특발성 세기관지중심성 간질성 폐렴 1예

가톨릭대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²방사선학교실, ³병리학교실

강지영¹, 정정임², 이교영³, 김태정³, 이정우¹, 이욱현¹, 정의성¹, 윤형규¹, 송정섭¹

A Case of Idiopathic Bronchiolocentric Interstitial Pneumonia

Ji Young Kang, M.D.¹, Jung Im Jung, M.D.², Kyo-Young Lee, M.D.³, Tae-Jung Kim, M.D.³, Jung-Woo Lee, M.D.¹, Wook-Hyun Lee, M.D.¹, Hui Sung Chung, M.D.¹, Hyoung Kyu Yoon, M.D.¹, Jeong Sup Song, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Radiology and ³Hospital Pathology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia is one of idiopathic interstitial pneumonia, which has a relatively aggressive course and poor prognosis. It is characterized by diffuse centrilobular nodules radiologically with mainly bronchiolocentric inflammation and fibrosis associated with patchy alveolitis lacking interstitial granuloma histologically. This disorder is a recently classified disease category, and to our knowledge, there is no case report in Korea. We present a case of idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia. A 62-year-old man presented with exertional dyspnea with a 1 month duration. The radiological findings showed extensive centrilobular lesions at both lungs. The surgical lung biopsy specimen demonstrated a centrilobular inflammatory process with small airway fibrosis and inflammation partially radiating into the interstitium. Therefore, the patient was diagnosed with idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia. He was treated with immunosuppressants including steroids and azathioprine. However, his symptoms did not improve and he expired 7 months later due to an acute exacerbation of the interstitial pneumonia and probable infectious pneumonia.

Key Words: Bronchiolitis, Interstitial pneumonia, Interstitial lung disease

서 론

간질성 폐질환은 다른 호흡기 질환에 비해 빈도가 높지 않고, 임상적, 방사선학적 및 병리적인 소견이 모두 고려되어야 하기 때문에 진단에 어려움이 있다. 현재까지는 2002년 ATS/ERS 위원회에서 분류한 기준이 가장 일반적으로 사용되어, 특발성 폐섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis), 박리성 간질성 폐렴(desquamative interstitial pneumonia), 호흡세기관지염 연관 간질성 폐질환(respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease),

급성 간질성 폐렴(acute interstitial pneumonia), 특발성 경결성 폐렴(cryptogenic organizing pneumonia), 비특이성 간질성 폐렴(nonspecific interstitial pneumonia), 림프구성 간질성 폐렴(lymphoid interstitial pneumonia) 등 크게 7 가지 질환으로 구분 된다¹.

특발성 세기관지중심성 간질성 폐렴(idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia)은 임상적 및 방사선학적으로는 간질성 폐질환의 소견을 보이지만, 병리학적으로는 앞서 분류된 질환들과 달리 세기관지를 중심으로 병변이 발생하여 중심소엽성 염증과 소기도 섬유화를 보이는 질환으로 Yousem 등²이 최초로 보고하였다. 비슷하게 세기관지를 주로 침범하는 과민성 폐장염과는 병리학적으로 육아종이 없고, 임상적으로 유발 원인이 밝혀지지 않으면서 예후가 더 불량한 것이 차이점이다. 국내에서는 아직까지 본 질환에 대한 보고가 없어 저자들이 최근 경험한 세기관지중심성 간질성 폐렴으로 의심되는 증례를 소

Address for correspondence: Jeong Sup Song, M.D.
Department of Internal Medicine, St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 62, Yeouido-dong, Young-dungpo-gu, Seoul 150-713, Korea
Phone: 82-2-3779-1102, Fax: 82-2-786-1518
E-mail: jssong@catholic.ac.kr
Received: Jan. 28, 2009
Accepted: Feb. 13, 2009

개하고, 문헌 고찰을 하는 바이다.

증 례

환 자: 김○○, 남자, 61세

주 소: 한 달 전부터 시작된 가슴 답답함과 호흡곤란

현병력: 환자는 평소 건강하였던 자로 내원 한 달 전부터 발생한 가슴 답답함 및 호흡곤란 증상으로 개인 의원을 방문하여 시행한 흉부 전산화 촬영에서 이상 소견이 발견되어 본원으로 전원 되었다.

과거력 및 사회력: 과거력상 30년 전 폐결핵으로 치료 받았고, 6년 전 뇌출혈 및 고혈압으로 현재까지 항고혈압제인 노바스୍କ를 복용하고 있었다. 비흡연자이고, 특별한 알레르기 병력은 없었다.

직업력: 20년 전 정미소에서 5년간 근무하였고, 이후 사무직에 종사하고 있었다.

이학적 소견: 환자는 급성 병색 소견을 보였다. 혈압은 100/70 mmHg, 맥박 92회/분, 호흡수 20회/분이었으며, 체온은 37.2°C이었다. 환자의 피부 및 두부 이학적 검사에서 이상이 없었고, 경부 임파절은 촉진 되지 않았다. 흉부 청진 시 양쪽 하엽에서 호흡음이 감소되어 있었다. 심음은 정상이었고 기타 부위의 진찰상 특이 소견은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 5,900/mm³ (호중구 68%, 림프구 19%, 호산구 3.8%), 혈색소 13.6 g/dL, 혈소판은 189,000/mm³, 적혈구 침강속도는 19 mm/H, CRP 1.39 mg/L, 뇨분석과 전해질, 간기능 및 신기능 검사는 정상이었다. 대기중 동맥혈가스검사에서는 pH 7.40, 이산화탄소분압 26 mmHg, 산소분압 94 mmHg, 산소포화도 98%였다. 폐기능 검사에서 FEV₁ 2.05 L (78%), FVC 2.34 L (72%), FEV₁/FVC 88%, RV 2.34 L (117%), TLC 4.64 L (78%), DLCO 13.72 mL/min/mmHg (55%)였다. 혈청 항핵항체, 류마티스인자 검사는 모두 음성이었다.

방사선 검사소견: 단순 흉부사진에서는 양측 폐하부에 망상결절형 병변이 관찰되었다(Figure 1). 전산화 단층 촬영상 수많은 미세한 중심소엽성 결절이 양폐야에 전반적으로 분포되어 있고 폐 하부쪽으로는 섬유화와 견인성 기관지확장증 소견이 동반되어 있었다(Figure 2).

기관지 내시경 소견: 기관지 내부에 특별한 이상 병변은 관찰되지 않았다. 기관지 세척액의 미생물 염색 및 배양 검사는 모두 음성이었다. 기관지폐포세척술은 좌상엽의 혀구역(lingular segment)에서 시행하였고, 세포 감별 검사상 대식구 87%, 림프구 8%, 중성구 3%, 호산구 2%,

림프구 분획은 CD4 46%, CD8 50%였다. 경기관지 폐생검은 좌하엽 바닥구역(basal segment)에서 시행하였다.

병리소견: 경기관지 폐생검에서는 만성 염증 소견 이외에 특이사항 없어 흉강경을 이용하여 좌상엽 및 좌하엽에서 폐조직 검사를 시행하였다. 주로 중심소엽 주변으로 기관지 혈관 다발과 원위 세기관지 소엽의 혈관 주위 간질에 중등도 염증 세포 침착 및 섬유화, 이로 인한 세기관지 구조의 변형이 관찰되었고 염증은 부분적으로 주변 폐포까지 퍼졌으며, 일부에서는 폐포낭 내로 포말큰포식세포의 응집 및 이의 기질화로 섬유모세포전이 관찰되었다. 늑막하 부위는 비교적 정상이었으며, 육아종은 관찰되지 않았다(Figure 3).

치료 및 임상경과: 환자는 고용량 스테로이드(Prednisolone, 1 mg/kg/day)를 복용하면서 퇴원하였다. 하지만 이후 외래 관찰 시에도 증상은 지속되었고 prednisolone 35 mg와 azathioprine 100 mg를 복용하던 중, 진단 7개월째 보행이 곤란한 정도의 호흡곤란으로 내원하였다. 입원 후 재시행한 폐기능 검사는 FEV₁ 1.11 L (43%), FVC 1.20 L (37%), FEV₁/FVC 92%, RV 1.85 L (93%), TLC 3.07 L (52%), DLCO 2.69 mL/min/mmHg (11%)로 초기 진단 당시보다 현저히 폐기능이 악화된 소견이었다. 재입원 4병일째부터 38°C 이상의 발열과 함께 기침, 가래가 심해졌다. 혈액 검사에서 백혈구가 3,850/mm³ (호중구 96%, 림프구 2.6%)로 측정되었고, 이후 지속적으로 백혈구 감소증이 관찰되었다. 또한, 흉부 전산화 단층 촬영에서는 이

Figure 1. Chest X-ray shows reticulonodular opacities at both lung fields.

Figure 2. Chest CT demonstrates innumerable tiny centrilobular nodules in whole lung fields (A, B). There are irregular linear densities or reticulations in both lower lobes, suggesting fibrosis (C).

Figure 3. Biopsy of the left lung shows centrilobular inflammatory cell infiltrations and fibrosis with extension to bronchovascular bundle and perivascular zone of the distal pulmonary lobule, which distorts bronchioalveolar structures with relative sparing subpleural area at low magnification (A, H&E stain, $\times 100$). High power field image shows that the lymphocytic infiltrates occasionally involve alveolar wall and that foamy macrophages aggregation with fibroblastic plug formation is found in alveolar spaces (B, H&E stain, $\times 200$).

Figure 4. Seven months later, follow up chest CT shows ground glass opacities with little interval change of centrilobular nodules, predominantly at both upper lobes (A, B). And some cavitary consolidations newly develop at right lower lobe (C, arrow).

전에 보였던 다발성의 중심소엽성 결절 이외에 전반적인 간유리음영이 동반되고 우중엽과 하엽에 공동을 함유한 경결성 병변이 발생하여(Figure 4), 기존 질환의 급성 악화 및 감염성 폐렴이 동반된 것으로 판단하고, 항생제 및 인공 환기 치료를 받았으나 호흡 부전이 진행하여 사망하였다.

고 찰

세기관지를 주로 침범하고 주변 폐 부위로 퍼져나가는 양상을 보이는 잘 알려진 간질성 폐질환으로는 호흡세기관지 연관성 간질성 폐질환, 만성 과민성 폐장염 등이 있다. 두 질환 모두 방사선학적으로는 소엽중심성 결절 및 간유리 음영이 관찰 된다³. 하지만, 호흡세기관지 연관성 간질성 폐질환은 조직학적으로 소기도 및 간질성 변화와 함께 갈색색소를 함유하는 대식세포들이 주로 호흡세기관지 및 주변 폐포에 침착되며, 임상적으로 흡연가에 호발하고 스테로이드 및 금연과 같은 치료에 반응이 좋다. 한편, 만성 과민성 폐장염은 림프구성 세기관지염, 부분적인 간질성 폐포염, 비괴사성 육아종 등이 전형적인 조직학적

소견으로⁴, 호흡기 증상이 직업력 혹은 환경적 요인과 연관성이 있을 때 확진에 도움이 되고 따라서 치료는 원인 항원의 회피가 중요하며 상황에 따라 스테로이드를 사용하기도 한다.

근래 들어 위와 같이 세기관지 중심의 염증 및 섬유화와 부분적인 폐포 침범을 보이나 기존 폐질환과는 다른 증례들이 “특발성 세기관지중심성 간질성 폐렴(idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia)²”, “기도중심성 간질성 섬유화(airway-centered interstitial fibrosis)³”, “중심소엽성 섬유화(centrilobular fibrosis)⁵” 등의 용어로 보고 되고 있다. 이 중 Yousem 등²이 언급한 특발성 세기관지중심성 간질성 폐렴(idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia)은 약물이나 직업력 같은 특별한 원인 없이 주로 40~50대 여성, 비흡연자에게 호발하고, 4년 추적 관찰 중 1/3은 사망하고 반수 이상이 진행하여 예후가 매우 좋지 않으며, 조직학적으로는 소기도 병변과 함께 부분적인 주변 간질 부위의 염증이 있지만 비괴사성 육아종은 관찰되지 않는 특징을 보였다. 한편, Churg 등³은 소기도에 집중된 간질 섬유화 및 화생성 세기관지 병변을 보이는 12명의 환자를 보고하였다. 이들

중 여자는 8명이었고 흡연과 연관된 경우는 3명이었다. 임상적으로는 만성 기침과 진행성 호흡곤란이 있고 주로 제한성 폐기능 장애를 동반하며, 방사선학적으로 망상결절성 병변과 기관지벽의 비후 및 폐용적 감소 소견을 보였다. 기관지폐포세척술은 7명의 환자에서 시행되었고 이중 4명의 환자에서 경한 림프구의 상승이 관찰되었다. 스테로이드 및 기관지 확장제로 치료하였고, 추적 관찰 중 5명은 질환이 악화되고, 이 중 4명은 사망하여 예후는 매우 불량한 양상을 보였다. 특징적으로 8명의 환자에서 동물이나 다양한 환경 물질에의 노출력이 있었다. 이 밖에도 de Carvalho 등⁵은 폐섬유화를 보이는 49명의 환자 중 12명이 기존의 특발성 폐섬유화증이나 비특이적 간질성 폐렴과는 달리 심한 소엽 변형, 기관지 중심성 양상을 보여 이를 중심소엽성 섬유화증으로 명명하였다. 이들은 병변이 주로 세기관지인 소기도에 집중되고, 내강 내 이물질이 존재하는 점 등에 근거하여 위산의 만성적 흡인에 의한 변화일 수 있다는 가설을 제시하였다. 하지만, 조직학적 소견 이외에 임상적으로나 폐기능 검사에서는 앞서 언급한 기존 질환들과 큰 차이는 보이지 않았다고 하였다. 최근 Mark 등⁶은 간질성 병변과 세기관지 병변이 혼재되어 있는 여러 질환들을 비교하면서 특발성 세기관지중심성 간질성 폐렴의 특징은 세기관지중심성 병변이기는 하지만 폐쇄세기관지염(bronchiolitis obliterans)나 폐쇄세기관지기질화폐렴(bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia)의 형태가 아니라, 염증성 세기관지염과 세기관지주변의 섬유화 양상이라고 기술하였다.

본 환자는 비흡연자로, 비교적 오랜 기간의 호흡기 증상과 일반 흉부 방사선 사진상 망상결절성 병변을 보여 간질성 폐질환을 의심하였다. 이후 정밀 검사로 시행한 흉부 전산화 단층 촬영에서 중심소엽성 미세 결절이 전 폐야에 분포해 있고 부분적인 섬유화 및 망상형 음영을 보여 만성 과민성 폐장염이나 흡인 손상 등 세기관지 병변에 의한 질환일 가능성을 시사하였다. 하지만 원인이 될 만한 직업력이나 환경에의 노출력 등이 없었고, 기관지폐포 세척액 검사도 비특이적 소견이었다. 흉강경으로 시행한 폐조직 검사에서는 만성 염증과 섬유화가 세기관지 및 주변 간질과 폐포에 집중적으로 분포하고 있었다. 이러한 변화는 늑막 주변에는 관찰되지 않았고 과민성 폐장염에서 보이는 육아종도 없었다. 폐생검 검체의 일부에서 염증이 주변 폐포까지 퍼져, 폐포낭 내로 포말큰포식세포의 응집 및 이의 기질화로 섬유모세포전이 관찰되었는데, 이는 많이 진행된 폐병변에서 관찰될 수 있는 비특이적 기질

화로, 진행된 세기관지염이 주변 폐포를 침범하면서 나타나는 조직소견으로 생각되며 흉부 전산화 단층 촬영에서 전 폐야에 분포했던 중심소엽성 미세 결절도 이런 조직학적 소견으로 이해될 수 있다. 비록 세기관지 주변 폐포낭 내 포말큰포식세포의 응집에 대한 기술을 한 증례가 드물지만², 이런 응집과 그에 따른 기질화는 진행된 병변에서 나타날 수 있는 비특이적 병변으로 이해된다. 따라서 임상적, 조직학적 결과를 종합하여 기존의 간질성 폐질환과는 다른, 특발성 세기관지중심성 간질성 폐질환을 진단하게 되었다. 아직까지 본 질환에 대해서는 정립된 표준 치료가 없어 환자는 스테로이드를 포함한 면역억제제를 사용하였다. 그러나, 6개월간의 추적 관찰 도중에도 증상은 점차 악화되었고 재시행한 폐기능 검사상 모든 지표들의 현저한 감소 소견 및 영상학적으로도 기존 병변은 변화 없이 관찰되고 전반적인 간유리 음영과 공동을 동반한 경결성 병변이 새로이 발생하였고 이로 인한 호흡부전으로 사망하였다. 본 증례와 같이 면역억제제 치료에 반응이 매우 불량하고, 급격히 진행되는 임상 경과 또한 특발성 세기관지중심성 간질성 폐렴에 해당하는 소견으로 생각된다.

결론적으로, 임상적 및 방사선학적으로 간질성 폐질환, 특히 중심소엽성 미세 결절로 소기도 병변이 의심될 때 기존의 잘 알려진 과민성 폐장염, 흡인 손상이나 호흡세기관지 연관성 간질성 폐질환뿐만 아니라 특발성 세기관지중심성 간질성 폐렴 가능성에 대해서 감별이 요구된다. 또한 치료 반응이 미미하고 예후가 불량한 본 질환의 특성을 고려할 때, 향후 그 원인 및 치료법에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

특발성 세기관지중심성 간질성 폐렴은 염증 및 섬유화가 주로 소기도 및 주변을 침범하고, 부분적으로 폐포로 퍼져나가는 특징을 보이는 질환으로 아직까지 국내에서는 발표된 증례가 없다. 저자들은 한 달간의 호흡곤란으로 내원한 남자에서 방사선학적으로 망상형 병변과 중심소엽성 결절을 보이면서 조직 검사상 세기관지에 집중된 병리 소견을 보여 세기관지중심성 간질성 폐렴을 진단한 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus. Classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
 2. Yousem SA, Dacic S. Idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia. *Mod Pathol* 2002;15:1148-53.
 3. Churg A, Myers J, Suarez T, Gaxiola M, Estrada A, Mejia M, et al. Airway-centered interstitial fibrosis: a distinct form of aggressive diffuse lung disease. *Am J Surg Pathol* 2004;28:62-8.
 4. Coleman A, Colby TV. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am J Surg Pathol* 1988;12:514-8.
 5. de Carvalho ME, Kairalla RA, Capelozzi VL, Deheinzelin D, do Nascimento Saldiva PH, de Carvalho CR. Centrilobular fibrosis: a novel histological pattern of idiopathic interstitial pneumonia. *Pathol Res Pract* 2002;198:577-83.
 6. Mark EJ, Ruangchira-urai R. Bronchiolitis interstitial pneumonitis: a pathologic study of 31 lung biopsies with features intermediate between bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and usual interstitial pneumonitis, with clinical correlation. *Ann Diagn Pathol* 2008;12:171-80.
-