

아스페르길루스와 연관된 기관지중심성 육아종증 1예

순천향대학교 의과대학 내과학교실

김양기, 전기원, 김 철, 김기업, 기신영, 어수택, 김용훈, 박춘식

= Abstract =

A Case of Bronchocentric Granulomatosis Associated with Aspergillus

Yang Ki Kim M.D., Ki Won Jun M.D., Chul Kim M.D.,
Ki Up Kim M.D., Shin Young Ki M.D., Soo-taek Uh M.D.,
Yong Hoon Kim M.D., Chun Sik Park M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea

Bronchocentric granulomatosis (BCG), first defined in 1973, consists of granulomatous replacement of bronchial mucous membrane, often with heavy eosinophilic reaction within and about the involved bronchi. Etiologic factors are from hypersensitivity reaction for aspergillus, most often from idiopathic form, and in others from being associated with mycobacterium, echinococcus, rheumatoid disease, ankylosing spondylitis, and glomerulonephritis. Diagnosis is responsible only for pathologic findings and, in many cases, is confirmed in postoperative findings with misleading for tumor, tuberculosis, infectious or Wegener's granulomatosis. We report a case of bronchocentric granulomatosis associated with aspergillus. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 1998, 45 : 1290-1297)

Key words : Bronchocentric granulomatosis, Eosinophil, Aspergillus, Hypersensitivity reaction.

서론

기관지중심성 육아종증은 1973년 Liebow에 의해 처음 기술된 것으로 기관지를 중심으로 기관지 점막이 과사성 육아종으로 대체되는 것을 특징으로 하며 침범된 기관지의 주위 또는 기관지내에 호산구성 염증반응을 동반하는 질환이다¹⁾. 병인으로는 아스페르길루스

에 대한 과민반응이 관여할 것으로 알려져 있으나 대부분은 원인불명이고 그 외에도 미코박테리움²⁾, 위립조충³⁾, 류마티스성 질환⁴⁾, 강직성 척추염⁵⁾, 사구체신염⁶⁾와 연관되어서 나타나는 것으로 보고되고 있다. 진단은 병리학적 소견으로만 가능하며 폐종양, 폐결핵, 감염성 또는 Wegener씨 육아종 등의 육아종성 질환으로 오인되었다가 수술 후 진단되는 경우가 많다¹⁾.

저자들은 아스페르길루스와 연관된 기관지중심성 육아종증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 김○영, 여자, 38세

주소: 화농성 객담, 발열 및 좌측 흉부 압박감

현병력: 평소 건강하던 환자로 내원 3개월 전부터 발생한 화농성 객담 및 발열로 개인의원에서 항생제 치료 및 항결핵제 치료를 하였으나 1개월 전부터는 좌측 흉부불쾌감이 동반되었고 흉부 X-선 검사에서 폐침윤 소견이 악화되어 본원으로 전원되었다.

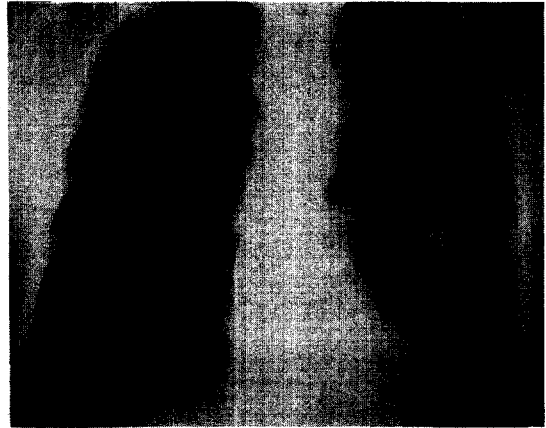


Fig. 1. Chest PA shows ill-defined increased opacity in lingular segment.



Fig. 2. T1 weighted coronal MR image of the lesion shows T1 enhancement and gradient echo image. Low signal intensities shaped of multiple tubular structure and wedge shaped distal atelectatic lung in lingular segment of RUL are also seen.

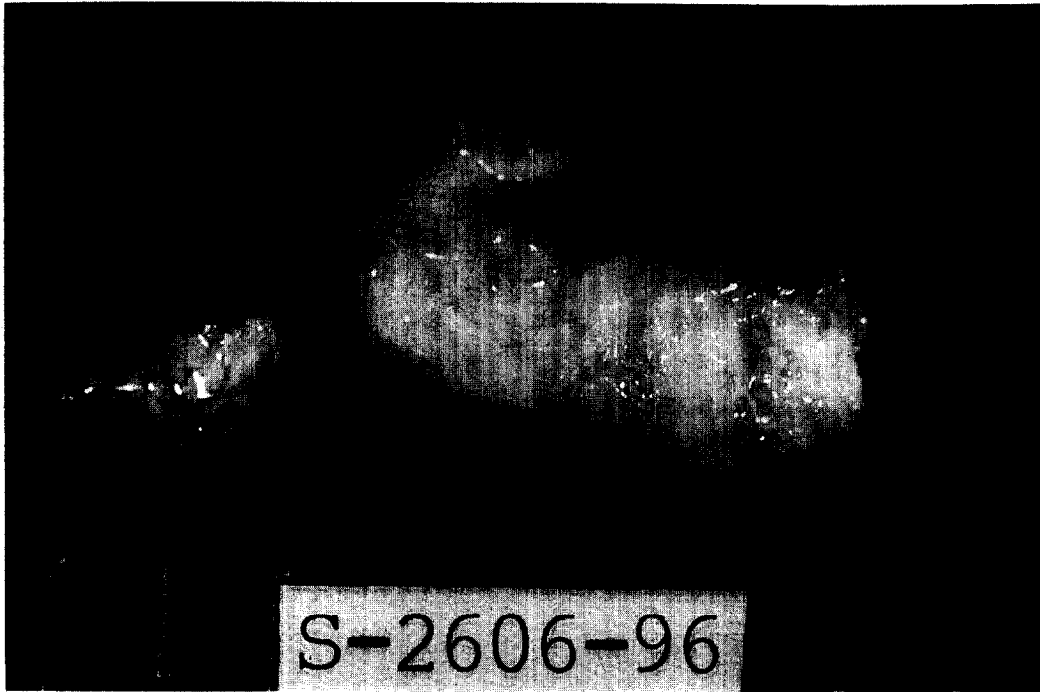


Fig. 3. Fragments extracted from bronchoscopy are grossly gray mycoid tissues with yellow solid area, measuring $2 \times 1 \times 0.8$ cm.

과거력 및 가족력 : 특이사항 없음.

직업력 : 학원강사

진찰 소견 : 내원당시 혈압 110/70mmHg, 맥박은 93회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.8°C 이었다. 흉부청진 소견에서 좌측 흉부의 호흡음이 감소되었고, 성음진탕의 증가 및 좌하부 흉곽의 압통이 관찰되었다. 그외에 다른 부위에서 특이소견은 없었다.

검사소견 : 말초혈액 검사에서 백혈구수 $7600/\text{mm}^3$ (호중구 72.6%, 림파구 12.1%, 단핵구 6.7%, 호산구 8.3%, 호염구 0.3%), 혈색소 11.9 g/dL, 적혈구 용적 34.2%, 혈소판 $203,000/\text{mm}^3$, 적혈구 침강속도는 59 mm/hr 이었다. 생화학적 검사, 동맥혈 검사, 소변검사에서 정상소견을 보였고 폐흡충과 간디스토마에 대한 피부반응 검사에서 음성이었다. 폐기능 검사는 정상범위였고, *Aspergillus fumigatus*에 대한 침강항체반응은 음성이었으며 객담에서 박테리아, 진균 및 결핵균의 도말 및 배양검사 모두 음성이었다.

방사선학적 소견 : 흉부 X-선 소견에서 경계가 불분명한 음영증가가 좌폐상엽의 설엽에서 관찰되었다 (Fig. 1). 흉부 자기공명영상에서 횡단면 및 관상면 T1 강조영상에서 T1 신호강도증강 및 경사자장 영상이 관찰되었다. 횡단면 경사자장 영상에서 좌상엽의 설상엽에 커다란 고신호강도의 경결이 관찰되었고 이는 병변과 연결되어 있었다. T1 경사자장에서 병변부위에 저신호강도와 연관성을 갖는 다수의 고신호강도의 결절음영이 보였고 관의 구조를 가지는 다른 저신호강도영상도 관찰되었다. 좌상엽의 설상엽에 쐐기모양을 한 무기폐가 보였다 (Fig. 2).

기관지내시경 소견 : 좌폐상엽의 설상부가 객담 및 괴사조직으로 완전히 막혀있었고, 조직생검용 검자로 폐쇄된 설엽의 구경을 뚫고 생리식염수로 세척하자 원위부 기관지에서 $2 \times 1 \times 0.8$ cm 크기의 갈색을 띠며 원통모양을 한 분절들이 다수 관찰되어 추출하였다 (Fig. 3).

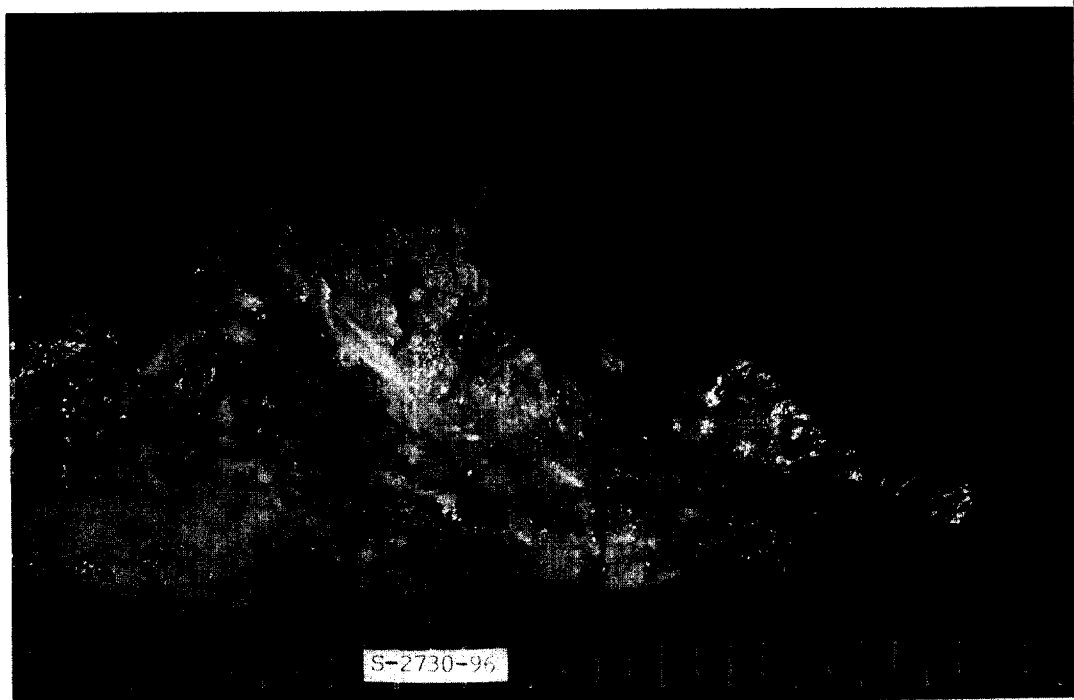


Fig. 4. On section of specimen, consisted of the lingular segment of LUL, the cut surface is gray yellow nodular in nearly entire lung tissue without normal lung tissue. Also bronchi are proximally dilated.

수술 및 병리학적 소견 : 좌폐상엽의 설상부는 완전히 허탈상태였고 주위 늑막과 유착이 되어 있었으며 촉진 시 염발음은 없었다. 절단면은 어두운 황색의 결절이 전폐야에서 관찰되었고 정상 폐조직은 보이지 않았다 (Fig. 4). 기관지 내시경으로 추출된 분절은 Charcot-Leyden crystal을 함유한 점액과 호산구로 밀집되어 있었고 (Fig. 3) Gomori's methenamine silver (GMS) 염색에서 진균의 균사를 관찰할 수 있었다 (Fig. 6). 좌폐상엽의 설상부는 기관지를 중심으로 다수의 기관지중심성 괴사성 육아종을 관찰할 수 있었고 주위로 만성 염증세포 및 호산구가 다수 관찰되었으며 (Fig. 5) 호산구성 조직파편에 대한 다병소성의 이물질 반응도 관찰되었다. 대부분의 폐포는 대식세포와 호산성의 삼출액으로 차있었고 GMS 염색에서 아스페르길루스를 관찰할 수 없었으며 항산균에 대한 염색

에서 특이소견 없었다.

치료 및 경과 : 내원 21일째에 좌폐상엽의 설상부를 제거하였고 특별한 치료없이 지내다 18개월 후 기침 및 분절의 양상을 포함한 객담의 소견이 있어 검사를 시행하였다. 일반혈액검사에서 백혈구 $3,800/\text{mm}^3$ (호중구 51%, 림파구 38%, 호산구 4%, 단핵구 6%, 호염구 1%) 이었고 총 IgE 84 IU/ml, *Aspergillus fumigatus*를 포함한 주요항원 50종에 대한 피부 반응검사에서 음성, *Aspergillus fumigatus*에 대한 침강항체 음성, 객담검사에서 대식세포 19.8%, 중성구 20.8%, 호산구 53%, 기관지 상피세포 3.6% 로 호산구증가의 소견을 보였고 기관지내시경에서 이전에 보였던 기관지석의 양상을 관찰할 수는 없었으나 기관지폐포 세척술에서 전체세포수 34×10^4 , 대식세포 17.8%, 중성구 67.4%, 림파구 9.6%, 호산구



Fig. 5. In the almost longitudinal section of the bronchiole, airway walls are replaced by multiple bronchocentric necrotizing granulomas with surrounding marked infiltration of chronic inflammatory cells and many eosinophils. Most of alveoli is filled with histiocytes and eosinophilic exudates.

3.4%, 기관지 상피세포 1.8% 소견을 보여 스테로이드 흡입치료를 시작, 증상의 호전을 보여 현재 외래에서 경과관찰 중이다.

고 찰

Bronchocentric granulomatosis (BCG)는 1973년 Liebow에 의해 처음 기술된 것으로 기관지를 중심으로 기관지 점막이 괴사성 육아종으로 대체되는 것을 특징으로 하며 침범된 기관지의 주위 또는 기관지내에 호산구성 염증반응을 동반하는 드문 질환이다¹⁾. 병인으로는 아스페르길루스에 대한 과민반응이 한 원인이 될 수 있으나, 대부분은 원인불명이고 그 외에도 미코박테리움²⁾, 위립조충³⁾, 류마티스성 질환⁴⁾, 강직성 척추염⁵⁾, 사구체신염⁶⁾와 연관되어서도 나타난다고 보고

되고 있으나, 폐 이외의 장기 침범은 드물게 나타나는 것으로 보고되고 있다⁷⁾. 병인의 하나인 아스페르길루스는 도처에 서식하고 균사의 크기는 7-10 μ m로 격막의 구조를 가지며 45°의 각도로 분지하는 특징을 가지고 다양한 임상양상을 나타내며 임상양상에 따른 치료가 다르므로 다른 중후군과의 감별이 중요하다⁸⁾. 병태생리학적 기전에 대해 R. Amitani 등은 아스페르길루스는 섬모운동을 감소시키고, 섬모의 박동(ciliary beating)을 해체시키며 상피세포의 통합성을 파괴시키는 인자를 분비하여 mucociliary clearance로부터 방어를 하고 하부기도에서 균집락을 유지하게 된다고 하였다⁹⁾. 형성된 균집락은 항원이나 mycotoxin을 방출하여 혈청내에 항원에 대한 항체가 형성되며, 이로 인해 면역반응이 일어나 기관지벽과 주위 폐조직에 호산구가 침윤되어 손상이 초래된다⁸⁾.



Fig. 6. Gomori's methenamine silver(GMS) stains for bronchial mucoid materials shows fungal hyphae with septae(2 microns wide Y shaped hyphae)

E.D. Bateman¹⁰⁾은 아토피를 가진 군에서는 아스페르길루스에 대한 과민반응이 조직손상에 선행되어 나타나나 아토피가 없는 군에서는 과도한 항원 부하가 과민반응이 없이 고농도의 IgG 항체를 유발하게 된다고 하였다. 또 아스페르길루스에 대한 과민반응은 천식이 없는 아토피에서는 드물게 나타나나 천식환자에서는 공기중에 있는 포자의 포획이 증가하거나 정화의 장애로 인해 아스페르길루스의 집락형성이 더 잘 일어난다고 하였다.

Katzenstein¹¹⁾은 임상양상을 만성천식과의 연관성 여부에 따라 두 군으로 분류하였다. 천식환자군은 평균연령이 22세 (9-48세)로 비교적 젊은 연령층에서 발생하고 조직 및 말초혈액에서 호산구증가 소견이 두드러지게 나타나며 43%에서 아스페르길루스에 대한 침강항체 양성반응을 보이고 세기관지 피사조직내의 진균의 균사는 진균에 대한 과민반응임을 나타냈다.

천식과 관련이 없는 환자군은 평균연령이 50세 (32-76세)로 천식환자군에 비해 고령층에서 발생하고 조직 및 말초혈액에서 호산구증가 소견이 비교적 적게 나타나며 아스페르길루스에 대한 침강항체 음성반응을 보였고 규명되지 않은 항원에 대한 과민반응이 병의 한 원인일 것으로 추측하였다. 본 증례에서는 천식과의 연관성이 없으나 조직 및 말초혈액에서 호산구증가 소견이 두드러지게 나타나고 아스페르길루스에 대한 침강항체 음성반응을 보이며 점액 매복(mucoid impaction)내의 균사를 발견할 수 있었다.

증상은 기침, 발열, 흉통, 객혈 및 피로감 등의 비특이적인 증상이 흔히 나타나며 천식환자에서는 기침과 동반된 천식의 급성악화 또는 재발로 나타나기도 한다. 방사선학적 소견도 비특이적이긴 하지만 Richard 등¹¹⁾의 보고에 의하면 첫째, 결절성 또는 종괴성 병변과 (15명중 9명) 폐침윤이 (15명중 4명) 주된

소견이고 둘째, 주로 상엽을 침범하고 (15명중 9명) 또 일측폐만을 침범하였으며 (15명중 11명) 세체, 흉막반응이 종종 나타나긴 하지만 공동과 폐문임파선 종대는 드물다고 하였다. 본 증례에서는 좌상엽의 설상부에 결절성 음영증가 및 무기폐의 소견을 보였다.

진단은 병리학적 소견으로만 가능하며 폐종양, 폐결핵, 감염성 또는 Wegener씨 육아종 등의 육아종성 질환으로 오인되었다가 수술 후 진단되는 경우가 많다¹⁾.

병리 소견은 육아적으로 다수의 기관지 및 세기관지의 구경이 황백색의 치즈양 물질로 채워져 있고 변형된 기관지는 원형이나 연장된 가지의 구조를 가지고 있다. 종종 단단하고 황갈색이며 충만의 구조를 갖는 물질로 채워져 있어 확장되어진 구역기관지와 아폐구역기관지를 특징으로 하는 나타내는 점액 매복(mucoid impaction)과 관련되어지기도 한다. 현미경학적으로는 특징적인 소견이 전도성 기관지를 중심으로 다수의 괴사성 육아종이 관찰되며 이는 기관지를 중심으로 방사상으로 배열된 책상양 상피양 세포에 둘러싸여 있다. 기관지의 구경내에는 괴사된 물질 및 호산구, 림파구, 호중구 및 탈락된 기도 상피세포들로 구성된 세포 조직파편이 있다. 또 염증세포의 침윤이 주로 호산구인 경우 육아종 또는 소기관지 내에 교착된 세포 조직파편의 호산구성 덩어리들을 관찰할 수 있다. 천식이 없는 환자에서 일부는 주로 호산구성 침윤이 나타나나 일부에서는 주로 형질세포의 침윤이 나타나기도 한다. 아스페르길루스 균사는 환자의 40-50%에서 육아종내에서 발견되고 기관지벽이나 혈관을 침범하지 않으며, 보통 폐실질내에서는 관찰되지 않는다. 육아종성 병변 주위의 폐동맥은 침범되지 않으나 종종 육아종성 병변의 확장으로 인접 기관지에 임파구와 형질세포의 침윤 및 혈관내막의 비대가 관찰되기도 하며 이는 기관지 중심성 병변에 속발된 혈관염으로 생각되어지며 혈관중심성 질환인 Wegener씨 육아종과의 감별이 중요하다^{1,12)}. 본 증례에서는 전도성 기관지를 중심으로 다수의 괴사성 육아종 및 책상양 상피양 세포에 둘러싸

여 있었으며 염증세포의 침윤이 주로 호산구로 소기관지 내에 호산구성 덩어리들 및 이물질 거세포 반응이 나타났다. 또 아스페르길루스 균사가 발견되긴 하였으나 폐실질내에서는 관찰되지 않았다.

Irwin and Thomas 등¹⁴⁾은 아스페르길루스에 대한 과민반응으로 나타나는 BCG, 알레르기성 기관지 폐 아스페르길루스증, 호산구성 폐렴 등의 알레르기성 아스페르길루스 증후군은 1/3에서 점액 매복(mucoid impaction)과 동반되어 나타나고, 천식의 높은 빈도, 호산구 증가증, 점액전의 잦은 객출 및 높은 재발율 등의 임상양상이 서로 유사하여 각각으로 정의되지만 상당수에서 중첩되어 나타난다고 하였다. 본 증례에서도 천식과의 관련성은 없었으나 호산구 증가증, 점액매복(mucoid impaction) 및 재발의 소견을 나타내었다.

감별해야할 질환으로는 폐결핵, 감염성 또는 Wegener씨 육아종, 사르코이드증, 호산구성 폐렴, 진균감염, 원발성 폐암, 전이성 폐암 및 폐렴과의 감별을 해야한다^{1,12)}. 대부분의 소견이 비특이적이므로 기관지천식의 병력, 말초혈액의 호산구증가 및 일측 폐 상엽의 병변을 가진 환자에서는 감별진단에 포함시켜야 한다¹¹⁾.

치료는 수술을 시행하여 병변을 절제한 경우에, 일부에서는 관찰만으로 재발이 없었으나, 일부에서는 재발로 인해 스테로이드, azathioprine이나 cyclophosphamide치료를 하여 호전을 보이기도 한다¹⁾. 일반적으로 스테로이드에 효과적이나 침습적인 미코박테리움과 진균의 임상소견이 유사하여 치료시 주의를 요한다¹¹⁾. 본 증례에서는 병변의 절제술 시행 후 관찰만으로 증상이 없이 지내다가 18개월만에 재발의 소견을 보여 스테로이드 흡입치료로 증상의 호전을 보였다.

요 약

본 증례는 평소 건강히 지내던 38세 여자에서 아토피나 천식과의 연관성이 없이 호흡기계 증상 및 폐침

윤을 동반한 예로, 비특이적인 증상 및 방사선학적 소견으로 일반적인 폐침윤에 대한 치료에 반응하지 않고 병변이 좌폐상엽의 설상엽에 국한되어 있어 수술을 통해 확진 하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Katzenstein AL, Liebow AA, Friedman PJ : Bronchocentric granulomatosis, Mucoid impaction, and Hypersensitivity Reactions to Fungi. *Am Rev Respir Dis* 111 : 497, 1975
2. George PM, Martin L, Yale R, Harold AL : Pulmonary Tuberculosis and Bronchocentric Granulomatosis. *Chest* 89 : 606, 1986
3. Hertog RWD, Wagenaar SS, Westermann CJJ : Bronchocentric Granulomatosis and Pulmonary Echinococcosis. *Am Rev Respir Dis* 126 : 344, 1982
4. Bonafede RP, Benatar SR : Bronchocentric Granulomatosis and Rheumatoid Arthritis. *Br J Dis Chest* 81 : 197, 1987
5. Rohatgi PK, Turrisi BC : Bronchocentric Granulomatosis and Ankylosing Spondylitis. *Thorax* 39 : 317, 1984
6. Jonathan W, Arthur EP, Mario JS : Bronchocentric Granulomatosis with Glomerulonephritis. *Chest* 87 : 832, 1985
7. Wiedemann HP, Bensinger RE, Hudson LD : Bronchocentric Granulomatosis with Eye Involvement. *Am Rev Respir Dis* 126 : 347, 1982
8. 박용범, 박중원, 고준상, 황영웅, 홍용국, 신동환, 홍천수 : 비전형적 천식을 동반한 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증 1례. *알레르기* 17 : 316, 1997
9. Amitani R, Murayama T, Nawada R, Lee WJ, Niimi A, Suzuki K, Tanaka E, Kuze F : Aspergillus culture filtrates and sputum sols from patients with pulmonary aspergillosis cause damage to human respiratory ciliated epithelium in vitro. *Eur Respir J* 8 : 1681, 1995
10. Bateman ED : A new look at the natural history of aspergillus hypersensitivity in asthmatics. *Respiratory Medicine* 88 : 325, 1994
11. Robinson RG, Wehunt WD, Tsou E, Koss MN, Hochholzer L : Bronchocentric Granulomatosis : Roentgenographic Manifestation. *Am Rev Respir Dis* 125 : 751, 1982
12. Allen JN, Davis WB : Eosinophilic Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 150 : 1423, 1994
13. Miller WT : Aspergillosis : A Disease With Many Faces. *Seminars in Roentgenology* 31 : 52, 1996
14. Irwin RS, Thomas HM : Mucoid Impaction of the Bronchus. *Diagnosis and Treatment. Am Rev Respir Dis* 108 : 955, 1973