

거대세포 간질성 폐렴 (Giant Cell Interstitial Pneumonia) 1예

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 호흡기내과, 진단병리과*,
고려대학교 의과대학 예방의학교실**

강경우[†], 박상준, 서지영, 한정호*,
정만표, 김호중, 권오정, 이종헌, 최재욱**

= Abstract =

A Case of Giant Cell Interstitial Pneumonia

Kyeong Woo Kang, M.D., Sang Joon Park, M.D., Gee Young Suh, M.D.,
Joungho Han, M.D.*, Man Pyo Chung, M.D., Hojoong Kim, M.D.,
O Jung Kwon, M.D., Chong H. Rhee, M.D., Jae Wook Choi, M.D.**

*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,
Department of Medicine, Department of Diagnostic Pathology*, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine; Preventive Medicine,
Medical College, Korea University** Seoul, Korea*

Giant cell interstitial pneumonia, a synonym for hard metal pneumoconiosis, is a unique form of pulmonary fibrosis resulting from an exposure to hard metal dust. A case of biopsy-proved giant cell interstitial pneumonia in the absence of appropriate history of exposure to hard metal dust is reported. The patient presented with clinical features of chronic interstitial lung disease or idiopathic pulmonary fibrosis. He worked in a chemical laboratory at a fertilizer plant, where he had been exposed to various chemicals such as benzene and toluene. He denied having any other hobby in his house or job at work, which may have exposed him hard metal dust. High-resolution CT scan revealed multi-lobar distribution of ground glass opacity with peripheral and basal lung predominance. The retrieved fluid of bronchoalveolar lavage contained asbestos fiber and showed neutro-

[†]현재 마산삼성병원에 재직중

Address for correspondence :

Man Pyo Chung, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine

50 Ilwon-dong, Kangnam-ku, Seoul, 135-710, Korea

Phone : 02-3410-3429 Fax : 02-3410-3849 E-mail : mpchung@smc.samsung.co.kr

phil predominance. Surgical lung biopsy was performed for a definite diagnosis. Lung specimen showed alveolar infiltration of numerous multinucleated giant cells with mild interstitial fibrosis. Upon detailed examination of the lung tissue, one asbestos body was found. An analysis for mineral contents in lung tissue was performed. Compared with the control specimen, the amount of cobalt and several hard metal components in the lung tissue of this patient was ten times higher. We speculated that the inconsistency between occupational history and the findings of pathologic and mineralogical analyses could be explained by the difference in individual immunologic reactivity to hard metal dust despite the relatively small amount of unrecognized environmental exposure (ED: It's hard to understand what this phrase is trying to say). (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 48 : 260-267)

Key words : Giant cell interstitial pneumonia, Hard metal pneumoconiosis.

서 론

거대세포 간질성 폐렴(giant cell interstitial pneumonia, 이하 GIP로 약함)은 폐포내에 다핵성 거대세포(multi-nucleated giant cell)의 침윤과 폐간질의 섬유화를 특징으로 하는 질환으로서 Liebow 등¹에 의해 특발성 간질성 폐렴의 한 형태로 분류되었다. 그러나 이러한 병리소견을 보이는 환자들에서 공통적으로 경금속(hard metal) 분진에 대한 폭로력이 있어 그 연관성을 연구한 결과, 1979년 Abraham 등²에 의해 환자의 폐조직에서 경금속 함유량을 측정하는 방법으로 경금속 분진에 대한 폭로력과 인과관계가 밝혀지게 되었다. 최근 Katzenstein 등³에 의해 제시된 새로운 특발성 간질성 폐렴의 분류에서도 GIP는 특발성 질환이라는 범주에서 벗어나므로 따로 분리하여 경금속 진폐증(hard metal pneumoconiosis)으로 분류하게 되었다.

GIP의 발생과 경금속 분진 흡입과의 관련성이 밝혀진 이후, 이러한 병력 없이 발생한 사례는 전 세계적으로 수 세⁴⁻⁶에 불과할 정도로 매우 드문 것으로 보고되고 있다. 저자들은 이러한 전형적인 경금속 분진 폭로력이 없이 발생한 GIP 1례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

현병력 : 비교적 건강하게 지내던 52세 남자환자가 5

년전부터 시작된 마른기침과 경미한 운동성 호흡곤란(미국흉부학회 기준 I)을 느끼던 중, 내원 1년 전 인근병원을 방문하여 미만성 간질성 폐질환으로 진단 받고 매일 경구 프레드니솔론 10 mg씩을 수 개월간 복용하였다. 경구 프레드니솔론 복용후에도 증상이나 방사선 소견의 호전이 없어서 본원으로 전원 되어 외래를 방문하였다.

과거력 : 30년 전 폐결핵으로 2년간 치료 받은 적이 있고 재발은 없었다.

사회력 : 하루에 한 갑씩 30년간의 흡연력이 있었고 직업력은 전라남도 여천지역의 공단에 위치한 비료회사의 실험실에서 30년간 근무하였는데 실험실과 주위 환경에서 노출이 가능한 유해인자로는 페놀, 벤젠 등 수 종류의 유기용제 외에는 없었다. 최근 수 년간 인근 회사들에서 과거에 설치하였던 석면성분의 배관설비 보온재의 교체공사가 많이 이루어진 적이 있었지만 금속분진 사업장 등은 없었고 환자의 여가생활이나 가정에서도 분진에 노출될 만한 환경은 없었다.

이학적 검사 : 내원시 혈압은 130/70 mmHg, 호흡수는 22회/분, 맥박수 80회/분이었고 체온은 37°C로 정상이었다. 흉부청진상 양측 하부폐야에서 흡기말에 미세한 악설음이 들렸고 수지말단의 곤봉지 외에는 특이소견이 없었다.

검사 소견 : 내원당시의 말초혈액검사와 적혈구 침강속도 및 일반혈액검사는 모두 정상이었고 항핵항체(anti-nuclear antibody) 등 결체조직 질환에 대한 혈청검사는 모두 음성이었다. 폐기능검사는 노력성 폐

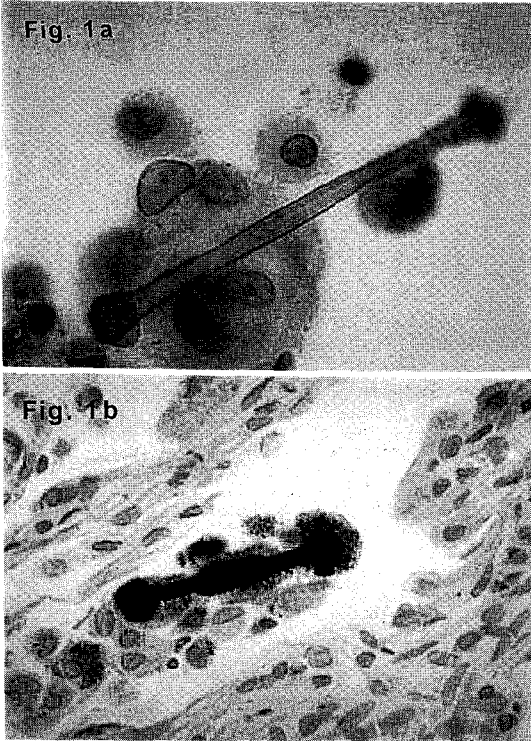


Fig. 1. The above photograph (1a) above shows asbestos fiber and several inflammatory cells in bronchoalveolar lavage fluid. The below photograph (1b) shows a typical asbestos body that has terminal bulbs on both ends and is coated with a ferruginous body.

활량(forced vital capacity, FVC)이 3.62 L(예측치의 82%), 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁)이 2.32 L(예측치의 71%)였고, FEV₁/FVC는 64%로 경미한 폐쇄성 장애소견을 보였고 폐확산능(diffusing capacity of the lung, DLco)은 8.5 ml/min/mmHg(예측치의 42%)로 감소되어 있었다. 흉부 고해상 전산화단층촬영을 시행한 후 기관지폐포세척을 우중엽에서, 경기관지폐생검은 우하엽의 후기저부에서 시행하였다. 기관지폐포세척액 분석에서는 전체 세포수가 5.0×10^6 /ml이었고 세포분획은 폐포대식세포가 85%, 중성구 9%, 임파구 1.5%로 중성구의 증가소견을 보였다.

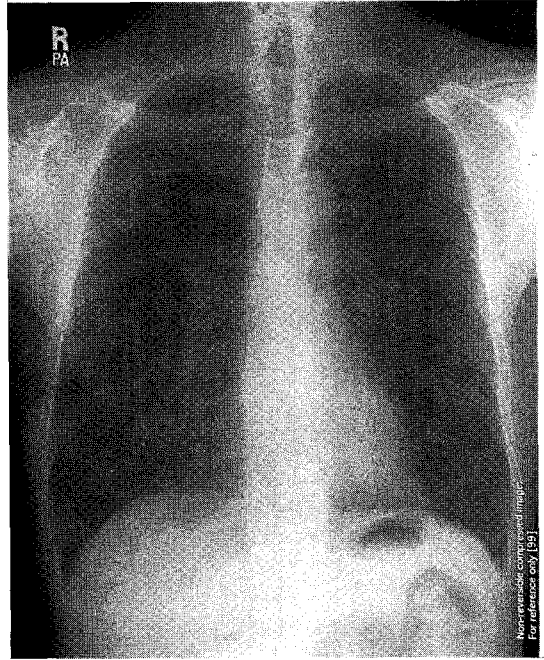


Fig. 2. Simple chest radiograph shows reticulonodular infiltrates in both lower lung fields and fibrostreaky density with tiny calcific shadow in the right upper lung field.

기관지폐포세척액의 현미경하 세포검사에서는 거대세포 등 이상세포를 발견할 수 없었고 고배율의 한 시야에서 석면섬유(asbestos fiber)를 발견하였다(Fig. 1a). 경기관지폐생검의 병리소견은 폐간질에 경미한 섬유화 반응과 폐포내 염증세포 침윤소견이 있었지만 특정질환으로 진단하기에는 비특이적 소견이었다.

방사선학적 검사: 단순 흉부 X-선 검사상 양측 하부 폐야에서 미만성의 망상음영이 주로 보였고 미세한 결절성 음영도 동반되어 관찰되었다. 우측 상부 폐야에서는 석회화를 동반한 비활동성의 결핵성 병변이 관찰되었다(Fig. 2). 흉부 고해상 전산화단층촬영에서는 비활동성 결핵성 병변 외에 하부폐야에서 부분적인 간유리음영(ground glass opacity)을 보였고 흉막하연에 불규칙한 망상 음영(irregular linear opacity)도 일부 동반되었다. 그 외 전체 폐야에 중심소엽성(centrilobular) 또는 범소엽성(panlobular)의 폐기

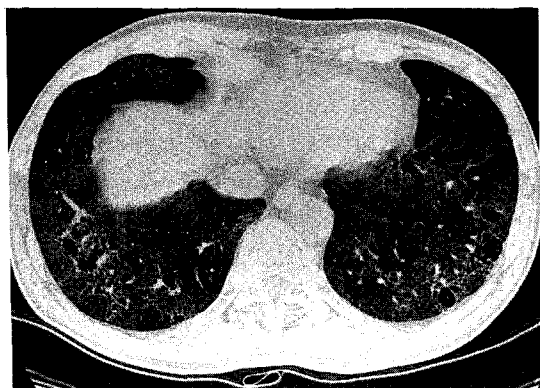


Fig. 3. Lung window of high-resolution CT scan obtained at level of the liver dome shows patchy area of ground-glass attenuation, panlobular and centrilobular emphysema, irregular linear opacity in both lungs.

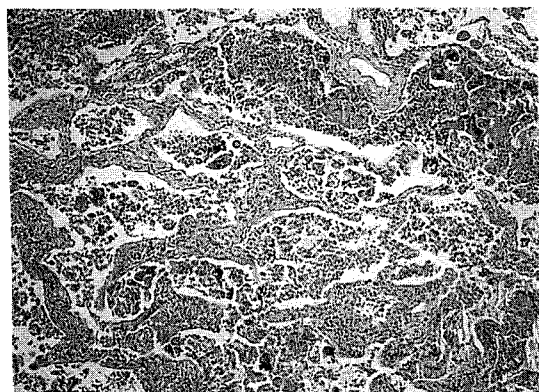


Fig. 4. Low-magnification photograph shows typical feature of giant cell interstitial pneumonia. There is a combination of mild interstitial fibrosis with large numbers of inflammatory cells in intra-alveolar space. (HE stain, $\times 100$)

종 소견이 산재해 있었다(Fig. 3).

병리학적 소견 : 기관지폐포세척액에서 석면섬유가 검출되어 직업성 폐질환의 가능성을 염두에 두고 정확한 진단을 위하여 전신마취하 외과적 폐생검을 시행하였다. 흉강경으로 좌상엽의 설상부와 좌하엽의 후기저부 2군데에서 폐조직을 얻어 저배율에서 관찰한 결과, 폐

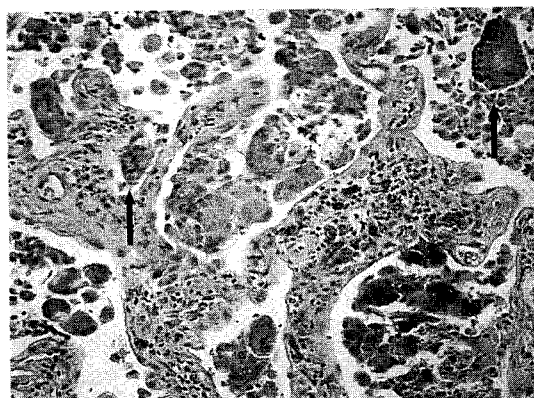


Fig. 5. Higher magnification photograph (HE stain, $\times 200$) shows prominent multinucleated giant cells (black arrows) and intra-alveolar macrophages.

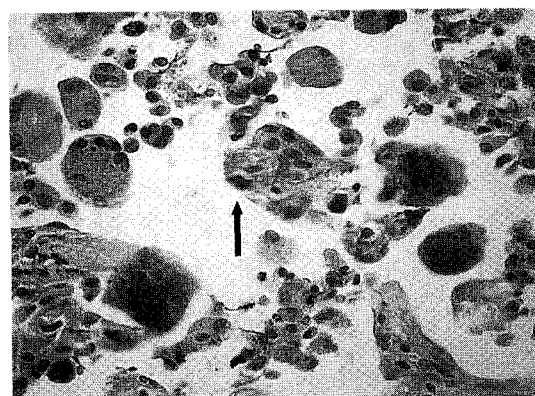


Fig. 6. Another high magnification photograph (HE stain, $\times 400$) shows the presence of ingested inflammatory cells (black arrow) by the multinucleated giant cells.

간질의 경미한 섬유화 병변과 동반되어 폐포내에 많은 수의 거대세포 및 염증세포의 침윤이 보였다(Fig. 4, Fig. 5). 고배율에서는 염증세포와 대식세포를 탐식하고 있는(canibalistic) 특징적인 다핵성 거대세포가 관찰되어(Fig. 6), 거대세포 간질성 폐렴으로 진단하였다. 그리고 고배율의 한 시야에서 양측 말단이 둥근 모양으로 ferruginous body에 둘러싸인 전형적인 석면 섬유체(asbestos body)가 발견되었다(Fig. 1b).

폐조직내 경금속 함유량 측정 : 폐암환자 3명의 절제된 폐조직을 대조군으로 하여 환자의 폐조직내 경금속 함유량을 측정하였다. 분석은 Perkin Elmer사의 Optima 3000®을 이용하여 미량 금속성분의 분석에 적합한 유도결합 플라즈마 분광분석법(inductively-coupled plasma spectrometry)⁷을 시행하였다. 대조군보다 10배 이상 함유량이 많은 금속원소로는 cobalt(0.3 $\mu\text{g/g}$, 15배), aluminum(225.8 $\mu\text{g/g}$, 17배), chromium(93.3 $\mu\text{g/g}$, 20.7배), manganese(43.5 $\mu\text{g/g}$, 10배)가 검출되었다.

치료 및 경과관찰 : 환자는 임상증상이 경미하여 금연 후 특별한 치료없이 경과 관찰중이며 6개월 이상의 외래추적 결과상 악화 또는 호전은 없는 상태이다.

고 찰

경금속(hard metal)은 분자량이 높은 중금속(heavy metal)과는 구별되는 개념으로, tungsten carbide와 cobalt를 주성분으로 하여 미량의 titanium, nickel, chromium, vanadium, tantalum 등과 고온에서 합금을 이루어 만들어지는 아주 강한 경도와 고온에 대한 내성을 가진 금속을 말한다^{4,8}. 이러한 금속의 특성으로 인해 산업현장에서 주로 절삭 또는 연마공정에 도구로 이용되고 있는데 전식 연마공정에서 나오는 금속분진의 크기가 1.2-1.9 μm 정도⁹임을 감안할 때 흡기시 금속분진이 세기관지나 폐포까지 흡입되어 침착된 후 조직반응을 일으키는 것으로 추정된다.

GIP는 특징적인 병리소견을 보이는데, 폐간질 부위에 경미한 림프구 침윤이 있고 폐포내에 자신의 대식세포나 중성구를 탐식하고 있는(canibalistic) 다핵성 거대세포들이 침윤해 있는 소견이 이 질환의 질병 특유(pathognomonic) 소견으로 알려져 있다¹⁰. 전체적으로 간질 부위 변화에 비해 폐포내에 염증세포와 거대세포의 침윤이 우세하여 탈락성 간질성 폐렴(desquamative interstitial pneumonia, 이하 DIP)과 유사한 면이 있지만 폐포에 침윤한 세포가 다핵성 거대세포가 주가 된다는 점이 차이가 있다³. 그리고

폐조직에서 다핵성 거대세포가 관찰되는 질환으로는 바이러스나 진균감염, 유육종증, 결핵 등이 있지만 임상적으로 감염증상의 유무와 세균학적 검사로 감별할 수가 있고, 병리소견 자체도 다핵성 거대세포의 수와 크기, 핵내의 바이러스 봉입체의 유무나 육아종성 병변의 유무로 감별할 수 있다^{4,5}.

GIP의 병인기전으로는 명확히 밝혀진 바는 없으나 동물실험 결과로는 경금속합금을 이루는 금속성분중 흡입된 tungsten과 미량의 다른 금속성분은 면역반응을 유발하지 않는 단순분진으로 작용하고, 그 중 cobalt가 염증 및 섬유화 반응을 초래하여 과민성 폐장염 및 천식 등을 유발한다고 알려져 있다⁸. 그리고 GIP로 인해 폐이식 수술을 시행한 환자에서 새로 이식한 폐에서도 이전의 폐와 동일한 병변이 금속성분의 침착없이 형성되었다는 보고¹¹도 있어 특정한 항원성(antigenecity)을 가진 금속 성분에 대한 체내의 면역반응이 병변 형성에 중요한 역할을 할 것으로 추정된다.

GIP의 임상양상은 비특이적이고 자연경과는 잘 알려져 있지 않지만 경미한 호흡곤란, 마른기침, 전신 쇠약감을 동반한 체중감소 등이 주 증상이고, 진찰소견으로는 미세한 악설음이 청진되는 경우나 끈봉지 소견을 보이는 경우가 있다¹¹⁻¹⁵. 폐기능검사에서는 대부분 제한성 폐질환의 소견을 보이는 것으로 알려져 있다^{6,11-14,16}. 환자들에서 진단당시 경금속 분진 폭로력은 2년에서 32년에 이르기까지 다양하게 보고되고 있으나 짧은 기간이라도 분진차폐장치가 미흡한 환경에서 다량의 분진을 흡입할 경우 좀 더 심한 호흡기 증상을 보이는 것으로 알려져 있다^{8,16}. 본 증례의 폐기능검사 소견은 폐쇄성 폐질환의 양상을 보이면서 흉부 고해상 전산화단층촬영 소견에서도 폐기종을 보여 흉부 고해상 전산화단층촬영 소견은 여러 폐엽에 걸쳐 간유리 음영이나 경화성 병변(consolidation)이 분포하고 주위 소기관지에 기관지확장의 소견을 동반한다고 알려져 있다¹⁷. 본 증례에서는 하부 폐야에서 보인 불규칙한 분포의 간유리음영과 불규칙 망상음영의 일부는 유

사하였지만 주된 소견이 폐기종이었고 경화성 병변이나 기관지확장 소견은 없었다.

GIP의 폐조직에서 금속함유량을 측정하는 방법은 전자현미경으로 직접 분진을 측정하거나^{13,16} 에너지 분산 X-선 분석기(energy dispersive X-ray analyzer)¹³, 원자 흡수 분광광도계(atomic absorption spectrophotometer)⁶ 등을 사용하여 측정된 보고들이 있으나 표준화되어 있는 방법은 없고 진단적 의미보다는 특정물질에 대한 폭로력을 간접적으로 뒷받침하는 소견으로 받아들여지고 있다^{8,16}. 본 증례에서는 먼저 원자 흡수 분광광도계로 분석하여 금속물질을 찾을 수가 없었고, 167nm에서 782nm까지의 연속파장을 감지할 수 있는 유도결합 플라즈마 분광분석법(inductively-coupled plasma spectrometry)을 시행하였는데 한 사람의 폐조직내에서도 부위에 따라 편차를 보여 대조군 표본과의 상대적 농도차이로 표시하였다.

만성 간질성 폐렴중 석면섬유를 흡인한 경우에 생기는 석면폐증은 임상적 특징이나 병리소견만으로는 특발성 폐섬유화증과 차이가 없고 특히 병리소견은 비특이적 간질성 폐염(nonspecific idiopathic interstitial pneumonia, NSIP)과 유사하고 소수에서는 DIP나 폐쇄성 세기관지염(bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, 이하 BOOP)과도 비슷한 경우도 있다고 알려져 있다³. 석면폐증의 진단에 있어서 객담이나 기관지폐포세척액 또는 폐조직에서 석면섬유만 발견될 때는 석면분진에 대한 폭로력을 반영하지만 석면의 폐내 농도 측정이 불가능하고 간질성 폐렴의 병리소견을 보이는 환자의 폐조직내에서 철성분(ferruginous body)에 둘러싸인 석면섬유체가 하나라도 발견될 때는 석면폐증으로 진단할 수 있다고 알려져 있다³. 본 증례의 경우에는 기관지폐포세척액에서 석면섬유가 발견되었고 폐조직에서 석면섬유체가 발견되었으나 석면은 경금속이 아닐 뿐만 아니라 아직까지 석면이 GIP를 유발한다고 보고된 증례가 없어 GIP와 석면과는 연관성이 없으며, 석면 흡입후 석면폐증의 발생까지 20-30년 이상의 긴 잠복기가 있음¹⁸

을 고려할 때, 최근 수 년 내에 근무지 근처의 배관설비 교체시 노출되었을 수 있었던 석면분진이 이 환자에서 석면폐증을 유발한 정도인지는 단정할 수 없었다. 정확한 진단을 위해 본 증례를 국내 심폐병리 연구회의 월례 집담회에서 발표하여 토론하였으나 GIP에 석면의 노출만 보이는 증례인지 GIP와 석면폐증이 동반된 증례인지는 확실하지 않았다. 이미 서구에서는 석면과 연관된 질환에 대한 경각심으로 석면의 사용이 금지되었던 1980년대 이후에도 우리나라에서는 보온단열재나 슬레이트와 같은 건축자재 등 일상생활에서 흔히 접할 수 있는 물질로 널리 사용된 실태¹⁹를 미루어 본다면 전형적인 직업력이 없는 환자군에서도 대기공해 및 환경적 요인으로 생긴 석면폐증의 가능성에 대해서 염두에 두어야 할 것으로 생각되었다.

경금속 진폐증의 치료와 자연경과에 대해서는 충분한 환자 수를 대상으로 한 연구결과는 없는 실정이고 다량의 분진에 폭로된 후 폐기능의 급격한 악화로 조기에 사망한다는 보고가 있는 반면에 더 이상 분진에 노출되지 않을 경우 별 다른 치료없이도 회복이 가능하다는 보고도 있다. 질환의 진행여부가 단기간 흡입한 분진의 양이 많을수록 예후가 나쁜 경향을 보인다고 알려져 있고¹⁶ 호흡기 증상이 심한 경우에 스테로이드 투여로 개선되었다는 보고^{6,15,20}도 있으나 여러 연구기관의 협력하에 더욱 많은 환자수를 대상으로 한 연구를 통해 밝혀져야 될 것으로 사료되었다.

결론적으로 본 증례에서 보인 간질성 폐렴의 소견이 경금속 분진만에 의한 것인지 또는 석면분진의 효과가 부가된 것인지에 대해서는 정확히 알 수 없었지만 전체적인 병리소견이 석면폐증보다는 GIP의 전형적인 양상을 보였고 경금속 함유량 분석의 결과가 의미있게 높게 나와 경금속 진폐증으로 진단하였다. 그리고 만성 간질성 폐장염의 진단과정 중 직업력 조사에 있어서 직종에 따른 작업공정과 취급물질만 아니라 치밀한 작업장 환경측정과 생활주변의 대기오염을 비롯한 환경적 요인에 대한 조사도 함께 필요할 것으로 사료된다.

요 약

거대세포성 간질성 폐렴은 경금속 도구를 이용한 질삭, 연마과정에서 발생하는 경금속 분진을 흡입하여 발생하는 산업성 폐질환으로 알려져 있다. 저자들은 이러한 특징적인 경금속분진에 대한 노출력이 없이 발생하였던 거대세포성 간질성 폐렴을 수술적 폐생검과 폐조직내 금속 함유량 분석을 통해 진단하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Liebow AA. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res.* 1975;8:1-13
2. Abraham JL, Spragg RG. Documentation of environmental exposure using open biopsy, transbronchial biopsy, and bronchopulmonary lavage in giant cell interstitial pneumonia(GIP). *Am Rev Respir Dis.* 1979;119:197
3. Katzenstein ALA. Chap 5. Pneumoconiosis. In : Katzenstein AL, LiVolsi V, Askin FB, editors, Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders company, 1997. p. 112-33
4. Ohori NP, Scirba FC, Owens GR, Hodgson MJ, Yousem SA. Giant-cell interstitial pneumonia and hard-metal pneumoconiosis : A clinicopathologic study of four cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 1989;13:581-7
5. Daroca PJ, George WJ. Giant cell interstitial pneumonia. *South Med J.* 1991;84:257
6. Lee SM, Moon CH, Oh YB, Kim HY, Ahn Y, Ko EJ, et al. Giant-cell interstitial pneumonia in a gas station worker. *J Korean Med Sci.* 1998;13:545-7
7. Gelinas Y, Lafond J, Schmit JP. Multielemental analysis of human fetal tissues using inductively coupled plasma-mass spectrometry. *Biol Trace Elem Res.* 1997;59:63-74
8. Cugell DW. The hard metal diseases. *Clin Chest Med.* 1992;13:269-79
9. McDermott FT. Dust in the cemented carbide industry. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1971;32:188-93
10. Liebow AA. Chap 24. New concepts and entities in pulmonary disease. In : Liebow AA, Smith DE, editors, *The lung.* Baltimore, Williams & Wilkins, 1968. p. 332-65
11. Frost AE, Keller CA, Brown RW, Noon GP, Short HD, Abraham JL, et al. Giant cell interstitial pneumonia : Disease recurrence in the transplanted lung. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:1401-4
12. Valicenti JF, McMaster KR, Daniell CJ. Sputum cytology of giant cell interstitial pneumonia. *Acta Cytologica.* 1979;23:217-21
13. Antilla S, Sutinen S, Paananen M, Kreis KE, Sivonen SJ, Grekula A, et al. Hard metal lung disease: A clinical, histological, ultrastructural, and X-ray microanalytical study. *Eur J Respir Dis.* 1986;69:83-94
14. Tabatowski K, Roggli VL, Fulkerson WJ, Langley RL, Benning T, Johnston WW. Giant cell interstitial pneumonia in a hard metal worker : Cytologic, histologic, and analytical electron microscopic investigation. *Acta Cytologica.* 1988;32:240-46
15. Rolfe MW, Paine R, Davenport RB, Strieter RM. Hard metal pneumoconiosis and the association of tumor necrosis factor-alpha. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:1600-2
16. Nemery B. Metal toxicity and the respiratory tract. *Eur Respir J.* 1990;3:202-19
17. Akira M. Uncommon pneumoconiosis : CT and

- pathologic findings. *Radiology*. 1995;197:403-9
18. Rom WN. Chap 57, Asbestos-related lung disease, Asbestosis. In : Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, editors, *Fishman's pulmonary disease and disorders*. New York, McGraw-Hill, 1998, 881-6
19. 백남원. 우리나라 석면산업장 근로자의 석면폭로 실태에 관한 연구. *보건학 논집*. 1989;42:115-21
20. Balmes JR. Respiratory effects of hard metal dust exposure. *Occup Med*. 1987;2:327-44