

궤양성 대장염에 병발된 비특이적 간질성 폐렴 1예

이화여자대학교 의과대학 내과학교실¹, 방사선학교실¹, 해부병리학교실²

노영욱, 백은경, 류연주, 김성은, 이진화, 심성신¹, 이신애², 천은미

A Case of Nonspecific Interstitial Pneumonia in a Patient with Ulcerative Colitis

Young Wook Noh, M.D., Eun Kyung Baik, M.D., Yon Ju Ryu, M.D., Seong-Eun Kim, M.D., Jin Hwa Lee, M.D., Sung Shin Sim, M.D.¹, Shi Nae Lee, M.D.², Eun Mi Chun, M.D.

Department of Internal Medicine, Radiology¹ and Pathology² College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Pulmonary complications of ulcerative colitis are relatively uncommon and may present as a variety of disorders. Ulcerative colitis-related interstitial lung disease is extremely rare. There are a few case reports of nonspecific interstitial pneumonia in ulcerative colitis worldwide but none in Korea.

We report a patient with ulcerative colitis related biopsy-proven nonspecific interstitial pneumonia, who responded to prednisolone (1 mg/kg) and mesalazine therapy. (*Tuberc Respir Dis* 2007; 62: 56-61)

Key words: Nonspecific interstitial pneumonia, Ulcerative colitis.

서 론

궤양성 대장염은 현재까지도 확실한 원인이 알려지지 않은 반복적인 장점막의 염증을 유발하는 염증성 장질환으로, 장내 염증으로 국한되지 않고 관절, 피부, 눈, 간 및 담도계 등의 다양한 장외 장기를 흔하게 침범하는 것으로 알려져 있다¹. 그러나, 궤양성 대장염에 폐질환이 동반되는 경우는 드물어서 전 세계적으로 증례들이 보고되는 정도이다²⁻⁷. 국내에서는 궤양성 대장염의 치료 중에 간질성 폐렴이 발생하여 사망한 환자의 보고가 1예가 있으나, 수술적 폐생검으로 확진된 비특이적 간질성 폐렴과 동반된 궤양성 대장염 환자는 현재까지 보고된 바 없다⁸.

저자들은 건강 검진 중 호흡기 증상이 없이 우연히 발견된 비특이적 간질성 폐렴 환자에서 궤양성 대장염이 진단된 환자 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 49세, 남자

주 소: 우연히 발견된 단순 흉부 방사선촬영에서 양측 폐의 다발성 결절과 경화에 대한 검사

현병력: 환자는 내원 2주전 본원에서 시행한 종합 검진에서 기침, 객담 및 호흡곤란 등의 호흡기 증상이 동반되지는 않았으나, 단순 흉부 방사선 소견상 양측 폐의 다발성 폐결절 및 간질성 음영이 발견되어 정밀 검사를 위해 호흡기내과로 입원하였다. 내원 당시 복용중인 약물이나 동반된 호흡기 기저질환은 없었으나, 약 6개월 전부터 2-3일에 한번 정도로 간헐적인 혈변 증상을 호소하였고 한달 전부터는 혈변의 양과 빈도가 증가하였다. 매일 2-3회로 배변 회수가 증가하며, 무른 변을 보는 증상을 동반하여 본원 소화기내과 외래에서 대장내시경을 시행할 예정이었다.

과거력: 환자는 본원에서 내원 2년전 외치핵과 직장 0.5 cm 크기의 용종으로 내시경적 용종 절제술을 시행받았고, 과증식성 용종으로 진단된 이후 외래 추적이 되지 않았다.

사회력: 흡연력은 30갑년으로 2년 전부터 금연중이며, 음주력은 없었다.

직업력 및 가족력: 직업은 택시기사였고 그 외 특이사항 없었다.

Address for correspondence: Eun Mi Chun, M.D.
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,
Department of Internal Medicine, Dongdaemun Hospital,
Ewha Womans University, College of Medicine, Jongno
6-ga, Jongno-Ku, Seoul, Republic of Korea,
Phone : (02) 760-5053, Fax : (02) 760-5193,
E-mail: cem@ewha.ac.kr
Received: Oct. 26. 2006
Accepted: Dec. 28. 2006

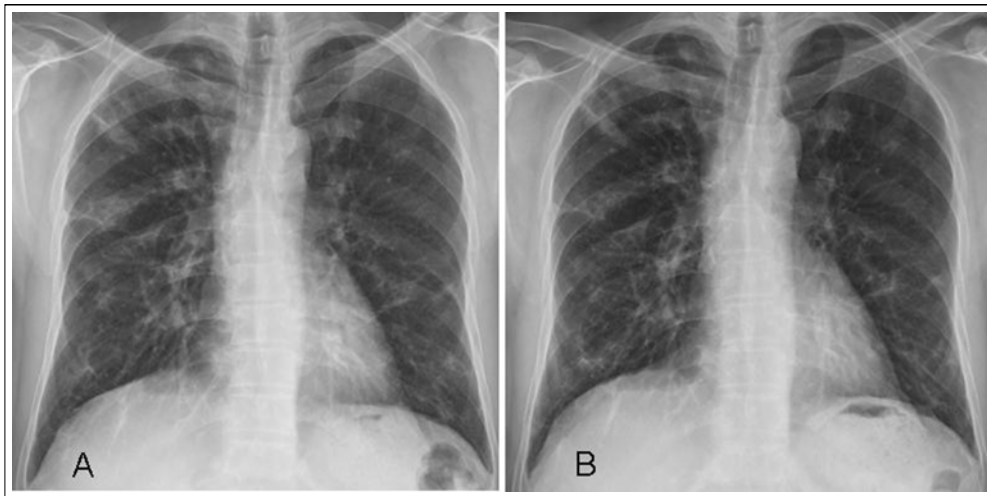


Figure 1. Initial Chest PA shows bilateral multifocal ill-defined peripheral dominant consolidations, nodules and reticular opacities (A). Chest PA after 3 months shows improvement of the lesions (B).

진찰 소견: 내원 당시 혈압은 120/70 mmHg, 맥박은 70회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.5°C이었다. 흉부청진 소견에서 정상 호흡음이 관찰되었다. 복부 진찰상 압통 및 반발압통은 없었고 장음도 정상적이었다. 피부에도 결절 등의 피부 병변은 관찰되지 않았고, 그 외에 다른 부위에서도 특이사항은 없었다.

검사 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 $6400/\text{mm}^3$ (호중구 68.7%, 림프구 18.8%, 단핵구 9.4%, 호산구 2.9%, 호염구 0.2%), 혈색소 14.1g/dL, 적혈구 용적 39.9%, 혈소판 $235,000/\text{mm}^3$ 으로 정상범위였고, 적혈구 침강속도는 26 mm/hr, CRP는 2.51 mg/dl로 약간 증가되어 있었다. 전해질 검사와 생화학적 검사는 정상하였고, 동맥혈 검사는 pH 7.43, pCO_2 42.6 mmHg, pO_2 102.3 mmHg, HCO_3^- 29.5 mmol/L, 산소 포화도는 98.1%로 정상범주였다. 교원성 질환에 대한 혈청검사를 시행하였고, 류마티스 인자 및 FANA 와 dsDNA는 음성이었으나 케양성 대장염과 연관성이 높은 p-ANCA는 양성으로 분석되었다. 객담의 세균 및 항산균 검사는 음성이었고, 객담의 세포학적 검사상 악성세포 소견은 없었다. 진단시에 폐기능 검사는 FVC가 예측치의 94%(4.61L), FEV_1 가 예측치의 94%(3.44L), FEV_1/FVC 는 예측치의 75%로 정상범위였고, 기관지확장제에 대한 가역성은 없었으며 전폐용적이 91%(6.20L), 폐확산능의 예측치는 108%

(27.3mL/mmHg/min)로 모두 정상이었다.

방사선학적 소견: 단순 흉부 촬영에서 전폐에서 경계가 불명확한 반점양 음영이 산재되어 있었고, 입원 2일째 시행한 조영증강 흉부 전산화 단층 촬영에서 양측 흉막하 부위에 다발성 경화와 기관지혈관을 따라 분포하는 다발성 결절이 관찰되었다(Figure 1, 2).

기관지 내시경 소견: 흉부 전산화 단층 촬영에서 미만성 간질성 폐렴이 의심되어 입원 2일째 굴곡성 기관지 내시경으로 기관지 폐포 세척술을 시행하였다. 세척액은 37°C의 생리식염수로 30 ml씩 5회에 걸쳐 주입 후 첫번째 회수액을 제외한 나머지 회수액을 모아 검사하였고 폐포대식세포 65%, 림프구 22%, 중성구 0%, 단핵구 12%로 림프구의 구획이 정상보다 증가되어 있었다. 기관지 세포 세척액의 림프구 중 CD4+ T-세포와 CD8+ T-세포의 비율은 0.44로 감소되어 있었다. 세척액의 세균 및 바이러스 배양검사는 모두 음성이었다.

대장 내시경 소견: 내원 전부터 간헐적인 소량의 혈변 및 배변횟수의 증가가 입원 후에도 지속되었고 입원 7일째 혈변 양이 증가하여 입원 10일째 소화기 내과에서 대장 내시경을 시행하였다. 대장 내시경에서 회장말단은 정상 점막의 소견이었고 직장부터 전 대장에 걸쳐 점막의 발적, 부종, 혈관상의 소실 및 삼출물을 동반한 미세한 과립상 염증 소견이 관찰되었

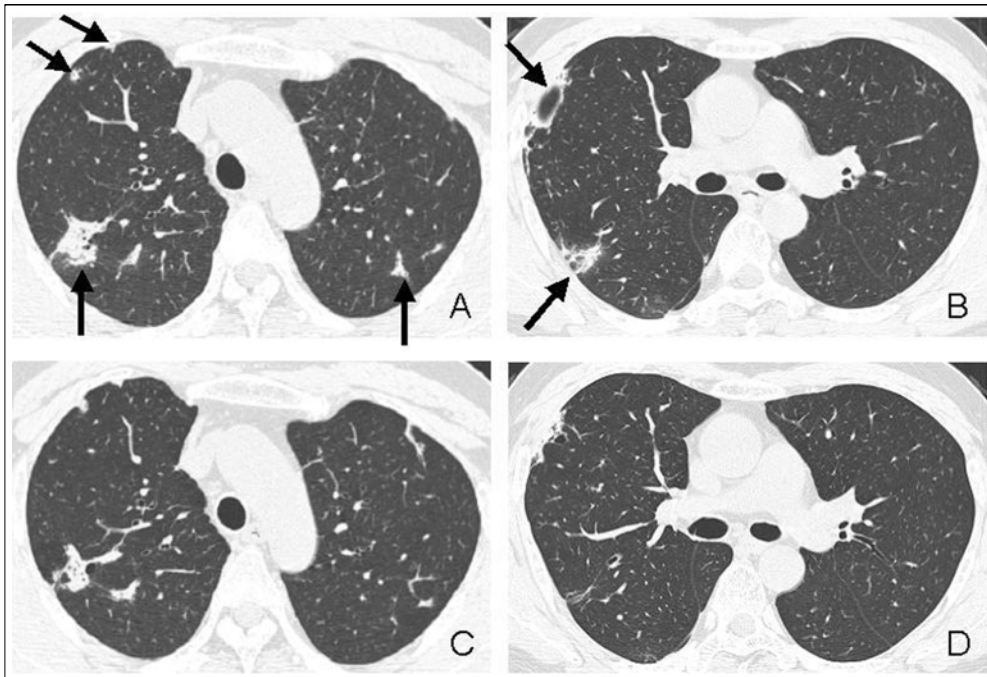


Figure 2. Lung window of transaxial enhanced CT (1.25-mm collimation) scans done at initial diagnosis, where aortic arch level (A) and right bronchus intermedius level (B) shows irregular shaped nodules, reticular lesions and both upper lobe consolidation with subpleural area (arrows). Lung window scan obtained after 3 months treatment on same level (A) and (B) demonstrating decrease of previous noted (C, D) lesions.

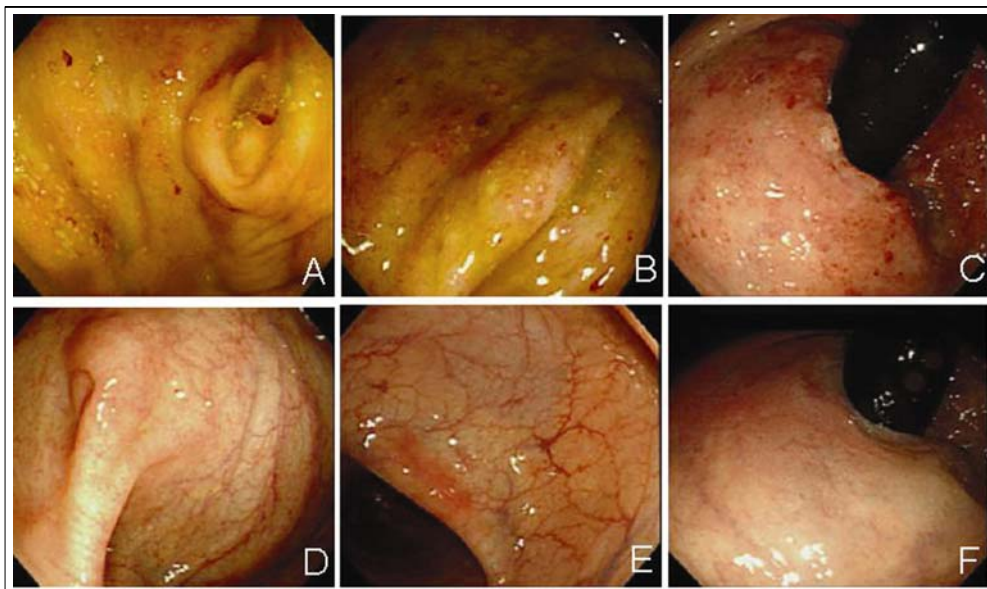


Figure 3. Colonoscopic finding shows diffuse erythematous lesions, loss of vascular markings, and fine granular inflammatory lesions, with exudates from rectum to cecum (A-C). Colonoscopic finding repeated after treatment shows interval improvement (D-F) of the lesions.

다(Figure 3).

병리학적 소견: 입원 4일째 우측 폐중엽에서 췌기

절제술로 수술적 폐 생검을 시행하였다. 폐 조직검사에서 단일한 상태의 림프구와 소수의 형질세포로 구

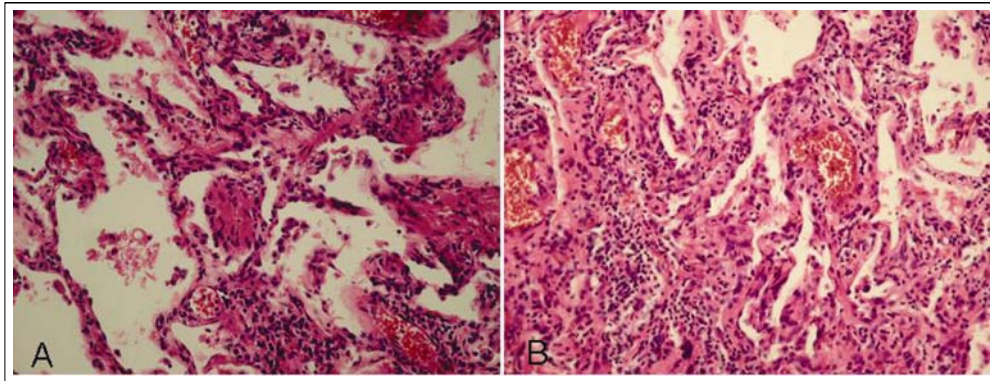


Figure 4. Histologic findings of open lung biopsy. These microscopic findings show mild to moderate chronic interstitial inflammation, containing lymphocytes and a few plasma cells, in a uniform pattern. Patchy interstitial fibrosis without temporal heterogeneity is present with a few airspace organization. These features are consistent with nonspecific interstitial pneumonia, mixed type (cellular and fibrosing types). (H&E Stain, X100, A and B)

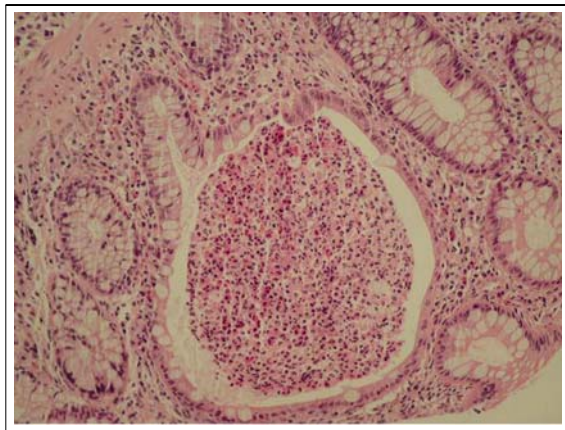


Figure 5. Histologic findings of colonscopic biopsy. Microscopic findings show chronic inflammation with prominent lymphoid aggregates and crypt abscess (H&E Stain, X400).

성되어 있는 만성 간질성 염증 상태와 반점양의 간질성 섬유화가 관찰되며, 시간적 이질성은 없었다. 조직학적 소견은 Masson's trichrome 염색에서 간질성 섬유화가 관찰되었고, Haematoxylin & Eosin 염색에서 세포 침윤과 섬유화의 혼합형으로 분류되는 group II 비특이적 간질성 폐렴으로 진단되었다(Figure 4). 대장의 구획별 조직검사로 결과 전반적인 만성 염증 소견과 함께, 일부에서 음와농양을 동반한 만성 염증 소견을 관찰할 수 있었다(Figure 5).

치료 및 경과: 임상증상 및 방사선학적, 조직학적 소견을 종합해서 최종적으로 궤양성 대장염과 병발한

무증상의 비특이적 간질성 폐렴으로 진단하였고, prednisolone (1mg/kg)과 함께 mesalazine 병용 치료를 시작하였다. 환자는 퇴원 후 1개월 간격으로 외래에서 치료경과를 관찰하였고, 치료를 시작한지 3개월 후에 시행한 흉부 전산화 단층 촬영에서 비특이성 간질성 폐렴은 호전된 양상을 보였고(Figure 2), 치료 4개월 후 다시 시행한 대장 내시경 검사에서도 육안적인 염증 소견이 매우 호전된 것을 관찰할 수 있었다(Figure 3). 환자는 더 이상 혈성 설사 등의 증상없이 추적 관찰 중이다.

고 찰

궤양성 대장염은 위장관 외에 관절, 피부, 눈, 간 및 담도계 등의 다양한 장외 장기를 침범하는 것으로 알려져 있다¹. 그러나, 폐질환이 동반되는 경우는 흔치 않으며, Roger등은 1400명의 궤양성 대장염을 포함한 염증성 장질환 환자들을 분석하여 폐질환을 동반한 6예를 보고하였다⁹. 궤양성 대장염 환자에서 보고된 호흡기 질환은 주로 기관지확장증, 만성기관지염, 상기도폐쇄 등의 기도질환과 세기관지염, 호산구성 폐렴 및 드물게는 간질성 폐렴도 동반되는 것으로 보고되고 있다²⁻⁷. 궤양성 대장염의 치료 약물인 sulfasalazine에 의한 호산구성 폐렴, 과민성 폐장염, 경화성 폐포염, 폐쇄성 폐기관지염 및 간질성 폐렴 등이 알려져

있으나¹⁰, 약제에 의해 유발된 폐질환은 원인약물의 중단으로 대부분의 환자에서 치유되며, 본 증례에서는 궤양성 대장염이 진단되기 전에 약물의 복용력이 없고 궤양성 대장염의 치료제로 sulfasalazine을 사용하기 전에 비특이성 간질성 폐렴이 진단되었고 특별한 약물 복용력이 없어서 약제에 의해 유발된 폐침윤의 가능성을 제외할 수 있었다.

폐와 염증성 장질환의 관련성을 인간의 배아 발생 초기에 소화기관과 호흡기관이 같은 원시기관(primitive gut)으로부터 유래되었다는 사실로 설명하기도 하지만, 정립된 이론은 없다^{5,7}. 또한, 궤양성 대장염 환자에서 동반된 간질성 폐질환의 원인에 대한 설명으로, 폐는 전신적인 면역 질환에서 잘 침범되는 장기여서 위장관의 점막에 전신적인 면역 질환이 발생할 때 동반되는 것으로 생각되며, 두 장기 모두 자가면역 항체에 쉽게 손상되고 간질성 폐질환과 궤양성 대장염은 순환성 면역 복합체와 관련되어 있는 것이 병인론으로 추정된다^{11,12}. 최근 보고된 조직생검으로 확진된 비특이성 간질성 폐렴 환자 46명을 대상으로 한 연구에서 24명이 전신성 자가면역질환과 병발되어 있었고, 이 결과를 바탕으로 자가면역성 간질성 폐렴으로의 명명을 주장하였으며, 이중에 1명의 궤양성 대장염이 포함되어 있었다¹³.

궤양성 대장염의 발생은 남녀에서 비율이 비슷한 것으로 알려져 있으나 폐침윤이 발생한 염증성 장질환에서는 여성에서 더 호발하는 경향을 보였고, 폐침범의 발현 시기는 80% 이상에서 염증성 장질환이 먼저 발생하였고 폐질환이 나중에 발생하였으며, 일부에서는 소화기계 증상과 호흡기 증상이 동시에 발생하는 경우와 호흡기 증상이 소화기계 증상에 선행하는 경우도 있었다¹⁴. 본 증례에서는 선후관계가 명확하지 않아서, 호흡기 증상을 동반하지 않은 단순 흉부 방사선촬영의 이상소견으로 호흡기내과에 입원한 이후에 궤양성 대장염이 진단되었고, 그러나 수술적 폐생검으로 비특이성 간질성 폐렴이 확진되기 전에 환자는 이미 수개월간 궤양성 대장염의 활동성을 보였다.

본 증례는 혈변, 무른변 및 배변횟수 증가 등의 증상이 수개월간 있었던 활동성 궤양성 대장염에 무증

상의 비특이성 간질성 폐렴이 병발된 경우이다. Karadag 등은 호흡기 증상이 전혀 없는 15명의 궤양성 대장염 환자들을 대상으로 잠재적인 폐침범 여부를 가리기 위해 대상환자에서 폐기능 검사, 고해상도 흉부 전산화 단층 촬영과 기관지 폐포 세척술 및 경기관지 폐생검을 시행하였고 8명의 환자에서 조직학적인 이상소견을 보였고 방사선학적 폐침범의 정도가 궤양성 대장염의 활동성과 상관관계를 보여서 궤양성 대장염 환자의 임상경과 중에 지금까지 보고된 바와 달리 무증상의 잠재적인 간질성 폐침범의 가능성을 주장하였다¹⁵. 따라서, 기존의 궤양성 대장염에서 보고된 호흡기 증상이 있는 폐침범의 빈도보다 더 많은 환자에서 폐질환이 병발될 수 있음을 고려해야 하며, 이러한 환자들은 흡입성 혹은 전신성 스테로이드 치료에 반응이 좋아서 궤양성 대장염환자에서 폐침범의 조기발견을 위한 노력이 필요할 것으로 생각된다. 궤양성 대장염에 병발된 간질성 폐렴은 예후가 나쁜 것으로 알려져 있으나, 무증상으로 발견된. 본 증례에서는 전신성 스테로이드 복용과 궤양성 대장염의 치료제인 mesalazine을 병용하여 폐침범과 궤양성 대장염 모두에서 외래 추적 중에 뚜렷한 호전양상을 보이고 있다.

요 약

궤양성 대장염은 장내 염증으로 국한되지 않고 관절, 피부, 눈, 간 및 담도계 등의 다양한 장외 장기를 흔하게 침범하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 궤양성 대장염에 폐질환이 동반되는 경우는 흔치 않고 특히 간질성 폐렴의 병발은 전 세계적으로 매우 드물며, 국내에서 수술적 폐생검으로 확진된 비특이적 간질성 폐렴과 동반된 궤양성 대장염 환자는 현재까지 보고된 바 없다. 저자들은 호흡기 증상 없이 우연히 흉부 방사선촬영의 이상소견으로 입원하여 수술적 폐생검으로 확진된 비특이적 간질성 폐렴과 동시에 활동성 궤양성 대장염을 진단받은 후, prednisolone (1mg/kg)과 함께 mesalazine 병용 치료를 시작해서 비특이적 간질성 폐렴과 궤양성 대장염 모두 호전중인 환자 1예를 경험하여 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Rankin GB. Extraintestinal and systemic manifestations of inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1990;74:39-50.
2. Chikano S, Sawada K, Ohnishi K, Fukunaga K, Tanaka J, Shimoyama T. Interstitial pneumonia accompanying ulcerative colitis. *Intern Med* 2001;40: 883-6.
3. Eade OE, Smith CL, Alexander JR, Whorwell PJ. Pulmonary function in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1980;73:154-6.
4. Higenbottam T, Cochrane GM, Clark TJ, Turner D, Millis R, Seymour W. Bronchial disease in ulcerative colitis. *Thorax* 1980;35:581-5.
5. Moles KW, Varghese G, Hayes JR. Pulmonary involvement in ulcerative colitis. *Br J Dis Chest* 1988;82:79-83.
6. Kraft SC, Earle RH, Roesler M, Esterly JR. Unexplained bronchopulmonary disease with inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1976;136: 454-9.
7. Rickli H, Fretz C, Hoffman M, Walser A, Knoblauch A. Severe inflammatory upper airway stenosis in ulcerative colitis. *Eur Respir J* 1994;7:1899-902.
8. Yoo MK, Lee JH, Han SB, Jeon YJ, Cho SC. A case of interstitial lung disease in ulcerative colitis. *Tuberc Respir Dis* 1997;44:1140-5.
9. Rogers BH, Clark LM, Kirsner JB. The epidemiologic and demographic characteristics of inflammatory bowel disease: an analysis of a computerized file of 1400 patients. *J Chronic Dis* 1971;24:743-73.
10. Williams T, Eidus L, Thomas P. Fibrosing alveolitis, bronchiolitis obliterans, and sulfasalazine therapy. *Chest* 1982;81:766-8.
11. Kemler BJ, Alpert E. Inflammatory bowel disease associated circulating immune complexes. *Gut* 1980;21:195-201.
12. Martinet Y, Rom WN, Grotendorst GR, Martin GR, Crystal RG. Exaggerated spontaneous release of platelet-derived growth factor by alveolar macrophages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1987;317:202-9.
13. Fujita J, Ohtsuki Y, Yoshinouchi T, Yamadori I, Bandoh S, Tokuda M, et al. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: as an "autoimmune interstitial pneumonia". *Respir Med* 2005;99:234-40.
14. Camus P, Piard F, Ashcroft T, Gal AA, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine* 1993; 72:151-83.
15. Karadag F, Ozhan MH, Akcicek E, Gunel O, Alper H, Veral A. Is it possible to detect ulcerative colitis-related respiratory syndrome early? *Respirology* 2001; 6:341-6.