

## 특발성 간질성 폐렴의 분류 및 병리학적 소견

고려대학교 의과대학 병리학교실, 한국과학기술부지정 동결폐조직은행

김 한 겹

### Idiopathic Interstitial Pneumonias : Classification and Pathology

Han Kyeom Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Korea University, Korea Lung Tissue Bank

#### 서 론

특발성 간질성 폐렴(idiopathic interstitial pneumonias, 이하 IIPs)은 미만성 폐실질성질환(diffuse parenchymal lung disease, DPLDs) 또는 간질성 폐질환(interstitial lung disease, ILD)에 속하는 질환군이다(Fig. 1). IIPs는 폐실질(lung parenchyma)의 염증과 섬유화에 의한 손상으로부터 야기되는 다양한 질환군으로 구성되어 있다. 간질(interstitium)은 조직학적 구조상 폐포의 폐포상피세포와 혈관내피세포의 기저막 사이에 위치한 공간으로서 IIPs의 일차적인 손상 부위이다. 그러나 이들 질환들은 간질 뿐 아니라 공기강, 변연부 기도 및 혈관의 상피나 내피세포들에도 영향을 미칠수 있다<sup>1</sup>. 기본적인 병태생리학적 소견은 폐포나 폐포 증격에 세포의 침윤, 부종, 삼출 등의 염증성변화와 콜라겐, proteoglycan, fibronectin, glycoprotein 과 같은 extracellular matrix(ECM)침윤, 섬유화

등에 의하여 폐실질의 파괴가 일어나고 이런 조직학적 변화에 의하여 acinus에서 가스교환의 장애와 제한성 환기장애를 초래하게 된다.

DPLDs는 원인을 알 수 있는 경우(collagen vascular disease, 환경성 또는 약제성)와 원인을 모르는 질환들(IIPs, 육아종성 폐질환(예, 유육종증), lymphangioleiomyomatosis(LAM), histiocytosis X (HX) 및 호산구성 폐렴 등)로 구성되어 있다. IIPs에 속하는 질환 중에서 특발성 폐섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)과 다른 간질성 폐렴(NSIP, DIP, RB-ILD, AIP, COP, LIP)과의 감별이 특히 중요하다<sup>2</sup>.

#### 특발성 간질성 폐렴의 분류

1969년 Liebow와 Carrington은 특발성 간질성 폐질환을 다음과 같이 5가지로 분류하였으며<sup>3</sup>, 오랜 동안 임상 의사와 병리 의사가 사용하여 왔다.

Address for correspondence :

**Han Kyeom Kim, M.D. Ph.D.**

Department of Pathology, College of Medicine, Korea University

126-1, 5Ka, Anam-Dong, Sungbuk-Ku, Seoul, 136-075, Korea

Phone : 02-920-5686 Fax : 02-920-5590 E-mail : hankim@korea.ac.kr

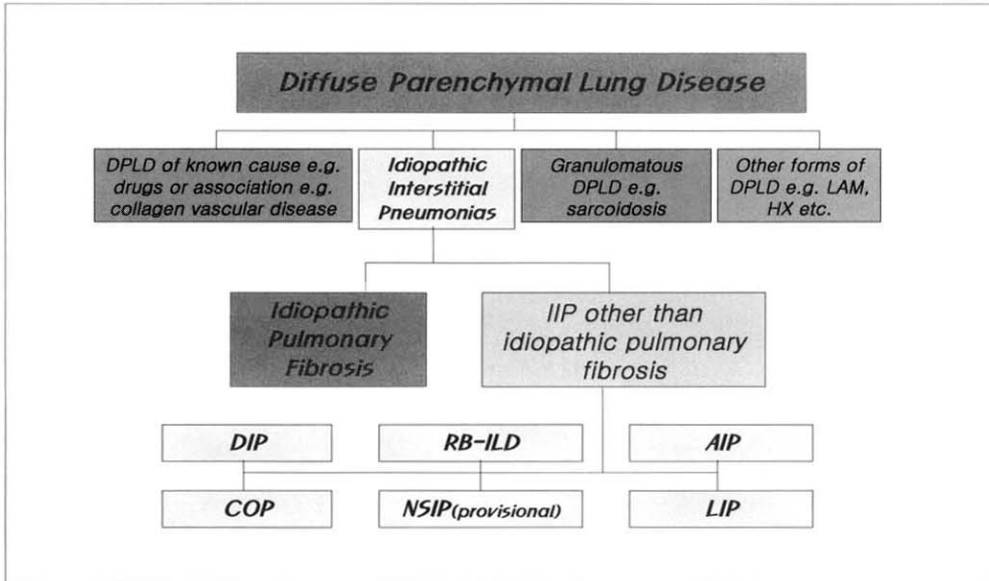


Fig. 1. Classification of diffuse parenchymal lung diseases.

1. Usual interstitial pneumonia (UIP)
2. Bronchiolitis obliterans with interstitial pneumonia (BIP)
3. Desquamative interstitial pneumonia (DIP)
4. Lymphocytic interstitial pneumonia (LIP)
5. Giant cell interstitial pneumonia (GIP)

그러나 이 분류를 임상 각 증례에 적용하는데 있어서 흔히 임상-병리학적으로 잘 맞지 않은 경우가 있고 IIPs에 대한 새로운 사실을 알게 됨에 따라 Müller와 Colby<sup>4</sup>, Katzenstein<sup>5</sup>, Travis<sup>6</sup>, ATS/ERS<sup>2</sup> 등에 의해 새로운 분류법들이 발표되었다(Table 1).

초기의 분류와 나중에 나온 분류상의 가장 큰 변화를 살펴보면, Liebow 분류에 있던 LIP와 GIP는 대부분의 분류에서 빠지게 되었는데, 그 이유는 LIP의 많은 증례들이 악성립프증으로 발전하고, GIP의 많은 예들은 견고한 금속에 의한 진폐증(hard metal pneumoconiosis)에 속하기 때문이었

다. 또한 새로운 개념의 질환들이 추가되었는데, 여기에는 respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease (RB-ILD)<sup>7</sup>, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) 또는 cryptogenic organizing pneumonia (COP)<sup>8,9</sup>, acute interstitial pneumonia (AIP)<sup>10</sup> 및 nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)<sup>11</sup> 등이 있다<sup>4,12</sup>.

그러나 2001년도 제정된 새로운 ATS/ERS 분류에서는 LIP가 다시 분류에 들어가는 등 모두 7가지의 임상병리학적 질환들을 포함하고 있다<sup>2</sup>. 이들을 발생 빈도에 따라 나열하면 IPF/CFA, NSIP (provisional), COP, AIP, RB-ILD, DIP, LIP 등이다. 이 분류에서 중요한 것은 조직학적 양상 (histologic pattern)에 기초를 둔 임상-방사선-병리진단(clinico-radiologic-pathologic diagnosis, CRP diagnosis)을 사용한다는 점이다<sup>2</sup>. 즉 조직학적 양상에 따라 IIP를 일차적으로 분류한 다음, 최종진단은 호흡기내과의사, 방사선 의사 및 병리 의사가 모인 가운데 환자의 모든 임상적, 방사선적, 병리학적 정보들을 종합적

**Table 1.** 특발성 간질성 폐렴의 분류

Liebow & Carrington (1969)	Katzenstein (1997)	Muller & Colby (1997)	William & Travis (2000)	ATS/ERS (2001)
UIP	UIP	UIP	UIP	IPF/CFA
DIP	DIP/RB-ILD	DIP	DIP	DIP
				RB-ILD
BIP		BOOP	BOOP	COP
	AIP	AIP	DAD(AIP)	AIP
	NSIP:	NSIP	NSIP :	NSIP
	Group I, II, III		Cellular Fibrosing	
LIP				LIP
GIP				

UIP; usual interstitial pneumonia, NSIP; nonspecific interstitial pneumonia, OP; organizing pneumonia, DAD; diffuse alveolar damage, RB; respiratory bronchiolitis, DIP; desquamative interstitial pneumonia, LIP; lymphoid interstitial pneumonia, IPF; idiopathic pulmonary fibrosis, CFA; cryptogenic fibrosing alveolitis, COP; cryptogenic organizing pneumonia, AIP; acute interstitial pneumonia, RB-ILD; respiratory bronchiolitis interstitial lung disease

**Table 2.** 특발성 간질성 폐렴의 병리소견과 임상-방사선-병리 진단(CRP Diagnosis)과의 관계

병리소견	CRP Diagnosis
보통형 간질성 폐렴 (UIP)	특발성 폐 섬유화증/특발성 섬유화성 폐포염 (IPF/CFA)
비특이형 간질성 폐렴 (NSIP)	비특이형 간질성 폐렴 (NSIP, provisional)
기질화 폐렴 (OP)	특발성 기질화 폐렴 (COP)
미만성 폐포손상 (DAD)	급성 간질성 폐렴 (AIP)
호흡성 세기관지염 (RB)	호흡성 세기관지염-간질성 폐질환 (RB-ILD)
탈락성 간질성 폐렴 (DIP)	탈락성 간질성 폐렴 (DIP)
림프구성 간질성 폐렴 (LIP)	림프구성 간질성 폐렴 (LIP)

UIP; usual interstitial pneumonia, NSIP; nonspecific interstitial pneumonia, OP; organizing pneumonia, DAD; diffuse alveolar damage, RB; respiratory bronchiolitis, DIP; desquamative interstitial pneumonia, LIP; lymphoid interstitial pneumonia, IPF; idiopathic pulmonary fibrosis, CFA; cryptogenic fibrosing alveolitis, COP; cryptogenic organizing pneumonia, AIP; acute interstitial pneumonia, RB-ILD; respiratory bronchiolitis interstitial lung disease

으로 고려하여야만 가능하다(Table 2).

### IIPs의 진단과 수술적 폐생검의 의의

IIPs환자의 진단과정은 매우 역동적이어서 임상, 방사선, 병리의사 간의 의사소통이 매우 중요하다<sup>2)</sup>. 만일 병리의사가 임상증상, 방사선 소견, 직업력, 흡연력 등에 대한 정보 없이 조직을 판독하는 경우 많은 제약이 따르게 된다. 또한 병리의사가 조

직 양상에 대해 기술하면 임상, 방사선, 병리의사들은 바로 환자에게 상응하는 검사를 실시하거나 문진 등을 통해 구체적인 직업력, 주거환경, 과거의 질환 및 사용된 약제, 흡연력, 가족력 등을 확인할 필요가 있다.

수술적 폐생검은 신뢰성 있는 임상-병리학적 진단을 위해서는 필수적이기는 하지만, 모든 UIP/IPF 환자에서 필요한 것은 아니다. 그러나 병리진단은 질병 경과 중 후반기에 얻게 되거나 치료를 시작한 후에 얻게 되면 별로 도움이 되지 않

기 때문에 초기에 시행하는 것이 좋다. 수술적 폐생검을 함으로써 얻게 되는 이익을 요약하면 다음과 같다<sup>2</sup>.

1. 정확한 임상-병리학적 진단을 내리게 됨에 따라 임상 의들이 치료방침을 정하는데 도움을 준다. 즉, 질환의 활동성 여부를 알 수 있고, 예상과는 다른 치료 방법을 모색할 수도 있다.
2. IIPs에 대한 대부분의 치료법들은 심각한 위험과 부작용이 따르게 되는데, 정확한 진단 하에 결정하면 불필요한 치료를 피할 수 있을 뿐 아니라, 예후를 예측할 수 있다.
3. 섬유화를 유발시키는 특별한 원인 인자를 찾는 것은 환자의 보상이나 공중위생 측면에서 중요하다. (예, 석면폐증)

대부분의 경우 생검은 기존의 조직학적 양상 (UIP, NSIP, OP, DAD, DIP, RB, and LIP)으로 결정적인 분류가 가능하게 해준다. 또한 유육종증 (sarcoidosis), 과민성 폐렴, lymphangioleiomyomatosis (LAM), 또는 lymphangitic carcinoma 등과의 감별도 가능해 지고, hard metal disease와 같은 직업성 폐질환의 존재도 확인할 수 있다. 만일 생검조직에서 급성 또는 만성 염증 소견이 관찰되면 특수염색을 시행하여 감염원을 찾아야 한다.

수술적 폐생검을 통한 IIPs의 진단 시 고려사항은 다음과 같다.

1. 수술적 폐생검은 하나 이상의 폐엽에서 시행하는 것이 좋다<sup>13,14</sup>. 심한 섬유화로 인해 벌집폐가 형성된 곳에서는 시행하면 안되며, 심한 섬유화나 벌집폐 형성이 안된 폐에서 수술의가 육안적으로 관찰하여 비정상적으로 보이는 부위를 절제하면 된다. 수술전에 HRCT를 통해 미리 떼어낼 부위를 임상이나 방사선 의사와 상의하면 좋은 결과를 얻을 수 있다<sup>15</sup>. 이상적인 폐생검 조직은 정상부위와 함께 비정상 부위 및

벌집폐 부위가 모든 포함되어 있어야 한다. 또한 수술 중 빠른 진단을 얻기 위하여 동결절편 검사를 의뢰해서는 안되며, 절제된 조직은 바로 병리과로 보내 불필요한 전처치나 인위적인 손상이 가해지지 않도록 해야 한다. 허탈된 폐는 주사기를 이용하여 10% 중성 포르말린을 투입하면서 고정시킨다<sup>16</sup>.

2. 드물기는 하지만 병리진단이 수정을 필요로 할 때가 있다. 환자들을 치료하거나 상세한 문진을 하게 되면 예상치 못한 임상 경과를 보이거나, 폐 섬유화의 원인이 밝혀지기도 하고, 치료에 대한 반응이 다르게 나타날 수 있기 때문이다. 따라서 주기적으로 병리 소견과 방사선 소견을 임상 추적을 통해 얻어지는 여러 데이터들과 함께 재검토 할 필요가 있다.
3. 여러 폐엽에서 생검을 시행한 경우 폐엽 마다 각기 다른 병리소견을 보이는 경우도 있다. 예를 들면 하엽에서는 UIP 소견이 보이고 상엽에서는 NSIP 소견이 관찰되는 경우이다. Flaherty 등 (2001)의 보고에 따르면 만약 한 폐엽에서 UIP 소견이 관찰되고 다른 폐엽에서 NSIP 소견이 관찰되면 임상 양상은 IPF와 비슷하다는 것이다<sup>14</sup>. 드물기는 하지만 만약 한 폐엽에서는 UIP와 비슷한 섬유화의 양상이 관찰되고 다른 폐엽에서는 육아종성 병변이나 석면소체 등이 관찰되면 이럴 때는 유육종, 과민성 폐렴, 또는 석면폐증과 같은 진단을 붙이는 것이 좋다.
4. 경기관지 폐생검 (transbronchial lung biopsy, TBLB)은 대부분의 IIPs의 진단을 위해 유용한 방법이 아니다. 그렇지만 TBLB를 하게 되면 유육종증, lymphangitic carcinomatosis, 호산구성 폐렴, 특수 감염성 폐질환 등을 감별할 수 있다<sup>2</sup>. 만일 임상적으로나 방사선적으로 COP 나 AIP 가 의심되는 경우 각각 조직학적으로 OP 또는 DAD 양상이 관찰되면 확정

**Table 3.** UIP의 병리소견

주된 병리소견 (Key Histologic Features)
Dense fibrosis causing remodeling of lung architecture with frequent “honeycomb” fibrosis
“Temporal Heterogeneity” Fibroblastic foci typically scattered at the edges of dense scars
Patchy lung involvement
Frequent subpleural and paraseptal distribution
관계있는 부정적 소견 (Pertinent Negative Findings)
Lack of active lesions of other interstitial diseases (i.e., sarcoidosis or LCH)
Lack of marked interstitial chronic inflammation
Granulomas ; inconspicuous or absent
Lack of substantial inorganic dust deposits, i.e., asbestos bodies (except for carbon black pigment)
Lack of marked eosinophilia

적이다.

### 특발성 간질성 폐렴의 병리

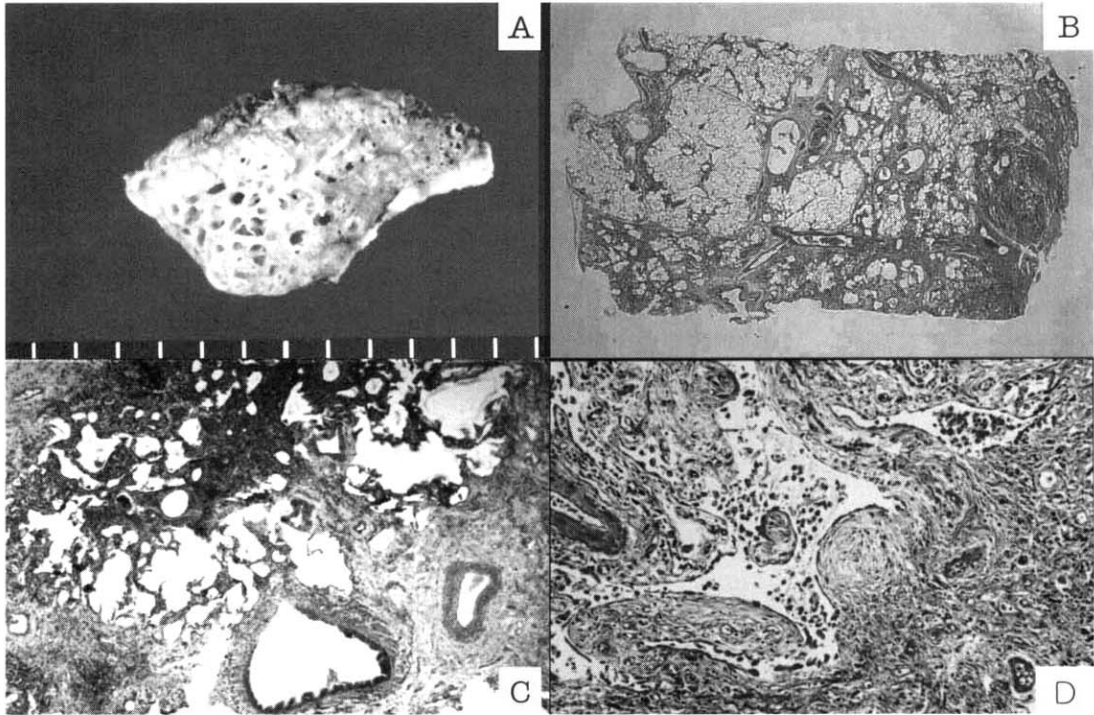
#### 1. 특발성 폐 섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) -보통형 간질성폐렴(UIP)

UIP는 원인불명의 만성 섬유화성 간질성 폐렴을 가진 환자에서 볼 수 있는 가장 흔한 조직학적 형태로 임상적으로 IPF 또는 특발성 섬유성 폐포염(cryptogenic fibrosing alveolitis, CFA)로도 불린다. UIP와 IPF의 용어 사이에는 많은 논란이 있었지만 최근의 정의에 의하면 “IPF는 만성 섬유화성 간질성 폐렴의 하나로서 폐에만 국한되어 발생하는 원인불명의 질환으로서 폐생검상 UIP의 조직학적 소견을 보이는 경우”를 의미한다<sup>17</sup>. 다시 말하면, IPF의 진단을 위해서는 폐 생검조직에서 UIP의 조직학적 소견과 함께, 1) 간질성 폐질환을 유발할 수 있는 다른 원인들, 즉 약물, 환경적 요인과 콜라겐 혈관성 질환들이 제외되어야 하며, 2) 특징적인 방사선학적 소견, 즉 폐 변연부 및 폐 기저부에 현저한 미만성 간질성 혼탁과 벌집폐(honeycombing) 소견, 3) 제한성 양상 (restrictive pattern)을 보이는 비정상적인 폐기능 검사 등의

조건을 충족시켜야 한다. 환자들은 일반적으로 50대로 호흡곤란 및 비객담성 기침을 주소로 잠행성으로 발병한다. IPF의 정확한 조직학적 진단을 위해서는 폐생검을 실시해야만 한다. 폐생검을 통하지 않을 때는 ATS/ERS에서 규정한 몇 가지 조건을 충족시켜야 한다. 그렇지만 폐생검이 진단적이지 않을 경우도 있기 때문에 모든 임상적, 방사선적, 병리학적 정보들을 참조하여 최종적인 결론을 내리는 것이 중요하다<sup>2</sup>.

#### 병리 소견 :

UIP의 주된 조직소견은 정상 폐 구조의 파괴, 섬유화와 벌집폐, 산재되어 나타나는 fibroblastic foci, 반점상 분포와 선방이나 폐소엽의 변연부 침범으로 요약할 수 있다(Table 3). 광학현미경으로 관찰하면 저배율에서 폐 손상이 초래된 병소가 매우 다양하게 보인다. 즉 정상적으로 보존된 폐포 구조, 간질의 염증, 섬유화와 벌집 모양(honeycomb) 변화가 현미경 시야를 달리함에 따라 번갈아 나타남이 특징이다(Fig. 2)<sup>12,18</sup>. 조직학적 변화들은 흉막하부의 폐실질에서 가장 심하게 나타난다. 폐간질의 염증은 일반적으로 경미하거나 중등도이며, 보통 반점상(patchy)으로 나타나는데, 폐포 중격에 약간의 림프구, 형질세포 및 조직구의 침윤과



**Fig. 2.** UIP pattern. (A) Wedge biopsied lung shows characteristic findings of honeycomb change. (B) Patchy fibrosis with remodeling of the lung architecture shows a striking subpleural distribution. Areas of normal lung are present that lack active lesions of other interstitial lung disorders. (C) There is marked fibrosis consisting of dense collagenous scarring with remodeling of the lung architecture and cystic changes. (D) The dense collagenous scar is juxtaposed with a fibroblastic focus of loose organizing connective tissue. (Masson trichrome stain)

제 II형 폐포상피세포의 증식을 동반한다. 섬유화가 일어난 부위는 두터운 비세포성 교원질의 침착과 산재된 fibroblastic foci로 구성되어 다양성(temporal heterogeneity)을 보인다. 벌집폐 변화는 만성 섬유성 공기강(cystic fibrotic airspaces)의 형태로 관찰되며 흔히 세기관지 상피세포로 피복되고 점액이 차여있다. 평활근 증식도 흔히 관찰된다<sup>19</sup>. UIP의 진단을 위해서는 비교적 정상으로 보존된 폐 구조가 관찰되어야만 한다. 그렇지 않으면 병리 의사들은 단지 “벌집폐 변화를 동반한 심한 섬유화(severe fibrosis with honeycomb change)” 라는

진단만 가능하게 된다. 환자에 따라서는 폐생검 상한 폐엽에서는 UIP 양상이 관찰되나, 다른 폐엽에서는 UIP의 소견이 불충분하고 오히려 NSIP 같은 다른 병리소견이 관찰되기도 한다.

만약 질환의 축진기에 생검을 하게되면 UIP 양상과 함께 다음과 같은 다양한 급성 병변들을 볼 수 있는데, 감염, 뚜렷한 기질화 폐렴, 미만성 폐포손상(diffuse alveolar damage, DAD), 모세혈관염 등이다. 이런 경우 원인을 찾을 수 없을 때는 “accelerated decline of IPF” 또는 “IPF의 급성 악화(acute exacerbation of IPF)” 로 표현한다<sup>20</sup>. 교

**Table 4.** UIP 양상의 병리소견이 관찰되는 질환들

1. 특발성 폐 섬유화증/특발성 섬유화성 폐포염 (IPF/CFA)
2. 교원질 혈관질환 (Collagen vascular disease)
3. 약물 독성 (Drug toxicity)
4. 만성 과민성 폐렴 (Chronic hypersensitivity pneumonitis)
5. 방사선 폐렴 (Radiation pneumonitis)
6. 석면폐증 (Asbestosis)
7. 가족성 특발성 폐 섬유화증 (Familial idiopathic pulmonary fibrosis)
8. Hermansky-Pudlak 증후군

원질 혈관질환, 약물에 의한 폐질환, 만성 과민성 폐렴, 석면증 및 가족성 IPF의 경우 UIP와 조직학적으로 감별이 불가능 한 경우가 있다.

**감별질환 :**

IIPs를 감별하기 위해서는 반드시 조직학적 측면과 임상적 측면의 두 가지 측면에서 접근해야 한다. 폐생검을 판독하는데 있어 병리의사는 먼저 조직학적 양상에만 근거를 둔 감별진단을 시행한다<sup>21</sup>. 즉, 석면소체, 병원균이나 다른 외인성 인자들을 형태학적으로 철저히 검사한다. 임상 의들은 원인이 될 만한 모든 가능성을 조사하여, 최종적으로 특발성이라는 사실을 확인해야만 한다.

조직학적으로 UIP양상과 감별이 필요한 질환으로는 섬유화성 NSIP, DIP, OP 와 DAD가 있다. 또한 UIP와 비슷한 병리소견을 보여주는 병변으로는 석면폐증, 교원질 혈관질환, 과민성 폐렴의 섬유화기, 방사선 폐렴 및 Hermansky-Pudlak 증후군 등이 있다(Table 4).

**2. 비특이성 간질성 폐렴(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)**

폐생검된 조직에서 기존의 특발성 간질성 폐렴의 어떠한 형태에도 맞지 않는 특발성 간질성 질환이 관찰될 경우 Kitaichi (1990)는 “unclassified interstitial pneumonia” 로 표현하였고<sup>22</sup>, Katzenstein과 Fiorelli

(1994)는 “NSIP” 라는 용어를 사용하였다<sup>11</sup>. NSIP의 개념이 도입되면서 좀 더 양호한 예후를 보이는 간질성 폐질환으로서 IPF와는 구별할 필요가 있지만 DIP, AIP나 COP와는 다른 경우를 확인하는 것이 쉬워졌다. 그렇지만 NSIP라는 용어는 1980년대부터 HIV에 감염된 환자에서 발생하는 비감염성 간질성 폐렴에 대하여 사용되어 왔기 때문에 약간의 혼란이 있는 것도 사실이다<sup>23,25</sup>.

NSIP의 정의도 시간이 흐르면서 많은 변화를 겪게 되었다. 처음에는 이름 그대로 원인에 관계없이 비특이적인 만성 간질성 폐렴으로서 전형적인 UIP 혹은 DIP의 소견을 볼 수 없는 경우에 사용하였지만, 현재는 IIP에 속하는 질환의 한 형태로 자리매김을 하였다. 그렇지만 아직도 특발성 NSIP를 임상 의들이 사용하기에는 문제가 있는데, 그 이유는 폐생검에서 관찰되는 병리학적 소견과 연관성이 있는 독특한 임상소견이 없기 때문이다. NSIP 환자들의 예후가 IPF 환자들 보다 좋은 것은 확실하지만, 임상 의들이 폐생검을 통하지 않고 이를 알아보기가 쉽지 않다. NSIP의 조직소견은 비특이적이며, 흔히 교원질 혈관질환, 특수한 직업성 노출, 과민성 폐렴 또는 약물로 인한 폐손상에서도 볼 수 있다. 따라서 폐 생검조직에서 NSIP 양상이 관찰되면 원인을 찾기 위한 노력을 배가해야하며, 특히 교원질 혈관질환들에 대한 혈청학적 검사와 표지자 검사를 철저히 수행해야 한다.

**Table 5.** 비특이성 간질성 폐렴(NSIP)의 병리소견

주된 병리소견 (Key Histologic Features)	
Cellular pattern	Mild to moderate interstitial chronic inflammation Type II pneumocyte hyperplasia in area of inflammation
Fibrosing pattern	Dense or loose interstitial fibrosis lacking the temporal heterogeneity pattern and/or patchy features of UIP Lung architecture may appear lost on examination of H&E stained sections, but relatively preserved with elastic stains Interstitial chronic inflammation-mild or moderate
관계있는 부정적 소견 (Pertinent Negative Findings)	
Cellular pattern	Dense interstitial fibrosis; absent Organizing pneumonia is not a prominent feature Lack of diffuse severe alveolar septal inflammation
Fibrosing pattern	Temporal heterogeneity pattern; fibroblastic foci with dense fibrosis are inconspicuous or absent-this is especially important in cases with patchy involvement and subpleural or paraseptal distribution
Both patterns	Acute lung injury pattern, especially hyaline membranes; absent Eosinophils; inconspicuous or absent Granulomas; inconspicuous or absent Lack of viral inclusions and organisms on special stains for organisms

**NSIP의 분류 :**

Katzenstein과 Fiorelli (1994)<sup>11</sup>는 “NSIP” 를 폐생검 내에서 염증과 섬유화의 정도에 따라 세 가지의 소그룹으로 나누었다. 즉, Group I은 간질성 염증만 있는 경우이며, Group II는 염증과 섬유화가 공존하는 경우이고, Group III는 주로 섬유화가 관찰되는 경우이다. Travis 등(2000)<sup>18</sup>은 NSIP의 분류를 더욱 단순화하여 세포성 양상 (cellular pattern)과 섬유화성 양상 (fibrosing pattern)의 두 가지로 나누었다.

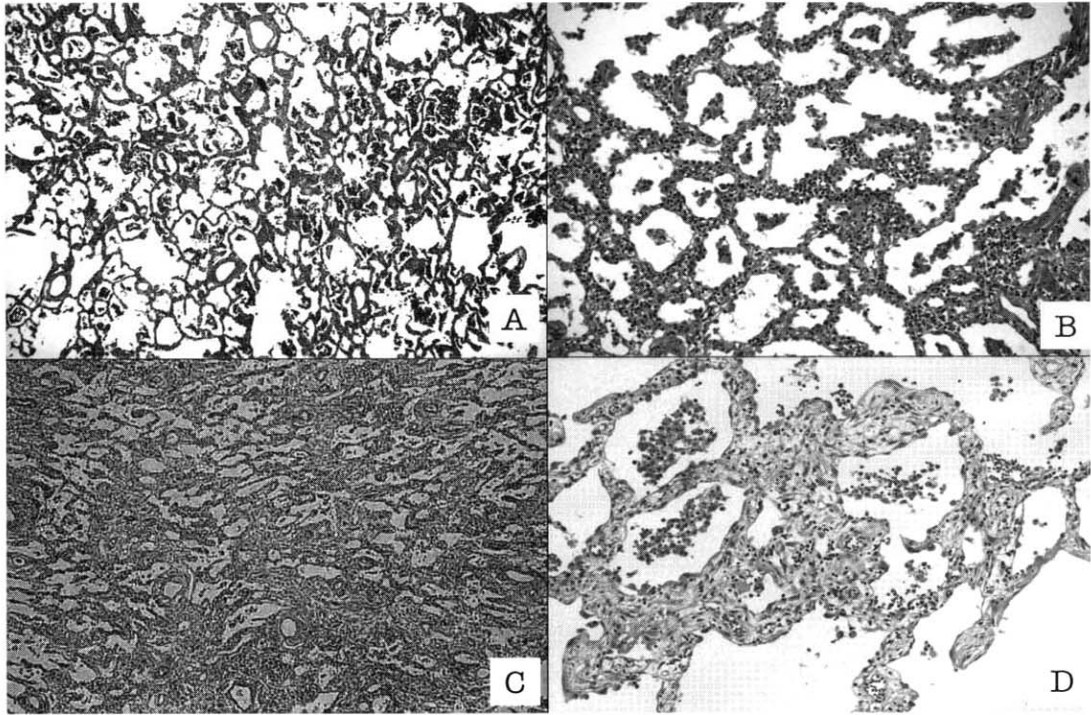
**병리 소견 :**

NSIP의 병리소견은 폐포 중격에서의 염증과 섬유화의 정도에 따라 다양하게 나타날 수 있다<sup>11,18,26</sup>. 그러

나 저배율에서는 비교적 균일한 소견을 보이고 간질 내에 단핵염증세포가 침윤하고 섬유화가 다양하게 동반된다는 점은 IIPs에 속하는 다른 질환들 즉 UIP, OP, DAD, DIP, LIP와는 차별되는 소견이다 (Table 5 and Fig. 3).

세포성 NSIP는 주로 경미하거나 중등도의 만성 간질성 염증으로 나타나는데, 림프구와 소수의 형질 세포들이 침윤한다<sup>11,18,26</sup>. 폐는 특징적으로 균일하게 침범되나, 병변은 흔히 patchy하게 분포한다. 기도, 혈관, 소엽간 격벽과 흉막주위의 간질이 흔히 침범된다. 두터운 섬유화는 없거나 뚜렷하지 않다. 폐포 내에서 발달하는 기질화성 섬유화를 흔히 관찰할 수 있어(모든 증례의 약 2/3 정도) 기질화성 폐렴으로 오인할 수도 있다. 림프구의 집합도 흔하다.





**Fig. 3.** Nonspecific interstitial pneumonia, cellular pattern (A & B), and fibrosing pattern (C & D). They show temporal homogeneity pattern.

섬유화성 NSIP에서는 다양한 정도의 두텁거나 느슨한 간질성 섬유화가 관찰되나, 저배율에서 관찰하면 균일하게 보이는 결체조직으로 구성되어 있다<sup>11,18</sup>. UIP의 특징인 다양성의 원인인 fibroblastic foci는 없거나 뚜렷하지 않다. 증례에 따라서는 섬유화가 국소적으로 진행하여 폐구조가 변형되기도 하지만<sup>26</sup> UIP에서 관찰되는 것처럼 광범위하게 침범되지는 않는다. 벌집폐와 평활근의 증식도 있을 수 있지만 뚜렷하지는 않다. 염증세포의 침윤은 경미하거나 중등도이며, 주로 림프구로 구성되고 소수의 형질 세포도 나타난다.

**감별질환 :**

세포성 NSIP와 감별이 필요한 질환들로는 과민성 폐렴, 기질화 폐렴, LIP, DAD 분해기, 호산구성 폐

렴과 섬유화성 NSIP가 있다<sup>11,18,26</sup>. 과민성 폐렴의 병리학적 소견은 세기관지중심성의 세포성 간질성 폐렴, 산재되어 나타나는 불분명한 육아종 및 내강으로 자라는 기질화되는 섬유화로 구성되어 있다. 만일 세포성 NSIP에서 느슨하고 잘 발달하지 못한 육아종이 관찰된다면 반드시 과민성 폐렴, 감염, 교원질 혈관질환 이나 약제성 폐렴의 가능성을 먼저 고려해 봐야 한다. 감염의 가능성을 배제하기 위해서는 곰팡이나 *Pneumocystis carinii* 및 결핵을 확인하기 위한 특수염색을 시행하여야만 한다 (Table 6).

섬유화성 NSIP와 감별을 요하는 질환들로는 UIP, 과민성 폐렴, Langerhans세포 조직구증, DIP, 기질화 폐렴, DAD 및 유육종증 등이 있다<sup>11,18,21,26</sup>. 가장 중요한 것은 UIP와의 구별인데, NSIP는 균일

**Table 6.** NSIP 양상의 병리소견이 관찰되는 질환들

1. 원인이 없는 경우 (idiopathic NSIP)
2. 교원질 혈관질환
3. 과민성 폐렴
4. 약제성 폐렴 (Drug-induced pneumonitis)
5. 감염
6. 면역 결핍증 (Immunodeficiency including HIV infection)

**Table 7.** 기질화 폐렴 (OP)의 병리 소견

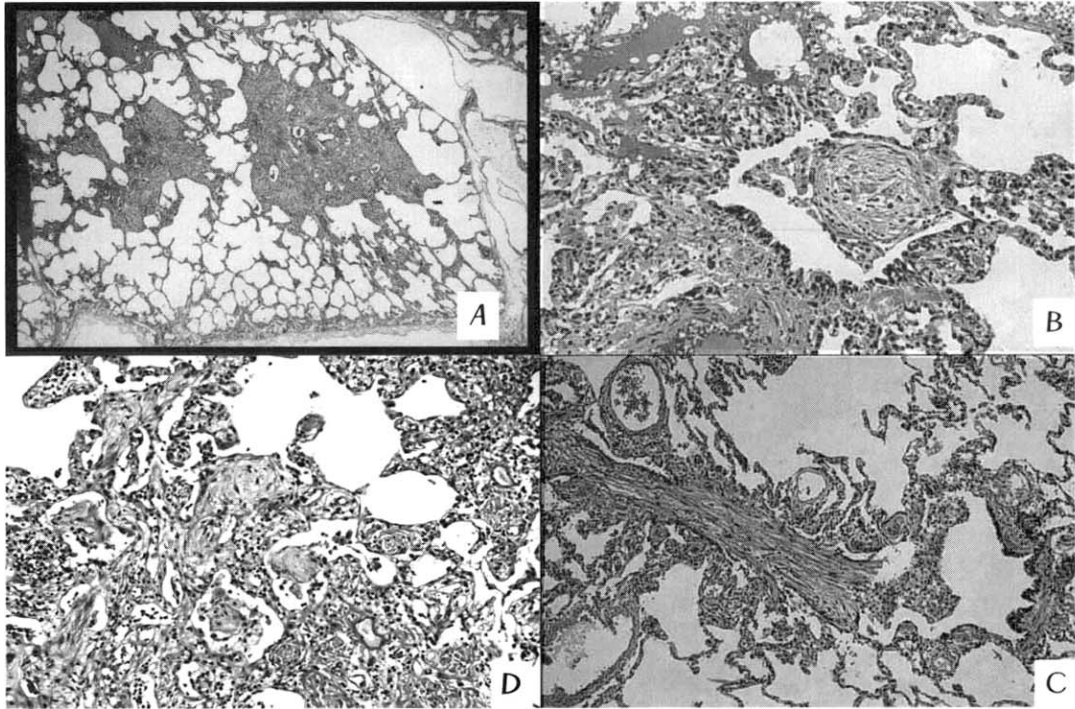
주된 병리소견 (Key Histologic Features)
Organizing pneumonia: intraluminal organizing fibrosis in distal airspaces (bronchioles, alveolar ducts, and alveoli)
Patchy distribution
Preservation of lung architecture
Uniform temporal appearance
Mild interstitial chronic inflammation
관계있는 부정적 소견 (Pertinent Negative Findings)
Lack of interstitial fibrosis (except for incidental scars or apical fibrosis)
Absence of granulomas
Lack of neutrophils or abscesses
Absence of necrosis
Lack of hyaline membranes or prominent airspace fibrin
Lack of prominent infiltration of eosinophils
Absence of vasculitis

한 조직학적 소견을 보이는데 반해 UIP는 매우 다양한 형태의 소견과 함께, 두터운 교원질과 산재되어 있는 fibroblastic foci가 특징적이다. Masson trichrome염색 같은 특수염색을 하게 되면 간질성 섬유화를 잘 관찰할 수 있다.

### 3. 특발성 기질화 폐렴 (cryptogenic organizing pneumonia, COP)

COP는 Davison 등(1983)<sup>9</sup>에 의해 처음으로 기술된 임상-병리학적 질환명이다. 1985년에는 Epler 등<sup>8</sup>에 의해 bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)로 불리면서 이 명칭으로 널리 사용되었다. 그러나 2001년도 ATS/ERS에서는 COP

를 사용하기로 결정하였다<sup>2</sup>. 그 이유는 COP라는 명칭 자체가 이 질환의 기본적인 형태를 잘 함축하고 있고, 압축성 폐쇄성 세기관지염(constrictive bronchiolitis obliterans)과 같은 기도질환과 BOOP 간의 혼동을 피하기 위해서이다. 기질화 폐렴 양상(organizing pneumonia pattern)은 폐포관과 폐포 내에서의 기질화(“organization pneumonia”)로 구성되는데 세기관지 내에서의 기질화(“polypoid bronchiolitis obliterans”)가 동반되기도 한다. 기질화 폐렴양상은 다른 폐 질환의 인근 부위에서 이차적으로 나타나기도 하고, 또는 다른 병변의 일부로 관찰될 수도 있으나, 폐실질 변화의 주 소견으로서 일차성(특발성)으로 초래될 수 있다. 따라서 기질화 폐렴이라는 일반적인 용어를 사



**Fig. 4.** Organizing pneumonia pattern in patient with cryptogenic organizing pneumonia. (A) Bronchiolocentric pattern with patchy distribution. (B) A bronchiolar intraluminal polyp. (C) Polypoid plug of loose organizing connective tissue within an alveolar duct. (D) Loose plugs of connective tissue filling alveolar airspaces.

용하면 원인이 포함된 적절한 표현이 가능하다. 예를 들어 organizing pneumonia associated with rheumatoid arthritis 나, organizing pneumonia secondary to viral pneumonia 로 표기하면 된다.

COP는 원인불명이라는 점, 가끔 다른 형태의 간질성 폐렴과 혼동되는 경향이 있는 점, 병변 부위의 폐포 증격에 림프구의 침윤과 제 II형 폐포세포의 증식이 있다는 점등을 고려하여 IIPs의 분류에 포함되었다<sup>8,27</sup>. 남녀 발생빈도가 비슷하고 주로 성인에서 호발하며 50대에서 흔하다. 대부분 환자는 아급성의 진행을 보이며, 수주간 기침, 호흡곤란 및 발열의 증상이 있다. 흉부 CT 검사에서 폐실질에 patchy consolidation/opacity을 보이며 폐허엽에서 심한 소견을 보인다. 예후는 좋은 편이며, 스

테로이드 요법에 잘 듣는다.

#### 병리 소견 :

기질화 폐렴은 섬유성 폐 질환으로서 섬유모세포의 증식이 폐 간질보다는 주로 공기강에서 일어남이 특징적이다. 즉 폐포관과 폐포 내로 미성숙한 형태의 섬유모세포 증식으로 이루어진 조직전(plugs of fibroblastic tissue) 혹은 폴립양 조직(polypoid tissue, Masson's body)이 자라게 된다. 세기관지에서도 비슷한 병변이 있을 수 있다(Table 7)<sup>8,28</sup>. 대부분 병변은 소기도를 중심으로 나타난다(Fig. 4). 병변 내의 폐포 증격은 경미한 비후를 보이고 단핵염증 세포들이 침윤하며, 제 II형

**Table 8.** 기질화 폐렴 (OP) 양상의 병리소견을 보이는 질환들

1. 특발성 (COP)
2. 기질화성 미만성 폐포손상 (Organizing diffuse alveolar damage)
3. 기질화성 감염
4. 기도폐쇄 원위부의 기질화 (Organization distal to obstruction)
5. 기질화성 흡입성 폐렴 (Organizing aspiration pneumonia)
6. 기질화성 약물반응, 연기, 독성 노출
7. 교원질 혈관질환
8. 외인성 알레르기성 폐포염 / 과민성 폐렴
9. 호산구성 폐질환
10. 염증성 장질환 (Inflammatory bowel disease)
11. 만성 세기관지염에서의 이차적 반응
12. 폐농양, Wegener's 육아종증, 종양 주위에서의 회복 반응

폐포상피세포의 증식을 흔히 보인다. 인근 폐포 내에는 포말성 폐포대식세포가 출현하며, 이는 상부 기도의 폐쇄를 나타내는 소견이다 (“내인성 지방성 폐렴”). 면역조직화학염색을 하게 되면 기도 내로 자라는 섬유모세포전 (fibroblastic plug)은 섬유모세포와 근섬유모세포로 구성되어 있음을 알 수 있으며, 느슨한 기질 내에서 동심원상 배열을 하는 점이 특이하다. 간혹 섬유모세포전 중심부에 림프구 또는 형질세포 출현을 볼 수 있다.

**감별질환 :**

조직에서 공기강 내 호중구 침윤, 급성 세기관지염, 육아종, 괴사, 유리질막 (hyaline membrane), 많은 호산구 침윤 등이 관찰되면 COP의 진단을 내리면 안된다. COP와 감별이 필요한 질환들로는 DAD, NSIP, DIP 와 UIP가 있다 (Table 8)<sup>8,28</sup>.

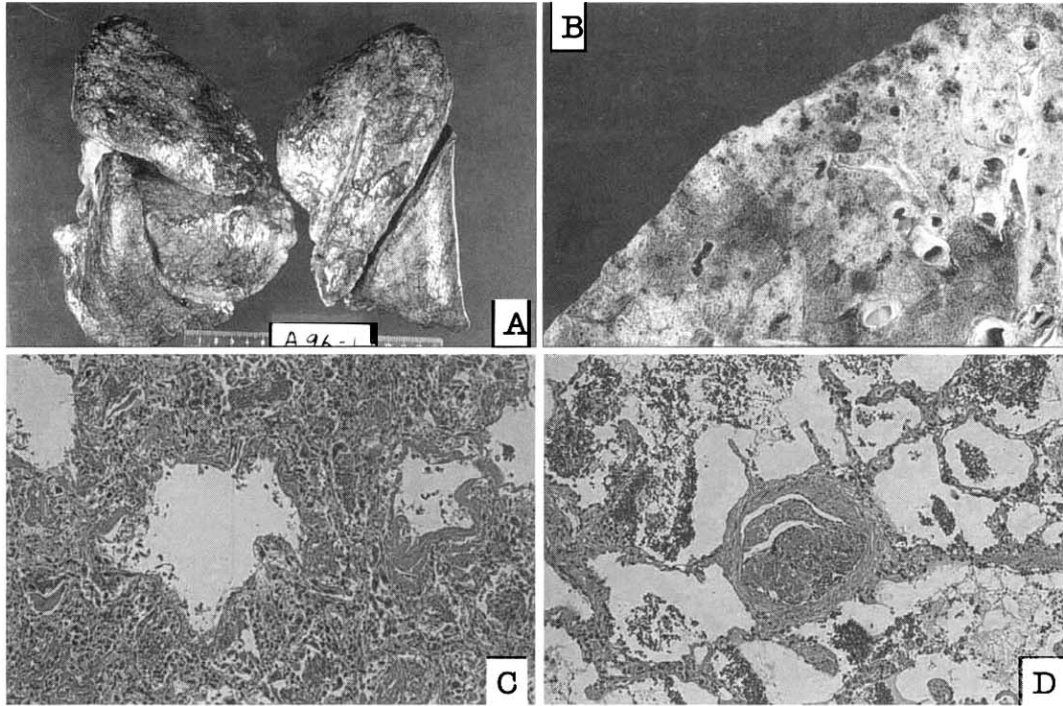
**4. 급성 간질성 폐렴(acute interstitial pneumonia, AIP)**

AIP는 급격히 진행하며, 독특한 병리학적 소견을 보이는 간질성 폐질환의 하나이다. 병리학적 양상은 미만성 폐포손상(diffuse alveolar damage, DAD)의 기질화 형태로 관찰되는데, 급성 폐손상

이 심한 경우 임상적으로 급성 호흡곤란 증후군 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)으로 불린다. ARDS의 특징은 양측 폐가 광범위하게 침범되며, 이로 인해 가스교환의 급격한 장애를 초래하여 진행성 저산소혈증을 야기한다. ARDS를 가진 환자의 대부분에서 원인이 있다. 그런데 ARDS를 가진 환자 중 평소 건강한 사람에서 발생하였고 그 발생 원인을 알 수 없을 경우 급성간질성 폐렴(acute interstitial pneumonia, AIP) 또는 “Hamman-Rich 질환”으로 진단할 수 있다<sup>10,29</sup>.

**병리 소견 :**

DAD는 급성 폐손상으로 나타나는 폐의 연속적인 병리학적 변화로서 크게 두가지, 즉 급성기 또는 삼출성기(acute or exudative stage)와 후기 또는 기질화기(later or organizing stage)로 나누며 이들 소견이 중복될 수 있다<sup>10,29</sup>. DAD의 초기 변화는 발병 1-2일이 경과되어 관찰되며, 폐간질 및 폐포 내의 부종과 유리질막 형성(hyaline membrane) 및 간질성 급성 염증을 특징으로 한다. DAD의 후기는 발병 1-2주 후 가장 현저한 병변을 나타내며, 이때 폐포상피세포의 증식과 간질성 섬유모세포의 증식을 볼 수 있다. 증식된 폐포상피세포에서 심한 이형성을 볼 수 있고, 이들 세포는 때때로



**Fig. 5.** Acute interstitial pneumonia. (A) The external surface of the both lungs show cobblestone appearance. (B) Cut surface of the lung shows diffuse involvement of the lesion. (C) The lung shows diffuse alveolar wall thickening by proliferating connective tissue, hyaline membranes, and Type II pneumocytes. (D) Organizing thrombi in a pulmonary arteriole.

기관지폐포세척(bronchoalveolar lavage, BAL)검사  
에서 암세포로 오진되기도 한다. 전자현미경 관찰  
에서 폐포상피세포의 괴사와 탈락으로 기저막이  
노출된다. 혈관내피세포의 손상도 볼 수 있지만 현  
저하지 않다. 제Ⅱ형 폐포상피세포의 증식은 수복  
현상으로 해석되고 이들 세포가 I형 폐포상피세  
포의 파괴로 노출된 기저막을 피복한다. 폐포의 허  
탈(collapse)로 폐포벽이 서로 병치하고, 진행되면  
간질 비후를 초래하며 결국 폐실질 구조의 변형을  
가져온다. 혈전이 소구경 또는 중간구경의 폐동맥  
에서 흔히 관찰된다(Fig. 5)<sup>29</sup>. 만약 환자가 생존하  
게 되면 폐는 정상으로 돌아온다. 반대로 벌집폐로  
진행할 수도 있다.

AIP의 병리소견 상 중요한 특징들은<sup>10,29</sup> (1) 병

변의 시간대가 동일(temporal uniformity)하고 (2)  
폐 간질이 부종성이며, (3) 섬유모세포의 증식  
(fibroblast proliferation)이 있다는 것이다(Table  
9). Temporal uniformity는 폐 손상에 대해서 같은  
시간대의 염증성 병변을 보여주는 것으로, 저배율  
에서 현미경 시야를 달리 하더라도 거의 일정한  
형태학적 변화를 관찰할 수 있다. 고배율에서는 주  
로 섬유모세포의 미만성 증식을 보이며, 이때 교원  
질 침착은 매우 적어서, 폐의 만성 섬유증 때 흔히  
볼 수 있는 풍부한 교원질 침착과는 쉽게 감별이  
된다.

**감별질환 :**

AIP는 그 현미경적 소견이 기질화를 보이는 미만

**Table 9.** 미만성 폐포손상 (DAD)의 병리소견

주된 병리소견 (Key Histologic Features)
Diffuse distribution
Uniform temporal appearance
Alveolar septal thickening due to organizing fibrosis, usually diffuse
Airspace organization (may be patchy or diffuse)
Hyaline membranes (may be focal or diffuse)
관계있는 부정적 소견 (Pertinent Negative Findings)
Lack of granulomas, necrosis, or abscesses
Lack of infectious agents (no viral inclusions and negative results with special stains for organisms)
Lack of prominent eosinophils and neutrophils
Negative cultures

**Table 10.** 미만성 폐포손상 (DAD)의 병리소견을 보이는 질환들

1. 특발성 (acute interstitial pneumonia)
2. 요독증
3. 감염
4. 폐혈증
5. 교원질 혈관질환
6. 수혈과 관련된 급성 폐손상
7. 약물 독성
8. 쇼크
9. 독성물질 흡입
10. 외상

성 폐포 손상(organizing diffuse alveolar damage)과 거의 일치하고 유리질막의 흔적을 볼 수 있기 때문에 UIP, NSIP, 또는 기질화 폐렴과는 쉽게 구별된다<sup>2,21</sup>. 만약 육아종, 바이러스성 봉입체(viral inclusion), 괴사병변, 호중구성 농양 등이 관찰되면 감염을 의심해야 하며 특수염색을 시행하여 미생물에 의한 감염여부를 반드시 확인해야 한다 (Table 10).

#### 5. 호흡성 세기관지염- 연관성 간질성 폐질환 (respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, RB-ILD)

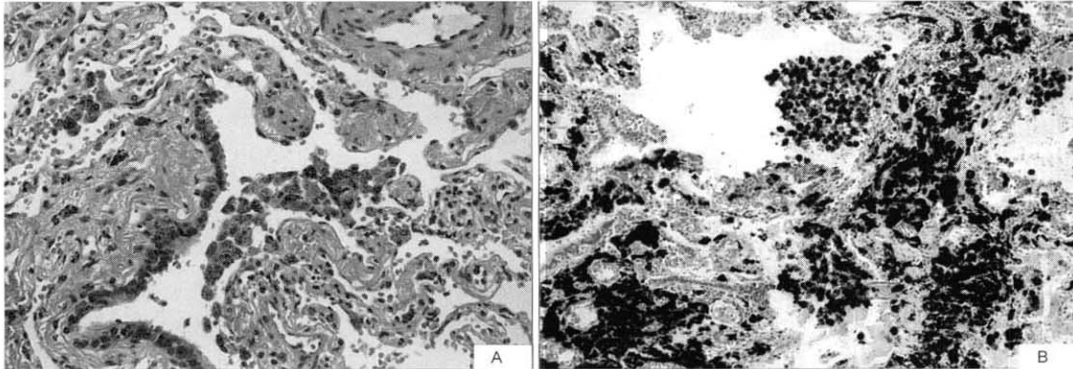
RB-ILD는 호흡성 세기관지염의 병리학적 소견이

있는 간질성 폐질환에서 임상적 증상이 있는 경우를 말한다. RB-ILD는 DIP와 밀접한 연관이 있다. 호흡성 세기관지염(RB)은 흡연자에서 흔히 관찰되는 병리조직학적 소견으로서 탄분을 탐식한 대식세포가 첫번째와 두번째 호흡성 세기관지의 내강에 존재하는 것이 특징이다. 증상이 동반되는 경우는 거의 없지만 드물게 증상이 나타날 수 있는데, 이럴 경우 대부분 소기도의 기능이상과 연관이 있다<sup>30</sup>. 그런데 아주 드문 경우 간질성 폐질환의 한 형태로 발전하여 비정상적인 폐기능과 방사선학적 이상을 초래하기도 하는데 이것을 RB-ILD라고 표현한다.

RB-ILD가 흡연과 밀접한 관계가 있다는 사실을 알고 나면, 같은 환자의 폐에서 흔히 중심폐소엽성 폐기종(centrilobular emphysema)이 관찰되는 것이 놀랄 만한 일은 아니며, 다른 형태의 폐질환에서도 병발되어 우연히 관찰되는 경우가 많다. DIP는 RB-ILD가 더욱 심해져서 나타나는 것으로 생각되는데 탄분을 탐식한 대식세포들이 광범위한 부위의 폐포강을 채우게 된다<sup>7,31</sup>.

병리소견 :

호흡성 세기관지염은 저배율에서 관찰하면 병변이 군데군데 나타나고(patchy), 세기관지중심성 분포(bronchiolocentric distribution)를 한다. 호흡성 세



**Fig. 6.** Respiratory bronchiolitis in a patient with respiratory bronchiolitis-associated with interstitial lung disease. (A) Pigmented alveolar macrophages fill the lumen of the respiratory bronchiole. (B) The pigmented cells contain iron particles(iron stain).

**Table 11.** 호흡성 세기관지염의 병리소견

주된 병리소견 (Key Histologic Features)
Bronchiolocentric alveolar macrophage accumulation
Mild bronchiolar fibrosis and chronic inflammation
Macrophages have dusty brown cytoplasm (may be positive for iron stains)
관계있는 부정적 소견 (Pertinent Negative Findings)
Lack of diffuse macrophage accumulation
Lack of interstitial fibrosis and/or honeycomb fibrosis

기관지, 폐포관 및 세기관지 주위의 폐포강에서 먼지성 갈색 색소를 탐식한 대식세포의 군집이 관찰되는데, 밝은 갈색의 세포들은 풍부한 세포질 내 고운 황금 갈색 과립을 갖고 있다(Fig. 6)<sup>7,21,31</sup>. 이외에도 세기관지 주위에서 림프구와 조직구의 침윤이 관찰된다. 경미한 세기관지 주위 섬유화가 동반되기도 하는데 폐포 중격을 따라 퍼져나가며, 증식한 제 II형 폐포세포와 입방형 세기관지형 상피세포에 의해 피복된다. 중심소엽성 폐기종이 흔히 동반된다(Table 11).

## 6. 탈락성 간질성 폐렴(desquamative interstitial pneumonia, DIP)

Liebow와 Carrington (1969)<sup>3</sup>은 폐포상피세포들이

탈락되어 발생하는 간질성 폐렴이 있다고 생각하고 DIP 라는 용어를 처음 사용하였다. 그러나 현재는 폐포내 대식세포의 축적에 의한 것으로 밝혀졌다<sup>32</sup>. 또한 흡연자에게서 나타난다는 점과 병리소견이 흡사하다는 점으로 미루어 RB-ILD와 같은 스펙트럼에 속하는 질환으로 생각된다<sup>33</sup>. 그렇지만 아주 드물게 비흡연가에서도 발생하고, 간접흡연이나 환경에 노출된 사람들에서도 발생하기도 한다. “폐포대식세포 폐렴(alveolar macrophage pneumonia)” 이라는 용어가 더 정확한 표현이다<sup>2</sup>.

임상적으로 IPF로 불리는 질환군에서 과거에는 UIP와 DIP를 함께 포함시켜왔으며, DIP를 early 또는 cellular UIP로 간주한 적이 있었지만, 요즘은 임상-병리학적으로 서로 다른 질환으로 해석한다(Table 12). DIP는 UIP에 비하여 발생 빈도가

**Table 12.** UIP와 DIP의 감별점\*

	UIP	DIP
Clinical features		
Mean age	50.9 yr	42.3 yr
Spontaneous improvement	no	occasionally
Response to steroids	<10%	>60%
Mortality (mean survival)	>60% (4-5 yr)	27% (12 yr)
Pathologic features		
Temporal distribution	heterogeneous	uniform
Fibroblast foci	present	absent
Intraalveolar macrophages	focal	diffuse

\*modified from Dr. Carrington CB, 1978 and Dr. Katzenstein A, 1993

**Table 13.** 탈락성 간질성 폐렴(DIP)의 병리 소견

주된 병리소견 (Key Histologic Features)
Uniform involvement of lung parenchyma
Prominent accumulation of alveolar macrophages (may show fine granular positivity with iron stains)
Mild to moderate fibrotic thickening of alveolar septa
Mild interstitial chronic inflammation (lymphoid aggregates)
관계있는 부정적 소견 (Pertinent Negative findings)
Dense and extensive fibrosis : inconspicuous or absent
Smooth muscle proliferation : inconspicuous or absent
Honeycomb fibrosis : absent
Fibroblastic foci and organizing pneumonia : inconspicuous or absent
Eosinophils : inconspicuous, absent, or only focal

훨씬 낮다(10 : 1). DIP는 흡연가에서 30 내지 40 대에 호발하며, 폐 확산능(diffusion lung capacity) 과 폐 용적의 감소를 보인다. 방사선 사진상 환자의 5분의 1에선 정상소견을 보이며, 일반적으로 UIP 보다는 병변이 경미하다. 스테로이드 치료에 대부분 환자에서 효과가 있으며 10년 생존율은 약 70%이다.

병리 소견 :

DIP의 가장 뚜렷한 소견은 다수의 대식세포가 원위 기도 및 폐포강에 출현한다는 점이다(Table 13 and Fig. 7)<sup>31</sup>. 폐포중격은 다소 비후되어 있으며 약간의 림프구, 형질세포와 간혹 호산구의 침윤을 보이고,

세포질이 풍부한 입방형의 II형 폐포 상피세포로 피복되어 있다. 이런 소견은 흡연가에서 볼 수 있는 소위 호흡성 세기관지염(RB)에서도 볼 수 있는데, 차이점은 DIP의 경우 넓은 부위를 균일하게 침범하는데 비해, RB는 호흡세기관지와 인근의 폐포강에 국한하여 탄분을 탐식한 대식세포들이 밀집해 있음을 관찰할 수 있다. 따라서 DIP와 RB-ILD는 서로 연관성을 가지는 질환으로 해석된다.

감별질환 :

폐포내 대식구의 축적이나 국소적인 비특이적 “DIP-like reaction” 은 흡연하는 사람이라면 나타날 수 있기 때문에 감별이 필요하다. 특히 대부분



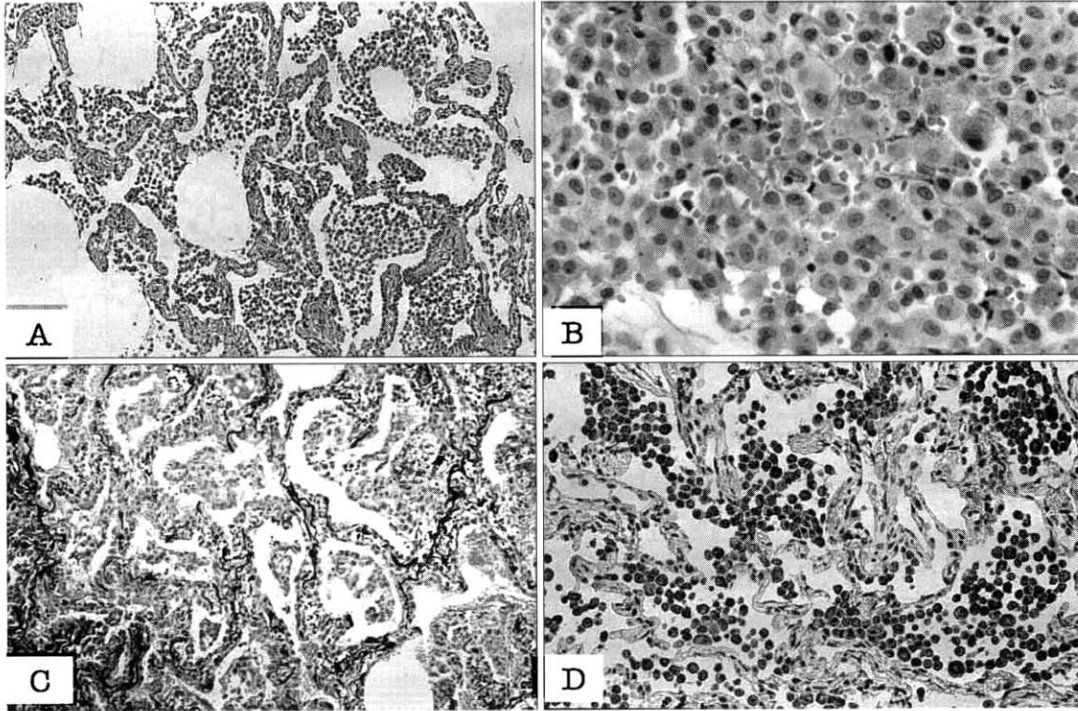


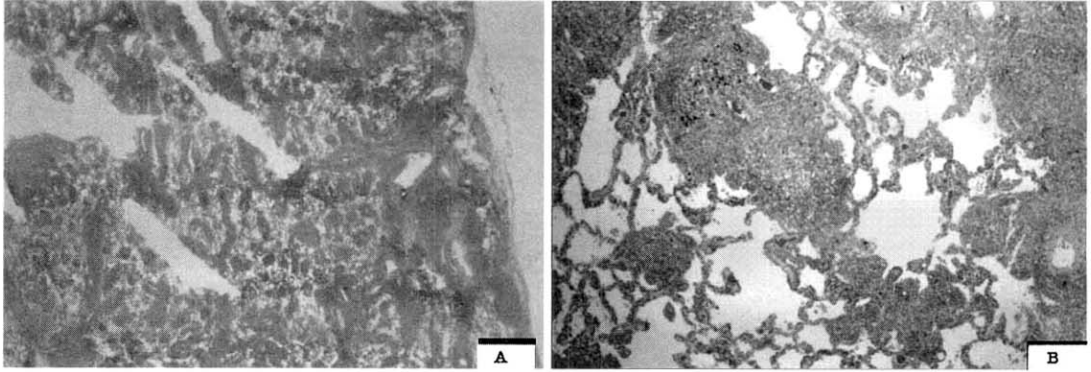
Fig. 7. Desquamative interstitial pneumonia pattern. (A & B) The alveolar spaces are diffusely involved by marked alveolar macrophages accumulation. (C) The alveolar walls are mildly thickened by fibrous connective tissue on EVG stain. (D) The alveolar macrophages are strongly reactive for CD68 on the immunohistochemical staining.

의 간질성폐렴 환자들은 흡연과 연관이 있는 경우가 많아 UIP, RB, NSIP, 호산구성 폐렴, 만성 폐출혈 등에 병발하여 나타나기도 한다<sup>21</sup>. DIP는 조직학적으로 UIP와 다른데, 저배율에서 병변은 UIP에 비해 균일한 형태를 보인다. 그리고 UIP에서 볼 수 있는 전형적인 다양한 형태의 병변 (temporal heterogeneity)이나, 광범위한 섬유화, fibroblastic foci 또는 벌집폐 등의 소견을 관찰할 수 없다.

### 7. 림프양 간질성 폐렴(lymphoid interstitial pneumonia, LIP)

LIP라는 용어는 Liebow와 Carrington (1969)에 의

해 처음 사용되었으며, 폐간질 내 림프구의 미만성 침윤이 특징적인 소견으로서, UIP, DIP, BIP 및 GIP 등의 다른 간질성 폐렴과는 뚜렷이 구별되는 질환으로 간주하였다<sup>3</sup>. 그러나 많은 증례들이 악성 림프종으로 발전하였기 때문에 암전구병변으로 간주하여 LIP는 폐림프구증식성 질환으로 따로 분류되기도 하였다. 그러나, 일상적인 조직학적 관찰만으로는 idiopathic LIP와 악성 림프종을 감별하는 것이 결코 쉽지않지만<sup>34</sup> 면역조직화학검사와 분자병리검사를 통해 림프구의 반응성 증식과 종양성 증식의 구별이 가능하게 되었고, LIP의 소수만이 악성으로 진행한다는 것이 밝혀졌다<sup>35,36</sup>. 결국 LIP는 폐장 내 미만성 림프구 과증식증의 하나로서 주로 간질에서 변화가



**Fig. 8.** Lymphocytic interstitial pneumonia pattern. (A & B) Diffuse thickening of alveolar walls by moderately severe infiltrate of lymphocytes and plasma cells.

나타나는 질환으로 정의를 내릴 수 있다. 연관이 있는 질환으로는 여포성 세기관지염 (follicular bronchio-litis)이 있는데, 이는 주로 기관지 또는 세기관지 주위에 림프구가 침윤하고 배중심(germinal center)이 발달하는 경우를 말한다<sup>34,37,39</sup>.

LIP의 발생빈도는 낮고, 어떤 학자들은 이 질환이 과연 존재하는지 의심하기도 한다. 더구나 LIP는 간질성 폐렴의 분류에서 떨어져 나와 폐 림프구증식성 질환으로 간주해야 한다는 주장도 있다. 그렇지만 임상 및 방사선적 소견은 미만성 폐질환과의 감별을 요하고, 조직학적으로도 의심할 여지 없이 간질성 폐렴의 형태를 보이고 있기 때문에 간질성 폐질환으로 분류하는 것이 타당하다. 한가지 명심할 것은 과거에 LIP로 진단되었던 많은 증례들이 현재의 개념으로 재검사해 하면 세포성 NSIP로 진단이 된다는 것이다.

**병리 소견 :**

이름 그대로 간질내 다수의 림프양 침윤이 특징으로서, 림프구와 함께 형질세포 및 조직구가 침윤된다(Fig. 8). 또한 제II형 폐포세포의 증식 및 폐포 대식세포의 증가가 동반된다. 폐포 증적이 광범위하게 침범되어야 하며, 림프양 여포가 림프관 주위

에서 흔히 관찰된다. 벌집폐처럼 구조적인 변화나 비괴사성 육아종들이 관찰되기도 하고, 간혹 폐포내 기질화와 대식세포의 집결이 관찰되기도 한다 (Table 14).

**감별질환 :**

감별진단을 요하는 질환들로는 미만성 림프양 증식(diffuse lymphoid hyperplasia or hyperplasia of bronchial mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)), 결절성 림프양 증식(nodular lymphoid hyperplasia), 소림프구성 림프종(small lymphocytic lymphoma) 등이 있다. 조직학적 양상이 비슷하게 보이는 질환으로는 OP, NSIP, 과민성 폐렴과 UIP가 있다(Table 15)<sup>21</sup>.

**분류할 수 없는 간질성 폐렴(Unclassifiable Interstitial Pneumonia)**

어떤 간질성 폐렴들은 아무리 임상적인 노력과 방사선적 검사나 병리 검사를 통해서도 분류할 수 없는 경우가 있다. 그리고 다음과 같은 경우 분류 불가능한 간질성 폐렴으로 처리한다<sup>2</sup>.

1. 부적절한 임상 정보

**Table 14.** 림프양 간질성 폐렴 (LIP)의 병리소견

주된 병리소견 (Key Histologic Features)
Diffuse interstitial infiltration of involved areas
Predominantly alveolar septal distribution
Infiltrates comprise mostly T cells, plasma cells, & macrophages
Lymphoid hyperplasia (MALT hyperplasia) - frequent
관계있는 부정적 소견 (Pertinent negative Findings)
Lack of tracking along lymphatic routes (bronchovascular bundles, pleura, and interlobular septa), characteristic of lymphomas
Organizing pneumonia, inconspicuous or absent
Lack of Dutcher bodies
Lack of monoclonal light chain staining pattern of plasma cells (polyclonal pattern present)
Lack of extensive pleural involvement or lymph node involvement
Lack of necrotizing granulomas

**Table 15.** 림프구성 간질성 폐렴 (LIP)의 소견을 보이는 질환들

1. 특발성
2. 감염 (especially <i>Pneumocystis carinii</i> , hepatitis B, EBV)
3. 교원질 혈관질환 (특히 Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis, SLE) 면역결핍증 (HIV, SCID)
4. 다른 면역질환 (Autoimmune hemolytic anemia, myasthenia gravis, pernicious anemia, Hashimoto's thyroiditis, chronic active hepatitis, primary biliary cirrhosis)
5. 약제성/독성 노출

2. 부적절한 방사선 자료
3. 부적절하거나 진단가치가 없는 생검 (예, 너무 작거나 상태가 나쁜 조직)
4. 임상적, 방사선적, 병리학적 소견간에 심한 차이가 존재할 경우
5. 폐엽마다 각기 다른 병리소견이 관찰되며, 이들과 임상적, 방사선적 자료들간에 연관성이 해결되지 않을 경우

그렇지만 이러한 경우에도 임상적, 방사선적, 병리학자들이 열심히 논의하여 이용 가능한 정보 내에서 최선의 진단을 도출하는 노력이 필요하다. 결론적으로 분류할 수 없는 간질성 폐렴을 설정한 목적은 새로운 질환을 만들어 내기 위한 것이 아니라 간질성 폐렴의 진단에 있어 임상적, 방사선적, 병리학적 정보들을 활용하는 것이 그만큼 중요

하다는 것을 강조하기 위함이다.

### 참고 문헌

1. Cushley MJ, Davison AG, du Bois RM, Egan J, Flower CD, Gibson GJ, et al. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax* 1999;54:S1-S30
2. American Thoracic Society. American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304

3. Liebow AA, Carrington CB. The interstitial pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, LeMay M, editors. *Frontiers of pulmonary radiology*, 1<sup>st</sup> edition. New York: Grune & Stratton; 1969; 102-41
4. Müller NL, Colby TV. Idiopathic interstitial pneumonias: high-resolution CT and histologic findings. *Radiographics* 1997;17:1016-22
5. Katzenstein A-LA. *Katzenstein and Askin's surgical pathology of nonneoplastic lung disease*. Philadelphia: W.B.Saunders; 1997
6. Travis Wd, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Prognostic significance of cellular and fibrosing patterns. Survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2000;24:19-33
7. Meyers JL, Veal CF Jr, Shin MS, Katzenstein A-L. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987;135: 880-4
8. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985;312:152-8
9. Davison AG, Heard BE, McAllister WAC, Turner-Warwick ME. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 1983;207:382-94
10. Katzenstein AL, Meyers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986;10:256-67
11. Katzenstein AL, Fiorelli R. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis : Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994;18:136-47.
12. Katzenstein AL, Myers JL : Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-5.
13. Chechani V, Landreneau RJ, Shaikh SS. Open lung biopsy for diffuse infiltrative lung disease. *Ann Thorac Surg* 1992;54:296-300
14. Flsherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Histological variability in patients with suspected idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1722-7
15. Haviv YS, Breuer R, Sviri S, Libson E, Safadi R. CT-guided biopsy of peripheral lung lesions associated with BOOP. *Eur J Med Res* 1997;2:44-6
16. Churg A. An inflation procedure for open lung biopsies. *Am J Surg Pathol* 1983;7:69-71
17. King TE Jr, Costabel U, Cordier JF, doPico GA, du Bois RM, Lynch D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64
18. Travis WD, Mastui K, Moss JE, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns. Survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2000;24:19-33
19. Kanematsu T, Kitaichi M, Nishimura K, Nagai S, Izumi T. Clubbing of the fingers and smooth-muscle proliferation in fibrotic changes in the lung in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1994;105:

339-42

20. Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993;103:1808-12
21. Travis WD, Colby TV, Koss MN, Müller NL, Rosado-de-Christenson M, King TE Jr. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology and American Registry of Pathology; 2001
22. Kitaichi M. Pathologic features and the classification of interstitial pneumonia of unknown etiology. *Bull Chest Dis Res Inst Kyoto Univ* 1990;23:1-18
23. Ognibene FP, Masur H, Rogers P, Travis WD, Suffredini AF, Feuerstein I, et al. Non-specific interstitial pneumonitis without evidence of *Pneumocystis carinii* in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus(HIV). *Ann Intern Med* 1988; 109:874-9
24. Sattler F, Nichols L, Hirano L, Hiti A, Hofman F, Hughlett C, et al. Nonspecific interstitial pneumonitis mimicking *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:912-7
25. Griffiths MH, Miller RF, Semple SJ. Interstitial pneumonitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Thorax* 1995;50:1141-6
26. Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby TV. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis : comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998;12:1010-9
27. Kitaichi M. Differential diagnosis of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992;102:44S-9S
28. Colby TV. Pathologic aspects of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992; 102:38S-43S
29. 김한겸, 김애리, 정민지, 서원희, 이지연, 박수현 : 급성 간질성 폐렴(소위 Hamman-Rich Syndrome) - 부검1예 보고 -. *대한병리학회지* 1977;31:366-74
30. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974;291:755-8
31. Yousem S, Colby T, Gaensler E. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:1373-80.
32. Tubbs RR, Benjamin SP, Reich NE, McCormack LJ, Van Ordstrand HS. Desquamative interstitial pneumonitis. Cellular phase of fibrosing alveolitis. *Chest* 1977;72:159-65
33. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978;298:801-9
34. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC, Hansell DM, du Boid RM, Sheppard MN, et al. Reactive pulmonary lymphoid disorders. *Histopathology* 1995;26:405-12
35. Kradin RL, Young RH, Kradin LA, Mark EJ. Immunoblastic lymphoma arising in chronic lymphoid hyperplasia of the pulmonary inter-

- stitium. *Cancer* 1982;50:1339-43
36. Teruya-Feldstein J, Temeck BK, Sloas MM, Kingma DW, Raffeld M, Pass HI, et al. Pulmonary malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) arising in a pediatric HIV-positive patient. *Am J Surg Pathol* 1995;19:357-63
37. Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, Lazarus AA, Wehunt WD. Lymphoid interstitial pneumonitis : clinicopathologic and immunopathologic findings in 18 patients. *Pathology* 1987;19:178-85
38. Kradin RL, Mark EJ. Benign lymphoid disorders of the lung, with a theory regarding their development. *Hum Pathol* 1983;14:857-67
39. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Follicular bronchitis/bronchiolitis. *Hum Pathol* 1985;16:700-6