간질성 폐섬유화증의 병리조직학적 검색

서울대학교 의과대학 병리학교실

서 진 석 · 함 의 군

= Abstract =

Pathologic Analysis of Pulmonary Interstitial Fibrosis

Jin Suk Suh, M.D. and Eui Keun Ham, M.D.

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

Histopathologic analysis has been conducted on 36 cases of interstitial fibrosis of the lung. The key findings of histologic criteria of interstitial fibrosis are alveolar narrowing and desquamation of epithelial cells in the alveoli, and alveolar septal inflammation, septal fibrosis and honeycombing in the interstitium. In the early stage, the loose fibrillar collagen fibers accumulated irregularly surrounding bronchioles and small vessels with extension to alveolar interstitium. As the lesion advanced, fibrillar fibers gathered in the interstitium with nodular form. Alveolar narrowing, partly hyaline change of vessels or thick bundles of interstitial fibers were noted. In the late stage, diagnostic findings were irregular collagen bundles with smooth muscle hypertrophy in the interstitium, hypertrophy of the arteriolar wall and especially cystic or honeycomb appearance of alveoli. The problem of transbronchial fiberoptic lung biopsy is so small in size of specimen that it cannot represent the lesion of inhomogeneous interstitial lung disease. In advanced disease and observation of alveolar epithelial changes, the transbronchial fiberoptic lung biopsy is useful. However, the open lung biopsy is more useful to make a diagnosis of early disease with activity.

서 론

간질성 폐섬유화증은 일차적으로 폐포 구조물을 침범하는 만성적 불균질성이고도 진행성인 질병군으로 전염성 질환이나 악성 종양등에 의한 섬유화병변은 이에 속하지 않는다¹⁾. 때로는 간헐적으로 병의 경과가 중단되거나 중단후 재발되는 경과를 취하기도 하지만, 일반적으로 질병경과가 계속 진행되어 곧잘 치명적으로 폐실질을 미만성(diffusely)으로 침범하기도 한다^{2,3)}. 이질환군은 실제로, 조직, 임상 및 방사선 소견 어느하나만으로는 질병의 진행경과와 활성도를 결정하기에 어려운 문제점도 있다. 최근들어 기관지 폐포내 세척액 검사, Gal-

lium-67 scan과 고해상도 컴퓨터 단층촬영(high resolution CT) 등이 추가로 이 질병의 진단 및 활성도와 예후판정 그리고 추적검사에 도움이 되는 것으로 연구 보고되어 있다^{2,4)}.

연구 목적

임상 및 방사선 소견으로 간질성 폐섬유화증으로 진단된 36례의 병리조직표본에서 폐포 및 간질의 병리조직학적 변화를 관찰하여 임상소견 및 경과를 감안하여 병리학적 진단 및 병변진행경과정도 판정의 기준(criteria)을 세우고 경기관지 내지 개흉 폐조직생검술의 공통점과 유용성을 알아보고자 이 연구를 실시하였다.

*본 연구는 1989년도 서울대학교병원 임상연구비(함의 군)로 일부 충당 되었음.

재료 및 방법

연구재료는 1986년 10월부터 1989년 7월 사이에 임상 및 방사선 소견상 간질성 폐섬유화증이 의심되어 경기관지 또는 개흉 폐조직생검술을 시행한 36례이며, 이중 경기관지폐생검술을 시행한 경우는 24례이고, 개흉 폐조직 생검술만을 시행한 경우는 2례이며, 10례는 두가지 생검을 1개월 내지 4년 간격으로 시행하였다. 검체는 10% 중성 formalin액에 고정한 후 paraffin 포매하여 5~7 micron의 절편을 만들어 hematoxylin-eosin 중복 염색을 한후 병리조직학적으로 검색하였다. 또 필요에 따라 Masson-trichrome 과 reticulin 염색을 하였다.

조직소견은 크게 폐포, 간질, 전도계(conducting system)와 혈관성분에서 세포성 변화와 섬유성 변화를 관찰하고 그 정도에 따라 초기, 중기, 말기로 구분하여 표기하였다(Table 1). 또한 진단과 병의 경과에 있어서 경기관지 및 개흉폐조직생검술의 한계를 되새겨보았다.

관찰 결과

검색된 간질성 폐섬유화증 36례의 연령분포는 31세에서 78세이고, 성별은 남성 21례, 여성 15례 였다. 호소된 주요 증상은 호흡곤란, 기침, 각혈등의 순이고, 병의 경과는 1개월에서 10년이였다. 교원성 질환인 피부근염(dermatomyositis)과 진행성 전신경하증(progressive

Table 1. Pathologic Change on Transbronchial and Open Lung Biopsied Specimens

	Cellularity	Fibrosis	Others
Alveolus	Epithelial regeneration Alveolar desquamation Alveolar macrophage	Narrowing	Hyaline or proteinaceous material Dust or hemorrhage
Interstitium	Septal inflammation Lymphoid nodule	Septal fibrosis Cyst or honeycombing	Dust Edema
Conducting system	Inflammatory airway narrowing	Obliterative airway narrowing	
Vessels	Angiitis	Hypertrophy

Fig. 1. Metaplastic columnar epithelial lining of the damaged alveolar wall with interstitial fibrosis (H&E. $\times 120$).

Table 2. Clinical and Pathological Findings of 36 Cases of Interstitial Fibrosis of the Lung

Case	Age/Sex	Duration of disease	Biopsy	Pathologic diagnosis (staging of DILD)	Ass. disease
1	53/M	14 m	T&O	DIF (intermediate)	
2	43/F	2 m	T	IF (intermediate)	
3	57/F	9 m	T	IF (early)	
4	50/F	1 m	T	IF (early)	
5	52/F		T	CB	Dermatomyositis
6	31/F	9 m	T	IF (early)	
7	78/M	7 m	T&O	DIF (late)	
8	54/F		T	IF (late)	
9	55/M	10 Y	T&O	DIF (late)	
10	70/F	3 m	T&O	DIF (early)	
11	60/F		T	CB	
12	61/M	7 m	T&O	DIF (early)	
13	27/M		T	IF (early)	
14	28/F	6 m	T	IF (intermediate)	Dermatomyositis
15	52/F	2 m	T	IF (intermediate)	PSS with Sicca
16	57/M		T	CB	Dermatomyositis
17	31/F	2 m	T	CB	
18	49/M	8 Y	O	DIF (late)	
19	60/F		T	IF (intermediate)	
20	69/F	3 Y	T&O	DIF (early)	
21	58/M		T	IF (late)	PSS
22	44/M		T	IF (intermediate)	
23	48/M	3 m	O	DIF (late)	RF
24	62/F	3 m	T	IF (intermediate)	
25	56/M		T	IF (intermediate)	
26	/M		T	NO	
27	61/M		T	IF (early)	
28	67/M	1 m	T&O	DIF (late)	Hypertension
29	68/M	2 m	T	IF (early)	
30	57/M	4 m	T&O	DIF (late)	
31	55/M	5 Y	T	IF (intermediate)	
32	65/M	2 m	T	IF (early)	Polyneuropathy
33	68/F	3 m	T	IF (intermediate)	
34	65/M		T	CB	
35	60/F	8 Y	T&O	DIF (early)	
36	61/M		T&O	DIF (late)	

T, transbronchial lung biopsy ; O, open lung biopsy ; IF, interstitial fibrosis ; DIF, diffuse interstitial fibrosis ; CB, chronic bronchitis ; NO, no abnormality ; PSS, progressive systemic sclerosis ; RF, retroperitoneal fibrosis

systemic sclerosis)이 각각 3례 및 2례씩이었고 후복막 섬유화증(retroperitoneal fibrosis)이 1례있었다. 검색된 36례중 경기관지생검표본 6례는 폐실질 조직의 결여로 간질성 폐섬유화증의 병리조직학 검색의 대상에서 제외시켰다(Table 2). 조직소견은 다음과 같다. 폐포내에 삼투액 또는 출혈이나 이물질이 있는 경우 대식세포와 재생성 폐포세포가 빈번히 관찰되었다. 폐포 상피세포의 탈락과 재생은 거의 대부분 동반되었고, type II 폐포세포가 주로 관찰되었다. 입방(cuoidal)세포 또는 원

주(columnar)세포의 재생은 섬유화가 진행된 부분에서 더 자주 볼수 있었고, 주변부 보다는 세기관지 또는 혈관주위등 중심부에서 더 빈도가 높았다(Fig. 1). 하나의 조직절편에서도 부위에 따라 변화의 정도가 다양하여, 정상적인 폐포형태와 간질의 두께, 그리고 유연성을 갖는 부위가 있는가하면, 염증성 세포들의 침윤 또는 섬유질의 침착등으로 간질이 두터워지면서 유연성을 잃고 폐포가 좁아지거나, 이것이 더 진행하여 다각형의 모양을 상실하고 원형 또는 벌집양을 이루는 부위도 또한 관찰

Fig. 2. Heterogeneous disease activity and degree of damage (H&E. $\times 48$).

Table 3. Analysis of Histopathologic Changes and Stagings of 30 Cases of Interstitial Fibrosis of the Lung

Stage	Alveolar			Interstitial			Vessel
	Narrowing	Regeneration	Desquamation	Fibrosis	Cellularity	Honeycomb	Hypertrophy
Early (0-7)	0-1	0-1	0-3	1	0-2	0	0
Intermed. (8-12)	1-2	1-3	0-2	1-2	0-3	1-2	0-1
Late (> 13)	1-3	1-3	0-1	2-3	0-3	1-3	1-3

되었다(Fig. 2). 염증세포의 간질내 침윤은 종종 림프구 소결절(lymphoid follicle)과 동반되었지만 간질섬유화의 진행 정도와는 연관을 찾지 못하였다. 간질의 섬유화 정도는 폐포성분중에서 폐포협소와 상피재생 및 탈락을 기준으로 하였고, 간질성분 중에서는 섬유화 및 벌집양 변화와 세포침윤을, 그리고 혈관 성분에서는 혈관벽의 비후를 기준으로하여 각각의 정도에따라 점수를 매겨 0~7 사이는 초기, 8~12는 중기, 13이상은 말기로 분류하였다. 본 예는 초기 11예, 중기 10예, 말기 9예로 분류하였다(Table 3). 간질의 섬유화는 초기에는 가는 섬유성 세포질을 지닌 방추형 세포들이 드문드문 불규칙적으로 배열되고, 주로 세기관지나 혈관주위로 밀집되면서 폐포간질에서도 드문드문 증식하였다. 섬유화가 진행되면서 폐포 간질에서는 교원섬유성 세포들이 불규칙하게 밀집되면서 간질을 두텁게 하고, 일부 가는 섬유성

세포들이 불규칙하게 결절을 이루어 폐포내로 돌출되기도 하였다(Fig. 3). 혈관주위에서는 섬유세포들이 밀집하면서 경계가 불확실해지고 일부 혈관과 교원세포질에 초자양 변화를 보이기도 하였다. 정도에 차이는 있었으나 교원섬유화가 진행되고 있으면서 망상섬유 염색시 망상섬유가 극히 소수 증가되었고, 이는 방추형 세포가 밀집한 부위에서 주로 관찰되었다. 말기에는 부분적으로 평활근의 증식이 관찰되고 혈관은 평활근의 비후로 인해 좁아지기도 하였다(Fig. 4). 또한 폐포는 원래 형태를 소실하고 폐포벽이 파괴되면서 다양한 크기의 원형 또는 벌집양의 변화를 보여주었고(Fig. 5), 대부분의 상피는 재생성 상피로 입방세포나 원주세포였다. 그러나 조직학적 병변의 정도는 임상적인 병의 경과와는 통계적인 유의성을 찾지 못하였다(Table 3). 반복하여 생검을 하였을 때 조직학적으로 병변이 진행되었던 경우는 2례가

Fig. 3. Early fibrosis and cellular infiltration of interacinar tissue with interstitially situated plug of young collagen tissue (H&E. $\times 120$).

Fig. 4. Left: Extensive cellular infiltration and irregular collagen bundles (H&E. $\times 120$).

Right: Obliteration of small artery due to muscle hypertrophy (H&E. $\times 240$).

있었고, 폐포내로 출혈이 있거나, 상피 탈락 및 재생, 그리고 간질의 세포침윤이 전 생검에서 더 명확히 관찰되었다. 개흉폐조직생검과 경기관지폐생검을 비교하여 볼 때, type I 교원섬유의 침착, 평활근 비후 및 혈관내경 축소, 폐포상피 탈락 또는 재생 등은 각각에서 주요한 진단 및 진행도 판별의 지표가 되어 두 검사의 공통점으로 인지할 수 있었다. 그러나 폐포축소, 간질의 염증세포

침윤, Masson trichrome 과 reticulin 염색상 초기 섬유세포의 침착등의 변화는 경기관지폐생검만으로는 판단하기 어려웠고, 이 때는 개흉폐조직생검이 더 유용하였다. 또한 개흉폐조직생검의 표본에서도 부위마다 질병의 진행정도가 다르고, 이것은 경기관지폐생검 표본에서 더 큰 문제로 남아있다.

Fig. 5. Coarse honeycombing of alveoli (H&E. ×240).

Table 4. Clinical Evaluation Methods of Alveolitis of the Interstitial Lung Diseases

Parameter	Sensitivity to Alveolitis	Specificity to Alveolitis
Chest roentgenogram	Fair	Poor
Pulmonary function test	Fair	Poor
Open lung biopsy	Excellent	Excellent
Blood studies	Poor	Poor
Gallium scan	Good	Excellent
Bronchoalveolar lavage	Excellent	Excellent

(Crystal et al, 1981)²⁾

고 안

간질성 폐섬유화증은 일차적으로 폐포구조를 침범하는 미만성, 불균질성의 질병군으로 폐포내보다는 지지조직인 간질의 손상에 대한 반응이 나타난다^{1,2)}. 이 개념은 Scadding이 1964년 'fibrosing alveolitis'로 기술하였는데⁵⁾, 이는 '섬유화를 유발시키는 폐포염'을 말하고, 폐포염은 간질성 폐질환에 선행하여 발생된다는 사실을 의미한다. 해부학적으로 간질은 폐포상피와 모세관 내피의 기저막으로 경계가 지워지는 폐포구조이고, 간질성 폐질환에서 폐포염은 이 부위에 염증세포와 면역세포가 집합하는 것으로 정의된다^{1,6)} 정상적으로 폐실질 내

에서 염증세포나 면역세포가 차지하는 비율은 약 7%이며, 폐포내 대식세포와 림프구가 주요 면역세포이다²⁾ 이 질병군은 비교적 드물지만, 가장 흔한 원인은 무기질 또는 유기진분의흡입, 육육종증(sarcoidosis), 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), 그리고 교원성 질환과 관련된 폐섬유화증이다^{2,3)}. 폐포상피나 간질내 구조물이 손상을 받으면 모세관의 내막에 괴리가 생기고 체액성분이 간질로 빠져나와 기질화되고 대개의 경우 흡수되나 장기간 집합되면 잠재 섬유아세포(potential fibroblast)에서 망상섬유세포와 교원섬유세포로 분화증식된다⁷⁾. 폐섬유화에서는 가는 섬유질의 교원섬유증 type I 과 type III(이전에 망상섬유세포로 불리워짐)가 주된 역할을 하고 미만성 간질성 폐질환에서는 type I /type III의 비율이 심하게 증가하고 급성 질환에서는 type III의 증가가 우세하다고 하였다. 또 최근 type III 교원섬유의 분비물이 간질성 폐질환의 활동성의 지표가된다는 보고도 있다^{8~10)}. Type I 교원섬유는 섬유효소에 더 저항성이 강하고 서로 교차 결합력이 높아서 집단을 이루는 성질을 갖는다¹⁰⁾. 이것이 미만성 간질성 폐질환의 교원섬유세포 집합을 설명할 수 있다. 대개의 간질성 폐질환은 점진적, 간헐적으로 진행되지만 질병의 활성도 및 진행정도는 임상, 방사선 소견 및 폐기능 성적과는 연관성을 거의 찾을 수 없다. Liebow는 1975년 조직 소견에 따라 간질성 폐질환을 분류하여, 1) 고 유 간질성 폐렴(classic or 'usual' interstitial

pneumonitis), 2) 폐쇄성 세기관지염 수반간질성 폐염 (bronchiolitis obliterans with classical IP), 3) 탈락성 간질성 폐렴 (desquamative IP), 4) 림프세포 간질성 폐염 (lymphoid IP), 5) 거대세포 간질성 폐염 (giant cell IP)으로 하였고, 각각은 조직소견 이외에도, 원인, 임상상, 동반되는 질환등과 면역학적으로 차이가 있고, 치료 및 예후와도 연관성이 있는것으로 보고하였다³⁾. 질병의 진행도를 판별하기 위한 여러가지 방법 (Table 4)이 있는데²⁾, 이중 혈액소견은 ESR과 면역글로불린 (immunoglobulin)이 증가하기도하지만 서로 일관성이 없고, 질병의 활성도와도 연관성이 없다. 흉부방사선 소견은 진행에 따라 결절이나 섬유양의 형태를 보이고 말기에는 벌집양을 보인다고 하였으나, 민감도 (sensitivity)나 특이도 (specificity)가 떨어진다. 폐기능 검사상 폐쇄적 감소와 일산화탄소 확산능 (carbon monoxide diffusing capacity) 감소가 있고, 운동시 심화되는 저산소증이 있지만 이는 염증정도 보다는 구조적 손상을 나타낸다. Gallium-67 scan은 염증이 있는 부위에 특징적으로 국한되어 염증의 부위 판단 및 염증의 정도 파악에 도움이 된다. 최근 활발히 연구되고 있는 기관지 폐포세척액 검사는 질병의 활성도에 상당히 특이도가 높은 것으로 되어있는데, 정상에서는 폐포 대식세포가 대부분이고 중성구는 1%미만, 림프구는 7% 미만이나, 중성구가 10%이상일때는 중성구 폐포염으로 특발성 폐섬유증 또는 폐 석면증 (asbestosis)에서 이와 같은 소견을 기대할 수 있고, 림프구가 15% 이상일 때는 림프구 폐포염으로 유육종증 (sarcoidosis), 과민성 폐염 (hypersensitivity pneumonitis)에서 보일 수 있다. 또한 세척액내의 면역글로불린의 증가와 교원섬유효소 존재도 유의한 소견이다. 개흉 폐조직생검술은 병의 분류와 진행정도를 볼수 있다는 점에서 가장 좋은 방법이지만 2%이상의 치사율을 가져, 환자에게 줄수 있는 위험부담이 크고 비용이 비싸다는 점에서 반복하여 하기 어렵기 때문에 환자의 치료에 따른 추적검사가 어려운 실정이다¹¹⁾. 따라서 이보다 위험이 적고 반복시행이 가능한 경기관지 폐생검술을 시행하게 되는데, 이것은 모든 폐질환에서 57% 내지 70%의 진단성적을 가지고 국소 병변이나 결절보다는 병변이 폐전체에 있을 경우 유리하다. 합병증으로는 발열 (20%), 국소출혈 등이 있다^{11,12)}. 경기관지 폐생검의 문제는 1×1mm 내지 1×2mm의 작은 조직이라는 점과 단단한 조직이나 심부조직은 얻지 못하는데 있다¹³⁾. 실

제로 기관지 조직만이 생검되었던 경우가 12례였고, 이중 6례는 후에 다시 경기관지 폐생검 및 개흉 폐조직생검술을 시행하였다. 질병의 진행도 뿐아니라 질병이 더 진행할 것인지를 파악하기 위하여 활성도의 진단기준이 필요할 것으로 생각되고, 본 관찰에서 폐포의 상피탈락과 재생, 출혈 및 간질의 염증세포 침윤이 비교적 의미 있는 요소로 대두되었으나, 통계적 유의성을 갖지 못하였다. 이것은 앞으로 더 많은 증례로 연구되어야 할 것이다. 간질성 폐섬유화의 특징인 불균질한 병변 분포 및 적은 표본등의 문제는 Gallium-67 scan 및 흉부방사선 소견으로 질병의 활동도 및 진행도가 가장 높은 부위를 선택하여, 경기관지 폐생검을 실시하고, 동시에 기관지 폐포세척액 검사를 실시한다면 간질성 폐섬유화증의 유형, 진행정도, 활동도 및 치료와 예후판정에 큰 도움이 될 것이다.

결 론

임상적 방사선소견과 병리진단검색으로 확인된 36례의 간질성 폐섬유화증에 대한 병리조직학적 관찰을 시행하여 조직학적 특징에 의한 진단기준별 병변진행정도의 판정기준을 설정하고자 연구를 실시하고 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 간질성 폐섬유화증의 병리학적 특징은 폐의 간질 내 염증세포침윤, 가는 섬유세포의 침착 및 폐포의 원형 및 벌집양 소견과 폐포내 상피의 탈락 및 폐포간질로 뻗쳐있는 소수의 가는 섬유질 세포의 불규칙한 침착과 드물게 망상 섬유세포의 침착을 관찰하였고 병변의 진행에 따라 점차 폐포간질에도 섬유질 세포의 결절성 침착 및 폐포의 축소화와 부분적 초자양 교원질 변화가 관찰되었으며 말기에 이르러 교원섬유다발의 불규칙한 배열, 국소적 평활근비후 및 혈관벽비후와 특징적인 폐포의 원형 또는 벌집양 형태를 관찰하였다.

2) 경기관지 폐생검과 개흉 폐조직 생검의 각 특징적 소견에는 공통점이 있으며 간질성 폐섬유화증의 특징적이고도 문제점인 병변분포의 불균질성 및 관찰하기에 불충분한 작은 조직물등은 임상 및 흉부방사선 소견과 협조하여 정확한 진단에 이르도록 극복하여야 하며 또한 위의 관찰된 소견들을 참고하여 간질성 폐섬유화증의 병리진단과 병변의 진행정도를 판단할 수 있었다.

3) 이상의 결과로 경기관지 폐생검은 진행된 병변의

진단 및 폐포상피의 변화를 관찰하는데 유용하였지만 질병의 활성도 및 초기 병변의 판정에는 개흉 폐조직생검이 더 유용하였다.

REFERENCES

- 1) Crystal RG, Keogh BA: Alveolitis (Editorial): the key to the interstitial lung disorders. *Thorax* **37**:1, 1982
- 2) 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**(3):542,1981
- 3) Liebow AA: Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Resp Res* **8**:1,1975
- 4) Schwarz & King: Interstitial lung disease. P15, Toronto, Philadelphia, BC Decker Inc. 1988
- 5) Scaddubg JG: Fibrosing alveolitis. *Br Med J* **2**:686, 1964
- 6) Basset F, Soler P, Bernaudin JF, Turiaf J: Contribution of electron microscopy to the study of interstitial pneumonias. *Prog Resp Res* **8**:45,1971
- 7) Spencer H: Pathogenesis of interstitial fibrosis of the lung. *Prog Resp Res* **8**:34,1975
- 8) Bateman ED, Warwick MT, Haslam PL, Grill BCA: Cryptogenic fibrosing alveolitis: Prediction of fibrogenic activity from immunohistochemical studies of collagen types in lung biopsy specimens. *Thorax* **38**:93,1983
- 9) Mosley PL, Hemken C, Monick M, Nugent K, Hunninghake GW: Interferon and growth factor activity for human lung fibroblast. *Chest* **89**(5):658,1986
- 10) Saldiva PHN, Delmonte VC, Carvalho CR, Kairalla RA, Auler JOC: Histochemical evaluation of lung collagen content in acute and chronic interstitial diseases. *Chest* **95**:953,1989
- 11) Wilson RK, Fechner RE, Greenberg SD, Estrada R, Stevens PM: Clinical implication of a 'nonspecific' transbronchial biopsy. *Am J Med* **65**:252,1978
- 12) Chuang MT, Raskin J, Krellenstein DJ, Teristein AS: Bronchoscopy in diffuse lung disease: Evaluation by open lung biopsy in nondiagnostic transbronchial lung biopsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **96**:654, 1987