

기관지 탄분 섬유화증 환자의 임상 경과와 고감도 C-반응 단백 (high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)과의 상관 관계 비교

이규원, 옥철호, 장태원, 정만홍

고신대학교 의과대학 복음병원 호흡기 내과

Relation Between Clinical Course of Anthracofibrosis and High Sensitivity C-Reactive Protein

Gyu-Won Lee, Chul-Ho Oak, Tae-Won Jang, Mann-Hong Jung

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background: To investigate the association between bronchial anthracofibrosis(AF) and tuberculosis(TB), and the clinical utility of high sensitivity C-reactive protein(hsCRP) for diagnosis of active pulmonary TB in patients with bronchial AF.

Method: Eighty three patients(62 women and 21 men ranging in age from 55 to 87), who were diagnosed with bronchial AF by a bronchoscopy, were enrolled in this study. The hsCRP was measured in patient's blood. The hsCRP results were compared with the bacteriological, and clinical finding.

Results: The common respiratory symptoms were cough(70%), sputum(35%), dyspnea(20%), and hemoptysis(10%). The sputum AFB smear, culture were positive in 20(22.8%) and 37(44.5%) patients, respectively. The level of hsCRP in patients with positive culture was significantly higher than that of patients with negative culture. (4.67 ± 7.5 , 0.90 ± 1.59 , $p=0.005$). Of 63 patients with negative smear, the level of hsCRP in patients($n=18$) with positive culture was higher than that of patients($n=45$) with negative culture. (3.39 ± 5.78 , 0.92 ± 1.50 , $p=0.013$). Of 20 patients with negative smear and positive culture who were empirically treated with anti-TB medication, 11 patients showed radiologic response, and their level of hsCRP was higher than that of 9 patients who showed no radiologic response. (1.56 ± 1.89 , 0.81 ± 0.10 , $p=0.03$)

Conclusion: hsCRP appears to be useful diagnostic tool for predicting active pulmonary tuberculosis. in patients with bronchial AF.

Key words : Anthracofibrosis, hsCRP, tuberculosis, antituberculosis drug

서 론

기관지 탄분 섬유화증(bronchial anthracofibrosis)은 기도 허탈 혹은 폐침윤 등의 방사선 학적인 이상 소견으로 기관지 내 병변 확인이나 검체 획득을 위해 시행한 기관지 내시경 검사에서 기관지 점막에 다발성으로 심한 탄분 침착과 함께 섬유화성 협착을 보이는 병변을 정의하는 용어로¹⁾ 확인한 원인과 기전은 밝혀져 있지 않지만 최근까지의 연구에서 결핵 감염과의 연관성이 많은 것으로

알려져 있어서 정확한 진단이 되지 않을 시에 경험적으로 항결핵제의 투약을 권고하기도 한다.^{2,3,4)}

그러나 경험적 항결핵제 치료에 따르는 여러 가지 심각한 부작용을 고려할 때 이러한 치료시작 여부에 근거가 될수 있는 여러 가지의 지표에 대한 몇몇 연구가 있어 왔으나^{5),6)} 아직까지는 부족한 실정이라서 이에 대한 연구의 필요성이 대두되어 왔다.

최근 분자 생물학적 연구의 도입으로 기관지 탄분 섬유화증이 환자의 검체에서 결핵 감염을 진단을 위해 많은 연구가 진행중이나 아직 진단을 위한 보조적인 수단으로 사용되고 있다.

고감도 C-반응 단백(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)은 급성단계의 반응 물질로 염증의 굉장히 민감

교신저자 : 옥 철 호

주소 : 부산광역시 서구 압남동 34번지 호흡기 내과

고신대학교 의과대학 내과학교실

TEL : 051-990-6104 FAX : 051-990-3049

E-mail : oaks70@hanmail.net

한 전신표지인자이다. CRP는 염증반응의 정도를 알아보는 데 통상적으로 사용되고 질병의 경과나 예후 측정에도 사용된다.^{7,8)} hsCRP는 CRP가 정상범위 내에 있더라도 hsCRP 농도는 증가할 수 있고 작은 범위에서도 농도를 표시할 수 있다는 장점이 있다.

따라서 저자들은 기관지 탄분증을 보인 환자에서 hsCRP 농도가 환자의 현재 감염 상태를 반영 할 수 있다는 가능성에 주목하였고 본연구에서는 이들 환자들에게서 hsCRP의 농도에 따른 폐결핵 감염 여부와 경험적 항결핵제 치료 후 경과에 대해서 알아보았다.

대상 및 방법

2003년 8월부터 2005년 3월까지 고신대학교 복음병원에 내원하여 기관지 내시경 검사 상 기관지 탄분 섬유화증으로 진단된 환자 83명을 대상으로 하였으며, 기관지 내에 종양이 동반되었거나 세균학적으로 증명된 폐렴이 있는 경우는 제외하였다. 기관지 탄분 섬유화증의 진단 기준은 기관지 내시경 검사 상 폐렴 또한 폐분절 기관지의 명백한 협착이나 폐쇄가 보이며 동시에 그 주위로의 탄분 색소침착이 동반된 경우로 하였다. 진단 당시의 증상, 흡연력, 결핵 치료력, 기관지 내시경 검사, hsCRP를 포함한 혈청학적 검사, 방사선학적 검사 등을 후향적 방법으로 비교하였고, 결핵의 진단은 객담 및 기관지 폐포액의 도말 검사나 배양검사 그리고 조직 검사를 통하여 시행하였다. 항결핵제 투여는 객담 도말에서 양성으로 나온 경우와 이전에 결핵치료의 과거력이 없었던 환자에서 임상증상이 있었을 경우에 적응이 되었다. 항결핵제 투여 후 결핵 배양 여부와 방사선학적 호전여부 등을 조사하였다.

결 과

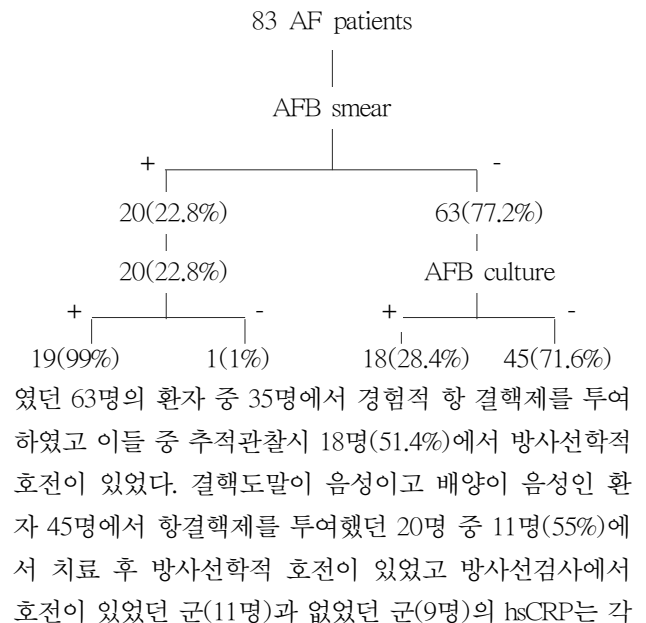
대상 환자 83명의 평균 연령은 70.8 ± 7.7 세이고 남녀비는 21:62로 여성에서 많았다. 임상 증상별로는 기침이 70%로 가장 많았고 객담이 35%, 그 외 호흡곤란(20%), 각혈(10%) 등이 있었다. (Table. 1) 기관지 세척액이나 객담에서 전체 환자 중 결핵균 도말 양성은 20명(22.8%)이었고 37명(44.5%)에서 배양이 되었다. (Fig. 1)

Table 1. Patient Demographic

Characteristics	Patient No(%)
Male : Female	21 : 62
Age(yr)	70.8 ± 7.7
Symptoms	
Cough	70
Sputum	35
Dyspnea	20
Hemoptysis	10

Fig. 1. Summary of AFB smear, culture and PCR results in 83 AF patients.

전체 환자에서 결핵균 배양 양성군과 음성군의 hsCRP는 각각 4.67 ± 7.52 와 0.90 ± 1.59 로 양성군에서 유의하게 높았고($p=0.005$), 결핵균 도말 음성이었던 63명 중 결핵균 배양 양성군 18명(28.4%)과 배양 음성군 45명(71.6%)의 hsCRP는 각각 3.39 ± 5.78 , 0.92 ± 1.50 으로 배양 양성군에서 유의하게 높았다($p=0.013$). 결핵균 도말 음성이



Positive (11)	1.56±1.89
Negative (9)	0.81±0.10

각 1.56±1.89, 0.81±0.10로 호전군에서 유의하게 높았다 (p=0.03). (Table. 2)

고 찰

기관지 탄분 섬유화증에서 결핵이 잘 발병 할 수 있는 기전으로 탄분 침착 부위에 동반된 규소에 의한 결핵균의 감수성 증가, 그리고 나무연기에 함유된 독성 물질들에 의한 국소적인 호흡기계 면역 방어기전의 변화가 제시되었으며,^{9,10,11)} 역학적인 측면을 고려하면 사회경제적인 요인도 관여할 것으로 추정된다.

본 연구의 대상 중 평균 연령은 70.8±7.7세였고, 남녀비는 21:62로 여성에서 많았는데 이는 이희섭 등⁹⁾과 김선웅 등¹²⁾과의 연구와 유사하였다. 이는 인구 분포가 고령화 사회로 전환 되면서 노령 인구에서 결핵의 유병률이 증가하고 있는 점과 기관지 결핵의 발생이 여성에서 더 많다는 점,^{13,14,15,16)}에서 기관지 탄분 섬유화증이 결핵과의 연관되어 있음을 고려할 때 타당한 분포라고 사료된다.

고감도 C-반응 단백(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)은 폐렴⁸⁾이나 전신적인 감염시에⁷⁾ 예후인자로써 이용되고 있고, 최근에는 동맥경화, 비만, 대사증후군, 심질환 등에서 초기 예후 인자로 널리 사용되고 있는 생물학적 표지자(biomarker)이다.^{17,18,19)} 특별히 CRP로는 수식화 할 수 없는 질환의 초기 단계나 전 단계에도 상승하는 점과 다른 분자 생물학적인 방법과 비교하였을 때 저렴한 검사 방법이라는 점, 그리고 신속한 검사 시간 등의 장점이 있어서 기관지 탄분 섬유화증이 있는 환자에서 활동성 결핵의 존재에 대해서 아직까지 hsCRP를 사용한 국내외 연구결과가 없는 관계로 본 연구에서 사용되었다.

최근 기관지 탄분 섬유화증이 있는 환자에서 결핵 감염과의 연관성을 알아보기 위해 분자 생물학적 방법을 통해 연구가 이뤄지고 있는데, 국내에서 나주옥 등은 기관지경 검체에서 AFB-PCR, 을 이용하여 폐결핵 진단에 민감도가 89%로 보고한 바 있고⁵⁾ 외국에서도 같은 방법으로 유사한 결과를 보고한 바 있다.^{20,21,22,23)} 그러나 상술된 연구에 사용된 방법은 도말 양성인 환자에서 상기 검

사 도구는 진단적 가치가 있었으나, 도말 음성인 환자에 대해서는 결과가 없고 위양성 등의 문제가 있기에 결핵 진단에 보조적인 수단으로 사용되고 있다.

본 연구에서 결핵균 배양 양성군과 음성군의 hsCRP는 각각 4.67±7.52와 0.90±1.59로 양성군에서 유의하게 높았고 결핵균 도말 음성이었던 63명 중 결핵균 배양 양성군 18명(28.4%)과 배양 음성군 45명(71.6%)의 hsCRP는 각각 3.39±5.78, 0.92±1.50으로 배양 양성군에서 유의하게 높았다. 따라서 hsCRP는 도말 음성인 환자에서도 결핵 감염을 예측하는데 효과적인 보조 수단이 될 수 있었다.

정만표 등¹⁾은 항결핵제를 투여하여 결핵 감염의 증거가 없는 5례 중 3례에서 호전을 보인 점을 들어 결핵의 증거가 없어도 항결핵제의 투여를 권고한 바 있고, 한상훈 등²⁴⁾은 결핵의 증거가 없는 경우에 항결핵제 투여에 대해서 추가적인 조사와 연구의 필요성을 제기한 바 있는데 본 연구에는 결핵균 도말 음성이었던 환자 중 경험적 항 결핵제를 투여 후 18명(51.4%)에서 방사선허적 호전이 있었다. 또한 결핵 도말이 음성이고 배양이 음성인 환자에서 경험적 치료 후 반응이 있었던 군의 hsCRP가 유의하게 높았다. 따라서 결핵의 증거가 없는 경우에 hsCRP에 조사가 경험적 치료 여부 결정에 부가적인 근거를 제공할 수 있을 것이다. 차후에 치료 반응과 치료결과에 따른 hsCRP 농도의 변화에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

hsCRP는 탄분 섬유화증을 보인 환자들의 임상경과와 치료반응을 예측하는데 부가적인 역할을 할 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

- 1) Chung MP, Lee KS, Han J, Kim H, Rhee CH, Han YC, Kwon OJ. Bronchial stenosis due to anthracofibrosis. Chest 113:344-350,1998
- 2) 김재열, 박재석, 강민중, 유철규, 김영환, 한성구, 심영수. 기관지내 Anthracofibrosis와 결핵의 연관성. 대한내과학회지 51:351-357,1996
- 3) 박인원, 유철규, 권오정, 김영환, 한성구, 심영수, 김진열, 한용철. 기관지 내시경상 기관지 점막 색소침착의 임상적 의

- 의. 결핵 및 호흡기 질환 38:280-286,1991
- 4) Abraham GC. Atelectasis of the right middle lobe resulting from perforation of tuberculous lymph node into bronchi in adults. *Annals of Internal Medicine* 35:820,1951
- 5) 나주옥, 임채만, 이상도, 고윤석, 김우성, 김동순, 김원동, 심태선. 기관지 탄분 섬유화증 환자의 기관지 내시경 검체에서 PCR을 이용한 결핵균의 검출. *결핵 및 호흡기 질환* 53:161-172,2002
- 6) Americal Thoracic Society. Rapid diagnostic tests for tuberculosis: what is appropriate use? *Am J Respir Crit Care Med* 155:1804-1814,1997
- 7) Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, Nusbaumer C, Tamm M, Christ-Crain M. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* Mar 2;7:10,2007
- 8) Guimarães MM, Greco DB, Figueiredo SM, Fôscolo RB, Oliveira AR Jr, Machado LJ. High-sensitivity C-reactive protein levels in HIV-infected patients treated or not with antiretroviral drugs and their correlation with factors related to cardiovascular risk and HIV infection. *Atherosclerosis*. 201;434-9,2008 . Epub Feb 15, 2008
- 9) 이희섭, 맹주희, 장진근, 박배근, 박완, 류대식. 비결핵성 기관지 탄분 섬유화증의 임상 양상. *결핵 및 호흡기 질환* 53:510-518,2002
- 10) 노태묵, 김인식, 김선웅, 박동희, 정재권, 주동욱. 기관지 탄분 섬유화증의 원인 규명에 대한 임상적 연구. *대한내과학회지* 65:665-674,2003
- 11) Zelikoff JT, Chen LC, Cohen MD, Schlesinger RB. The toxicology of the inhaled woodsmoke. *J Toxicol Environ Health* 5:269-272,2002
- 12) 김선웅, 김인식, 박동희, 노태묵, 정재권, 정승욱, 김연재, 이병기. 기관지 결핵 환자에서 기관지 탄분 섬유화증의 임상적 의미. *결핵 및 호흡기질환* 56:495-504,2004
- 13) 박은주, 김미옥, 양석철, 손장원, 윤호주, 신동호. 기관지 결핵의 임상상과 내시경 소견(1990-2001). *대한내과학회지* 64:284-292,2003
- 14) 이재영, 김정미, 문두섭, 이창화, 이경상, 양석철. 기관지 결핵의 임상상-201예에 대한 후향적 고찰. *결핵 및 호흡기 질환* 43:671-682,1996
- 15) Lee JH, Park SS, Lee DH, Shin DH, Yang SC, Yoo BM. Endobronchial tuberculosis clinical and bronchoscopic features in 121 cases. *Chest* 102:990-994,1992
- 16) Smith LS, Schillaci RF, Sarin RF. Endobronchial tuberculosis serial fiberoptic bonchoscopy and natural history. *Chest* 91:644-647,1987
- 17) Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 108:414-419, 2003
- 18) Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation* 107:391-397, 2003
- 19) Choi H, Cho DH, Shin HH, Park HB: Association of high sensitivity C-reactive protein with coronary heart disease prediction, but not with carotid atherosclerosis, in patients with hypertension. *Circ J* 68:297-303, 2004
- 20) Eisenach KD, Sifford MD, Cave MD, Bates JH, Crawford JT. Detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum samples using a polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis* 144:1160-1163,1991
- 21) Nolte FS, Metchock B, McGowan JE Jr, Edwards A, Okwumabua O, Thurmond C, Mitchell PS, Plikaytis B, Shinnick T. Direct detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum by polymerase chain reaction and DNA hybridization. *J Clin Microbiol* 31:1777-1782,1993
- 22) Schluger NW, Kinney D, Harkin TJ, Rom WN. Clinical utility of the polymerase chain reaction in the diagnosis of infections due to Mycobacterium tuberculosis. *Chest* 105:1116-1121,1994
- 23) Querol JM, Farga MA, Granda D, Gimeno C, García-de-Lomas J. The utility of polymerase chain reaction(PCR) in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Chest* 107:1631-1635,1995
- 24) 한상훈, 차건영, 이영목, 김기업, 어수택, 김용훈, 박춘식, 황정화, 김현조, 염옥. 기관지 탄분 섬유화증에서 항결핵약제의 투여에 관한 고찰. *결핵 및 호흡기질환* 51:224-231,2001