

소기도 질환의 임상 특성 및 병리학적 판독

권건영 · 최원일¹ · 고성민²

계명대학교 의과대학 병리학교실

¹내과학교실, ²진단방사선학교실

Small Airway Diseases: Clinical Characteristics and Pathological Interpretation

Kun Young Kwon, Won Il Choi¹ and Sung Min Ko²

Departments of Pathology, ¹Internal Medicine and ²Diagnostic Radiology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Small airway diseases are seen in many clinical conditions. The locations of small airway diseases are small bronchioles including terminal and respiratory bronchioles, and alveolar duct. The histopathologic features of bronchiolar injury have been described variously and have led to confusing and overlapping terms. The purpose of this article is to describe the clinical characteristics and histopathologic interpretation of small airway diseases. We classify the small airway diseases as primary bronchiolar diseases, and secondary bronchiolar diseases including pulmonary parenchymal diseases, and large airway diseases with prominent bronchiolar involvement. Primary bronchiolar diseases include respiratory bronchiolitis, acute bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, follicular bronchiolitis, diffuse panbronchiolitis, mineral dust airway diseases, and a few other variants. Pulmonary parenchymal diseases with bronchiolar involvement include respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, organizing pneumonia, hypersensitivity pneumonitis, pulmonary Langerhans' cell histiocytosis, sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. Bronchiolar changes can also be seen in large airway diseases such as chronic bronchitis, bronchiectasis, cystic fibrosis and asthma. The patterns of bronchiolar response to various injuries are relatively limited and these patterns are generally non-specific in regard to the etiology. Appropriate interpretation and diagnosis of small airway diseases depend on judicious correlation of clinical, radiologic, and histopathologic characteristics.

Key Words : Small airway disease; Primary bronchiolar disease; Secondary bronchiolar disease; Tobacco-related disease

책임저자 : 권 건 영

우 700-712 대구광역시 중구 동산동 194

계명대학교 의과대학 병리학교실

전화: 053-250-7482

Fax: 053-250-7852

E-mail: k19156ky@dsmc.or.kr

소기도(small airways)의 병변은 다양한 임상 조건에서 흔하게 볼 수 있다. 폐이식 환자에서 폐쇄세기관지염(bronchiolitis obliterans, BO)이 발생하며, 인접한 기관지에 기관지확장증이 있거나 폐실질에 기관지폐렴 또는 만성 호산구폐렴이 있을 때 소기도에 병변이 확장될 수 있다.¹⁻³ 만성폐쇄폐질환이나 천식이 있을 때 소기도에 염증성 병변을 동반하기도 하며,⁴ 감염, 흡연, 약물, 흡입성 손상 및 결합조직질환 등에서도 소기도에 염증을 볼 수 있다.¹ 그러나 다양한 원인에 의해 소기도 질환이 초래되지만 병리조직학적으로는 그 변화의 양상이 제한적이며, 비특이적이므로 정확한 판독과 진단을 위해서 임상, 방사선 및 병리조직학적 소견을 종합하여 평가하는 것이 필요하다.^{2,5}

본 론

소기도의 정상 구조

소기도는 내경 2 mm 이하의 작은 세기관지와 종말세기관지(terminal bronchiole), 호흡세기관지(respiratory bronchiole) 및 폐포관(alveolar duct)으로 구성된다.⁶ 여기에 병변이 있을 경우 소기도 질환이라고 하며 대부분 세기관지에 염증-섬유성 변화를 보여준다.¹ 기관지와 달리 세기관지 벽에는 연골이 없어서 외부 압력에 의해서 허탈(collapse)되기 쉬우며, 분비샘이 존재하지 않는다.^{2,6} 내경 1 mm 이내의 종말세기관지는 대체로 3개의 호흡세기관지로 분지하여 폐포관과 폐포로 연결되며 가스교환을 담당하는 단위인 세엽(acinus)을 이룬다.^{2,6} 기도 점막의 상피세

포는 위치에 따라서 다양한 광학현미경적 소견을 보인다. 기관 및 기관지에는 위중층 섬모원주상피세포가 풍부하나 세기관지에 이르면 섬모원주상피세포의 수가 감소하고 기저세포가 사라진다. 종말세기관지에는 클라라세포가 출현하며, 호흡세기관지에 이르면서 그 수가 현저히 증가한다.^{3,6}

소기도의 기능과 임상적 의의

내경이 2 mm보다 큰 기도에서는 와류(turbulent)가 형성되나 2 mm 이하의 소기도에서는 대기도에 비해서 단면적이 매우 넓어지면서 결흐름(laminar)의 기류가 주로 이루어 진다.⁸ 종말세기관지와 호흡세기관지에 많이 분포하는 클라라 세포는 표면활성제를 분비하여 소기도 점막면의 표면 장력을 낮춘다. 특히 호기 때에 표면장력이 많이 낮아져서 폐용적이 매우 작아질 때에도 소기도의 폐색이 발생하지 않는다.⁹ 소기도에 정상적으로 표면활성제가 존재하는 경우 표면장력이 5 dynes/cm가 된다. 염증에 의해 소기도 상피세포의 표면에 혈장으로 덮이면 40 dynes/cm으로 상승하고, 점액으로 덮이면 25 dynes/cm이 된다. 따라서 표면활성제 이외의 성분으로 점막 상피세포 표면이 덮이게 되면 소기도가 불안정해지고 쉽게 폐색이 일어난다. 만일 표면활성제의 결핍에 의해서 소기도의 폐색이 광범위하게 진행하면 공기가 폐포에 갇히게 되며, 결과적으로 잔기량을 증가시킨다.¹⁰ 정상적인 경우 소기도는 잔기량까지 폐용적이 감소하면 닫히게 된다. 잔기량은 나이가 많아지면서 증가하며 이로 인해 종말세기관지가 젊은 사람에 비해서 쉽게 닫히게 된다. 성인 천식에서는 기도 내강이 협소해지며 점액에 의한 기도 폐색과 함께 소기도의 염증으로 인해 세기관지가 기류폐색을 일으키는 주요 지점으로 인식되고 있다.^{10,11}

정상 성인의 폐에서 소기도의 저항은 전체 기도 저항의 10% 정도로 매우 낮다.¹² 소아에서는 성인에 비해서 소기도의 저항이 상대적으로 크므로 소아에서 세기관지염이 발생할 경우 성인 보다 기류 폐색의 증상이 심하게 나타난다.¹³ 성인의 경우 소기도에 장애가 생겨서 기도 저항이 2배가 증가하더라도 전체 기도 저항은 약 10%만 상승하므로 폐기능 검사에서 이상 소견을 발견하기가 어렵고 임상 증상도 경미한 경우가 많다.¹³ 실험적으로 크기가 다른 구슬을 사용하여 소기도와 대기도를 각각 막은 후 측정한 폐의 압력-용적 곡선을 그리면 소기도를 막은 경우에는 변화가 없으며, 총기도 저항은 약 10%만 상승한다.¹⁴ 특히 결환기(collateral ventilation)가 발달되어 있는 사람과 개에서는 소기도 폐색에 따른 기도저항으로 인한 영향과 환기분포의 변화가 뚜렷하지 않다.¹⁴

소기도 폐색의 임상적 진단 기준

호기시 공기는 기도에서부터 폐포 순으로 나온다. 기도용적 곡선에서 폐활량이 중간(maximal mid-expiratory flow rate) 후

은 끝에서 측정된 기류는 말초 기도의 공기 흐름을 반영하므로, 소기도 저항을 반영한다고 할 수 있다. 그러나 이러한 말초 기도의 기류도 소기도 저항과 폐의 복원력에 의해 결정이 되므로 소기도 저항을 민감하게 반영하지 않을 수 있다. 또한 기류의 측정은 모든 소기도의 평균치만 반영하므로, 국소적으로 세기관지염이 있는 상황에서 기류의 측정만으로 소기도 저항의 변화를 정확하게 판단하기는 매우 어렵다.

기류의 측정 이외에도 잔기량, 폐쇄용적(closing volume), 그리고 주파수 의존형 유순도(frequency dependence of compliance) 등을 소기도 폐색의 진단에 사용하나 임상적 유용성은 적은 편이다.¹¹

소기도 질환의 분류

소기도 질환의 주류가 되는 세기관지의 염증은 소기도를 침범하는 가장 흔한 병변이나 세기관지염 자체로서 임상 증상을 가지는 경우는 흔하지 않다.² 소기도 질환을 진단하고 분류하는데 있어서 임상 의사와 병리의사가 진단 용어를 달리 사용하거나 중복 또는 혼선을 보이는 경우가 많다.^{3,7} 실제로 소기도 질환은 병변의 원인별 스펙트럼이 넓고 다양하여 적절한 분류와 정확한 진단을 하기가 쉽지 않은 편이다. 임상적으로 기도에 진행성 공기 흐름의 장애를 보이며 세기관지에 염증, 섬유화 및 폐쇄를 야기하는 세기관지염(obliterative bronchiolitis)은 폐쇄세기관지염(BO), 협착세기관지염(constrictive bronchiolitis, CB) 또는 폐실질의 침윤성 진행을 보이는 폐쇄세기관지-기질화폐렴(bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, BOOP)으로 혼용되어 왔다.^{5,15} 그러나 임상 특성과 조직학적 소견의 특징으로 이들 폐쇄성 세기관지염을 다음과 같이 구분할 수 있다. 폐쇄세기관지염은 주로 폐이식 후 이식 폐에 대한 만성 거부반응이 있는 환자

Table 1. Causes and underlying disorders associated with organizing pneumonia (BOOP pattern)

Diffuse alveolar damage
Infection (bacteria, mycoplasma, cryptococcus, nocardia, viruses)
Distal to bronchial obstruction
Aspiration pneumonia
Inhalation injury (e.g., silo filler's disease, paint aerosols, paraquat)
Radiation injury
Drug reactions (e.g., amiodarone, nitrofurantoin, bleomycin, gold, amphotericin B, mesalamine, methotrexate, naproxen sodium, cephalosporin, busulfan, sulfasalazine, cocaine, etc.)
Systemic connective tissue diseases
Hypersensitivity pneumonitis
Eosinophilic pneumonia
Chronic bronchiolitis or diffuse panbronchiolitis
Inflammatory bowel diseases
Wegener's granulomatosis, abscess, necrosis, tumor, and infarct
Allograft recipients (heart-lung, lung and bone marrow)
Cryptogenic organizing pneumonia (idiopathic BOOP)

Source, modified from Ryu JH *et al.*⁷

에서 종말세기관지강에 섬유모세포 증식을 가지는 폴립양상의 병변이 관찰될 때 진단할 수 있다. 폐쇄세기관지-기질화폐렴(BO-OP)은 종말세기관지강, 폐포관과 주위의 폐포 내에 다수의 섬유모세포 증식을 가지는 폴립양상의 병변이 관찰되며, BOOP 형태의 기질폐렴(organizing pneumonia, OP)으로 불리기도 하고, 다양한 원인에 의해서 초래된다(Table 1). 만일 임상적으로 특이한 원인 없이 병리조직학적으로 BOOP 소견을 보이면 특발성 기질폐렴(cryptogenic organizing pneumonia, COP)으로 진단한다. 기질폐렴은 폐실질의 폐포관과 폐포 내에 폴립양상의 섬유모세포 증식이 많이 관찰되며, 비특이적인 병변으로 기도 내의 기질화(airspace organization)로서 여러 임상 원인에 의한

폐손상 후 수복반응으로 해석하고 있다. 협착세기관지염(CB)은 세기관지 벽에 염증-섬유화로 인해서 세기관지 내강이 좁아지거나 협착을 초래하는 질환이다(Fig. 1). 협착세기관지염은 골수 이식 환자에서 볼 수 있으며, 특발성 또는 여러 임상 원인에 의해서 초래될 수 있다.^{1,3,5,7}

세기관지에 발생하는 질환은 여러가지 원인, 선행질환과 병리조직학적 소견에 따라서 다음과 같이 세분할 수 있다. 세기관지에 주로 병변을 보이는 일차세기관지 질환(primary bronchiolar diseases)과 인근 폐실질 또는 대기도에 주병변이 있으며 세기관지를 침범하는 이차세기관지 질환(secondary bronchiolar diseases)으로 나눌 수 있다(Table 2).^{2,3,5,16}

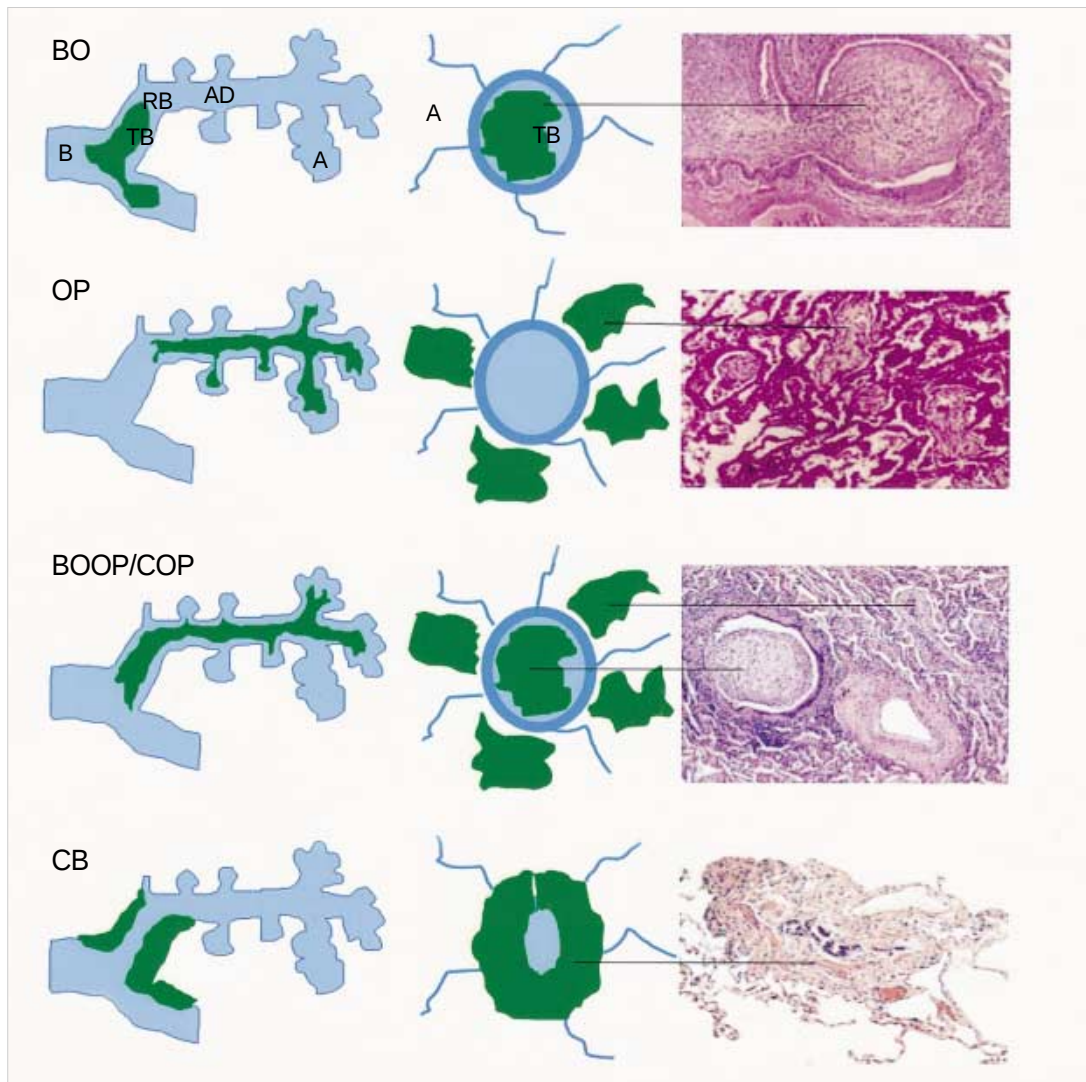


Fig. 1. Schematic drawing and light micrographs of bronchiolitis obliterans (BO), organizing pneumonia (OP), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia/cryptogenic organizing pneumonia (BOOP/COP) and constrictive bronchiolitis (CB). BO shows fibroblastic proliferated polypoid lesion in the terminal bronchiole. OP shows multiple foci of fibroblastic proliferated polypoid lesions in the alveolar ducts and alveoli. BOOP shows combined histologic features of BO and OP. CB shows peribronchiolar fibrotic scarring with luminal narrowing of the bronchiole. B, bronchiole; TB, terminal bronchiole; RB, respiratory bronchiole; AD, alveolar duct; A, alveolus.

일차세기관지 질환

임상 원인은 다양하며, 조직학적으로 주로 세기관지에 국한하여 현저한 염증성 병변을 가진다. 일차세기관지 질환에 포함하는 예로 호흡세기관지염(respiratory bronchiolitis, RB)와 급성 세기관지염, 협착세기관지염, 소포세기관지염(follicular bronchiolitis), 미만성 범세기관지염(diffuse panbronchiolitis), 무기질 분진에 의한 기도 질환(mineral dust airway disease)과 미만성 흡입세기관지염(diffuse aspiration bronchiolitis) 등을 들 수 있다.⁷ 일차세기관지 질환을 가진 환자에서 공통적으로 소기도의 공기 흐름 장애 또는 폐쇄를 보이는데, 협착세기관지염의 경우에 가장 현저하다.⁷

호흡세기관지염

흡연과 관련이 있는 소기도 질환의 특이한 형태로 Niewoehner 등¹⁷이 처음 기술하였다. 임상적으로 별다른 증상이 없으며, 고해상 전산화단층촬영(CT)에서 양측 폐의 상엽과 중엽에 경계가 불분명한 소엽중심성 소결절, 간유리 음영, 공기 가둠, 폐기종 등의 소견을 관찰할 수 있다(Fig. 2A).¹⁸ 광학현미경 소견으로 호흡세기관지와 주변 폐포 내에 갈색 먼지를 탐식한 대식세포가 많이 관찰된다(Fig. 2B).^{2,7,18} 만일 호흡세기관지 주위의 폐포 내로 대식세포 출현의 범위가 넓어지면서 폐간질에 염증을 동반하며, 간질성 폐질환의 임상 증상을 보일 때는 호흡세기관지 연관 간질 폐질환(respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung dis-

Table 2. Classification of bronchiolar diseases

Primary bronchiolar diseases
Respiratory bronchiolitis
Acute bronchiolitis
Constrictive bronchiolitis
Bronchiolitis obliterans
Follicular bronchiolitis
Diffuse panbronchiolitis
Mineral dust airway disease
Others (e.g., diffuse aspiration bronchiolitis, lymphocytic bronchiolitis)
Secondary bronchiolar diseases
Parenchymal diseases with prominent bronchiolar involvement
Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease
Organizing pneumonia (Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia)
Hypersensitivity pneumonitis
Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis
Sarcoidosis
Idiopathic pulmonary fibrosis
Large airway diseases with bronchiolar involvement
Chronic bronchitis
Bronchiectasis
Asthma
Cystic fibrosis

Source, modified from Ryu JH¹ and Ryu JH *et al.*⁷

ease, RB-ILD)으로 진단할 수 있다.^{2,7,18,19} 호흡세기관지염만 있을 경우에는 특별한 치료가 없으며 흡연을 중단하면 호전된다.

급성세기관지염

급성세기관지염은 유아와 어린이에서 발생하는 호흡기계의 가장 흔한 질환으로 바이러스 감염에 의해서 주로 초래된다.^{20,21} 흔히 호흡합포체 바이러스(respiratory syncytial virus) 감염 때 발생하나, 아데노바이러스, 인플루엔자, 파라인플루엔자 등의 바이러스 감염 때와 미코플라스마, 클라미디아 등 비 바이러스 병원체 감염에 의해서도 초래될 수 있다.^{1,20,21} 성인에서는 급성세기관지염이 흔하지 않으나 호흡합포체 바이러스 감염이나, 독성 물질 흡입, 결합조직 질환, 폐 및 골수 이식 그리고 Stevens-Johnson 증후군 때 초래될 수 있다.^{7,22} 고해상 CT에서 소엽중심성의 소결절이나 분지성 선상 구조물을 보이며, 공기 가둠을 동반한다. 그리고 군데군데 기관지 폐렴의 소견을 동반할 수 있다. 병리조직학적으로 작은 세기관지에 급성 염증세포의 현저한 침윤을 보이며, 상피세포의 괴사와 탈락을 관찰할 수 있다(Fig. 3).⁷ 세기관지 강에는 삼출액과 점액을 보이며 폐실질의 부종을 동반한다.

협착세기관지염

협착세기관지염을 초래하는 원인이나 동반하는 질환에는 선행된 바이러스 및 미코플라스마 감염, 흡입손상, 만성 과민폐렴, 약물, 결합조직질환, 기관이식 등을 들 수 있다(Table 3).^{3,20,23,24} 특히 협착세기관지염은 골수, 심폐 또는 폐이식 후 만성 거부반응으로 초래되며, 폐이식 후 후기 사망의 주요 원인이 될 수 있

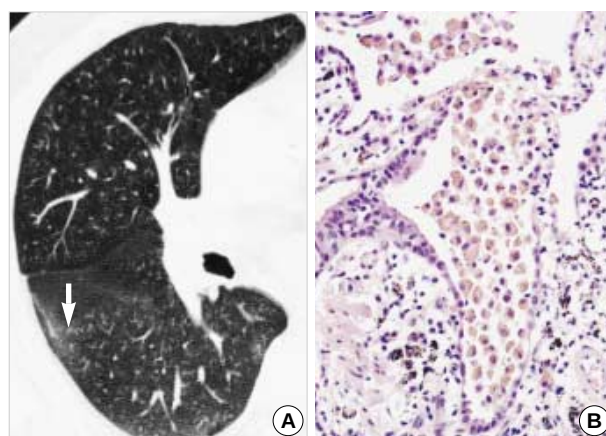


Fig. 2. (A) High resolution computed tomographic (HRCT) image at the level of bronchus intermedius shows ill defined centrilobular nodules (arrow) with ground glass opacity. (B) Light micrograph of respiratory bronchiolitis shows lightly brown pigmented macrophages filling in the lumen of respiratory bronchiole and extending into the alveolar duct.

다.^{3,25} 임상에서 폐이식을 받은 환자에서 진행성 기도폐쇄를 보일 때 세기관지폐쇄증후군(bronchiolitis obliterans syndrome)으로 진단하며, 이는 병리학적으로 폐쇄세기관지염 또는 협착세기관지염을 뜻한다.^{1,26} 이외에도 위식도 역류, 카르시노이드 소종양(tumorlet), 광범위 특발성경내분비세포 증식, 염증장질환(inflammatory bowel disease), 금치료, 페니실라민 치료, HIV 감염, 그리고 기도 허혈 같은 경우에서도 협착세기관지염이 발생할 수 있다.^{7,23,24,26,27} 류마티스관절염과 관련된 협착세기관지염은 주로 40-50대 여성에서 호발 한다.²⁸ 그러나 임상에서 원인을 알 수 없는 경우에는 특발세기관지염으로 진단한다.²⁹ 기도의 공기흐름 폐쇄를 가지는 협착세기관지염은 여러 가지 폐감염과 흡입손상을 초래한다.^{3,30} 고해상 CT에서 협착세기관지염을 야기하는 원인 질환에 관계없이 모자이크 양상의 저음영 병소, 호기시의 공기

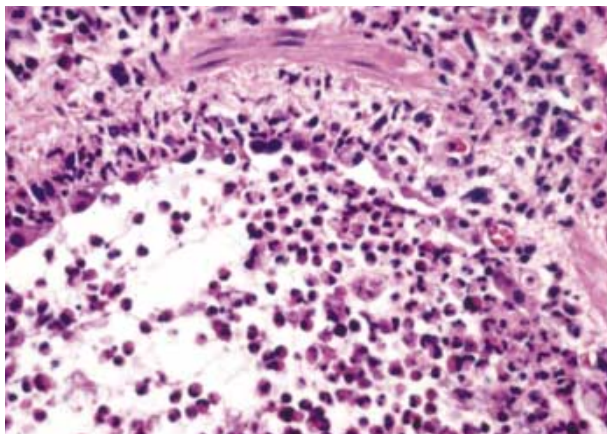


Fig. 3. Acute bronchiolitis. Light micrograph shows infiltration of many neutrophils and lymphocytes in the bronchiolar wall, desquamated mucosal epithelium, and inflammatory exudate in the dilated bronchiolar lumen.

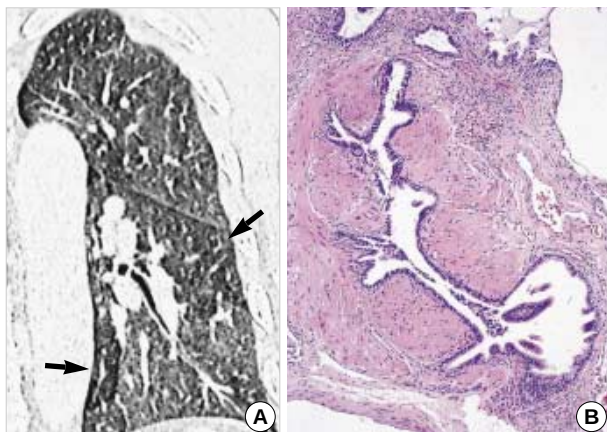


Fig. 4. (A) Postexpiratory HRCT image shows multifocal areas of air-trapping (arrows). (B) Light micrograph of constrictive bronchiolitis shows markedly peribronchiolar fibrous thickening with fibroblast and smooth muscle proliferation resulting in constriction of the bronchiolar lumen.

가둠, 기관지 확장증 등 소견이 주로 관찰되며, 소엽중심성 결절이나 분지성 선상구조물이 보인다(Fig. 4A).

광학현미경 소견에서 세기관지 벽에 염증 세포 침윤, 평활근 섬유 증식과 섬유성 비후, 세기관지강의 반흔상 협착 소견 등을 볼 수 있다.^{2,7} 염증-섬유성 변화는 세기관지의 벽과 주위에 현저하며, 기도강을 압박하여 폐쇄시킬 수 있다(Fig. 4B). 세기관지의 조직변화의 정도는 생검의 채취 부위에 따라서 달리 나타나기 때문에 작은 생검이나 조직 채취가 잘못되었을 때는 진단적인 소견을 얻을 수 없는 경우도 있다.²⁹ 따라서 협착세기관지염의 정확한 병리학적 진단을 위해서는 작은 생검 보다는 개방폐생검 또는 Video-assisted thoracic surgery (VATS) 생검이 필요하다.^{2,3,5} 특발협착세기관지염의 경우 스테로이드 치료에 잘 반응하지 않고 임상 경과가 진행하여 호흡부전 또는 사망을 초래하기도 한다.

Table 3. Causes and underlying disorders associated with constrictive bronchiolitis

Infections (e.g., respiratory syncytial virus, cytomegalovirus, adenovirus, influenza and parainfluenza virus, varicella, mycoplasma, etc.)
Inhalation injury (e.g., nitrogen oxide, sulfur dioxide, ammonia, phosphine, hot gases, fly ash, etc.)
Chronic hypersensitivity pneumonitis
Toxins (e.g., Sauropus androgynus)
Drugs (e.g., penicillamine, lomustine, cocaine, gold, etc.)
Systemic connective tissue diseases (e.g., rheumatoid arthritis)
Allograft recipients (heart-lung or lung transplant, bone marrow transplant)
Others (inflammatory bowel diseases, neuroendocrine cell hyperplasia, multiple carcinoid tumorlets, gold, penicillamine, HIV infection, airway ischemia)
Idiopathic (cryptogenic organizing pneumonia)

Source, modified from Barbareschi M and Leslie KO⁶, and Ryu JH *et al.*⁷

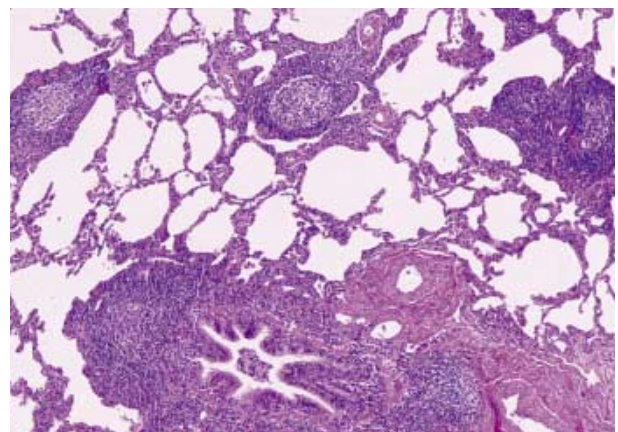


Fig. 5. Light micrograph of follicular bronchiolitis shows prominent peribronchiolar fibrous thickening and parenchymal lymphoid aggregates with germinal centers.

소포세기관지염

소포세기관지염은 특발성으로 발생하거나 낭섬유증, 기관지확장증, 만성 흡인 등 기도의 만성감염 또는 염증성 질환을 가진 환자에서 흔히 볼 수 있다.^{2,7} 그 외에도 류마티스관절염을 포함한 결합조직질환이나 후천성 면역결핍증후군에서도 소포세기관지염을 동반할 수 있다.^{7,31} 그리고 근위부의 기관지확장증을 가진 환자에서 이차적으로 소포세기관지염이 때때로 관찰된다.⁷ 소포세기관지염은 외부 면역자극에 대한 림프구 증식 또는 류마티스관절염에서와 같이 전신면역반응의 변화로 초래된다.³² 고해상 CT에서 전형적으로 직경 1-3 mm 내외의 소엽중심성 결절과 더불어 경계가 불분명한 기관지 주위 결절과 반점상의 젓빛유리 음영을 보인다.^{7,33} 육안검사에서 기관지를 중심으로 직경 1-2 mm의 결절을 볼 수 있으며, 광학현미경 소견에서 세기관지를 중심으로 주위에 림프구 침윤과 더불어 반응성 배중심(germinal center)을 가지는 림프 소포의 증식을 보일 때 진단할 수 있다(Fig. 5).^{2,4,31} 일차성 소포세기관지염에서 세기관지 주위의 폐간질에 림프구 침윤이 현저한 증례에서 림프관질폐렴(lymphoid interstitial pneumonia)과 감별을 요한다.³³ 기존의 다른 질환을 가지는 소포세기관지염에서 환자의 예후를 평가하기는 쉽지 않다.

미만성 범세기관지염

미만성 범세기관지염은 원인을 잘 알 수 없는 질환으로 일본, 한국 등 아시아 지역의 성인에서 주로 보고되며, 특징적으로 세기관지 염증과 만성 부비동염을 가진다.³⁴ 환자들은 농성 객담을 동반한 기침과 호흡곤란을 호소한다. 일본 환자에서 HLA-B54

항원의 관련성에 대한 보고가 있으나 그 원인은 확실히 밝혀져 있지 않다.³⁴ 호중구, T-림프구(특히 CD8 양성 세포), IL-8, 대식세포 염증단백-1- α 등이 미만성 범세기관지염의 유발과 관련 있음이 보고되어 있다.³⁵ 소기도에서 활성화된 호중구의 침윤은 이 질환에서 폐조직 손상의 기전에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.³⁴ 임상적으로 진행성 호흡 기능장애를 가지며, *Pseudomonas aeruginosa*와 같은 세균의 중복감염을 동반할 수 있다.³⁶ 치료를 하지 않을 경우 환자는 진단 받은 후 5년 이내에 약 50%가 사망한다.³⁶ 고해상 CT에서 급성세기관지염과 유사한 소견을 볼 수 있다. 즉 소엽중심성의 결절이나 분지성 선상구조물, 공기 가둠, 그리고 기관지 확장 소견을 폐의 중하엽에서 관찰할 수 있으며 폐용적은 증가한다(Fig. 6A). 조직학적으로 호흡세기관지, 폐포관과 폐포 주위로 림프구, 형질세포 침윤과 함께 특징적인 거품양 대식세포의 출현을 보인다(Fig. 6B).^{2,7}

무기질 분진에 의한 기도 질환

무기질 분진의 지속적인 흡입으로 폐실질에 섬유화를 초래하거나 진폐증을 만들어 임상적으로 폐쇄성 폐기능 장애를 보인다.³ 또한 소기도에도 변화를 야기하여 공기 흐름의 장애나 폐쇄를 초래할 수 있다.³⁷ 소기도에 침착하는 분진은 주로 무기질 먼지로서 석면, 철산화물, 알루미늄 산화물, 활석, 운모, 이산화규소(silica), 규산염과 석탄 등을 포함하며, 호흡세기관지 주위로 염증성 섬유화를 초래한다.³⁷ 고해상 CT에서 규폐증 환자에서는 소결절이 폐소엽 중심이거나 흉막하에 분포하며, 주로 폐상엽의 후부에 위치한다(Fig. 7A). 석면폐증일 경우 불규칙한 선상음영, 벌집모양 음영 등 소견이 양 폐의 하엽에서 관찰된다. 광학

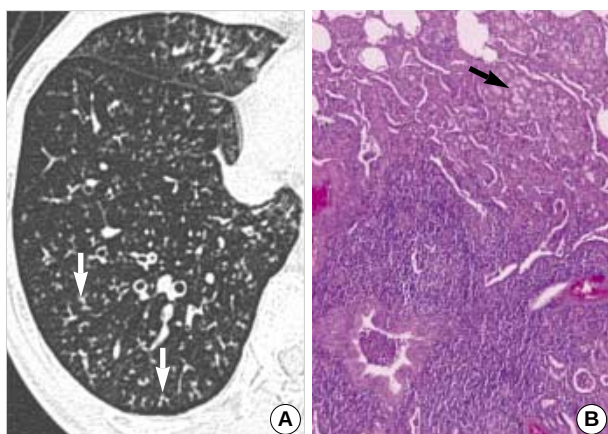


Fig. 6. (A) HRCT image obtained through the level of the lower lobe shows centrilobular nodular and branching opacities (arrows), and bronchiectasis. (B) Light micrograph of diffuse panbronchiolitis illustrates dense peribronchiolar infiltrate of mainly mononuclear cells and associated with many foamy macrophages in the peribronchiolar alveolar septa (arrow).

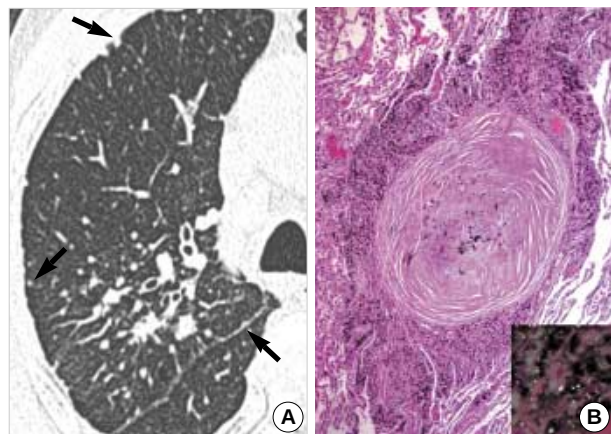


Fig. 7. (A) HRCT at the level of the upper lobe shows subpleural and centrilobular distribution of micronodules (arrows), with predominant involvement of the posterior portion. (B) Mineral dust disease with anthraco-silicotic dust exposure. Light micrograph shows fibrotic nodule formation with centrally laminated collagen deposition and surrounding fibrotic thickening with anthracotic pigments. Inset illustrates many scattered silicotic particles in the nodular lesion on polaroid filter examination.

현미경 소견에서 흡입한 분진이 호흡세기관지를 중심으로 침착하며 폐포관도 침범한다. 세기관지를 중심으로 반(macule) 또는 소결절(nodule)을 만들면서 분진 침착과 섬유성 비후를 보이고 소기도의 내강은 좁아진다(Fig. 7B).^{2,3,37}

미만성 흡인세기관지염

이물질의 반복적인 흡인에 의해 폐실질과 세기관지에 만성염증을 초래한다.³⁸ 미만성 흡인세기관지염은 주로 병원의 침대생활을 오래하는 노인에서 호발하나, 위-식도 역류를 가지는 성인에서 볼 수 있다.³⁸ 고해상 CT에서 소엽중심성의 결절이나 분지성 선상구조물을 보이며, 광학현미경 소견에서 세기관지 벽과 주위 폐실질에 이물반응을 가지는 만성염증을 볼 수 있다.

흡연과 관련된 폐질환에서 볼 수 있는 소기도 병변

흡연자에서 세기관지 특히 호흡세기관지를 중심으로 염증과 섬유화 병변을 흔히 볼 수 있으며, 흡연자에서 종양 등으로 절제된 폐조직에서 흔히 호흡세기관지염이 관찰된다.¹⁷ 임상적으로 간질성 폐질환의 증상과 방사선 소견을 보일 경우 호흡세기관지 연관 간질폐질환(RB-ILD)으로 진단할 수 있다.^{2,7,18,19} 광학현미경 관찰에서 호흡세기관지강과 주위의 폐포 내에 갈색 먼지를 포함한 다수의 폐포대식세포가 출현하고 폐포벽에 염증과 경한 섬유성 비후를 동반한다. 병변은 호흡세기관지를 중심으로 국소적이며 폐실질에 광범위한 병변은 보이지 않는다.

RB-ILD 병변이 진행하여 미만성으로 폐실질을 침범하는 경우 탈락간질폐렴(desquamative interstitial pneumonia, DIP)으로 진단한다.^{2,5,39} 이때 갈색 입자를 탐식한 폐포대식세포가 광범위하게 폐포 내를 채우며, 폐포벽은 약간 비후되고 II형 폐포상피세포의 증식을 동반하는 소견을 볼 수 있다. DIP 환자에서 흔히 현저한 호흡곤란과 저산소혈증을 가지며 제한성 폐기능장애를 보이는데 비하여 RB-ILD를 가진 환자에서는 상대적으로 경미한 임상 증상과 제한성 및 폐쇄성의 혼합양상의 폐기능 장애를 보인다.^{19,39} RB, RB-ILD 및 DIP는 원인, 조직학적 진단 기준, 임상소견, 방사선 소견 및 환자의 예후에서 서로 연관성이 있으며, 흡연과 관련된 간질성 폐질환의 한 스펙트럼으로 해석하는 경향이 있다(Fig. 8).¹⁸

폐의 랑게르한스 세포 조직구증(Langerhans' cell histiocytosis)의 초기에 세기관지와 폐포관을 중심으로 랑게르한스 세포의 증식과 호산구가 침윤하며, 폐포 내에는 갈색 색소를 탐식한 대식세포 출현을 볼 수 있다.

간질성 폐질환에서 볼 수 있는 소기도 병변

폐실질을 침범하는 많은 질환에서 소기도에 다양하게 염증과 섬유성 반응을 동반한다. 폐실질의 변화와 더불어 세기관지의 병변이 현저할 경우 정확한 진단을 하기가 어려울 수 있다. 여기에 속하는 질환으로 흡연과 관련된 질환(RB-ILD, DIP), 기질폐렴(또는 세기관지폐쇄기질폐렴), 과민폐렴 등을 들 수 있다.

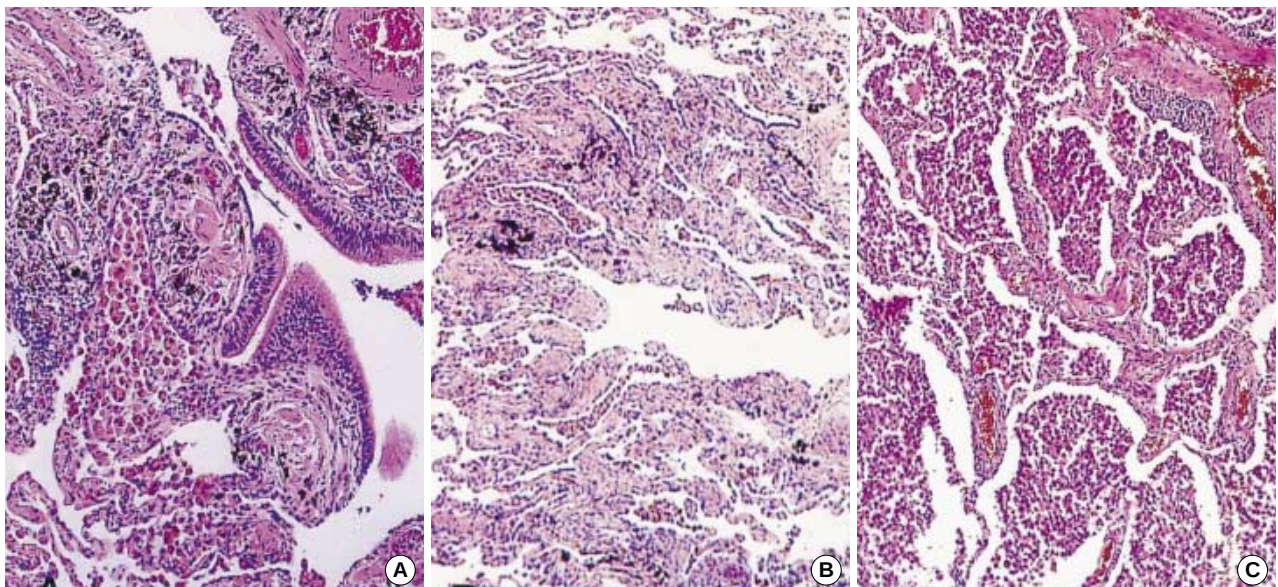


Fig. 8. Light micrograph of smoking related lung diseases. (A) Respiratory bronchiolitis. Many brown-pigmented macrophages are filled in the respiratory bronchiole and adjacent alveoli. (B) Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. There is a patchy fibrotic thickening of the respiratory bronchiolar wall and alveolar walls associated with brown-pigmented macrophages in the airspaces. The changes are patchy and have a bronchiolocentric distribution. (C) Desquamative interstitial pneumonia is characterized by diffuse presence of brown-pigmented macrophages in the alveoli and mild interstitial fibrous thickening of the alveolar walls.

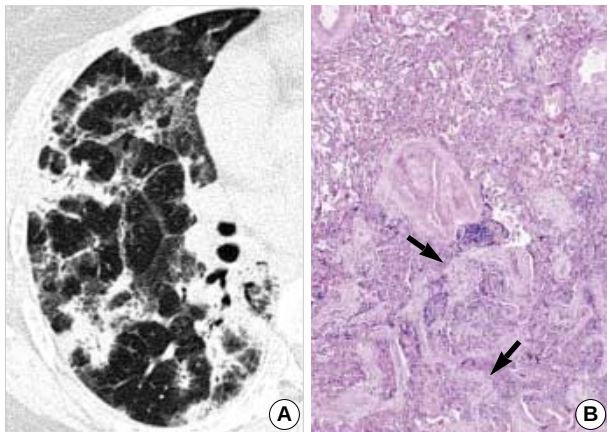


Fig. 9. (A) HRCT image at a level of the ventricle shows multiple patchy areas of consolidation, predominantly along the bronchovascular bundles and the subpleural portion. (B) Organizing pneumonia (BOOP pattern). Low-magnification photomicrograph shows a zonal fibrotic lesion with multiple plugs of proliferating fibroblasts filling in the air spaces (arrows).

기질폐렴 또는 세기관지폐쇄기질폐렴

기질폐렴은 감염, 결합조직질환, 흡입손상, 과민폐렴, 약물, 방사선치료, 흡인폐렴 등 다양한 원인과 선행 질환에서 볼 수 있는 비특이적인 염증의 수복반응으로 해석한다.^{2,7} 만일 원인을 찾지 못하는 경우 특발성 기질폐렴 또는 특발성 세기관지폐쇄기질폐렴 (idiopathic BOOP)이라고 한다. 특발성 기질폐렴의 환자는 주로 경도 또는 중등도의 제한성 폐기능 결함을 보이며, 스테로이드 요법에 잘 반응한다.⁴⁰ 고해상 CT 소견은 주로 폐경화가 양측 흉막하 혹은 기관지혈관을 따라 분포하는 경향이 특징적이며, 경계가 불분명한 소결절들이 기관지나 세기관지 주위에 보이기도 한다 (Fig. 9A). 광학현미경 소견에서 폐포관, 호흡낭(alveolar sac) 및 폐포 내에 섬유모세포 증식을 보이는 폴립양의 초기 섬유성 병변을 볼 수 있으며, 폐포 구조의 변형은 동반되지 않는다(Fig. 9B).

과민폐렴

세기관지를 중심으로하는 염증성 변화로 호흡할 때 기도 내에 공기 흐름이 방해되거나 차단되어 환자는 호흡 곤란을 호소한다. 고해상 CT에서 급성기에는 양측성 폐경화를 보이며, 미세결절이 동반될 수 있다. 아급성기에는 경계가 불분명한 소엽중심성 결절들이 젓빛유리 음영과 함께 나타나며 반점형의 공기 가둠이 동반된다(Fig. 10A). 만성기에는 불규칙한 선상음영과 폐 구조 왜곡 소견이 폐중하엽 또는 무작위로 관찰된다. 광학현미경소견에서 세기관지를 중심으로 하여 림프구를 주로 하는 단핵구 침윤을 보이며, 세기관지 벽과 주위 폐실질에 경계가 불분명한 육아종성 병변을 관찰할 수 있다(Fig. 10B). 병변이 진행되는 경우 평활근 비대와 함께 폐실질에 섬유화를 동반한다.⁴¹

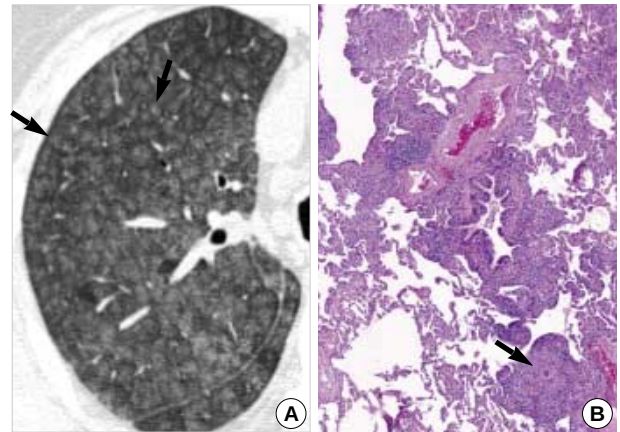


Fig. 10. (A) HRCT image through the right upper lobe shows ill-defined centrilobular nodules of ground glass opacity (arrows). (B) Hypersensitivity pneumonitis. Low-magnification photomicrograph shows a dense peribronchiolar and adjacent alveolar wall infiltrates of inflammatory cells mainly lymphocytes and plasma cells, and a focus of vague granuloma (arrow).

그 외 사르코이드증, 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis) 등에서도 세기관지에 염증-섬유성 병변을 동반한다. 사르코이드증에서는 비건락육아종이 소엽중심의 기도 주위, 소엽간 중격 및 늑막하의 림프관이 위치한 곳에서 흔히 관찰된다. 소기도와 대기도에 흔히 침범하며, 기도 내의 공기 흐름에 장애를 줄 수 있다.⁷ 특발성 폐섬유증에서 세기관지에 염증과 섬유화를 관찰할 수 있으며, 때로는 세기관지 확장증도 동반한다.⁴² 세기관지 주위에 현저한 섬유화가 있으면서 간질폐질환의 소견을 함께 보일 때 기도중심간질폐질환(airway centered interstitial lung disease)으로 진단할 수 있다.^{43,44}

대기도 질환에서 동반되는 소기도 병변

기관지 확장증, 만성 기관지염, 폐기종, 천식의 만성폐쇄폐질환과 낭섬유증(cystic fibrosis) 등에서 세기관지 벽의 섬유화, 평활근 비대 및 세기관지강에 점액 저류 등 다양한 염증성 병변을 동반한다.^{1,2,7,45} 세기관지 벽에는 케모카인 수용체인 CXCR3와 리간드인 CXCL10에 의해서 T 림프구(CD4 및 CD8) 침윤이 증가한다.^{46,47} 소기도에 동반되는 염증의 정도는 기도 내의 공기 흐름 장애와 밀접한 관련을 가지면서 만성폐쇄폐질환의 진행에 영향을 끼친다.⁴⁶

결론

소기도 질환은 대부분 세기관지에 염증성 섬유화 병변을 보이며, 다양한 질환에서 볼 수 있는 혼한 변화이나 임상적으로 현저한 소견을 보이지 않는 특성이 있다. 세기관지 질환을 판독하는

데 있어서 원발성으로 세기관지에 발생한 병변인지, 폐실질 또는 대기도 질환이 있으며 세기관지에 이차적으로 병변이 동반된 것 인지를 감별할 필요가 있다. 소기도질환에서 세기관지에 나타나는 병리 조직 변화의 양상은 대체로 제한적이며, 비특이적이므로 정확한 진단을 위해서 임상 정보, 방사선 소견과 병리조직학적 변화를 종합하여 판독할 필요가 있다.

참고문헌

- Ryu JH. Classification and approach to bronchiolar diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 145-51.
- Colby TV. Bronchiolitis: pathologic considerations. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 101-9.
- Wright JL, Cagle P, Churg A, Colby TV, Myers J. State of the art: diseases of the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 240-62.
- Ryu JH, Scanlon PD. Obstructive lung diseases: COPD, asthma, and many imitators. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1144-53.
- Myers J, Colby T. Pathological manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993; 14: 611-22.
- Barbareschi M, Leslie KO. Pathology of the large and small airways. In: Leslie KO, Wick MR. *Practical pulmonary pathology*. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 265-90.
- Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1277-92.
- West JB, Hugh-Jones P. Patterns of gas flow in the upper bronchial tree. *J Appl Physiol* 1959; 14: 753-9.
- Macklem PT, Proctor DF, Hogg JC. The stability of peripheral airways. *Respir Physiol* 1970; 8: 191-203.
- Hughes JMB, Rosenzweig DY, Kivitz PB. Site and determinants of airway closure in perfused dog lungs. *Am Rev Respir Dis* 1970; 101: 455-6.
- Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, *et al.* Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 44-51.
- Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 1967; 22: 395-401.
- Hogg JC, Williams JB, Richardson PT, Macklem PT, Thurlbeck WM. Age as a factor in the distribution of lower-airway conductance and in the pathologic anatomy of obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1970; 282: 1283-7.
- Brown R, Woolcock AJ, Vincent NJ, Macklem PT. Physiological effects of experimental airway obstruction with beads. *J Appl Physiol* 1969; 27: 328-35.
- Epler GR, Colby TV. The spectrum of bronchiolitis obliterans. *Chest* 1983; 83: 161-2.
- Polletti V, Costabel U. Bronchiolar disorders: classification and diagnostic approach. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 457-63.
- Niewoehner D, Klinerma J, Rice D. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974; 291: 755-8.
- Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, *et al.* Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 178-84.
- Moon J, du Bois RM, Colby TV, *et al.* Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999; 54: 1009-14.
- Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; 344: 1917-28.
- Andersen P. Pathogenesis of lower respiratory tract infections due to Chlamydia, Mycoplasma, Legionella and viruses. *Thorax* 1998; 53: 302-7.
- Flasey AR, Hennessey PA, Formica MA, *et al.* Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 1749-59.
- Schwartzman KJ, Bowie DM, Yeadon C, Fraser R, Sutton ED, Levy RD. Constrictive bronchiolitis obliterans following gold therapy for psoriatic arthritis. *Eur Respir J* 1995; 8: 2191-3.
- Boehler A, Vogt P, Speich R, Weder W, Russi EW. Bronchiolitis obliterans in a patient with localized scleroderma treated with D-penicillamine. *Eur Respir J* 1996; 9: 1317-9.
- Estenne M, Hertz MI. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 440-4.
- Scott AI, Sharples LD, Stewart S. Bronchiolitis obliterans syndrome: risk factors and therapeutic strategies. *Drugs* 2005; 65: 761-71.
- Mahadeva R, Walsh G, Flower CDR, Shneerson JM. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000; 15: 41-8.
- Herzog C, Miller R, Hoidal J. Bronchiolitis and rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 636-9.
- Kraft M, Mortenson RL, Colby TV, Newman L, Waldron JA Jr, King TE Jr. Cryptogenic constrictive bronchiolitis: a clinicopathologic study. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1093-101.
- Chang AB, Masel JP, Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 23-9.
- Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Follicular bronchitis/bronchiolitis. *Hum Pathol* 1985; 16: 700-6.
- Sato A, Hayakawa FI, Uchiyama H, Chida K. Cellular distribution of bronchus-associated lymphoid tissue in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1903-7.
- Howling SJ, Hansell DM, Wells AU, *et al.* Follicular bronchiolitis:

- thin-section CT and histologic findings. *Radiology* 1999; 212: 637-42.
34. Sugiyama Y. Diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993; 14: 765-72.
35. Kadota J, Mukae H, Tomono K, Kohno S. High concentrations of betachemokines in BAL fluid of patients with diffuse panbronchiolitis. *Chest* 2001; 120: 602-7.
36. Poletti V, Chilosi M, Casoni G, Colby TV. Diffuse panbronchiolitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 94-104.
37. Churg A, Wright JL, Wiggs B, Pare PD, Lazar N. Small airways disease and mineral dust exposure: prevalence, structure, and function. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 139-43.
38. Matsuse T, Oka T, Kida K, Fukuchi Y. Importance of diffuse aspiration bronchiolitis caused by chronic occult aspiration in the elderly. *Chest* 1996; 110: 1289-93.
39. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1373-80.
40. Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Clin Chest Med* 2004; 25: 727-38.
41. Perez-Padilla R, Gaxiola M, Salas J, *et al.* Bronchiolitis in chronic pigeon breeder's disease: morphologic evidence of a spectrum of small airway lesions in hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigens. *Chest* 1996; 110: 371-7.
42. Myre M, Allard S, Bernard C, Martin RR. Clinical, functional and pathological correspondence in early stage idiopathic pulmonary fibrosis: evidence for small airway obstruction. *Respiration* 1988; 53: 174-86.
43. Churg A, Myers J, Suarez T, *et al.* Airway-centered interstitial fibrosis: a distinct form of aggressive diffuse lung disease. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 62-8.
44. Cordeiro CR. Airway involvement in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 337-41.
45. Hogg JC. Bronchiolitis in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1993; 14: 733-40.
46. Turato G, Zuin R, Miniati M, *et al.* Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 105-10.
47. Saetta M, Mariani M, Panina-Bordignon P, *et al.* Increased expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand CXCL10 in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1404-9.