

세기관지 질환의 병리

연세대학교 의과대학 병리학교실

조 상 호

Bronchiolar Pathology

Sang-Ho Cho, M.D.

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

서 론

폐의 “소기도(small airways)”는 일반적으로 종말 세기관지(terminal or membranous bronchiole)와 호흡성 세기관지(respiratory bronchiole)들로 구성된 부분을 말한다. 종전에는 내경이 3mm 보다 작은 기도(airways)를 모두 이 범주에 넣었다^{1~3)}.

종말세기관지는 전도기도(conducting airway)로써 이들은 섬유-근육조직으로 구성되어 있고 동반한 폐포는 없다. 횡단면적은 약 53cm²이다.

호흡성 세기관지는 부분적으로 alveolated wall로 구성되어 있고 전도하는 부위와 호흡하는 부분사이의 이행부위라 할 수 있다. 횡단면적은 약 186cm²이다. “소기도 질환(small airways disease)”의 개념은 Hogg등⁴⁾이 retrograde catheter technique을 사용한 기도저항을 측정하면서 제시하였다. 이들 초기연구의 중요개념은 종말 세기관지와 호흡성 세기관지의 구

조변화는 생리적 및 임상적 기류폐쇄를 일으킬 수 있는 기도저항의 변화를 야기할 수 있다는 것이다^{5,6)}. 이는 이들 구조변화가 기능적 초기변화의 원인일 수 있다는 중요한 점을 제시하는 것이다. 소기도질환, 세기관지염과 이와 관련된 병변들을 포함하여 세기관지에서 일어나는 병리학적 변화는 임상적 소견과 대단히 밀접히 관련되어 있다. 어떤 손상에 대한 세기관지의 반응은 몇가지로 제한되기 때문에, 많은 질환들이 세기관지에 유사한 병리적 소견을 보이므로 이들의 원인이나 병인을 규명하고 논의함에는 임상 및 병리소견을 연관시킴이 거의 필수적이다.

세기관지 병리변화를 크게 나누어보면 다음과 같고 이들중 흡연과 관련된 호흡성 세기관지염, Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, constrictive bronchiolitis obliterans, cellular bronchiolitis, diffuse panbronchiolitis의 병리소견을 중심으로 기술하겠다.

Spectrum of Bronchiolar Pathology

- Diseases of the small airways caused by cigarette smoke
 - Respiratory bronchiolitis
 - Mineral dust induced small airway disease
 - Bronchiolitis obliterans
 - Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia
 - Constrictive bronchiolitis obliterans
 - Athma-type changes
 - Chronic bronchiolitis/emphysema associated bronchiolar changes
 - Cellular bronchiolitis (acute, chronic, with or without fibrosis)
 - Follicular bronchiolitis
 - Diffuse panbronchiolitis
 - Peribronchiolar fibrosis and bronchiolar metaplasia

Diseases of the Small Airways Caused by Cigarette Smoke

흡연으로 인한 소기도의 구조 변화는 (1) 염증성부종과 세포침윤으로 인한 기도의 비후, (2) 기도의 점막하층과 외막층의 섬유화로 인한 기도벽의 모양변형, (3) 세기관지 주위의 폐포와의 연결구조의 소실과 폐실질조직의 파괴로 인하여 early airway collapse on expiration으로 요약할 수 있다⁷⁾. 흡연으로 인한 이런 소기도의 구조변화는 그 정도에 따라 폐기능의 이상을 초래할 수 있으며 어떤 폐기능검사로 손상의 진행여부, 섬유화여부, 가역적 염증여부 등을 찾아낼 수 있다면 치료에 많은 도움이 되겠다. 흡연자들에게 제일 많이 볼 수 있는 호흡성 세기관지염(respiratory bronchiolitis) 혹은 smoker's bronchiolitis에 대하여 기술하겠다. 호흡성 세기관지염은 주로 호흡성 세기관지를 침범하지만 종말세기관지를 침범하기도 한다. 호흡성 세기관지 벽에 경한 만성 염증세포

침윤과 경한 섬유화 및 평활근 세포증식, 주위 폐포벽의 만성 염증세포 침윤이 병리소견이다. 덧붙여 특징적 소견은 호흡성 세기관지와 주위 폐포내의 대식세포들의 축적이며 이들 대식세포들은 PAS와 철 염색에 양성인 세포질내 적갈색 색소를 함유하고 있는 것이다⁸⁾ (Fig. 1).

호흡성 세기관지염은 폐암환자의 절제폐나 흡연환자의 부검폐에서 우연히 발견되는 경우가 대부분이다. 드물게는 호흡성세기관지염이 폐실질조직내로 파급되어 경한 미만성 간질성 폐질환의 증상을 일으키기도 한다(Respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease). 그러나 호흡성 세기관지염을 단순히 호흡성 세기관지를 침범하는 염증으로 간주한다면 여러 가지 질환들이 이를 일으킬 수 있으며 mineral dust 흡입, drug reaction, virus 감염, 결체조직질환, 심폐이식 만성 거부, hypersensitivity reaction 등에서도 관찰된다.

Mineral Dust Induced Small Airway Disease

Mineral dust의 흡입은 소기도 주위에 이들 dust가 축적되며 주로 호흡성 세기관지와 폐포관의 섬유화와 dust 침착을 가져오며 만성 염증반응은 미약하다. 이러한 소견을 일으키는 dust들은 asbestos, iron oxide, aluminum oxide, silica, silicate, coal 등이다. Pneumoconiosis의 한 형태이다.

Bronchiolitis Obliterans-organizing Pneumonia

Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia (BOOP)라는 용어는 세기관지 병변 중 가장 혼돈을 일으키는 용어인데, 이는 임상적 증후군 및 두가지의 다른 조직 병리소견을 나타내는 bronchiolitis obliterans 모두를 기술하는 용어로 사용하기 때문이다. 임상적 넓은 의미로는 BOOP는 syndrome of chronic airflow obstruction이며 소기도의 방사선적

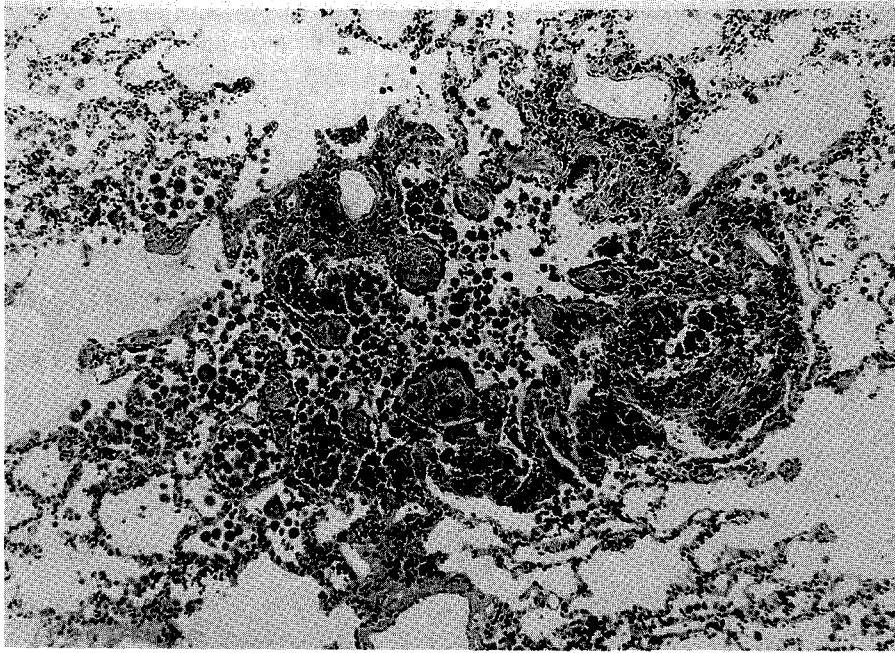


Fig. 1. Respiratory bronchiolitis associated with cigarette smoking. Respiratory bronchiole reveals mildly thickened wall with chronic inflammatory cell infiltration. Increased macrophages are present in the bronchiolar lumen and the immediately surrounding alveoli.

hyperinflation과 병리변화를 동반한 경우를 말한다. BOOP는 주로 airspace-filling fibrosing process로써 세기관지, alveolar dusts, 세기관지 주위 폐포 등을 침범한다고 하겠다⁹⁻¹¹⁾.

Liebow등이¹²⁾ 1973년 BOOP 증례들을 보고한 이래로 현재는 1985년 Epler 등이⁹⁾이 제창한 Idiopathic BOOP과 1983년 Davidson 등¹³⁾이 제창한 Cryptogenic organizing pneumonia(COP)를 사용함이 타당하겠다.

용어사용에서의 중요한 점을 세가지 지적하면^{9,10,12,~17)},

(1) luminal fibrosis가 세기관지에만 국한되면 bronchiolitis obliterans이고, alveolar ducts와 alveolar spaces까지 침범하면 BOOP라 함이 타당하지만 흔히 이 둘을 서로 혼용해서 사용한다. 실제로 pure bronchiolitis obliterans는 극히 드물고 대개는

BOOP이지만 부적절한 생검때문인 경우가 대부분이다.

(2) Idiopathic BOOP과 BOOP의 구별: BOOP은 단순히 병리학적 용어로 조직학적인 기술을 말하지만 Idiopathic BOOP은 COP와 동의어으로써 특정한 질환이며 이의 주된 병리소견이 BOOP인 것이다.

(3) BOOP과는 임상적으로나 병리학적으로 전혀 다른 "obliterative bronchiolitis" 혹은 "constrictive bronchiolitis obliterans"도 일부 서로 혼돈해서 사용하며 이에 대하여서는 따로 기술하겠다.

BOOP은 어떤 급성 폐손상에 대한 비특이성 소견이다. Diffuse alveolar damage는 급성 폐손상이 미만성인데 반하여 BOOP은 국소적인 것이 다른 것이다.

BOOP의 원인을 Katzenstein의 구분을 소개하면

다음과 같다¹⁸⁾.

BOOP as the primary cause of respiratory illness :

Organization of prior infection (viral, bacterial)

Toxic inhalants

Drug toxicity (gold, amiodarone, etc.)

Collagen vascular diseases

Bronchial obstruction (foreign materials, tumors)

Chronic aspiration

Unknown etiology (Idiopathic BOOP or COP)

BOOP as a non-specific reaction on the periphery of unrelated pathologic processes :

Neoplasms, granulomas and other infections

Vasculitis, infarcts etc.

BOOP as a minor component of the pathologic manifestations of other diseases :

Eosinophilic granuloma, hypersensitivity pneumonia, NIP, eosinophilic granuloma, etc.

BOOP의 병리소견은 세기관지강과 세기관지 주위 폐포내로 myxoid fibroblastic tissue의 증식으로 차 있는 매우 특징적인 것이다(Fig. 2). 이들 변화는 여기저기 국소적으로 흩어져 나타난다. 저배율로 이 특징을 더욱 잘 알 수 있다.

Acid mucopolysaccharide로 구성된 myxoid matrix내에 fibroblasts가 증식되어 있고 임파구, 대식세포, 형질세포침윤이 있을 수 있다^{9,10,15,19)}.

이들 fibrosis와 염증세포들이 모여 polyps or plugs를 형성하여 distal bronchioles, alveolar ducts, 주변 alveolar space들을 폐쇄하게 된다. 이로 인한 이차적 소견은 지방함유 대식세포의 축적이며

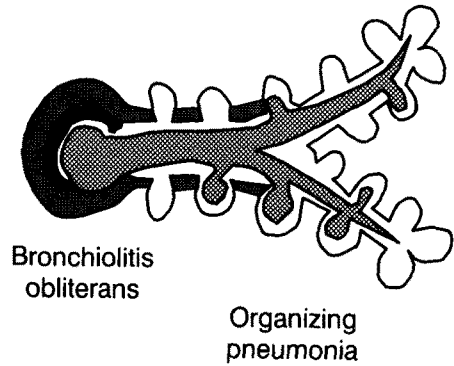


Fig. 2. Diagrammatic representation of classic bronchiolitis obliterans with intraluminal polypoid tissue continuous with organizing pneumonia in the more distal parenchyma.

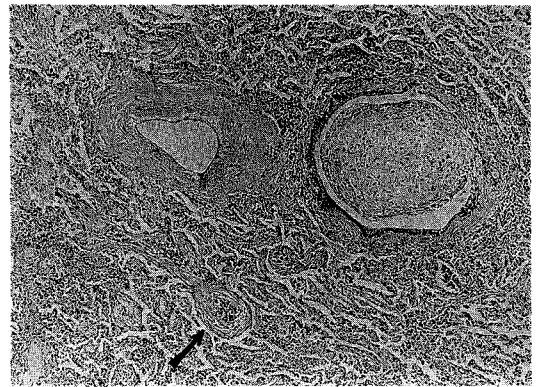


Fig. 3. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. A small fibroblastic myxoid polyp is partially occupying the bronchiolar lumen. The surrounding tissue shows inflammation in the alveolar walls and same fibroblastic tissue involving alveolar ducts(arrow).

세기관지 폐쇄로 인한 lipid pneumonia이다.

Alveolar interstitium에도 만성염증세포 침윤이 있다(Fig. 3, Fig. 4). BOOP은 organizing DAD, acute interstitial pneumonia, UIP 등과 감별해야

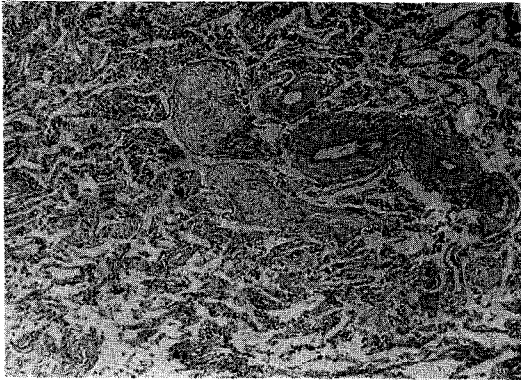


Fig. 4. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Fibroblastic plugging(polyps) within alveolar ducts are seen.

하지만 그렇게 어려운 것은 아니다.

Constrictive Bronchiolitis Obliterans

BOOP과는 임상적으로나 병리학적으로 다른 *constrictive bronchiolitis obliterans (obliterative bronchiolitis)*에 대하여 기술코저 한다. Constrictive bronchiolitis obliterans는 앞서 기술한 classic BOOP 보다는 훨씬 그 발생빈도가 낮다. 특징은 종말 세기관지 벽의 concentric fibrosis이다. 심-폐동시이식²⁰⁾, 폐이식, graft versus host disease, 약부작용(gold, penicillamine), collagen vascular diseases 특히 rheumatoid arthritis, infection (viruses, mycoplasma) 등에서 동반되며 원인을 모르는 경우 (idiopathic)도 있다.

Constrictive bronchiolitis obliterans는 주로 종말 세기관지를 침범하며 호흡성 세기관지나 말단 폐실 질조직의 변화는 미약하다. Constrictive bronchiolitis obliterans의 병리소견은 시초에는 점막하 염증 및 섬유화로 나타나며 점차적으로 증가되어 동심원적으로 종말 세기관지강을 폐쇄한다. Lumen 변형, 점



Fig. 5. Constrictive bronchiolitis obliterans. The bronchiole shows luminal narrowing caused by increased in submucosal scarring and chronic inflammatory cells.

액축적, 만성염증 등이 동반된다(Fig. 5).

이러한 병리병변 때문에 대부분의 환자는 급히 진행되는 호흡곤란과 기침이 주소이다. 폐기능은 기도폐쇄이며 방사선 소견은 infiltrates 없이 overinflation 인점등이 BOOP과는 다른점이다. 예후는 일반적으로 나쁘다.

Cellular Bronchiolitis

Cellular bronchiolitis는 세기관지에 염증세포침윤이 뚜렷한 경우를 총칭하여 사용할 수 있다. 유용한 병리학 기술이다. 더 나아가서 염증세포의 종류(급성, 만성), 괴사여부, germinal center hyperplasia 여부 (follicular bronchiolitis) 등에 의해 세분될 수 있고, 대개 어느 정도의 섬유화를 세기관지 주변에 동반하고 있다. Cellular bronchiolitis를 가적될 수 있는 경우는 다양하다. 이들은 급성 virus 감염, mycoplasma pneumoniae pneumonia, acute fume or toxic exposure, 이식후 기관지 확장증, 결체조직질환, 과민성 폐염, 천식, 폐기종 등이다⁷⁾.

Follicular Bronchiolitis

Follicular bronchiolitis는 소기도질환중 드문 질환이며 심한 만성 염증세포침윤이 세기관지내에 있고 reactive germinal centers, intraluminal acute inflammatory cell exudate 등이 동반되어 세기관지강이 좁아져 있는 것이다. Follicular bronchiolitis는 collagen vascular disease 중 특히 rheumatoid arthritis, Sjogren disease 때 잘 동반된다. 선천적 혹은 후천적 면역결핍증 환자에서도 관찰할 수 있다.

Diffuse Panbronchiolitis (DPB)

미만성 범세기관지염은 세기관지 특히 호흡성 세기관지에 심한 만성염증세포인 임파구, 형질세포의 침윤으로 세기관지 벽이 두꺼워지며 다른 특징적 소견은 포말대식세포들이 염증세포들과 섞여 나타나며 주위 간질에서도 관찰된다는 것이다.

초기에는 세기관지강이 좁아지나 말기에는 2차적인 확장이 종말세기관지에 일어난다.

미만성 범세기관지염은 소기도 질환의 일종으로써 주로 일본에서 제일 많이 발생하며 구미에서는 드물다²¹⁾. 중국, 한국에서도 발생하며 HLA BW54 발현때문으로 추정하고 있다²²⁾. 이 질환은 서서히 진행되며 평균 생존은 약 15년이다. 미만성 범세기관지염의 제반특징에 대하여는 정희순(1997)²³⁾이 잘 기술하였다.

요 약

세기관지를 침범하는 많은 질환들이 세기관지에 유사한 병리소견을 일으킴으로 이들의 원인, 병인, 진단을 위하여서는 임상 및 병리소견을 연관시킴이 거의 필수적이다. Small airways disease를 포함한 세기관지 질환의 병리소견 특히 호흡성 세기관지염, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, constrictive bronchiolitis obliterans 등에 대하여 중점적으

로 기술하였다.

특히 BOOP은 어떤 급성 폐손상에 대한 국소적인 비특이성 소견이며 조직병리적인 기술이다. 반면 Idiopathic BOOP은 COP와 동의어로써 특정한 질환이며 이의 주된 병리소견이 BOOP인 것으로 이해하는 것이 좋겠다. Constrictive bronchiolitis obliterans는 임상적으로나 병리학적으로 BOOP과는 다르다고 하겠다.

참 고 문 헌

1. Thurlbeck WM, Wang N-S : The structure of the lungs. In : Widdicombe JG, ed. Respiratory physiology. New York : Butterworth, 1974 ; 2-26
2. Weibel ER : Morphometry of the human lung. Berlin : Springer-Verlag, 1963
3. Horsfield K, Cumming G : Morphometry of the bronchial tree in man. J Appl. Physiol 24 : 373, 1968
4. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM : Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. N Engl J Med 278 : 1355, 1968
5. Takishima T, Yanai M, Sasaki H : Site of airway hyperreactivity. Am Rev Respir Dis 143 : S49, 1991
6. Niewochner DE, Kleinerman J : Morphologic basis of pulmonary resistance in the human lung and effects of aging. J Appl Physiol 36 : 412, 1974
7. Wright JL, Hobson JE, Wiggs BR, Paie PD, Hogg JC : Effect of cigarette smoking on structure of the small airways. Lung 165 : 91, 1987
8. Yousem S, Colby T, Gaensler E : Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. Mayo Clin Proc 64 : 1373, 1989

9. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *New Engl J Med* 312 : 152, 1985
10. Katzenstein A-LA, Myers JL, Prophet WD, Corley LS III, Shin MS : Bronchiolitis obliterans and usual interstitial pneumonia : a comparative clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 10 : 373, 1986
11. King TE, Jr : Bronchiolitis obliterans. *Lung* 167 : 69, 1989
12. Gosink BB, Friedman PJ, Leibow AA : Bronchiolitis obliterans. Roentgenologic-pathologic Correlation. *Am J Rentgenol Radium Ther Nucl Med* 117 : 816, 1973
13. Davidson AG, Heard BE, McAllister AC, Turner-Warwick MEH : Cryptogenic organizing pneumonitis. *QJMed* 22 : 382, 1983
14. Alasaly K, Muller N, Ostrow DN, et al. : Cryptogenic organizing pneumonia : A report of 25 cases and a review of the literature. *Medicine* 74 : 201, 1995
15. Cordier J-F : Cryptogenic organizing pneumonitis : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Clin Chest Med* 14 : 677, 1993
16. Myers JL, Colby TV : Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 14 : 611, 1993
17. Colby TV, Myers JL : Clinical and histologic spectrum of bronchiolitis obliterans including bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Semin Respir Med* 13 : 119, 1991
18. Katzenstein A-L A : Surgical pathology of Non-neoplastic lung disease. Third ed. W B Saunders Co., 1997
19. Peyrols S, Cordier J-F, Grimaud J-A : Intraalveolar fibrosis of idiopathic bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia : Cell-matrix patterns. *Am J Pathol* 137 : 155, 1990
20. Abernathy EC, Hruban RH, Baumgartner WA, Reitz BA, Hutchins GM : The two forms of bronchiolitis obliterans in heart-lung transplant recipients. *Human Pathol* 22 : 1102, 1991
21. Homma H, Yamanaka A, Tanimoto S et al : Diffuse panbronchiolitis : A disease of the transitional zone of the lung. *Chest* 83 : 63, 1983
22. Sugiyama Y, Kudoh S, Maeda H, et al : Analysis of HLA antigens in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 141 : 1459, 1990
23. 정희순 : 미만성 범세기관지염. 결핵 및 호흡기 질환 44 : 964, 1997