

## 진폐와 병발된 폐포단백증 1예

인하대학교 의과대학 내과학교실

지동한, 김현석, 전정배, 류정선,곽승민, 이홍렬, 조철호

= Abstract =

### A Case of Pulmonary Alveolar Proteinosis Associated With Silicosis

**Dong Han Chi, M.D., Hyun Suk Kim, M.D., Jeong Bae Jeon, M.D., Jeong Seon Ryu, M.D.,  
Seung Min Kwak, M.D., Hong Lyeol Lee, M.D., Chul Ho Cho, M.D.**

*Department of Internal Medicine, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea*

Pulmonary alveolar proteinosis is characterized by the accumulation of PAS positive lipoproteinaceous or amorphous proteinaceous material in the alveolar space with spared delicate septal architecture of the lung interstitium and impaired gas exchange of alveoli.

We experienced a case of secondary pulmonary alveolar proteinosis in a 41 year old male patient who have occupational history of engagement as a mason over 4year. He complained exertional dyspnea and chest discomfort, and presented fine inspiratory crackle at both lower lung field, numerous fine nodular densities in both lung field with peripheral sparing. Light microscopic finding of lung tissue obtained by transbronchial lung biopsy revealed homogenous eosinophilic colloid-like luminal content in the alveolar space, and electron microscopy of bronchoalveolar lavage fluid concentrate showed electron-dense multilamellated structures. To treat the disease, we tried whole lung lavage of right lung with isotonic saline under general anesthesia. After whole lung lavage of right lung, he showed markid improvement of symptom and partial improvement of chest X-ray findings. The patient has been followed for 12 month until now, with no evidence of aggravation.

**Key words :** Pulmonary alveolar proteinosis, Silicosis, Whole lung lavage

### 서    론

폐포단백증(pulmonary alveolar proteinosis)은 특징적으로 폐포와 원위부 기관지내에 PAS(periodic acid shiff)염색 양성인 인지질 및 비정형의 단백양

물질이 과도하게 축적되는 미만성 폐질환으로 폐간질의 미세한 중격구조들은 보존되면서 폐포의 가스교환 장애가 발생하는 질환이다<sup>1)</sup>. 이 질환에 대한 최초의 기술은 1958년 Rosen<sup>2)</sup>등에 의해 이루어졌으나 아직 그 발병기전에 대해 명확히 밝혀진 바가 없고 면역기

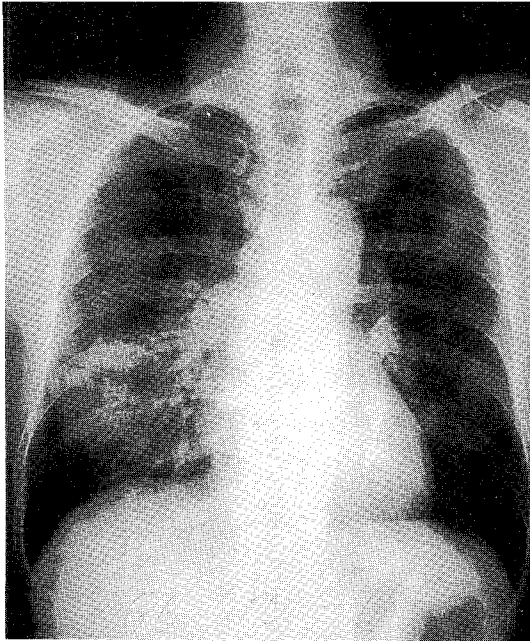


Fig. 1. A. Chest X-ray finding showing numerous fine nodular densities in both lungs.

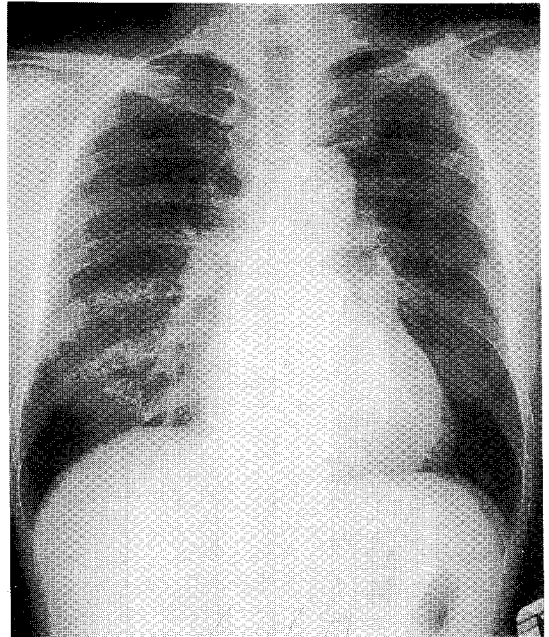


Fig. 1. B. Chest X-ray taken 4 month after right side whole lung lavage shows partially improvement of infiltration.

능의 이상, 계면활성제의 아단백 또는 인지질의 이상, Type II 폐포세포의 이상 등이 원인일 것으로 추측되고 있고<sup>3,4)</sup>, silica나 cement dust 등의 무기물 분진도 폐포단백증을 일으킬 수 있는 원인으로 생각되고 있다<sup>5)</sup>. 외국의 경우 무기질 분진에 대한 폭로력을 가진 환자에서 발생한 폐포단백증에 대한 보고가 다수 있어왔지만, 국내의 경우 대부분 원발성 폐포단백증의 진단과 전폐세척술을 통한 치험 등에 관한 보고였다. 저자들은 장기간 규사에 폭로된 직업력이 있고 경지관지 생검을 통해 폐포 단백질이 진단된 환자에서 전폐세척술을 시행하여 증상의 호전과 흉부 X-선상의 호전을 보인 1 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자: 정 0, 남자 41세.

주 소: 2개월간의 흉부불쾌감 및 노작성 호흡곤란

현병력: 내원 2개월전부터 흉부의 묵직한 느낌과 노

작성 호흡곤란, 화농성 객담이 지속되어 오던중 직장 신체검사에서 흉부 X-선 상의 이상소견에 관한 얘기를 듣고 본원 호흡기 내과 외래를 방문하였다.

과거력: 특이사항 없음

가족력: 특이사항 없음

사회력: 흡연력 (+, 40 pack-year)

직업력: 14년전 4년간 채석장에서 석공으로 근무

이학적 소견: 환자의 전신상태는 양호하였고 혈압은 120/80 mmHg, 호흡수 20 회/분, 심박수 12 회/분, 체온은 37.3°C 였다. 경부의 임파절은 촉진되지 않았으며 흉부청진시 하폐야에서 선명한 악설음을 들을 수 있었다. 심음은 정상이었고 복부와 사지 및 신경학적 검사에서 이상소견은 없었다.

검사소견: 혈색소 15.3 g/dL, 백혈구 6,100/mm<sup>3</sup>, 혈소판 257,000/mm<sup>3</sup> 이었고, 혈청 전해질 검사는 정상이었다. 동맥혈 가스 분석에서 산도 7.41, 산소분압 87 mmHg, 이산화탄소 분압 41 mmHg, 산소포

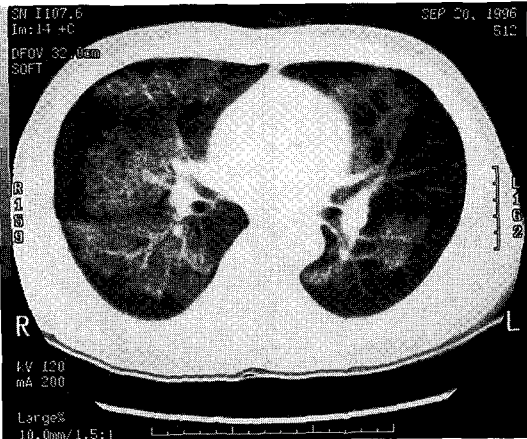


Fig. 2. Chest CT scan showed multiple patch ground glass opacity in right upper & middle lobe and left upper & lower lobe with sparing of peripheral lung.

화도 97%, 중탄산염 26 mmol/L 였다. 생화학 검사에서 이상소견은 없었고 대변과 소변검사도 정상이었다. 폐기능 검사에서 FEV<sub>1</sub> 3.09 L(정상예측치의 111%), FVC 3.45L(104%), FEV<sub>1</sub>/FVC 89%, FEF<sub>25~75%</sub> 3.93 L/sec, TLC 110%, RV 150%, Dlco 113% 이었다.

**흉부방사선소견:** 단순 흉부 X-선 촬영에서 양측 폐야에 미만성 소결절성의 음영증가가 관찰 되었으나 심장의 형태나 크기, 폐문 폐혈관등은 정상조건을 보였다(Fig. 1), 흉부 전산화 단층촬영에서 우측 상엽과 중엽, 좌측 상-하엽에 걸쳐 미만성의 간유리상 병변이 관찰되었다(Fig. 2). 갈륨 주사(Ga<sup>67</sup>-scan)에서 양측 하폐문부와 중앙부에서 양성소견이 관찰되었다.

**기관지경소견:** 기관지 내시경 검사상 전반적인 기관지 점막의 발적 외에 특이소견은 없었다. 우중엽의 내-외간엽과 우하엽의 후저간엽에서 경기관지 폐생검을 시행하였다.

**병리학적소견:** 광학현미경 소견에서 폐포벽은 정상적인 소견을 보였고 염증세포의 침윤도 발견되지 않았으며 폐포 내에는 미만성으로 호산성의 콜로이드양 물질로 채워져 있었다(Fig. 3). 기관지폐포세척액을 농축

하여 전자현미경으로 관찰한 결과 크기가 다양한 다수의 적층체(lamella body)가 관찰되어 폐포단백증으로 진단되었다(Fig. 4).

**치료 및 경과:** 폐포단백증의 치료를 위해 전폐세척술을 시행하였다. Halothane을 이용한 전신마취 하에 Robert-Show type double lumen tube를 통해 좌측 폐에 대한 단측환기를 산소분압 1.0으로 시작하였고 청진을 통해 단측환기가 적절히 이루어짐을 확인후 양측폐의 유순도와 폐용적을 측정하였다. 수술전 유순도와 폐용적은 우측폐가 16.62 ml/cmH<sub>2</sub>O와 432 ml, 좌측폐가 24.05ml/cmH<sub>2</sub>O와 505 ml로 각각 측정되었다. 수술중 심전도와 puls-oximetry를 이용한 동맥혈 산소포화도, 동맥압 등을 지속적으로 측정하였고 Swan-Ganz catheter를 삽입하여 중심정맥압과 심박출량 등을 관찰하였다. 전폐세척술 시행전 산소분압 1.0, 좌폐 단측환기하에 시행한 동맥혈 가스검사결과 산도 7.44, 산소분압 256.7mmHg, 이산화탄소 분압 34.8mmHg, 산소포화도 99.7% 였다. 전폐세척술은 모두 15주기에 걸쳐 시행되었고 각 주기마다 500~1,000ml의 생리식염수가 정수압에 의해 주입되었으며, 각 주기당 450~1,040ml가 자연 배출되었다. 첫 1,000ml를 주입한 후에는 거의 배액되지 않았으나 다시 1,000ml를 주입한 후 1,400ml가 배액되었으며 매우 탁한 우유빛을 보였다. 횡수가 거듭될 수록 배액되는 용액이 점차 맑아졌으며 15주기에 걸쳐 11,500ml의 생리식염수를 주입한 수에는 현저히 맑아진 소견을 보였다. 폐 유순도는 1, 3, 5, 6, 7, 13, 15주기 이후 각각 폐용적과 압력을 측정하여 확인하였다. 3주기에 걸쳐 3,000ml의 생리식염수를 주입하고 2,480ml를 배액한 후 우측 폐의 유순도는 17.04ml/cmH<sub>2</sub>O로 되었고 7주기 까지 7,000ml를 주입하고 6,600ml를 배액한 후 19.61ml/cmH<sub>2</sub>O로 되었으며, 15주기까지 11,500ml를 주입하고 11,000ml를 배액한 후 폐 유순도는 20.86ml/cmH<sub>2</sub>O로 측정되었다. 전폐세척술 시행후 시행한 동맥혈 가스검사 결과 산도 7.49, 산소분압 132.9mmHg, 이산화탄소 분압 29.5mmHg, 산소포화도 99.0% 였고, 전해질 검사에서

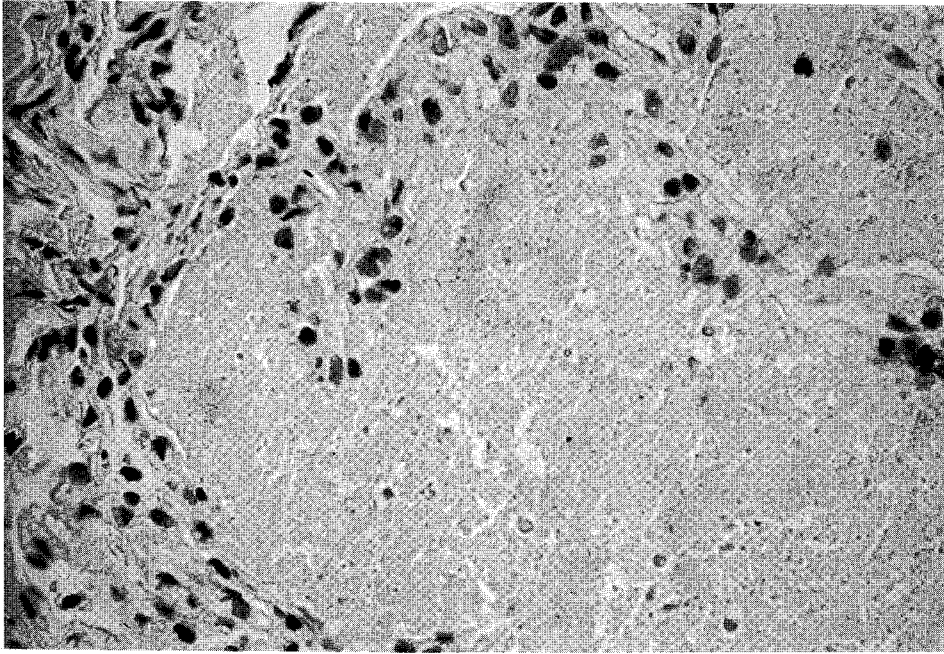


Fig. 3. Light microscopy of transbronchial lung biopsy specimen shows homogenous eosinophilic colloid-like luminal content. Alveolar septa are relatively normal.



Fig. 4. Electron microscopy of bronchoalveolar lavage concentrate lamella body in alveolar space.

Na 139 mEq/L, k 5.4 mEq/L였다. 전폐세척술 후 집중치료실로 옮겨서 시행한 흉부 X-선 촬영에서 기흉이나 수흉의 소견은 없었고 산소분압 0.35에서 동맥혈 가스검사결과 산도 7.49, 산소분압 132, mmHg, 이산화탄소 분압 29.5 mmHg, 산소포화도 98.0%였다. 경과관찰 후 일반병실로 옮겨졌으며 특별한 부작용은 관찰되지 않았다. 환자는 우측 폐세척을 시행한 다음날 특별한 호흡곤란의 증상 없이 가벼운 활동을 시작하였고, 7일 후 좌측 폐에 대한 굴곡성 기관지경을 이용한 치료적 기관지폐포 세척술을 시행하여 생리식염수 265ml를 주입하고 104ml를 흡인하였다. 입원 17일째 전신적인 동통과 함께 39.2°C에 이르는 발열이 있었다. 당시 촬영한 흉부 X-선 사진상 감염의 소견은 없었으나 객담 배양 검사상 *Enterobacter cloacae*와 *Streptococcus pneumoniae*가 동정되었다. 환자는 전폐세척술 시행 12일 후 특별한 증상 없이 퇴원하였고 4개월 후 외래에서 시행한 흉부 X-선 사진에서 양측폐에서 관찰되던 병변은 약간 호전된 소견을 보였으며 흉부의 불편한 느낌과 노작성 호흡곤란은 현저히 호전된 상태로 외래에서 경과관찰중이다.

## 고 찰

폐포단백증은 폐간질의 구조는 정상적으로 유지되면서 폐포와 세기관지에 다량의 인지질이 풍부한 비정형의 단백질 물질이 과도하게 축적되어 환기장애를 일으키는 미만성 폐질환으로<sup>1)</sup>, Rosen<sup>2)</sup> 등에 의해 첫 보고가 이루어진 이후 아직까지 그 발병기전에 대해서는 확실하게 규명된 바가 없다. 이차성 폐포단백증은 원발성 폐포단백증과 마찬가지로 폐포와 말초기관지에 지단백양 물질이 축적되는 소견을 보이며 일부 알려진 요인들과 발병에 있어 명확한 인과관계를 보인다<sup>3)</sup>. Beuchner와 Ansari<sup>4)</sup> 등은 이산화규소의 흡인에 의해 발생한 급성 규소단백증(silicoproteinosis)에 대해 보고하였는데 이와 유사한 양상이 알루미늄 분진이나 이산화 티타늄, 기타 무기분진에 의해서 발생되기도 한다. 무기분진에 대한 폭로정도와 이차성 폐포단백증

의 발생과의 연관성에 대한 보고는 없으나 만성적인 규폐증뿐 아니라 급성폭로에 의한 발생도 보고되고 있고 비교적 단기간 시멘트 분진에 폭로된 경우에서의 발생이 보고된바도 있다<sup>5)</sup>. 혈액종양이나 myeloid disorder에서 이차성 폐포단백증의 발생이 보고되고 있어 면역학적 이상과의 연관성도 제시되고 있으며, 후천성 면역결핍증환자에서 발생한 pneumocystis carinii 감염과 관련되어 발생한 지단백양 물질의 축적에 대한 보고<sup>6)</sup>나 폐결핵<sup>8)</sup>, 간질성 폐렴<sup>9)</sup> 등과 동반된 폐포단백증의 보고가 있어 감염과 관련된 발병의 가능성도 제기되고 있다. 그러나 현재까지 원발성 폐포단백증 및 이차성 폐포단백증의 정확한 발병기전에 대해서는 계면활성제의 과생성과 이로 인한 대식세포의 기능저하가 발병기전에 관여할 것 이라는 추측만 이루어지고 있을뿐 확인되어진 바가 없는 상황이다.<sup>5)</sup> Claypool 등<sup>3)</sup>은 폐포단백증 환자의 폐포세척액에서 중성지방의 증가와 phosphatidyl glycerol의 fatty acid 성분이 보다 입체적인 배열을 이루고 있고 oleic acid 성분을 많이 함유하고 있으며 이러한 미세한 차이가 유전적 요인과 연관성을 가질 것 이란 점과, 폐포단백증 환자의 폐포세척액내의 단백질에서 정상인에 비해 면역단백질이 차지하는 비율이 증가되어 있으며 이러한 단백질은 혈액에서 이행된 것이 아니라는 점을 보고하였다. Shing 등<sup>4)</sup>은 폐포된 단백질이 분자량 26~36Kd의 계면활성제 특히 아포단백에 대한 면역조직화학적 염색을 시행한 결과에 따라 원발성 폐포단백증과 이차성 폐포단백증을 감별하였는데, 원발성의 경우 계면활성제 특히 IgG에 의해 균일하게 염색되었고 이차성 폐포단백증의 경우 계면활성제 특이 IgG에 의해 불균등하게 염색되었다고 보고하였다. 그러나 이러한 차이점과 폐포단백증의 발병과의 연관성에 대해서는 아직 확실히 밝혀진 바가 없다.

폐포단백증은 1/100,000 정도의 발생율을 보이는 드문 질환으로 20~50대의 연령에서 많이 발생하며 남녀의 비는 4:1 정도로 남자에게서 많은 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 임상증상으로는 점진적인 노작성 호흡곤란이 가장 특징적이며 가끔 청색증이 관찰되기도 한

다. 끈봉지가 관찰되기도 하는데 특징적으로 폐포단백증이 호전되면 끈봉지도 호전된다<sup>1)</sup>. 기침이 흔히 나타나고 드물게 객혈이 나타나기도 하며 더욱 드물게 흉통과 체중감소 간헐적인 미역이 나타나기도 한다. 이학적 소견으로는 청진상 수포음, 청색증, 끈봉지, 간비대 등이 나타날 수 있으나 약 반수에서는 이학적 검사상 이상소견을 보이지 않는다<sup>1)</sup>. 드물게 폐고혈압이나 폐성심이 나타나기도 한다. 검사실 소견에서 대부분은 정상소견을 보이며 일부에서 혈액색소와 적혈구 용적의 증가, 백혈구 증다증을 보이기도 한다. 생화학 검사상 LDH 동위효소는 정상분포를 보이나 총 LDH 치가 특징적으로 증가되어있다. 폐기능 검사에서 흔히 정상소견이 나타나기도 하나 질병의 경과에 따라 폐확산능의 감소가 나타나고, 폐용적의 감소가 나타나 제한성 폐기능장애가 오기도 한다. 폐색성 기능장애를 보이는 경우도 20% 정도에서 관찰된다. 동맥혈가스검사상 이산화탄소분압의 뚜렷한 변화 없이 특징적으로 산소 분압이 감소된다<sup>1)</sup>. 흉부 X-선 소견에선 양쪽 폐야를 침범하며 폐문부에 주로 침윤이 심하고 주변으로 갈수록 덜 조밀한 양상을 보인다<sup>10)</sup>. 본예에서도 흉부 X-선 사진과 컴퓨터 단층촬영 결과에서 양측성 폐침윤이 있었고 폐문부를 중심으로 주변부로 갈수록 침윤의 감소되는 소견이 관찰되었다. 전산화단층촬영에서 흔히 반흔상의 공기강(air-space) 경결이 관찰되고 엽간격벽의 비후가 나타난다. 전산화단층촬영에서 감별해야할 질환으로 폐부종과 흡인성 폐렴, P.carinii 폐렴, sarcoidosis 등이 있다<sup>1)</sup>. 갈륨주사(Gallium scan)의 경우 간질성 폐질환에서 양성으로 나오는 경우가 많은 반면 폐포단백증의 경우 다른 합병증이 없는 경우 음성으로 나오는 것이 특징이다<sup>11)</sup>. 확진을 위해선 폐조직검사가 필수적이며 기관지폐포 세척술을 함께 시행할 경우 진단의 성공율을 높일 수 있다<sup>1)</sup>. 객담에 대한 전자현미경 검사에서 다수의 multiamellated structure가 관찰될 경우 진단에 도움이 될 수 있다<sup>12)</sup>.

이차성 폐포단백증의 경우 원인질환에 따라 다른 경과를 보이는데 규소에 노출된 환자에서 발생한 경우

전폐세척술로 효과를 볼수 있으나 결국 폐섬유화가 진행되어 장기적인 예후가 좋지 않으며 악성종양이나 감염등과 연관되어 발생한 경우 원인질환의 성공적인 치료여부에 따라 경과가 결정된다<sup>1)</sup>.

폐포단백증의 치료에서 전폐세척술을 통해 축적된 단백질과 지질의 기계적 제거만이 효과가 검증된 유일한 방법으로 이 치료의 효과는 세척을 시행한 양의 많고 적음에 좌우된다. 전폐세척술로 완해가 오는 경우도 있으나 대부분의 환자들은 적절한 가스교환능력의 유지를 위해 반복적인 전폐세척술이 필요하며 적지 않은 환자들에게 폐섬유화가 나타나는데 이런 경우는 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 일부 환자들에서는 특별한 치료 없이도 증상의 호전이 있을 수 있으므로 전폐세척술 시행여부는 신중히 결정되어야 한다. 폐포단백증 환자에 대한 전폐세척술을 1967년 Ramirez<sup>13)</sup>에 의해 최초로 시도되었는데 시술의 적응증의 저자마다 다소의 차이가 있으나 일반적으로 호흡곤란이 일상생활이나 직장생활에 영향을 미치거나 동맥혈의 산소분압이 65mmHg 이하이며 폐포-동맥 산소분압차가 40mmHg 이상인 경우에 시행하는 것이 좋다. 그러나 단측폐에 대한 환기만으로 시술을 시행하여야 하므로 심한 저산소증이 생기기 전에 시행하는 것이 회복 및 치료에 좋은 것으로 되어있다<sup>14)</sup>. 전폐세척술은 비교적 안전한 치료법으로 알려져 있으나 간혹 세척액이 반대변으로 유입되어 호흡곤란을 일으킬 수 있고 출혈이나 기흉 무기폐 등이 생길 수 있으며<sup>14)</sup> 시술 후 심한 저나트륨 혈증과 뇌부종이 발생된 보고도 있다<sup>15)</sup>. 본예에서는 특별한 부작용 없이 시술이 이루어졌고 시술 후 1년이 경과하였으나 증상의 악화나 흉부 X-선 사진의 악화 없이 외래관찰이 이루어지고 있다.

## 요 약

노작성 호흡곤란과 흉부 X-선 사진상의 이상소견으로 입원한 환자에서 직업력상의 규사폭로력과 조직검사에서 폐포단백증의 소견으로 이차성 폐포단백증

을 진단하고 전폐세척술의 시행으로 증상의 호전을 보인 1 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하였다.

### 참 고 문 헌

1. Frainow W, Cathcart RT, Taylor RC : Physiologic and clinical aspect of pulmonary alveolar proteinosis. *Ann Int Med* 52 : 1177, 1960
2. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA : Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 258 : 1123, 1958
3. Claypool WD, Rogers RM, Matuschak GM : Update on the clinical diagnosis, management, and pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). *Chest* 85(4) : 550-8, 1984
4. Singh G, Katyal SL, Bedrossian CWM, Rogers RM : Pulmonary alveolar proteinosis ; Staining for surfactant apoprotein in alveolar proteinosis and in conditions simulating it. *Chest* 83(1) : 82, 1983
5. McCunney RJ, Godefroi R : Pulmonary alveolar proteinosis and cement dust : a case report. *Journal of Occuapational Medicine* 31(3) : 233-7, 1989
6. Buechner HA, Ansari A : Acute silico-proteinosis. *Dis Chest* 55 : 274-284, 1969
7. Nhieu JTV, Vojtek A-M, Bernaudin J-F, et al : Pulmonary alveolar proteinosis associated with *Pneumocystis carinii*. *Chest* 98 : 801-5, 1990
8. Steer A : Focal pulmonary alveolar proteinosis in pulmonary tuberculosis. *Arch Pathol* 87 : 347, 1969
9. Bhagwat AG, Wentworth P, Conen PE : Observation on the relationship of desquamative interstitial pneumonia and pulmonary alveolar proteinosis in childhood : A pathologic and experimental study. *Chest* 58 : 326, 1970
10. Preger L : Pulmonary alveolar proteinosis. *Radiology* 92 : 129-5, 1969
11. Murch CR, Carr DH : Computed tomography appearance of pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Radiology* 40 : 240, 1989
12. Costello JF, Moriarty DC, Branthwaite MA, et al : Diagnosis and management of alveolar proteinosis : The role of electron microscopy. *Thorax* 30 : 121-32, 1975
13. Ramirez R : Pulmonary alveolar proteinosis. *Arch Intern Med* 119 : 147-56, 1967
14. Smith Lj, Ankin MG, Katzenstein AL, Shapiro BA : Clinical conference in pulmonary disease : Management of pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 78(5) : 765, 1980
15. 문희용, 김세규, 신동환, 이기명, 장중현, 광승민, 이홍렬, 장준, 김성규, 이원영 : 폐포단백증 치료를 위한 전폐세척술 후 발생한 뇌부종 1 예. *결핵 및 호흡기 질환* 41(2) : 158-64, 1994