

류마티스관절염에 동반된 폐쇄성 세기관지염 -기질화 폐렴(BOOP) 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과

윤호성 · 윤문희 · 진정연 · 이화정 · 곽승기
주지현 · 박경수 · 박성환 · 김호연

= Abstract =

Bronchiolitis Obliterans with Organizing Pneumonia (BOOP) in a Patient with Rheumatoid Arthritis

Ho-Sung Yoon, Moon-Hee Youn, Jung-Yeon Chin, Hwa-Jeong Lee, Seung-Ki Kwok,
Ji Hyeon Ju, Kyung-Su Park, Sung-Hwan Park, Ho-Youn Kim

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

Interstitial lung disease (ILD) is one of the common extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis (RA). Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia (BOOP) is one type of ILD, and this is characterized by the proliferation of granulation tissue in the bronchioles, alveolar ducts and some alveoli and interstitial infiltration by chronic inflammatory cells. It develops as a manifestation of RA or as a side effect of anti-rheumatic drugs in patients with RA. We experienced a 41-year-old female patient with RA who developed BOOP during the treatment with methotrexate and bucillamine. She presented with cough and sputum for several months and pleuritic chest pain for one week. The chest radiograph showed bilateral multifocal consolidations. She received thoracoscopic biopsy and her pulmonary infiltrations resolved after the treatment with corticosteroid.

Key Words: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), Rheumatoid arthritis (RA)

<접수일 : 2009년 8월 10일, 수정일 : 2009년 8월 18일, 심사통과일 : 2009년 8월 19일 >

※통신저자 : 박 경 수

서울시 서초구 반포동 505

가톨릭대학교 서울성모병원 류마티스센터

Tel : 02) 2258-6012, Fax : 02) 599-3589, E-mail : pkyungsu@catholic.ac.kr

서 론

류마티스관절염 환자에서 간질성 폐질환은 드물지 않게 발생한다 (1,2). 간질성 폐질환의 일종인 폐쇄성 세기관지염-기질화 폐렴(bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, BOOP)은 섬유모세포(fibroblast)를 포함하는 육아조직에 의한 세기관지(bronchiole), 폐포관(alveolar duct), 그리고 일부 폐포(alveoli)의 폐쇄와 간질과 폐포강(alveolar space)에 보이는 단핵구(mononuclear cell)와 포말대식세포(foamy macrophage)의 침윤을 특징으로 한다 (3). 류마티스관절염 환자에서는 관절 외 증상이나 약물 부작용으로 BOOP이 발생하기도 하는데 우리나라에서는 지금까지 각각 1예가 보고되었다 (4,5). 저자들은 methotrexate와 bucillamine을 복용하고 있던 류마티스관절염 환자에서 발생한 BOOP 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 41세 여자

주 소: 기침, 가래

현병력: 류마티스관절염으로 3년 전부터 bucillamine 200 mg/day, methylprednisolone 2 mg/day, methotrexate 10 mg/week 복용 중이었는데, 내원 3개월 전부터 간헐적인 기침, 가래 증상을 호소하여 외래에서 촬영한 흉부 단순 X-선 사진에서 심장의 우측 가장자리 옆으로 경계가 불분명한 반상 음영이 관찰되었다. 검사실 소견에서 백혈구 $7,430/\text{mm}^3$ (호중구 66.1%), 적혈구 침강속도(ESR) 19 mm/hr, C-반응성 단백(CRP) 0.31 mg/d였고, 객담 도말 검사에서 항산균은 관찰되지 않았다. 항생제 치료를 하였으나 기침은 지속되었고, 내원 1주일 전부터는 흡기 시 악화되는 좌측 흉통이 생겨서 입원하였다. 내원 당시 야간 발한이나 근래의 체중 감소는 없었다.

가족력 및 사회력: 특이 사항 없음.

과거력: 특이 사항 없음.

진찰 소견: 내원 당시 급성 병색을 띄었고, 의식은 명료하였다. 혈압은 120/80 mmHg, 맥박수 72회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.7°C였다. 흉부 청진 소견에

서 거친 호흡음이 들렸으나 천명음은 들리지 않았으며, 심음은 정상이었다. 사지 관절 검사에서는 우측 손목의 운동 장애 소견이 있었으나 관절의 부기는 없었다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 $14,230/\text{mm}^3$ (호중구 89%, 림프구 6.7%, 단핵구 4.1%), 혈색소 12.9 g/dL, 혈소판 $342,000/\text{mm}^3$, ESR 82 mm/hr, CRP 2.05 mg/dL였고, 각종 생화학 검사 및 소변 검사는 정상이었다. 자가면역 혈청 검사에서 류마티스 인자 49.7 IU/mL (참고치: 0~20 IU/mL), 항CCP 항체는 18.5 U/mL (참고치: <5 U/mL)로 상승되어 있었고, 항핵항체는 음성이었다.

방사선 소견: 흉부 단순 방사선 사진에서 양측 폐에 다발성 경화성 병변이 관찰되었다(그림 1). 흉부 고해상도전산화단층촬영(HRCT)에서 우중엽에 경화성 병변이 있었고, 양측 중폐야 및 하폐야의 주변부 위에 경계가 불분명한 다발성 결절이 관찰되었으나 흉막 삼출이나 종격동 림프절 종대는 관찰되지 않았다(그림 2).

치료 및 경과: 항생제(roxithromycin, ceftriaxone) 투여를 시작하였고, bucillamine, methotrexate 투여는 중단하였다. 4병일째 증상 변화는 없었고, 백혈구 $6,110/\text{mm}^3$ (호중구 66.6%), ESR 64 mm/hr, CRP 0.54 mg/



Fig. 1. The chest PA shows bilateral multiple consolidations with ill-defined margins.

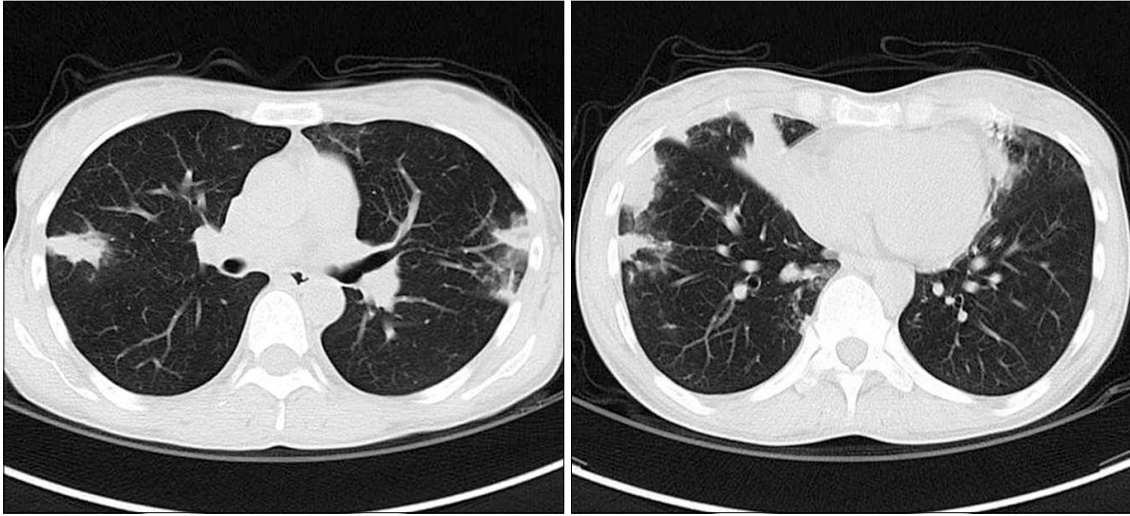


Fig. 2. The chest HRCT shows multiple peripheral macronodules and patchy consolidation in both the mid-lung and lower lung field.

dL였으며, tuberculin skin test는 음성이었다. 재 촬영한 흉부 단순 X-선 사진에서는 큰 변화가 없었다. 5병일째 시행한 기관지 내시경에서 기관지 내 병변은 관찰되지 않았고, 우하엽에서 기관지 폐포 세척술과 경기관지 폐 생검을 시행하였다. 기관지 폐포 세척액으로 시행한 세균 배양 검사는 음성이었고, tuberculosis, mycoplasma, Chlamydia, Legionella 등의 세균 검사 및 Aspergillus, 여러 가지 virus (Influenza virus, respiratory syncytial virus, Rhinovirus, parainfluenza virus, adenovirus, CMV) 검사는 모두 음성이었다. 경기관지 폐 생검으로 얻은 조직 검사에서 간질의 만성 염증세포 침윤이 관찰되었고, Ziehl-Neelsen 염색, PAS 염색, Methenamine silver 염색에 모두 음성이었으며, 종양 세포는 발견되지 않았다. 정확한 진단을 위해 15병일째 우하엽에서 흉강경을 이용한 폐조직 생검(video-assisted thoroscopic wedge resection, VATS)을 시행하였다. 조직 검사에서 세기관지와 폐포 내강이 근섬유모세포(myofibroblast)로 구성된 육아조직(granulation tissue)에 의해 폐쇄되고, 간질에 만성 염증세포의 침윤이 관찰되어(그림 3) BOOP으로 진단하였다. Methylprednisolone 40 mg/day 투여 4일 후 기침 등의 증상이 호전되었고, prednisolone 20 mg/day으로 감량하여 퇴원하였다. 퇴원 1주일 후 외래에 내원하였을 때 기침 등

호흡기 증상은 없는 상태였고, 검사실 소견에서 백혈구 $8,830/\text{mm}^3$ (호중구 63.2%), ESR 20 mm/hr, CRP 0.03 mg/dL였다. BOOP 발병 전 3년간 관절염이 잘 조절되어 왔고, BOOP 발병과 약제와의 관련성을 확신하기 어려워서 methotrexate, bucillamine 투여를 다시 시작하였다. 스테로이드 치료 시작한 지 1개월 뒤 촬영한 흉부 단순 X-선 사진에서 이전에 보이던 다발성 결절들은 보이지 않았다(그림 4).

고 찰

간질성 폐질환은 미국 흉부학회(ATS)와 유럽 호흡기학회(ERS)의 새로운 진단 기준에 따라 7개의 아형으로 새롭게 분류되었으며, 각 아형에 따라 임상 양상과 병리학적 소견에 차이가 있다 (6). 류마티스관절염환자에서 간질성 폐질환은 3.7~9.3%의 다양한 빈도로 발생한다 (1). 류마티스관절염과 관련된 간질성 폐질환 중에는 통상성 간질성 폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP)이 가장 흔하고, 비특이적 간질성 폐렴(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)과 BOOP도 비교적 자주 발생하지만, 미만성 폐포 손상(diffuse alveolar damage, DAD)은 드물다 (7).

BOOP은 섬유모세포를 포함하는 육아조직에 의한 세기관지, 폐포관, 그리고 일부 폐포의 폐쇄와 간질

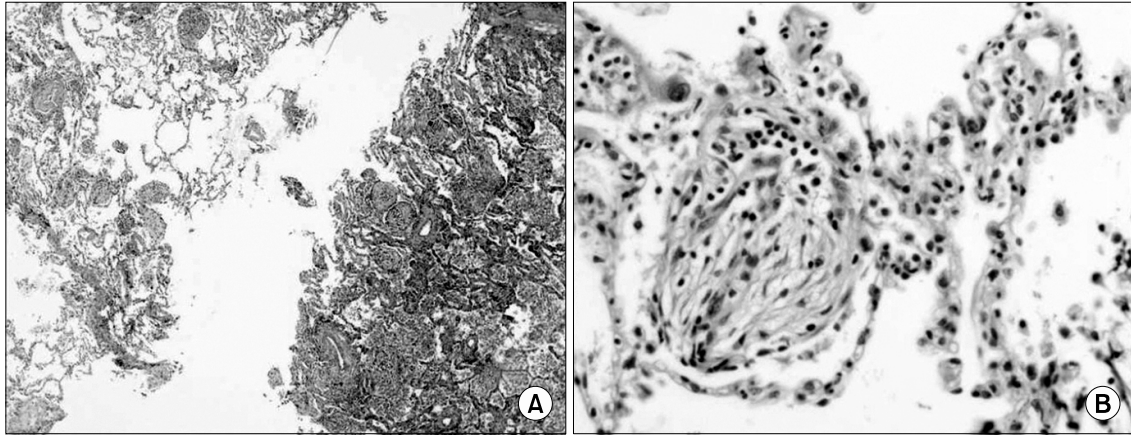


Fig. 3. The video-assisted thoracoscopic wedge resection specimen (H&E stain) shows interstitial inflammatory cell infiltration and granulation tissue occupying the bronchioles and alveolar ducts (A, $\times 12.5$) and myofibroblastic tissue filling the alveolar cavity (B, $\times 400$).

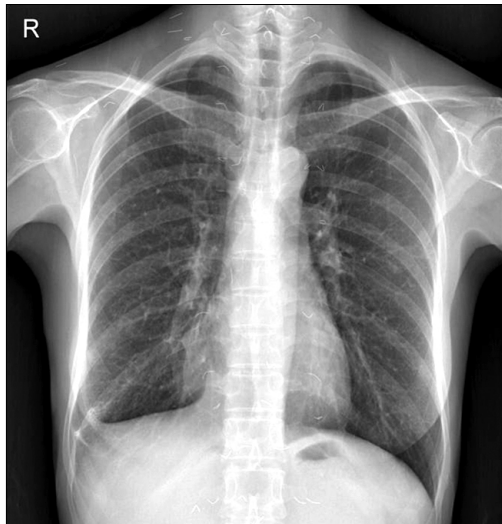


Fig. 4. The chest PA taken one month after the beginning of corticosteroid treatment shows resolution of the bilateral multifocal consolidations. Post surgical scarring is also noted at the right costo-phrenic angle area.

과 폐포강에 보이는 단핵구와 포말대식세포의 침윤을 특징으로 한다 (3). 평균적으로 3개월 미만의 상대적으로 짧은 발병 기간을 가지며, 발병 시 50% 정도의 환자에서 기침, 가래, 발열, 오한, 몸살 등의 감기 증상을 보인다. 호흡곤란, 체중감소 등의 증상

도 흔하고 객혈과 흉막성 통증도 드물게 발생된다. 폐기능 검사에서는 제한성 환기장애와 폐 확산능 감소를 보인다. HRCT 에서 양측 혹은 일측 폐 주변부로 여러 개의 결절들이 관찰되며, 흉막하 또는 기관지 주위로 간유리음영이 보이고, 양측 폐 기저부에 경화성 병변, 기관지벽의 비후, 확장 등이 동반되기도 한다. 확실한 진단을 위해서는 조직검사가 필요한데, 이를 위해 본 증례에서 보듯이 기관지 내시경 보다는 흉강경 등을 이용하여 검사에 필요한 충분한 양의 조직을 얻는 것이 좋다 (6,8).

류마티스관절염 환자에서 발생한 BOOP에 대한 보고를 보면 류마티스관절염의 관절 외 증상으로 BOOP이 발생되기도 하지만 (9), 류마티스관절염 치료 과정 중 감염이나 bucillamine (10), methotrexate (11), sulfasalazine (12) 등의 약제에 의해 유발된 BOOP 증례들도 보고되었다. 하지만 류마티스관절염 환자에서 항류마티스약물 복용 중 BOOP이 발생하였을 때 그 원인을 감별하는 것은 쉽지 않다. 따라서 감별진단을 위해 약물 노출 병력, 방사선학적 검사, 폐 조직 생검을 통한 조직학적 검사 및 미생물 감염에 대한 감별진단이 필요하다 (2,13). 폐포 세척액 검사는 감염을 발견하는 데에 유용하며, methotrexate 폐렴에서는 CD4/CD8 세포 비율이 상승되어 있다고 알려졌다 (14). 본 증례의 경우 폐포 세척액 검사에서 감염 소견은 발견되지 않았다. 항류마티스약물 중 bucill-

amine과 BOOP과의 관계에 대해서 Takashi 등은 약물유발 림프구 자극시험(drug lymphocyte stimulation test, DLST)을 이용하여 류마스관절염 환자에서 발병한 BOOP과 bucillamine과의 관련성을 보고한 바 있다 (10). 본 환자의 경우 환자는BOOP 발병 전 3년간 methotrexate와 bucillamine을 복용하고 있었는데 그 동안 특별한 약물 부작용이 발생한 적이 없어서 BOOP 발병과 methotrexate, bucillamine의 관련성을 확신하기 어려웠다. 또한 관절염도 잘 조절되어 왔기 때문에 methotrexate, bucillamine 투여를 다시 시작하였고, 아직까지 간질성 폐렴의 재발 소견은 보이지 않고 있다.

BOOP의 치료로는 스테로이드가 효과적이라고 알려져 있다. 고용량의 스테로이드(prednisolone 1~1.5 mg/kg)를 4~8주 유지하고, 환자 상태가 안정되면 0.5~1.0 mg/kg로 3~6주 사용하며, 다음 3~6개월에 걸쳐 서서히 감량한다. 6개월 후에 임상적 반응을 판단하여 계속 치료 여부를 결정한다. 스테로이드에 반응이 없거나 재발할 경우 azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine 등의 면역억제제 사용을 고려해야 한다 (2,8,15). 본 환자의 경우 그리 많지 않은 용량의 스테로이드에도 좋은 반응을 보였다. BOOP의 예후는 좋다고 알려졌으나 류마티스관절염에서 BOOP에 의한 호흡부전으로 사망한 증례에 대한 보고도 있다 (15).

요 약

저자들은 류마티스관절염 치료 중 기침, 가래 및 흉통이 발생되어 BOOP으로 진단된 1예를 경험하고 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmarti R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* 2003;62:897-900.
- 2) Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:242-54.
- 3) Colby TV. Pathologic aspects of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992;102:S38-43.
- 4) Lee YH, Kim YR, Ji JD, Shim JJ, Kang KH, Lee JH, et al. A case of BOOP developed during bucillamine treatment for rheumatoid. *Korean J Intern Med* 2001;16:36-9.
- 5) Kim SG, Kim JY, Lee YH, Cho JY, Kim HK, Song GG. A case of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia anteceded by rheumatoid arthritis. *Tuberculosis and Respiratory Disease* 1996;43:630-6.
- 6) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
- 7) Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:346-53.
- 8) Sara AG, Hamdan AJ, Hanaa B, Nawaz KA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: pathogenesis, clinical features, imaging and therapy review. *Ann Thorac Med* 2008;3:67-75.
- 9) Ippolito JA, Palmer L, Spector S, Kane PB, Gorevic PD. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:70-8.
- 10) Kajiya T, Kuroda A, Hokonohara D, Tei C. Radiographic appearance of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) developing during Bucillamine treatment for rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci* 2006;332:39-42.
- 11) Cho I, Mori S, Imamura F, Kiyofuji C, Sugimoto M. Methotrexate pneumonia lacking dyspnea and radiographic interstitial patterns during treatment for early rheumatoid arthritis: bronchoalveolar lavage and trans-bronchial lung biopsy in a differential diagnosis. *Mod Rheumatol* 2007;17:256-61.
- 12) Ulubas B, Sahin G, Ozer C, Aydin O, Ozgur E, Apaydin D. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with sulfasalazine in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2004;23:249-51.
- 13) Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000;15:373-81.
- 14) Hsu PC, Lan JL, Hsieh TY, Jan YJ, Huang WN.

- Methotrexate pneumonitis in a patient with rheumatoid arthritis. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36: 137-40.
- 15) Kaushik P, Cooper ES, Banda VR, Vatsavai SR, Kaushik R. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia in rheumatoid arthritis--a fatal case and short review of literature. *Rheumatol Int* 2005;25: 391-3.
-