

□ 이달의 X-선 □

전폐세척술로 호전된 폐포단백증 2예

충남대학교 의과대학 내과학교실, 진단 방사선과학교실*, 마취과학교실**

정성수, 강동원, 이규승, 고동석, 서재철, 김근화, 김진환*, 이정은**, 김주옥, 김선영

= Abstract =

Two Cases of Pulmonary Alveolar Proteinosis Improved by Whole Lung Lavage

Seong Su Jeong, M.D., Dong Won Kang, M.D., Kyu Seung Lee, M.D.,
Dong Seok Ko, M.D., Jae Chul Suh, M.D., Geun Hwa Kim, M.D.,
Jin Whan Kim, M.D.*, Jung Un Lee, M.D.**, Ju Ock Kim, M.D., Sun Young Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Diagnostic Radiology and Anesthesiology***

College of Medicine, Chungnam National University, Taejon, Korea

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a disorder in which an insoluble, proteinaceous material, rich in phospholipid, is deposited in alveoli and bronchioles. Several cases were reported since 1986, and the numbers of patients is increasing in Korea. Although the pathogenesis and causative treatment of PAP is not well known, whole lung lavage is the only consistently successful treatment. We report 2 cases of PAP which were confirmed by open lung biopsy with electron microscopy and clinically improved by whole lung lavage with a review of literature. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 1999, 47 : 406-413)

Key words : Pulmonary alveolar proteinosis, Whole lung lavage.

†본 증례는 1998년 결핵 및 호흡기학회 추계학술대회에서 발표되었음.

Address for correspondence :

Seong Su Jeong, M.D.

Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital

640 Taesa-dong, Chung-ku, Taejon 301-721, Korea

Phone : 042-220-7143, 7165 Fax : 042-257-5753 E-mail : jokim@hanbat.chungnam.ac.kr

서 론

폐포단백증(Pulmonary alveolar proteinosis)은 폐포내에 지단백 성분의 물질이 축적되는 것을 특징으로 하는 만성폐질환의 하나로 1958년 Rosen 등¹이 27예의 환자에서 조직학적 특징을 조사하여 처음 명명하게 되었다. 원인 및 병태생리에 대해선 아직 확실히 밝혀지지 않은 질환이지만 특징적인 조직소견으로 진단이 되고 전폐세척술로 호전되는 질환이어서 관심을 끌고 있고 최근 방사선학적 진단의 진보 및 적극적 폐생검으로 국내에서도 진단 받은 환자가 증가하는 추세이다.

저자들은 조직학적으로 폐포단백증으로 확진되고 전폐세척술을 시행후 임상적 호전을 경험했던 2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증례 1

환자: 김○복, 61세 여자

주소: 4개월 전부터 서서히 악화된 기침과 호흡곤란
현병력 및 과거력: 평소 건강했던 환자로 내원 4개월 전부터 서서히 악화되는 기침과 운동시 호흡곤란으로 내원하였다. 내원 당시에는 안정시에도 호흡곤란이 있었고 가래는 점액성으로 소량 있었다. 발열이나 체중 감소 등은 없었다.

가족력: 아들이 15년전 폐결핵 치료를 받았음.

신체검사: 입원당시 혈압은 120/80mmHg, 맥박수 88회/분, 체온 36.5℃, 호흡수 26회/분이었다. 영양상태는 중등도였고 의식은 명료하였으며 만성병색이 있었다. 피부나 두경부 검사상 이상이 없었고 흉부 청진시 양측 폐하부에서 흡기말 수포음이 들렸으며 심음은 정상이었다. 복부와 사지 및 신경학적 소견은 정상이었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사상 백혈구 8,600/mm³ (호중구 53%, 임파구 40%, 단핵구 5%), 혈색소

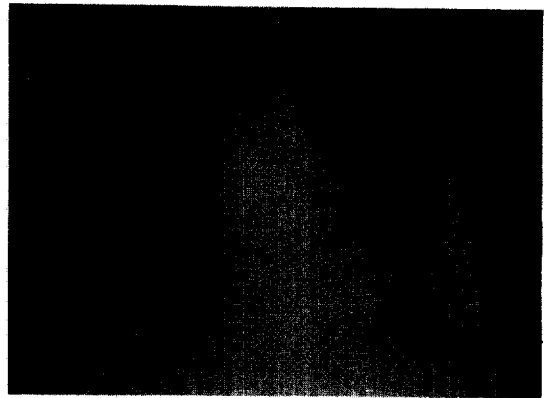


Fig. 1-1. Chest PA shows bilateral diffuse patchy and nodular infiltrations in nearly entire lung fields.

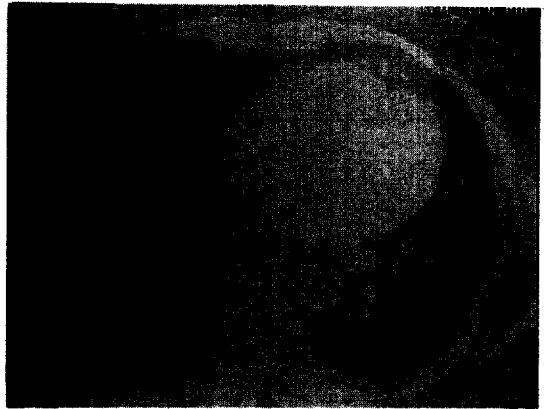


Fig. 1-2. Chest HRCT shows ground glass opacity with septal thickening.

15.9g/dL, 혈구용적 47.6%, 혈소판 240,000/mm³였으며 생화학 검사 및 혈청학적 검사는 정상이었다. 대변 및 소변 검사상 이상소견은 없었으며 객담 도말 검사상 그람양성 구균 및 그람 음성간균이 보였으며 항산성균 도말검사 및 객담 세포진 검사는 음성이었다. 동맥혈 가스검사상 pH 7.42, PaCO₂ 35mmHg, PaO₂ 55mmHg, HCO₃⁻ 22mmol/L, O₂ saturation 89.5%이었다. 폐기능 검사상 FVC 1.24L(54%), FEV₁ 1.10L(64%), FEV₁/FVC 88%로 제한성 폐기능 장애가 있었다.

방사선학적 검사: 흉부 X-선(Fig. 1-1)에서 전폐야



Fig. 1-3. Light microscopy on lung biopsy specimen shows several alveoli with homogeneous eosinophilic colloid-like luminal content and normal interstitium without fibrosis(H & E ×400).

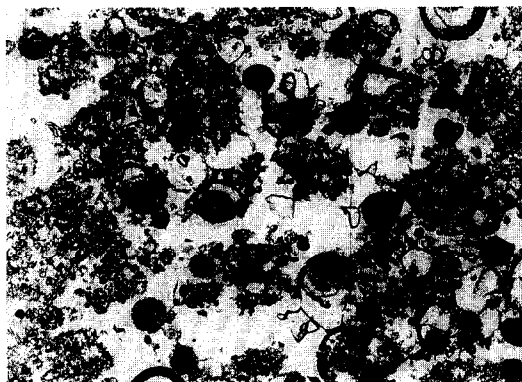


Fig. 1-4. Electron microscopy shows variable-size lamellar bodies(×8000).

에 주로 결절성 침윤이 있고 일부 융합된 형태의 폐침윤이 관찰되고 고해상도 흉부전산화 단층촬영상(Fig. 1-2)에서 중격의 비후를 동반한 젓빛 유리음영이 지도상으로 분포되어 있고 'crazy-paving appearance'가 있다.

병리 조직학적 소견 : 광학현미경상(Fig. 1-3)에서 호산성의 물질이 폐포내에 충만한 것을 관찰할 수가 있고 폐포간질의 염증이나 섬유화는 보이지 않았다. 전 폐세척술후 얻은 세척액을 전자현미경(Fig. 1-4) 소

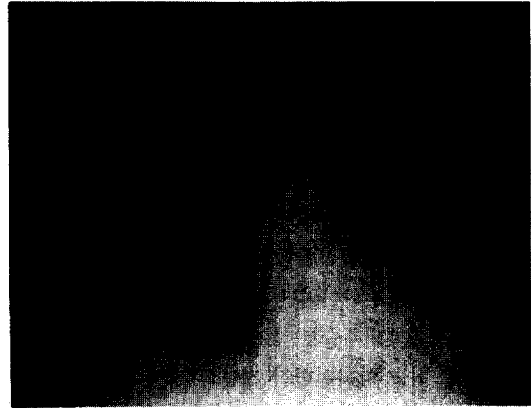


Fig. 1-5. Chest PA shows improvement of lung lesions(after whole lung lavage).

견상 특징적인 적층체(lamellar body)가 산재되어 있었다.

임상경과 : 환자는 속립성 결핵, 미만성간질성 폐질환 의증하에 경기관지 폐생검을 하였으나 진단이 되지 않았다. 이후 흉강경하에 우하엽 상분절에서 폐생검을 시행하여 폐포단백증으로 확진되었다. 환자는 Selecky 등²의 방법에 따라 전신마취하에 double-lumen 튜브를 삽입후 양측 폐에 3주 간격으로 전폐세척술을 시행(좌, 우 각각 20L, 총 40L)하였다. 전 폐세척술후 호흡곤란은 점차 호전되었고 호흡곤란이 완전이 사라지기까지는 3주가 걸렸다. 전폐세척 1주 후 동맥혈 가스검사상 pH 7.40, PaCO₂ 32mmHg, PaO₂ 84mmHg, HCO₃⁻ 20mmol/L, O₂ saturation 96% 이었다. 폐기능 검사상 FVC 1.80L(76%), FEV₁ 1.65L(97%), FEV₁/FVC 91% 였다. 흉부 X-선상(Fig. 1-5)에서도 호전된 것을 볼 수 있다. 1년이 지난 현재 환자는 양호한 상태로 추적관찰 중이다.

중례 2

환 자 : 임○자, 57세 여자

주 소 : 5개월 전부터 서서히 악화된 호흡곤란

현병력 및 과거력 : 평소 건강했던 환자로 내원 5개월

전부터 서서히 악화되는 운동시 호흡곤란으로 내원하였다. 내원당시에는 조금만 걸어도 호흡곤란이 발생하였고 흉통이 있었다. 발열, 체중감소 등의 증상은 없었다. 과거력상 5년 전에 족저부 사마귀가 있어서 냉동소작술로 치료하였으나 호전이 없어서 bleomycin 0.5mg을 3회 국소주사 받은 병력이 있었다.

가족력: 특이한 사항이 없음.

신체검사: 입원당시 혈압은 120/80mmHg, 맥박수 80회/분, 체온 36.3℃, 호흡수 22회/분이었다. 영양상태는 중등도였고 의식은 명료하였으며 만성병색이 있었다. 피부, 두경부는 이상 소견이 없었고 흉부 청진시 수포음은 들리지 않았으며 심음은 정상이었다. 복부와 사지 및 신경학적 소견은 정상이었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사상 백혈구 3,900/mm³ (호중구 68%, 임파구 21%, 단핵구 9%), 혈색소 13.1g/dL, 혈구용적 38.6%, 혈소판 186,000/mm³였으며 생화학 검사상 AST/ALT가 74/103 IU/mL로 경도의 상승이 있었으나 HBsAg, Anti-HCV를 포함한 혈청학적 검사는 정상이었다. 대변 및 소변 검사상 이상소견은 없었으며 객담도말검사상 그람양성 구균 및 그람음성 간균이 보였으며 항산성균 도말검사 및 객담 세포진 검사는 음성이었다. 동맥혈 가스 검사상 pH 7.48, PaCO₂ 36mmHg, PaO₂ 56mmHg, HCO₃⁻ 27mmol/L, O₂ saturation 91%이었다. 폐기능 검사상 FVC 2.09L(66%), FEV₁ 1.68L(70%), FEV₁/FVC 80%로 제한성 폐기능 장애가 있었다.

방사선학적 검사: 흉부 X-선(Fig. 2-1)에서 양측 하폐야에 주로 융합된 형태의 폐침윤 및 젓빛유리 음영이 관찰되고 고해상도 흉부전산화 단층촬영상(Fig. 2-2)에서 중격의 비후를 동반한 젓빛 유리음영이 지도상으로 분포되어 있고 'crazy-paving appearance'가 있다.

병리 조직학적 소견: 증례 1과 동일하게 광학현미경상(Fig. 2-3)에서 호산성의 물질이 폐포내에 충일한 것을 관찰할 수가 있고 폐포간질의 염증이나 섬유화는 보이지 않았다. 결핵을 의심할 만한 병소는 없었다.



Fig. 2-1. Chest PA shows diffuse and focal air-space consolidation and ground glass opacities in both lower lung fields.



Fig. 2-2. Chest HRCT shows multifocal ground glass opacity with septal thickening.

전폐세척술후 얻은 세척액의 전자현미경 소견상(Fig. 2-4) 특징적인 적층체(lamellar body)가 있었다.

임상경과: 환자는 미만성간질성 폐질환 의증하에 경

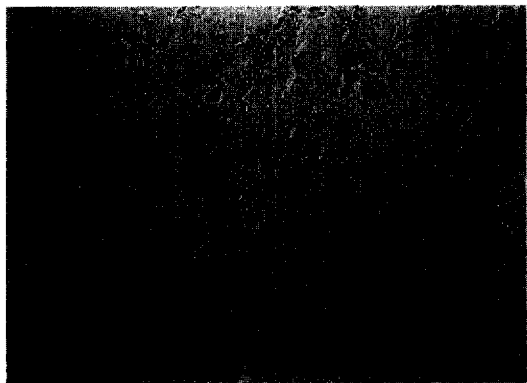


Fig. 2-3. Light microscopy on lung biopsy specimen shows several alveoli with homogeneous eosinophilic colloid-like luminal content and normal interstitium without fibrosis(H & E, $\times 400$).

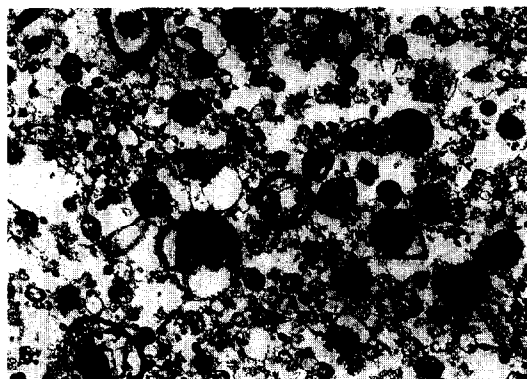


Fig. 2-4. Electron microscopy shows variable-size lamellar bodies($\times 8000$).

기관지 폐생검을 하였으나 진단이 되지 않아 흉강경하에 우하엽에서 폐생검을 시행하여 폐포단백증으로 확진되었다. 환자는 전예와 동일한 방법으로 우측 폐에 1주 간격으로 2회에 걸쳐 전폐세척술을 시행(20L, 16L, 총 36L)하였다. 전폐세척술후 호흡곤란은 점차 호전되었고 호흡곤란이 완전이 사라지기까지는 2달이 걸렸다. 전폐세척 1주후 동맥혈 가스검사상 pH 7.46, PaCO_2 38mmHg, PaO_2 80mmHg, HCO_3^- 26mmol/L, O_2 saturation 96%이었다. 폐기능 검사

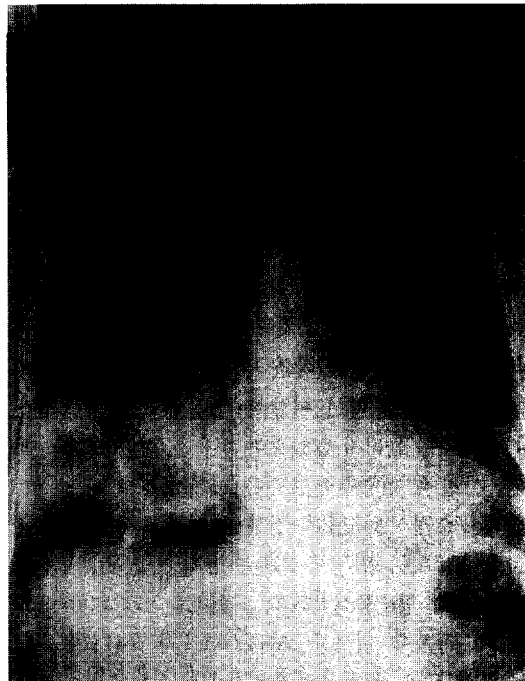


Fig. 2-5. Chest PA shows improvement of lung lesions(after whole lung lavage), but still shows air-space consolidation, especially right lower lung field. Three months after whole lung lavage, this lesion changed into cavitary lesion and was diagnosed to pulmonary tuberculosis.

상 FVC 2.09L(66%), FEV_1 1.68L(70%), FEV_1/FVC 80%였다. 흉부 X-선상(Fig. 2-5)에서 호전은 되었으나 우하엽에 폐침윤이 남아있다. 전폐세척 3개월 후 환자는 미열과 전신쇠약감이 발생하였고 추적 흉부사진상 우하엽의 침윤은 공동성 병변으로 변했다. 객담 도말검사상 항산균 양성으로 폐결핵이 합병된 것을 확인하고 항결핵제 투여로 호전중이다. 1년이 지난 현재 환자는 양호한 상태로 추적관찰 중이다.

고 찰

폐포단백증은 지질이 풍부한 Periodic-Acid-Schiff(PAS) 염색 양성의 단백물질이 폐포내에 축적되어

폐포의 가스교환장애가 생기는 질환이다. 침착물은 균 일한 성상을 가지며 염증반응을 일으키지 않는 것으로 알려져 있다. 이 질환의 원인은 확실히 밝혀지지 않았으며 대부분 특발성으로 나타나나 다른 질환이나 노출에 의해서 이차적으로 발생하는 경우가 있는데 혈액종양, 후천성 면역결핍증 등과 같이 면역억제를 시키는 질환이나 약제의 사용, 폐결핵 및 간질성 폐렴 등의 환자에서도 발생이 보고되고 있고 각종 물질의 흡입에 의한 폐의 자극, 약제의 복용, 면역상태, 감염 및 유전적 인자도 관여한다고 한다.

저자들의 예에서 두 번째 예는 bleomycin을 국소 주사 받은 경력이 있었으나 이것이 원인으로 작용했을지의 여부는 불분명하다.

폐포단백증에서 폐포내에 인지질의 과다축적에 대한 기전은 여러 가지 가설로 설명하고 있으나 확실치 않다. 정상적으로 폐포내의 계면활성물질(surfactant) 및 인지질은 2형 폐포세포에 의해 형성되고 2형 폐포세포로의 재섭취, 점액섬모의 청소능, 림프관 및 폐포 대식세포에 의해 제거된다고 한다³. 폐포단백증은 폐포내 축적 물질의 주성분과 2형 폐포세포내의 적층체가 형태학적으로 유사한 것으로 보아 2형 폐포세포에서 계면활성물질의 과생산 또는 대식세포에서의 제거 장애가 본증의 병리현상과 관련될 것으로 이해되어왔다. 그러나 계면활성물질의 과생산의 증거도 불확실하고 제거에 있어서도 대식세포의 장애만으로는 설명이 안되는 부분이 있다. Claypool 등⁴은 2형 폐포세포와 대식세포 모두 계면활성물질의 제거에 관여(bidirectional flux)하는 데 다양한 물질의 흡입 및 감염 등으로 인한 폐손상은 2형 폐포세포의 결합을 초래하고 폐포 대식구 역시 기능의 이상이 오면 계면활성물질 제거에 있어서 이 두 세포 사이의 항상성(homeostasis)이 파괴되므로 본증이 유발된다고 하였다. 최근의 보고에 의하면 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF)가 폐의 항상성 유지에 관여하고 GM-CSF의 이상은 폐포단백증이 발생할 수 있음이 제안되었다⁵.

폐포단백증에서 조직학적으로 특이한 점은 염증 반

응의 증거가 거의 없고 섬유화도 거의 없다는 점이다. 광학현미경 소견상 폐포내에 hematoxylin-eosin 염색에서 핑크빛을 띠는 부정형의 과립상 물질이 관찰되며 이 물질은 PAS 염색에 강한 양성을 나타낸다. 전자현미경 소견으로는 인지질로 구성된 적층체가 보이는 것이 특징이다.

폐포단백증은 20세에서 50세 사이에 호발하고 가장 흔한 증상은 호흡곤란이며 이외에 기침, 객혈, 흉막통, 피로 및 체중감소가 올 수 있으며 50%에서는 미열이 동반될 수 있다고 한다. 신체검사상에는 20-80%에서 폐청진상 수포음이 들리는 것 외에 이상 소견이 없는 경우가 많다. 청색증, 곤봉상 수지, 간비대, 비장비대가 있기도 한다. 본 질환에서 가장 흔한 합병증은 감염으로 15%에서 동반되고 *Nocardia*, *Mycobacterium*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* 등에 의한 감염이 보고되었고 이중 *Nocardia*⁶, *Mycobacterium*⁷이 가장 흔한 병원균이다.

저자들의 예에서도 1예는 후에 폐결핵이 합병되어 치료중이고 다른 국내 보고에서도 폐결핵이 합병된 보고⁸가 있어 폐포단백증 환자의 경과 관찰중 감염에 주의할 기울여야 한다.

검사실 소견은 대개는 정상이며 LDH와 CEA가 증가한다는 보고^{9,10}도 있다. 폐기능검사에서는 폐확산능의 감소를 관찰할 수가 있고 대부분 제한적 형태의 폐기능 장애를 보인다. 본 예에서도 모두 제한성 폐기능 장애가 있었다.

흉부 X-선 소견은 양쪽 하폐야를 주로 침범하고 폐문부에 경계가 불규칙한 결절성 혹은 융합된 형태의 폐침윤이 나타나고 주변으로 갈수록 덜 조밀한 양상¹¹을 보인다. 본증의 전산화 단층촬영소견은 경계가 불분명한 결절성 음영에서부터 융합된 형태의 폐침윤으로 다양하게 나타나고 젓빛 유리음영이 나타난다. 고해상도 전산화 단층촬영에서 병변이 있는 부위에 간엽중격의 비후와 함께 젓빛 유리음영이 지도상으로 분포하여 고르지 못한 포장길 모양 같은 소위 'crazy-paving appearance'가 나타나면 본증을 시사한다^{12,13}.

고 하나 이 질환에 특이한 소견은 없어서 방사선 소견만으로는 진단을 내릴 수 없다.

본증을 의심하는 경우는 폐세척을 시행하여 전자현미경으로 적층체를 발견하면 진단이 가능하고 또한 경기관지 폐생검을 통해 대부분 조직진단이 가능하므로 개흉폐생검은 대개는 불필요하다.

그러나 본 예는 경기관지 폐생검으로 두 예 모두 진단이 되지 않았고 국내보고^{8,14,15}에서도 보고된 5예중 2예만이 경기관지 폐생검으로 진단이 되어 외국의 경우보다 경기관지 폐생검을 통한 진단율이 낮았다.

본증의 치료에 있어서는 폐세척술이 현재 알려진 가장 유용한 치료 방법이다. 치료적용은 생리적 장애의 정도, 병의 진행속도 및 기존 폐질환에 따라 결정되는데 일반적으로 안정시 동맥혈의 산소분압이 60mmHg 이하이거나 또는 저산소증으로 인해 운동을 제한 받는 경우, 폐포-동맥 산소분압차가 40mmHg 이상 또는 10% 이상의 우좌단락이 있는 경우 권장된다. 본 예에서도 모두 폐포-동맥 산소분압차는 50mmHg 이상이었다. 폐세척의 방법은 보고자에 따라 여러 방법이 소개되어 있으나 전신마취하에 double-lumen 튜브를 삽입후 이를 통한 전폐세척술이 가장 효과적인 치료법으로 이용되고 있다². 폐세척후 6-8시간이 지나면 증상의 호전이 나타나고 흉부 X-선 사진도 수일에서 수주에 걸쳐 서서히 깨끗해진다. 본예에서도 전폐세척후 완전한 호전까지는 3주 이상의 시일이 필요하였고 사진상의 호전도 늦게 나타났다. 또한 전폐세척술은 비교적 안전한 치료로 본예에서 출혈, 무기폐, 기흉 등의 합병증은 발생하지 않았다.

국내에서는 김 등¹⁴이 전폐세척술을 처음 시도하여 좋은 효과를 보고하였고 본예에서도 시행후 모두 1년이 되었으나 임상적으로 호흡곤란은 전혀 없고 흉부 X-선 사진 및 폐기능도 거의 호전이 되었다.

전폐세척술후 경과를 좋아서 대개 2년내에 반복세척은 필요치 않게 되며 장기간 관해 상태를 유지하기도 한다.

기타 과거에 부신피질호르몬의 투여, trypsin 또는 acetylcystein 등을 흡입하는 방법이 제안되었으나 효

과가 없고 부작용 때문에 더 이상 사용하지 않고 있다. 최근에 GM-CSF 흡입으로 폐포단백증이 호전된 동물실험¹⁶이 발표되어서 향후 본증의 치료에 있어서 새로운 방법이 제시되리라 기대된다.

요 약

저자들은 특징적인 흉부전산화 단층촬영 소견을 보이는 폐포단백증 환자를 폐조직 생검으로 확진하여 전폐세척술로 임상적 호전을 얻은 2예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 1958;258: 1123-44
2. Selecky PA, Wasserman K, Benfield JR, Lippman M: The clinical and physiological effect of whole-lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: A ten-year experience. Ann Thorac Surg 1977;24:451-61
3. Singh G, Katyal SL, Bedrossian CWM, Rogers RM. Pulmonary alveolar proteinosis: Staining for surfactant apoprotein in alveolar proteinosis and in conditions simulating it. Chest 1983;83:82-86
4. Claypool WD, Rogers RM, Matuschak GM. Update on the clinical diagnosis, management and pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). Chest 1984;85:550-8
5. Hellman M. Lack of GM-CSF as a cause of pulmonary alveolar proteinosis. J Clin Invest 1996; 97:589-90
6. Andriole VT, Ballas M, Wilson GL. The association of norcardiosis and pulmonary alveolar proteinosis: A case study. Ann Intern Med

- 1964;60:266
7. Witty LA, Tapson VF, Piantadosi CA. Isolation of mycobacteria in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Medicine* 1994;73:103-9
 8. 김연재, 한춘덕, 차승익, 김창호, 이영석, 박재용 등 : 폐포단백증 3예. 결핵 및 호흡기질환 1993;40:416-23
 9. Hoffman RM, Rogers RM. Serum and lavage lactic dehydrogenase isoenzymes in pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:42-6
 10. Fujishima T, Honda Y, Shijubo N, Takahashi H, Abes. Increased carcinoembryonic antigen in concentrations in sera and bronchoalveolar lavage fluids of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Respiration* 1995;62:317-21
 11. Preger L. Pulmonary alveolar proteinosis. *Radiology* 1969;92:1291-5
 12. Godwin JD, Muller NL, Takasugi JE. Pulmonary alveolar proteinosis : CT findings. *Radiology* 1988; 169:609-13
 13. Murch CR, Carr DH. Computed tomography appearances of pulmonary alveolar proteinosis. *Clin radiol* 1989;40:240-3
 14. 김용철, 김석균, 김영환, 이진오, 강태웅, 조재일 등 : 전폐세척술로 치료한 폐포단백증 1례. 대한의학협회지 1989;32:903-9
 15. 조창호, 손윤경, 광정식, 최정운, 이원식, 정태훈. 폐포단백증-1 증례보고. 대한병리학회지 1991;25(3):263-8
 16. Reed JA, Ikegami M, Cianciolo ER, Lu W, Cho PS, Hull W, Jobe AH, Whitsett JA. Aerosolized GM-CSF ameliorates pulmonary alveolar proteinosis in GM-CSF-deficient mice. *Am J Physiol* 1999;276:L556-63
-