

□ 증 례 □

급속히 악화되는 임상경과를 보인 비특이성 간질성 폐렴 1례

가톨릭대학교 내과학교실, 병리학교실¹

유병현, 서지원, 윤희정, 백종태, 이승훈,
백창렬, 이지은, 김승준, 박성학, 이은희¹

= Abstract =

A Case of Nonspecific Interstitial Pneumonia with Clinical Course of Rapid Aggravation

Byung Hyun Yoo, M.D., Ji-Won Suhr, M.D., Hee Jeoung Yoon, M.D.,
Jong Tae Baek, M.D., Seung Hoon Lee, M.D., Chang Nyol Paik, M.D., Ji Eun Lee, M.D.,
Seung Joon Kim, M.D., Sung Hak Park, M.D., Eun Hee Lee, M.D.¹

*Department of Internal Medicine, Department of Pathology¹
College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) was first described as a new category of idiopathic interstitial pneumonia in 1994. This is a disease with a more insidious onset and has a chronic course. The histological findings are unusual for other idiopathic interstitial pneumonia cases (usual interstitial pneumonia, diffuse interstitial pneumonia, and acute interstitial pneumonia). In contrast to NSIP, acute interstitial pneumonia (AIP) has an acute onset and a fulminant course with the rapid development of respiratory failure. A pathological examination demonstrated characteristic diffuse interstitial fibrosis, hyaline membranes, thrombi, and architectural derangement. Here we report a 48-year-old woman who was diagnosed pathologically NSIP, but with a rapid progressive course similar to AIP. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2001, 51 : 59-64)

Key words : Non Specific Interstitial Pneumonia (NSIP), Acute Interstitial Pneumonia (AIP), Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF).

Address for correspondence :

Ji-Won Suhr, M.D.

Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Daejeon St. Mary's Hospital
520-2, Daeheung 2-Dong, Jung-gu, Daejeon, 301-723, Korea

Phone : 82-42-220-9400, 82-42-220-9834 Fax : 82-42-255-8663 E-mail : lukasuhr@hanmail.net

서 론

비특이성 간질성 폐렴은 1994년 Katzenstein 등¹이 처음으로 기술한 이래 특발성 폐섬유화증의 한 분류로 구분되며 기존의 특발성 폐섬유화증과 다른 병리학적, 임상적 양상을 갖는 질환이다. 병리학적으로 폐포벽 내의 다양한 염증반응과 섬유화가 특징이기는 하나 UIP, DIP 또는 급성 간질성 폐렴(AIP)의 어느 것과도 부합되지 않는다. 이 질환은 주로 중년 성인에서 발생하고 방사선학적으로 양측 간질성 침윤이 가장 흔히 관찰될 수 있는 소견이고, 예후는 섬유화의 정도에 의해 결정되지만 대체적으로 양호하다². Corticosteroids 치료에 유용한 반응을 보인다. 반면 급성 간질성 폐렴(AIP)의 특징은 미만성 활동성 섬유화가 광범위하게 보이는 것이다. 급성으로 발현되고 보고된 모든 경우에서 급성 호흡부전을 보이며 평균 생존기간이 1 내지 2개월 사이로 높은 사망률(60-100%)을 보인다. 아직까지는 특별한 치료법이 보고된 바 없다³.

저자들은 조직검사상으로 비특이성 간질성 폐렴으로 진단되었으나 치료에 반응하지 않고 급성경과를 보여 사망한 48세 여자 환자를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 손○두, 여자, 48세

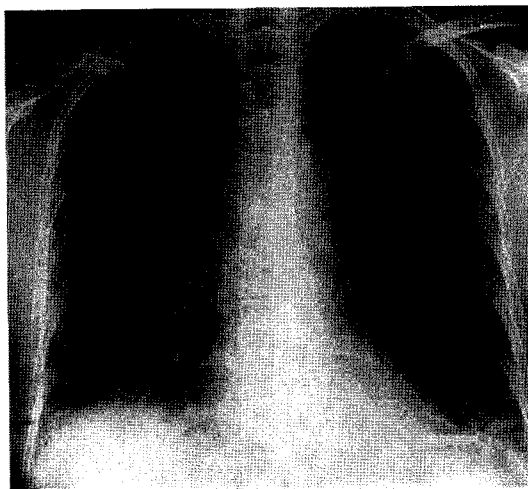
주 소: 호흡곤란

현병력: 내원 1주전부터 발생한 호흡곤란과 흉부 방사선 사진의 이상 때문에 외래를 통해 입원하였다. 환자는 내원 20여일 전 다발성 골격통으로 본원 정형외과에서 입원하였고 당시 Sjogren씨 증후군을 의심하였다.

과거력: 7년전 모 대학 병원에서 안구건조증으로 진단받았다.

가족력: 특이 사항은 없었다.

진찰소견: 입원 당시 생체 징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박수 분당 70회, 호흡수 분당 20회였으며



A



B

Fig. 1. A. Chest X-ray at admission, which shows a bilateral interstitial attenuation in both lower lung fields.

B. Chest X-ray at 28 hospital days. Diffuse interstitial opacities are revealed in the whole lung fields.

체온 36.5℃이었고 만성 병색 소견을 보였으며 구강 건조를 호소하였다. 악설음을 동반한 거친 호흡음이 양측 폐하부에서 청진되었으며 양측 손가락 끝의 seborrheic keratosis가 관찰되었다.

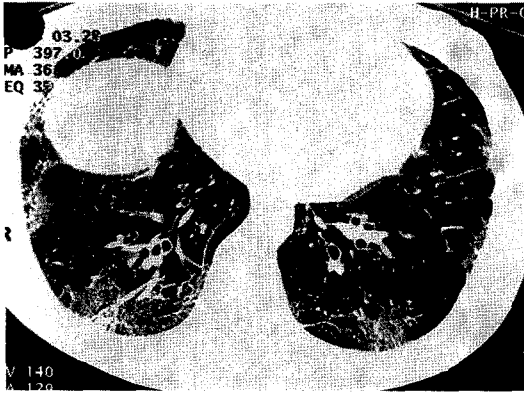


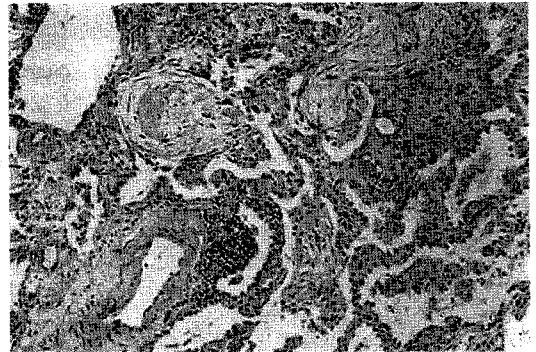
Fig. 2. HRCT. There is bronchiectasis in both central lung fields. Interlobular septal thickening and ground glass attenuation can be observed along the peripheral zone. There is also a mild parenchymal fibrosis.

검사소견 : 말초 혈액 검사상 혈색소 13.0 mg/dl, 백혈구 6,800/mm³ (호중구 79.2%, 림프구 12.6%, 단핵구 5.1%, 호산구 3.0%), 혈소판 270,000/mm³ 이었고 혈액생화학 검사와 요검사는 특이 소견이 없었다. 동맥혈 가스 검사는 실내공기 흡입상태에서 pH 7.491, PaCO₂ 34.9 mmHg, PaO₂ 75.2 mmHg, HCO₃⁻ 26.2mEq/L 였으며 SaO₂ 96.4% 이었다. 방사선학적 소견 : 입원 당시 시행한 흉부 방사선 검사상 양측 폐하엽에서 간질성 침윤 양상을 보였다(Fig. 1. A).

임상 경과 : 내원 3병일째 환자는 호흡곤란을 호소하였으며 산소 2L/min을 투여한 후 실시한 동맥혈 가스 검사는 pH 7.531, PaCO₂ 36.9 mmHg, PaO₂ 60.6 mmHg, HCO₃⁻ 30.2 mEq/L, SaO₂ 93.8% 이었다. CRP(+), ESR 45 mm/hr, RA factor(-), FANA(-), C3/C4 90.7/38.1, IgG/A/M 1337/73/103.7 였으며 HRCT를 시행하였다(Fig. 2). HRCT상 양측 폐하부에 기관지 확장증 소견과 소엽간 중격의 비후, ground glass attenuation, 폐실질의 섬유화가 관찰되었다. 폐기능 검사는 FVC 1.86L (62%), FEV₁ 1.53L(67%), FEV₁/FVC 83% 이었



A



B

Fig. 3. Specimen obtained by an open lung biopsy.

A. The low magnification view shows that there is a diffuse, uniform thickening of the alveolar septa and the BOOP appearance in the central area (H&E, ×100).

B. The high magnification view shows that there is a mixture of small lymphocytes and plasma cells in the thickened alveolar septa (H&E, ×400).

다. 5병일째 환자는 전신 무력감과 동통 및 호흡곤란을 호소하였다. 객담 검사는 음성이었고 산소 2L/min 투여한 후 동맥혈 가스 검사는 pH 7.512, PaCO₂ 35.1 mmHg, PaO₂ 68.4 mmHg, HCO₃⁻ 28.2 mEq/L, SaO₂ 91.7% 이었으며 Lo/Ra Antibody(-/-), Anti-ds-DNA Ab(-)이었다. 환자는 개흉 폐생검을 위해 흉부외과로 전원되었다. 12병일째 내과로 다시 전원되었으며 여전히 전신증상과 호흡곤란을 호소하였다. Salivary gland의 조직검사와 근전도 검사는

정상이었다. 15명일째 호흡곤란이 더욱 악화되었으며 산소 5 L/min를 투여한 후 실시한 동맥혈 가스 검사는 pH 7.523, PaCO₂ 36.8 mmHg, PaO₂ 48.3 mmHg, HCO₃⁻ 25.6 mEq/L, SaO₂ 88.3%이었다. 폐조직 검사(Fig 3)에서 미만성의 균일한 폐포벽 확장 소견과 확장된 중격 내에 주로 림프구와 형질 세포로 구성된 만성 염증세포의 침윤이 관찰되었다. BOOP의 소견도 일부에서 관찰되었으나 섬유화는 거의 관찰되지 않았다. 환자는 비특이성 간질성 폐렴으로 진단하고 steroid pulse therapy(1mg/kg)를 시행하였다. steroid pulse therapy에도 불구하고 23명일째 호흡곤란이 더욱 악화되었고 동맥혈 가스 검사에서(O₂ Full) pH 7.525, PaCO₂ 42.0 mmHg, PaO₂ 45.3 mmHg, HCO₃⁻ 32.1 mEq/L, SaO₂ 83.6%로 중환자실로 이송하여 기도 삽관을 시행한 후 기계호흡을 실시하였다. 이 후 증세의 호전 없이 cyclophosphamide(800mg)의 투여를 결정하였다. 28명일째 시행한 동맥혈 가스 검사(FiO₂; 90%) pH 7.602, PaCO₂ 39.4 mmHg, PaO₂ 56.6 mmHg, HCO₃⁻ 38.0 mEq/L, SaO₂ 93.5%이었으며 흉부 방사선 촬영을 시행하였다(Fig. 1. B). 환자의 임상경과가 호전되지 않는 것으로 판단되어 2차 cyclophosphamide(800mg) 투여를 시행했다. 34명일째 실시한 말초혈액검사상 범혈구감소증(백혈구 800, 혈색소 9.9, 혈소판 56,000)을 보였으나 혈액배양 검사나 객담검사에서 감염의 증거는 없었다. 범혈구 감소증은 cyclophosphamide에 의한 것으로 사료되어 GM-CSF와 항생제를 ampicillin-sulbactam에서 3세대 cephalosporin과 aminoglycoside로 교체 투여하였다. 동맥혈 가스 검사는(FiO₂; 100) : pH 7.328, PaCO₂ 98.1 mmHg, PaO₂ 64.8 mmHg, HCO₃⁻ 50.3 mEq/L, SaO₂ 89.3%이었다. 이 후 감염의 증거는 없었으나 범혈구감소증이 지속되었고 39명일째 호흡부전으로 사망하였다.

고 찰

비특이성 간질성 폐렴은 1994년 Katzenstein 등이

처음으로 기술한 이래 특발성 폐섬유화증의 한 분류로 인정되는 질환으로 간질성 염증반응과 섬유화를 특징으로 하지만 어느 특정 간질성 폐렴 [UIP, DIP, lymphoid 간질성 폐렴(LIP), 거대 세포 간질성 폐렴(GIP)]으로 진단하기에는 부적절한 병리학적인 진단 소견을 갖는다¹. 비특이성 간질성 폐렴은 다양한 염증반응과 섬유화를 보이지만 각 증례마다 최근 발생한 활동성 병변이든 이전에 발생한 무활동성 병변이든 관계없이 비슷한 시기의 변화로 보이는 시간적 균등성(temporal uniformity)을 보여 시간적 이질성을 갖는 UIP와 구별된다. 대부분의 증례에서 염증반응과 섬유화가 섞여있다. 시간적 균등성(temporal uniformity)은 병변이 없는 정상 폐조직 사이사이에서 patchy하게 일어난다^{1,2}. 본 증례의 폐 조직검사 결과에 대해 일부 병리의사들이 BOOP에 가까운 것으로 보는 의견도 있었으나, 상기와 같은 비특이성 간질성 폐렴에 합당한 소견을 보여 비특이성 간질성 폐렴으로 진단하였다. NSIP의 추정원인 또는 관련 질환으로는 결체조직 질환으로 류마티즘성 관절염, 전신성 홍반성 낭창, 다발성 근염, scleroderma, Sjogren씨 증후군 등이 있으며 애완용 앵무새에 노출되어 유발된 예가 보고되고 있다. 이 외에도 여러 가지 폭로환경이 있는데 카나리아, 목재 난로, 곡물 가루, 석탄이나 재 등이 관련이 있는 것으로 알려져 있으며, 약물로는 hydralazine, penicillamine 등이 있다. 발병 2주에서 4개월 전의 폐렴, 성인형 호흡곤란 증후군, 관동맥 우회 수술, 폐 조직검사 등의 급성 폐손상도 한 원인으로 생각되나 면역 결핍 상태에서는 알려진 바가 없다¹.

중년 성인에서 호발하고 평균 발생연령은 49세이며 어린이에서도 발생한 보고가 있다^{1,4,5}. 남녀비는 1:1.4로 여성에서 더 많이 발생하며 호흡곤란과 기침이 가장 흔한 증상이고 발열이 22% 정도에서 발생한다. 폐조직 검사를 하기 전까지 증상 지속 기간은 평균 8개월로 보고되고 있다^{1,6}. 방사선 검사상 양측성 간질성 침윤이 가장 흔히 볼 수 있는 소견이나 정상 소견도 보고되고 있다. 컴퓨터 단층 촬영상 양측성 ground-glass attenuation의 patchy 소견이 가장 많이 보인다^{1,4,5}. 일반적으로 예후는 양호하여 사망율은

11% 정도로 보고되며 45%는 완전히 회복된다. 예후는 섬유화의 정도에 의해 결정되어 전체적인 생존 기간은 약 13년으로 보고되고 있다⁴⁻⁶. 치료에는 corticosteroids가 유용하며 질환이 진행하게 되면 cyclophosphamide나 azathioprine 같은 cytotoxic drug도 사용되나 일반적으로는 사용되지 않는다¹. 본 증례의 경우 조직학적 증거는 없으나 임상 경과가 급성 간질성 폐렴과 유사하게 급격히 진행하였다.

급성 간질성 폐렴은 Hamman-Rich 증후군으로도 불리는 질환으로 임상적으로 다른 간질성 폐렴들이 만성 경과를 갖는 것과 달리 급속한 전격성 호흡부전의 발생과 병리학적으로 광범위한 미만성 폐섬유화증을 특징으로 한다^{3,7,8}. 다른 간질성 폐렴과 달리 섬유화가 활동성이라는 점이 틀리고 병변이 비교적 급성으로 여겨지며, 이는 광범위한 폐손상 후에 발생하는 병리학 적 변화의 결과인 미만성 폐포 손상의 기질화 단계와 유사하다. 다른 병리학 적 소견으로 폐포내의 hyaline membrane, 소동맥의 혈전, 기관지 상피의 편평 상피 화생 등이 있다^{3,9,10}. 보고된 평균 발병 연령은 49세 (7-77세)이고, 발병은 급성의 경과를 보이며, 보고된 모든 경우에서 급속한 호흡부전을 보인다. 이런 임상 경과는 성인형 호흡곤란증에 부합된다. 대부분이 독감과 같은 전구증상을 보이고 발열이 증례의 약 반수에서 보고되고 있다^{3,9}. 흉부 방사선 검사는 대부분에서 미만성의 양측성 air space opacities를 보이고 CT 검사상 ground-glass attenuation을 보인다^{2,3,11,12}. 사망률은 높아 60%에서 100% (평균 62%)로 보고되고 있으며 평균 생존기간은 짧아 대부분 일내지 2개월 사이에 사망한다. 아직까지 특별한 치료법은 보고된바 없다^{3,10}.

본 증례의 경우 조직검사에서는 비특이성 간질성 폐렴에 합당한 소견을 보였으나 급속히 진행되는 임상 경과와 steroid 치료와 cyclophosphamide의 투여에도 불구하고 호전되지 않는 등의 비특이성 간질성 폐렴과는 다른 급성 간질성 폐렴의 양상을 보여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

급속히 악화되는 임상 경과를 보인 비특이성 간질성 폐렴을 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significances. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:136-47.
2. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-15.
3. Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos, du Bois RM. Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2000;15:412-8.
4. BJORAKER JA, RYU JH, EDWIN MK, MYERS JL, TAZELAAR HD, SCHROEDER DR, et al. Prognostic significance of histopathological subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:199-203.
5. Park JS, Lee KS, Kim JS, Park CS, Suh YL, Choi DL, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: radiographic and CT findings in seven patients. *Radiology* 1995;195:645-8.
6. Fujita J, Yamadori I, Suemitsu I, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Yamaji Y, et al. Clinical features of nonspecific interstitial pneumonia. *Resp Med* 1999;93:113-8.
7. Hamman L, Rich A. Fulminant diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1935;51:154-63.
8. Hamman L, Rich A. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Bull Johns Hopkins Hosp*

- 1944;74:177-212.
9. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia : a clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986;10:256-67.
10. Olsen JT, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1538-48.
11. Primpack S, Hartman T, Ikezoe J, Akira M, Sakatami M, Muller NL. Acute interstitial pneumonia : radiographic and CT findings in 9 patients. *Radiology* 1993;188:817-20.
12. 김동순. 특발성 폐섬유화증과 비특이성 간질성 폐장염. *결핵 및 호흡기 질환* 1997;44:449-69.