

□ 증      례 □

## 류마티스 관절염에서 동반된 폐쇄성 세기관지염 · 간질성 폐염 1예

고려대학교 의과대학 내과학교실, 병리학 교실\*

김신곤, 김진용, 이영호, 조재연, 김한겸\*, 송관규

= Abstract =

### A Case of Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia anteceded by Rheumatoid Arthritis

Sin Gon Kim, M.D., Jin Yong Kim, M.D., Young Ho Lee, M.D.,  
Jae Youn Cho, M.D., Han Kyeom Kim, M.D., Gwan Gyu Song, M.D.

*Department of Internal medicine, Department of pathology\*,*

*College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea*

Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia(BOOP) is a pathologic entity characterized by the formation of plugs of fibrous tissue in bronchioles and alveolar ducts. It had been described in association with several connective tissue diseases, i.e. systemic lupus erythematosus, Behcet's disease, polymyositis-dermatomyositis, polymyalgia rheumatica and Sjogren's syndrome. Recently, there were few additional reports on BOOP, anteceded by rheumatoid arthritis.

We had experienced a case of 60 years old female patient who had been admitted for acute respiratory difficulty and abnormal chest roentgenographic findings. She was diagnosed as having rheumatoid arthritis 20 years ago.

On the course of our treatment, she did not respond to antibiotics. Moreover, no microorganism grew in the sputum and blood. Thus, the bronchoscopic biopsy was done. The patient showed a dramatic response to steroid therapy, and the pathologic findings of the bronchoscopic biopsy confirmed as BOOP.

To our knowledge, this is the first reported case of BOOP anteceded by rheumatoid arthritis in Korea.

---

**Key words** : Bronchiolitis obliterance organizing pneumonia,  
Rheumatoid arthritis

## 서 론

류마티스 관절염은 아직 뚜렷한 원인이 밝혀지지 않은 만성적이고 전신적인 염증성 질환으로 관절증상 이외에도 폐침범을 비롯한 여러 가지 비관절성 임상증상을 나타낸다. 류마티스 관절염의 폐침범 양상은 늑막염, 결절, 간질성 폐질환, Caplan 증후군, 폐상엽 섬유낭포성 질환(upper lobe fibrobullous disease), 세기관지염, 악성종양 등 무척 다양하게 나타나며<sup>1)</sup>, methotrexate와 같은 치료약제의 독성작용에 의한 폐질환의 발생 등도 알려져 있는데<sup>2)</sup> 최근에 류마티스 관절염에 동반된 폐쇄성 세기관지염, 간질성 폐염(Bronchiolitis Obliterans with Organizing Pneumonia(BOOP)) 예가 보고되고 있다<sup>3)</sup>.

1985년 Epler 등은 그전까지의 간질성 폐염과는 임상양상이나 병리소견, 예후 등에서 확연히 구별되는 65례의 증례에 대해 폐쇄성 세기관지염·간질성 폐염이라고 명명하여 발표했는데 그 이후로 많은 연구들이 진행되었음에도 불구하고 아직 그 발생기전은 정확히 알려져 있지 않다. 다만 발생에 관여하는 여러 원인들에 대해서만 밝혀지고 있을 뿐인데 류마티스 관절염을 비롯한 여러 결체조직 질환과의 관련성은 증명되어 있다<sup>3,4,5)</sup>.

저자 등은 20여년전 류마티스 관절염으로 진단 받고 치료받아오던 중 호흡곤란 및 흉부 방사선 검사에 이상소견이 발생한 환자에서 기관지 내시경하 조직생검을 시행, 폐쇄성 세기관지염, 간질성 폐염으로 확진된 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자 :** 정○길, 여자/61세

**주 소 :** 기침

**현병력 :** 20여년전 류마티스 관절염으로 진단 받고 93년 6월부터 본원 외래에서

hydroxyclozoquine과 methotrexate로 치료받아오던 중 내원 2주전부터 경도의 마른 기침이 발생하고 흉부방사선 검사상 이상소견을 동반하여 내원하였다.

**과거력 및 가족력 :** 특이 사항 없음

**흡연력 :** 없음

**이학적 소견 :** 내원 당시 혈압은 110/80 mmHg, 체온은 36.9 °C, 맥박수는 분당 84회, 호흡수는 분당 24회였고, 만성병색을 띠고 있었으며 의식은 정상이었다. 두경부 검사상 특이 소견은 없었고, 청진상 양측 폐하부에서 흡기시 악설음이 청진되었으나, 천명음은 없었으며 심음은 정상이었다. 오른쪽 손목관절은 척골측으로 편위되어 있었고, 오른쪽 3번째에서 5번째 수지에 Swan-neck 변형이 있었으나 곤봉지는 관찰되지 않았다. 그외 이학적 검사상 특이 소견은 없었다.

**검사실 소견 :** 내원시 혈액 검사상 혈색소 11.6g/dL, 백혈구 15,900/mm<sup>3</sup> (seg 21%, stab 1%, lym 59%, mono 16%, eos 1%, baso 2%), 혈소판 478,000/mm<sup>3</sup> 였고, 혈액 도말검사에서 특이 소견은 없었으며 ESR은 22mm/hr이었다.

혈당은 137mg/dL, 전해질 및 신장기능 검사는 정상이었었고, 간기능 검사상 혈청 알부민은 3.4g/dL, 총빌리루빈 0.5mg/dL, AST/ALT/ALP 45/64/43 IU/L이었다.

흉부 방사선 검사상(Fig. 1.A) 양측성의 폐경화 및 경도의 망상음영(reticular density)이 주로 폐하부에서 관찰되었고, 고해상 흉부단층 촬영상(Fig. 1.B) 반점상 마쇄유리 음영(patchy ground glass opacities)과 폐포성 경화(air-space consolidation)가 혼합된 양상으로 양측폐, 주로 하부에 분포하였으나 벌집형(honeycombing)의 폐섬유화는 관찰되지 않았다.

폐기능 검사상 FEV1 86%, FVC 71%, FEV1/FVC ratio 89%, DLCO 44%로 DLCO의 감소를 동반하는 경도의 제한성 폐기능 장애를 보였다.

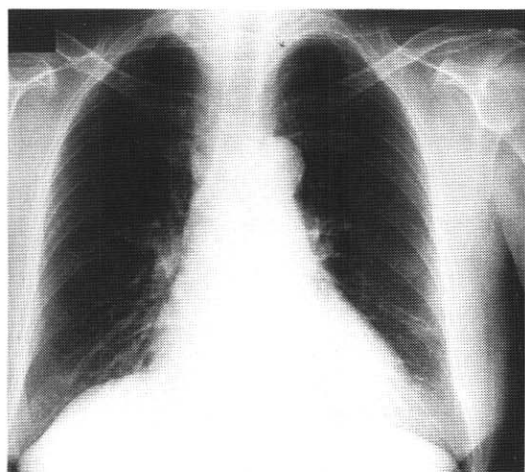
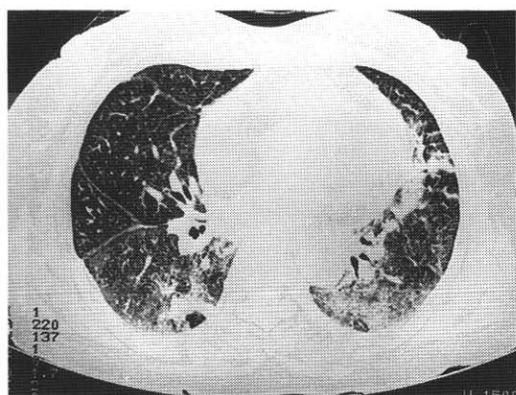


Fig. 1 (A) Posteroanterior chest radiograph shows bilateral air-space opacification with mild reticular density involving mainly lower zone.



(B) High resolution CT shows patchy consolidation and ground-glass attenuation in both lungs, predominantly lower zone.

객담 및 혈액 배양 검사에서 배양된 균주는 없었다.

**치료 및 경과 :** 내원시 경도의 마른 기침을 호소하였고, 흉부방사선 검사상 폐침윤도 관찰되어 세균성 폐렴을 의심하고 광범위 항생제를 투여하였으나, 뚜렷한 임상상의 호전을 보이지 않던 중 내원 4 일째부터는 저산소증 (ABGA상 PH 7.52, PO<sub>2</sub> 44.8mmHg, PCO<sub>2</sub> 36mmHg, bicarbonate 29, SaO<sub>2</sub>

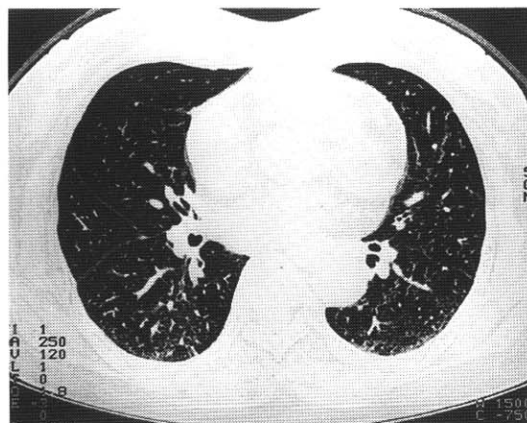
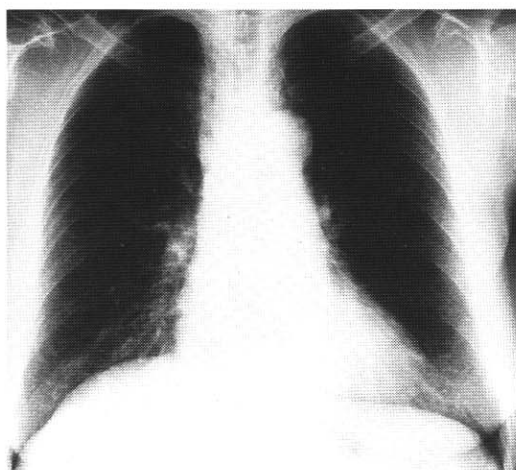


Figure 2 Posteroanterior chest radiograph and high resolution CT shows marked improvement of consolidation and ground-glass attenuation in comparison with previous study (Fig.1).

85.4%)을 동반하는 중증의 호흡곤란이 동반되었다.

세균학적으로 균주가 발견되지 않고, 항생제 치료에도 불구하고 오히려 증상이 급격히 악화되는 등 세균성 폐렴에 해당하지 않은 양상을 보여 간질성 폐질환 등을 의심하고 확진을 위하여 기관지 내시경하 조직검사를 시행하였다.

조직검사 직후 스테로이드 치료(prednisolone 1 mg/kg)를 시작하였고, 투여 2일째부터

호흡곤란은 호전되었으며 추적 조사한 폐기능 검사도 FEV1 101%, FVC 87%, FEV1/FVC 85%, DLCO 65%로 호전되었다. 이후 병리검사에서(Fig. 3) 간질에 림프구, 형질세포, 조직구의 심한 침윤이 있었고, 폐포 내에 대식세포의 침윤과 Masson body가 관찰되어 폐쇄성 세기관지염.간질성 폐염으로 확진되었으며, 추적조사한 흉부 방사선 검사도 (Fig. 2) 현저히 호전되었다.

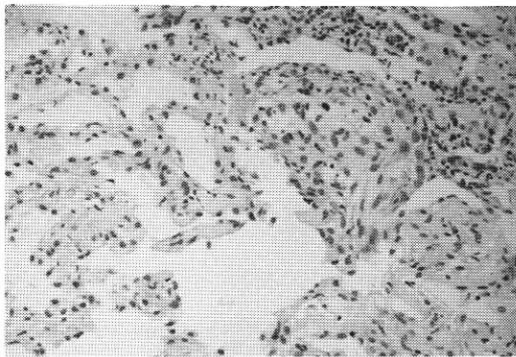
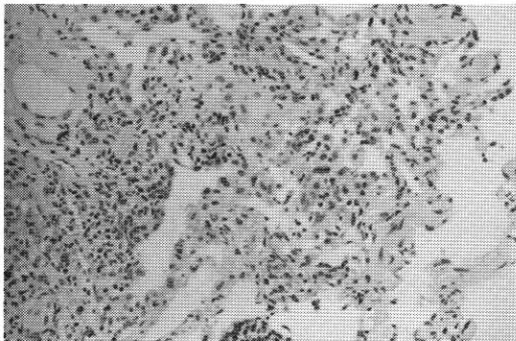


Figure 3 (A) Section shows a polygoid tuft of loose myxoid granulomatous tissue (so called 'masson body') in the lumen of alveolar space. There is also inflammatory infiltrate in adjacent interstitium. (H-E, ×200)



(B) There is a marked interstitial infiltration of lymphocytes, plasma cells and histiocytes. Alveolar spaces are filled with macrophages and lined by atypical regenerating type II pneumocytes. Early proliferation of fibroblasts is also seen(H-E, ×100).

## 고 찰

1985년 Epler 등은 이전에 알려진 간질성 폐질환과 임상소견이나 방사선 검사소견, 그리고 스테로이드 치료에 대한 반응성의 차이 등 여러 가지 다른 특성을 보이는 일단의 환자에서 공통적인 병리소견을 발견하고 이를 폐쇄성 세기관지염.간질성 폐염(BOOP)이라고 명명하여 발표하였다<sup>5)</sup>. 이 질환들은 병리적으로 초기도의 내강(Lumen) 내에 육아종성 조직의 플러그(Plugs)가 있고, 이것이 폐포관 및 폐포까지 확산되는 Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia의 소견이 공통적으로 관찰되었던 것이다. 그후 많은 후속연구들이 뒤따랐으나 아직 그 발생기전을 명확히 규명하지 못하고 있는 실정이다.

폐쇄성 세기관지염.간질성 폐염은 많은 경우에서 원인불명으로 나타나고 있으나, cocaine, acebutolol, amiodarone, bleomycin과 같은 약물, HIV나 Adenovirus와 같은 바이러스, 골수이형성 증후군, 방사선 치료 등과의 관련성은 증명된 바 있다. 이외에 전신성 홍반성 낭창, 베셀 병, 피부근염, 류마티스성 다발성 관절통, 췌그렌 증후군 등 거의 모든 결체조직 질환에서 발생할 수 있는데<sup>5,6,7,8)</sup> 외국의 경우 류마티스 관절염에 동반된 폐쇄성 세기관지염.간질성 폐염예가 발표되었으나 아직 국내에서는 보고예가 없는 듯하며 다만 췌그렌 증후군에 동반되거나 원발성으로 발생한 폐쇄성 세기관지염.간질성 폐염에 대한 보고가 있다<sup>9,10)</sup>.

임상양상은 여러 보고에서 거의 유사한 소견을 보이고 있는데, 1985년 발표된 Epler 등의 보고에 의하면 남녀 성비는 유사했고 연령은 20세에서 70세에 걸쳐 분포하였으며, 증상은 유행성 감기양 증상이 1/3, 기침이 1/3, 나머지가 호흡곤란을 동반한 기침이었는데 발병까지의 기간은 2개월 미만의 급성 혹은 아급성 양상을 보였다. 흡연력과는 무관했으며, 이학적 소견상 대부분에서 악설음이 청진

되었으나 천명음은 없었고, 곤봉지는 관찰되지 않았다<sup>4)</sup>.

최근(1995년) 미국에서 25명의 폐쇄성 세기관지염.간질성 폐염 환자를 대상으로 한 보고에서도 남녀 성비 및 연령분포는 유사했고, 증상에 있어서 기침 및 호흡곤란이 가장 빈번했고 그 다음에 기침, 발열 순으로 나타나 증상의 빈도에만 차이가 있었다<sup>11)</sup>.

흉부 방사선 소견은 대부분에서 양측성의 반점상 마쇄유리 음영(patchy ground glass opacities)을 보이나, 일부에서는 양측성의 선상(linear) 혹은 결절성 음영(nodular opacities)을 나타내는데 선상 혹은 작은 결절성의 음영을 보일 때 예후가 나쁘다는 보고도 있다. 약 반수에서 과거 방사선 소견과 비교하여 병변의 이동이 보이는 이동성 음영(migration of opacities)이 관찰될 수 있다.

폐쇄성 세기관지염.간질성 폐염의 고해상 흉부단층 촬영(HRCT) 소견은 본 예에서처럼 아주 증가된 폐음영 부분(air-space consolidation)과 약간 증가된 폐음영 부분(ground glass opacities)의 혼합으로 구성되는데, 일부에서는 마쇄유리 음영(ground glass opacities)만으로 관찰되기도 한다<sup>12)</sup>. 이 폐음영은 상, 중, 하의 어느 폐엽에서나 분포할 수 있고, 늑막하 침윤이 일반적이나 폐중심부의 침범이 두드러지는 경우도 있다.

폐기능 검사는 폐활량(vital capacity)의 감소를 동반하는 제한성 폐기능 장애를 대부분의 경우에서 볼 수 있는데 흡연자인 경우에만 폐쇄성 장애가 동반될 수 있으며, 모든 환자에서 DLCO의 감소가 관찰된다. 따라서 이 폐기능 검사만으로도 폐쇄적 폐기능 장애를 보이는 협착성 기관지염(constrictive bronchiolitis) 등과 감별이 가능할 수 있겠다. 본 예에서는 전형적인 DLCO의 감소를 동반하는 경증의 제한성 폐기능 장애를 보였다.

본 예에서는 시행하지 못했지만 기관지-폐포 세척검사(broncho-alveolar lavage)에서는 림프구 증다증(lymphocytosis)과 CD4/CD8

ratio의 감소가 특징적인데, 특발성 간질성 폐섬유화증(Idiopathic pulmonary fibrosis(IPF)) 혹은 통상의 간질성 폐염(Usual interstitial pneumonia(UIP))에서는 이런 소견이 관찰되지 않음으로 좋은 감별점이 된다<sup>13)</sup>. 또한 호산구(eosinophil)도 증가할 순 있으나 극히 일부에서만 림프구의 비율을 초과하여 나타나므로, 오히려 대부분의 경우에서 호산구의 비율이 림프구의 비율을 앞서는 만성 호산구성 폐염(Chronic eosinophilic pneumonia(CEP))과의 감별에 도움을 줄 수 있겠다.

BOOP의 확진은 결국 경기관지 조직검사(transbronchial lavage and biopsy)나 개흉 폐조직검사(open lung biopsy)를 통해 가능하는데 특징적인 병리소견은 Table 1, 2와 같다<sup>14)</sup>.

폐쇄성 세기관지염.간질성 폐염은 대부분의 경우 치료가 가능하다는 점에서 대부분의 다

Table 1. Major Histologic Features of BOOP

Features
Patchy bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia
Interstitial mononuclear cell infiltrate, variable in density
Alveolar space foam cells
Absence of honeycombing or extensive interstitial fibrosis

Table 2. Histologic Features against the Diagnosis of

Features
Hyaline membranes (fibrinous exudate may be seen focally in BOOP)
Marked fibrinous alveolar exudates
Necrosis
Acute inflammation
Microabscess formation
Vasculitis
Prominent eosinophils
Granulomas
Marked alveolar lining cell and bronchiolar metaplasia
Honeycombing (except as an incidental finding)

큰 간질성 폐질환과 구별되는데, 으뜸되는 치료제는 prednisolone이다. 용량은 1mg/kg로 시작하여 1개월에서 3개월 정도 투여한 후 0.5mg/kg로 감량하여 3개월 정도 유지요법 후 다시 10-20mg으로 감량하여 총 1년간 투여하는 방법이 제안되고 있다. 6개월 투여로도 충분하다는 보고도 있으나 아직 검증되지는 않았고, 3개월 미만의 단기 치료 이후에는 재발이 많은 것으로 알려지고 있다.

급격히 진행되는 중증의 폐쇄성 세기관지염, 간질성 폐염인 경우 스테로이드 충격요법이 사용되기도 하는데, 용량은 methyprednisolone 250mg을 6시간마다 3-5일간 투여한다<sup>15)</sup>. Cyclophosphamide의 사용에 대해서는 아직 논란이 있으나, 일부에서는 적절한 스테로이드의 사용에도 불구하고 진행되는 폐쇄성 세기관지염, 간질성 폐염의 경우에서 사용을 권하기도 한다.

예후는 좋아 65% 이상에서 완전관해를 보이며<sup>4)</sup>, 80%에서 완치된다는 보고도 있다. 결체조직 질환에 동반된 폐쇄성 세기관지염, 간질성 폐염의 경우 원인불명인 경우에 비해 스테로이드에 대한 반응이 좋지 않은 것으로 1985년 Epler 등은 보고했으나, 그 이후에 보고에 따르면 예후가 좋았던 경우도 많아 논란의 여지가 있다<sup>5)</sup>.

폐쇄성 세기관지염, 간질성 폐염은 임상양상만으로도 어느 정도에서는 특발성 간질성 폐섬유화증(IPF) 혹은 통상의 간질성 폐염(UIP)과 구별되는데, UIP의 경우 발열은 적은 반면, 호흡곤란이 비교적 심각하고 만성적인 경과를 밟으며 폐쇄성 세기관지염·간질성 폐염에서 드문 곤봉지의 관찰이 흔한 편이다. 또한 방사선 검사에서 망상결절형(reticular nodule)의 음영이나 honeycomb을 볼 수 있고, 스테로이드의 치료에 잘 반응하지 않는다는 차이가 있다. 반면 만성 호산구성 폐염(CEP)과는 증상과 방사선 소견 및 스테로이드에 대한 반응정도 역시 유사하여 조직 검사 이후에야 정확한 감별이 가능한 경

우도 있다.

본 예의 경우 급성의 호흡곤란이 발생하고, 흉부 방사선 검사에서 양측성의 반점상 마쇄유리 음영(patchy ground glass opacities)이 관찰되는 등 비교적 전형적인 증상 및 방사선 소견이 관찰되었고 스테로이드 사용으로 완치되었다는 점에서 임상적으로 폐쇄성 세기관지염·간질성 폐염을 강력히 의심해 볼 수 있겠으나, methotrexate 사용의 과거력이 있고 스테로이드를 투여하긴 했으나 methotrexate 중단 시기와 폐병변의 호전시기가 일치하는 등 methotrexate로 유발된 폐렴의 진단에 비교적 합당한 소견을 보여<sup>2)</sup> 조직검사 결과가 확인될 때까지 methotrexate로 유발된 폐렴의 가능성을 배제할 수는 없었다.

이상에서처럼 폐쇄성 세기관지염, 간질성 폐염은 임상양상이 비특이적이고 다른 폐질환과 중복되는 경우도 있어 그 가능성을 염두에 두지 않는한 진단을 놓칠 수 있다. 따라서 급격히 발생한 기침이나 호흡곤란을 호소하는 환자에서 청진상 악설음이 들리고, 방사선 검사에서 반점상의 마쇄유리 음영(patchy ground glass opacities)을 보이나 적절한 항생제 치료에도 반응이 없을 경우 폐쇄성 세기관지염, 간질성 폐염의 가능성을 고려하여 확진을 위한 검사를 시행할 필요가 있다. 특히 결체조직 질환에 동반된 폐병변이 있을 경우 반드시 감별진단에 포함해야 할 것이다.

## 요 약

환자는 20 여년전에 류마티스 관절염으로 진단받고 93년 6월 부터 본원 외래를 통해 치료받아오던 중 기침을 호소하고 방사선 검사상 이상소견이 발견되어 입원하였다. 광범위 항생제 투여를 시작하였으나 호전을 보이지 않았고 오히려 중증의 호흡곤란이 동반되었으며 객담 및 혈액배양 검사상 배양된 균주는 없었다. 이에 간질성 폐질환 등을 의심

하여 기관지 내시경하 조직검사를 시행하였고, 곧바로 스테로이드 치료를 시작하였다. 조직검사 결과 폐쇄성 세기관지염, 간질성 폐염으로 진단되었고, 환자는 현저한 임상상의 호전을 보여 퇴원하였으며 현재 재발 없이 외래 통해 추적 관찰 중이다. 저자 등은 20여년전 류마티스 관절염으로 진단받고 치료 받아오던 중 급성의 호흡곤란이 발생한 환자에서 기관지 내시경을 통한 조직 검사를 시행하여 폐쇄성 세기관지염, 간질성 폐염으로 확진한 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- 1) Richard Helmers, Jeffrey Galvin, Gary W. Huminghake : Pulmonary manifestations associated with rheumatoid arthritis. *Chest* **100** : 235, 1992
- 2) Matthew RG, Robert SK, Robert AB, et al : The relationship of Preexisting lung disease to the development of methotrexate pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* **22** : 1043, 1995
- 3) Ippolito JA, Palmer L, Spector S, et al : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* **23** : 70, 1993
- 4) Epler GR, Colby TV, Mcrroud TC, et al : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* **312** : 152, 1985
- 5) Robert BG, Tracy AB, Hussein AN, et al : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with systemic lupus erythematosus. *Chest* **102** : 1171, 1992
- 6) Epler GR, Mark EJ : A 65 year old woman with bilateral pulmonary infiltrates. *N Engl J Med* **314** : 1627, 1986
- 7) Tazelaar HD, Viggiano RW, Pickersgil J, et al : Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Am Rev Respir Dis* **141** : 727, 1990
- 8) Matteson EL, Ike RW: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* **17** : 676, 1990
- 9) 유홍옥, 신원창, 박영우, 김동순: Sjogren 씨 증후군에 동반된 미만성 폐색성 세기관지염-간질성 폐염 증후군 1예. 대한 내과학회 잡지 **34** : 549, 1988
- 10) 이철환, 고윤석, 김우성, 공경엽, 송군식, 김원동: 원발성 Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia 1예. 결핵 및 호흡기 질환 **39** : 536, 1992
- 11) Alasaly K, Muller N, ostrow DN, et al : Cryptogenic organizing pneumonia, A report of 25 cases and a review of the literature. *Medicine Baltimore* **14** : 201, 1995
- 12) Koichi N, Harumi I : High-Resolution Computed Tomographic Features of Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. *Chest* **102** : 26S, 1992
- 13) Sonoko N, D. Med Oc, Htin A, et al : Bronchoalveolar lavage cell finding in patients with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and related Disease. *Chest* **102** : 32S, 1992
- 14) Thomas VC : Pathologic Aspects of Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. *Chest* **102** : 38S, 1992
- 15) Talmadge FK, Rebecca LM : Cryptogenic organizing pneumonitis- The North American Experience. *Chest* **102** : 8S, 1992