

□ Roentgenogram of the Issue □

## 심한 호흡곤란을 보인 다발성 소결절성 폐질환

한양대학교 의과대학 내과학교실, 흉부외과학교실\*

양 석 철 · 이 경 상 · 윤 호 주 · 신 동 호  
박 성 수 · 이 정 희 · 함 시 영 · 이 철 범

= Abstract =

### Multiple Small Nodular Lung Lesions with Severe Dyspnea

Suck Chul Yang, M.D., Kyung Sang Lee, M.D., Ho Joo Yoon, M.D.  
Dong Ho Shin, M.D., Sung Soo Park, M.D., Jung Hee Lee, M.D.  
Shee Young Hahm, M.D., Chul Burm Lee, M.D.\*

*Departments of Internal Medicine and Thoracic Surgery\*  
College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea*

Diffuse panbronchiolitis is a chronic inflammatory lung disease of unknown etiology which is characterized by chronic airflow limitation and airway inflammation, predominantly localized in the respiratory bronchioles with infiltration of inflammatory cells, and has typical clinical, radiological and pathological features. Obstructive respiratory functional impairment, occasional symptoms of wheezing, and also cough and sputum resemble the feature of emphysema, bronchial asthma, or chronic bronchitis, respectively.

We experienced a case of pathologically proven advanced diffuse panbronchiolitis in a 55-year-old man with productive cough and exertional dyspnea. The chest radiography showed multiple tiny nodular densities on whole lung fields. It was confirmed by thoracoscopy-guided lung biopsy and the patient was improved after initiation of treatment with low-dose erythromycin

**Key Words** : Diffuse panbronchiolitis, Multiple small pulmonary nodules, Respiratory bronchiole

### 증 례

환자 : 조 O 수, 55세 남자  
주소 : 3개월 전부터 서서히 악화된 화농성 기  
침과 호흡곤란

현병력 및 과거력 : 30년 전 군입대후 기관지  
천식이라고 진단받고 간헐적으로 치료받았고 3  
년 전에는 개인 의원에서 폐결핵으로 6개월간  
항결핵제 투여받은적이 있던 자로 내원 3개월  
전부터 가끔 발열을 동반하고 점차 악화된 화농  
성 기침과 호흡곤란을 호소하였다.

가족력 : 특이한 사항이 없음.

증상 : 환자는 오한과 발열, 7개월간 6kg의 체중감소, 기침과 소량의 객담을 호소하였다.

이학적 소견 : 내원 당시 체온은 38℃, 맥박 분당 108회, 호흡수 분당 28회, 혈압은 120/80 mmHg이었다. 외견상 만성 병색이었으며 경부 진찰상 임파선 종대나 경정맥 팽대 등은 보이지 않았으며 흉부 청진상 전폐야에서 흡기 및 호기시 천명음과 수포음을 보이고 복부 진찰상 간이나 종물은 만져지지 않았으며 하지에 함몰성 부종 등도 관찰되지 않았다.

검사실 소견 : 말초혈액검사에서 백혈구 19,480/mm<sup>3</sup>(다핵구 87.8%, 임파구 6.6%, 단핵구 4.0%), 혈색소 12.6 gm/dl, 헤마토크리트 37.7%, 혈소판 354,000/mm<sup>3</sup>, 절대 호산구수는 200/mm<sup>3</sup>이었고 혈청생화학 검사상 총단백 7.7gm/dl, 알부민 4.4 gm/dl, 빌리루빈 0.6mg/dl, alkaline phosphatase 96 IU/L, GPT/GOT 47/45IU/L, BUN/Cr 13/1.4mg/dl이었고 소변 검사는 정상이었다. 동맥혈 가스검사상 pH 7.44, PaCO<sub>2</sub> 36.7mmHg, PaO<sub>2</sub> 72.1mm Hg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25.3mmol/L, O<sub>2</sub> saturation 95.0%이었고 객담 검사상 항산성염색은 음성이었으며 Charcot-Leyden crystal이나 Churschmann's spirals은 관찰되지 않았다. 객담 배양 결과 *Pseudomonas putida*와 *Actinetobacter haemolyticus*가 배양되었다. 폐기능 검사상 FVC 2.06L (65.6%), FEV<sub>1</sub> 0.64L(24.8%), TLC 5.31L (93.1%), RV 2.56L(126%), DLCO/VA 88.5%을 보여 심한 폐쇄성 폐기능장애를 나타내었다. 혈청학적 검사상 cold agglutinin 양성, RA factor 음성, ASO 음성, CRP 음성, Ig G 1,560mg/dl, Ig A 241mg/dl, Ig M 152mg/dl로 정상치를 보였고 면역학적 검사로 T 임파구아형을 조사한 결과 OKT<sub>4</sub> 1,075(69%), OKT<sub>8</sub> 477(31%)로 OKT<sub>4</sub>/OKT<sub>8</sub>의 비가 2.26으로 증가하였다. 또한 HLA-DR typing상 HLA-Bw54 양성을 나타내었고 기관지내시경을 이용한 기관지폐포세척 검사상 임파구 54%, 다핵구 22%, 대핵세포 11%를 보였다.

방사선학적 검사 : 흉부 x-선(Fig. 1)에서 전폐

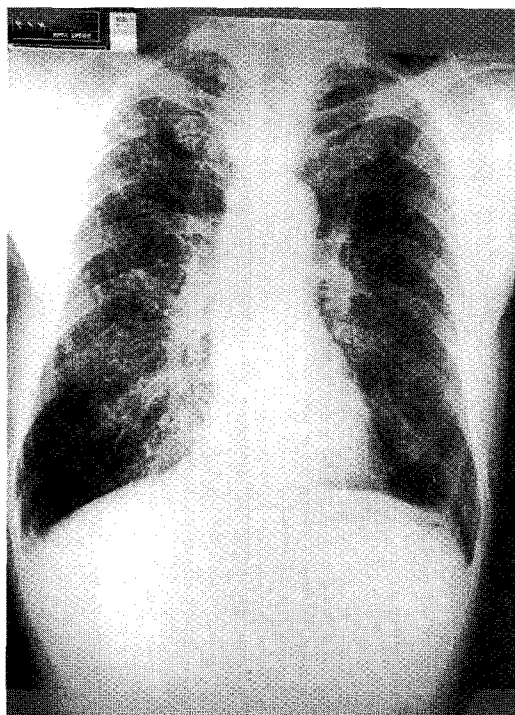


Fig. 1. Chest radiographic finding at initial manifestation, which shows diffuse nodular and linear shadows of 2-4mm in diameter in whole lung fields.

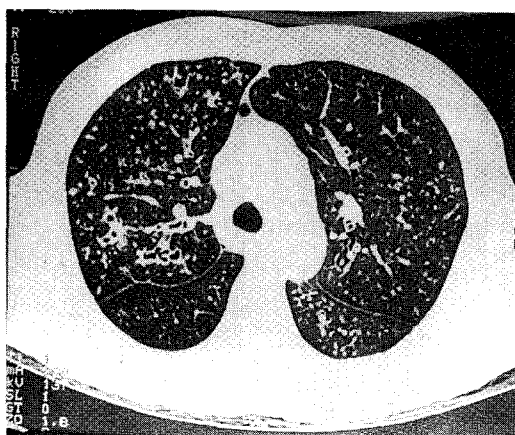
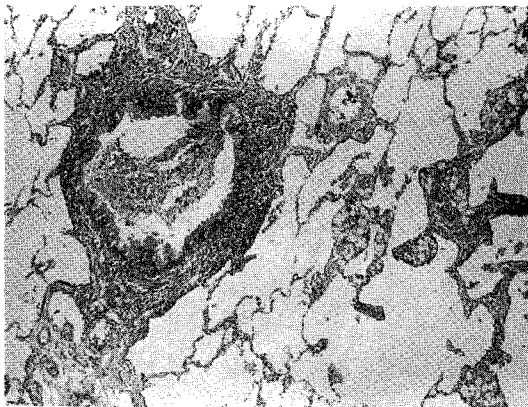


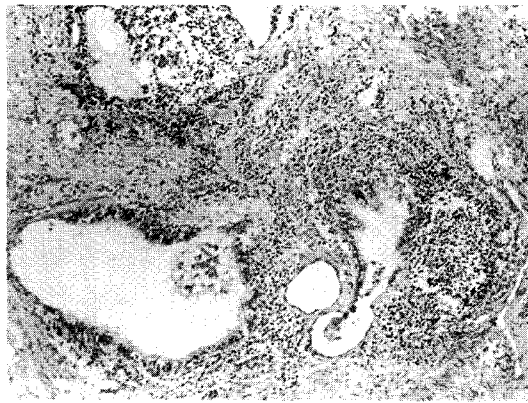
Fig. 2. High-resolution CT at initial manifestation, which shows ill-defined small rounded opacities at centrilobular area and branching bronchiolar lesions with bronchiectasis of medium and small sized bronchi.

아에 산재되어 있는 미만성 소결절과 일부 과팽창의 소견이 관찰되고 고해상 흉부 전산화 단층 촬영상(Fig. 2) 세기관지 확장증과 동맥말단에서 보이는 다발성 소결절이 양측 폐야에 산재되어 있고 일부에서는 분지 양상을 보이고 전폐야에서 기관지벽이 두꺼워져 있었다.

**병리 조직학적 소견 :** 환자는 입원 19일째 흉강경을 이용하여 폐생검을 시행하였으며 병리학적 소견에서 호흡세기관지를 중심으로 임파구와 형질



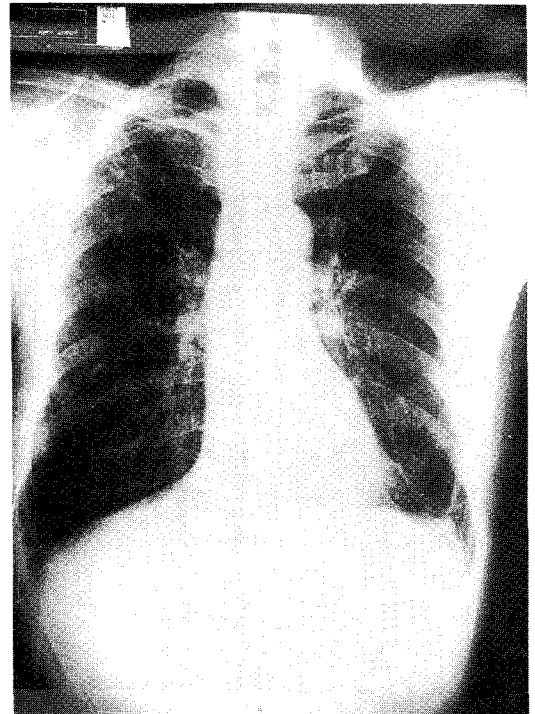
**Fig. 3.** A histologic section of lung obtained by thoracoscopy-guided lung biopsy shows that the walls of respiratory bronchiole and terminal bronchiole were thickened by infiltration of mononuclear cells and no pathologic changes were detectable in alveolar ducts or spaces except slight hyperinflation in lower power field.



**Fig. 4.** The fibrotic areas show bronchocentric patchy lymphoplasmacytic cell infiltration and foamy histiocytic aggregation in the thickened alveolar septum on high power field.

세포의 침윤이 관찰되었고 비후된 폐포중격내에 거품조직구의 축적 및 일부 세기관지내에서는 다핵구 및 임파구의 점액성 삼출액이 보여 상당히 진행된 병변의 양상을 보였다(Fig. 3, 4).

**치료 및 경과 :** 환자는 입원후 합병된 폐감염의 치료를 위해 항생제의 투여 및 기관지확장제, 산소공급 등의 대증치료와 이질환의 특이치료제로 높은 임상효과를 보이는 erythromycin(250mg, t.i.d)을 투여한 결과 현저한 호흡곤란의 감소와 청진상 천명음의 소실 및 흉부 x-선상 현저히 병변이 감소된 상태로(Fig. 5) 퇴원한 후 지속적인 소량의 erythromycin 투여와 함께 3개월 뒤 폐기능 검사상 FVC 3.37L(107%), FEV1 1.88L(72.9%) 등 향상을 보이고 현재 외래 추적 관찰중이다.



**Fig. 5.** Chest radiographic finding after low dose erythromycin treatment shows markedly decreased multiple nodules in size and number and improvement of tubular bronchiectatic lesions.

## 고 찰

미만성 범세기관지염(Diffuse panbronchiolitis)은 아직 정확한 원인이 밝혀지지 않은 주로 호흡 세기관지에 발생하는 만성 염증을 특징으로하는 만성 폐질환으로 일종의 임상병리학적인 질환으로 객담을 동반한 만성 기침과 운동성 호흡곤란을 보이는데<sup>1)</sup> 1966년 일본에서 처음 발견한 이후<sup>2)</sup> 1969년 Yamanaka 등이 이질환의 특징을 서술한 바 호흡세기관지에 임파구, 형질세포, 조직구 등의 침윤과 이에 따른 세기관지벽의 비후가 특징적이며 진행될수록 근위 세기관지의 이차적인 확장을 나타내어 폐쇄성 폐기능장애와 간헐적인 천명, 기침 및 객담을 보여 임상적으로 폐기종, 기관지천식 또는 만성기관지염 등과 비슷한 양상을 보이지만 뚜렷한 차이를 보이는 질환이다<sup>3)</sup>. 이질환은 현재까지 주로 일본에서 발생하고 임상상으로는 만성 또는 지속적인 부비동 및 폐감염과 염증을 특징으로 한다. 일본에서는 1978년부터 1980년 사이에 전국적인 역학조사를 시행하여 약 1,000예 이상의 환자를 찾아내었고 이 중 82예에서 조직학적으로 확진을 하였는데<sup>4)</sup> 일본 이외의 다른 나라에서는 거의 발생 보고가 없었으나 최근 제일 한국인<sup>5)</sup> 및 서구의 몇 나라<sup>6,7)</sup>에서 증례보고가 있을 뿐이고 한국에서는 김 등이 16예를 보고한 바 있다<sup>8)</sup>.

이질환의 원인은 아직 밝혀지지 않고 있는데 주로 일본, 중국, 한국인 등 몽고계 민족에서 호발하고 있다는 점에서 유전적인 요인이 관련이 있을 것으로 생각되고 있다. 일본인의 경우 HLA-Bw54가 대조군의 11.4%에 비하여 미만성 범세기관지염 환자군에서 63.2%로 높게 나타나고 있어 상대 위험치수가 16.8로 관련이 있을 것으로 생각되며<sup>9)</sup>, 각 민족에 따른 HLA-Bw54의 빈도는 일본인이 14.1%, 중국인이 10.4%, 한국인 14.0%이며 몽고계민족을 제외한 다른 민족에서는 거의 나타나지 않는 것으로 알려지고 있다. 한국에서의 증례에서 1992년 김 등이 보고한 16예에서는 한 예도 HLA-Bw54 양성인 경우가 없었으나<sup>8)</sup> 본 증례에

서는 양성을 나타내었다.

미만성 범세기관지염의 임상적 특징을 보면 호 발연령은 다양하지만 주로 40대이후에 발현하며 남녀비는 2:1 이상으로 남자에서 발병율이 높고 약 75% 이상에서 만성부비동염을 동반하는데 이중 약 55%에서 수술을 받은 과거력이 있었는데 1992년 김 등의 16예 전부, 그리고 저자들의 증례에서도 부비동염이 발견되었다.

미만성 범세기관지염이 흡연자에서 호발한다는 증거는 없으며 일부 보고에서는 이 질환이 여러가지 독성 가스, 즉, 군 독성 가스, 질소 가스, 염화수소 가스, 황산 가스 등과 인플루엔자, 홍역, 백일해 또는 다른 여러 호흡기감염의 결과로 생겨난 중후군으로 여기기도 하는데 본 예에서는 이러한 증거는 없었다.

미만성 범세기관지염의 초기증상은 운동시 호흡 곤란, 만성 기침, 천명과 저산소증을 보이다가 점차 진행될수록 세균감염이 되어 화농성 객담과 발열이 생기게 되는데 주로 *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, 그리고 *Pseudomonas aeruginosa*가 그원인균으로 알려지고 있다. 이중 *Pseudomonas aeruginosa*에 의한 감염이 발생하게 되면 치료가 힘들고 진행이 빨라져 결국 호흡부전으로 사망하게 되는 경우가 많은데<sup>1)</sup> 본 예에서는 *Pseudomonas putida*와 *Actinobacter haemolyticus*가 배양되었는데 초기에 항생제 투여로 폐감염이 조절되었다.

폐기능검사상 심한 폐쇄성, 정도의 제한성 폐기능장애가 유발되고 동맥혈가스검사상 초기에는 저산소혈증만 나타나다가 점차 과탄산혈증과 함께 말기에는 호흡부전으로 사망하게 된다.

미만성 범세기관지염은 흉부 x-선상 특징적인 병변을 보이는데 전폐야에 직경 2mm 정도의 작은 결절성 병변이 나타나는데 초기시 과팽창을 동반하므로 이를 보기 힘든 경우도 있다. 이러한 병변은 48% 정도에서 양측 하폐에 미만성으로 존재하며 31%에서 양측하폐야에 기관지벽의 비후를 보이는 tram line으로 관찰된다<sup>10)</sup>. 고해상 흉부 전산화 단층 촬영상 평균 직경 1mm 정도의 작고

등근 attenuation 병변이 주로 호흡세기관지주변에서 보이거나, 선형의 가지형태의 attenuation 병변, 두꺼워지고 늘어난 세기관지 및 기관지의 벽, 내부 및 외부 폐하 사이에서의 attenuation의 차이 등의 특징적인 소견을 보여 이 질환의 진단에 도움을 준다<sup>11)</sup>.

미만성 범세기관지염은 임상소견 및 흉부 x-선 소견, 폐기능검사와 면역학적인 검사를 통하여 임상적으로 진단이 가능하지만 확실한 진단은 폐조직검사가 뒷받침되어야 가능하다. 병리학적인 특징은 Kitaichi가 밝힌 것과 같이 주로 호흡세기관지벽에 입과구, 형질세포, 조직구 등의 염증세포가 침윤되어 세기관지벽이 두꺼워지고 이러한 염증 변화가 세기관지주변으로 확장되는 형태를 보인다가 질환이 진행됨에 따라 호흡세기관지가 수축되고 좁아지며 세기관지벽과 주변 조직으로 포말세포가 침착되고 말단 세기관지의 근위부의 이차적 확장증이 나타난다<sup>12)</sup>. 일반적으로 미만성 범세기관지염의 임상 판정기준<sup>1)</sup>을 만족시키며 만성 기관지염, 기관지천식, 폐기종 및 기관지확장증의 진단을 배제할 수 있을 경우에 임상적 진단이 가능한데 만성부비동염이 있고 cold agglutinin 양성, Ig A 및 OKT<sub>4</sub>/OKT<sub>8</sub> 비가 상승되어 있으며 HLA-Bw54가 양성이면 미만성 범세기관지염의 가능성이 더욱 높아진다<sup>13)</sup>. 저자들의 증례에서는 이중 cold agglutinin 양성, OKT<sub>4</sub>/OKT<sub>8</sub> 비 상승 및 HLA-Bw54의 양성을 나타내었다.

현재 미만성 범세기관지염의 정확한 원인을 모르고 있기 때문에 원인 치료는 불가능하고 임상경과에 따른 대증 치료 및 합병증에 대한 치료가 주류를 이루다가 최근 erythromycin의 소량 장기투여가 이질환의 치료에 크게 도움이 된다는 것이 알려진 뒤<sup>14)</sup> 미만성 범세기관지염의 주치료제가 되고있다. erythromycin이 어떤 기전으로 효과가 있는지는 아직 잘 모르고 있는 실정이나 여러 연구자에 의해 이러한 효과는 항박테리아 역할보다 백혈구의 기능에 변화를 주고 자연살해세포능을 증가시킨다는 보고가 있어 아직 잘 모르지만 erythromycin이 숙주의 면역기능에 영향을 주어

질병을 호전시키는 것으로 생각하는 보고도 있는데 현재는 주로 erythromycin의 항염증반응에 의한 결과라고 알려지고 있다. 1990년 Yoichiro 등에 의해 미만성 범세기관지염 환자의 기관지폐포 세척 결과 호중구증가증을 보인다는 것을 알았고 이후 erythromycin 투여후 기관지폐포세척액에서 호중구가 감소한다는 사실을 알아냈으며<sup>15)</sup> 이러한 효과는 erythromycin이 폐조직에서 중성구의 염증세포로의 chemotaxis를 억제한다는 결과를 밝혀내어<sup>16)</sup> 현재 이러한 기전으로 만성 염증반응을 억제하고 질환의 진행을 막는다고 이해하고 있다. 또한 최근에는 미만성 범세기관지염 이외에도 기관지확장증 및 만성 기관지염에서도 erythromycin의 소량 장기 투여가 효과가 있다는 보고가 나오고 있어 erythromycin의 항생제 이외의 작용에 대해서 연구가 활발히 이루어지고 있다. 그리고 erythromycin 이외의 macrolide 계열의 항생제 또는 quinolone 계열의 항생제도 효과가 있는 것으로 알려지고 있다.

미만성 범세기관지염의 치료제로 erythromycin을 얼마간 투여하는가에 대한 여러 연구가 이루어지고 있는데 적어도 6개월은 써야 하는 것으로 생각되나 언제까지 사용할 것인가에 대한 정확한 보고가 없으며 대개는 2-3년 이상 사용하는 추세인데 국내에서는 1994년 김 등이 erythromycin 소량 장기투여의 효과에 대한 보고가 있었고<sup>17)</sup> 저자들의 경우 erythromycin(250mg, b.i.d) 7개월간의 소량 장기투여치료를 진행중이며 현재 임상적인 증상호전 및 이학적 검사상의 현저한 호전을 보이며 이에 따른 부작용은 관찰되지 않고 있다.

## 요 약

저자들은 특징적인 임상 증상과 함께 전형적인 흉부 x-선 및 고해상 흉부 전산화 단층 촬영 소견을 보이는 미만성 범세기관지염 환자에서 흉강경을 이용한 폐생검으로 확진하여 erythromycin 소량 투여로 임상적 효과를 얻은 1예를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Homma H, Yamanaka A, Tanimoto S, et al: Diffuse panbronchiolitis. A disease of the transitional zone of the lung. *Chest* 83:63, 1983
- 2) Yamanaka A, et: The problem in chronic bronchitis and bronchial asthma from pathological view points. *Nippon Rinsho* 24:851, 1966
- 3) Yamanaka A, Saeki S, Tamura S, Saito K: The problem of chronic obstructive pulmonary disease: Especially concerning about diffuse panbronchiolitis. *Intern Med* 23:442, 1969
- 4) Annual report on the study of diffuse disseminated lung disease by Homma, Hiomi. Grant-in-Aid from the Ministry of Health and Welfare in Japan, 1981
- 5) Sugiyama Y, Takeuchi K, Yotsumoto H, Takaku F, Maeda H: A case of panbronchiolitis in a second generation Korean male. *Jap J Thorac Dis* 24:183, 1986
- 6) Randhawa P, Hoagland MH, Yousem SA: Diffuse panbronchiolitis in North America: report of three cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 15:43, 1991
- 7) Poletti V, Patelli M, Poletti G, Bertani T, Spiga L: Diffuse panbronchiolitis observed in an Italian. *Chest* 98:515, 1990
- 8) 김영환, 유철규, 한성구, 심영수, 김건열, 한용철: 미만성 범세기관지염의 임상상에 관한 연구. *결핵 및 호흡기질환* 39:28, 1992
- 9) Sugiyama Y, Kudoh S, Maeda H, Suzaki H, Takaku R: Analysis of HLA antigens in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 141:1459, 1990
- 10) Nakata K, Tanimoto H: Diffuse panbronchiolitis. *Jpn J Clin Radiol* 26:1133, 1981
- 11) Akira M, Kitatani F, Lee YS, Kita N, Yamamoto S, Higashihara T, Morimoto S, Ikezoe J, Kozuka T: Diffuse panbronchiolitis: Evaluation with high-resolution CT. *Radiology* 168:433, 1988
- 12) Kitaichi M: Pathology of diffuse panbronchiolitis from the view point of differential diagnosis. in Grassi, Rizzato G, Pozzi E ed. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. Elsevier Science Publishers p 741, 1988
- 13) Homma H: Diffuse panbronchiolitis. *Jap J Med* 25: 329, 1986
- 14) Kudoh S, Uetake T, Hagiwara K, Hirayama M, Hus LH, Kimura H, Sugiyama Y: Clinical effects of low dose long-term erythromycin chemotherapy on diffuse panbronchiolitis. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 25:632, 1987
- 15) Kchikawa Y, Koga H, Tanaka M, Tokunaga N, Kaji M: Neutrophilia in bronchoalveolar lavage fluid of diffuse panbronchiolitis. *Chest* 98:917, 1990
- 16) Oda H, Kadota J, Kohno Shigeru, Hara K: Erythromycin inhibits neutrophil chemotaxis in bronchoalveoli of diffuse panbronchiolitis. *Chest* 106:1116, 1994
- 17) 김영환, 박제영, 유철규, 한성구, 심영수, 김건열, 한용철: 미만성 범세기관지염에서 Erythromycin 소량장기투여 효과. *결핵 및 호흡기질환* 41:127, 1994