

폐포 단백증의 세포학적 소견

- 1예 보고 -

가천의과대학교 길병원 해부병리과

하 승 연 · 조 현 이 · 오 영 하

= Abstract =

Pulmonary Alveolar Proteinosis

- A Case Report with Diagnostic Features in Bronchoalveolar Lavage Specimen -

Seung Yeon Ha, M.D., Hyuni Cho, M.D., and Young Ha Oh, M.D.

Department of Pathology, Gachon Medical School, Gil Medical Center, Incheon, Korea

Pulmonary alveolar proteinosis(PAP) is a rare disease in which the alveolar spaces are filled with an eosinophilic, PAS-positive material, whereas the interstitial architecture of the lung usually remains unaffected. Although a definitive diagnosis is usually made by an open lung biopsy, bronchoalveolar lavage(BAL) cytology may play a decisive role in the diagnosis and therapy of these patients and may spare a patient a more invasive diagnostic procedure. The author presents a patient in whom BAL cytology specimen contained the characteristic globules of amorphous proteinaceous PAS-positive material accompanied by background of rare macrophages and inflammatory cells. Ultrastructural study using BAL specimen can confirm the diagnosis of PAP.

Key words: Pulmonary alveolar proteinosis, Bronchoalveolar lavage, Ultrastructure

책임저자 : 하승연

주 소 : (405-760) 인천시 남동구 구월동 1198, 가천의과대학교 길병원 해부병리과

전 화 : 032-460-3078

팩 스 : 032-460-3073

E-mail address : syha@ghil.com

서 론

폐포 단백증은 1958년 Rosen 등¹⁾이 처음 보고했던 드문 질환으로 그 원인은 명확히 밝혀지지 않았지만, 세포독성 치료 환자나 에이즈환자처럼 면역 결핍된 상태, 암환자, 감염환자, 그 외에 알루미늄 및 규폐에 폭로된 환자 등 여러 가지 상황에서 동반할 수 있다.²⁾ 특징적으로 폐포 내에 periodic acid-Schiff(PAS) 염색에 양성이고 전분효소처리에 저항성이 있으며, 지질단백질이나 표면활성물질과 관계된 물질이 침착되며 폐포 벽의 변화는 거의 없다. 확진을 위해서는 개흉생검이 필요하지만 기관지폐포 세척액을 이용한 세포학적 검사 및 전자현미경 관찰이 진단에 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 생각한다. 저자들은 기관지폐포 세척액으로 세포 및 전자현미경 검사를 시행하여 확진한 폐포 단백증 1예를 경험하고 이에 보고하는 바이다.

증 례

1. 임상소견

36세 남자 환자가 2달 전부터 시작된 호흡곤란을 주소로 내원하였다. 폐기능 검사에서 심한 제한성 양상을 보였다. 검사실 소견상 헤모글로빈 20.2 g/dl (12.0~17.0 g/dl), 헤마토크릿치 59.6%(36.00~52.00%), 단백질/알부민 4.87/2.09 g/dl(6.00~8.00/3.50~5.00 g/dl), BUN/creatinine 6.90/0.80 mg/dl(8.00~22.00 /0.60~1.20 mg/dl)이었다. ANA와 C3/C4는 음성이며, HBS-Ag, HBS-Ab, HCV-Ab도 모두 음성이었다. 소변에서 단백뇨가 4+, RBC 0~1개 였으며, 24시간 소변검사상 단백질 9,916 mg, Ccr 77 mg/dl, Ucr 34.7 mg/dl 이었다. 흉부 단순 방사선 사진에서 양측에 미만성으로 경화가 있었으며 좌상엽에는 간유리질 음영이 보였다. 고해상 CT 소견상 양쪽 폐 중-하엽에 미만성으로 간유리질 모양

의 음영이 보이면서 특징적인 아스팔트가 갈라지는 모양 혹은 돌조각 보도 모양(crazy paving appearance)이 관찰되었다(Fig. 1). 환자는 기관지폐포세척액으로 세포원심분리검사 및 세포블럭 절편검사, 그리고 전자현미경 검사를 시행하였다. 그 후 경기관지 폐생검, 신생검을 실시하였다.

2. 세포학적 소견

다수의 림프구와 대식세포가 있었고, 비정형성 물질이 관찰되었다. 이 물질은 특정한 모양 없이 주로 둥근 모습이었고, 중심부는 두껍고 주변부는 좀 더 얇았으며 갈라지는 양상이었고 그 크기는 다양하였다. Papanicolaou 염색에서 중심부는 오렌지 혹은 진한 노란색이었고 주변부는 좀 더 푸르게 과립상으로 염색되었다(Fig. 2). Hematoxylin-eosin(H-E) 염색상 진한 분홍색이었고 고배율에서 과립상으로 보였다. PAS 염색에 양성이었다. 배경에는 아주 미세한 과립상의 물질이 흩어져 있었다.

3. 조직학적 소견

기관지세척액 검사의 세포블럭 절편에서 구형의 비정형 단백질성 물질이 보였고 그 주변으로 림프구와 대식세포가 흩어져 있었다. 이 물질은 H-E 염색에서 분홍빛으로 보였으며, PAS에 양성이었다(Fig. 3), Masson trichrome 염색에서는 푸른색의 과립상으로, Gomori's methenamine silver(GMS) 염색에서는 연한 초록색으로 관찰되었다(Table 1). 경기관지 폐생검조직에서 폐포 내를 과립성의 호산성 물질이 채우고 있었다.

4. 전자현미경 소견

수많은 대식세포와 염증세포 외에 동심성의

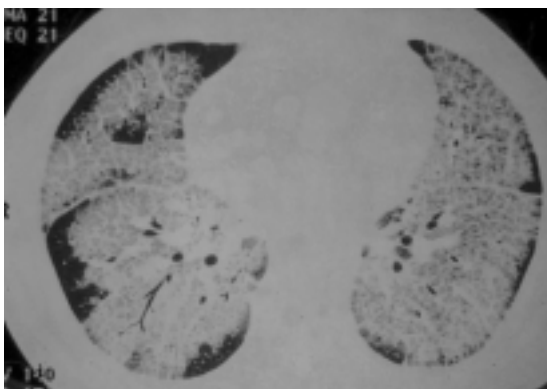


Fig. 1. High resolution chest CT scan: Ground-glass opacification of alveolar spaces and thickening of the interlobular and intralobular septa, is present without architectural distortion, in typical polygonal shapes, called "crazy paving appearance".

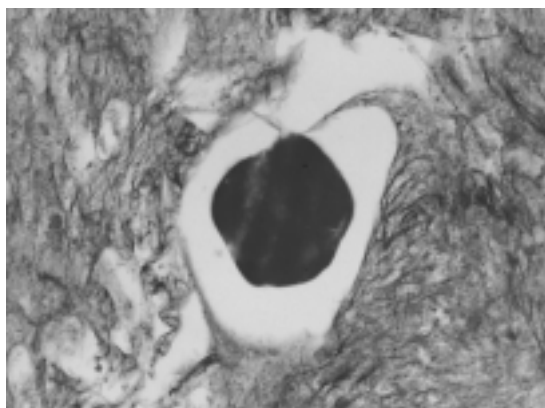


Fig. 3. Histologic finding of bronchoalveolar lavage cell block: PAS positive, amorphous, granular and globular material is seen (PAS, ×1,000).

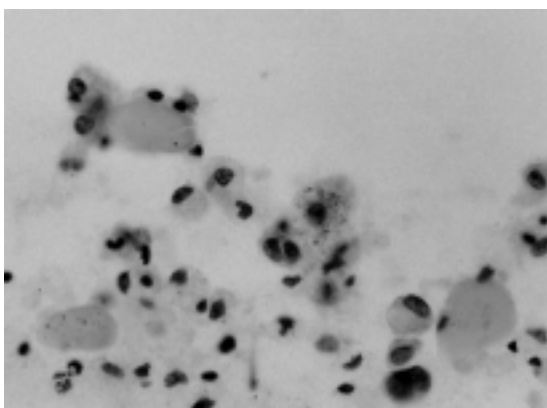


Fig. 2. Cytologic finding of bronchoalveolar lavage fluid: Dense, amorphous globules are dispersed within a background of finely granular, amorphous, and acellular material (Papanicolaou, ×400).

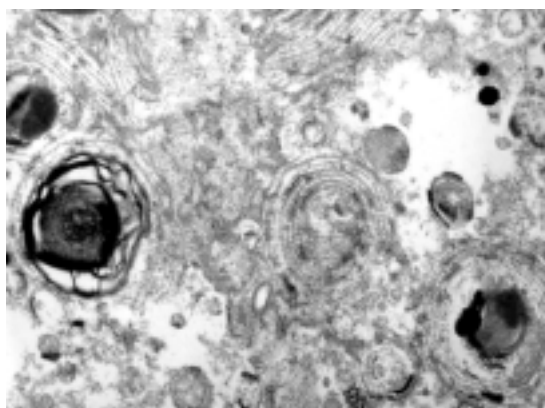


Fig. 4. Ultrastructural appearance of bronchoalveolar lavage fluid: Numerous, extracellular, concentrically lamellated, surfactant bodies are noted (original magnification, ×54,000).

층판을 이루는 표면활성물질체가 보였다. 그 외 제II 폐포세포의 lamella소체와 유사한 중심부에 고전자밀도의 핵을 갖는 surfactant와 같은 구조도 관찰되었다(Fig. 4).

5. 신생검 소견

신생검 조직의 면역형광검사에서 IgG, C3, C1q, 그리고 C4가 미만성으로 사구체의 기저막

Table 1. Histologic and histochemical characteristics of amorphous material in the cell block of bronchoalveolar lavage fluid

Procedure	Pulmonary alveolar proteinosis *
Hematoxylin-eosin stain	Granular, floccular, acidophilic, acicular spaces
Cellular or formed elements	Few cells, PMNs scanty, foamy or vacuolated septal cells, laminated bodies
Periodic acid-Schiff reaction	Positive before and after diastase digestion
Masson's trichrome stain	Blue with orange particles
Mayer's mucicarmine stain	Negative for mucin
Congo red stain	Negative for amyloid
Phosphotungstic acid-hematoxylin stain	Yellow-red; no fibrin
Gomori's methenamine silver stain	Pale-green; no spores

*Carlson DJ, Mason EW: Pulmonary alveolar proteinosis: Diagnosis of probable cause by examination of sputum. Am J Clin Pathol 33:48-54, 1960

을 따라 미세한 과립상으로 관찰되었고, 전자현미경검사상 사구체 기저막을 따라 상피하에 균일한 크기의 전자고밀도물질이 침착되어있어 막성 사구체신염으로 진단하였다.

고 찰

폐포 단백증은 1958년 Rosen 등¹⁾이 PAS 양성 지방이 풍부한 단백질성 물질이 폐포 내에 채워져 있는 폐질환으로 처음 기술하였다. 다른 명칭으로는 pulmonary alveolar lipoproteinosis 혹은 alveolar phospholipoproteinosis로 불리운다. 폐포 내 과다한 인지질이 침착하는 기전으로는 첫째, 표면활성 인지질의 과다 생성과 과분비, 둘째, 폐포 내 청소 기능의 이상, 셋째, 폐포 인지질의 생산과 제거의 불균형, 넷째, 탐식한 lamella 소체로 인한 폐포 탐식세포의 과중한 부담, 다섯째, 제II형 폐포세포의 과다 증식과 탈락 등으로 알려지고 있다. 신생아부터 72세 까지 보고되어 있으며 호발연령은 2/3 이상이 30세에서 50세 사이이다. 남녀 비율은 2:1에서 4:1로 남자에 호발한다.³⁾ 임상적으로 초기에 운

동시 숨이 차는 증상이 나타날 수 있고, 혼한 증상으로는 마른 기침, 호흡곤란, 미열 등이 있다. 방사선 소견에 비해 증상이 경미한 것이 특징이다. 검사소견은 폐기능검사에서 제한성 폐기능장애가 나타나고 확산용적 감소와 저산소혈증이 나타난다. 그리고 혈청 LDH(lactate dehydrogenase)가 증가한다. 흉부 X선 소견은 경계가 불분명한 망상음영이나 융합성 공간음영, 즉 기강경화(air-space consolidation)와 간유리음영을 보인다. 고해상 CT 소견은 기강 경화와 간유리음영이 지도상 분포를 보이면서, 이런 기강음영 내에 있는 소엽간중격의 평활한 비후를 돌조각 보도 모양이라고 하는데 폐포 단백증을 강력히 시사하는 소견이다.^{4,5)}

객담검사의 세포블럭 절편에서 둥근 층판상의 단백성 물질을 관찰할 수 있으나 효모균증 및 다른 감염질환과의 감별을 요한다.⁶⁾ 기관지 내시경의 발달로 기관지폐포세척검사를 진단 및 치료로 시행하게 되었다. 세척액은 육안적으로 탁하며 특징적인 우유빛 혹은 회색이다. 세포학적 소견은 세포 외에 비정형 과립상 물질로서 주로 인지질과 소량의 단백질로 구성되어

있다. 이 물질은 modified Wright- Giemsa 염색에서 호염기성이며, H-E 염색에서는 호염기성 혹은 호산성으로, PAS 염색과 전분효소처리에 내성이 있고, Oil red O 염색에서 강양성으로 염색된다. Surfactant apoproteins에 대한 면역화학염색에서 양성이지만 점액은 포함하고 있지 않다.⁷⁾ 주변의 세포는 다양하게 보일 수 있지만 대부분 림프구와 대식세포로 이루어져 있다. 전자현미경 검사에서 특징적으로 폐포 탐식 세포와 세포질 외에 다수의 원심성, 층관배열을 하는 surfactant와 유사한 구조가 관찰된다. 본 예와 같이 기관지 세척액의 침사를 이용하여 전자현미경검사를 시행하면 확진을 할 수 있을 것으로 생각한다. 폐포 단백증에서 관찰되는 lamella 소체는 4가지 종류가 있다. 첫째, A형, 가장 많이 보이며 둥글고 원심성으로 층관의 층관구조를 갖고 있다(직경: 5.7~7.5 nm). 둘째, B형, U자 형태로, 소용돌이 혹은 지문과 같은 모양으로 직경 5~5.3 nm이다. 셋째, C형, 제II형 폐포세포에서 보이는 lamella 소체와 유사하며 가운데가 균일한 전자 밀도가 높은 핵을 가지고 있고 직경 4~4.5 nm이다. 넷째, D형, 육각형 또는 다각형 모양으로 크고 복잡하게 배열된 두개(직경 7.5~8 nm) 혹은 세개(직경 11~13.5 nm)의 층으로 구성되어 있다.⁸⁾ 본 예에서는 D형을 제외한 모든 유형을 관찰할 수 있었다.

Pneumocystis carinii 폐렴과 감별해야 하는데 기관지폐포 세척액을 세포원심분리기로 만든 세포도말 표본에서 세균의 잔해와 반월형 낭으로 보인다. 폐포 단백증에서 보이는 균일한 음영의 비정형 단백질과 구별할 수 있으며 확진을 위하여 modified Giemsa(Diff-Quik)염색과 GMS 염색으로 *Pneumocystis carinii*의 낭을 관찰하면 된다.⁹⁾ 폐 아밀로이드증에서 보이는 비정형물질의 아밀로이드가 세포학적으로 유사하게 보이지만 비정형물질 주위에 탐식하고 있는 거대세포를 발견할 수 있으며, 폐포 단

백증은 비정형 물질이 과립성이고 세포밀도가 낮으며 주변에 림프구와 대식세포로 구성되어 있다. Congo red 염색과 전자현미경 검사로 감별할 수 있다. 치유 중인 폐렴 환자의 기관지 세척액 세포검사서 폐포 단백질과 유사한 물질을 관찰할 수 있는데, 수많은 대식세포와 중성구가 함께 관찰되며 폐렴에서 보이는 비정형 물질은 Mallory's phosphotungstic acid hematoxylin(PTAH) 염색에서 푸른색이다.⁹⁾

치료는 증상이 없는 환자의 경우 필요 없으며, 현재는 기관지폐포 세척이 유용하다. 폐포 단백증으로 인한 사망은 드물게 나타날 수 있고 치료목적으로 시행한 기관지폐포 세척 후 세균, 진균, mycobacteria, 바이러스 등에 의한 이차성 감염의 위험성이 높다.

폐포 단백증은 침습적 방법인 폐생검이 아닌 기관지세척액을 이용한 세포학적 검사와 전자현미경 검사로 확진이 가능할 것으로 생각하여 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA: Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 258:1123-1142, 1958
2. Bedrossian CWM, Luna MA, Condlin RH, Miller WC: Alveolar proteinosis as a consequence of immunosuppression: a hypothesis based on clinical and pathologic observation. *Hum Pathol* 11(suppl): 527-535, 1980
3. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, Pierson DJ: Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis: A review and an update. *Chest* 111:460-466, 1997
4. Godwin JD, Muller NL, Takasugi JE: Pulmonary alveolar proteinosis: CT findings. *Radiology* 169: 609-613, 1988
5. 임정기, 이정수: 흉부방사선과학. 일조각 1990, pp425-427
6. Koss LG: Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases. 4th ed. Vol.1, Philadelphia, JP Lippincott Co. 1992, pp746-747

7. Sosolik RC, Gammon RR, Julius CJ, Ayers LW: Pulmonary alveolar proteinosis. A report of two cases with diagnostic features in bronchoalveolar lavage specimens. *Acta Cytol* 42:377-383, 1998
8. Takemura T, Fukuda Y, Harrison M, Ferrans VJ: Ultrastructural, histochemical, and freeze-fracture evaluation of multilamellated structures in human pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Anat* 179:258-268, 1987
9. Burkhalter A, Silverman JF, Hopkins MB, Geisinger KR: Bronchoalveolar lavage cytology in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Clin Pathol* 106:504-510, 1996