

□ 원 저 □

면역저하환자에서 발생한 폐침윤에서 기관지내시경과 수술적 폐생검의 유용성[†]

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 삼성서울병원 호흡기내과, 혈액종양내과*

박상준, 강수정, 고영민, 서지영, 김호중, 권오정, 이흥기*, 이종현, 정만표

= Abstract =

Bronchoscopy and Surgical Lung Biopsy for the Diagnosis and Management of Pulmonary Infiltrates in Immunocompromised Hosts

Sang Joon Park, M.D., Soo Jung Kang, M.D., Young Min Koh, M.D.,
Gee Young Suh, M.D., Hojoong Kim, M.D., O Jung Kwon, M.D.,
Hong Ghi Lee*, M.D., Chong H. Rhee, M.D., Man Pyo Chung, M.D.

Division of Pulmonology, Division of Hematology/Oncology*, Department of Medicine,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Background : Pulmonary infiltrate in immunocompromised hosts has many infectious and non-infectious etiologies. To evaluate the diagnostic yield and therapeutic implication of two invasive diagnostic methods, such as bronchoscopy and surgical lung biopsy, we performed retrospective analysis of these patients.

Methods : All immunocompromised patients admitted to Samsung Medical Center from October 1995 to August 1998 who underwent bronchoscopy and/or surgical lung biopsy for the diagnosis of pulmonary infiltrates were included in this study. Confirmative diagnostic yield, the rate of changed therapeutic plan and patients' survival were investigated.

Results : Seventy-five episodes of pulmonary infiltrates developed in 70 patients (M : F=46 : 24, median age 51). Underlying diseases of patients were hematologic malignancy (n=30), organ transplantation (n=11), solid tumor (n=12), connective tissue disease (n=6) and others. Confirmative diagnosis was made in total 53

[†] 본 논문의 요지는 1998년도 제87차 대한 결핵 및 호흡기학회 추계학술대회에서 발표되었음.

Address for correspondence :

Man Pyo Chung, M.D.

Division of Pulmonology, Department of Medicine, Samsung Medical Center

50 Ilwon-Dong, Kangnam-Ku, Seoul, Korea 135-230

Phone : 02-3410-3429 Fax : 02-3410-3849 E-mail : mpchung@smc.samsung.co.kr

cases (70.7%), of which 70.2% had infectious etiology. Diagnostic yields of bronchoscopy, bronchoalveolar lavage(BAL), transbronchial lung biopsy(TBLB) and surgical lung biopsy were 35.0%(21/60), 31.4%(16/51), 25.0%(9/36) and 80.0%(20/25). Therapeutic plan was changed in 40%(24/60) of patients after bronchoscopy and in 36%(9/25) of patients after surgical lung biopsy. More patients survived (84.4% vs 60.5%, $p=0.024$) when therapeutic plan was changed after invasive diagnostic study.

Conclusion : Bronchoscopy and surgical lung biopsy are helpful for the therapeutic implication of pulmonary infiltrates in immunocompromised hosts. Large-scale prospective case-control study may further clarify their limitation and usefulness. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 47 : 195-208)

Key words : Immunocompromised host, Pulmonary infiltrate, Bronchoscopy, Surgical lung biopsy.

서 론

면역저하환자(Immunocompromised host)는 림프종과 백혈병 등의 혈액암, 장기이식, 항암요법을 받는 고형암, 스테로이드 또는 면역억제제 투여 중인 교원성 질환, 선천성 혹은 후천성면역결핍증 등과 같이 어떠한 질환 자체 또는 면역억제 약물의 투여로 인해 면역반응이 약화되어 있는 환자들을 말한다. 최근 들어 항암요법의 발달로 악성종양환자의 수명이 연장되고, 장기이식이 급격히 증가함에 따라 면역억제제의 사용이 늘어나면서 면역저하환자의 수는 날로 증가하는 추세에 있는데, 폐는 이러한 환자에서 발생하는 합병증의 가장 빈번한 표적이 되고 있다. 실제로 급성 백혈병 환자의 약 30~60%^{1,2}, 신이식 환자의 20% 내외^{3,4}, 골수이식환자의 40~60%⁵에서 폐합병증을 경험하는 것으로 알려져 있으며, 이러한 폐질환의 임상경과는 매우 나쁜 예후를 나타내는 것으로 보고되고 있다^{2,6}.

따라서 면역저하환자에서 폐침윤이 발생하였을 경우 예후를 향상시키기 위해서는 정확한 진단과 신속한 치료의 시작이 요구되지만, 정상 면역기능을 가진 환자와는 달리 비침습적인 방법만으로는 확진이 어려운 경우가 많다. 왜냐하면, 폐침윤의 원인이 정상 면역환자에 비해 다양할 뿐만 아니라, 경험적 항생제 투여로 인해 배양 양성률이 높지 않고, 객담에서 균이 배양된다고 할지라도 그것이 병원체(pathogen)인지 집락군

(colonizer)인지 감별이 용이하지 않으며, 면역반응의 저하로 혈청학적 검사의 유용성이 떨어지기 때문이다^{7,8}.

면역저하환자에서 발생한 폐침윤의 진단에 이용되는 침습적 시술 중에서는 흔히 개흉 혹은 흉상경을 이용한 수술적 폐생검이 확진을 위한 최선의 수기로 여겨지고 있으나⁹⁻¹⁰, 최근 기관지폐포세척술의 유용성이 많이 보고됨에 따라¹¹⁻¹² 이러한 환자의 진단을 위한 일차적인 침습적 진단방법으로 흔히 기관지내시경을 선택하는 경우가 보편적인 상태이다. 그러나 이러한 진단적 유용성에도 불구하고, 면역저하환자에서 침습적 진단 수기의 시행에 관해 이견이 많은 것이 사실이다⁷. 그 이유는, 이러한 진단방법을 시행하더라도 30~50%에 이르는 상당수의 환자에서 확진이 가능하지 않고, 이러한 시술이 환자에게 심각한 부담을 줄 수 있으며, 무엇보다도 이러한 부담을 감수하고 시술을 시행하더라도 환자의 예후가 호전되었다는 증거가 아직 부족하다는 점 등이다^{13,14,21,22}.

국내에서도 면역저하환자가 급격히 늘어나면서 폐침윤에 대한 적극적 진단의 필요성이 점점 요구되고 있지만, 면역저하환자에서의 폐질환에 대한 국내연구는 몇몇 중례보고와 박 등¹⁵의 기관지폐포세척술에 대한 보고 이외에는 없는 실정이다. 이에 저자들은 삼성서울병원에 입원한 면역저하환자에서 발생한 폐침윤의 진단 및 치료에 있어 침습적 진단수기인 기관지내시경과 수술적 폐생검이 얼마나 유용한지 알아보고자

후향적 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

1995년 10월부터 1998년 8월까지 삼성서울병원에 입원한 면역저하환자 중 이전에는 없다가 새로 생긴 폐침윤의 진단을 위하여 기관지내시경이나 수술적 폐생검을 시행받은 환자를 대상으로 하였고, 면역저하환자는, 혈액암 혹은 장기이식환자, 고형암으로 인해 항암요법을 시행받은 환자, 특정 질환의 치료 목적으로 스테로이드 또는 면역억제제가 투여된 환자들로 국한하였다.

2. 연구 방법

1) 의무기록 조사 및 분석

후향적으로 의무기록, 흉부방사선 소견, 기관지내시경 소견, 미생물학적 검사 결과와 병리학적 검사 결과 등을 조사하였다. 환자의 기저질환을 비롯한 임상인자, 확진 이후 치료방침의 변경, 입원기간 중 치료에 대한 반응 및 사망 여부, 시술 후 합병증의 발생 여부 등을 확인하였고, 폐침윤의 원인 진단, 확진 방법, 기관지내시경, 경기관지폐생검술, 기관지폐포세척술 및 수술적 폐생검의 진단을 및 진단적 가치, 입원기간 중의 생존율, 기관지내시경과 수술적 폐생검이 생존율에 미치는 영향 등을 분석하였다.

2) 면역저하 환자에서 발생한 폐침윤의 일반적인 진단적 절차

새로이 발생한 폐침윤의 진단을 위해 기본적으로 일반 미생물과 결핵균 등에 대한 객담 검사, 혈액 및 소변 배양 검사, 혈청학적인 검사 및 단순 흉부방사선 검사를 시행하였다. 흉부 방사선 소견에 따라 폐침윤이 한쪽 폐에 국한되었을 때에는 국소성 병변으로, 양쪽 폐에 분포할 때는 미만성 병변으로 간주하여, 국소성 병

변에 대하여는 경험적 항생제를, 미만성 병변에는 이노제를 우선적으로 투여하였고, 이에 대한 반응이 없다고 판단되는 경우에 한해 기관지내시경을 실시하였다. 기관지내시경으로 원인진단이 되지 않았거나 합병증 위험 등의 이유로 이 검사를 실시하지 못했을 때에는 환자 상태를 고려하여 수술적 폐생검의 시행 여부를 결정하였다(Fig. 1). 흉부 고해상도 단층촬영(High-resolution computed tomography, 이하 HRCT로 약함)은 모든 미만성 병변과 경험적 항생제에 반응하지 않는 국소성 병변에 한해 시행되었다.

3) 검체의 채취 및 처리

기관지내시경 검사는 굴곡성 기관지내시경(BF type 200, Olympus®)을 사용하였고, 환자의 임상소견을 고려하여 기관지 세척(bronchial washing), 기관지 폐포세척술 및 경기관지폐생검술을 선택적으로 시행하였다. 기관지폐포세척술은, 흉부방사선소견에서 국소성 폐침윤을 보인 경우에는 병변이 있는 부위에서, 미만성 폐침윤에서는 우중엽 혹은 좌상설상엽에서 시행하였고, 멸균 생리식염수를 30ml씩 3~5회 주입한 후 흡인하는 방법으로 시행되었으며, 회수된 기관지폐포세척액으로 미생물학적 검사와 세포진 검사를 시행하였다. 미생물학적 검사는 일반 세균, 결핵균 및 진균에 대한 염색과 배양검사, 바이러스 배양검사 및 카리니 폐주포자충(Pneumocystis carinii)에 대한 염색을 시행하였는데, 바이러스 배양검사는 cytomegalovirus(이하 CMV로 약함), Herpes simplex virus(이하 HSV로 약함), respiratory syncytial virus, adenovirus, influenza virus, parainfluenza virus에 대한 각각의 세포주(MRC-5(shell vial), HEp-2, MDCK, MK-2 cell line)에 배양한 후 면역형광염색을 이용하여 시행하였고, 카리니 폐주포자충에 대하여 Calcofluor white stain을 시행하였다.

수술적 폐생검은 mini-thoracotomy 혹은 비디오 흉강경을 통해 이루어졌으며, 병리학적 검사와 아울러 가능한 경우 미생물학적 배양검사를 실시하였다.

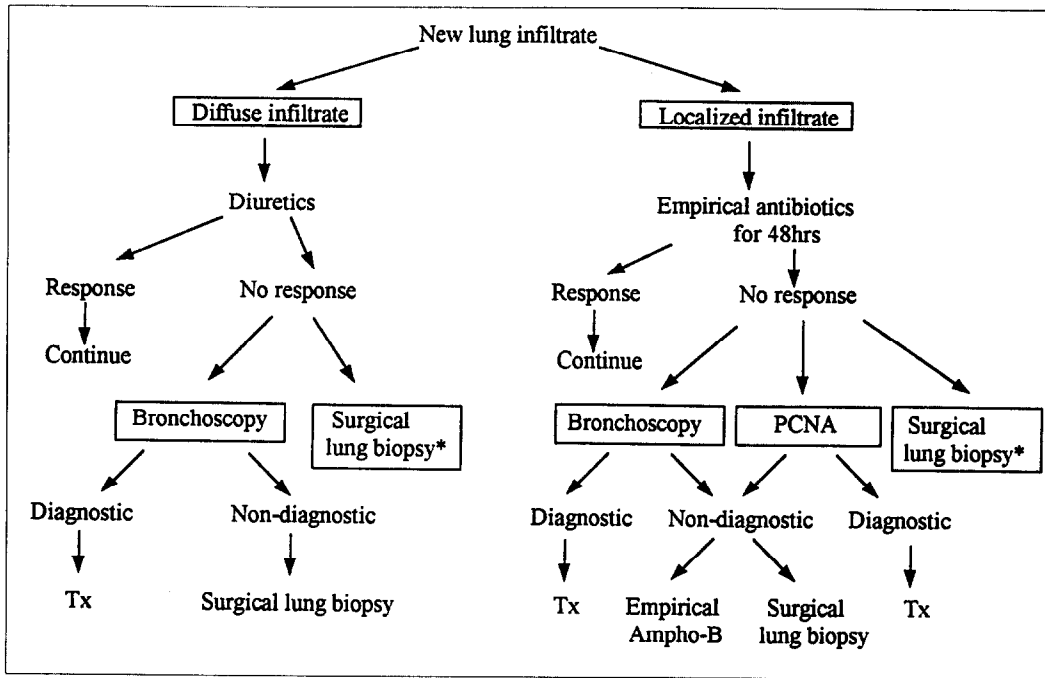


Fig. 1. Algorithm for diagnostic approach of new lung infiltrates in immunocompromised hosts in Samsung Medical Center.

(* in patients with high risk of complication by bronchoscopy, Ampho-B=Amphotericin-B, PCNA=Percutaneous needle aspiration, Tx=specific therapy)

4) 폐침윤의 원인진단 기준

폐침윤의 원인진단은 다음과 같은 기준을 따랐다. 세균성 폐렴에 대하여는 객담 또는 기관지폐포세척액에서 동정된 균과 흉막액/혈액/조직 배양 검사에서 동정된 균이 일치할 때 또는 기관지폐포세척액에서 동정된 균에 대한 선택적인 항생제 투여로 임상적 방사선학적 호전을 보인 경우에 한해 원인균으로 간주하였고, 진균성 폐렴은 병리학적 검사에서 진균의 조직침범이 확인되었거나 임상적으로 폐렴 소견이 있으면서 폐농양 흡인액과 같은 무균 검체의 배양검사에서 진균이 동정되었을 때 폐침윤의 원인으로 진단하였다. CMV 혹은 HSV 폐렴은 조직검사에서 특징적인 병리학적 변화를 보임과 동시에 기관지폐포세척액에서 바이러스가 동정되었거나, 병리학적 소견과 아울러 혈청학 검사(CMV IgM antibody), CMV antigen-

mia, CMV PCR 검사 중 한가지 이상에서 양성 반응을 보인 경우에 원인으로 진단하였다. 카리니 폐주포자충은 기관지폐포세척액이나 채취된 조직의 염색에서 양성 반응을 보였을 때 원인으로 진단하였다.

5) 검사의 진단적 가치 및 치료방침의 변화에 대한 정의
기관지내시경과 수술적 폐생검의 진단적 유용성을 평가하기 위해 검사결과를 각각 진단적인 경우, 진단에 도움이 된 경우와 그렇지 않은 경우로 구분하였는데, 검사를 통해 특정 병원체를 발견하였거나 특징적인 기관지내시경 혹은 병리학적 소견을 보였을 때 진단적인 것으로 정의하였고, 어떤 특정 질환을 배제할 수 있었을 때 혹은 그것만으로 확진할 수는 없지만 진단에 필요한 소견을 나타낸 경우 진단에 도움이 된 것으로 간주하였다. 치료방침의 변화는 병원체가 확인됨에 따라

항생제의 처방이 변경되었거나 검사 후 특정감염을 배제할 수 있어 해당 항생제 투여를 중지 할 수 있었을 때 또는 감염성 원인을 배제함으로써 비감염성 원인에 대한 치료를 시작할 수 있었던 경우로 정의하였다.

3. 통 계

통계 처리는 SPSS 7.5 (for windows)를 이용하였고, Chi-square test로 검정하였으며, 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 대상환자의 특징

총 대상환자 70명에서 폐침윤의 발생 건수는 총 75례(같은 환자에서 2례 발생 3명, 3례 발생 1명)였고, 이중 남자는 46명, 여자 24명이었으며, 연령의 중앙값은 51세(12~88세)였다.

기저질환을 살펴보면 혈액암 환자가 30명, 장기이식 환자 11명, 항암요법을 받고 있는 고형종양 환자 12명, 교원성 질환 환자 6명, 기타 11명이었다(Table 1).

2. 시술 및 합병증

폐침윤의 진단을 위해 기관지내시경을 시행한 경우가 60례였고 수술적 폐생검 25례, 둘 다 시행한 경우가 10례로 기관지내시경 없이 바로 수술적 폐생검을 시행한 경우가 15례였다. 기관지내시경을 시행한 60례 중 기관지세척술을 시행한 예는 9례, 기관지폐포세척술 51례, 경기관지폐생검술 36례였으며, 경기관지폐생검술과 기관지폐포세척술을 동시에 시행한 경우는 30례였다.

시술 후 발생한 합병증은 기관지내시경을 시행받은 환자 중 소량의 출혈이 7례, 기흉 2례(3.3%), 기계환기가 필요한 호흡부전이 1례(1.7%)에서 관찰되었

Table 1. Underlying diseases of the patients (n = 70)

Hematologic malignancy	30
Acute myelogenous leukemia	15
Acute lymphocytic leukemia	5
Chronic myelogenous leukemia	1
Non-Hodgkin's lymphoma	6
Hodgkin's disease	1
Multiple myeloma	2
Organ transplantation	11
Kidney	4
Liver	3
Heart	2
Bone marrow	2
Solid tumor	12
Stomach	4
Lung	4
Brain	2
Kidney	1
Bladder	1
Connective tissue disease	6
Systemic lupus erythematosus	4
Mixed connective tissue disease	1
Unclassified connective tissue disease	1
Others	11
Aplastic anemia	2
Hemolytic anemia	1
Myelodysplastic syndrome	1
Idiopathic thrombocytopenic purpura	1
Nephrotic syndrome	1
Idiopathic pulmonary fibrosis	2
Chronic eosinophilic pneumonia	1
Diffuse panbronchiolitis	1
Sarcoidosis	1

으며, 대량출혈이나 시술과 관계된 사망은 없었다. 특히 기계환기 중 기관지내시경을 시행한 16례에서는 미량출혈이 1례, 경기관지폐생검술을 함께 시행한 6

Table 2. Characteristics of patients having specific diagnoses of non-infectious etiology (n=17)

Underlying disease	Age (yr)	Final diagnosis	Bronchoscopy		SLB	MV	In-hospital mortality
			Washing / BAL/TBLB	Diagnostic value ^a	Diagnostic value ^a		
ALL	44	AH	–	+	+	–	
Stomach cancer	58	AH	–	+	–	–	+
SLE	29	AH	–	+	+	–	
SLE	36	AH+Bact.pn.	–	+	–	–	+
AML	52	Leukemic involvement	–	+	+	–	
Sarcoidosis	67	Aggravated sarcoidosis	–	+	–	–	
Aplastic anemia	33	Pulmonary edema	–	+	–	–	+
Lung cancer	69	Radiation pneumonitis	+	–	+	–	
Myelodysplastic syndrome	65	ARDS	–	+	–	–	+
Brain tumor	61	ARDS	–	+	–	–	+
Multiple myeloma	68	ARDS	–	+	–	–	+
Unclassified connective tissue disease	67	NSIP	–	+	+	+	
Lung cancer	64	AIP	–	+	–	–	+
ITP	88	Drug-induced lung injury (cyclophosphamide)	–	+	+	–	+
AML	23	Nonspecific pneumonitis	–	+	–	–	
ALL	12	BOOP	–	–	–	–	
Bone marrow transplantation	35	BOOP	–	–	–	–	

a. D=diagnostic, H=helpful for diagnosis, ND=non-diagnostic

AH= Alveolar hemorrhage, ALL= Acute lymphocytic leukemia, AML= Acute myelogenous leukemia, ARDS= Acute respiratory distress syndrome, Bact. pn.= Bacterial pneumonia, BAL= Bronchoalveolar lavage, BOOP= Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, ITP= Idiopathic thrombocytopenic purpura, MV= Mechanical ventilation, NSIP= Nonspecific interstitial pneumonitis, SLB= Surgical lung biopsy, SLE= Systemic lupus erythematosus, TBLB= Transbronchial lung biopsy

Table 3. Characteristics of patients having specific diagnoses of infectious etiology (n=36)

Underlying disease	Age (yr)	Final diagnosis	Bronchoscopy		SLB	MV	In-hospital mortality
			Washing /	BAL / TBLB	Diagnostic value*	Diagnostic value*	
Lung cancer	42	Bact. pn.	+	–	D	–	
Stomach cancer	49	Bact. pn.	+	–	D	–	
Liver transplantation	59	Bact. pn.	+	–	D	+	+
ALL	48	Bact. pn.	+	–	ND	+	+
Liver transplantation	46	CMV pneumonia	–	+	D	+	+
Heart transplantation	56	CMV pneumonia	–	+	D	–	
Renal transplantation	30	CMV pneumonia	–	+	D	–	
Liver transplantation	55	CMV pneumonia + Bact. pn.	+	+	D	+	
Renal transplantation	51	P. carinii pneumonia	–	+	D	–	
Lung cancer	75	P. carinii pneumonia	–	+	D	+	+
NHL	60	P. carinii pneumonia	–	+	D	+	+
ALL	17	P. carinii pneumonia	–	+	D	–	
Renal transplantation	45	P. carinii pneumonia	–	+	D	–	
ALL	37	P. carinii pneumonia	–	+	D	+	+
DILD	66	P. carinii pneumonia	–	+	D	+	+
NHL	59	P. carinii pneumonia	–	+	D	–	
SLE	61	Tuberculosis	–	+	D	–	
Autoimmune hemolytic anemia	37	Tuberculosis	–	+	D	–	
Nephrotic syndrome	46	Tuberculosis	–	+	D	–	
Renal cell carcinoma	65	Tuberculosis	+	+	D	–	
SLE	61	Tuberculosis	–	+	ND	–	
Hodgkin's disease	57	IPA (lung abscess)	–	+	ND	–	
Mixed connective tissue disease	43	HSV pneumonia	–	+	H	–	
Bone marrow transplantation	36	IPA	–	+	ND	+	+
AML	47	IPA	–	+	ND	+	+
Heart transplantation	52	IPA	–	+	D	+	
Heart transplantation	56	IPA	–	+	D	+	
AML	55	IPA	–	–	D	+	
AML	51	IPA + Bact. pn.	–	–	D	+	
AML	55	IPA	–	–	D	+	+
AML	44	IPA + Bact. pn.	–	–	D	+	
AML	17	IPA	–	–	D	+	
AML	15	IPA	–	–	D	+	
NHL	33	Mucormycosis	–	–	D	+	
AML	17	Mucormycosis	–	–	D	+	
Diffuse panbronchiolitis	38	Bact. pn.	–	–	D	+	+

a. D-diagnostic, H=helpful for diagnosis, ND=non-diagnostic
 ALL=Acute lymphocytic leukemia, AML=Acute myelogenous leukemia, Bact. pn.=Bacterial pneumonia, BAL=Bronchoalveolar lavage, CMV=cytomegalovirus, DILD=Diffuse interstitial lung disease, HSV=Herpes simplex virus, IPA=Invasive pulmonary aspergillosis, MV=Mechanical ventilation, NHL=Non-Hodgkin's lymphoma, SLB=Surgical lung biopsy, SLE=Systemic lupus erythematosus, TBLB=Transbronchial lung biopsy

Table 4. Characteristics of patients without specific diagnosis(n = 22)

Underlying disease	Age (yr)	Suspected diagnosis	Bronchoscopy		SLB	Therapy Changed	MV	In-hospital mortality
			Washing / BAL / TBLB					
UIP	70	CMV pneumonia	–	+	–	+	+	+
AML	23	Bact.pn.	–	+	–	+	+	
Heart transplantation	56	Bact.pn.	–	+	–			+
MM	72	Bact.pn.	–	+	–			
AML	55	Bact.pn.	–	+	–			
AML	59	Bact.pn.	–	+	–			
Bladder ca.	62	Bact.pn.	+	–	–			
Aplastic anemia	42	Bact.pn.	–	+	–		+	+
Stomach ca.	55	Bact.pn.	–	+	–		+	
Brain tumor	39	BOOP	–	+	–	+		
NHL	66	Drug-induced lung injury (Methotrexate)	–	+	–			
AML	38	Fungal pneumonia	–	+	–	+		+
Renal transplantation	32	Infectious bronchiolitis	–	+	–			
Stomach ca.	40	Tuberculosis	+	–	–			
CEP	66	Viral pneumonia	–	+	–			
NHL	65	Undetermined	–	+	–	+	+	+
AML	33	Undetermined	+	–	–			+
CML	36	Drug-induced lung injury (Interferon)	–	+	–	+		
NHL	31	Fungal pneumonia	–	–	–			
AML	59	Fungal pneumonia	–	–	–	+		
AML	54	Fungal pneumonia	–	–	–	+		
AML	33	Undetermined	–	+	+			

AML = Acute myelogenous leukemia, Bact. pn. = Bacterial pneumonia, BAL = Bronchoalveolar lavage, BOOP = Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, CEP = Chronic eosinophilic pneumonia, CMV = cytomegalovirus, MV = Mechanical ventilation, NHL = Non-Hodgkin's lymphoma, MM = Multiple myeloma, SLB = Surgical lung biopsy, TBLB = Transbronchial lung biopsy, UIP = Usual interstitial pneumonitis

례중 1례에서 기흉이 발생하였으나 흉관의 삽입은 필요하지 않았다. 수술적 폐생검 후 합병증의 발생은 지속적 공기 누출이 2례(8.0%), 기계환기가 계속 필요한 호흡부전이 1례(4.0%)에서 관찰되었으며, 대량 출혈이나 시술과 관계된 사망은 없었다.

3. 폐침윤의 원인진단

폐침윤의 원인이 확진된 경우는 전체 75례 중 53례(70.7%)였고, 중복 진단된 경우가 4례 있었는데 침습성 아스페르길루스증+세균성 폐렴 2례, CMV 폐렴+세균성 폐렴 1례, 폐포출혈(alveolar hemorrhage)+세균성 폐렴 1례로 총 57개의 원인을 밝힐 수 있었다. 이중 기관지내시경이나 수술적 폐생검 이외의 방법으로 진단된 예가 9례로서 폐농양 1례(농양 흡인액에서 aspergillus 배양), 폐결핵 1례(객담 항산균 검사 양성), 세균성 폐렴 1례(객담과 혈액 배양검사에서 동일 균주 배양)에서는 다른 검사로 병원균을 동정할 수 있었고, 유육종증의 악화 1례, 폐부종 1례, 방사선 폐렴 1례, 급성호흡부전증후군 3례는 다른 원인을 배제한 후 임상적으로 진단하였다. 확정 진단 57개 중 감염성 원인은 40개(70.2%), 비감염성 원인은 17개였다(Table 2,3). 폐침윤의 원인이 확진되지 않아 추정진단만으로 치료해야 했던 예는 총 22례였다(Table 4).

4. 진단율

기관지내시경을 시행받은 60례 중에서는 21례에서 확진이 가능하여 35.0%의 진단율을 보였다. 기관지 폐포세척술을 시행받은 51례중 16례(31.4%)에서 확진이 가능하였고, 경기관지폐생검술의 경우 36례중 9례(25.0%)에서 확진할 수 있었다(Table 5). 또한 기관지내시경 검사로 확진되지는 않았지만 진단에 도움이 된 예는 5례(8.3%)였으며, 이중 감염성 원인을 배제함으로써 비감염성 원인 진단을 내리는데 도움을 준 예가 4례(폐부종 1례, 방사선 폐렴 1례, 유육종

Table 5. Diagnostic yield of bronchoscopy and surgical lung biopsy

	Diagnostic yield(%)
Bronchoscopy	
BAL	16/51 (31.4%)
TBLB	9/36 (25.0%)
Washing	1/9 (11.1%)
Total	21/60 (35.0%)
Surgical lung biopsy	
Without bronchoscopy	12/15(80.0%)
After bronchoscopy	8/10 (80.0%)
Total	20/25 (80.0%)

증의 악화 1례, 교원성질환과 관련된 간질성 폐렴 1례)였고, 기관지폐포세척술액 배양검사에 양성이면서 수술적 폐생검에서 이에 합당한 병리소견을 보여 HSV 폐렴으로 진단한 1례가 있었다(Table 2,3).

수술적 폐생검을 시행받은 25례 중에서는 20례(80.0%)에서 확진이 가능하였다(Table 5). 특히 기관지내시경 후 수술적 폐생검을 시행받은 10례 중 8례에서 확진이 가능하였으며, 이중 진균성 폐렴이 3례, HSV 폐렴 1례, 급성 간질성 폐렴 1례, 교원성 질환과 관련된 간질성 폐렴 1례, nonspecific pneumonitis 1례, cyclophosphamide에 의한 약인성 폐질환(drug-induced lung disease) 1례였다. 수술적 폐생검으로 확진되지 않은 5례의 추정 진단으로는 약인성 폐질환 1례(interferon), 진균성 폐렴 3례, 그리고 진단 미정 1례였다(Table 4).

5. 치료방침의 변화

기관지내시경 후 치료방침이 변한 경우는 전체 60례 중 24례(40%)에서 관찰되었다(Table 6). 이 중 병원체가 확인되어 항생제의 처방이 변경된 예가 7례, 검사 후 특정감염을 배제할 수 있어 이에 대한 항생제 투여를 중지할 수 있었던 예가 16례, 그리고 감염성 원인을 배제함으로써 비감염성 원인에 대한 치료를 시

Table 6. Rate of changed therapeutic plan

	Therapy changed
Bronchoscopy	
Diagnostic	14/21 (66.6%)
Helpful for diagnosis	3/5 (60.0%)
Non-diagnostic	7/34 (20.6%)
Total	24/60 (40.0%)
Surgical lung biopsy	
Diagnostic	7/20 (35.0%)
Non-diagnostic	2/5 (40.0%)
Total	9/25 (36.0%)

작할 수 있었던 예(방사선 폐렴에 대한 스테로이드 투여)가 1례 있었다(Table 7).

수술적 폐생검을 시행한 25례 중 9례(36.0%)에서 시술 후 치료방침의 변화가 관찰되었다(Table 6). 이 중 병원체가 확인되어 항생제의 처방이 변경된 경우는 3례, 검사 후 특정원인을 배제할 수 있어 이에 대한 경험적 항생제 투여를 중지 할 수 있었던 경우가 6례였다(Table 7). 나머지 치료방침의 변화가 없었던 16례 중 확진이 내려진 13례의 경우 폐침윤의 원인에 대한 약제가 이미 투여되고 있었고, 확진이 가능하지 않았던 3례에서는 추정 진단에 따라 기존의 약제를

계속 처방하였다. 또한 기관지내시경과 수술적 폐생검을 통해 HSV 폐렴으로 진단된 1례에서는 각각의 시술 후 매번 치료방침이 변화하는 것을 관찰할 수 있었다(기관지내시경 후 trimethoprim-sulfamethoxazole 중단, 폐생검 후 acyclovir 추가).

6. 생존율

대상환자의 입원기간 중 생존율은 70.7%(53/75)였다. 폐침윤의 확진 여부와 생존율과의 관계는, 기관지내시경과 수술적 폐생검으로 확진된 환자들의 생존율은 75.6%(31/41)였고, 그렇지 않은 환자들의 생존율은 64.7%(22/34)로서 확진된 군에서 더 높은 생존율을 보이는 경향이었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.302$)(Table 8). 또한 기관지내시경과 수술적 폐생검으로 확진이 가능하였거나 또는 진단에 도움을 받았던 44례 중 34례(77.3%)에서 생존하였고 그렇지 못하였던 31례 중에서는 19례(61.3%)가 생존하였으나 역시 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.134$). 반면에 치료방침의 변화 유무에 따른 생존율을 비교하여 보면 시술 후 치료방침이 변한 32례 중 27례(84.4%)가 생존이 가능하였고 그렇지 않은 43례 중에서는 26례(60.5%)가 생존하여

Table 7. Changes of therapeutic plan after bronchoscopy and surgical lung biopsy

	Bronchoscopy	Surgical lung biopsy
Modification to specific antibiotics		
Tuberculosis	3	-
TMP-SMX ^a	4	-
Acyclovir	-	1
Amphotericin-B	-	2
Discontinuation of empirical antibiotics		
D/C amphotericin-B	2	1
D/C other antibiotics	14	5
Others ^b	1	-

a. trimethoprim-sulfamethoxazole

b. add steroid for treatment of radiation pneumonitis

D/C-discontinue

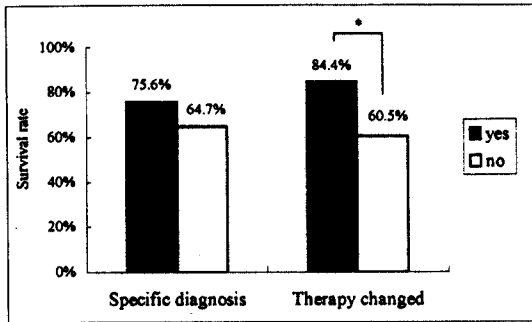


Fig. 2. In-hospital survival rate according to specific diagnosis and change of therapeutic plan (* $p < 0.05$)

유의한 차이를 보였는데($p = 0.024$)(Fig. 2), 각각의 군에서 기계환기를 요했던 경우를 살펴보면 치료방침이 변했던 군에서는 25.0%(8/32), 변하지 않았던 군은 39.5%(17/43)였다($p = 0.187$).

고 찰

면역저하환자에서 발생한 폐침윤의 원인 진단에서 기관지내시경이나 수술적 폐생검과 같은 침습적 진단 수기의 유용성을 평가하기 위해서는 이에 대한 위험-이득 분석이 전제되어야 한다. 이러한 시술을 시행함으로써 기대되는 이득은 더 많은 환자에서 정확한 진단을 내릴 수 있다는 점과 아울러 원인에 대한 적절한 치료가 가능하여 환자의 예후를 호전시킬 수 있을 것이라는 점이다. 이에 반해 이러한 시술로 인한 환자의 위험 요소는 시술로 인한 합병증의 발생, 전신마취의 부담, 비용 문제 등이 있겠다.

기관지내시경의 진단적 유용성은 본 연구의 경우 35%의 진단율을 보여 다른 연구에 비하여 저조한 결과를 보였다^{13,14}. 또한 기관지폐포세척술의 경우 기존의 연구들을 종합한 보고에 의하면¹⁶ 평균 55%의 진단율을 보여 본 연구의 31.4%에 비해 높은 양상을 보였으며 이는 경기관지폐생검술의 경우도 마찬가지였다. 이는 여러가지 이유가 있겠으나 우선 기뢰감염성 병원체의 부하가 많아 진단율이 높은 것으로 알려

진 후천성면역결핍증(AIDS) 환자가 본 연구에 전혀 포함되어 있지 않았고 정량적 배양검사(quantitative culture)를 시행하지 않아 세균성 폐렴의 진단에 어려움이 있었기 때문에 생각되며, 무엇보다도 기저질환의 분포가 달라 일률적으로 비교하기 어려운 점이 있다고 하겠다. 그러나 임상에서 접하게 되는 기관지내시경의 가치는 진단적 의미에만 국한될 수는 없다. 그것은 본 연구에서 나타난 바와 같이 기관지내시경을 이용한 검사 결과가 진단적이지는 않더라도 진단에 도움을 줄 수 있다는 점, 감염성 원인을 철저히 배제함으로써 비감염성 원인을 추정할 수 있다는 점, 그리고 이러한 검사결과를 토대로 치료방침을 적절히 조정할 수 있다는 점 등이다. 본 연구의 결과를 종합해 보면 결국 기관지내시경을 시행함으로써 아무 이득을 얻지 못하는 환자는 총 60례 중 27례로서 적어도 절반 이상의 환자가 기관지내시경을 통해 어떤 식으로든 임상적으로 의미있는 결과를 얻었다고 볼 수 있다. 여기에 정량적 배양검사를 추가할 수 있다면 본 연구에서 상당부분 누락되었을 것으로 추정되는 세균성 폐렴의 확인이 가능해짐으로써 기관지내시경의 임상적 가치가 더욱 향상될 것으로 생각된다.

수술적 폐생검의 경우 외국보고에 의하면 흉강경 혹은 개흉폐생검의 진단율이 55~100%로 알려져 있으며⁸ 기관지내시경으로 진단이 되지 않은 경우에 시행한 폐생검의 진단율은 50% 내외로 보고되고 있다¹⁵. 본 연구에서는 수술적 폐생검의 진단율이 80%였고 기관지내시경으로 진단이 되지 않은 경우도 역시 80%로서 비교적 좋은 성적을 보였다.

기관지내시경이나 개흉 폐생검에 대한 합병증에 대한 연구를 종합한 보고¹⁷에 의하면, 기관지폐포세척술의 경우 시술 후 동맥혈 가스검사 소견 악화, 방사선 소견 악화 또는 호흡부전 발생이 2% 내외였으며 경기관지폐생검술의 경우 50cc 이상의 의미있는 출혈이 3%, 기흉 발생이 5% 내외로 보고되었고 개흉 폐생검 후 발생한 합병증의 빈도는 지속적 공기누출이나 기흉 발생이 6~11%, 호흡부전이 4~7%라고 하였다. 본 연구의 결과에서도 기관지내시경 후 기흉 발생

이 5.5%, 호흡부전이 1.7%였고, 수술적 폐생검 후 지속적 공기누출이 8%, 호흡부전이 4%에서 발생하여 비슷한 결과를 보였다. 따라서 시술 후 합병증의 빈도가 우려할 정도는 아니며 면역저하환자라 하더라도 비교적 안전하게 시행할 수 있는 방법이라고 생각된다.

그러나 이러한 침습적 진단 도구들의 진단적 가치에도 불구하고 환자의 생존율에 미치는 효과에 대하여는 논란이 있어 왔다^{13,14,18,19}. Williams 등¹³은 미만성 폐침윤이 있는 면역저하환자에서 기관지내시경이나 개흉 폐생검으로 확진된 환자들의 생존율이 확진되지 않은 환자들에 비해 차이가 없다고 하였고, 또한 Robin 등¹⁹은 면역저하환자에서 시행하는 폐생검의 유용성에 대해 확실한 결론을 내리기 위해서는 전향적인 연구가 필요하다고 하면서도, 그 결과는 폐생검이 경험적 치료에 비해 환자의 예후를 향상시키지 못 할 것이라고 예단하면서 개흉 폐생검의 불필요성을 주장하였다. 반면에 Levine⁷은 침습적 진단도구를 이용하여 신속하게 확진함으로써 가질 수 있는 장점을 역설하였는데, 그 내용은 우선 확인된 원인에 대하여 합리적으로 치료방침을 결정할 수 있고, 고가이면서 독성을 가지고 있는 불필요한 약제의 과용을 막을 수 있으며, 진단의 불확실성을 배제하여 향후 환자의 진료에 야기될 수 있는 과실을 예방할 수 있다는 것이다. 침습성 아스페르길루스증이 대표적인 예로서 질환 자체의 예후가 상당히 불량하면서도 치료 약제 또한 상당한 독성을 나타내므로 조기에 정확한 진단을 내리는 것이 매우 중요하다고 볼 수 있다. 서 등²⁰은 면역저하환자에서 발생한 폐진균증에 대한 연구에서 폐병변 발견 후 치료시작까지의 기간이 생존 예에서는 4일, 사망 예 17일($p=0.11$)로서 조기 진단과 치료가 환자의 예후에 중요한 변수가 됨을 시사하였다. 본 연구에서는 입원기간 중의 생존율이 기관지내시경이나 수술적 폐생검으로 확진된 환자의 경우 75.6%, 그렇지 않은 환자는 64.7%의 생존율을 보였으나 다른 보고^{13,14,17,18}에서와 마찬가지로 유의한 차이를 보이지 않았다. 반면에 치료방침의 변화와 생존율과의 관계를 보았을 때 치료방침이 변화했을 때의 생존율이 84.4%로 그

렇지 못한 경우(60.5%)에 비해 향상된 예후를 보였는데 이 결과만으로 선불리 판단하기는 힘들 것으로 생각된다. 그것은 이 연구가 무작위 비교연구가 아니고 생존율에 결정적 영향을 끼칠 것으로 예상되는 기계환기가 치료방침 변화군에서 더 적게 시행되었으며 또한 환자가 중한 상태에 놓일수록 치료방침을 바꾸기가 용이하지 않을 것이라는 개연성 때문이다. 사실 침습적 진단수기의 의미를 평가하기 위해서는, 침습적 진단방법을 이용한 환자 중에서 확진 여부 또는 치료방침의 변화 유무에 따라 나누어 비교하는 것보다는, 침습적 진단수기를 시행한 환자군과 경험적 치료를 받은 환자군을 비교 분석하는 것이 올바른 방법일 것이다. 저자의 문헌검색에 의하면 이러한 비교연구는 두 개의 제한적인 전향적 연구^{21,22}가 있었는데, 두 연구 모두 경험적 치료에 비해 수술적 폐생검의 임상적 효과가 비슷하거나 오히려 떨어지는 것으로 나타났다. 그러나 이 연구들은 우선 대상 환자가 적어 다양한 종류의 면역기능저하를 가진 전체 집단을 대변한다고 보기 어려웠고, 또한 호중구 감소증 환자가 거의 포함되지 않았을 뿐 아니라 원인 질환이 균일하지 않아 그 결과를 해석함에 있어 주의를 요한다고 하겠다. 따라서 현 시점에서 면역저하환자에서의 폐침윤의 진단을 위한 침습적 진단수기의 의미를 선불리 결론짓는다는 것은 무리이며 이를 위해서는 앞으로 좀 더 큰 규모의 전향적 연구 결과가 나오거나 특정 기저질환에서의 유용성이 밝혀져야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 면역저하환자에서 발생한 폐침윤의 진단 및 치료에 있어 기관지내시경과 수술적 폐생검은 유용한 도구로 생각되지만 기관지내시경이나 수술적 폐생검이 환자의 생존율을 향상시킬 수 있는 지에 대하여는 경험적 치료군과의 대규모 전향적 비교 연구가 필요하다고 사료된다.

요 약

연구배경 :

면역저하환자에서 발생한 폐침윤은 진행속도가 빠르고 이로 인한 사망률이 매우 높아 이에 대한 정확한

진단과 신속한 치료 개시가 필요하지만, 정상 면역기능을 가진 환자에 비해 침습적인 방법만으로 확진이 어려운 경우가 많다. 이에 저자들은 면역저하 환자에서 발생한 폐침윤의 진단에 있어 침습적 진단수기인 기관지내시경과 수술적 폐생검의 유용성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

1995년 10월부터 1998년 8월까지 삼성서울병원에 입원한 면역저하환자 중 새로운 폐침윤이 발생하여 기관지내시경이나 수술적 폐생검을 시행받은 환자를 대상으로 하였으며, 진료 기록과 방사선 소견을 후향적으로 조사하였다.

결 과 :

- 1) 대상환자는 70명이었으며 총 75례의 폐침윤이 발생하였다. 남자가 46명, 여자가 24명이었고 연령의 중앙값은 51세(12~88세)였다. 기저질환으로는 혈액악성종양이 30명, 장기이식 11명, 고형종양 12명, 결핵조직질환 6명, 기타 11명이었다.
- 2) 폐침윤의 원인이 확진된 경우는 75례중 53례(70.7%)였고, 이 중 감염성 원인이 70.2%이었다.
- 3) 기관지내시경 검사는, 시행받은 60례 중 21례에서 확진이 가능하여 35.0%의 진단율을 보였다. 기관지폐포세척술의 진단율은 31.4%, 경기관지폐생검율은 25.0%였다. 수술적 폐생검을 시행받은 25례 중에서는 20례(80.0%)에서 확진이 가능하였다.
- 4) 기관지내시경 후 치료방침의 변화는 전체 60례 중 24례(40.0%)에서 관찰되었고 수술적 폐생검의 경우 25례 중 9례(36.0%)에서 관찰되었다.
- 5) 입원기간 중 생존율은 70.7%(53/75)였다. 폐침윤의 확진 여부와 생존율과의 관계를 살펴보았을 때, 기관지내시경과 수술적 폐생검으로 원인이 확진된 환자들의 생존율은 75.6%, 확진이 안된 경우의 생존율은 64.7%였다($p>0.05$). 반면에 치료방침의 변화가 있었던 군에서의 생존율(84.4%)은 그렇지 못한 군(60.5%)에 비해 의미있게 높은 결과를 보였다($p=0.024$).

결 론 :

기관지내시경과 수술적 폐생검은 면역저하환자에서 발생한 폐침윤의 진단 및 치료를 위한 유용한 방법으로 생각된다. 그러나 기관지내시경이나 수술적 폐생검이 환자의 생존율을 향상시킬 수 있는 지에 대하여는 경험적 치료군과의 대규모 전향적 비교 연구가 필요하다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Tenholder MF, Hooper RG. Pulmonary infiltrates in leukemia. *Chest* 1980;78:468-73.
2. Wardman AG, Milligan DW, Child JA, Delamore IW, Cooke NJ. Pulmonary infiltrates and adult acute leukaemia : empirical treatment and survival related to the extent of pulmonary radiological disease. *Thorax* 1984;39:568-71.
3. Ramsey PG, Rubin RH, Tokoff-Rubin N, Cosimi AB, Russell PS, Greene R. The renal transplant patient with fever and pulmonary infiltrates:etiology, clinical manifestations, and management. *Medicine* 1980;59:206-22.
4. Simmons RL, Uranga VM, LaPlante ES, Buselmeier TJ, Kjellstrand CM, Najarian JS. Pulmonary complications in transplant recipients. *Arch Surg* 1972;105:260-8.
5. Krowka MJ, Rosenow EC, Hoagland HC. Pulmonary complications of bone marrow transplant. *Chest* 1985;87:237-46.
6. Singer C, Armstrong D, Rosen PP, Walzer PD, Yu B. Diffuse pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients. *Am J Med* 1979;66:110-20.
7. Levine SJ. An approach to the diagnosis of pulmonary infections in immunosuppressed patients. *Semin Respir Infect* 1992;7:81-95.
8. Rosenow EC, Wilson WR, Cockerill FR. Pulmonary disease in the immunocompromised host

- (Part 1 and 2). *Mayo Clin Proc* 1985;60:473-487, 610-31.
9. Cockerill III FR, Wilson WR, Carpenter HA, Smith TF, Rosenow EC. Open lung biopsy in immunocompromised patients. *Arch Intern Med* 1985;145:1398-404.
10. Cheson BD, Samlowski WE, Tang TT, Spruance SL. Value of open-lung biopsy in 87 immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Cancer* 1985;55:453-9.
11. Stover DE, Zaman MB, Hadju SI, Lange M, Gold J, Armstrong D. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. *Ann Intern Med* 1984;101:1-7.
12. Pisani RJ, Wright AJ. Clinical utility of bronchoalveolar lavage in immunocompromised hosts. *Mayo Clin Proc* 1992;67:221-7.
13. Williams D, Yungbluth M, Adams G, Glassroth J. The role of fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of immunocompromised hosts with diffuse pulmonary infiltrates. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:880-5.
14. Dunagan DP, Baker AM, Hurd DD, Haponik EF. Bronchoscopic evaluation of pulmonary infiltrates following bone marrow transplantation. *Chest* 1997;111:135-41.
15. 박재석, 김재열, 강민중, 이계영, 유철규, 김영환, 등. 면역억제 환자의 급성 폐침윤에서 기관지폐포세척술의 진단적 유용성. *대한내과학회지* 1995;49:338-46.
16. Levine SJ, Stover DE. Bronchoscopy and related techniques. In : Shelhamer JH, Pizzo PA, Parvillo JE, Masur H, editors. *Respiratory disease in the immunosuppressed host*. Philadelphia:JB Lippincott;1991. p. 73-93.
17. Dichter JR, Levine SJ, Shelhamer JH. Approach to the immunocompromised host with pulmonary symptoms. *Hematol Oncol Clin N Am* 1993;7:887-912.
18. Rossiter SJ, Miller DC, Churg AM, Carrington CB, Mark JBD. Open lung biopsy in the immunocompromised patient. Is it really beneficial?. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77:338-45.
19. Robin ED, Burke CM. Lung biopsy in immunosuppressed patients. *Chest* 1986;89:276-8.
20. 서지영, 박상준, 강경우, 고영민, 김태성, 정만표, 등. 면역기능저하 환자에서 폐진균증에 대한 임상적 고찰. 결핵 및 호흡기 질환 1998;45:1199-213.
21. Potter D, Pass HI, Brower S, Macher M, Browne M, Thaler M, et al. Prospective randomised study of open lung biopsy versus empirical antibiotic therapy for acute pneumonitis in non-neutropenic cancer patients. *Ann Thorac Surg* 1985;40:422-8.
22. Browne MJ, Potter D, Gress J, Cotton D, Hiemerz J, Thaler M, et al. A randomized trial of open lung biopsy versus empiric antimicrobial therapy in cancer patients with diffuse pulmonary infiltrates. *J Clin Oncol* 1990;8:222-9.