

유육종증

Sarcoidosis

김 영 환 | 서울의대 내과 | Young Whan Kim, MD

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine

E-mail : ywkim@snu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(1): 41 - 48

Abstract

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown etiology that mainly develops between 25 and 40 years of age and primarily affects the lungs and the lymphatic system. Generally accepted pathogenic hypothesis is that certain environmental agents could promote sarcoidosis in genetically susceptible hosts. The characteristic lesion of sarcoidosis is a noncaseating granuloma that consist of epithelioid cells and T lymphocytes. Diverse clinical courses are observed according to the epidemiologic factors, involved organs, and disease severity. Spontaneous remissions occur in approximately two thirds of patients, but the course is chronic or deteriorative in 10 to 30%. Mortality, ranging between 1 and 5%, is mostly related to progressive respiratory insufficiency, or central nervous system or myocardial involvement. The mainstay of treatment for sarcoidosis is systemic corticosteroid administration. However, the indication, optimal dose, and duration of corticosteroid therapy continue to be controversial.

Keywords: Sarcoidosis; Granuloma; Hilar lymphadenopathy; Corticosteroid

핵심단어: 유육종증; 육아종; 폐문림프절; 부신피질 호르몬

서론

유육종증은 원인 불명의 전신을 침범하는 육아종성 질환으로 흔히 폐와 림프계를 침범하는 것으로 알려져 있다. 역사적으로는 1877년 Jonathon Hutchinson에 의해 처음으로 환자 증례가 보고되었고(1), 1899년 Caesar Boeck이 육종과 닮았다는 의미에서 “multiple benign sarkoid of the skin” 라고 언급하면서 “sarcoidosis” 라고 불리게 되었다(2). 이렇듯 오래 전부터 알려져 있는 질환임에도 불구하고 유육종증은 발병 원인을 모른다는 점, 인종과 지역에 따라 빈도 및 임상 양상에 차이가 있다는 점, 그리고 치료에 대한 일치된 의견이 없다는 점 등에서 여전히 임상 의사들의 흥미를 끌고 있다.

역학

25세에서 40세 사이의 비교적 젊은 연령층에서 호발하며(3~5) 여자에서의 발병률이 약간 높다(6). 서구지역, 특히 스칸디나비아 반도와 아일랜드에서는 인구 100,000명당 50명 정도의 높은 유병률을 보이는 반면, 에스키모인이나 캐나다의 인디언, 뉴질랜드의 마오리족 그리고 일본을 제외한 아시아에서는 유병률이 매우 낮다(7~10). 또한 미국 내에서 유병률을 조사한 바에 따르면 백인은 100,000명당 10.9명, 흑인은 100,000명당 35.5명으로 앞서 언급하였듯이 인종과 지역에 따라 유병률에 차이가 있음을 알 수 있다(5, 6, 11). 우리 나라에서는 1991년에서 1992년, 1992년에서 1999년에 걸친 두 번의 전국 실태조사를 통해 해마다 유육

Table 1. Chest radiographic staging

Stage	Finding
0	Normal chest radiograph
I	Bilateral hilar lymphadenopathy (BHL)
II	BHL plus pulmonary infiltrations
III	Pulmonary infiltrations (without BHL)
IV	Pulmonary fibrosis

종종의 발생이 증가하고 있음을 확인한 바 있으나 아직도 인구 100,000명당 1명 미만의 유병률을 보여 이웃 나라인 일본과는 달리 드문 질환으로 인식되고 있다(12, 13).

원 인

원인에 대해서는 명확히 밝혀진 바 없으나 유전적으로 감수성이 있는 숙주가 특정한 환경적인 요인에 노출되면서 발생할 것으로 추측하고 있다. 유전적 요인을 뒷받침하는 증거로 인종에 따라 유병률에 차이가 있다는 것과 가족 내에서 발병의 위험도가 더 높아진다는 연구들이 있으며, 이와 관련한 유전자로 HLA class II alleles가 제시된 바 있다(14, 15). 환경적 요인과 관련해서는 지역별, 계절별 혹은 직업군별로 발병률에 차이가 있다는 연구 결과들이 있으며(14~16), 바이러스나 세균에 의한 감염, 유기물질 또는 무기물에 의해 유육종증에서 볼 수 있는 비건락육아종이 형성되어 이들이 환경적 원인으로 고려되고 있다(17).

병리 기전 및 조직학적 특징

유육종증의 병리 기전을 담당하는 주된 세포는 T 림프구와 대식세포이다. 염증 발생 초기에 활성화된 T 림프구와 대식세포가 병발 부위로 모여드는데(18, 19), 대다수의 T 림프구는 helper CD4+ T 림프구로 이루어져 있다(20). CD4+ T 림프구는 인터페론 감마, 인터루킨-2 및 다른 시토카인들을 분비하고(21, 22), 대식세포는 종양괴사인자 알파, 인터루킨-12, 인터루킨-15 및 성장 인자들을 포함한 다양한 종류의 시토카인들을 분비하여 염증 반응을 증폭시킨다(23~26). 이들 세포들에 의해 주로 Th1 타입의 면역 반

응이 일어나게 된다.

유육종증의 조직학적 특징은 비건락육아종이다. 이는 대식세포가 활성화된 형태인 epithelioid cells과 T 림프구들로 이루어져 있는데 육아종의 중심부에는 epithelioid cells과 CD4+ T 림프구가 모여 있고 그 주변으로 CD8+ T 림프구가 위치한다(27, 28).

임상 증상

유육종증이 전신을 침범하는 질환이기 때문에 임상 증상 역시 다양하게 나타날 수 있다. 크게 나누어 보면 비특이적인 전신 증상, 가장 흔히 발생하는 폐유육종증에 의한 증상, 폐 이외의 장기에 발병한 유육종증에 의한 증상으로 나눌 수 있다.

1. 비특이적인 전신 증상

약 1/3의 환자에서 발열, 피로, 전신쇠약감 및 체중감소 등을 호소한다. 이러한 전신 증상은 백인이나 동양인보다 흑인과 아시아계 인디언에서 좀 더 높은 빈도로 나타난다고 알려져 있다(29).

2. 폐유육종증에 의한 증상

유육종증 환자의 약 90% 정도가 폐에 발병하는데 이 중 1/3~1/2의 환자들만이 다른 기침, 흉통, 호흡곤란 등의 호흡기 증상을 호소한다(29). 폐유육종증은 흉부방사선 소견으로 확인할 수 있는 종격동 및 폐침범의 범위에 따라 병기를 나눌 수 있다. 병기 0은 육안으로 확인 가능한 흉강 내 병변이 없는 경우, 병기 I은 양측 폐문림프절 종대만 있는 경우, 병기 II는 양측 폐문림프절 종대와 함께 폐실질에 병변이 있는 경우, 병기 III는 폐문림프절 종대가 없이 폐실질에만 병변이 있는 경우, 그리고 병기 IV는 폐섬유화가 진행하여 기포, 낭종, 폐기종 등이 생기거나 별집 모양으로 변형된 경우이다(Table 1, Figure 1). 유육종증에서 보이는 전형적인 림프절병증은 양측 폐문부에 대칭적으로 발생하지만 폐문부 외의 종격동 림프절에도 발생할 수 있다(30). 병기 II나 III에서 보이는 폐실질의 병변은 미만성 소결절들이거나 그물 모양과 소결절이 함께 나타나는 것인데, 주로 폐의

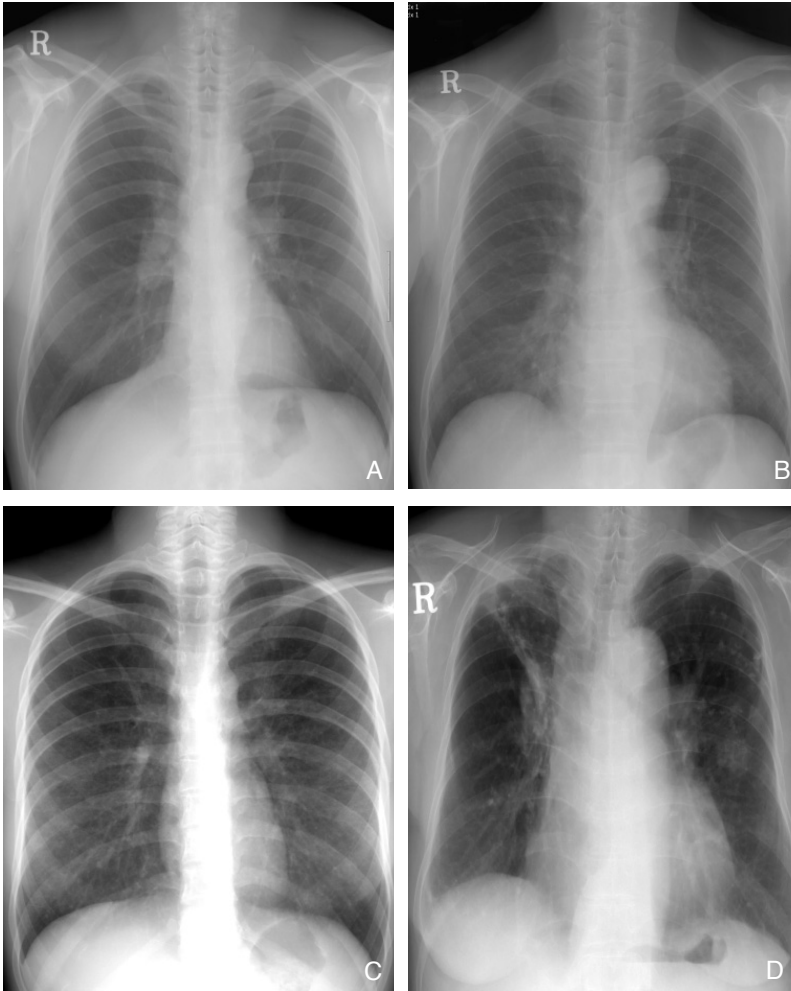


Figure 1. Chest radiographic staging of sarcoidosis.

- (A) Stage I. The posteroanterior film shows bilateral hilar lymphadenopathy with clear lung fields.
- (B) Stage II. The posteroanterior film shows bilateral hilar lymphadenopathy associated with parenchymal infiltration.
- (C) Stage III. The posteroanterior film shows parenchymal infiltration without hilar lymphadenopathy, but no obvious fibrotic changes.
- (D) Stage IV. The posteroanterior film shows predominantly upper lobe fibrotic abnormalities with hilar retraction, coarse fibrotic masses (mostly on the left), and bibasal compensatory emphysema (secondary to the loss of upper lobe volume).

상부와 중간 부위에 분포하게 된다(Figure 2). 드물게 종괴나 공동성 병변, 폐경화 등 다른 질환과 감별하기 어려운 형태로 나타나기도 한다(31).

지역별, 인종별로 병기의 분포는 조금씩 다르나 공통적으

로 병기 I이 40~65%로 가장 많고 그 다음 병기 II가 20~40%로 많다(3, 32~40). 우리나라의 경우 제2차 전국 실태조사 결과에 따르면 병기 I과 II가 각각 43.5%, 49.8%로 비슷한 빈도로 나타났다(13).

3. 폐 이외의 장기에 발병한 유육종증에 의한 증상

피부, 눈 그리고 말초림프절을 침범하는 경우가 각각 15~30% 정도이고(4, 29, 32, 41) 비장, 간, 심장, 중추신경계, 뼈 또는 신장에 발생하는 경우가 2~7% 정도로 알려져 있다(41). 흑인의 경우 백인에 비해 폐 이외의 장기 침범이 많고, 특히 피부 병변의 경우 비교적 예후가 좋은 경결성 홍반 보다는 예후가 나쁜 만성 병변으로 알려진 lupus pernio가 더 많은 것으로 알려져 있다(4, 29). 일본의 경우는 안구 증상이 많은 대신 홍반성 결절은 거의 없으며 서양인에 비해 심장을 침범하는 빈도가 높아 가장 많은 사망 원인이 심장유육종증이다(42~44). 우리나라는 폐(87.1%), 피부(30.7%), 눈(14.2%), 말초림프절(12.9%) 순서의 발병 빈도를 보였고 심장을 침범한 경우는 극히 드물어 일본보다는 서양인과 비슷한 임상 양상을 보인다고 하겠다(13).

진 단

유육종증에서 흔히 보이는 임상 증상과 함께 조직학적으로 비건락육아종이 확인되고 유육종증과 비슷한 임상 증상 및 조직학적 소견을 보일 수 있는 다른 질환들이 배제되었

Table 2. Recommended initial evaluation of patients with sarcoidosis

History (occupational and environmental exposure, symptoms)
Physical examination
Posteroanterior chest radiography
Pulmonary function tests : spirometry and DLco
Peripheral blood counts : white blood cells, red blood cells, platelets
Serum chemistries : calcium, liver enzymes (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase), creatinine, blood urea nitrogen
Urine analysis
Electrocardiogram
Routine ophthalmologic examination
Tuberculin skin test

을 때 진단이 가능하다. 진단을 위한 일련의 검사들은 다음과 같은 4가지 목표를 가지고 이루어 진다. 첫째, 질병의 조직학적 확진을 위해, 둘째, 여러 장기에서의 침범 정도와 그 중 중도를 파악하기 위해, 셋째, 질병의 경과가 안정되어 있는지 악화되고 있는지 판단하기 위해, 넷째, 치료를 시작하는 것이 환자에게 이익이 되는지 결정하기 위해서이다(29).

조직학적 확진을 위해 고려해야 할 것은 적절한 조직 검사 부위와 검사 방법이다. 대다수의 환자가 폐유육종증으로 발병하기 때문에 우선적으로 경기관지 폐 조직검사가 추천된다. 적게는 40%에서 많게는 90% 이상의 예에서 조직학적 확진이 가능한 것으로 보고되고 있다(45). 그 밖에 피부, 입술 혹은 외부에서 만져지는 림프절도 조직 검사가 가능한 부위이므로 주의 깊은 신체 검진이 필요하다. 하지만 경결성 홍반은 조직학적으로 육아종성 병변이 아니므로 이러한 피부 병변에서의 조직 검사는 유용하지 않다. 만약 기관지 내시경을 이용한 조직 검사가 불가능하고 쉽게 접근할 만한 외부 병변이 없는 경우라면 수술을 통한 조직 검사를 고려해야 하는데, 종격동 림프절병증이 관찰된다면 종격동 내시경을 이용한 조직 검사를 시행하고 그 외의 경우라면 비디오흔수술이나 개흉술을 통해 폐 조직검사를 시행한다.

기관지폐포세척술의 경우 CD4/CD8 비가 3.5를 넘을 때 53%의 민감도와 94%의 특이도를 가지며, 76%의 양성 예측도



Figure 2. High-resolution computed tomographic section showing widespread micronodules.

와 85%의 음성 예측도를 보여 진단에 도움을 줄 수 있다(46).

유육종증으로 확진된 이후에 시행해야 할 추가 검사는 Table 2로 정리하였다(29).

임상 경과 및 예후 인자

약 2/3의 환자에서 자연완화가 오나 10~30%는 만성적으로 지속 혹은 점차 악화된다(3, 6, 33~35, 47~49). 자연완화의 85% 이상은 2년 이내에 일어나며(34) 일단 자연완화가 되었거나 병의 임상 경과가 안정적인 환자들 중에서 재발하거나 악화될 확률은 2~8% 정도이다(34, 37, 38, 50). 사망률은 1~5%로 대개 진행하는 호흡부전 때문이거나 중추 신경계 혹은 심장에의 침범이 원인이다(3, 34, 51~60).

발열, 양측 폐문림프절 종대, 경결성 홍반 그리고 관절통이 함께 나타날 때, Lögren's syndrome 이라고 부르는데, 이 경우 80% 넘게 자연완화가 일어나 좋은 예후 인자이며(61~68), 이는 인종과도 관련이 있어서 백인의 경우 20~30%, 동양인의 경우 4% 정도에서 Lögren's syndrome이 발생한다고 알려져 있다(48, 63, 64, 67). 나쁜 예후 인자로는 흑인, 40세가 넘어서 발병한 경우, lupus pernio, 만성 포도막염, 만성 고칼슘혈증, 신장석회증, 진행되는 폐

유육종증, 만성 호흡부전, 코점막을 침범한 경우, 낭종성 골변병, 신경유육종증, 심장유육종증 등이 있다(33, 34, 37, 41, 48, 60, 62, 63, 65, 66, 69~79). 흉부방사선 소견에 따른 병기도 예후를 예측하는 데 도움이 되는데, 자연완화가 일어날 확률을 보았을 때 병기 I의 경우 55~90%, 병기 II의 경우 40~70%, 병기 III의 경우 10~20% 그리고 병기 IV의 경우 0%로 병기 간 임상 경과의 차이가 뚜렷하다(3, 6, 33~35, 47, 48, 55).

치 료

유육종증 치료의 일차 선택 약제는 스테로이드이다. 그러나 앞서 언급하였듯이 유육종증의 상당수가 자연완화되기 때문에 치료의 적응증에 대해서는 아직 논란이 많다. 눈이나 피부를 침범한 경우에는 국소 스테로이드 치료가 가능하다. 전신 스테로이드의 경우 치료를 통한 이득과 부작용을 고려해야 하며 대개 심장, 신경계, 신장을 침범한 경우나 국소 요법에 반응하지 않는 안구 병변이 있을 때, 그리고 잘 조절되지 않는 심한 고칼슘혈증이 있을 때 시작한다(29). 폐유육종증의 경우 증상이 있거나 병이 진행되는 병기 II, III 환자들이 적응증이 되겠다(4, 29, 80~82).

폐유육종증 병기 IV인 환자들은 폐섬유화가 진행되어 대부분 스테로이드 치료로 호전을 기대하기 어렵다. 전신 스테로이드의 적정 용량과 치료 기간 또한 정해진 바는 없으나 대개 시작 용량은 프레드니손 기준으로 하루 20~40mg 혹은 동등한 양을 격일 용법으로 주고 환자 상태를 주의 깊게 관찰하면서 하루 5~10mg까지 서서히 감량하는 것을 원칙으로 한다(29, 83). 심장이나 신경계를 침범한 경우에는 더 많은 용량이 필요할 수 있다. 스테로이드를 감량하는 중이나 치료를 마친 이후 재발하는 환자가 20~70%에 달하여(37, 38) 심각한 부작용이 없는 한 최소 유효 용량으로 적어도 12개월까지는 유지하는 것이 일반적이다(29). 스테로이드에 반응이 없을 때, 혹은 스테로이드 사용량을 줄이기 위해 사용해 볼만한 약제로는 메토크세이트, 아자티오프린, 시클로포스파미드 등의 세포독성 약제들과 클로로퀸, 하이드로클로로퀸 같은 항말라리아제들이 있다.

결 론

유육종증은 인종과 지역에 따라, 그리고 발병하는 장기와 침범 범위에 따라 자연완화되는 예에서부터 호흡부전이나 심장 혹은 신경계 침범으로 인한 합병증으로 사망하는 환자들까지 다양한 모습을 가지고 있는 질환이다. 그렇기에 임상 의사들은 유육종증 환자들마다 각기 다른 증상 및 임상 경과, 예후를 보인다는 점에서 개인에게 특성화된 맞춤 치료가 필요하다는 점을 숙지해야겠다.

참고문헌

1. Hutchinson J. Case of livid papillary psoriasis. In: Hutchinson J, ed. Illustrations of clinical surgery vol.1, London: J&A Churchill, 1877: 42-43.
2. Boeck C. Multiple benign sarkoid of the skin. Journal of Cutaneous and Genitourinary Disease 1899; 17: 543-550.
3. Hillerdal G, Nou E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 29-32.
4. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. N Engl J Med 1997; 336: 1224-1234.
5. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. Am J Epidemiol 1997; 145: 234-241.
6. Henke CE, Henke G, Elveback LR, Beard CM, Ballard DJ, Kurland LT. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: a population-based study of incidence and survival. Am J Epidemiol 1986; 123: 840-845.
7. James DG, Hosoda Y. Epidemiology. In: James DG, ed. Sarcoidosis and other granulomatous disorders, New York: Marcel Dekker, 1994: 729-743.
8. Teirstein AS, Lesser M. Worldwide distribution and epidemiology of sarcoidosis. In: Fanburg BL, ed. Sarcoidosis and other granulomatous diseases of the lung. New York: Marcel Dekker, 1983: 101-134.
9. Hosoda Y, Yamaguchi M, Hiraga Y. Global epidemiology of sarcoidosis. What story do prevalence and incidence tell us? Clin Chest Med 1997; 18: 681-694.
10. Hosoda Y. Epidemiology of sarcoidosis: State-of-the-art. In: Grassi C, Rizzato G, Pozzi E, eds. Proceedings of the 11th World Congress on sarcoidosis and other granulomatous disorders. Amsterdam: Elsevier Science, 1988: 279-290.
11. Bresnitz EA, Strom BL. Epidemiology of sarcoidosis. Epidemiol Rev 1983; 5: 124-156.

12. Scientific committee in Korean academy of tuberculosis and respiratory disease. National survey of sarcoidosis in Korea. *Tuberc Respir Dis* 1992; 39: 453-473.
13. Kim DS, Ahn JJ. Sarcoidosis in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2000; 49: 274-280.
14. Verleden GM, du Bois RM, Bouros D, Drent M, Millar A, Muller-Quernheim J, Semenzato G, Johnson S, Sourvino G, Olivier D, Pietinalho A, Xaubet A. Genetic predisposition and pathogenetic mechanisms of interstitial lung diseases of unknown origin. *Eur Respir J Suppl* 2001; 32: 17s-29s.
15. du Bois RM, Goh N, McGrath D, Cullinan P. Is there a role for microorganisms in the pathogenesis of sarcoidosis? *J Intern Med* 2003; 253: 4-17.
16. Conron M, Du Bois RM. Immunological mechanisms in sarcoidosis. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 543-554.
17. Boros DL. Experimental granulomatosis. *Clin Dermatol* 1986; 4: 10-21.
18. Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Engl J Med* 1981; 305: 429-434.
19. Semenzato G, Pezzutto A, Chilosi M, Pizzolo G. Redistribution of T lymphocytes in the lymph nodes of patients with sarcoidosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 48-49.
20. Agostini C, Trentin L, Zambello R, Bulian P, Siviero F, Masciarelli M, Festi G, Cipriani A, Semenzato G. CD8 alveolitis in sarcoidosis: incidence, phenotypic characteristics, and clinical features. *Am J Med* 1993; 95: 466-472.
21. Konishi K, Moller DR, Saltini C, Kirby M, Crystal RG. Spontaneous expression of the interleukin 2 receptor gene and presence of functional interleukin 2 receptors on T lymphocytes in the blood of individuals with active pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest* 1988; 82: 775-781.
22. Robinson BW, McLemore TL, Crystal RG. Gamma interferon is spontaneously released by alveolar macrophages and lung T lymphocytes in patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest* 1985; 75: 1488-1495.
23. Baughman RP, Strohofer SA, Buchsbaum J, Lower EE. Release of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. *J Lab Clin Med* 1990; 115: 36-42.
24. Moller DR, Forman JD, Liu MC, Noble PW, Greenlee BM, Vyas P, Holden DA, Forrester JM, Lazarus A, Wysocka M, Trinchieri G, Karp C. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1996; 156: 4952-4960.
25. Agostini C, Trentin L, Facco M, Sancetta R, Cerutti A, Tassinari C, Cimarosto L, Adami F, Cipriani A, Zambello R, Semenzato G. Role of IL-15, IL-2, and their receptors in the development of T cell alveolitis in pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1996; 157: 910-918.
26. Kreipe H, Radzun HJ, Heidorn K, Barth J, Kiemle-Kallee J, Petermann W, Gerdes J, Parwaresch MR. Proliferation, macrophage colony-stimulating factor, and macrophage colony-stimulating factor-receptor expression of alveolar macrophages in active sarcoidosis. *Lab Invest* 1990; 62: 697-703.
27. Rosen Y. Sarcoidosis. In: Dail DH, Hammer SP, eds. *Pulmonary Pathology*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1994: 13-645.
28. Colby TV, Carrington CB. Interstitial lung diseases. In: Thurlbeck WM, Churg AM, eds. *Pathology of the lung*. New York: Thieme Medical Publishers, 1995: 589-737.
29. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-755.
30. Bein ME, Putman CE, McCloud TC, Mink JH. A reevaluation of intrathoracic lymphadenopathy in sarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol* 1978; 131: 409-415.
31. Rockoff SD, Rohatgi PK. Unusual manifestations of thoracic sarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144: 513-528.
32. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, DePalo L, Hunninghake G, Iannuzzi MC, Johns CJ, McLennan G, Moller DR, Newman LS, Rabin DL, Rose C, Rybicki B, Weinberger SE, Terrin ML, Knatterud GL, Cherniak R. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885-1889.
33. Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med* 1983; 52: 525-533.
34. Romer FK. Presentation of sarcoidosis and outcome of pulmonary changes. *Dan Med Bull* 1982; 29: 27-32.
35. Reich JM, Johnson RE. Course and prognosis of sarcoidosis in a nonreferral setting. Analysis of 86 patients observed for 10 years. *Am J Med* 1985; 78: 61-67.
36. Siltzbach LE. Sarcoidosis: clinical features and management. *Med Clin North Am* 1967; 51: 483-502.
37. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, Triolo J, Patrick H. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623-631.
38. Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, Dayton C, Floerchinger C, Helmers R, Merchant R, Wilson J, Galvin J, Schwartz D. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 893-898.
39. Chappell AG, Cheung WY, Hutchings HA. Sarcoidosis: a long-term follow up study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17: 167-173.
40. Pietinalho A, Ohmichi M, Lofroos AB, Hiraga Y, Selroos O. The prognosis of pulmonary sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative five-year study of biopsyproven cases.

- Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2000; 17: 158-166.
41. Lynch JP, 3rd, Sharma OP, Baughman RP. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Infect* 1998; 13: 229-254.
42. Yamaguchi M, Hosoda Y, Sasaki R, Aoki K. Epidemiological study on sarcoidosis in Japan. Recent trends in incidence and prevalence rates and changes in epidemiological features. *Sarcoidosis* 1989; 6: 138-146.
43. Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, DeRemee RA, Tazelaar HD, Sharma OP, Maheshwari A, Noguchi TI. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 1994; 11: 26-31.
44. James DG, Epstein WL. Cutaneous sarcoidosis. In: James DG, ed. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. New York: Marcel Dekker, 1994: 311-322.
45. Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis. An approach to determine the optimal number of biopsies. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 721-724.
46. Costabel U. Sensitivity and specificity of BAL findings in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992; 9: 211-214.
47. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br Med J* 1961; 2: 1165-1172.
48. Siltzbach LE, James DG, Neville E, Turiaf J, Battesti JP, Sharma OP, Hosoda Y, Mikami R, Odaka M. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974; 57: 847-852.
49. Lynch JP, 3rd, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18: 755-785.
50. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, Middleton WG, Mitchell DN, Connolly CK, Harrison BD. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238-247.
51. Johns CJ, Schonfeld SA, Scott PP, Zachary JB, MacGregor MI. Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy. Outcome and complications. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 465: 702-712.
52. Yamamoto M, Saito N, Tachibana T. Effects of an 18 month corticosteroid therapy to stage I and stage II sarcoidosis patients (control trial). In: Chretien J, Marsac J, Saltiel JC, eds. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. Paris: Pergamon Press, 1980: 470-474.
53. Gideon NM, Mannino DM. Sarcoidosis mortality in the United States 1979-1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Med* 1996; 100: 423-427.
54. Perry A, Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinico-pathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 167-172.
55. Sharma OP. Pulmonary sarcoidosis and corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1598-1600.
56. Takada K, Ina Y, Noda M, Sato T, Yamamoto M, Morishita M. The clinical course and prognosis of patients with severe, moderate or mild sarcoidosis. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 359-366.
57. Viskum K, Vestbo J. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J* 1993; 6: 349-353.
58. Vestbo J, Viskum K. Respiratory symptoms at presentation and long-term vital prognosis in patients with pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1994; 11: 123-125.
59. Huang CT, Heurich AE, Sutton AL, Lyons HA. Mortality in sarcoidosis. A changing pattern of the causes of death. *Eur J Respir Dis* 1981; 62: 231-238.
60. Baughman RP, Winget DB, Bowen EH, Lower EE. Predicting respiratory failure in sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14: 154-158.
61. Löfgren S. Erythema nodosum: studies on etiology and pathogenesis in 185 adult cases. *Acta Med. Scand.* 1946; 124: 1-197.
62. James DG, Neville E, Siltzbach LE. A worldwide review of sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 278: 321-334.
63. Glennas A, Kvien TK, Melby K, Refvem OK, Andrup O, Karstensen B, Thoen JE. Acute sarcoid arthritis: occurrence, seasonal onset, clinical features and outcome. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 45-50.
64. Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O, Eklund A, Grunewald J. HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1601-1605.
65. Gran JT, Bohmer E. Acute sarcoid arthritis: a favourable outcome? A retrospective survey of 49 patients with review of the literature. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 70-73.
66. Rizzato G, Montemurro L. The locomotor system. In: James DG, ed. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. New York: Marcel Dekker, 1994: 349-373.
67. Ward K, O'Connor C, Odum C, Fitzgerald MX. Prognostic value of bronchoalveolar lavage in sarcoidosis: the critical influence of disease presentation. *Thorax* 1989; 44: 6-12.
68. Lofgren S. The concept of erythema nodosum revised. *Scand J Respir Dis* 1967; 48: 348-353.
69. James D. Sarcoidosis of the skin. *Semin. Respir. Med.* 1992; 13: 422-441.
70. Chapelon C, Ziza JM, Piette JC, Levy Y, Raguin G, Wechsler B, Bitker MO, Blety O, Laplane D, Bousser MG, et al. Neurosarcoidosis: signs, course and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 261-276.
71. Rizzato G, Colombo P. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis: a prospective study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996; 13: 167-172.
72. Israel HL, Karlin P, Menduke H, DeLisser OG. Factors affecting outcome of sarcoidosis. Influence of race, extrathoracic

- involvement, and initial radiologic lung lesions. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 465: 609-618.
73. Adams J. Hypercalcemia and hypercalcuria. *Semin. Respir. Med.* 1992; 13: 402-410.
 74. Rizzato G, Fraioli P, Montemurro L. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis. *Thorax* 1995; 50: 555-559.
 75. Johnson D, Yamakido M, O S. Musculoskeletal involvement in sarcoidosis. *Semin. Respir. Med.* 1992; 13: 415-419.
 76. Rohatgi P. Osseous sarcoidosis. *Semin. Respir. Med.* 1992; 13: 468-488.
 77. Sartoris DJ, Resnick D, Resnik C, Yaghamai I. Musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Semin Roentgenol* 1985; 20: 376-386.
 78. Scott TF. Neurosarcoidosis: progress and clinical aspects. *Neurology* 1993; 43: 8-12.
 79. Agbogu BN, Stern BJ, Sewell C, Yang G. Therapeutic considerations in patients with refractory neurosarcoidosis. *Arch Neurol* 1995; 52: 875-879.
 80. Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361: 1111-1118.
 81. Baughman RP. Therapeutic options for sarcoidosis: new and old. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 464-469.
 82. Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1301-1307.
 83. Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. *Chest* 1999; 115: 1158-1165.



Peer Reviewers Commentary

본 논문은 유육종증에 대한 역학, 병태 생리, 임상 소견, 진단 및 치료에 관한 광범한 내용을 자세히 소개하고 있다. 유육종증은 흉부단층촬영이 도입된 후 진단율이 향상되었지만, 많은 경우 증상이 없고 단순흉부촬영에서 발견이 안 되어 실제 빈도보다 낮게 평가되고 있을 가능성이 있는 질환이다. 역학적으로 동양인에서는 서양인, 아프리카인, 아메리칸보다 그 빈도가 낮으나 국내에서도 점차 빈도가 증가하고 있는 것으로 보아 종족간의 유전적 차이를 받지만, 서구화된 환경적 영향을 받을 가능성을 시사하고 있는 질환이다. 특히 stage III-IV는 섬유화 소견을 보여 우리나라의 경우, 단순흉부촬영상 폐결핵으로 오진되는 경우가 드물지 않다. 따라서 결핵균 도말 및 배양 음성 환자는 감별 진단의 하나로 유육종증을 반드시 고려하여야 할 것이다. 추적 경과 중 중요한 하나는 본문에서 밝힌 것처럼 우리나라의 역학 조사에서 14.2%의 환자가 안구 침범이 있고 이 경우 시력 감퇴 및 상실의 원인이 되기 때문에 반드시 주기적인 안과 진료를 확인하여야 한다는 것이다. 아쉬운 점이 있다면 유육종증이 병리적으로 비건락성 육아종을 보이기 때문에 아직도 우리나라에서 매우 흔한 결핵의 병리 소견인 건락성 육아종과 반드시 구별해야 한다는 점을 추가하는 것이 좋겠고, 치료에 있어서도 자연 치유되는 경우가 많으므로 스테로이드 치료의 적응증을 잘 따져서 증상이 심각하지 않은 경우에는 부작용이 많은 스테로이드의 투여없이 3~6개월 경과 관찰을 하는 것이 좋은 방법이라는 것을 첨언하는 것이 좋을 것으로 사료된다.

[정리: 편집위원회]