Clomifen 호르몬제 복용후 호흡곤란이 악화된 환자에서의 미만성 방산형 간질성 폐침윤

연세대학교 의과대학 바이파라그리운산 페질환연구소, 홍부외과학교실*, 병리학교실**
박형천·김영상·김세규·정경영**·신동환**
이홍렬·장준·김성규·이원영

증례

32세 여자 환자가 3년전부터 서서히 악화되는 운동시 호흡곤란과 간헐적인 체열을 주소로 내원하였다. 환자는 흙연이나 음주의 기왕력이 없었으며, 과거력상 10세대 휴게실 선반 반고 1년간 항문경사를 복용한 후 완치 판정받았다. 가족력상 현재 3세, 5세의 딸이 두 명 있으며, 1994년 5월부터 임신을 목적으로 Clomifen 호르몬제를 약 5개월간 복용 후 호흡곤란 증상이 더욱 악화되었다.

입원 당시 발초혈액 검사상 혈색소 12.5 g/dL, 헤마토크릴 37.9%, 백혈구 수 5,730/mm³ (poly 57%, lympho 31%), 혈소관수 228,000/mm³ 이었다. 소변검사, 간기능검사 및 기타 일반생화검사상 모두 정상이었다. 혈청검사 소견상 CRP, ASO, RF test, ANA, anti-DNA 모두 음성이었고, alpha-1 antitrypsin 179.0 mg/dL(정상치 140~470 mg/dL)로 정상범위 이었고, 심전도 검사는 정상이었다. 안정시 동맥혈가스검사상 pH 7.42, 이산화탄소분압 34 mmHg, 산소분압 98 mmHg, 중탄산 이온 22.9 mmHg로 호흡호흡의 소진을 보였다. 1993년 8월 외래에서 시행한 폐기능검사 소견상 노력성폐쇄활량 (이하 FVC) 3.38 L(예측치의 89.1%), 1초간 노력성 호기량(이하 FEV₁) 2.52 L(예측치의 76.1%), FEV₁/FVC 71.4%로 경도의 폐쇄성폐기능 감소 소견을 보였고, Helium gas 평형 방법을 이용하여 측정한 폐용적은 기능성폐쇄활량 (이하 FRC) 2.79 L, 중폐용량 5.30 L(예측치의 100.2%), 전폐용적(이하 RV) 2.15 L(예측치의 142.8%), RV/TLC 40.5%로 공기배색에 의한 정도의 폐포적 증가 소견을 보였고, 폐확산능(이하 DLco)은 4.62 ml/min/mmHg(예측치의 48.2%)로 중등도로 감소되어 있었다.

1994년 11월 추적 폐기능검사 소견상 FVC 2.61L (예측치의 67.9%), FEV₁ 1.64L (예측치의 50.3%), FEV₁/FVC 64.2%로 심한 폐쇄성 폐기능 감소 소견을 보였습니다.

Fig. 1. Chest radiography showed diffuse ground glass pattern with some reticular infiltrations.
양측 폐에 크기가 10mm 미만의 다수의 얇은 벽을 가진 낭중이 전폐야에 균일하게 분포하는 것이 관찰되었다(Fig. 2).

진단

홍경검을 이용한 우측폐생검상 림프관, 세기관지 및 소폐혈관 등의 벽에 비정상적인 미숙한 폐활근세포의 증식, 다수의 능마하 소낭포(bleb) 및 폐포내 출혈 동 전형적인 폐렴관염활근종 소견이 관찰되었다(Fig. 3).

치료는 medroxyprogesterone 300mg을 1개월에 한 번씩 근육주사하면서 현재 외래 추적판찰 중이다.
고 참

폐의 림프관 폐활근증(lymphangioleiomyomatosis)은 대부분 가슴의 젊은 여성에서 발생하며, 발생인이나 에스트로젠 치료에 의해 약화되는 매우 희귀한 질환이다. 조직병리학적 소견상 미세한 폐활근 세포의 증식이 정상적으로 입과선이 존재하는 부위, 즉 폐실질, 폐혈관, 림프관, 기관지 주위 등에서 특이적으로 관찰되며, 때로는 종각클고 후복막강의 림프관 및 림프절을 침범하여 림프관 부종, 유미생 삽입액 소견을 보인다. 본 증례에서도 개호폐생검상 양은 폐조직 소견상 림프관, 세포기관지 및 소혈관 등이 벽에 비정상적인 미숙한 폐활근세포의 증식, 다수의 늪하 소낭포(bleb) 및 폐포내 증혈 등 정상적인 림프관 폐활근증 증상이 관찰되었다. 북쪽 공바구 컴퓨터 단층 촬영상 후복막강의 림프절 종대가 신장내 종괴는 관찰되지 않았다.

평활근 세포의 증식에 의해 다양한 입상증상이 발생하는데 폐활근의 증식으로 기도가 채瘡되면 폐쇄성 폐질환의 입상이 주로 나타나고 혈관이 침범되면 폐혈이 발생하며 림프관이 막혀 유미생 등의 증상이 발생한다. 대부분의 환자에서 운동시 호흡곤란을 호소하며 많은 환자에서 유미생과 가슴이 발생한다. 30~40%의 환자에서 잠성으로 약화되는 운동성 호흡곤란증과 간헐적인 갑염을 호소하였고 기흉이나 유미생의 소견은 관찰되지 않았다.

단순 홍부 X-선 소견의 특징은 초기에 미세한 미만성 간질성 점음 혹은 막상성 점음은 가장 많이 보이며 병변이 진행됨에 따라 볼륨(honeycomb) 모양의 음영을 형성한다. 이러한 방사선학적 소견은 기도 주위로 폐활근 세포가 증식하여 공기폐쇄(air trapping)을 일으켜 가知って 형성하고 이 가知って 서로 합쳐져 볼륨 모양의 남중을 형성한 후 이러한 남중들의 벽의 유영들이 혼합투과되어 혈상형 점음으로 보인 결과이다. 유미생 흉마산출이 환자의 1/3에서 관찰되며 림프관 폐쇄에 따른 Kerley's B line이 종증 관찰된다.

고해상 홍부 전산화단층촬영상의 특징은 양측에 앉은 병을 지는 다수의 남성 병발들이 관찰되는 것이 다. 병변은 어느 부위에 국한되지 않고 전체에 고무 분포하는 것이 특징이다. 노출의 크기는 대개 5~10mm 사이이며 남포를 둘러싸는 많은 벽의 두께도 일반적으로 2mm 이하이다. 단순 홍부 X-선상 상상면 환자에서도 고해상 홍부 전산화단층촬영상 남성 병변이 확인되는 경우가 있다.

감별진단할 미만성 간질성 폐병변으로 조직구결중(histiocytosis), 폐기종, 특발성 폐렴유증, 간질성 경화증 등이 있다. 조직구결중은 남포 벽의 두께가 일정하지 않고 경계성 병변이 동반되면서 병변이 주로 폐의 상엽을 침범하고 대부분에서 횡령재막(costophrenic angle)은 잘 유지된다. 소엽침착성폐기종(centrilobular emphysema)은 대부분 입하의 파괴되어 부하가능한 벽을 가지지 않아 감염이 가능하고, 특발성 폐렴유증은 남포성 병변이 주로 폐의 하엽에 위치한다. 폐를 침범한 결질성 경화증은 조직학적으로는 폐의 림프관 폐활근증증과 동반되어 비누, 결성 등에 나타나는 특정적인 임상적 소견이 감별진단에 도움을 준다.

폐기능검사상 FEV₁/FVC 감소, 페용유(FRC, RV, TLC)의 증가 등 폐쇄성 폐질환의 영양이 주로 관찰되며 이는 폐활근 세포의 증식에 의한 감염성 병변이 세포기관지를 막아서 흐려지는 것과 폐기종과 유사한 페포의 변화 등의 원인으로 생각되어지고 있다. 이러한 폐기능검사상 관찰되는 폐쇄성 폐질환의 양상은 방사선학적으로 주로 미만성 간질성 소견을 보이는 것과 상반되는 결과로 폐활근 폐활근증의 특징적인 소견이다. 또한 페포면역의 감소로 인해 폐쇄성능(DLco)이 감소된다. 이상과 같은 방사선학적 소견과 폐기능검사상의 상반성 때문에 단순 홍부 X-선 검사는 병의 진단 정도를 반영하지 못한다. 고해상 홍부 전산화단층촬영상은 폐기능검사 지표들을 FEV₁, FVC, DLco 등의 상관성이 높아 감별진단 및 병변의 진단 정도를 판단하고 치료에 대한 효과를 판단할 수 있어 임상적으로 매우 중요한 진단 검사이다. 환전은 개호폐생검이나 기관지폐생검을 통한 조직병리학적 소견이 반드시 필요하다.

대부분의 환자가 가슴의 젊은 여성으로 경계됨에 따라 에스트로겐제제의 사용, 임신 등으로 증상이 약화로
되며, 평활근 조직에서의 에스트로겐 소화 및 개 adventure에 대한 수용체가 발견되며, 이러한 사실은 폐렴판정
환군중 백혈관계에 에스트로겐이 관여하리라는 것을
시사한다. 따라서 치료의 목적은 순환하는 에스트로
겐 혈청 농도를 낮추는 것으로 치료방법은 원조로, 난소제주소, 에스트로겐 감압제인 Tamoxifen, medro-
xyprogesterone 등의 단독 또는 병합요법등이 있다
13) 가장 효과적인 치료방법은 아직까지 폐렴판 평활근
중증이 외관한 질병으로 치료성적이 저하된 전향적인 
연구가 어려워 확실히 정립되지 못하고 있으나
Eliasson 등의 meta-analysis를 이용한 연구에서는 난
소절체술 단독치료와 난소절체술과 프로게스테론 병합
요법이 각각 71%, 100%에서 효과가 있었다고 보고하
있다. Tamoxifen은 복합 에스트로겐 자극 효과에 의한
높은 치료 실패율을 보고하고 있고, medroxy-
progesterone의 경우 임상적 효과를 얻었다는 문헌상의
보고가 있으며, 말기 폐렴관절중환자에서 심
페지시술이 성공적으로 시행된 것이 보고되었다14).
예후는 조직학적으로 양성질환이나 전형성 질환이
치료의 시기가 늦은수록 예후가 불량하여 대부분의 환
자는 확진 후 10년내에 호흡부진증으로 사망한다
3,12,13).

참고 문헌

1) Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ: Pulmonary
Lymphangioleiomyomatosis. Am J Pathol 79:
348, 1975
2) Logan RF, Fawcett IW: Oophorectomy for pul-
monary lymphangioleiomyomatosis: A case re-
3) Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA: Lym-
phangioleiomyomatosis: Clinical course in 32
4) Silverstein EF, Ellis K, Wolff M, Jaretzki A:
Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Am J Roent-
genol Radium Ther Nucl Med 120:832, 1974
5) 문수정, 임정기, 한만철: 폐렴판경화증-고해상
CT소견. 대한방사선의학회지 27:543, 1991
6) Moore AD, Godwin JD, Muller NL, Naidich DP,
Hammar SP, Buschman DL: Pulmonary Histi-
cytosis-X: Comparison of radiographic and CT
findings. Radiology 172:249, 1989
7) Muller NL, Miller RR, Webb WR, Evans KG,
Ostrow DN: Fibrosing Alveolitis: CT-pathologic
8) Liberman BA, Chamberlain DW, Goldstein RS:
Tuberculous sclerosis with pulmonary involvement.
Can Med Assoc J 130:287, 1984
9) Stovin PG, Lum LC, Flower CD, Darke CS,
Beeley M: The lungs in lymphangioleiomyomatosis
and in tuberculous sclerosis. Thorax 30:497, 1975
10) Fishman AP: Tuberculous sclerosis and lymphangio-
leiomyomatosis. In Fishman AP(Ed). Pulmonary
Disease and Disorder. 2nd Ed., Vol 2, p965,
11) Aberle DR, Hansell DM, Brown K, Tshkbin DP:
Lymphangioleiomyomatosis: CT, chest radiographic,
and functional correlations. Radiology 176:381,
1990
12) 문수정, 정만규, 윤철규, 김영환, 한만철, 임정기,
서지욱, 이승숙, 심영수, 김건열, 한능철: 한국의
폐렴판경화증환자의 결과 및 호흡기질환 40:519,
1993
13) Eliasson AH, Phillips YY, Tenholder MF: Treatment
of lymphangioleiomyomatosis. A meta-
14) Wellens F, Estenne M, de Francquen P. Golds-
tein J, Leclerc JL., Primo G: Combined heart-lung
transplantation for terminal pulmonary lymphangio-
leiomyomatosis. J Thorac Cardiovasc Surg
89:872, 1985

— 627
= Abstract =

Diffuse Reticular Interstitial Infiltrations in the Patient with Worsening Exertional Dyspnea after Clomifen Hormonal Therapy

Hyeong-Cheon Park, M.D., Young Sam Kim, M.D., Se Kyu Kim, M.D.
Kyung Young Chung, M.D.,* Dong Hwan Shin, M.D.,** Hong Lyeol Lee, M.D.
Joon Chang, M.D., Sung Kyu Kim, M.D. and Won Young Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery*
Department of Pathology,** Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Lymphangioleiomyomatosis is a rare disease which afflicts young women of childbearing age. We experienced a 32-year-old female who was admitted because of worsening exertional dyspnea after hormonal therapy with Clomifen for five months and intermittent hemoptysis. Chest PA showed diffuse ground glass appearance with some reticular infiltrations. High resolution CT scan showed multiple small thin walled cysts distributed homogeneously throughout the entire lung. Pulmonary function test showed characteristic obstructive pattern despite the restrictive interstitial pattern of chest radiography. Thoracoscopic lung biopsy specimen showed abnormal proliferation of smooth muscle cells in the walls of lymphatic vessels, bronchioles, and pulmonary vessels typical of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Hormonal therapy with medroxyprogesterone was initiated.

Key Words: Lymphangioleiomyomatosis, Medroxyprogesterone