처리하여 분리한 세포들과 비교하여볼 때 기관지폐포세척액의 구성세포가 이들을 잘 반영한다고 알려졌다^{1,5,12-15)}. 따라서 특발성 폐섬유화증 환자에서 기관지폐포세척술은 보편화되고 있는 추세에 있다.

이에 저자들은 특발성 폐섬유화증 환자에서 기관지폐포세척술을 통하여 구성세포들을 분석하여 폐포염의 정도를 파악하고 이로부터치료 약제에 대한 반응도 및 예후를 예측하고, 치료와 함께 추적 기관지폐포세척술을

반복 시행함으로써 치료에 대한 반응도와 기관지폐포세척액 구성세포의 변화를 비교관찰하고자 하며, 나아가서는 특발성 폐섬유화증 치료에서 약제선택 및 치료방침 결정에 대한 자료로 이용하고자 본 연구를 실시하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

1) 실험군

1987년 4월부터 1988년 9월까지 서울대학교 병원 내과에 입원하여 개흉폐생검술이나 경기관지폐생검술을 통하여 특발성 폐섬유화증으로 진단받은 21명의 환자를 대상으로 기관지폐포세척술을 시행하였는데 이중 9명에서는 스테로이드 치료요법과 함께 추적기관지폐포세척술을 3~6개월 간격으로 1~2회 시행하였다. 21명의 환자중 5명은 교원성질환과 관련되어 나타났는데 3명이 dermatomyositis, 2명이 progressive systemic sclerosis 환자였다. 이들에 대한 성별, 연령분포 및 폐기능 검사 소견은 Table 1과 같다.

2) 대조군

굴곡성기관지내시경 검사를 시행했던 고립성 폐결절 환자 10명을 대상으로 반대편 견측 폐에서 기관지폐포세척술을 시행하였다. 이들의 성별, 연령분포 및 폐기능 검사 소견은 Table 1과 같다.

Table 1. Characteristics of Subjects Studied

	Control (n=10)	Pt. with IPF (n=21)
Age, year	45.5 ± 12.2	53.8 ± 12.6
Sex, M/F	6/4	10/11
Smoker/Nonsmoker	5/5	9/12
PFT		
FVC, % Pred.	86.6 ± 7.6	60.6 ± 15.9
DLCo/VA, % Pred.	—	63.6 ± 21.0
PaO ₂	—	68.7 ± 11.2

2. 방 법

1) 기관지폐포세척술 및 구성세포 측정

비인후와 기도를 1~4% lidocain으로 국소마취를 하고 보조 산소를 공급하면서 굴곡성 기관지내시경을 삽입하여 고해상도부전산화 단층촬영등으로 미리 예정된 장소에 기관지경을 고정시키고, 기관지경의 관을 통하여 37°C의 따뜻한 생리식염수를 50 ml씩 150~200 ml를 주입한 후 100~200 mmHg의 낮은 흡인력으로 기관지폐포세척액을 모아 기도의 손상을 적게 하였으며 세포의 생존도를 높이고 혈액이 섞일 위험성을 최소화 하였다.^{3,16,17)} 회수된 기관지폐포세척액은 두 겹의 gauze에 걸러서 점액을 제거한 후 일부를 취해 Neubauer chamber로 세포수를 측정하였다. 그리고 4°C에서 450 g로 10분간 2회 원심분리하고 cell pellet를 Hank's balanced salt solution (HBSS)으로 풀어준 뒤 이중 일부를 취해서 phosphorus buffer solution (PBS)로 적정 희석하여 Neubauer chamber로 세포수를 $1.0 \times 10^6/\text{ml}$ 로 맞춘 후 이를 200 μl 취하여 cytocentrifuge하여 슬라이드에 도말 건조한 후 Giemsa씨 염색법을 시행하여 구성세포들을 $\times 400$ 배 현미경 시야에서 측정하였다.

2) 흉부방사선 검사상 중증도의 판별

Fraser의 서술적 분류법¹⁸⁾에 따라서 groundglass 혹은 graular pattern을 보이는 경우 Grade I으로 하였

고, Grade II는 reticular 혹은 reticulonodular pattern, Grade III는 honeycomb lung 및 폐용적이 감소되는 경우로 분류하였다.

3) 폐조직검사 소견상 중증도의 판별

본원의 분류법에 따라 초기, 중기, 말기로 구분하였다. 초기의 병리학적 소견으로는 부종, 섬유소 삼출, 폐포대식세포의 증식, 간질의 단핵구 침윤 및 섬유아세포 증식등을 보이며, 중기의 소견으로는 삼출액이 폐포내에서 기질화되고 무기폐를 유발해 말단기도공간의 소실을 가져오는 경우이며, 말기 병리학적 변화로는 광범위한 섬유화로 폐실질의 손상이 나타나며 모세기관지와 폐포관의 확장으로 미세낭포를 형성하며, 평활근의 증식이 오는 경우를 말한다(Table 2).

4) 스테로이드 치료요법에 대한 반응도의 판별

Watters LC등이 제안한 CRP scoring system¹⁹⁾을 수정하여 특발성 폐섬유화증 환자의 임상적인 호흡곤란의 호전, 노력성폐활량의 10%이상 호전, 폐확산기능의 20%이상 호전 및 흉부방사선 소견의 호전중 2가지 이상을 충족하는 경우 스테로이드 치료반응군으로 분류하였고, 2가지 이상의 지표가 악화된 경우 악화군으로 분류하였으며 그외의 경우 지속군으로 분류하여 악화군과 지속군을 합하여 무반응군으로 분류하였다.

한편 추적 기관지폐포세척술은 스테로이드 치료반응군 7명과 무반응군 2명에서 평균 6.5개월 간격으로 4~14개월에 걸쳐서 1~2회 시행하였다.

연구 성적

1. 기관지폐포세척액의 총세포수 및 구성세포 비율 측정

특발성 폐섬유화증 환자 21명의 기관지폐포세척액의 총세포수는 $28.7 \pm 19.6 \times 10^4/\text{ml}$ 로 대조군 10명의 $11.6 \pm 3.5 \times 10^4/\text{ml}$ 보다 유의하게 증가되었고($p < 0.05$), 림프구 $18.0 \pm 12.5\%$, 호중구 $11.3 \pm 8.5\%$, 호산구 $1.5 \pm 1.2\%$ 로 대조군의 $8.2 \pm 1.8\%$, $2.2 \pm 1.7\%$, 0% 에 비해 유의한 증가를 보였으며($p < 0.01$), 회수율은 특발성 폐섬유화증 환자에서 $37.7 \pm 11.2\%$ 로 대조군의 $47.8 \pm 4.7\%$ 보다 유의하게 감소되었다($p < 0.01$) (Table 3).

한편 특발성 폐섬유화증 환자중 5명은 교원성 질환과 관련되어 있었는데 이들을 교원성질환과 관련되지 않은

Table 2. Pathologic Classification

I.	Early Histologic Changes (N=5)
	Edema
	Fibrin Exudate
	Proliferation Alveolar Macrophages
	Interstitial Mononuclear Infiltrate
	Interstitial Proliferation Fibroblasts
II.	Intermediate Histologic Changes (N=8)
	Loss of Terminal Air Spaces by
	a. Intra-alveolar Organization of Exudate
	b. Atelectasis
III.	Late Histologic Changes (N=8)
	Parenchymal Obliteration by Diffuse Fibrosis
	Formation of Microcysts from dilatations of Bronchioles and Alveolar ducts
	Smooth muscle Hyperplasia

Table 3. Comparison between the Pts with IPF and Controls

	Control (N=10)	Pts with IPF (N=21)	P-Value*
BALF			
Retrieved Fluid, %	47.8 ± 4.7	37.7 ± 11.2	< 0.01
Total cell counts /ml × 10 ⁴	11.6 ± 3.5	28.7 ± 19.6	< 0.01
Macrophage, %	89.6 ± 2.2	69.6 ± 14.6	< 0.01
Lymphocyte, %	8.2 ± 1.8	18.0 ± 12.5	< 0.01
Neutrophil, %	2.2 ± 1.7	11.3 ± 8.5	< 0.01
Eosinophil, %	0	1.5 ± 1.2	< 0.01

* Student T-test
. IPF : Idiopathic Pulmonary Fibrosis
. BALF : Bronchoalveolar Lavage Fluid

Table 4. Comparison between the Pts with Lone IPF and Those with PF with CTD

	Lone IPF (n=16)	PF with CTD (N=5)	*P-value
Age, year	57.8±10.3	41.0±10.5	
Sex, M/F	8/8	2/3	
Smoker/Nonsmoker	7/9	2/3	
PFT			
FVC, % Pred.	61.7±16.7	56.8±14.0	**NS
DLC _o , % Pred.	67.2±21.1	49.5±19.0	NS
PaO ₂	69.7±13.2	67.4± 7.2	NS
BALF			
Total cell count /ml × 10 ⁴	32.6±20.8	16.4± 6.3	NS
Macrophage, %	68.1±14.0	74.2±17.3	NS
Lymphocyte, %	18.9±13.7	15.0± 7.7	NS
Neutrophil, %	11.6± 7.5	10.2±12.1	NS
Eosinophil, %	1.5± 1.1	1.6± 1.5	NS

* Wilcoxon Rank Sum W Test
** NS ; No Significant Difference (p > 0.05) between Two Groups
. IPF ; Idiopathic Pulmonary Fibrosis
. PF ; Pulmonary Fibrosis
. CTD ; Connective Tissue Disease

특발성 폐섬유화증 환자 16명과 비교하여 보았을때 폐기능 검사소견은 양군 사이에 차이가 없었고 기관지폐포세척액의 림프구, 호중구, 호산구 비율도 교원성 질환 비관련군에서 18.9±13.7%, 11.6±7.5%, 1.5±1.1%로 교원성 질환 관련군의 15.0±7.7%, 10.2±12.1%,

Table 5. Correlations between BALF Cellular Constituents and Radiologic Grades

Rad. Grade BALF cells	I (n=4)	II (n=11)	III (n=6)
Total cell counts /ml × 10 ⁴	21.3± 8.6	25.9±17.9	38.8±22.0
Macrophage, %	64.5±17.5	70.3±14.7	71.7± 9.5
Lymphocyte, %	25.0±12.8	20.1± 9.3	9.3± 9.9
Neutrophil, %	9.8± 5.4	9.2± 9.3	15.8± 5.8
Eosinophil, %	1.0± 0.7	1.3± 1.2	2.3± 0.8

* Statistics : Oneway Anova Test
No significant Difference (p > 0.05) between Grade I, II, III Groups

1.6±1.5%와 유의한 차이는 없었다(Table 4).

2. 흉부방사선 검사상 진행정도와 기관지폐포세척액 소견의 상관 관계

Fraser의 서술적 분류법¹⁸⁾에 따라서 분류하였을때 Grade I 은 4명, Grade II는 11명, Grade III는 6명 이었으며, 각군과 기관지폐포세척액 소견을 비교하여 보았을때 서로 유의한 상관 관계가 없어, 흉부방사선 검사상의 진행정도와 기관지폐포세척액의 구성세포 사이에는 관련이 없음을 알 수 있었다(Table 5).

3. 폐기능검사 소견과 기관지폐포세척액 소견의 상관 관계

노력성 폐활량이 정상 범위인 환자가 3명, 예측치의 60~80% 범위에 해당하는 환자가 9명, 40~60% 범위가 6명, 40% 미만에 속한 환자가 3명이었으며, 이들 각군 사이의 기관지폐포세척액 구성세포들을 비교시 서로 유의한 차이는 없었다. 그리고 폐확산기능은 정상 범위가 7명, 예측치의 60~80% 범위에 6명, 40~60% 범위에 4명, 40%미만에 4명이 속했으며 이들과 기관지폐포세척액 구성세포간에는 역시 유의한 차이를 볼 수 없어 폐기능검사상 중증도와 기관지폐포세척액 구성세포 사이에는 관련이 없음을 알 수 있었다(Table 6).

4. 폐조직검사 소견과 기관지폐포세척액 소견의 상관 관계

폐조직검사 소견에 따라 초기, 중기, 말기로 구분하였는데, 각각 5명, 8명, 8명의 환자가 해당하였다. 이들 각군사이의 기관지폐포세척액 소견을 비교하여 보면 말기

Table 6. Correlations between BALF Cellular Constituents and FVC and DLCo/VA

	FVC, % Pred.				DLCo/VA, % Pred.			
	≥ 80 (n=3)	60-80 (n=9)	40-60 (n=6)	< 40 (n=3)	≥ 80 (n=7)	60-80 (n=6)	40-60 (n=4)	< 40 (n=4)
Total cell counts /ml × 10 ⁴	32.0±26.9	46.7±25.8	30.2±13.9	19.3± 4.2	34.7±16.9	37.0±23.5	14.0± 4.7	20.5±10.4
Macrophage, %	63.0±15.6	73.0±13.0	69.0±13.4	67.0±15.3	66.1±15.9	78.2± 7.7	60.8±13.4	71.5±12.1
Lymphocyte, %	20.7±16.0	15.8± 9.8	19.7±11.6	18.3±14.0	22.9±13.1	10.3± 5.9	20.0±13.2	18.6±11.0
Neutrophil, %	14.7± 7.1	10.4± 9.0	10.3± 7.5	12.3± 7.4	9.7± 6.2	10.3± 7.8	19.8± 7.6	8.3± 7.7
Eosinophil, %	1.7± 0.5	1.6± 1.3	1.0± 0.6	2.3± 1.3	1.4± 0.9	1.3± 1.5	2.0± 1.2	1.5± 0.5

* Statistics : Oneway Anova Test

No Significant Difference (P > 0.05) between Groups

Table 7. Correlations between BALF Cellular Constituents and Pathologic Grades

Path. Grade BALF cells	Early Stage (n=5)	Intermediate S. (n=8)	Late Stage (n=8)
Total cell counts /ml × 10 ⁴	37.8±26.2	24.6±22.4	26.3±12.2
Macrophage, %	73.2±16.5	70.4±13.6	68.5±14.3
Lymphocyte, %	16.6±12.6	19.1± 9.7	16.6±14.8
Neutrophil, %	9.4± 8.6	9.6±10.6	13.0± 7.4
Eosinophil, %	1.0± 1.0	1.6± 1.4	1.9± 1.0

* Statistics : Oneway Anova Test

No significant Difference (P > 0.05) between Groups

Table 8. Initial BALF Cellular Constituents between Treatment Responders and Nonresponders

	Responders (n=10)	Nonresponders (n=5)	*P-value
Total cell counts /ml × 10 ⁴	26.3±17.2	36.6±23.5	> 0.05
Macrophage, %	62.4±13.4	71.8±14.0	> 0.05
Lymphocyte, %	26.6±10.7	11.8± 8.8	**< 0.05
Neutrophil, %	10.1± 6.2	15.0± 9.9	> 0.05
Eosinophil, %	1.0± 0.6	2.6± 0.8	**< 0.01

* Wilcoxon Rank Sum W Test

** Statistically significant Difference (P < 0.05)

. Mean Duration of Follow-up ; 8.9 months (Range ; 4-18 months)

에서 중성구가 13.0±7.4%, 호산구가 1.9±1.0%로 초기의 9.4±8.6%, 1.0±1.0%에 비해 높은 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 없었으며 림프구도 서로 차이가 없었다(Table 7).

5. 스테로이드 치료요법 반응도

21명의 환자중 15명에서 스테로이드 치료에 대한 반응 여부를 관찰할 수 있었는데 평균 추적 관찰기간은 8.9개월로 4~18개월에 걸쳐 관찰하였다. 수정된 CRP Scoring system에 의해 반응도를 분류하였을때 스테로이드 치료 반응군은 10명, 지속군과 무반응군을 합한 무반응군은 5명이 해당하였다. 스테로이드 반응군의 림프구 비율은 26.6±10.7%로 무반응군의 11.8±8.8%보다 유의하게 증가되어 있었고, 호산구 비율은 1.0±0.6%로 무반응군의 2.6±0.8%보다 낮았다(p<0.05) 호중구는 무반응군에서 15.0±9.9%로 반응군의 10.1±6.2%보다 높은 경향을 보였지만 통계적인 유의성은 없었다(p>0.05) (Table 8) (Fig. 1).

6. 스테로이드 치료요법에 따른 기관지폐포

세척액 소견의 변화

스테로이드 치료반응군 7명과 무반응군 2명에서 평균 6.5개월 간격으로 4~14개월에 걸쳐서 1~2회 추적 기관지폐포세척술을 시행하였다. 반응군에서는 림프구가 28.7±10.8%에서 17.3±8.8%로, 유의하게 감소하였으며(p<0.05) 호중구는 12.2±6.0%에서 7.0±7.7%로, 호산구는 1.2±0.6%에서 0.7±0.7%로 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다(Table 9) (Fig. 2) 그리고 지속군에 속한 1명은 림프구가 4%에서 5%로 별 변화가 없었으며, 호중구는 10%에서 6%로, 호산구는 2%에서 1%로 변화하였고, 악화군 1명에서는 임파구가 2%에서 7%로, 중성구는 22%에서 15%로 변화하였으며 호산구는 2% 그대로 지속되었다.

Fig. 1. The Relationship between Pretherapy BALF Cellular Constituents and Response to Treatment.

Fig. 2. Initial and Follow-up BALF Cellular Constituents in Responders to Treatment.

Table 9. Initial and Follow-up BALF Cellular Constituents in Treatment Responders (n=7)

	Total cell counts/ml $\times 10^4$	Macrophage %	Lymphocyte %	Neutrophil %	Eosinophil %
Initial	28.9 ± 19.0	58.1 ± 12.9	28.7 ± 10.8	12.2 ± 6.0	1.2 ± 0.6
F / U	20.2 ± 8.4	74.9 ± 9.9	17.3 ± 8.8	7.0 ± 7.7	0.7 ± 0.7
*P-value	> 0.05	**< 0.05	**< 0.05	> 0.05	> 0.05

* Wilcoxon Matched-pairs Signed-ranks Test

** Statistically significant difference ($P < 0.05$)

Mean Interval of Follow-up BAL : 6.5 months (Range : 4–14 months)

고 찰

1936년 Hamman과 Rich가 급격히 진행하여 사망에

이르는 미만성 폐섬유화증 환자를 보고한 이래 1957년에 Hamman Rich증후군으로 명명하게 되었다²⁰⁾. 그러나 이는 특발성 폐섬유화증 중에서 급격한 경과를 갖는 일

군으로 밝혀졌다^{21,22)}. 특발성 폐섬유화증은 대개 40~70세의 중년 이상에서 발생이 많으며 점진적인 호흡곤란으로 발전하고^{23~25)} 남녀비는 남자에서 약간 많으며, 임상경과로는 Hamman Rich증후군처럼 급격히 진행하여 치명적인 결과를 보이기도 하나 일부에서는 15~20년 이상 유지되는 완만한 경과를 보이며, 증세발현후 평균수명은 4년으로 보고되고 있다^{25,26)}. 본 연구에서 폐섬유화증 환자의 평균 연령은 53.8세였고 남녀비는 10:11이었으며, 모든 환자가 운동시 호흡곤란을 주소로 내원하였다.

그리고 특발성 폐섬유화증은 교원성 질환과 연관되어 나타나는 경우와, 연관이 없는 경우로 크게 2군으로 나눌 수 있는데, 양군간에 임상적 소견은 동일하며^{27,28)} 조직학적 차이 또한 없는 것으로 확인되었다^{29,30)}. 본 연구에서도 양군간에 폐기능검사, 흉부방사선검사, 조직검사 및 기관지폐포세척액검사에서 서로 유의한 차이가 없었다.

Austrian등³¹⁾은 특발성 폐섬유화증 환자에서 폐기능검사를 시행하여 폐용적 및 폐확산기능이 감소하고 운동시 동맥혈산소분압이 감소하는 특징적 소견을 기술하였으며 일초시 호기량과 노력성폐활량간의 비율은 정상이라고 보고하였고 저산소증은 폐포간질의 비후에 의한 폐포-모세혈관 단락(Alveolar-capillary block)때문이라 주장했다. 그러나 이후 Wagner등³²⁾에 의해 휴식시 저산소증은 환기와 관류의 불균형때문에 나타나고 운동시 저산소증은 약 20%정도가 확산의 장애때문인 것으로 밝혀졌다. 본 연구 대상환자들의 평균 노력성폐활량 및 폐확산기능은 각각 예측치의 $60.6 \pm 15.9\%$, $63.6 \pm 21.0\%$ 로 감소해 있었으나, 노력성폐활량은 3명에서 정상치를 보였고 폐확산기능은 7명에서 정상치를 보여 비교적 변이도가 큰 것으로 보인다.

그리고 특발성 폐섬유화증 환자의 흉부방사선 소견은 초기에는 폐포염을 반영하는 groundglass형태를 보이고 점차 진행하여 reticular혹은 reticulonodular형태를 나타내고 더욱 진행하면 reticular 형태가 뚜렷해지고 횡격막이 상승하고 폐동맥 음영이 증가하며 낭포 및 실질성 기포를 형성하게 된다²⁹⁾. 그런데 폐포염을 반영하는 groundglass 형태와 조직검사상 세포의 증식과는 관계가 있고, 또 봉와폐소견과 낭포형성등은 조직검사상 섬유화 소견과 관련이 있으나, 흉부방사선검사상 섬유화 정도와 폐조직검사상 섬유화 정도는 서로 비례하지

않는 것으로 알려졌다²⁹⁾. 그 이유는 흉부방사선검사상 섬유화의 소견은 폐포염이 동시에 존재하는 경우 섬유화가 은폐되기 때문으로 생각된다. 본 연구에서 흉부방사선검사상 진행정도와 특발성 폐섬유화증의 활동도를 반영하는 것으로 알려진 기관지폐포세척액의 구성세포 비율과 비교한 결과 서로 유의한 관계는 볼 수 없었다. 따라서 특발성 폐섬유화증 환자에서, 흉부방사선검사를 초기의 활동도에 대한 대략적인 지표로 이용할 수 있으나 중기에 이르러 본 질환의 진행 형태 및 섬유화 정도를 파악하는데는 적합치 못한 것으로 판단된다. 그러나 말기에 이르면 봉와폐 및 낭포성 병변의 발견에는 도움이 되겠다.

과거에는 특발성 폐섬유화증은 병리 소견에 따라서 박리성 간질성 폐렴(Desquamative interstitial pneumonia)과 통상성 간질성 폐렴(Usual interstitial pneumonia)로 분류되었다. 박리성 간질성 폐렴은 폐포 내에 많은 세포들이 보이고 간질의 변화는 적은 경우를 말하는데, 이 세포들은 외피세포에서 떨어져나온 II형 세포가 아니고 폐포대식세포임이 전자현미경검사를 밝혀졌다^{33~36)} 그런데 박리정도는 환자에 따라 차이를 보였고 한 환자의 폐조직 검사물에서도 부분적인 차이를 볼 수 있었다. 즉 박리성 간질성 폐렴은 특발성 폐섬유화증의 초기 상태를 나타내며, 통상성 간질성 폐렴은 후기 상태를 반영하는 것으로 생각되며^{18,23,34,37)} 이들이 동시에 한 환자에서 나타나는 점으로 미루어봐서 서로 다른 질환이 아니고 동일 질환의 서로 다른 시기를 나타내는 것으로 보인다²⁹⁾. 즉 초기에는 폐포벽이 주로 폐포대식세포, 림프구 및 형질세포등 염증세포의 침윤으로 두꺼워지며^{10,38)} 후기에는 염증세포들이 교원섬유로 대체되어 섬유화와 폐실질의 손상이 유발된다.

한편 기관지폐포세척액에서 림프구 비율은 폐조직에서보다 적고 호중구 비율은 오히려 높은 경향이 있으나 기관지폐포세척액의 구성세포가 폐조직의 염증변화를 비교적 잘 반영한다고 알려져 왔으며 이의 유용성은 여러 연구에서 입증되고 있다^{1,4,39)}. 기관지폐포세척액에서 호중구가 증가된 소견은 폐포염을 반영한다고 알려졌었으나^{8,40)} Watters LC등⁴¹⁾은 이것이 주된 조직병리학적 소견을 반영하는 지표로는 유용치 못하다고 주장하였다. 그리고 이차적인 감염시 호중구의 증가가 수반되므로 기관지폐포세척술의 시행시 이차감염이 없음을 확인하여야 한다. 또 특발성 폐섬유화증에서는 주로 호중구

가 증가하는 것으로 알려져 왔으나 일부에서는 림프구의 증가를 보이며^{41,42)} 기관지폐포세척액의 림프구비율 증가는 폐포벽의 염증정도와 관계가 있고 이는 치료로 회복이 가능한 염증반응이 진행되고 있음을 나타낸다고 보고되었다^{4,25,43)}. 그리고 기관지폐포세척액내 호산구의 증가는 회복 가능성이 적은 봉와폐에서 나타나는 경우가 많았다⁴⁾. 본 연구에서는 병리조직상 초기, 중기, 말기로 분류하여 이들간에 기관지폐포세척액 구성세포들을 비교한 결과 호산구가 병리조직학적 진행정도에 따라서 증가하는 경향은 보이나 통계적인 유의성은 없었고 림프구 및 호중구 또한 차이가 없었다. 이들이 서로 일치하지 않는 것은 폐생검을 가능하면 병변의 이행부위에서 하고자 했으나 기술적 접근의 용이성 때문에 병변이 진행된 부위에서 시행한 경우가 있었고 조직검사가 비교적 적은 부위만을 대표하므로 실제 질병의 활동도와는 차이가 있을 가능성이 있기 때문이다. 따라서 특발성 폐섬유화증에서 단 1회의 개흉폐생검의 가치에 대해서는 재검토가 필요할 것으로 생각되며, 이를 보완하기 위해서는 여러 부위에서 경기관지폐생검 및 기관지폐포세척술등이 필요할 것으로 사료된다. 그리고 또한 연구 대상 환자의 수가 많지 않은 관계로 통계적 유의성을 보이지 못할 가능성도 전적으로 배제할 수는 없을 것이다. 또 흉부방사선 검사상 진행정도, 노력성 폐활량 및 폐확산기능과 기관지폐포세척액 구성세포사이에도 유의한 관계를 볼 수 없었던 점을 함께 고려해 보면 특발성 폐섬유화증에서 기관지폐포세척술은 염증반응의 활동도를 추적하는데 용이한 검사방법으로 판단되며, 폐기능검사상 장애정도 및 흉부방사선 검사상 진행정도는 이미 손상된 폐조직을 반영하는 것으로 생각되며, 손상 정도가 심하더라도 동시에 진행되는 활동성 염증이 있으면 치료로써 일부는 호전될 것으로 기대된다. 그리고 기관지폐포세척액의 구성세포들을 분석함으로써 본 질환의 경과 및 치료에 대한 반응을 예측하고자 하는 노력들이 경주되어 왔다^{4,6,39-42)}. Keogh등⁸⁾은 기관지폐포세척액의 호중구 비율이 높으면 스테로이드 치료에 대한 반응이 좋지않고 특히 호산구가 함께 증가한 경우 예후가 나쁘다고 보고하였다⁵⁾. 그렇지만 호중구 비율이 스테로이드 치료에 대한 의미있는 예후적 인자로서 부적합하다는 보고도 있었다^{4,39)}. 그리고 기관지폐포세척액의 림프구가 증가한 경우 스테로이드에 대한 반응도가 높으며 예후 또한 양호한 것으로 알려져 왔다^{4,6,39,41,42)} 또한 호산구가 증가한

경우는 임상적인 폐손상 정도와 비례하며, 스테로이드 치료에 반응이 없는 것으로 보고되었다^{4,41)}. 본 연구에서 스테로이드 치료 반응군에서 기관지폐포세척액의 림프구 및 호산구 비율은 무반응군과 유의한 차이를 보였고 호중구 비율은 서로 유의한 차이는 없었다. 즉 림프구가 높고 호산구가 낮은 환자들에서 스테로이드 치료에 대한 반응도가 높았으며, 호중구에 한해서는 좀 더 많은 대상의 연구가 필요할 것으로 보인다.

한편 치료와 함께 반복적인 기관지폐포세척술을 시행하여 질병의 호전과 더불어 변화하는 지표를 찾고자 하는 연구들이 진행되었다. Turner-Warick M은⁹⁾ 스테로이드 반응환자에서는 호중구가 감소하며 cyclophosphamide에 반응하는 환자에서는 호산구가 감소하고 무반응군에서 중성구와 호산구가 증가된 상태로 유지되거나 오히려 더욱 증가한다고 보고하였다. 그러나 일부에서는 호중구와 호산구가 계속 증가된 상태라도 임상적 호전을 보인 경우도 있었다. Watters LC등⁴⁾은 스테로이드 치료로 호전되는 경우 기관지폐포세척액의 림프구가 감소한다고 하였으며, Karhleen O'Donnele¹¹⁾등은 스테로이드 치료로는 폐포염의 호중구는 감소하지 않고 cyclophosphamide 치료시에 호중구가 감소한다고 주장하였다. 본 연구에서 스테로이드 치료로 호전되었고 추적기관지폐포세척술이 가능했던 7명의 환자들에서 림프구는 유의한 감소를 볼 수 있었고, 호중구는 감소하는 경향은 있었으나 통계적 유의성은 없었으며, 1명에서는 오히려 호중구가 증가되는 소견을 볼 수 있었다. 또 호산구는 유의한 변화를 관찰할 수 없었다. 한편 임상적 호전이 없었던 환자 2명의 치료전 기관지폐포액의 림프구 비율은 낮았으며 호중구와 호산구는 증가되어 있었는데 이들의 기관지폐포세척액 검사상 변화는 좀더 많은 대상이 필요할 것으로 생각된다. 이상에서 스테로이드 치료로써 호전되는 환자들은 기관지폐포세척액의 림프구 비율이 감소하여 정상에 접근함을 알 수 있었으며, 호중구 및 호산구의 유의한 변화는 볼 수 없었다.

요약 및 결론

특발성 폐섬유화증 환자에서 기관지폐포세척액 검사를 시행하여 예후적 인자를 파악하고 질병의 활동도에 대한 지표 추적 및 치료 약제 선택과 치료 종결의 기준을 확립하고자 본 연구를 시행하였다. 특발성 폐섬유화

증 환자와 교원성 질환과 관련된 폐섬유화증 환자들 사이에 폐기능 검사, 방사선학적 검사, 조직 검사 및 기관지 폐포세척액 검사소견상 차이가 없었고, 양군 모두 기관지 폐포세척액의 총 세포수 및 림프구, 호중구, 호산구 백분율은 유의하게 증가하였다. 그런데 기관지 폐포세척액의 구성세포는 조직학적, 방사선학적 중증도 및 폐기능 검사 장애정도와는 비례하지 않았으며 치료전 기관지 폐포세척액의 림프구 비율이 높고 호산구 비율이 낮은 경우 스테로이드에 대한 반응도가 높았다. 따라서 특발성 폐섬유화증에서 기관지 폐포세척술은 염증반응의 활동도를 판단하는데 용이한 방법으로 생각되며, 폐기능 검사상 장애 정도와 흉부 방사선 검사상 진행 정도는 이미 손상된 폐조직을 반영하는 것으로 손상 정도가 심하더라도 치료전 기관지 폐포세척액내에 림프구가 증가된 경우는 스테로이드 치료로 임상적 호전을 볼 수 있었다. 한편 스테로이드 치료 반응군에서 치료에 따라 림프구가 감소하였으나 호산구는 변화가 없었고, 중성구는 감소하는 경향이 있었으나 오히려 증가한 환자도 있어 좀더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 판단되며, 추적 기관지 폐포세척액 소견이 정상화되고 임상적으로도 호전되어 안정 상태를 유지시 약제투여를 줄일 수 있을 것으로 생각되나 향후 오랜 기간동안 추적 관찰이 필요할 것이다.

REFERENCES

- Hunninghake GW, Kawanami O, Ferrans VJ, Young RC Jr, Rorberts WC, Crystal RG: Characterization of the inflammatory and immune effector cells in the lung parenchyma of patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* **123**:407-412, 1987
- Hunninghake GW, Bedrell GN: Interstitial lung disease ; Concepts of pathogenesis. *Semin Respir Med* **6**:31-39, 1984
- Reynolds HY: Bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* **135**:250-263, 1987
- Watters LC, Schwarz MI, Cherniack RM, Waldron JA, Dunn TL, Stanford RE, King TE: Idiopathic pulmonary fibrosis ; pretreatment bronchoalveolar lavage cellular constituents and their relationships with lung histopathology and clinical response to therapy. *Am Rev Respir Dis* **135**:696-704, 1987
- Haslam PL: Bronchoalveolar lavage. *Semin Respir Med* **6**:55-70, 1984
- Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warick M: Cryptogenic fibrosing alveolitis; Relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis* **124**:1-8, 1981
- Weinberger SE, Kelman JA, Elson NA, Young RC Jr., Reynolds HY, Fulmer JD, Crystal RG: Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Am Intern Med* **89**:459-644, 1978
- Keogh BA, Bernardo J, Hunninghake GW: Effect of intermittent high dose parenteral steroids on the alveolitis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* **127**:18-27, 1983
- Turner-Warick M, Haslam PL: The value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* **135**:26-34, 1987
- Daniele RP, Elias JA, Epstein PE, Rossman MD: Bronchoalveolar lavage; Role in pathogenesis, diagnosis and management of interstitial lung disease. *Ann Intern Med* **102**:93-108, 1985
- O'Donnel K, Keogh B., Cantin A, RG Crystal: Pharmacologic suppression of the neutrophil component of alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* **136**:288-292, 1987
- Hunninghake GW, Fulmer JD, Young RC Jr, Gadek JF, Crystal RG: Localization of the immune response in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* **120**:49-57, 1979
- Semanzato G, Chilosi M, Ossi E: Bronchoalveolar lavage and lung histology: comparative analysis of inflammatory and immunocompetent cells in patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* **132**:400-404, 1985
- Davis GS, Brody AR, Craighead JE: Analysis of airspace and interstitial mononuclear cell populations in human diffuse interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* **118**:7-15, 1978
- Reynolds HY: Interstitial lung disease: Classification, definition and correlation between clinical and histologic staging of interstitial lung diseases. *Semin Respir Med* **6**:55-70, 1984
- Turner-Warick M, Haslam PL: Clinical applications of bronchoalveolar lavage. *Clin chest Med* **8**:15-26, 1987
- Strumpf IJ, Feld MK, Cornelius M, Keogh BA,

- Crystal RG: Safety of fiberoptic bronchoalveolar lavage in evaluation of interstitial lung disease. *Chest* **80**:268-71, 1981
- 18) Fraser RG: The radiology of interstitial lung disease. *Clin chest Med* **3**:475-484, 1982
 - 19) Watters LC, Long TE, Schwarz MI, Waldron JA, Stanford RE, Cherniack RM: A Clinical, radiologic and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* **133**:97-103, 1986
 - 20) Rubin EH, Lubliner R: The Hamman-Rich syndrome: review of the literature and analysis of 15 cases. *Medicine* **36**:397-463, 1957
 - 21) Mitchum WR, Brady BM: Differential diagnosis of fibrosing lung lesions. *Radiology* **68**:36-47, 1957
 - 22) Heard BE: Pathology of interstitial lung diseases, with particular reference to terminology, classification and trephine lung biopsy. *Chest* **69**(suppl):252-253, 1976
 - 23) Scadding JG: Chronic diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Br Med J* **1**:443-450, 1960
 - 24) Scadding JG: Diffuse pulmonary alveolar fibrosis. *Thorax* **29**:271-281, 1974
 - 25) Jackson LK: Idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin chest Med* **3**:579-592, 1982
 - 26) Stack HR, Choo-kang YFJ, Heard BE: The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* **27**:535-542, 1972
 - 27) Popper MS, Bodonoff ML, Hughes RL: Interstitial rheumatoid lung disease: A reassessment and review of the literature. *Chest* **62**:243-250, 1972
 - 28) Eisenberg H, Dubois EL, Sherwin RP: Diffuse interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* **79**:37-45, 1973
 - 29) Crystal RG, Fulmer JD, Reberts WC, Moss ML, Line BR, Reynolds: Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann Intern Med* **85**:769-788, 1976
 - 30) Herbert FA, Nahmias BB, Gasensler EA: Pathophysiology of interstitial pulmonary fibrosis. reports of 19 cases and follow-up with corticosteroids. *Arch intern Med* **110**:628-648, 1962
 - 31) Austrian R, Medlement JH, Renzetti AD Jr: Clinical and physiologic features of some types of pulmonary diseases with impairment of alveolar-capillary diffusion. The syndrome of "alveolar-capillary block." *Am J Med* **11**:667-685, 1951
 - 32) Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R: Distribution of ventilation-perfusion ratios in patients with interstitial lung disease. *Chest* **69**(suppl):256-257, 1976
 - 33) Liebow AA, Steer A, Billingsley JG: Desquamative interstitial pneumonia. *Am J Med* **39**:369-404, 1965
 - 34) Patchefsky AS, Israel HL, Hoch WS: Desquamative interstitial pneumonia: relationship to interstitial fibrosis. *Thorax* **28**:680-693, 1973
 - 35) Shortland Jr, Darke CS, Crane WAJ: Electron microscopy of desquamative interstitial pneumonia. *Thorax* **24**:192-208, 1969
 - 36) Farr GH, Harley RA, Henningar GR: Desquamative interstitial pneumonia. An electron microscopic study. *Am J Pathol* **60**:347-354, 1970
 - 37) Scadding JG, Hinson KFW: Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosis of lungs). *Thorax* **22**:291-304, 1967
 - 38) Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, Fitz Gerald MX, Gupta RJ: Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* **298**:801-809, 1978
 - 39) Haslam PL, Turton CWG, Heard B: Bronchoalveolar lavage in pulmonary fibrosis: comparison of cells obtained with lung biopsy and clinical features. *Thorax* **35**:9-18, 1980
 - 40) Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ, Fulmer JD, Line BR, Hunninghake GW: Interstitial lung disease: current concepts of pathogenesis, staging, and therapy. *Am J Med* **70**:542-568, 1981
 - 41) Haslam PL, Turton CWG, Lukoszek A: Bronchoalveolar lavage fluid cell counts in cryptogenic fibrosing alveolitis and their relation to therapy. *Thorax* **35**:328-329, 1980
 - 42) Ozaki T, Nadayama T, Ishimi H, Dawano T, Yasuoka S, Tsubura E: Glucocorticoid receptors in bronchoalveolar cells from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* **126**:968-971, 1982
 - 43) Winterbauer RH, Hammer SP, Hallman KO: Diffuse interstitial pneumointitis. Clinicopathologic correlations in 20 patients with prednisone azathioprine. *Am J Med* **65**:661-672, 1978