

다발성 경화 소견으로 발현된 림프구성 간질성 폐렴 1예

한양대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²병리학교실

황규식¹, 노영욱¹, 송성현¹, 김상현¹, 손장원¹, 윤호주¹, 신동호¹, 박성수¹, 오영하², 김태형¹

A Case of Lymphocytic Interstitial Pneumonia Manifested as a Multi-focal Consolidation

Kyu Sig Hwang, M.D.¹, Young Wook Roh, M.D.¹, Sung Heon Song, M.D.¹, Sang Heon Kim, M.D.¹, Jang Won Sohn, M.D.¹, Ho Joo Yoon, M.D.¹, Dong Ho Shin, M.D.¹, Sung Soo Park, M.D.¹, Young-Ha Oh, M.D.², Tae-Hyung Kim, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Pathology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Lymphocytic interstitial pneumonia (LIP) is a rare disorder characterized by a diffuse infiltration of the alveolar space, interstitium by lymphocytes, plasma cells, and reticuloendothelial cells. Although its etiology is unknown, LIP has been associated with autoimmune disorders and with viral infections. Because its clinical and radiographic features are nonspecific, a confirmatory diagnosis is performed by open lung biopsy. A 59-year-old female presented dry cough, which had been present for 1 month. On initial findings of multifocal consolidation at the right middle lobe on both lower lobes in chest radiography, the first diagnosis of cryptogenic organizing pneumonia was suggested. On open lung biopsy, LIP was diagnosed. The patient had no autoimmune disease, viral infection or monoclonal gammopathy. After 3 months of corticosteroid treatment, the patient experienced improved symptoms, reduced abnormalities on chest radiography, and improved pulmonary function testing.

Key Words: Lymphocytic interstitial pneumonia, Cryptogenic organizing pneumonia, Interstitial lung disease

서 론

림프구성 간질성 폐렴(lymphocytic interstitial pneumonia, LIP)은 림프구, 형질세포 및 림프세망 요소의 폐간질 및 폐포 공간 침윤을 특징으로 하는 드문 형태의 간질성 폐질환으로 1966년 Carrington과 Liebow가 최초로 기술하였다^{1,2}. LIP는 질병 특이적 임상증상이나 방사선학적 소견이 없어 개흉 폐 생검을 시행하지 않고는 진단할 수 없으며, 저절로 호전되거나, 스테로이드 혹은 다른 면역억제제 치료 후 완치되거나 림프종이나 폐섬유증으로 진행 후 사망하는 등 다양한 임상 경과를 갖는다³. 저자들은

수주간의 기침과 흉부 X-선에서 보이는 다발성 경화 소견으로 특발성 기질화 폐렴(cryptogenic organizing pneumonia, COP) 의심 하에 개흉 폐 생검 시행 후 LIP로 진단 받고 스테로이드 치료로 호전을 보인 1예를 경험 하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이○○, 여성, 59세

주 소: 마른 기침

현병력: 1년 전 고혈압 진단 후 약물 치료 중이었으며, 내원 한 달 전부터 지속된 마른 기침과 운동 시 호흡곤란으로 개인병원에서 시행한 흉부 X-선 결과 발견된 이상 소견으로 큰 병원 권유 받고 내원하였다.

과거력: 고혈압으로 치료 중이었으며, 음주 및 흡연력은 없었고, 결핵의 과거력도 없었다.

가족력: 특이 사항 없었다.

Address for correspondence: Tae-Hyung Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, 249-1, Gyomun-dong, Guri 471-701, Korea
Phone: 82-31-560-2240, Fax: 82-31-553-7369
E-mail: drterry@hanyang.ac.kr

Received: Jun. 3, 2009

Accepted: Jun. 30, 2009

이학적 소견: 의식은 명료하였고, 체중은 53 kg, 키는 152 cm이었다. 활력 증후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 95 회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36°C였다. 흉부 청진 시 심잡음은 들리지 않았고 후부 호흡음 청진 시 양측 하부에서 흡기 시 수포음이 들렸다. 복부 및 사지 검사에서 특이 사항은 없었다.

검사실 소견: 입원 당시 시행한 혈액검사서 백혈구 5,800/mm³ (다핵구 44.8%, 림프구 45.3%), 혈색소 8.9 g/dL, 혈소판은 232,000/mm³이었다. 요검사는 정상이었

고 소변의 Bence-Jones protein 검사는 음성이었다. 혈청 생화학 검사에서 총 빌리루빈이 0.4 mg/dL, 총 단백질 8.6 g/dL, 알부민 4.5 g/dL, 알칼리인산분해효소 145 U/L, 아스파르테이트아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST) 38 U/L, 알라닌아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT) 21 U/L였으며, 혈청 젖산탈수효소(lactate dehydrogenase, LDH)는 337 U/L였다. 동맥혈 가스 분석결과 pH 7.44, PCO₂ 30.3 mmHg, PO₂ 95.7 mmHg, bicarbonate 20.6 mmol/L으로 호흡성 알칼리증을 보였으

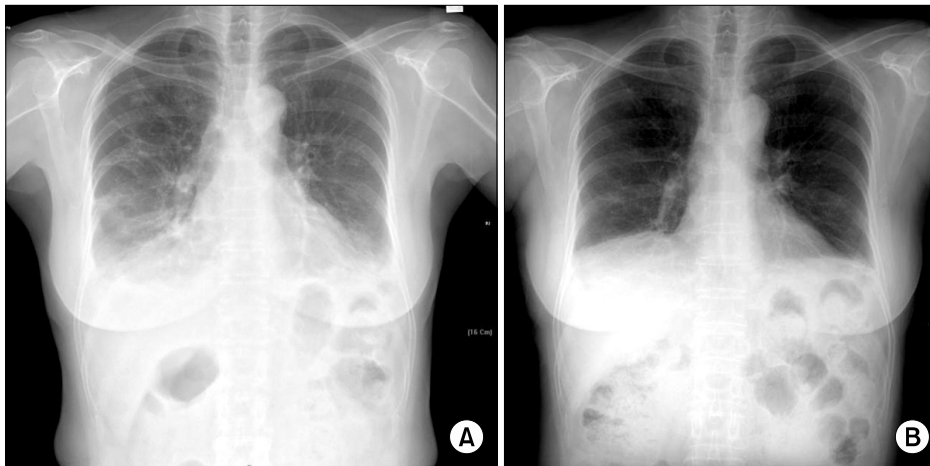


Figure 1. Chest X-ray on admission shows bilateral, multifocal consolidations and bilateral pleural effusion (A). After 3 months with steroid treatment, chest X-ray shows marked improvement (B).

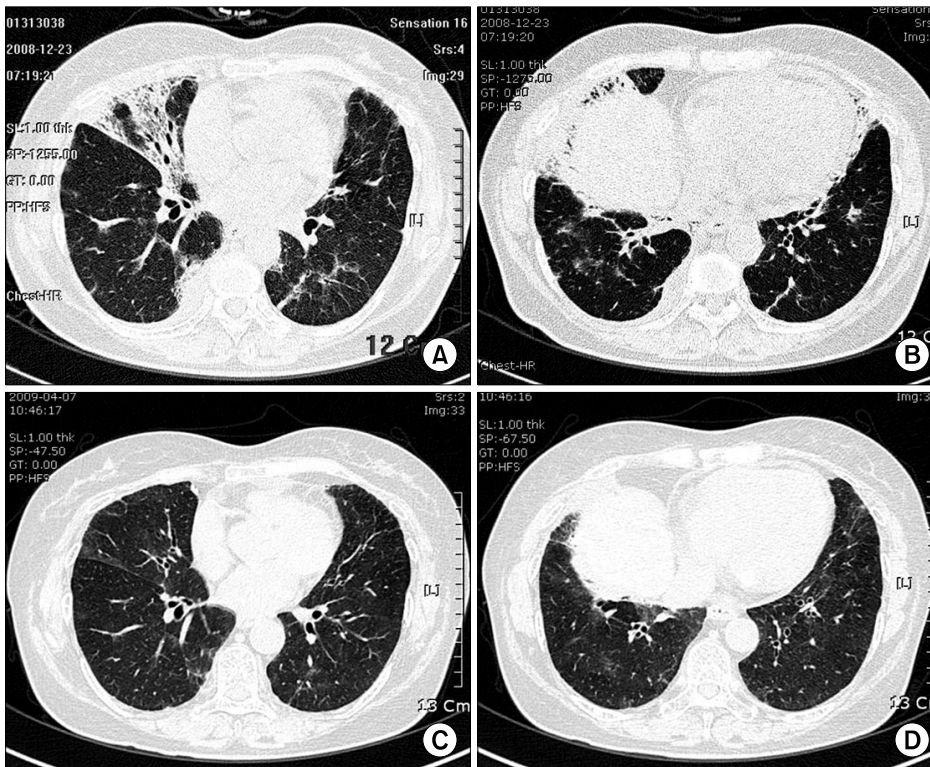


Figure 2. High resolution computed tomography of chest on admission shows consolidation at right middle lobe (A) and multifocal ground glass opacity at both lower lobes (B). After 3 months with steroid treatment, marked improvement observed (C, D).

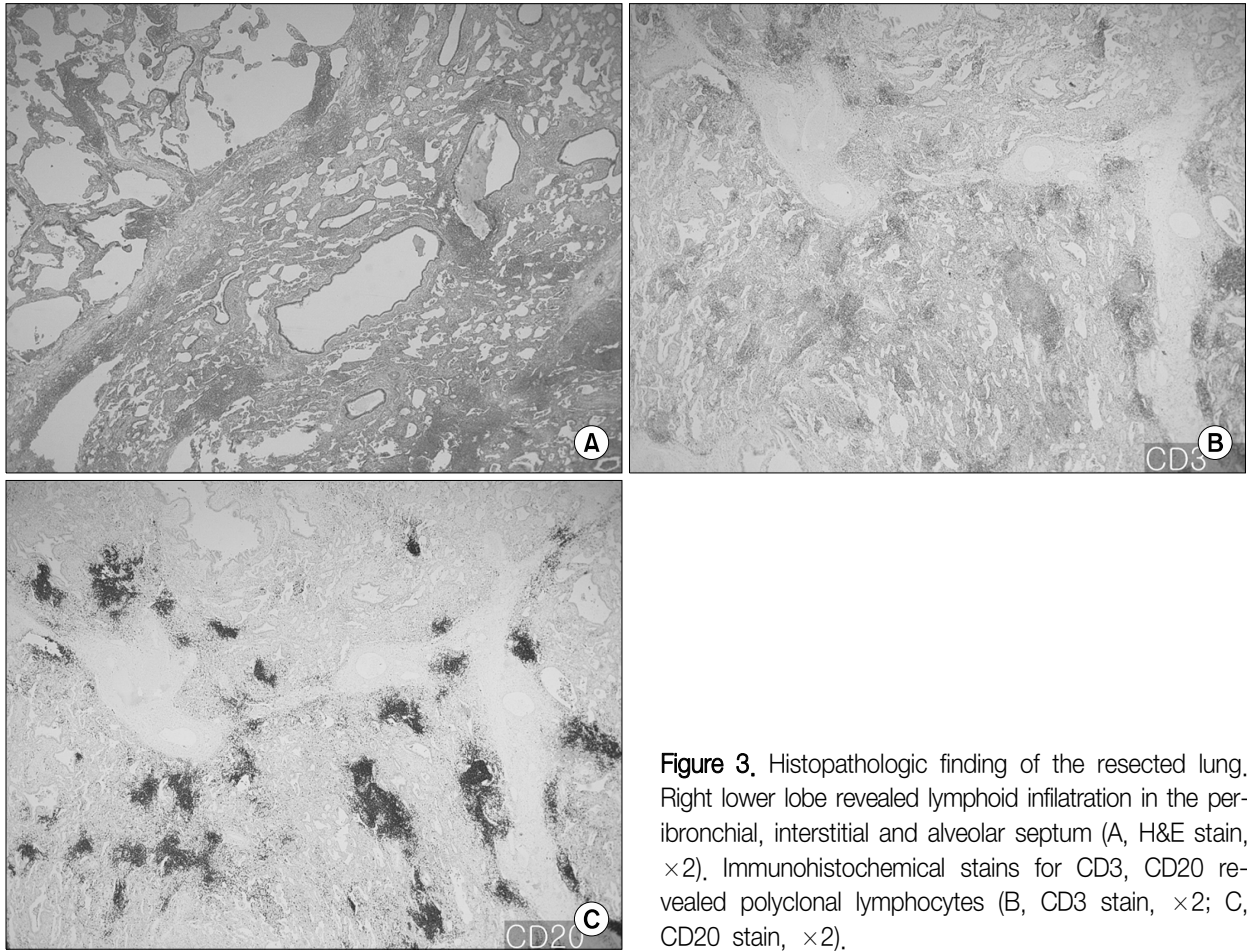


Figure 3. Histopathologic finding of the resected lung. Right lower lobe revealed lymphoid infiltration in the peribronchial, interstitial and alveolar septum (A, H&E stain, $\times 2$). Immunohistochemical stains for CD3, CD20 revealed polyclonal lymphocytes (B, CD3 stain, $\times 2$; C, CD20 stain, $\times 2$).

며, 폐기능 검사는 FVC 1.58 L (정상 예측치의 58%), FEV₁ 1.25 L (정상 예측치의 80%), FEV₁/FVC=79.1%로 제한성 환기장애 소견이었다. 폐 확산능은 7.0 mL/min/mmHg (정상 예측치의 42%)로 낮았다.

방사선학적 소견: 흉부 X선 검사에서 양측 폐 하엽에 폐렴성 침윤과 미량의 흉수가 관찰되었고(Figure 1), 흉부 전산화 단층촬영에서는 우 중엽과 양측 하엽의 경화 및 양측성 흉수가 관찰되어(Figure 2A, B) 방사선학적 소견으로는 COP 의심 하에 확진을 위한 개흉 폐생검을 시행하였다.

개흉 폐생검: 우하엽에서 시행된 개흉 폐생검에서 조직학적 소견으로는 기관지, 폐포 및 폐간질에 미만성 림프구 침윤이 보였으며(Figure 3), CD3, CD20 면역조직화학염색 결과 모두 양성인 다클론성으로 bronchoalveolar lymphoid tumor 등 림프계 악성질환의 증거가 보이지 않는 활성기의 LIP로 판정되었다.

특수 검사실 소견: LIP 진단 후 1차 원인에 대한 검사에

서 항핵항체는 양성(atypical homogeneous level 2, cytoplasmic level 2)이었으나 항이중가닥디옥시리보핵산(anti-dsDNA antibody)는 음성이었으며 anti-Ro, anti-La, anti-RNP, 류마티스인자 등 결체조직질환 관련 인자들은 모두 음성이었다. 사람면역결핍바이러스 검사 또한 음성이었다. 이상단백질혈증(dysproteinemia) 유무 판정 위해 시행한 요 단백 전기영동 검사는 정상 소견이었고 혈청 단백 전기영동 검사에서 감마 글로불린의 증가 소견을 보였다.

치료 및 경과: 이상의 소견으로 일차성 LIP로 확진된 후 환자는 일 주 간 경구 프레드니솔론(1 mg/kg/day) 복용하였으며 치료 시작 3~4일째부터 마른 기침 및 호흡곤란 증상은 호전되었다. 흉부 청진 시에도 호기 시 수포음이 일부 호전된 상태로 퇴원하였으며, 이후 프레드니솔론의 용량을 감량하여 치료 3개월째 0.6 mg/kg/day로 치료 중이다. 치료 3개월째 시행한 혈액 검사에서 백혈구 $9,000/\text{mm}^3$ (다핵구 79%, 림프구 16.7%)로 림프구의 감소

를 보였고, 흉부 X-선 및 흉부 전산화단층촬영에서도 양측 하엽의 경화 및 흉수는 호전되었다(Figure 1, 2C, D). 추적 검사한 폐기능 검사에서 FVC 2.18 L (정상예측치의 81%), FEV₁ 1.65 L (정상예측치의 83%), FEV₁/FVC 75%로 호전되어 정상 소견이었으며, 폐 확산능도 8.4 mL/min/mmHg으로(정상예측치의 50%) 일부 호전을 보였다.

고 찰

LIP는 비교적 드문 질환으로 국내에는 지금까지 4예의 증례 보고만이 있었으며 1차성 LIP로는 본 증례가 세 번째이다^{4,7}. 또한 대한결핵 및 호흡기학회에서 시행한 2008년도 특발성 간질성 폐렴 전국 실태조사 보고에 따르면 2003년 1월 1일부터 2007년 12월 31일까지 진단된 특발성 간질성 폐렴환자 2,186명 중 2명만이 LIP로 보고되어 전체 간질성 폐렴 환자의 0.1%를 차지하였다⁸.

본 증례에서는 기침과 1개월 간의 호흡곤란을 호소한 환자에서 다발성 경화 및 소량의 흉수가 관찰되어 COP가 의심되었으나 개흉 폐생검 결과 LIP로 진단되었다. LIP는 질병 특이적 임상 증상 및 방사선적 특징이 없으며, 흉부 X-선에서 양측 바닥의 망상결절형 침윤과 흉부 전산화 단층촬영에서는 젓빛 유리 음영, 중심 소엽의 결절, 림프관 주변의 간질의 비후 및 림프절 비대가 일반적이라는 소규모 연구 결과가 있을 뿐이다^{3,9}. 또한 국내에서 보고된 다른 증례에서도 소량의 양측성 흉수 및 심낭 삼출을 동반한 양하엽 폐경화 소견⁷, 종격동 기흉 및 낭종을 동반하거나⁵, 동반하지 않은⁴ 주로 망상 결절형 병변의 간질성 폐침윤과 젓빛 유리 음영^{5,6}으로 다양하다. 한 연구에 따르면 LIP와 흉부 악성 림프종은 구별하기 힘들지만 고해상 전산화 단층촬영에서 LIP는 낭(cyst)이 특징적인 반면, 악성 림프종 환자에서는 경화, 큰 결절, 흉수가 특징적이라고 한다¹⁰. 본 증례에서는 망상 결절형 침윤이나 낭종이 없고 경화 및 소량의 흉수가 관찰되어 LIP에서 흔히 보이는 소견과는 상당한 차이가 있었으며, 오히려 LIP보다는 높은 빈도로 발견되는 COP가 의심되었다. COP와 LIP는 악성 림프종으로의 진행 가능성과 치료에 대한 반응, 면역 질환 및 기타 감염 질환과의 합병 가능성 등을 고려할 때 그 치료 경과가 현저히 다른 질환이며, COP의 빈도가 LIP에 비해 비교적 높은 것을 감안할 때, 방사선학적으로 명백한 UIP의 경우를 제외한 기타 간질성 폐질환 의심 환자에서 폐 조직 생검의 중요성을 다시 한 번 확인할 수 있다.

진단 전 증상의 발현 기간은 LIP의 임상 경과에 대한

한 연구에 따르면¹¹ 평균 15개월이나 증례마다 많은 변이를 보인다. 국내 보고에서도 림프종으로 진단된 1예⁴와 SLE 및 Sjogren씨 증후군에 Epstein-Barr virus 감염의 합병으로 급성 발열성 질환으로 발병된 1예⁷에서는 수 년 간의 진행성 호흡곤란 및 급성 발열성 질환 합병 시 급성 악화를 호소하였으나 1차성 LIP 2예^{5,6}의 경우 증상 기간은 각각 2.5개월 및 5개월이었다. 본 증례에서는 증상 발생 1개월 만에 내원하여 약 2주 후 개흉 폐생검을 시행하여 국내 증례 중 증상 발생 이후 가장 빨리 진단되었다.

LIP의 치료는 정립되어 있지 않지만 가장 흔히 사용되는 약물은 스테로이드이며 그 외 사용해 볼 수 있는 약물로 시클로포스파미드, 클로람부실, 시클로스포린 A 등이 있는데^{1,12,13} 본 환자에서는 스테로이드에 빠른 반응을 보여 다른 면역억제제는 사용하지 않았다.

LIP는 진단 이후 크게 1) 스테로이드 단독 혹은 다른 면역 억제제와 병합 요법으로 완치, 2) 폐 섬유화, 폐 성심으로 진행하여 사망, 3) 폐 혹은 전신 감염으로 사망, 4) 추적 관찰 시 악성 림프종으로 진행의 4가지 경과를 보이게 되나 진단 당시 환자의 예후를 예측할 수 있는 어떤 임상적이나 조직학적 검사 소견은 없으므로³ 적극적인 조직 생검을 통한 조기 진단으로 폐섬유화 등 만성 병변으로의 진행 이전에 치료를 시작하는 것이 중요하다. LIP에서 폐 림프종으로의 진행 가능성에 대해서 확립된 연구 결과는 없으며 일부 증례에서 보고되고 있을 뿐이다^{4,11,12}. 이 환자의 경우 추후 경과 관정을 위하여 흉부 X-선 촬영, 흉부 전산화 단층촬영, 폐 기능 검사, 심장초음파 등의 정기적인 추적 검사가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

LIP는 매우 드문 간질성 폐질환의 일종으로 비특이적인 방사선학적 소견으로 보이므로 타 간질성 폐질환과의 감별을 위해서는 반드시 개흉 폐생검을 하여야 한다. 또한 LIP 진단 후 다른 자가 면역 질환 및 감염의 확인이 치료 방향의 결정에 있어 필요하며 폐섬유화 및 폐성심으로의 진행을 막기 위해서 조기에 적극적인 폐생검을 시행하여 적극적인 치료를 시작하여야 한다. 또한 일부 악성 림프종으로의 진행도 보고 되고 있어 정기적인 추적 검사가 필요하다. 저자들은 1개월 간의 기침과 운동 시 호흡곤란으로 내원하여 개흉 폐생검 결과 LIP로 진단 후 스테로이드 치료로 호전된 1예를 경험하였기에 관련 문헌고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

1. Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, Kuschner WG. Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review. *Chest* 2002;122:2150-64.
2. Carrington CB, Liebow AA. Lymphocytic interstitial pneumonia. *Am J Pathol* 1966;48:A36.
3. Cosgrove G, Fessler M, Schwartz M. Lymphocytolasmic infiltrations of the lung. In: Schwarz MI, King TE Jr, editors. *Interstitial lung disease*. 4th ed. Hamilton: BC Decker; 2003. p. 685-96.
4. Yoo B, Kim NK, Kim KY, Han YC, Cho HI, Ham EK, et al. A case of lymphoma manifested as lymphocytic interstitial pneumonia. *Korean J Intern Med* 1987;33:386-92.
5. Jung HJ, Cho ER, Shim JJ, In KH, Yu SH, Kang KH, et al. A case of lymphocytic interstitial pneumonitis. *Tuberc Respir Dis* 1993;40:602-9.
6. Suh YA, Kim SI, Kim DH, Kwak JY, Lee JC, Baek HJ, et al. A case of lymphocytic interstitial pneumonia. *Tuberc Respir Dis* 2001;51:390-4.
7. Yum HK, Kim ES, Ok KS, Lee HK, Choi SJ. Lymphocytic interstitial pneumonitis associated with epstein-barr virus in systemic lupus Erythematosus and Sjogren's syndrome: complete remission with corticosteroid and cyclophosphamide. *Korean J Intern Med* 2002;17:198-203.
8. Scientific Committee of the Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2008 national survey of idiopathic interstitial pneumonia in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2009;66:141-51.
9. Johkoh T, Müller NL, Pickford HA, Hartman TE, Ichikado K, Akira M, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1999;212:567-72.
10. Honda O, Johkoh T, Ichikado K, Tomiyama N, Maeda M, Mihara N, et al. Differential diagnosis of lymphocytic interstitial pneumonia and malignant lymphoma on high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:71-4.
11. Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, Wehunt WD, Lazarus AA. Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunopathological findings in 18 cases. *Pathology* 1987;19:178-85.
12. Strimlan CV, Rosenow EC 3rd, Weiland LH, Brown LR. Lymphocytic interstitial pneumonitis: review of 13 cases. *Ann Intern Med* 1978;88:616-21.
13. Davies CW, Juniper MC, Gray W, Gleeson FV, Chapel HM, Davies RJ. Lymphoid interstitial pneumonitis associated with common variable hypogammaglobulinaemia treated with cyclosporin A. *Thorax* 2000;55:88-90.