

호흡 세기관지염 연관 간질성 폐질환환자에서 확인된 비소세포폐암 1예

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 ¹내과학교실, ²병리학교실

전병우¹, 김다민¹, 박지현¹, 정현애¹, 송림화¹, 한정호², 정만표¹

A Case of Non-Small Cell Lung Cancer in a Respiratory Bronchiolitis Associated Interstitial Lung Disease Patient

Byung Woo Jhun, M.D.¹, Da Min Kim, M.D.¹, Ji Hyeon Park, M.D.¹, Hyunae Jung, M.D.¹, Limhwa Song, M.D.¹, Joungho Han, M.D., Ph.D.², Man Pyo Chung, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease is one of the smoking-related interstitial lung diseases. Histopathologically, it shows respiratory bronchiolitis, which is characterized by the accumulation of pigmented macrophages within the respiratory bronchioles, accompanying peribronchiolar inflammation. Clinically, it is presented with respiratory symptoms such as a cough, sputum and dyspnea on exertion. It is well known that the incidence of malignancy in interstitial lung disease is high, but in respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease the report of accompanying malignancy is rare. Here we report a case of a 60-year-old male heavy smoker presented with a cough, sputum and clubbing finger. A chest computed tomography (CT) of the patient did not show any shadow suspected of malignancy, but adenocarcinoma was found on a transbronchial lung biopsy and on a surgical lung biopsy with respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease.

Key Words: Bronchiolitis; Lung Diseases, Interstitial; Carcinoma, Non-Small-Cell Lung

서 론

호흡 세기관지염은 1974년 Niewoehner 등¹이 무증상 흡연자들의 폐에서 처음 기술한 것으로 조직병리학적으로 호흡 세기관지에 색소가 침착된 대식세포(pigmented macrophage)의 침윤과 주변의 만성염증 및 섬유화 소견을 특징으로 한다. 이후 1987년 Myers 등²이 조직병리학적으로는 호흡 세기관지염의 소견을 보이면서 임상적으로는 간질성 폐질환의 양상을 보이는 호흡 세기관지염 연관 간질성 폐질환(respiratory bronchiolitis-associated in-

terstitial pneumonia, RB-ILD)을 보고하였고, 호흡 세기관지염이 흡연과 관련된 특징적인 조직병리 소견으로 여겨지게 되면서 관련된 많은 연구들이 이루어지고 있다. RB-ILD는 대부분 흡연력이 있는 환자에서 발생하며 다른 간질성 폐질환에 비해 경한 증상과 좋은 예후를 보인다고 알려져 있으나, 정확한 임상경과 및 악성 질환의 발생빈도에 대해서는 알려진 바가 적다. 현재까지 국내에서는 RB-ILD 환자에서 발생한 폐암의 증례보고는 없는 상태로, 저자들은 방사선학적으로 악성 종양을 의심할 만한 폐병변이 전혀 없는 간질성 폐질환 의심 환자에서 RB-ILD 및 병발한 비소세포폐암을 확인한 1예를 보고하는 바이다.

증 례

환자: 김○○, 남자 60세

주소: 기침, 비화농성 객담

현병력: 환자는 5년 전부터 호전과 악화를 반복하는 기

Address for correspondence: Man Pyo Chung, M.D.
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, 50, Irwondong, Kangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Phone: 82-2-3410-3423, Fax: 82-2-3410-3849
E-mail: mp.chung@samsung.com

Received: May 30, 2011

Accepted: Jun. 22, 2011

침, 비화농성 객담을 주소로 본원 호흡기내과 외래에 내원하였다. 단순 흉부촬영상 양측 폐 흉막하 망상음영(subpleural reticular opacity), 좌상엽 결절 소견이 관찰되어 고해상 컴퓨터 단층촬영을 시행한 결과 양측 폐 하엽 주변부에 간유리 음영(ground glass attenuation, GGO) 소견을 보여, 간질성 폐질환 의심하에 진단적 검사를 위해 입원하였다.

과거력: 40년 전 폐결핵으로 치료받았고, 그 외 특이사항은 없었다.

사회력: 40년 전 시멘트 원료배합실에서 5년간 근무한

적이 있고, 이후 시장에서 의류판매를 해 오고 있으며, 80갑년의 흡연가였다.

가족력: 특이사항은 없었다.

이학적 소견: 입원 당시 혈압 110/80 mm Hg, 맥박 86회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C였고, 산소투여 없이 측정된 산소포화도는 97%였다. 급성 병색의 소견은 없었고 의식은 명료한 상태였다. 두경부 진찰에서는 특이 소견은 없었다. 흉부 청진상 심잡음은 들리지 않았고 양측 폐 하부에서 흡기 말에 미세한 수포음이 들렸다. 복부진찰에서는 특이 소견은 없었다. 사지 진찰상 곤봉지 소견을 보였고 관절통 및 부종은 없었다.

검사실 소견: 입원 당시 말초혈액 검사에서 백혈구 WBC 5,860/ μ L (호중구 40.3%, 호산구 3.1%), 혈색소 14.3 g/dL, 혈소판 163,000/ μ L, 적혈구 침강속도 31 mm/hr, C-반응 단백은 0.32 mg/dL였고, 혈액화학 검사에서 총단백 6.7 g/dL, 알부민 4.2 g/dL, 콜레스테롤 186 mg/dL, 총빌리루빈 0.3 mg/dL이었으며, 간기능과 신장기능에 이상 소견은 없었다. 면역 혈청 검사상 류마티스 인자(rheumatoid factor) 6.9 IU/mL로 정상범위, 형광 항핵 항체 검사(fluorescent antinuclear antibody test) 1:40 소견을 보였다.

방사선 검사: 외래에서 시행한 단순 흉부촬영상(Figure 1) 양측 폐 흉막하 망상 음영(subpleural reticular opacity), 좌상엽 결절 소견이 보였고, 흉부 고해상 컴퓨터 단층촬영상(Figure 2) 양측 폐 하엽 주변부에 간유리 음영(GGO) 소견과 군집성의 낭성 병변, 양측 폐상엽 주변부에 중격 주위 폐기종(paraseptal emphysema) 소견 그리고 좌상엽에 양성 병변을 시사하는 10 mm 크기의 석회화

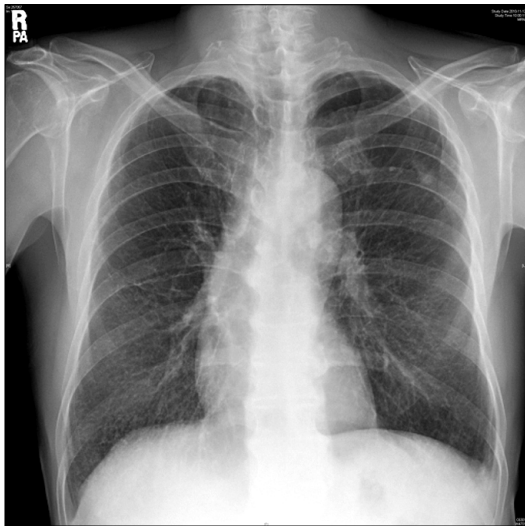


Figure 1. Posteroanterior chest radiograph shows subpleural reticular opacity in both lower lung zones and small nodular lesion in left upper lung zone.

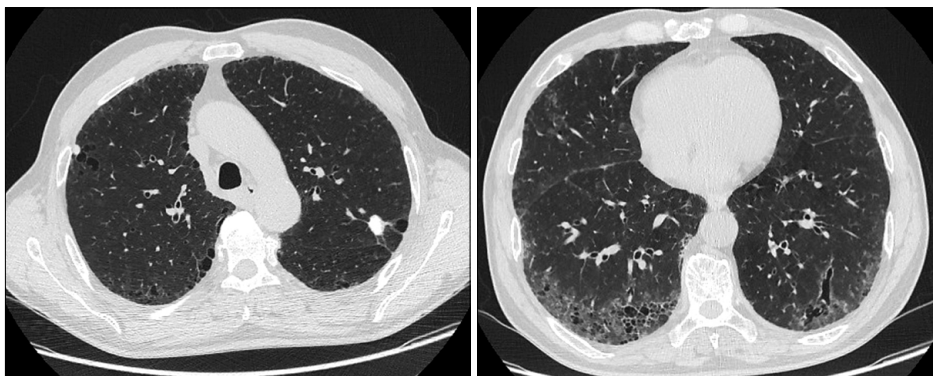


Figure 2. High resolution computed tomography shows peripheral ground-glass attenuation with multiple clustered air-filled cysts in the both lower lung zones and paraseptal emphysema in both upper lung zones. Well defined 10 mm sized calcified nodule was observed in left upper lobe.

를 동반한 경계가 분명한 결절이 관찰되었다. 이 외 종격동이나 폐문부에 커져있는 림프절은 없었고, 폐실질에 악성종양을 시사할 만한 소견은 없었다.

폐기능 검사: 폐기능 검사상 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC) 5.53 L (예측치의 118%), 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁) 4.07 L (예측치의 123%), 1초간 노력성 호기량의 노력성 폐활량에 대한 비(FEV₁/FVC) 74%, 폐확산능(DL_{CO}) 22.2 mL/mm Hg/min (예측치의 95%)으로 특이 소견은 없었다.

기관지 내시경 검사: 기관지 내 협착이나 종괴의 소견은 보이지 않았다. 기관지 폐포 세척액 검사에서 적혈구 16/μL, 백혈구 995/μL였고, 총 100개의 백혈구 중에서 단핵세포 96개, 림프구 2개, 다핵형 백혈구 2개였고, 악성세포는 관찰되지 않았다. 유세포 검사에서 CD3/CD4 (helper/inducer T-subset)은 23.82%, CD3/CD8 (cytotoxic/suppressor T-subset)은 23.04%였다.

그람염색과 배양 검사 결과 음성이었고, 항산균 염색과 배양검사도 음성이었다. 진균, 단순 헤르페스 바이러스, 거대세포 바이러스에 대한 배양 검사는 음성이었고, 아데노 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 파라 인플루엔자 바이러스, 호흡기 세포 융합 바이러스에 대한 중합 효소 연쇄반응도 음성이었다.

폐 조직 검사: 경기관지 폐생검술을 통해 우하엽 후저분절에서 폐생검을 시행하였고, 다음날 비디오 흉강경을 이용하여 우중엽 외분절 및 우하엽 후저분절에서 췌기절제술을 시행하였다. 경기관지 폐생검술 결과, 우하엽의 후저분절에 샘암종의 소견이 확인되었다(Figure 3). 비디오 흉강경을 이용한 췌기절제술 결과, 우중엽 외분절 및 우하엽 후저분절 폐포 내에 색소가 침착된 많은 수의 대식세포 침윤이 관찰되었고, 폐기종 소견과 함께 기관지 주변 염증과 섬유화 소견을 보였다. 폐실질과 흉막하 부위에는

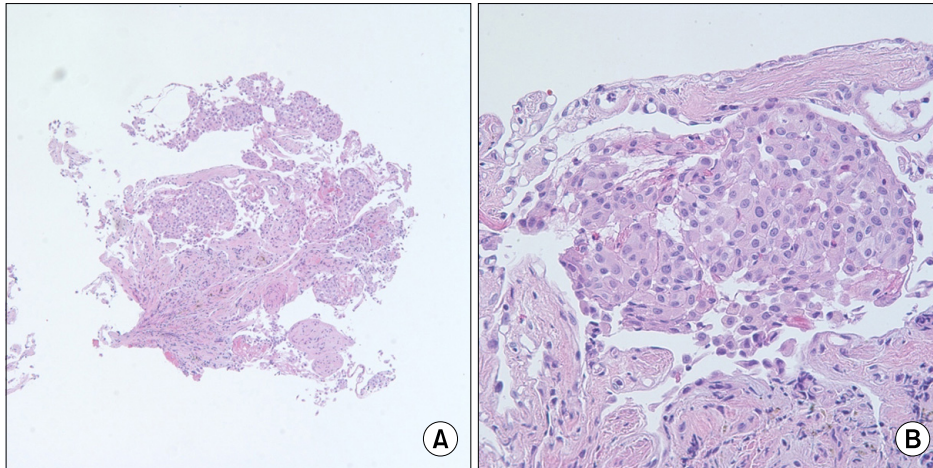


Figure 3. Microscopic finding of transbronchial lung biopsy shows small adenocarcinoma in right lower lobe posterior basal segment (hematoxylin and eosin stain; A, ×100; B, ×400).

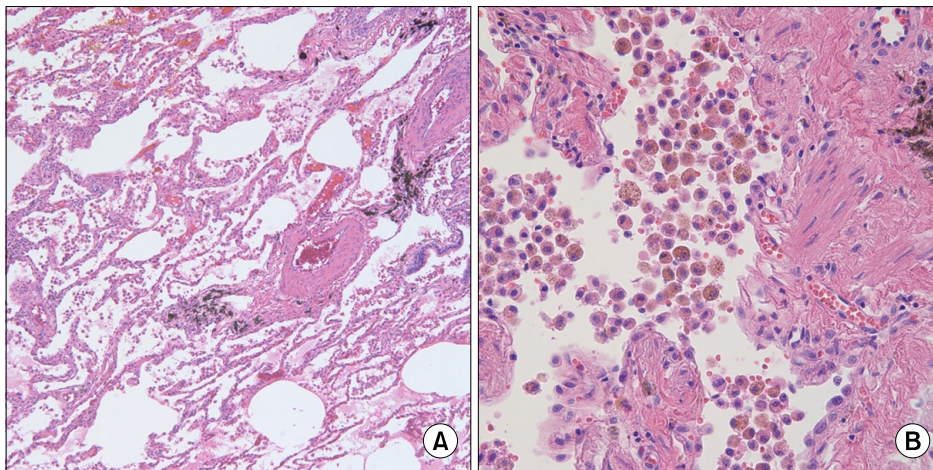


Figure 4. Microscopic findings of video-assisted thoracoscopic surgery biopsy shows many pigmented intraalveolar macrophages, peribronchial inflammation and patchy parenchymal and subpleural irregular fibrosis with lymphocytic infiltration (hematoxylin and eosin stain; A, ×100; B, ×400).

림프구 침윤을 동반한 반점형의 불규칙한 섬유화 소견이 관찰되었다(Figure 4). 또한 우중엽 외분절에는 작은 병소(0.3 cm)에서 샘암종의 소견이 확인되었다.

치료 및 경과: 환자는 조직병리학적으로 RB-ILD 소견과 함께, 우하엽 후저분절과 우중엽 외분절에서 샘암종이 확인되었고, 흉부 고해상 컴퓨터 단층촬영에서 림프절 전이나 원격전이 소견이 없어 비소세포폐암 병기 IIIA (T4N0M0)로 진단하였다. 그리고 폐생검 결과상 아주 작은 병소에서만 종양이 존재하고 있었고, 폐생검 3일 후에 시행한 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography, PET)에서, 전신에 악성 종양을 의심할 만한 소견이나 의미 있는 정도의 표준화 섭취계수(standardized uptake value, SUV)값을 보이는 병변이 전혀 없었기 때문에, 종양의 완전 절제가 이루어 졌다고 판단하여 엽절제술(lobectomy)은 추가로 시행하지 않았다. 좌상엽의 10 mm 크기의 경계가 분명한 석회화 결절에 대해서는 방사선학적으로 양성 병변을 시사하여 경과관찰하기로 하였다. 이후 환자는 합병증 없이 퇴원하였고, RB-ILD에 대해서 외래에서 금연을 지시하고 prednisolone 10 mg/day을 투약 중이며, 임상 증상 및 단순 흉부촬영상에서 특이 소견 없는 상태로 추적관찰 중이다.

고 찰

흡연과 관련된 간질성 폐질환(smoking-related interstitial lung disease)으로는 RB-ILD, 박리성 간질성 폐렴(desquamative interstitial pneumonia, DIP) 그리고 폐 랑게르한스 세포 조직구증(pulmonary Langerhans cell histiocytosis, PLCH) 등이 알려져 있고, 이 중, 호흡 세기관지염 연관 간질성 폐질환에서 흡연과의 관련성이 가장 높은 것으로 알려져 있다.^{3,4}

RB-ILD는 조직병리학적으로 호흡 세기관지염의 소견을 보이면서 임상적으로는 간질성 폐질환의 양상을 보이며, 흔한 증상은 경한 정도의 마른 기침과 서서히 진행되는 호흡곤란이다. 대부분 흡연력이 있는 30대에서 60대 사이에 발생하고 남자가 여자에 비해서 2배 정도 더 많다. 이학적 검사상 양측 폐 기저부에서 흡기 말 수포음이 흔하며 곤봉지 소견은 드물다^{3,5}. 본 증례의 환자는 80갑년의 흡연력이 있는 60대 남성으로 5년 전부터 기침, 비회농성 객담이 지속되었고 경한 정도의 운동 시 호흡곤란을 호소하였으며 곤봉지 소견이 관찰되었다. 곤봉지 소견은 감염 및 염증성 질환, 심장질환, 악성 질환 등의 여러 질병 군에

서 나타날 수 있는 비특이적인 소견으로, 다른 원인으로 설명할 수 없는 곤봉지 소견이 있을 경우에는 동반된 악성 질환에 대한 가능성도 고려해야 한다^{6,8}.

본 증례의 환자는 흉부 고해상 컴퓨터 단층촬영상 악성 종양을 의심할 만한 병변이 전혀 관찰되지 않았으나, 진단 목적의 폐생검에서 RB-ILD 및 병발한 비소세포폐암이 진단되었다. 국외의 증례에서는 RB-ILD의 추적관찰 중 방사선학적 이상 소견이 발생하여 병발한 비소세포폐암이 확인된 경우가 있었지만^{5,8}, 본 증례에서와 같이 방사선학적으로 악성 종양을 의심할 만한 병변이 전혀 없이, 우연히 진단 목적의 폐생검을 통해 비소세포폐암이 진단된 사례는 보고된 적이 없다. 따라서 본 증례를 통해서, 간질성 폐질환환자에서 동반된 악성 질환에 대한 평가 및 추적관찰이 매우 중요하다는 사실을 확인할 수 있겠다.

RB-ILD의 단순 흉부촬영 소견은 주로 기관지 벽의 비후, 미만성의 망상(reticular) 또는 망상결절형(reticulonodular) 음영으로 나타나고 정상 소견으로도 보일 수 있다. 흉부 컴퓨터 단층촬영에서는 중심성 혹은 말초성 기관지 벽의 비후, 미만성 또는 반점형의 미세한 중심소엽성 결절(centrilobular nodule) 또는 간유리 음영(ground glass opacity)이 양측 폐 하부에 우세하게 나타난다. 또한 대부분의 환자들이 흡연가이기 때문에 주로 폐 상부에 폐기종성 변화가 관찰되며, 벌집모양 병변(honeycombing)이나 섬유화 소견은 드물다. 본 증례에서는 주로 양측 폐 하부에 간유리 음영 소견이 관찰되었고, 양측 폐 상부 주변부에 중격주위 폐기종 소견이 관찰되었다.

폐기능 검사에서는 경한 정도의 제한성 소견 또는 제한성과 폐쇄성의 혼합형 소견이 주로 나타나고, 폐쇄성 혹은 정상 소견도 나타날 수 있다. 폐확산능은 약간 감소되어 있거나 정상소견을 보인다⁵. 본 증례에서는 FEV₁, DL_{CO}의 저하는 관찰되지 않았다.

RB-ILD의 진단에는 조직병리학적인 소견이 가장 중요한데, 특징적으로 호흡 세기관지와 인접 폐포에 색소침착을 동반한 대식세포의 침윤 소견이 관찰된다. 대식세포에 침착된 색소는 흡연물질들이며 대부분 알루미늄 실리케이트(aluminum silicate)로 이루어져 있다. 또한 다양한 정도의 세기관지 주위 폐포 중격(peribronchiolar alveolar septa)의 섬유성 비후가 관찰되고, 경한 정도의 만성 간질성 염증 소견이 동반되기도 하나, 폐포실질은 대부분 잘 보존되어 있는 소견을 보인다. 폐포 내 색소침착을 동반한 대식세포의 침윤 소견은 DIP에서도 관찰되는 소견이나, 대식세포의 침윤정도가 심하고 미만성으로 나타나며

인접한 폐 소엽(lobule)으로 뻗어나가는 양상으로 나타나게 된다. 최근에는 RB-ILD와 DIP가 흡연과의 연관성, 방사선학적, 조직병리학적 소견의 유사성 때문에 같은 질환의 연장선상에 있다는 의견이 제기되기도 하지만, RB-ILD에서 DIP로 진행된다는 직접적인 증거가 없고 DIP에서는 질병의 경과가 빠르고 적극적인 치료가 필요하다는 점에서, 아직까지 독립된 질환으로 여겨지고 있다³.

RB-ILD의 병태생리에 대해서는 정확하게 알려진 바는 없으나, 흡연물질에 의한 염증성 변화가 주된 역할을 하게 되고, 폐포 및 폐 기도 상피세포에서 분비되는 대식세포 유도인자에 의해서 대식세포의 생존 증가, 자연사의 감소가 유도되는 것으로 알려져 있다⁹. 또한, 폐 상피세포에서 분비되는 종양증식인자(Transforming growth factor, TGF- β)에 의해 면역세포의 활성화, 기도의 섬유화 반응을 유도하게 되는 것으로 여겨지고 있다³. 하지만 이러한 염증반응과 흡연과의 관련성이 분명함에도 불구하고, 임상적으로 의미 있는 정도의 간질성 폐질환은 아주 소수의 흡연가에서만 발생하기 때문에, 흡연 이외에 유전적인 소인 등의 다른 인자들이 영향을 미치는 것으로 여겨지고 있다.

RB-ILD의 임상경과와 예후에 대해서는 알려진 바가 적으나, 다른 간질성 폐질환에 비해서 증상이 심하지 않고 금연과 부신피질 스테로이드 또는 면역억제제 치료에 반응이 좋으며 악성 질환의 발생 빈도가 낮은 것으로 보고되어, 다른 간질성 폐질환에 비해 예후가 좋은 것으로 되어 있다. 하지만 금연 및 약물치료가 일부의 환자에서만 효과가 있어 전체적인 임상경과에 유의한 영향을 미치지 못한다는 보고와, 저산소증을 동반한 심한 형태의 RB-ILD가 보고되기도 하기 때문에 임상경과와 예후에 대해서는 더 많은 연구가 필요한 상태이다^{5,10}.

참 고 문 헌

1. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974;291:755-8.
2. Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:880-4.
3. Rao RN, Goodman LR, Tomashefski JF Jr. Smoking-related interstitial lung disease. *Ann Diagn Pathol* 2008; 12:445-57.
4. Patel RR, Ryu JH, Vassallo R. Cigarette smoking and diffuse lung disease. *Drugs* 2008;68:1511-27.
5. Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, Cool CD, Curran-Everett D, Cherniack RM, et al. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease: long-term outcome. *Chest* 2007;131:664-71.
6. Ozawa Y, Suda T, Naito T, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, et al. Cumulative incidence of and predictive factors for lung cancer in IPF. *Respirology* 2009;14:723-8.
7. Izumi M, Takayama K, Yabuuchi H, Abe K, Nakanishi Y. Incidence of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with primary lung cancer. *Respirology* 2010;15:809-12.
8. Scheidl S, Kovacs G, Stacher E, Popper H, Olschewski H. A 55-year-old craftsman with dyspnea and clubbing: a case report. *Cases J* 2009;2:8579.
9. Tomita K, Caramori G, Lim S, Ito K, Hanazawa T, Oates T, et al. Increased p21(CIP1/WAF1) and B cell lymphoma leukemia-x(L) expression and reduced apoptosis in alveolar macrophages from smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:724-31.
10. Mavridou D, Laws D. Respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease (RB-ILD): a case of an acute presentation. *Thorax* 2004;59:910-1.