

XI Pleuroparenchymal Fibroelastosis의 최신지견Jae Ha Lee¹, Jin Woo Song²

¹Division of Pulmonology and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, ²Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) is a rare idiopathic interstitial pneumonia (IIP) characterized by predominantly upper lobe involvement with pleural fibrosis and subjacent parenchymal fibrosis. After first report in 2004, it was classified as the group of rare IIP in the international consensus classification of IIP in 2013. Although there was no consensus on diagnostic criteria of PPFE, the radiological and histopathological criteria, suggested by Reddy et al. in 2012, had been generally accepted. The etiology is still unclear but often associated with underlying clinical condition including organ transplantation, chemotherapy, autoimmune disease and respiratory infection. Cough and dyspnea are the frequent presenting symptoms and pneumothorax is the most common complication. Low forced vital capacity and total lung capacity (TLC), and increased ratio of residual volume over TLC are characteristic lung function findings. The clinical course of PPFE was reported to be similar to chronic fibrosing interstitial pneumonias of slow progression, but sometimes shows rapid progression. There are increasing evidences for the coexistence of other interstitial lung disease (ILD) in their lower lobe (43~91.7%) and usual interstitial pneumonia pattern is the most common histopathologic finding. Currently there is no proven pharmacologic treatment and only lung transplantation is considered as definite therapeutic option. Although increased reports and awareness of PPFE, data on clinical characteristics of Korean patients with PPFE is still lacking, and need to be addressed in the future.

Key Words: Idiopathic interstitial pneumonia, Pleuroparenchymal fibroelastosis, Etiology, Pulmonary function test

Corresponding author: Jin Woo Song, M.D., Ph.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3993, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: jwsong@amc.seoul.kr

1. 서론

Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)는 2004년 Frankel 등¹에 의해 보고된 이후 2013년 미국/유럽/남미/일본 호흡기학회의 특발성간질성폐렴(idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 분류 지침에서 IIP 중 희귀 특발성간질성 폐렴(rare idiopathic interstitial pneumonias)으로 처음 분류되었다². PPFE는 주로 양측 폐상엽에 병변이 분포하고, 흉막 및 흉막하폐실질 부위의 섬유화가 특징적인 소견이다^{3,4}. 아직 합의된 진단 기준은 없으나,

Reddy 등⁵이 제안한 진단 기준이 통상적으로 사용되고 있는데, 흉부컴퓨터단층촬영에서 상엽의 흉막 비후와 흉막하폐실질의 섬유화 소견을 보이고, 병리소견상 흉막 및 주변 폐실질의 섬유화(subjacent parenchymal fibrosis)와 탄력섬유침착(fibroelastosis)을 특징으로 한다^{6,7}. 드문 질환이긴 하나 최근 증례 보고가 늘고 있고 일본에서 많은 연구가 이루어졌다^{8,9}. 국내에서는 case series¹⁰ 보고만 있어 한국인에서의 PPFE에 대한 자료는 아직 부족한 실정이다.

2. 본론

1) 원인

PPFE의 원인 및 발생기전은 아직 잘 알려져 있지 않다. 초기에는 원인이 없는 경우가 많다고 보고되었지만¹, 최근의 연구에서는 환자의 기저질환, 특히 장기 및 조혈모세포이식, 항암치료의 과거력, 석면 등 유해물질과 관련된 직업력, 자가면역질환 및 과거의 감염 등이 PPFE의 발생과 연관성이 높은 것으로 알려지고 있다¹¹⁻¹⁵. 최근 다양한 요인에 의한 발생 가능성과 임상적, 형태학적 다양성으로 PPFE는 독립된 특정 질환이라기보다는 여러 원인에 의한 만성적인 폐손상의 한 형태라는 주장도 제기되고 있다^{6,11}.

2) 임상적 특징

약 120명의 환자를 대상으로 한 문헌 고찰에서 발생 연령은 13세에서 87세로 다양하나 평균 연령은 53세로, 특히 30대와 60대에 호발하였다. 성별 및 흡연력에 따른 PPFE 발생 빈도의 차이는 없었다¹⁶. 주요 증상으로는 운동 시 호흡곤란, 기침, 체중감소 및 늑막성 흉통이 보고되었고, 진단 이후 가장 흔하게 동반되는 합병증은 기흉과 종격동 기종이었다. 다른 간질성 폐질환에서 흔하게 관찰되는 청진상 흡기시 수포음(crackle)과 가락곤 붕증(digital clubbing) 등의 소견은 드물다. 정확한 원인은 알려져 있지 않지만 낮은 체질량지수(body mass index)와 마른 체형(slender habitus)이 특징적이다. 최근 PPFE 환자 중 상엽뿐 아니라 하엽을 동시에 침범하는 PPFE 환자에 대한 보고가 증가하고 있다. Reddy 등이 12명의 PPFE 환자 중 6명에서 HRCT에서 하엽의 침범이 관찰됨을 보고한 이후, 최근의 일본에서 시행된 연구에서는 82.7~91.7%의 빈도로 하엽의 침범이 매우 흔하게 관찰되었다^{5,8,9,17}. 하지만 상엽에 국한된 PPFE 환자와 하엽을 동시에 침범하는 PPFE 환자의 임상적 차이는 아직 잘 알려져 있지 않고, Enomoto 등의 연구에서 사망률 등에서 유의한 차이는 없었다⁹. 하엽을 침범하는 PPFE는 상엽에 국한된 PPFE의 진행된 형태인지 또는 다른 간질성 폐질환이 동반된 질병인지 등에 대한 논란이 있다^{11,17-19}.

3) 생리적 특징

폐기능 검사소견상 PPFE 환자는 다른 간질성 폐질환과 마찬가지로 대부분 제한성 장애를 보이나, 노력성 폐활량(forced vital capacity)이 총폐용적(total lung capacity, TLC)에 비해 더욱 감소하고, 잔기량(residual volume, RV)/총폐용적의 비가 증가하는 것이 특징이다. 이러한 특징은 상엽의 섬유화에 의해 상엽에 국한된 폐포 허탈(alveolar collapse)이 발생하고 이에 대한 하엽의 보상적인 과팽창(hyperinflation)에 의한 것으로 생각된다²⁰. 초기에는 동맥혈가스검사에서 정상적인 소견이 관찰되고, 6분보행검사에서 산소포화도 감소는 드물지만, 질병의 진행에 따라 저산소혈증과 고탄산혈증이 동반된다.

4) 영상 및 병리 소견

고해상도컴퓨터단층촬영(high resolution computed tomography, HRCT) 소견상 양측상엽에서 흉막과 흉막하 폐실질의 고밀도섬유화(dense fibrosis)가 특징적인 소견이다(Figure 1). 최근 여러 연구에서 상엽에 국한되어 발생한다는 기존의 알려진 사실과 달리, 하엽에서도 간질성 폐질환의 소견이 다수 관찰되었는데, 그 빈도는 43%에서 많게는 91.7%까지 다양하였고, 그 중에서 통상간질성폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP)형이 가장

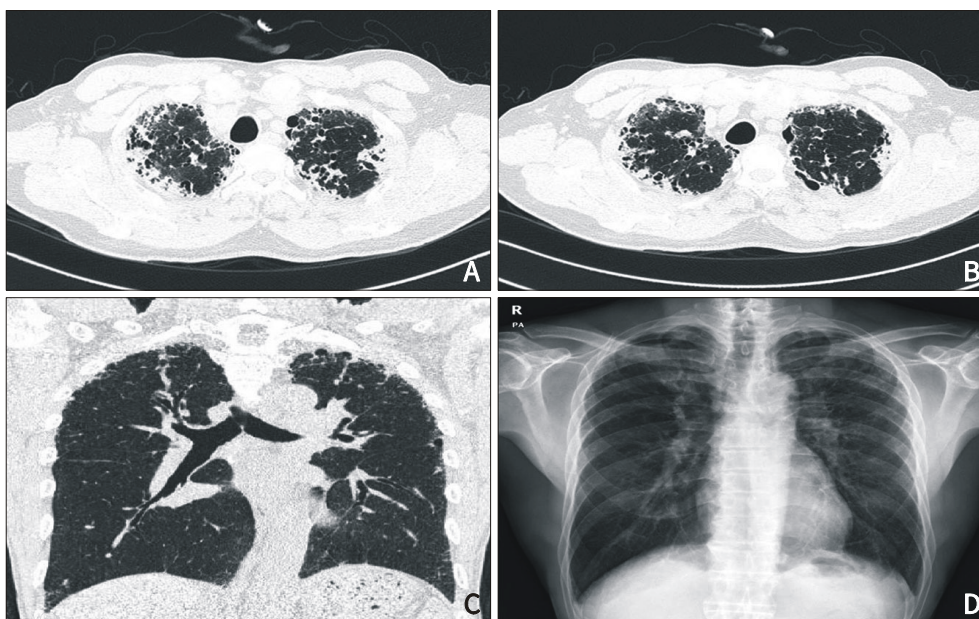


Figure 1. Representative chest computed tomography images and chest radiograph of pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE). (A, B) Axial CT images showed bilateral irregular-shaped subpleural nodular lesions, suggestive of dense fibrosis in both upper lobes. (C) Coronal CT images demonstrated patchy involvement of subpleural irregular fibrosis in the upper lobes. (D) Chest radiograph showed bilateral irregular apical pleural thickening, reticular opacity in the bilateral upper lung fields.

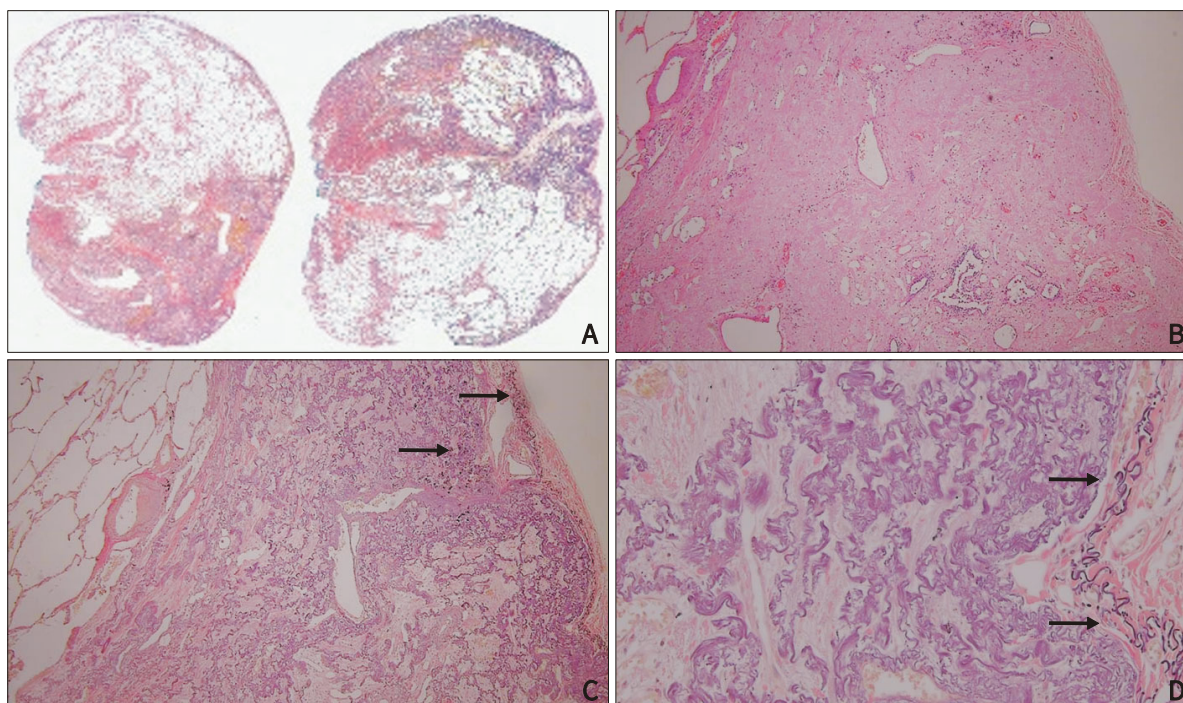


Figure 2. Surgical lung biopsy specimens in apical segment in left upper-lobe. (A) Gross specimen. (B) Low-power view showed cellular interstitial pneumonia with extensive subpleural fibrosis. (C) Low-power view showed elastic fiber deposition in the subpleural area with intervening collagen deposition (marked black arrow). (D) High-power view showed elastic fiber deposition (marked black arrow) (B: H&E stain, C and D: Elastica stain).

흔하였다^{8,9,18}. 또한 납작가슴(flat chest, 6번째 흉추 수준에서 측정하는 가로직경[transverse diameter]에 대한 앞뒤직경[anteroposterior diameter]의 비의 감소)과 관상 영상(coronal view)에서 폐문구조의 상방 전위(upward shift of hilar structure)가 특징적이다²¹.

PPFE의 병리 소견은 haematoxylin and eosin 및 elastic van Gieson 염색을 통해서 관찰되는 섬유화와 동반된 상엽의 흉막하탄력섬유화, 폐포내 collagen 침착 및 흉막의 비후가 특징적이다(Figure 2). 중엽 및 하엽의 경우 UIP형이 가장 흔하게 관찰된다.

5) 진단

현재까지 확립된 진단기준은 없지만, 일반적으로 Reddy 등⁵이 제시한 영상 및 병리학적 소견에 따른 진단 기준을 사용하고, 그 소견에 따라 ‘definite’, ‘consistent’ 그리고 ‘inconsistent’로 분류한다. HRCT 소견상 ‘definite’은 상엽에만 국한된 흉막의 비후 및 흉막하 섬유화, ‘consistent’는 반드시 상엽 우세성은 아니면서 다른 간질성 폐질환의 소견이 동반될 경우 그리고 ‘inconsistent’는 흉막의 비후 및 흉막하 섬유화가 없는 경우로 정의되었다. 병리학적 소견에서 ‘definite’은 특징적으로 상엽에서 흉막과 흉막하 주변 폐실질에서 섬유화가 관찰되고 탄력섬유증(fibroelastosis)이 동반되는 경우, ‘consistent’는 흉막 및 흉막하의 섬유화가 명확하지 않은 경우, 그리고 ‘inconsistent’는 위에서 제시된 병리학적 소견이 없는 경우이다. 수술적 폐생검(video-associated thoracoscopic biopsy, VATS)이 정확한 병리학적 진단을 위해 가장 유용한 방법이지만, 환자의 전신상태, 폐기능 및 VATS에 따른 합병증의 위험성 등으로 어려움이 있다. 최근에는 상대적으로 합병증의 위험성이 낮은 경기관지 폐생검(transbronchial lung biopsy) 및 경기관지 냉동폐생검(transbronchial lung cryobiopsy)을 통해서도 진단이 가능하다는 보고들이 있었다²². PPFE의 감별진단으로는 상엽 우세성의 섬유화 소견을 보이는 만성 과민성폐렴, 낭종섬유증, 사르코이드증, 규폐증, 결핵, pulmonary apical cap 및 폐포자충폐렴 등이 있다.

6) 치료 및 예후

스테로이드, 면역억제제 및 항섬유화제의 사용에 대한 증례 보고가 있기는 하지만²³, 현재까지 효과가 입증된 치료는 없으며, 진행된 경우에 폐이식이 유일한 치료로 알려져 있다. 초기의 연구에서 생존 기간의 중앙값은 7.3년에서 11년까지 보고되었고, 비교적 천천히 진행하고 특발성폐섬유증에 비해서는 예후가 좋은 것으로 알려졌지만^{17,24}, Watanabe 등은 PPFE 환자에서 연평균 FVC 감소량의 중앙값을 -20.3% (range, -7.7% to -26.5%)로 폐기능 감소가 빠르고, 예후가 불량함을 보고하였다²⁵. PPFE에서 예후 예측인자는 잘 알려져 있지 않으나, 이식 후에 발생한 경우, 남성에서 그리고 육아종이 동반된 경우 예후가 나쁘다는 보고가 있었다²⁶⁻²⁸. 최근에 Hiroshi 등은 IPF의 예후와도 관련된 것으로 알려진 혈액 내 Krebs von den Lungen-6 (KL-6)가 600 U/mL 이상인 경우 생존기간의 중앙값은 24개월인 것에 비해서 KL-6 수치가 낮은 경우 생존기간의 중앙값은 61.5개월로 KL-6 수치가 예후와 관련이 있음을 보고하였다^{8,25,29,30}.

3. 결론

PPFE는 희귀 특발성 간질성폐렴으로 분류된 새로운 질병이다. 상엽에 우세한 흉막 및 흉막하의 폐실질 섬유화의 영상 소견 및 흉막 및 주변 폐실질의 섬유화와 폐포중격 주위의 탄력섬유화의 병리소견이 다른 간질성 폐질환과 구분되는 특징이다. 다른 간질성 폐질환과 유사하게 제한성 폐기능 장애소견을 보이지만, RV/TLC는 상대적으로 증가되어 있으며, 흉부영상에서 flat chest가 특징적인 소견이다. 다수의 환자에서 상엽뿐만 아니라 하엽에서 다른 간질성 폐질환을 동반한다. 다양한 병의 경과 및 예후, 효과적인 치료의 부재 등 아직 해결되지 않은 문제들이 있고, 이를 해결하기 위해 향후 대규모의 연구가 필요하며, 특히 한국인에서의 분석 및 연구가 이루어져야 할 것이다.

Acknowledgement

We would like to thank Joon Sun Song (Department of Pathology in Asan Medical Center) and Eun-Jin Chae (Department of Radiology in Asan Medical Center) for their contribution of providing pathologic and radiologic images.

References

1. Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, Brown KK. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest* 2004;126:2007-13.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733-48.
3. Kadoch MA, Cham MD, Beasley MB, Ward TJ, Jacobi AH, Eber CD, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: a radiology-pathology correlation based on the revised 2013 American Thoracic Society-European Respiratory Society classification system. *Curr Probl Diagn Radiol* 2015;44:15-25.
4. Becker CD, Gil J, Padilla ML. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: an unrecognized or misdiagnosed entity? *Mod Pathol* 2008;21:784-7.
5. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, von der Thüsen J, Rassel D, Parfrey H, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J* 2012;40:377-85.
6. Nakatani T, Arai T, Kitaichi M, Akira M, Tachibana K, Sugimoto C, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis from a consecutive database: a rare disease entity? *Eur Respir J* 2015;45:1183-6.
7. von der Thüsen JH. Pleuroparenchymal fibroelastosis: its pathological characteristics. *Curr Respir Med Rev* 2013;9:238-47.
8. Ishii H, Watanabe K, Kushima H, Baba T, Watanabe S, Yamada Y, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis diagnosed by multidisciplinary discussions in Japan. *Respir Med* 2018;141:190-7.
9. Enomoto Y, Nakamura Y, Satake Y, Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al. Clinical diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: a retrospective multicenter study. *Respir Med* 2017;133:1-5.
10. Cha YJ, Han J, Chung MP, Kim TJ, Shin S. Pleuroparenchymal fibroelastosis in heterogeneous clinical conditions: clinicopathologic analysis of 7 cases. *Clin Respir J* 2018;12:1495-502.
11. Rosenbaum JN, Butt YM, Johnson KA, Meyer K, Batra K, Kanne JP, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a pattern of chronic lung injury. *Hum Pathol* 2015;46:137-46.
12. Beynat-Mouterde C, Beltramo G, Lezmi G, Pernet D, Camus C, Fanton A, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a late complication of chemotherapy agents. *Eur Respir J* 2014;44:523-7.
13. Belchis DA, Shekitka K, Gocke CD. A unique, histopathologic lesion in a subset of patients with spontaneous pneumothorax. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:1522-7.
14. Piciucchi S, Tomassetti S, Casoni G, Sverzellati N, Carloni A, Dubini A, et al. High resolution CT and histological findings in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: features and differential diagnosis. *Respir Res* 2011;12:111.
15. Hirota T, Fujita M, Matsumoto T, Higuchi T, Shiraishi T, Minami M, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a manifestation of chronic lung rejection? *Eur Respir J* 2013;41:243-5.
16. Cheng SK, Chuah KL. Pleuroparenchymal fibroelastosis of the lung: a review. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:849-53.
17. Yoshida Y, Nagata N, Tsuruta N, Kitasato Y, Wakamatsu K, Yoshimi M, et al. Heterogeneous clinical features in patients with pulmonary fibrosis showing histology of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Respir Investig* 2016;54:162-9.

18. Oda T, Ogura T, Kitamura H, Hagiwara E, Baba T, Enomoto Y, et al. Distinct characteristics of pleuroparenchymal fibroelastosis with usual interstitial pneumonia compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2014;146:1248-55.
19. Portillo K, Guasch Arriaga I, Ruiz-Manzano J. Pleuroparenchymal fibroelastosis: is it also an idiopathic entity? *Arch Bronconeumol* 2015;51:509-14.
20. Watanabe S, Waseda Y, Takato H, Matsunuma R, Johkoh T, Egashira R, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: Distinct pulmonary physiological features in nine patients. *Respir Investig* 2015;53:149-55.
21. Harada T, Yoshida Y, Kitasato Y, Tsuruta N, Wakamatsu K, Hirota T, et al. The thoracic cage becomes flattened in the progression of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Eur Respir Rev* 2014;23:263-6.
22. Kushima H, Hidaka K, Ishii H, Nakao A, On R, Kinoshita Y, et al. Two cases of pleuroparenchymal fibroelastosis diagnosed with transbronchial lung biopsy. *Respir Med Case Rep* 2016;19:71-3.
23. Sato S, Hanibuchi M, Takahashi M, Fukuda Y, Morizumi S, Toyoda Y, et al. A patient with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis showing a sustained pulmonary function due to treatment with pirfenidone. *Intern Med* 2016;55:497-501.
24. Bando M, Sugiyama Y, Azuma A, Ebina M, Taniguchi H, Taguchi Y, et al. A prospective survey of idiopathic interstitial pneumonias in a web registry in Japan. *Respir Investig* 2015;53:51-9.
25. Watanabe K, Nagata N, Kitasato Y, Wakamatsu K, Nabeshima K, Harada T, et al. Rapid decrease in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis. *Respir Investig*. 2012;50:88-97.
26. Ofek E, Sato M, Saito T, Wagnetz U, Roberts HC, Chaparro C, et al. Restrictive allograft syndrome post lung transplantation is characterized by pleuroparenchymal fibroelastosis. *Mod Pathol* 2013;26:350-6.
27. von der Thüsen JH, Hansell DM, Tominaga M, Veys PA, Ashworth MT, Owens CM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with pulmonary disease secondary to bone marrow transplantation. *Mod Pathol* 2011;24:1633-9.
28. Khirya R, Macaluso C, Montero MA, Wells AU, Chua F, Kokosi M, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a review of histopathologic features and the relationship between histologic parameters and survival. *Am J Surg Pathol* 2017;41:1683-9.
29. Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, Matsushima T, Takahashi T, Nishimura M, et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2006;11:164-8.
30. Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, Sakatani M, Ueda E, Kondo K, et al. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1680-4.