

## 15세 여아에서 발생한 폐포단백증 1예

경예찬<sup>1</sup>, 김지현<sup>1</sup>, 김홍관<sup>2</sup>, 한정호<sup>3</sup>, 안강모<sup>1</sup>성균관대학교 의과대학 <sup>1</sup>소아과학교실, <sup>2</sup>흉부외과학교실, <sup>3</sup>병리과학교실

## Pulmonary alveolar proteinosis in a 15-year-old girl

Yechan Kyung<sup>1</sup>, Jihyun Kim<sup>1</sup>, Hong Kwan Kim<sup>2</sup>, Jounggho Han<sup>3</sup>, Kangmo Ahn<sup>1</sup>Department of <sup>1</sup>Pediatrics, <sup>2</sup>Thoracic Surgery, and <sup>3</sup>Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a diffuse lung disease characterized by the accumulation of lipoproteins derived from surfactants in the distal air space. The lack of granulocyte macrophage colony-stimulating factor is believed to contribute to macrophage dysfunction and the impaired processing of surfactants. Because the prevalence of PAP in the general population is less than 1 in 200,000, and the typical age at presentation is 35 to 50 years, PAP is a very rare disease in children. To the best of our knowledge, there has been no Korean report on PAP in children. We describe here a patient who was diagnosed with PAP at the aged 15 years. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:86-89)

**Keywords:** Pulmonary alveolar proteinosis, Child

## 서 론

폐포단백증(pulmonary alveolar proteinosis)은 폐포에 계면활성제로부터 기원한 periodic acid-Schiff (PAS) 양성의 지질단백질이 침착되는 미만성 폐질환으로, 폐대식 세포의 계면활성제 처리과정의 결손 및 이를 조절하는 granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)의 결핍이 원인으로 알려져 있다.<sup>1,2)</sup> 일반 인구에서 폐포단백증의 유병률은 1:200,000 미만으로 매우 드물고, 진단 시 평균 연령은 보고마다 다소 차이가 있지만 대체적으로 35-50세 사이에 분포하며 소아에서의 유병률은 더 낮다.<sup>3,4)</sup>

소아의 폐포단백증은 1960년대 후반부터 보고되기 시작하였고, 이후 영아기부터 학동기의 소아에서 주로 발생하는 선천성 폐포단백증, GM-CSF 자가항체에 의한 특발성 폐포단백증, 그리고 기저질환 및 분진 등 유발 인자에 의한 이차성 폐포단백증의 세 형태로 구별되었으며, 각각의 형태에서 증례 보고가 이루어지고 있다.<sup>5)</sup>

국내의 경우, 1986년 처음 보고된 후, 약 30여 건의 증례 보고를 통해 80여 명의 환자가 보고되었다.<sup>6)</sup> 2010년 Byun 등<sup>4)</sup>이 38명의 폐포단백증 환자를 대상으로 연구한 바에 따르면 진단 시 평균 연령은 52세이며, 현재까지 국내의 소아 폐포단백증 환자는 보고된 바

가 없었다. 저자들은 15세 여자 환자에서 발생한 폐포단백증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환자:** 김 O O, 15세 여자**주소:** 만성 기침, 운동 시 호흡곤란

**현병력:** 환자는 내원 수개월 전부터 만성 기침 발생하여 악화와 호전을 반복하던 중, 내원 2주 전부터는 기침이 지속적으로 악화되며 운동 시 호흡곤란, 체중 감소(4 kg/mo)가 동반되었다. 같은 시기에 학교 정기 신체 검진 중 시행한 흉부 방사선 촬영에서 폐결핵으로 의심되는 병변 관찰되었으며, 인근 병원에서 시행한 흉부 전산화 단층촬영에서 이상 소견이 발견되어 본원으로 전원되었다.

**과거력:** 환자는 10년 전부터 개와 토끼를 달여서 만든 보약을 먹고 있었으며, 내원 3년 전부터 총 3회 폐렴으로 진단받고 입원 치료를 받았다.

**사회력:** 제주시에 거주하고 있었고, 중학교 3학년에 재학 중이었다.

**가족력:** 19세의 언니가 있었으나 건강하였고, 폐질환을 가지고 있는 가족이나 친척은 없었다.

Correspondence to: Kangmo Ahn  
Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea  
Tel: +82-2-3410-3530, Fax: +82-2-3410-0043, E-mail: kmaped@skku.edu  
Received: July 25, 2014 Revised: September 15, 2014 Accepted: October 4, 2014

**흡연력:** 환자는 비흡연자였다.

**진찰 소견:** 입원 당시 혈압은 128/57 mmHg, 맥박은 83 beats/min, 호흡수는 22 breaths/min, 체온은 36.3°C였고, 의식은 명료하였다. 흉부 청진에서 수포음, 천명음을 포함한 부잡음은 없었고, 그 외의 흉부 및 복부 진찰에서도 특이 소견은 관찰되지 않았다. 입술 및 사지 말단에 청색증은 없었으며, 곤봉지도 관찰되지 않았다.

**검사 소견:** 말초혈액검사상 백혈구 5,950/mm<sup>3</sup> (호중구 53%, 림프구 37%, 단핵구 8.7%, 호산구 1%, 호염구 0.3%), 혈색소 11.4 g/dL,



**Fig. 1.** The initial chest radiograph showing ground glass opacities and fine reticular infiltration both upper and middle lobes.

혈소판 286,000/mm<sup>3</sup>이었다. 정맥혈 가스검사에서 pH 7.399, pCO<sub>2</sub> 41.8 mmHg, pO<sub>2</sub> 83.7 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25.3 mEq/L였고, 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate), C 반응단백(C-reactive protein)은 각각 9 mm/hr, 0.03 mg/dL로 정상이었다. 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase) 및 암배아성 항원(carcinoembryonic antigen) 또한 314 IU/L, 0.88 ng/mL로 상승 소견은 보이지 않았다. 그 외 혈액화학검사에서 특별한 이상 소견은 없었다.

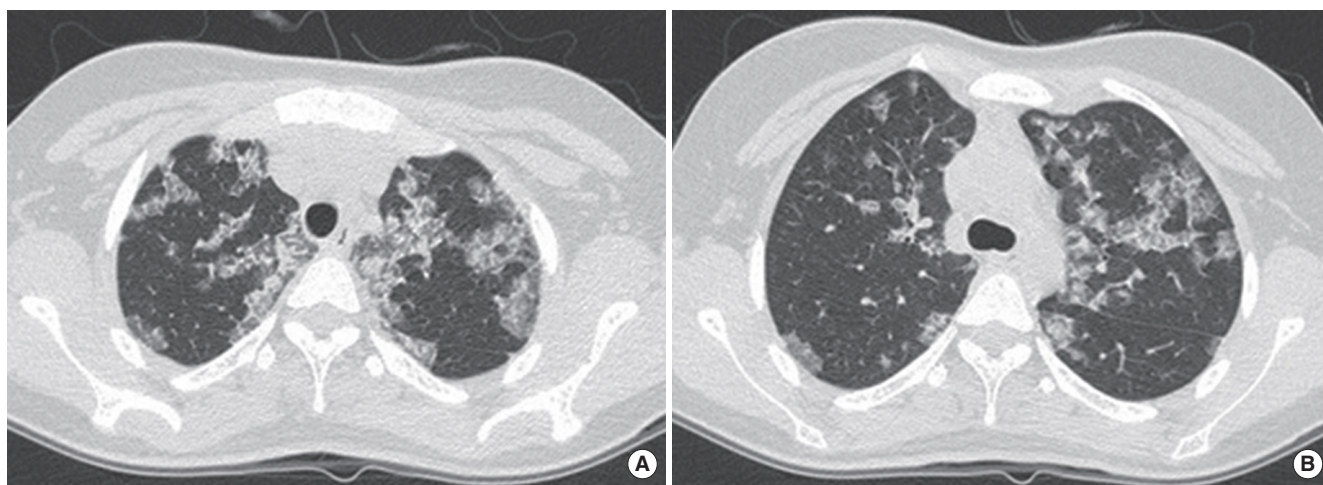
**방사선학적 검사:** 입원 당시 시행한 단순 흉부 방사선 촬영에서 양측 폐야에 간유리 및 망상 음영이 관찰되었으며(Fig. 1), 흉부 고해상도 전산화 단층촬영에서는 주로 상엽과 중엽에 crazy-paving appearance와 함께 광범위하게 분포하는 불규칙한 간유리음영이 관찰되었다(Fig. 2).

**폐기능검사:** 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC) 2.69 L (정상예측치의 84%), 1초간노력성호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV<sub>1</sub>) 2.24 L (정상예측치의 74%), FEV<sub>1</sub>/FVC 83%로 정상이었고, 일산화탄소 확산능(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide)은 17.4 mL/mmHg/min (정상예측치의 79%)로 약간 감소된 상태였다.

**기관지 내시경검사:** 해부학적 이상 소견 및 기관지 내 병변은 관찰되지 않았다. 우상엽의 폐첨구역(apical segment)과 좌상엽의 전구역(anterior segment)에서 기관지-폐포 세척술을 시행하여 얻어낸 세척액으로 배양검사를 시행하였으나 음성으로 확인되었으며, 세포검사에서도 악성 세포 및 거품 세포 등은 관찰되지 않았다.

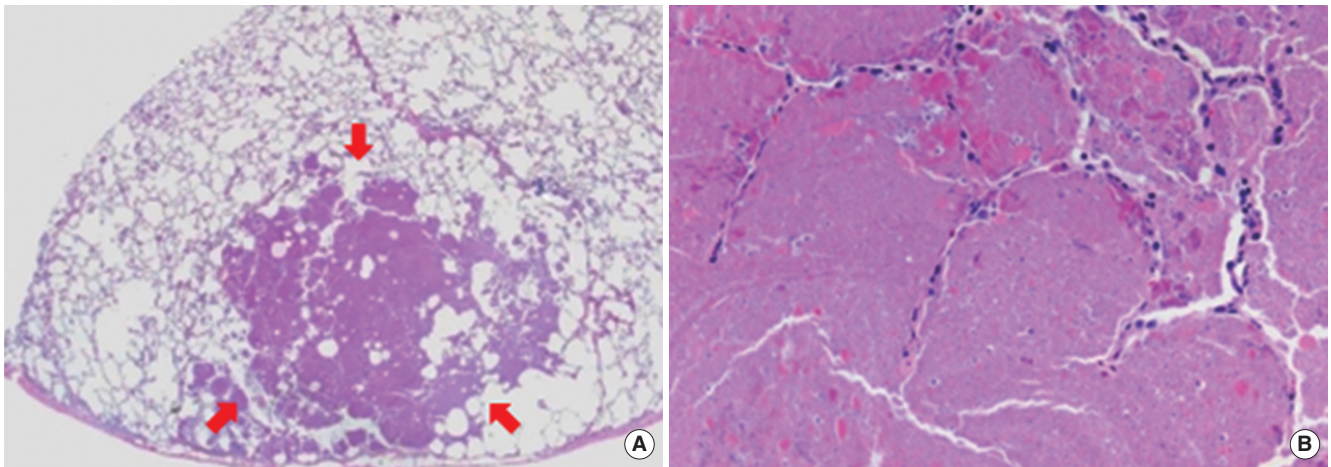
**흉강경하 폐조직검사:** 폐포단백증에 대한 확진검사로 흉강경하 폐조직검사를 시행하였고, 폐포 내에 지질단백질이 침착되어 있고 PAS 염색에서 양성 소견이 확인되어 폐포단백증으로 확진할 수 있었다(Fig. 3).

**치료 및 경과:** 폐포단백증으로 확진된 후 활력징후 안정적이고

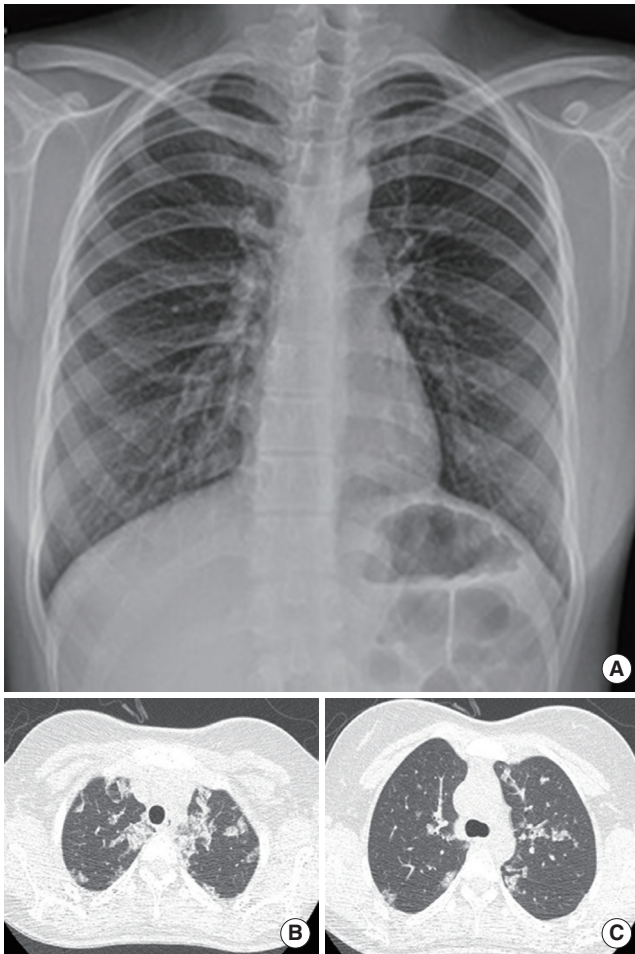


**Fig. 2.** The initial high resolution computed tomography revealing patchy and extensive ground-grass opacity lesions with crazy-paving appearance especially in the upper (A) and middle (B) lung zone.





**Fig. 3.** The histologic findings. (A) Acellular granular eosinophilic proteinaceous materials (arrows) are filled in alveolar space (H&E,  $\times 10$ ). (B) Periodic acid-Schiff staining shows positive ( $\times 200$ ).



**Fig. 4.** The follow-up chest radiograph (A) and high resolution computed tomography performed 3 years later from the diagnosis show improvement of patchy and ground glass opacity lesions in both upper (B) and middle (C) lung zone.

호흡곤란 등 증상이 심하지 않아 퇴원하였으며, 이후 5년간 추적관찰 중에 있다. 추적 기간 동안 호흡기 증상의 악화는 없었고 배드민턴 등의 가벼운 운동이 가능한 상태이며 매년 추적 검사 중인 단순 흉부 방사선 촬영 및 흉부 전산화 단층촬영을 통해 진단 시에 확인되었던 폐포단백증 병변이 서서히 호전되고 있음을 알 수 있었다(Fig. 4).

## 고 찰

폐포단백증은 1958년 Rosen 등<sup>7)</sup>에 의해 처음으로 27예가 보고된 후로 30여 년 동안 질병의 원인과 발생기전에 대한 연구가 지속되었다. 1994년 Stanley 등<sup>8)</sup>은 GM-CSF 유전자 제거된 knock-out 생쥐를 연구하던 중, 이 생쥐들의 폐포 내에 비정상적인 지단백이 축적되는 것을 발견함으로써 GM-CSF의 결손이 폐포단백증을 유발하는 데 기여한다는 사실을 처음으로 밝혀냈다. 1999년에는 Kitamura 등<sup>9)</sup>이 11명의 폐포단백증 환자들의 혈액과 폐포세척액에서 GM-CSF에 대한 자가항체를 발견함으로써 자가항체에 의한 GM-CSF의 손상 및 그에 따른 폐대식 세포의 기능 이상이 폐포단백증의 주요 발생기전으로 받아들여지고 있다.

폐포단백증은 그 발생기전에 따라 선천성, 특발성, 그리고 이차성의 세 가지 형태로 구별할 수 있다. 선천성 폐포단백증은 계면활성제 혹은 GM-CSF 수용체를 구성하는 단백질에 대한 유전자 돌연변이로 인하여 발생하며, 영아기에서 학동기의 소아에서 발생하는 것이 특징적이다.<sup>10,11)</sup> 폐포단백증의 약 90%를 차지하는 특발성 폐포단백증의 경우, 자가항체로 인한 GM-CSF의 손상 및 결핍이 원인이며 소아에서 발생하기도 하나 30-40대의 중장년층 환자가 대부분이다. 규소, 알루미늄, 티타늄 등 고농도의 분진에 노출되었거나 혈액중양질환 등의 기저질환 및 그에 대한 치료로 시행된 동종 조혈모세포 이식술의 치료력을 가지고 있는 환자에서 발생한 폐

포단백증을 이차성 폐포단백증이라 하며, 폐포단백증 환자의 약 8%~9%가 이에 해당된다. 이들의 기관지-폐포 세척술 검사에서도 폐대식세포의 결핍 또는 기능 이상이 관찰된 바 있다.<sup>10)</sup>

폐포단백증 환자들이 가장 많이 호소하는 증상은 호흡곤란과 기침이며, 가래, 피로, 흉통 등이 동반될 수 있다. 환자의 50% 가량에서 흡기 시 미만성 수포음을 청진할 수 있고, 이외에도 청색증, 곤봉지 등의 이학적 소견을 확인할 수 있다.<sup>4)</sup> 말초혈액검사, 혈액화학검사 등에서 대부분 정상 소견을 보이나 젖산탈수소효소의 증가가 질병의 중증도와 관련이 있다는 연구 결과도 있다.<sup>10)</sup> 방사선학적 검사로 고해상도 전산화 단층촬영이 이용되며 소엽간중격의 비후로 인한 특징적인 보도블럭(crazy-paving) 모양 및 미만성의 간유리음영을 확인할 수 있다.<sup>1)</sup> 진단은 기관지경하 및 흉강경하 폐생검, 혹은 개흉 폐생검을 통해 가능하며, 최근에는 임상 증상 및 방사선학적 검사에서 폐포단백증이 강력히 의심되는 경우, 기관지-폐포 세척액의 성상과 세척액을 통한 세포검사를 통해서 확진하기도 한다.<sup>12)</sup>

본 증례의 환아는 15세의 어린 나이에 폐포단백증으로 진단된 드문 경우로, 호흡곤란, 만성 기침 등의 전형적인 증상과 보도블럭(crazy-paving) 모양 및 미만성 간유리음영 등의 전형적인 흉부 전산화 단층촬영 소견이 확인되었다. 기관지-폐포 세척액을 이용하여 배양검사, 세포검사 등을 시행하였으나 특이 소견 관찰되지 않았으며, 계면활성제 성분검사는 시행하지 않았다. 흉강경하 폐조직 검사에서 폐포 내에 PAS 양성 지질단백질이 축적된 것을 확인한 후에 폐포단백증으로 확진할 수 있었다.

전폐세척술을 통한 폐포 내 축적물질의 제거가 폐포단백증의 표준 치료로 인정받고 있으나, 침습적이며 합병증의 위험이 높고 반복적인 치료를 요하는 경우가 많아 최근에는 GM-CSF 피하주사 또는 흡입 치료에 대한 임상 연구들이 진행되고 있으며 치료 효과에 대한 긍정적인 결과들이 보고되고 있다.<sup>13-15)</sup> 임상 경과를 자연 관해로부터 중상 악화로 인한 사망에 이르기까지 매우 다양하며 8%~24%의 환자에서 자연 관해를 보인다.<sup>4)</sup> 본 증례의 환자의 경우, 치료적 목적의 전폐세척술은 시행되지 않았으나 흉부 전산화 단층촬영에서 확인된 환자의 폐병변이 주로 양측 상엽에 분포하고 있었기 때문에 위상엽의 폐침구역과 좌상엽의 전구역에서 진단적 목적으로 시행된 기관지-폐포 세척술이 환자의 경과를 호전시키는 데에 다소 영향을 미쳤을 가능성도 배제할 수 없을 것이다.

본 증례는 혈청 GM-CSF 자가 항체의 농도나 폐포단백증의 원인 유전자에 대한 검사가 진행되지 않았기 때문에 환자의 폐포단백증이 어떤 형태의 것인지 확인할 수 없었다는 데에 제한점이 있다. 그러나 기저질환 및 분진에 노출된 과거력이 없어 이차성 폐포단백증은 배제할 수 있었고, 가족력이 없고 환자의 연령이 선천성 폐포단백증의 발생 연령과는 큰 차이가 있어 특발성 폐포단백증의 가능성이 가장 높을 것으로 생각된다. 본 증례의 환아는 10년간 개와 토

끼를 달여 먹은 독특한 과거력을 가지고 있었으나, 현재까지 특정 약물이나 건강식품이 이차성 폐포단백증의 원인으로 입증되었던 보고는 없었다.

저자들은 국내에서는 처음으로 청소년 연령에서 발견된 폐포단백증 환자를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

## REFERENCES

1. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003;349:2527-39.
2. Carey B, Trapnell BC. The molecular basis of pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol* 2010;135:223-35.
3. Froudarakis ME, Koutsopoulos A, Mihailidou HP. Total lung lavage by awake flexible fiberoptic bronchoscope in a 13-year-old girl with pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Med* 2007;101:366-9.
4. Byun MK, Kim DS, Kim YW, Chung MP, Shim JJ, Cha SI, et al. Clinical features and outcomes of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis in Korean population. *J Korean Med Sci* 2010;25:393-8.
5. Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, Nogue LM, Wood RE, Zimmerman SL, et al. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *J Exp Med* 2008;205:2703-10.
6. Woo DH, Park JE, Ryu YH, Kim HJ, Shin KC, Chung JH, et al. A case of pulmonary alveolar proteinosis. *Yeungnam Univ J Med* 2010;27:57-62.
7. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958;258:1123-42.
8. 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 U S A* 1994;91:5592-6.
9. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, Uchida, Kanegasaki S, Yamada Y, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1999;190:875-80.
10. Suzuki T, Sakagami T, Young LR, Carey BC, Wood RE, Luisetti M, et al. Hereditary pulmonary alveolar proteinosis: pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1292-304.
11. Ceruti M, Rodi G, Stella GM, Adami A, Bolongaro A, Baritussio A, et al. Successful whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis secondary to lysinuric protein intolerance: a case report. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:14.
12. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, Pierson DJ. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis. A review and an update. *Chest* 1997;111:460-6.
13. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:524-31.
14. Song JW, Park SH, Kang KW. A case of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis treated with granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) after partial response to whole lung lavage. *Tuberc Respir Dis* 2009;67:569-73.
15. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1345-54.