자연 소실된 폐포단백증 1예

원자력의학원 내과
남승범, 박광영, 이호진, 정재욱, 최윤희, 김효석, 김철현, 이재철

A Case of Pulmonary Alveolar Proteinosis with Spontaneous Resolution

Seung Bum Nam, M.D., Kwang Young Park, M.D., Ho Jin Lee, M.D., Jae Wook Jung, M.D., Yoon Hee Choi, M.D., Hyo Seok Kim, M.D., Cheol Hyeon Kim, M.D., Jae Cheol Lee, M.D.
Department of Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

Pulmonary alveolar proteinosis is a rare disorder that is characterized by the abundant accumulation of surfactant-derived material within the alveolar spaces and distal bronchioles. Although the findings of homogenous ground-glass opacities overlaid by thickened septa, which form a "crazy paving" pattern on high-resolution computed tomography, can assist in making a diagnosis, a lung biopsy is usually required. This disorder has a variable clinical course, from spontaneous resolution to respiratory failure and death. While a whole lung lavage has been the standard treatment since the early 1960s, GM-CSF therapy has been attempted based on the recently suggested pathogenetic mechanism. We report a case of pulmonary alveolar proteinosis that resolved spontaneously after an open lung biopsy. *(Tuberc Respir Dis 2007; 63: 294-298)*

Key Word: Pulmonary alveolar proteinosis, Spontaneous resolution.

서 론

폐포단백증은 폐포에 표면활성제 기원의 인지질이 비정상적으로 침착하는 드문 질병으로 1958년 Rosen 등이 처음 보고 하였다[1]. 그 동안 이 질병의 원인에 대해 수많은 논란이 있어 왔으나, 1994년 GM-CSF가 결핍된 knockout mice에서 인간의 폐포단백증과 비슷한 조직 양상을 보이는 것이 알려지면서부터 폐포단백증의 발병 기전 및 치료에 있어 중요한 진전이 있어 왔다[2,3]. 폐포단백증은 100만명 당 3.7명의 유병률을 보이는 드문 질환으로[4] 국내에서는 1986년부터 30여 편의 증례보고가 있어 왔다[5,6]. 기관지폐포세척술이 가장 유용한 치료법으로 알려져 왔으나 자연 소실되는 경우도 보고 되고 있다. 저자들은 진단을 위해 흉강경하 쐐기 절제술을 시행하고 경과 관찰하던 중 자연 소실된 폐포단백증 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

Address for correspondence : **Jae Cheol Lee, M.D.**
Department of Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital 215-4, Gongneung-Dong, Nowon-Gu, Seoul, 139-706, Korea
Phone : 02-970-1206, Fax : 02-970-2438
E-mail : jclee@kcch.re.kr
Received: Jun. 14. 2007
Accepted: Aug. 20. 2007

증 례

환 자: 김O중, 남자 53세

주 소: 객담을 동반한 기침

현병력: 내원 4개월 전부터 발생한 객담을 동반한 기침과 경도의 호흡곤란으로 개인의원을 방문하여 시행한 이학적 검사 및 흉부 방사선 검사상 양측 폐하엽에 폐렴이 의심되는 소견이 발견되었다. 항생제를 1개월간 투약하였음에도 불구하고 증상과 흉부 방사선 소견에 호전이 없어 본원에 내원하였다.

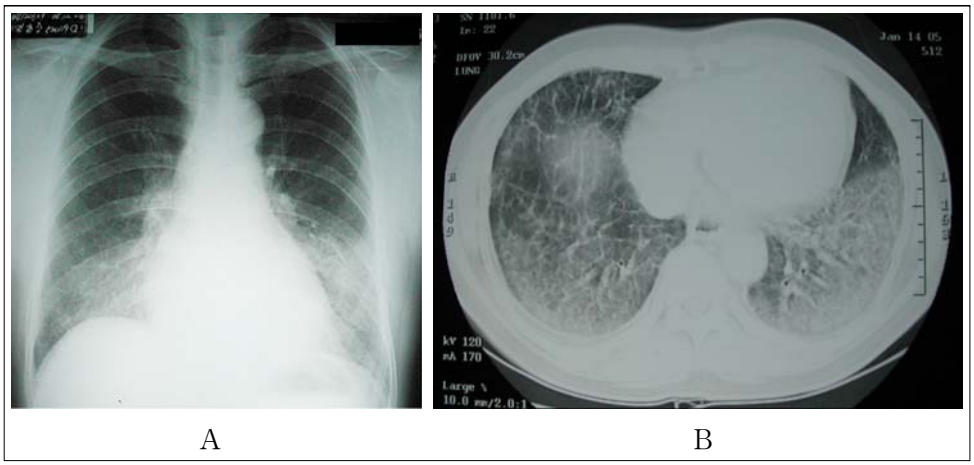
과거력: 특이사항 없음.

가족력: 어머니가 자궁경부암 앓음.

사회력: 3년간 하루 한 갑의 담배를 피운 후 30년 전 금연하였으며, 20년간 매일 소주 1병 정도를 마신 음주력 있음.

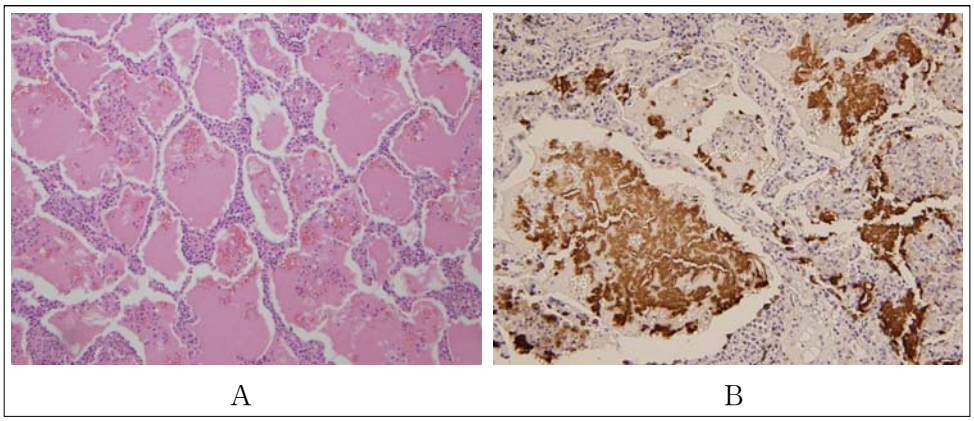
직업력: 17년간 지하철 지하상가에서 판매업에 종사함.

이학적 소견: 내원시 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 76회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.0℃로 발열은 없었



A B

Figure 1. (A) Chest X-ray showing diffuse, patchy and ground-glass opacities on both middle and lower lung field. (B) Diffuse ground glass opacities and airspace consolidations with interlobular septal thickenings on chest CT.



A B

Figure 2. (A) Diffuse eosinophilic materials occupying the alveolar space with relative preservation of the parenchymal architecture on light microscopy (H & E, ×100). Some inflammatory cells were found in the alveolar walls suggesting the possible secondary infection. (B) Abundant materials in alvoelar space were positive on the immunohistochemical staining for surfactant protein A (×200).

고, 흉부청진상 양측 폐하엽에 흡기시 수포음이 들렸으나 천명음은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 4680/mm^3 (호중구 47.3%, 림프구42.4%, 단핵구 6.6%, 호산구 1.3%, 호염구 0.4%), 혈색소 16.0 g/dL, 혈소판 283,000/uL이었다. LDH가 831 IU/L로 정상보다 약간 상승된 소견을 보였으며, CEA는 2.08 ng/mL로 정상 범위에 있었다. 동맥혈 가스 검사상 pH 7.47, $PaCO_2$ 36.1 mmHg, PaO_2 73.5 mmHg, HCO_3^- 26.5 mEq/L, 산소포화도 95.6% 이었다. 폐기능 검사소견은 FEV1 2.07L(72%), FVC 2.19L(58%), FEV_1/FVC 94%로 제한성 환기 장애 소견을 보였다. 혈액 배양 검사 및 객담 미생물 배양 검사와 항산균 도말 검사를 시행하였으나 모두 음성이었으며, 마이코플라즈마 항체, 클라미디아 항체, 리케차 항체 및 레지오넬라 항체 역가도 정상이었다. 류마티스인자, 형광 항핵항체, ANCA 검사는 모두 음성이었다.

방사선학적 검사소견: 단순 흉부 촬영과 흉부 전산화 단층촬영상 양쪽 폐하엽에 경화성 병변 및 간유리 음영과 함께 소엽간중격이 두꺼워져 있는 "돌조각 보도 모양(crazy paving pattern)"의 소견을 보였다.

기관지 내시경소견: 기관지내 특별한 이상은 관찰

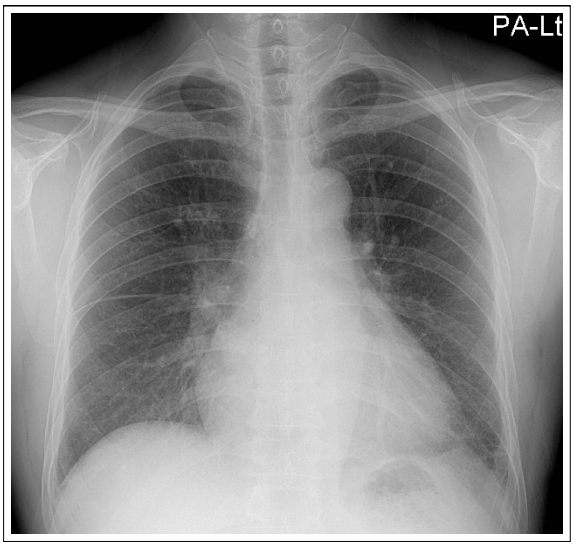


Figure 3. Bilateral patchy and ground-glass opacities completely resolved on a follow-up chest X-ray taken five months after the open lung biopsy.

되지 않았다. 기관지 세척검사를 깊게 시행한 결과, 세척액은 장액양상으로 약간 흐리긴 했지만 폐포단백증에서의 특징적인 탁한 우유빛은 보이진 않았다.

병리조직 검사 소견: 광학현미경상 PAS 양성의 호산성 물질이 폐포를 가득 채우고 있었고 면역조직화학염색에서 표면활성 단백질(Surfactant Protein A) 양성의 소견을 보여 주었다. 폐포간질에 약간의 염증세포 침윤이 관찰되었으나 섬유화는 없었다.

임상 경과: 환자는 흉강경하 쐐기 절제술 시행 후 폐포단백증의 조직학적 확진을 기다리던 중 증상과 단순 흉부 촬영 소견에서 약간의 호전 양상을 보여 특별한 치료 없이 추적 관찰하기로 하고 퇴원하였다. 5개월 후 검사한 단순 흉부 촬영에서 폐렴양상의 경화성 병변이 모두 사라졌고 증상도 소실되었다. 이후 현재까지 2년여 기간 동안 증상이 재발하지 않아 외래를 방문하지 않았다.

고 찰

폐포단백증은 표면활성제 기원의 인지질이 폐포 내에 다량으로 축적되어 산소화의 장애가 생기는 질환으로 표면활성제의 분해가 감소하거나 그 기능에 문제가 생기는 것이 병인으로 알려져 있다. 원인에 따라 선천성과 후천성으로 분류되는데 후천성은 다시 이차성과 특발성으로 나눌 수 있다. 선천성 폐포단백증은 표면활성 단백B의 결핍 또는 GM-CSF 수용체 베타 연쇄의 이상으로 발생하며, 이차성은 종양과 같은 전신 염증 질환이나 규소나 알루미늄 등의 무기성 먼지에 많이 노출되는 경우에 생기는 것으로 보고되고 있다[7]. 본 증례의 경우 환자가 장기간 지하철 지하상가에서 판매업에 종사한 직업력이 있어 무기성 먼지에 오랫동안 노출되면서 이차성으로 발병하였을 가능성도 배제할 수 없다. 폐포단백증의 90%를 차지하는 특발성은 GM-CSF 자가항체의 존재로 인한 대식세포의 기능 이상으로 표면활성제의 제거에 문제가 생기면서 발생하는 것으로 보인다[3]. 표면 활성제는 폐포 제2형 세포에서 만들어져서 폐포 내로 분비되어진 후 그 기능을 다하면 70-80%는 폐포 제2형 세포로 탐식되어 재이용되거나 제거되며, 나머지는 폐포 대식세포에 탐식되어 제거되어진다. 이때 GM-CSF가 관여하는데, GM-CSF가 폐포 대식세포의 수용체에 결합하여 유전자 발현에 관여하는 전사인자(transcriptional factor)인 PU.1을 증가시키면 PU.1은 폐포 대식세포의 성숙과 항원 인식 수용체의 발현, 탐식작용, 세포내 세균제거, 폐포단백 제거, 사이토카인 분비 등을 일으킨다. 특발성 폐포단백증의 경우 GM-CSF 자가항체가 존재하여 GM-CSF의 수용체 결합을 방해하고 이에 따른 과정을 차단함으로써 폐포 내에 비활성화된 표면활성제 찌꺼기가 쌓이고, 폐포 대식세포 내에는 파괴되지 못한 표면 활성제 봉입체들이 축적되어 포말상의 대식세포가 만들어지게 된다. 이러한 과정이 심해지면 결국은 가스 교환 표면적의 감소가 발생하고 폐포단백증의 특징적인 임상 양상을 보이게 되는 것이다[3].

증상은 저산소증으로 인한 점진적인 호흡곤란과 소량의 객담을 동반한 기침 등이 흔하며, 이차 감염이 동반될 경우, 발열, 흉통, 객혈 등이 발생하기도 한다. 폐포단백증은 자연소실에서 호흡부전으로 인한 사망까지 다양한 임상경과를 밟을 수 있다. 자연 소실은 약 8%정도에서 일어난 것으로 보고된 바 있고[4] 국내에서는 12예를 묶어 보고한 논문에서 2예의 자연 소실이 있었는데 그 중 1예는 폐포단백증을 개흉 생검

으로 확진한 후 증상이 호전되어 추적관찰 하였으나 14개월 후 결국 다시 악화되어 전폐 세척술을 시행하였고, 다른 1예에서는 진단 후 전폐 세척술을 준비하던 중 호전되어 추적관찰 하였는데 8개월 후에 증상이 완전히 소실된 예가 있다[5]. 하지만 그 보고는 여러 예를 모아 정리한 것으로 환자 각각의 병력, 직업력, 경과 등을 자세히 알기 어려웠다. 본 증례는 자연 소실된 폐포단백증의 증례를 전반적으로 보고한 첫 례라고 할 수 있겠다. 자연소실을 예측할 수 있는 지표는 아직까지 정확히 밝혀진 것이 없다. Kariman 등이 자연 소실을 보인 환자와 높은 동맥 산소 분압, 낮은 [A-a]DO2와의 관련성을 보고하였으나 lead-time bias를 설명하지 못하였다[4]. 이학적 검사 소견은 특징적이지는 않으나 약 50%에서 흡기시 수포음이, 25%에서 청색증이, 그 외 적은 빈도로 곤봉형 수지가 나타나기도 한다. 말초혈액검사, 생화학 검사, 소변검사는 일반적으로 정상범위로 나타나며 LDH수치는 종종 상승되는 결과를 보여 질병의 중증도를 나타내는 지표가 되기도 한다[8]. 폐기능 검사에서는 주로 제한성 장애의 양상으로 나타나고, 단순 흉부 방사선상 양측 폐를 비교적 비슷한 정도로 침범하고 폐문 주위에서 주변부로 침윤해 들어가는 박쥐 또는 나비 모양의 소견을 보이며, 고해상도 컴퓨터 단층촬영시 때때로 간유리 모양의 침윤과 소엽간중격의 비후로 인한 보도블록 모양의 양상을 보인다. 방사선 소견이 심함에도 불구하고 증상이 경미할 수도 있어 그 소견이 일치하지는 않는다[3].

진단은 기관지경하 또는 개흉 폐생검을 시행하여 확진할 수 있는데, 전형적인 광학현미경 소견은 폐포벽과 간질 조직이 잘 유지되며 폐포 내에 PAS 염색 양성으로 호산성 과립상 물질이 관찰된다. 폐포 안에 변형된 포말상의 폐포 대식세포가 발견되고 면역조직화학염색에서 표면활성 단백질 양성의 소견을 보인다. 때때로 이차감염이 동반되는 경우 림프구 침윤에 의한 폐포벽 비후나 드물게 폐포벽 섬유화 소견을 보이기도 한다[3]. 최근에는 임상증상, 검사 소견, 방사선 소견 등에서 폐포단백증이 의심되어지는 경우, 기관지 폐포세척술을 시행하여 육안적으로 탁한 우유빛 혹은 회색빛 세척액이 다량으로 보이고, 세포학적 검사상 과립상의 비세포성 호산성 단백질과 포말상 대식세포 및 전자현미경 검사로 층판상 소체를 나타내는 표면활성 단백질을 증명함으로써 확진되어지기도 한다[8]. 본 증례에서는 기관지 세척액 세포 성분 구성과 전자현미경 검사 등을 시행하지 않아 기관지 세척액에서 폐포단백증에 특징적인 호산성 단백질이나 포말상 대식세포 여부를 확인하지 못한 아쉬움이 있었다. 그리고, 폐생검상 폐포 간질에 약간의 염증세포 침윤이 관찰되어 이차감염이 동반되었을 가능성도 있으나 이를 뒷받침할 만한 증거는 찾지 못하였다. 최근에 특발성 폐포단백증의 병인이 주로 GM-CSF의 자가항체에 의한 폐포 대식세포의 이상에 기인함이 밝혀지면서 혈청 내 GM-CSF의 자가항체를 측정함으로써 폐포단백증을 진단하거나 선별검사에 이용하려는 시도가 이루어지고 있다.

치료는 선천성의 경우 성공적인 폐이식이 보고 되어지고 있기는 하나 전반적으로 지지요법을 시행하고 있으며, 이차성의 경우 기저질환에 대한 치료가 근간을 이루고 있다. 특발성의 경우 GM-CSF 자가 항체에 의한 병인이 밝혀지면서 GM-CSF 치료가 활발히 연구되어지고 있으나 아직까지는 기관지 폐포세척술이 여전히 치료의 표준으로 여겨지고 있다. 기관지 폐포세척술은 말초 세기관지 및 폐포에 축적된 인지질을 기계적으로 제거함으로써 증상과 방사선적인 호전을 가져오지만 출혈, 기흉, 무기폐 등의 부작용의 가능성이 있다. GM-CSF를 피하투여 또는 흡입시키는 방법은 적어도 절반이상에서는 효과가 있는 것으로 보여지고 있지만, 치료 전후의 GM-CSF 자가 항체의 정량적인 변화와 GM-CSF 투여량과 자가항체의 정량적 관계 등이 명료하게 밝혀져야 할 필요성이 제기되고 있으며, 장기간의 GM-CSF 사용이 골수에 미치는 영향, 폐 섬유화의 가능성 등 부작용에 대해 좀 더 연구되어져야 할 필요성이 있다[3,4,9,10].

요 약

폐포단백증은 폐포에 표면활성제 기원의 인지질이 비정상적으로 다량 침착하는 드문 질병으로 자연 소실에서 호흡부전으로 인한 사망까지 다양한 임상경과

를 보인다. 그 원인에 따라 선천성, 특발성, 이차성으로 나눌 수 있는데 GM-CSF의 작용경로의 이상이 중요한 병인으로 여겨지고 있다. 치료의 표준은 기관지폐포세척술이며, 약 8%정도에서는 자연소실 되는 것으로 보고되었다. 저자들은 진단을 위해 흉강경하 쐐기 절제술을 시행하고 경과 관찰하던 중 자연 소실된 폐포단백증 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 1958;258:1123-42.
2. Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, Metcalf D, Hodgson G, Gall JA, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:5592-6.
3. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 2003;349:2527-39.
4. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:215-35.
5. Kim G, Lee SJ, Lee HP, Yoo CG, Han SK, Shim YS, et al. The clinical characteristics of pulmonary alveolar proteinosis: experience at Seoul National University Hospital, and review of the literature. J Korean Med Sci 1999;14:159-64.
6. Seo JH, Bahk JH. Whole Lung Lavage and Extracorporeal Membrane Oxygenation in a Patient with Pulmonary Alveolar Proteinosis and Lung cancer. Korean J Anesthesiol 2005;48:549-52
7. Maygarden SJ, Iacocca MV, Funkhouser WK, Novotny DB. Pulmonary alveolar proteinosis: a spectrum of cytologic, histochemical, and ultrastructural findings in bronchoalveolar lavage fluid. Diagn Cytopathol 2001;24:389-95.
8. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, Pierson DJ. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis. A review and an update. Chest 1997;111:460-6.
9. Ioachimescu OC, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis. Chron Respir Dis 2006;3:149-59.
10. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, Thomassen MJ, Meziane M, Czich C, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. Chest 2006;130:227-37.