

만성 간질성 폐질환의 병리

연세대학교 의과대학 병리학교실

신 동 환

Pathology of Chronic Interstitial Lung Disease

Dong-Hwan Shin

Department of Pathology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul 120-752, Korea

Interstitial lung disease is a generic term for a heterogeneous group of lung disease that primarily affect the interstitium although the disease is not clearly restricted to the interstitium. The majority of interstitial lung diseases represent inflammatory insults to the microscopic anatomic space bounded by the basement membrane of epithelial and endothelial cells, which may occur as slowly developing process and ultimately end up as end-stage honeycomb fibrosis. The currently prevalent classification of interstitial pneumonia with practical utility and easy reproducibility pertaining only to idiopathic interstitial pneumonia encompasses several different entities some of which may represent different aspects of the same condition. Honeycomb fibrosis is usually caused by a variety of pulmonary disease including chronic interstitial lung disease. It is important to recognize that usual interstitial pneumonia and honeycomb fibrosis are not synonymous. In the era of chemotherapy for malignant tumor, aggressive immunosuppression for autoimmune diseases and transplant recipients and acquired immunodeficiency syndrome, lung disease in the immunocompromised host has been common. Diagnostic lung biopsy becomes increasingly needed because proper treatment of interstitial lung disease relies on correct morphologic diagnosis. This review summarizes the pathologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias together with other inflammatory process with known or suggestive etiologies simulating interstitial pneumonias. (Korean J Pathol 1998; 32: 1~8)

Key Words: Lung, Interstitial disease, Idiopathic interstitial pneumonia, End-stage fibrosis, Biopsy

만성 간질성 폐질환은 대개 미만성으로 발병하여 흔히 미만성 간질성 폐질환으로 부르며 형태학적으로 말단 세기관지 및 혈관 주위의 지지조직, 소엽간 증격, 폐포증격을 구성하는 폐소엽내 섬세한 간질의 혈관이나 폐포세포에 처음 상해가 가해진 후 만성화되면서 간질이 침습되어 팽창된다. 붓 (Bronchiolitis Obliterans-Organizing Pneumonia, BOOP), 폐부종, 미만성 폐출혈 등과 같이 근본적으로 폐포내에 병변이 생기는 질환도 있으므로 보다 포괄적인 용어인 미만성 침윤성 폐질환

(diffuse infiltrative lung disease)으로 대치되기도 한다.

미만성 간질성 폐질환의 용어와 분류에 관해서는 이에 속하는 많은 질환 대부분이 원인 및 발병기전이 아직도 명백히 밝혀지지 않아 일정치 못하다. 원래 폐의 상해에 대한 반응이 근본적으로 제한되어 있어 폐에 나타나는 조직반응은 대단히 복합적 양상을 띤다. 따라서 원인이 전혀 상이한데도 불구하고 그 조직학적 소견은 때로 중복되기도 하며 미만성 침윤성 폐질환에 속하는 질환은 증상, 증후, 방사선학적 및 병태생리적 변화가 서로 비슷하여 일괄적으로 생각하는 것이 타당하다.

미만성 침윤성 폐질환 중 염증성 병변인 간질성 폐렴은 대부분 그 임상경과가 경미하고 대개 일정시간 후 치유되는 비정형 폐렴 (atypical pneumonia)의 범주에 속하고 그 원인이 대부분 바이러스, 미코플라스마 등의

접 수: 1997년 12월 22일, 게재승인: 1997년 12월 24일

주 소: 서울시 서대문구 신촌동 134, 우편번호 120-752

연세의대 신촌세브란스병원 병리학교실, 신동환

ISSN : 0379-1149

전염성이어서 폐생검이 불필요하나 때로는 임상경과가 급격하거나 또는 만성적으로 진행하고 그 원인이 불명확할 때 특발성 간질성 폐렴의 가능성이 높으므로 진단 목적의 폐생검이 시행된다. 또 최근 들어 면역기전에 의한 질환, 항암치료, 장기이식 등에 대한 연구 및 임상 적용이 매우 활발해져 그 결과 의인성 면역저하의 빈도가 크게 증가하여 이같은 환자에서 발생한 폐질환의 원인을 정확히 감별해야 할 때가 빈번하다. 그러므로 확진과 적절한 치료의 지침을 얻기 위해 폐생검이 시행될 때 특히 염증성 병변에 관한 조직학적 지식이 매우 중요하다.¹

미만성 침윤성 폐질환 중에서 임상적 빈도상 간질성 폐렴이 가장 흔한 바 이 중 진폐증을 제외한 비전염성 간질성 폐렴을 중심으로 병리조직학적으로 요약하고자 한다.

간질성 폐렴을 Liebow가 처음으로 보통형 간질성 폐렴 (usual interstitial pneumonia), 탈락성 간질성 폐렴 (desquamative interstitial pneumonia), 폐쇄성 세기관지염-간질성 폐렴 (bronchiolitis obliterans interstitial pneumonia), 림프성 간질성 폐렴 (lymphoid interstitial pneumonia), 거대세포 간질성 폐렴 (giant cell interstitial pneumonia)의 5 종류로 분류²하였으나 Hamman-Rich병을 만성적 경과를 밟는 보통형 간질성 폐렴으로 분류하였고 또 폐쇄성 세기관지염-간질성 폐렴은 그 대부분이 간질성 보다는 폐포내 병변으로 간주되어 요즘 붐 (BOOP)으로 흔히 불리고 있다. 더구나 림프성 간질성 폐렴은 단순한 염증성 병변에서 림프증식성 병변으로 개념이 바뀌고 있으며 거대세포 간질성 폐렴은 대부분의 예가 일종의 급속에 의한 진폐증으로 간주되고 있다. 그리하여 현재 진단병리학에서 널리 통용되고 있는 분류³에 의하면 간질성 폐렴은 보통형 간질성 폐렴, 탈락성 간질성 폐렴, 급성 간질성 폐렴, 비특이성 간질성 폐렴 (nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis)로 나뉜다. 사실 비전염성 간질성 폐렴의 분류는 과거 매우 복잡하여 그 명칭도 다양하였으며 일례로 그 중 가장 흔한 특발성 폐섬유증식증 (idiopathic pulmonary fibrosis)을 임상학들이 선호하나 병리학적으로는 너무 포괄적이다. 그러나 많은 병리학자가 특발성 간질성 폐렴 중 가장 흔한 유형인 보통형 간질성 폐렴을 특발성 폐섬유증과 동의어처럼 혼용하고 있다.

보통형 간질성 폐렴 (Usual Interstitial Pneumonia)

가장 흔한 유형의 특발성 간질성 폐렴이나 특발성으로 진단하기에 앞서 임상 및 병리학적으로 배제해야 할 질환이 많아 세심한 형태관찰이 대단히 중요하다. 대개 병변이 만성 지속적으로 진행하므로 4, 5년 후 60% 이상에서 사망한다.

1. 병리소견

주로 폐소엽의 변연부 즉 늑막하, 소엽간 중격, 세기관지와 소폐동맥 등의 주위 간질에 염증과 섬유화가 제각기 다른 비율로 공존하며 산재하는데 소림프구, 형질세포 같은 단핵구가 주로 침윤한다.

인체에서 만성 염증으로 진행할 수 있는 경로 중 원인불명으로 초래된 미미한 상해가 비록 현저히 드러나지 않으나 오래 지속할 때 만성 지속성 진행성 염증이 발생할 수 있는 바 바로 여기에 해당되는 예가 보통형 간질성 폐렴이라고 볼 수 있다.⁴ 그러므로 주로 폐소엽 내에서 불규칙하게 상해와 염증반응 그리고 복구성 섬유화가 시간차를 두고 반복적으로 생기므로 그 결과 폐를 광범위하게 보면 조직학적으로 시간적 이질성 (temporal heterogeneity)이 특징적으로 관찰되는 것이다 (Fig. 1). 섬유화의 과정에 시간차가 있는 것은 콜라겐의 다형성 (polymorphism)에도 드러난다. 부연하면 거의 정상인 폐포와 초기 염증 부위가 국소적으로 서로 교차 공존하고 염증후 복구현상이 나타나는 부위도 세포 침윤은 거의 없이 콜라겐 침착만 있는가 하면 콜라



Fig. 1. Scanning view of peripheral acinar pattern in usual interstitial pneumonia. Patchy interstitial inflammation and fibrosis interspersed with normal and honeycombed areas.

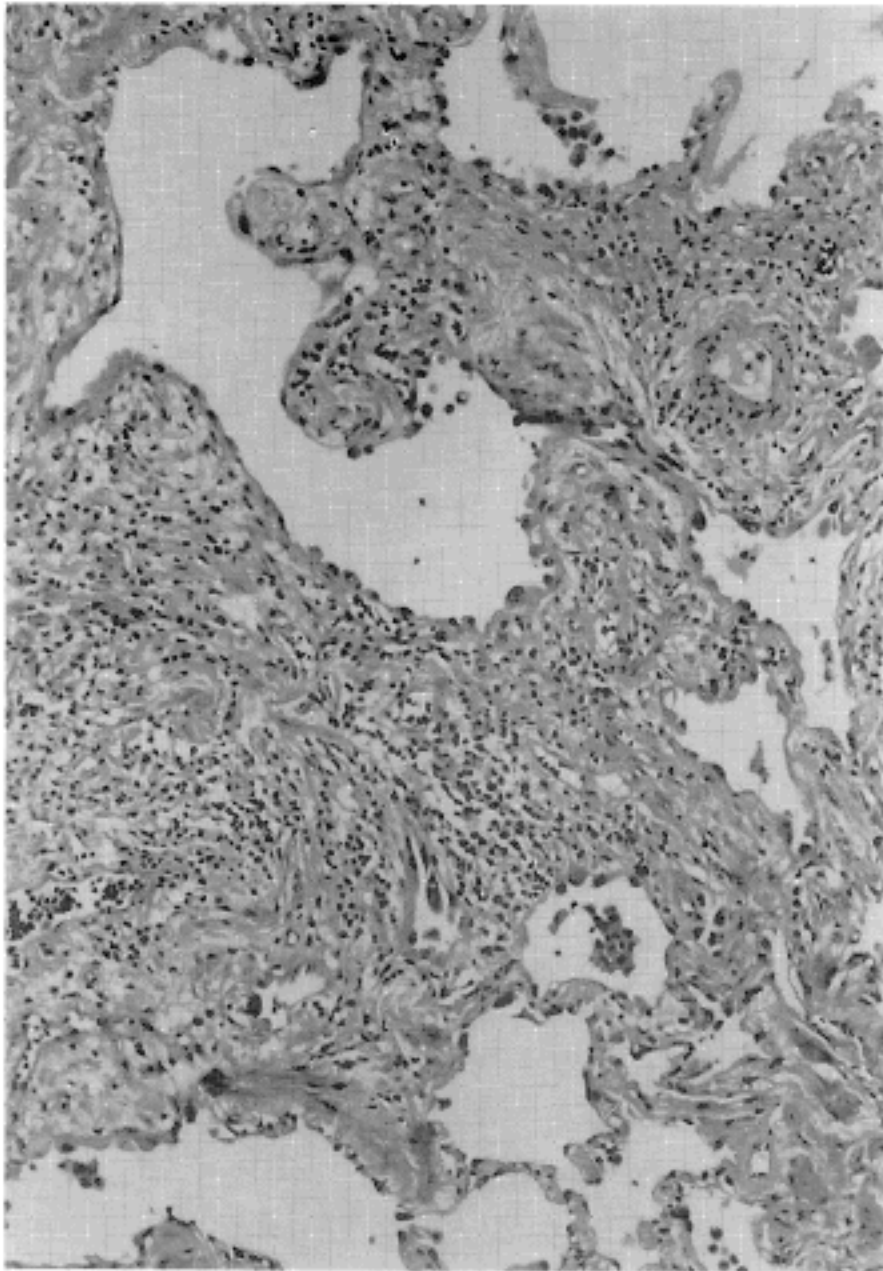


Fig. 2. Active area of usual interstitial pneumonia. Mononuclear alveolitis with prominent type II pneumocytes and edematous fibroblast foci.

젠 형성 단계에는 이르지 못한 채 섬유모세포가 다발을 이루며 피복 2형 폐포와 평행하게 배열하는데 이는 곧 폐포상해후 복구가 활발히 진행되고 있다는 것을 뜻하며 특별히 섬유모세포 부위 (fibroblast foci)라 부르기도 한다 (Fig. 2).³ 이와 같이 활발한 상해부위에 만성 염증세포의 침윤이 뚜렷하고 작은 결절을 형성하기도 하나 보통 아주 심하지 않기 때문에 너무 심할 경우 오히려 보통형 간질성 폐렴 이외의 간질성 질환을 의심할 정도이다. 폐포벽에 염증세포 침윤이 경미할 경우 흔히 동반되는 폐포세포 및 간질세포의 증식과 서로 구별하기 어려울 때가 많은데 이 때 병변 폐포에 가장 가까운 간질내 미세혈관 주위에 염증세포침윤 여부를 면밀히 관찰하면 큰 도움이 된다.⁵ 위의 염증세포외에 유상피성 조직구나 육아종은 관찰되지 않는다. 소위 '섬유모세포' 부위에서 보이는 방추형 세포는 전자현미경 및 면역조직화학적으로 근섬유모세포로 판명되었으며 이 부위는 저배율검색시 주위의 점액양 형태로 쉽게 찾을 수 있다. 전자현미경적 연구에 의하면 폐포상피가 상해를 입어 괴사가 생기고 이로 인해 발생한 폐포내 염증성 삼출물이 기질화됨과 동시에 폐포간질에 편입되는 것

이 보통형 간질성 폐렴의 최초 병변임이 밝혀졌다.⁶ 따라서 섬유모세포 부위는 광학현미경상 검색 가능한 최초 병변이며 일종의 급성 폐손상으로 볼 수 있는데 미만성 폐포손상때 보이는 유리질막은 보통형 간질성 폐렴 말기에 흔한 급성 호흡곤란 증후군 같이 또다른 급성 상해가 합병되지 않는 한 관찰되지 않는다. 급성상해의 부위가 워낙 작은 탓으로 생각되고 있다.³

비후된 폐포간질을 피복하는 상피세포는 대부분 2형 폐포세포이며 일부는 말단 세기관지 상피세포로 추정되고 있고 말로리 소체 (Mallory body)를 담은 세포질내 무정형 호산성 물질이 간혹 관찰되는데 오늘날에는 비특이적 변화로 간주되거나 석면노출에 대한 직업력을 확인해 볼 필요가 있다.

거의 전례의 보통형 간질성 폐렴에서 폐생검조직을 검색하면 말기 벌집폐의 양상이 보이는데 대부분 양측성으로 오고 이는 전술한 상해, 염증 및 복구가 반복 축적되어 공간 (airspace)이 재구성되면서 비후된 폐포세포 또는 세기관지 상피세포로 피복되고 말단 소기관지나 세기관지가 주위 간질의 섬유화 때문에 비대칭적으로 변형 확장되어 육안상 작은 구멍으로 보이게 된 것이다.⁷ 복구형 편평상피 화생이 자연 흔히 보이나 급성 간질성 폐렴 때와 달리 세포학적 이형성은 뚜렷하지 않다. 폐 말단부위의 병적 구조변경으로 환기 불순이 뒤따르고 점액세포로 화생된 부위도 있어 변형공간에 점액이 농축 저장되기 쉽고 이에 대해 조직반응으로 조직구 또는 호중구 침윤이 흔히 수반된다. 세기관지나 폐포관 주위의 평활근이 흔히 과다증식하고 콜라겐 증식이 심한 반흔 부위에 있는 근육형 폐동맥은 때로 내막 증식과 중막비후를 보이는데 이는 말초 모세혈관이 크게 파괴 손실되어 이차적으로 발생하는 것이다. 말기 벌집폐는 보통 늑막하 또는 소엽간격벽 주위에서 발생하며 간질성 폐렴과 무관한 전염성 괴사성 폐렴 또는 만성 흡인 후 병변부위에도 국소적으로 생길 수 있으므로 대개 양측성으로 오는 간질성 폐렴 때와 구별해야하며 간질성 폐렴이 말기에 이르면 다양한 원인에도 불구하고 말기 벌집폐로 진행하므로 폐생검조직 검색시 이를 곧 특발성 폐섬유증/보통형 간질성 폐렴의 말기 병변으로 속단하면 안된다. 그러나 작은 생검조직에서 성숙한 섬유화가 없으면 보통형 간질성 폐렴 진단이 어렵기도 하다. 그러므로 성숙한 섬유화가 있는 부위외의 덜 파손된 부위를 면밀히 검색하여 선행질환에 대한 조직학적 단서를 찾아 보아야 한다. 대부분의 벌집폐는 형성되기까지 대략 수 년이 지나야하나 paraquat 중독처럼 급성 손상이 극도로 심한 예인 미만성 폐포손상/급성 간질성 폐렴때는 불과 수주 (4~6주)만에 초래되기도 한다.⁸ 보통형 간질성 폐렴의 주요증상 중 호흡곤란을 초래하는 저산소혈증을 처음에는 폐포벽의 섬유성 비후로 인한 확산장애 때문으로 여겼으나 오늘날에는 환기관류비 불균등 (ventilation-perfusion mismatch) 때문으로 생각하고 있으며 이는 기도 질환과 폐 실질의

국소탄성에 변화가 온 탓이므로 간질성 폐질환에서 소기도 질환 (small airway disease)은 충분히 예견되었다. 이에 해당하는 조직소견은 세기관지 주변 염증과 섬유화로 나타나며 95%의 특발성 폐섬유증 환자에서 실제 관찰된다.⁹ 임상적 예후와 관련하여 염증과 섬유화의 상호간 활성도를 조직학적으로 계량화하여 중요 형태학적 인자를 찾으려는 시도¹⁰는 현재까지 확실한 결과를 얻지 못하였다. 발병기전은 전술한 바와 같이 급성 손상부위가 비록 미미하나 광범위하면서도 수 년에 걸쳐 일어나므로 시간적 이질성이 특징적으로 초래되며 이 일련의 연속적 염증 및 수복과정은 최근 크게 발달한 세포 및 분자생물학 연구기법에 의거 기관지 폐포성 세척 (BAL)을 이용한 결과 폐포염이 최초병변이며 이때 대식세포는 호중구 등 여타 염증세포를 유인하는 화학주성 인자를 분비하는 주도적 역할을 하는 것으로 파악되고 있다. 또 만성적 염증과정 중 말단기도 및 폐포세포의 DNA에 손상이 생겨 유전자의 돌연변이가 초래되어 특발성 폐섬유증식증에서 암발생의 가능성이 높아진다고 한다.¹¹

그러나 급성 상해를 유발하는 직접적인 기전은 아직 불명이며 면역복합체나 류마티스양 인자, 항핵항체 등의 자가항체가 혈청 내에서 발견되므로 면역기전이 작용할 것으로 현재 추정되고 있다.

2. 감별진단

변형된 말단 폐소엽의 폐포에 대식세포가 다량 존재하면 탈락성 간질성 폐렴과 감별이 필요한데 보통 탈락성 간질성 폐렴때는 간질성 섬유화가 그다지 심하지 않으며 대식세포가 미만성으로 폐포를 충만시키는 것이 특징이므로 간질성 섬유화가 심하여 말기 벌집폐의 양상을 보이고 대식세포가 국소적으로 밀집하는 소위 탈락성 간질성 폐렴양 반응 (DIP-like reaction)을 취하는 보통형 간질성 폐렴과 구별된다.

붐 (BOOP)의 경우 임상적으로 쉽게 구분되나 일부에서 보통형 간질성 폐렴과 임상적으로도 대단히 흡사할 때가 있는데 이때는 시간적 이질성을 관찰하여 보통형 간질성 폐렴으로 진단한다.

호산구성 육아종때 섬유화가 심하고 진단적인 랑게르한스세포가 감소한 말기 썸에는 보통형 간질성 폐렴과 감별이 필요하나 젊은 남자에서 세기관지 주변에 성상 섬유화가 있고 침습부위사이에 정상 폐실질이 많은 것으로 감별된다.

보통형 간질성 폐렴에서 섬유화가 경미할 때도 과민성 폐렴과는 달리 간질내 림프구 침윤이 그다지 조밀하지 않고 형질세포도 뚜렷하지 않으며 유상피성 대식세포나 육아종이 없다. 또 과민성 폐렴 때는 병변이 균일하고 조직의 파괴가 적다. 석면폐증때와 같이 선행원인이 형태학적으로 명백히 드러나면 조직학적으로 보통형 간질성 폐렴에 거의 합당하더라도 병리진단은 보통형 간질성 폐렴보다 선행원인과 연계한 특정 진단을 하

는 것이 타당하다.

탈락성 간질성 폐렴

(Desquamative Interstitial Pneumonia)

드문 간질성 폐렴으로 보통형 간질성 폐렴과 병리학적으로 전혀 별개로 보는 견해¹²와 보통형 간질성 폐렴의 초기 세포형 (cellular form)으로 보는 견해¹³가 상존하고 있으며 특히 영국에서 통용되는 특발성 섬유증식성 폐포염의 개념은 탈락성 간질성 폐렴을 보통형 간질성 폐렴의 초기로 보고 있다. 임상적으로 호흡곤란이 서서히 시작되는 것은 양자에서 볼 수 있으나 전신증상은 탈락성 간질성 폐렴때 보통 동반하지 않는다. 발병연령은 보통형 간질성 폐렴에 비해 약 10년정도 일찍 생기며 90%에서 흡연가이다. 발병기전은 불명이며 일부에서 흡연과 관련이 의심되고 있다.³

1. 병리소견

대식세포에 의한 미만성 폐포 충실이 뚜렷하며 간질 섬유화 및 염증은 보통 경미하고 폐포세포의 증식도 동반되나 보통형 간질성 폐렴때 처럼 소위 섬유모세포 부위는 없으며 이 모든 조직소견이 시기적으로 또 부위별로 매우 균일한 것이 중요한 특징이다. 이전에 탈락된 폐포세포로 오인된 폐포내 세포 즉 대식세포는 풍부한 세포질내 미세한 과립상의 황갈색 색소를 함유하며 이것은 다이아스타제 처리후 PAS 양성이고 간혹 호산구 침윤도 동반한다. 특발성 헤모시데린침착증과 폐출혈 증후군때 대식세포의 세포질내 착색과립은 철염색에서 과립의 모양차이로 구별된다.

탈락성 간질성 폐렴의 대식세포는 수적으로 흔히 조밀하지 않고 고루 분포하며 또 폐포를 압박하지 않아 소위 탈락성 간질성 폐렴양 반응과 대조가 되어 감별에 도움이 된다. 탈락성 간질성 폐렴과 동일한 조직소견이 석면폐증 또는 그외 분진관련성 질환또는 약물 투여후에도 발생하여 특발성 질환으로만 생각하기 어렵게 되었다.¹³

국소적인 탈락성 간질성 폐렴은 흔히 호산구성 육아종의 결절이나 종양의 정상 폐포를 제외한 주변에서 곧잘 관찰된다. 따라서 탈락성 간질성 폐렴은 ① 독특한 특성을 지닌 특발성 질환, ② 어떤 상해에 대한 비특이적 반응, ③ 보통형 간질성 폐렴의 초기 단계로 각각 생각할 수 있다. 그러나 보통형 간질성 폐렴과 탈락성 간질성 폐렴은 서로 예후와 스테로이드 치료에 대한 효과면에서 상당한 차이가 있으므로 구분할 필요가 있다.¹³

헤마톡실린에 농염되는 난원형의 청소체 (blue body)가 탈락성 간질성 폐렴의 약 10%에서 대식세포내 또는 폐포내에 발견되며 탈락성 간질성 폐렴 외에 폐포 대식세포가 결집한 질환에서도 볼 수 있다. 대식세포의 신진대사 결과로 생기므로 흡인 또는 흡입된 외인성 물질로 오인하지 않아야 한다.

호흡 세기관지염-관련 간질성 폐질환
(Respiratory Bronchiolitis-Associated
Interstitial Lung Disease)

폐외질환으로 사망한 흡연가의 부검에서 처음 관찰된 호흡세기관지염은 흡연자에서 흔히 발견되고 임상적 증상을 거의 동반하지 않는 것으로 보고되어 일명 흡연가 세기관지염 (smoker's bronchiolitis)으로도 부르며 드물게 경미한 제한성 폐기능 저하를 보일 때가 있는데 이때 호흡세기관지염-관련 간질성 폐질환이라고 명명한다.

조직학적으로 경미한 간질섬유화, 만성 염증세포침윤이 호흡 세기관지와 주위 폐포에 대식세포의 결집이 있어 탈락성 간질성 폐렴과 유사하나 병변이 탈락성 간질성 폐렴과 달리 미만성 아닌 국소성이고 세기관지를 중심으로 국한되고 대식세포도 주로 호흡세기관지와 폐포관 내강에 존재한다. 경미한 간질비후, 말단 세기관지에 점액전 및 벽내 염증이 흔히 동반된다. 나아가 호흡세기관지염을 소염 중심성 폐기종의 선행질환으로 보는 견해도 있다. 탈락성 간질성 폐렴 환자의 대부분이 흡연하므로 탈락성 간질성 폐렴과 호흡 세기관지염-관련 간질성 폐질환을 동일선상의 질환으로 생각할 수 있으나 명백한 증거는 없다.³ 대식세포의 세포질내 미세과립형 황갈색소 (smoker's inclusion)는 실제로 리소좀내의 탐식된 물질로 담배연기속에 내포된 담배잎에 묻은 규산염의 일종이다.

급성 간질성 폐렴 (Acute Interstitial Pneumonia)

급성 간질성 폐렴은 임상 및 병리학적으로 Hamman-Rich병과 동일한 것으로 간주되고 있다. 즉 건강했던 사람에서 뚜렷한 선행질환이 없이 임상적으로 급성 호흡곤란 증후군에 해당하는 증세 징후를 보이며 이 때 폐의 병리소견은 기질화된 미만성 폐포손상이다. 치사율이 70%에 달한다. 급성 간질성 폐렴이 드물게 보고되는 이유는 아직도 보통형 간질성 폐렴의 급가속형으로 보는 견해^{14,15}가 상존하여 보통형 간질성 폐렴의 범주에 포함시킨 탓으로 추정된다.

1. 병리소견

미만성 폐포손상의 기질화기와 동일하여 폐포벽의 왕성한 섬유모세포증식으로 폐포의 허탈이 현저하며 폐포세포의 세포학적 이형성도 있으며 유리질막의 흔적은 약간 보일 뿐이다. 소폐동맥에 기질화된 혈전이 관찰되기도 한다.

급성 간질성 폐렴에 광범위한 섬유화가 있어 보통형 간질성 폐렴을 연상케 하나 콜라겐의 실제 침착은 적고 대부분 섬유모세포의 미만성 증식이 뚜렷하고 시간적으로 거의 동일하므로 최근의 한시점부터 병변이 발발한 것으로 생각되어 보통형 간질성 폐렴의 시간적 이질

성과는 대조되며 형태학적으로도 감별이 어려울 때는 임상소견이 큰 도움이 된다.

실제로 급성 간질성 폐렴은 보통형 간질성 폐렴에 비해 예후가 훨씬 불량하고 보통형 간질성 폐렴의 조직변화는 가역적이 아닌데 비해 적은 예이나 급성 간질성 폐렴의 생존 예에서 폐기능이 거의 정상화하는 것으로 생각된다. 급성 간질성 폐렴은 붓 (BOOP)과도 감별이 필요한데 병변의 미만성 여부와 임상소견이 중요하다. Pratt¹⁵이 보고한 급속진행 후 사망한 폐섬유증은 Katzenstein의 보고예에 비해 환자의 연령이 높고 임상 경과가 보다 길었으며 과반수에서 선행질환이 있어 형태소견은 Hamman-Rich병과 흡사하다고 하나 전술한 급성 간질성 폐질환과 동일한지는 불명확하다.

비특이성 간질성 폐렴

(Nonspecific Interstitial Pneumonia/Fibrosis)

전술한 세 유형의 간질성 폐렴에 형태학적으로 합당하지 않는 간질성 폐렴을 Katzenstein¹⁶은 최근 비특이성 간질성 폐렴으로 명명하자고 하였다. 임상적으로는 특발성 폐섬유증식증의 범주에 속한다.

1. 병리소견

시간적으로 거의 일정한 간질성 염증 및 섬유화가 공존하되 염증과 섬유화의 상대적 비율은 다양하다. 침윤하는 염증 세포는 주로 소립포구이고 형질세포가 약간 있다 (Fig. 3). 간질성 변화는 때로 국소적으로 발생하여 세기관지를 중심으로 관찰되기도 한다. 섬유화는 보통 섬유모세포는 적고 성숙한 콜라겐으로 구성되나 약 20% 정도에서 '섬유모세포 부위'가 적은 수이나 보이며 과반수에서 붓 (BOOP) 소견도 소규모로 관찰된다. 섬유모세포 증식이 뚜렷한 경우 급성 간질성 폐렴을 연상케 하나 특징적 급성 폐손상 (혈전, 유리질막, 상피화생, 세포학적 이형성)의 흔적이 없고 임상력도 판이하므로 감별이 된다. 엉성한 형태의 육아종이 특히 세기관지 주위 간질에서 산재할 수 있다.

발병원인으로 교원-혈관성 질환의 일환으로 올 수 있고 결합조직병보다 앞설 수도 있다. 과민성 폐렴의 일환으로 올 수 있고, 그외 약물작용으로 또는 선행 급성 폐손상이 예외적으로 진행이 지연될 때 생긴 것으로도 볼 수 있으며 또 보통형 간질성 폐렴이나 붓 (BOOP)의 예에서 생검이 대표적인 부위에서 시행되지 못했을 때 도 상정해 볼 수 있다. 위와같이 그 원인이 다양하므로 치유가 가능한 원인을 선별하기 위해서도 세밀한 임상 검사가 필요하다. 면역기능이 저하된 숙주에서 화학요법 약제의 작용이나 바이러스 감염으로 인한 폐 변화가 비특이성 간질성 폐렴과 유사할 때가 있다.

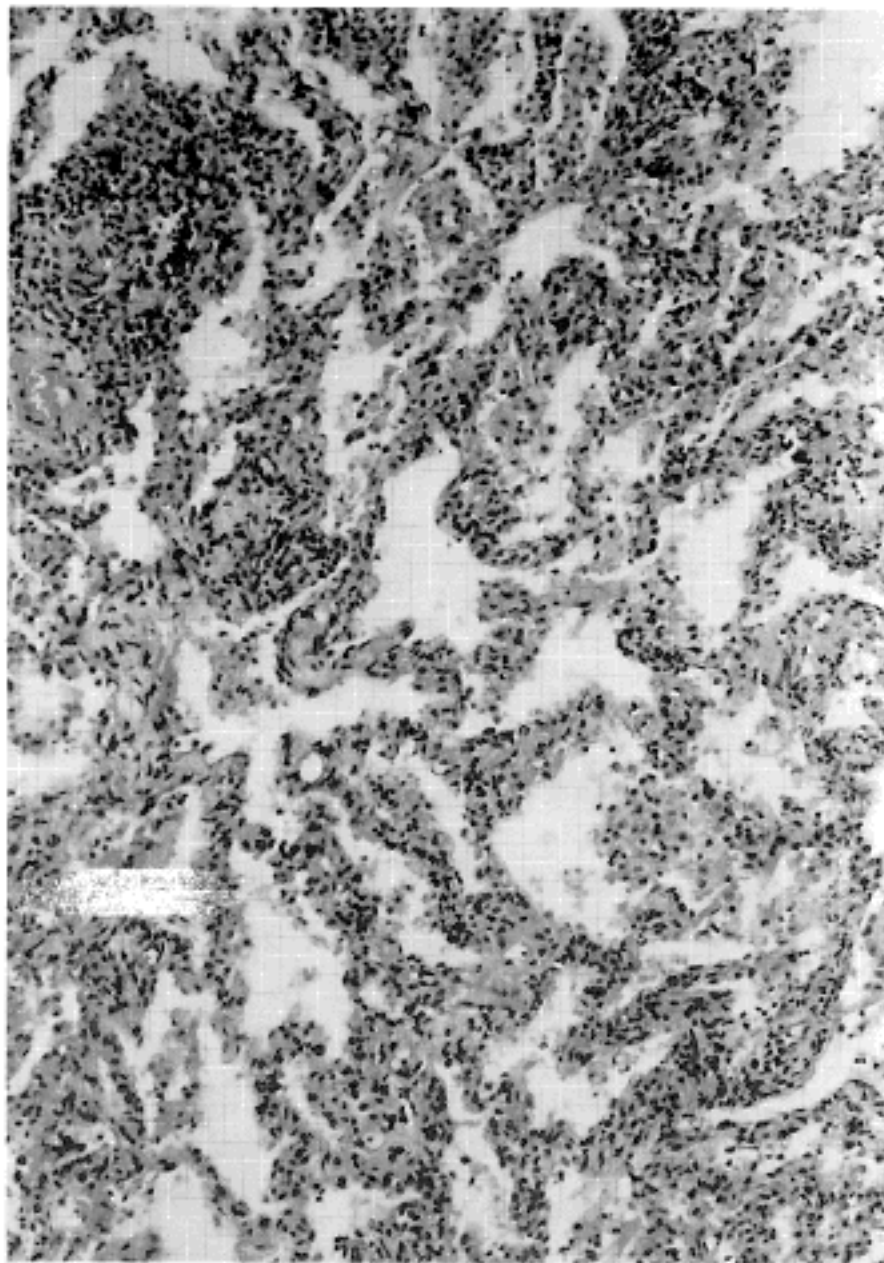


Fig. 3. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Temporally uniform interstitial inflammation with increased numbers of intraalveolar macrophages.

폐쇄성 세기관지염-기질화 폐렴
(Bronchiolitis Obliterans-Organizing Pneumonia)

급성 폐손상에 의한 조직반응의 일종으로 흔히 붓 (BOOP)으로 약칭한다. 간질이 아닌 말단세기관지, 폐포관 그리고 세기관지 주위 폐포의 내강에 국한된 섬유화가 특징인데 임상적으로 간질성 폐질환과 유사하다. 용어에 혼선이 많으나 현재로는 Epler 등¹⁷이 제안한 붓 (BOOP)이 널리 쓰이고 있으며 영국에서는 특발성 기질화폐렴 (cryptogenic organizing pneumonia)으로 불린다. 명칭에서 혼선을 빚는 이유는 3가지 유형의 세기관지 병변 즉 ① 내강내 느슨한 육아조직, ② 세기관지 주위 섬유화, ③ 세기관지의 소멸이 있는데 주로 어떤 유형이 뚜렷한가에 따라 명명이 달라졌기 때문이다.¹³ 폐쇄성 기관지염은 세기관지에 국한하여 내강 섬유화가 있을 때, 붓 (BOOP)은 그 외에 폐포관 및 폐포에도 섬유화가 있을 때 적용하였다.

순수 폐쇄성 기관지염은 세기관지만 침습될 때 쓰였으나 특별한 임상적 의의가 없을 뿐만 아니라 그 대부

분 붓 (BOOP)이 불충분하게 생검된 예로 간주되므로 붓 (BOOP)으로 통일하는 것이 좋고 다만 '특발성 붓 (BOOP)'은 특이한 임상 증후군으로 주 병리소견이 붓 (BOOP)형태로 나타나 주 병변이 폐포관에 있고 진정한 폐쇄성 기관지염은 실제로 약 1/3에서 볼 수 없으며 폐 기능검사도 보통 경미한 제한성 결함을 보인다.¹⁸ 붓 (BOOP)은 소위 교착성 세기관지염 (constrictive bronchiolitis)과 구별되어야 하나 후자도 임상가들은 폐쇄성 기관지염으로 부르고 있다.

형태학적 소견으로서 붓 (BOOP)은 호흡기질환의 주 원인이 될 수 있는가하면 종괴의 주변에서 비특이적 변화로 나타나기도 하며 호흡기 질환의 부차적 변화로 온다. 그러므로 발병원인은 병리소견만으로 알 수 없고 임상병리학적 상관관계를 따져보아야한다.

임상적으로 증상이 수주 또는 수개월에 걸쳐 있어 보통 아급성으로 나타나며 사망까지 이르는 예는 약 10%이고 방사선학적으로 양측성 간질침윤이 있는 예에서 예후가 보다 불량하며 교원-혈관성 질환에 합병될 때도 예후가 불량하다.¹⁹

1. 병리소견

주로 세기관지 주위의 폐포관을 중심으로 콜라겐 형성이 미미한 주걱모양의 점액양 섬유화가 말단 세기관지나 폐포로 파급되는 양상이 특징이며 약 1/3에서 말단 세기관지에 폐쇄성 섬유화가 없고 다만 폐포관에 기질화 폐렴만 있기도 한다. 위의 변화는 주위 정상 폐실질과 구분이 되는 결절 형태로 생기되 대부분 다발성이다. 또 시간적으로 동일한 변화인 점이 감별 진단에도 매우 중요하다. 점액양 섬유화내에 섬유모세포의 립프구, 대식세포, 형질세포, 호중구가 많다. 위의 특징적인 주걱모양의 섬유화 외에 세기관지 폐색에 따른 폐쇄후 지질성 폐렴이 관찰된다. 이처럼 주병변이 공간 (air-space)에 있으나 간질변화로 폐포벽에 만성 염증세포 침윤과 2형 폐포세포의 증식이 있으며 섬유화 병변이 있는 부위에 주로 한정되어 있다.

특발성 붓 (BOOP)을 전자현미경적으로 관찰한 결과 세기관지주위 폐포세포가 괴사되고, 폐포가 단혀 미만성 폐포손상태와 유사한 것을 알 수 있으나 병변의 발생부위와 정도에 큰 차이가 있는 것이다.²⁰ 조직학적으로 감별이 어려운 것으로 기질화기의 미만성 폐포 손상과 활동기의 보통형 간질성 폐렴이 있다.

면역학적 폐질환

다수의 폐질환에서 발병기전상 면역학적 기전이 의심되나 명확히 드러난 예는 소수이다. 그 중 간질성 폐렴과 감별을 요하는 대표적 질환으로 과민성 폐렴과 호산구성 폐렴을 들 수 있다.

1. 과민성 폐렴

흡입된 항원에 대한 면역반응 때문에 발생하며 외인성 알레르기성 폐포염으로 부르기도 한다. 다양한 유발 항원의 이름을 따 과민성 폐렴에 대해 별명이 많다. 임상적으로 만성과 급성형으로 나눈다.

병리소견: 시간적으로 동일한 비특이적 만성 간질성 폐렴이 전 예에서 나타나 초기에는 호흡세기관지 주변에 주로 있는 후 차츰 미만성으로 파급되나 자세히 보면 여전히 작은 세기관지를 중심으로 염증이 심한 것을 알 수 있다.

염증세포 중에서는 림프구가 가장 많고 형질세포와 유사피형 조직구가 소수 결집되어 세기관지 주위에서 관찰된다. 호산구 및 호중구는 보통 그리 뚜렷하지 않으며 섬유화도 미미하다. 약 70%의 예에서 작은 비괴사성 육아종이 있는데 전염성 육아종에 비해 구성이 훨씬 엉성하고 주위와 경계가 불명확하다. 또 약 반수에서 붓 (BOOP)의 소견이 소규모로 관찰된다. 과민성 폐렴의 특이한 유발요인은 극히 예외를 제외하고는 병리소견만으로 알 수 없다.

과민성 폐렴때 가장 초기의 병변은 잘 알려져 있지 않으나 부검에 의한 보고에 의하면 호흡세기관지를 중심으로 간질성 폐렴이 있고 폐포내에 괴사성 급성염증 삼출물이 있다고 한다. 또 폐포 모세혈관과 소동맥에 혈관염 소견이 있다고 하나 보통 폐생검에는 관찰되지 않는다.

과민성 폐렴의 확진은 임상 및 검사실 소견이 뒷받침되어야 하며 병리학적으로 세기관지 중심의 만성 간질성 폐렴, 세기관지 주변 간질내 비괴사성 육아종과 국소 붓 (BOOP) 소견이 모두 관찰되는 진단적 증례 외에도 비특이적 간질성 폐렴이 세기관지를 중심으로 특히 심화되는 경향이 있을 때 반드시 과민성 폐렴의 가능성을 따져보아야 한다. 등한히 하여 방치할 경우 점차 악화되며 또 예후에서 큰 차이가 있는 특발성 폐섬유증식증과도 감별이 필요하다. 조직학적으로 과민성 폐렴의 진단이 확인되어도 유발요인은 2/3에서 불명이다.²¹

2. 호산구성 폐렴 (Eosinophilic pneumonia)

방사선학적으로 다발성 반상 (patchy) 폐침윤을 보이고 병리학적으로 호산구를 주축으로하는 염증세포침윤이 있을 때 폐호산구증가증이라고 정의할 수 있는데 과거의 PIE 증후군 용어는 혈중 호산구증다증을 늘 동반하지 않으므로 더 이상 통용되지 않는다.

폐호산구증가증의 가장 흔한 형태는 호산구성 폐렴이다. 임상적 특징에 따라 4 종류로 나뉘며, ① 단순 호산구성 폐렴, ② 열대성 호산구성 폐렴, ③ 만성 호산구성 폐렴, ④ 급성 호산구성 폐렴 등이 있다. 이 중 진단을 위해 생검이 필요한 경우는 만성 호산구성 폐렴이다. 만성 호산구성 폐렴은 드문 질환으로 주로 만성 천식이 있는 여자에서 혈중 호산구 증다증과 전신증상을

나타내면서 아급성 경과를 밟는다. 원인으로 약물독성, 진균과민증, 기생충, 흡입물 등이 있고 불명인 경우도 많다.

병리소견: 폐포를 충만하는 호산구와 대식세포가 뚜렷하고 대식세포는 때로 다핵거대세포의 형태를 취한다. 호산구를 확인할 때 김자염색이 도움이 되며 폐포내 침윤 호산구의 괴사가 흔히 있으며 이 주위를 대식세포가 책상배열로 에워싸는 호산구농양이 있기도 하다. 붓 (BOOP)같은 부위도 흔히 국소적으로 보인다. 폐포내 염증 삼출외에 주위 간질에 호산구, 림프구, 형질세포가 주로 침윤한 간질성 폐렴의 소견이 있어 탈락성 간질성 폐렴과 감별을 요한다. 호산구 침윤을 동반한 경미한 소혈관염이 있으나 괴사성이 아니므로 베게너 육아종증이나 Churg-Strauss 병에서의 괴사성 육아종성 혈관염과 감별된다. 호산구성 폐렴의 조직소견은 쉽게 알 수 있으나 삼출물의 괴사, 육아종, 폐포손상, 붓 (BOOP) 소견이 복합되면 진단이 어려울 때가 있다.

약제성 폐질환 (Drug-induced Lung Disease)

대단히 많은 약제에 의해서 폐독성이 부작용으로 초래될 수 있다. 만성 질환이 있는 환자에서 폐의 이상이 임상적으로는 일차질환의 재발이나 기회감염일 수 있고 또는 치료목적의 방사선치료, 약제, 산소투여 등의 단독 또는 복합적 요인으로 발생하므로 이의 감별을 위해 폐생검이 필요하게 된다.

약제에 의한 폐질환은 강한 임상적 의심을 바탕으로 폐생검조직을 판독해야 하며 그 조직 유형은 앞서 기술한 여러 형태의 염증성 조직반응 중 하나 또는 그 이상을 취한다.

전신질환의 폐침습

모든 교원-혈관성 질환은 폐를 침범할 수 있으며 이때 특유의 조직유형은 없으나 염증성 간질성 폐병변이 가장 흔한 유형이다. 류마트성 관절염, 전신성 홍반성 낭창, 전신성 경피증 등의 교원-혈관성 질환에서 폐침습이 합병증으로 잘 오며 가장 빈도가 높은 류마트성 관절염때 흉막 및 폐실질 모두에서 침습이 있어 늑막염이 흔히 생기고 폐실질 병변은 다양하여 전술한 간질성 병변이 복합적으로 올 수 있다. 일반적으로 관절 침습이 심할 수록 흉막 폐증상이 잘 합병된다.

사르코이드증도 전신성 질환으로 비괴사성 육아종성 염증이 특징이며 최근 한국에서도 그 예가 증가하고 있다. 항산균 감염이 유력한 원인으로 계속 제기되고 있으며²² 폐에서는 특징적으로 기관지-혈관을 묶는 결합조직과 림프관, 소엽중격, 흉막을 따라 육아종성 병변이 산재하고 폐포염은 병인상 생길듯 하나 달리 뚜렷하지 않다. 특징적 임상소견이 동반되면 경기관지 생검으로도 진단이 가능하며 전염성 육아종과의 감별은 언제나

꼭 필요하다.

이상에서 알 수 있듯이 간질성 폐렴의 조직학적 감별 진단시 보통형 간질성 폐렴을 가장 먼저 생각하고 배제하여 한다.

참 고 문 헌

1. Tuder RM. A pathologist's approach to interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2: 357-63.
2. Liebow AA. Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res* 1975; 8: 1-33.
3. Katzenstein AL. Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-Neoplastic lung Disease. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997; 48-80.
4. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994; 51-92.
5. Colby TV, Carrington CB. Interstitial Lung Disease. In: Thurlbeck WM, Churg AM eds. *Pathology of the Lung*. 2nd. ed. New York: Thieme, 1995; 589-737.
6. Kuhn C, McDonald JA. The roles of the myofibroblast in idiopathic pulmonary fibrosis. Ultrastructural and immunohistochemical features of sites of active extracellular matrix synthesis. *Am J Pathol* 1991; 138: 1257-65.
7. Lambe D. Idiopathic interstitial fibrosis. *Lung* 1990; Suppl: 993-7.
8. Katzenstein AL. personal communication. 1996.
9. Fulmer JD, Roberts WC, von Gal ER, Crystal RG. Small airways in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1977; 60: 595-610.
10. Cherniack RM, Colby TV, Flint A, et al. Correlation of structure and function in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1180-8.
11. Kuwano K, Kunitake R, Kawasaki M, et al. p21^{Waf1/Cip1/Sdi1} and p53 expression in association with DNA strand breaks in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 477-83.
12. Carrington C, Gaensler EA, Coutu RE, et al. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298: 801-10.
13. Thurlbeck WM, Miller RR, Muller NL, Rosenow EC. Chronic Infiltrative Lung Disease. In: *Diffuse Diseases of the Lung: A Team Approach*. Philadelphia: BC Decker, 1991.
14. Mark EJ. personal communication, 1996.
15. Pratt D, Schwartz M, May J, Dreisen R. Rapidly fatal pulmonary fibrosis: the accelerated variant of interstitial pneumonitis. *Thorax* 1979; 34: 587-93.
16. Katzenstein A-LA, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 136-47.
17. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312: 152-8.
18. Davison AG, Heard BE, McAllister WAC, Turner-Warwick MEH. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 1983; 52: 382-94.
19. Cohen AJ, King TE Jr, Downey GP. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1670-5.
20. Myers JL, Katzenstein AL. Ultrastructural evidence of alveolar epithelial injury in idiopathic bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia. *Am J Pathol* 1988; 132: 102-9.
21. Coleman A, Colby TV. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 514-8.
22. Kon OM, du Bois RM. Mycobacteria and sarcoidosis. *Thorax* 1997; 52(Supp 3): S47-S51.