

피부근염 환자에서 발생한 미만성 폐포 출혈 1예

김세현 · 김경현 · 김태석 · 한선숙 · 문기원

강원대학교 의과대학 내과학교실

A Case of a Patient with Dermatomyositis Who Developed a Diffuse Alveolar Hemorrhage

Se-Hyun Kim, Kyung-Hyun Kim, Tae-Suk Kim, Seon-Sook Han, Ki-Won Moon

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kangwon National University, Chuncheon, Korea

Dermatomyositis is a inflammatory myopathy associated with interstitial lung disease in 5~10% of cases. The occurrence of diffuse alveolar hemorrhage (DAH) is considered exceptional in the course of dermatomyositis. We experienced a case of DAH in a 58-year-old female with dermatomyositis. DAH was diagnosed by anemia, infiltration on chest X-ray and computed tomography, and a bloody aspirate on bronchoscopy. Combined Pneumocys-

tis jiroveci (PJP) pneumonia was suspected, as the polymerase chain reaction for PJP was positive. After intravenous the administration of immunoglobulin and treatment for the PJP, she markedly improved but subsequently developed nosocomial pneumonia and died.

Key Words. Dermatomyositis, Diffuse alveolar hemorrhage, Intravenous immunoglobulin

서 론

피부근염은 피부 및 근육에 비화농성 염증이 생기는 자가면역성 질환으로 특징적인 피부 병변과 대칭적인 근위부 근력 약화가 관찰된다. 피부근염은 약 5~10% 가량에서 폐침범의 소견을 보이며 주로 간질성 폐렴이나 호흡근의 약화로 호흡곤란을 유발하게 된다 (1). 미만성 폐포 출혈은 ANCA 관련 혈관염(ANCA associated vasculitis), 전신 홍반성 루푸스, 혼합성 결체조직 질환 등에 주로 합병되고 (2) 높은 치사율을 보여 즉각적인 부신피질호르몬 치료 또는 면역억제치료를 시행해야 하는 질환으로 염증성 근염에 동반되는 경우는 매우 드문 것으로 알려져 있다. 이에 저자들은 피부근염에 미만성 폐포 출혈이 발병한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 58세 여자

주 소: 호흡곤란, 허리통증과 양쪽 옆구리 통증

현병력: 3개월 전부터 발생한 양측 상하지의 근위부 근력 약화를 주소로 내원 18개월 전에 본원에 내원하였다. 양손의 중수지 관절, 근위지간 관절에 Gottron's papule과 팔꿈치에 Gottron's sign이 관찰되었고 lactate dehydrogenase (LDH)가 22,047 IU/L, creatinine kinase (CK)가 7,200 IU/L로 상승되어 있었다. 면역학적 검사에서 anti-Jo-1 antibody 양성하였고, anti-nuclear antibody, anti-Ro antibody, anti-La antibody, anti-Sm antibody, anti-neutrophil cytoplasmic antibody는 모두 음성이었다. 근전도 검사에서는 세동 전위를 동반한 낮은 진폭의 비정상적인 자발성 전기활동 소견을 보였다. 상기 소견으로 피부근염으로 진단하였고 1 mg/kg의 고용량의 prednisolone으로 치료 후 증상 호전되어 prednisolone 20 mg/day, methotrexate 5 mg/week 복용하며 외래에서 추적 관찰하였다. 내원 7개월 전부터 NYHA class II의 호흡곤란이 발생하여 시행한 폐기능 검사에서 노력성 폐활량 60%로 제한성 폐질환의 양상을 보였고 흉부 고해

<접수일 : 2010년 11월 17일, 수정일 : 2010년 12월 22일, 심사통과일 : 2010년 12월 23일>

통신저자 : 문 기 원

강원도 춘천시 백령로 156

강원대학교 의과대학 내과학교실

E-mail : kiwonmoon@paran.com

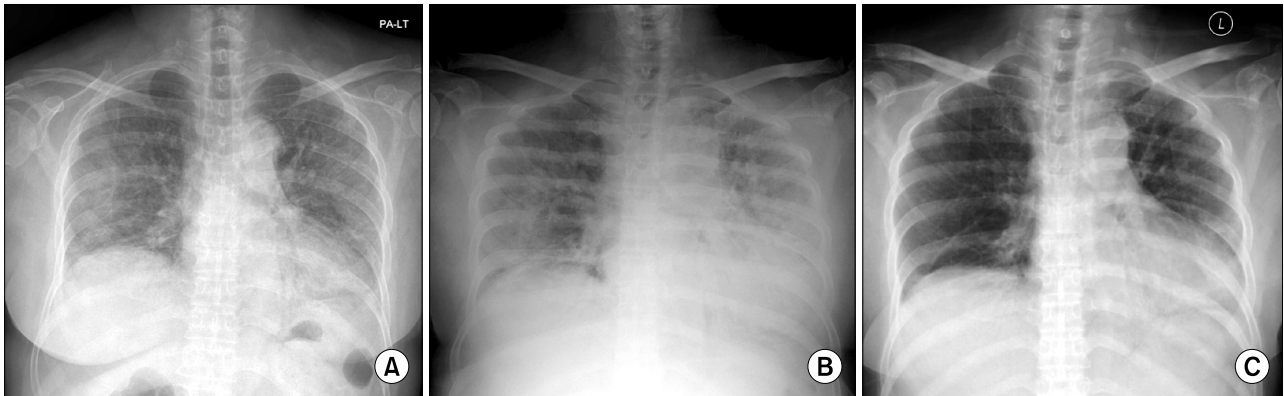


Figure 1. On admission, a chest radiograph showed bilateral diffuse reticular haziness in panel (A). On hospital day 2, a chest radiograph showed increased haziness, especially in the left lower lung field, in panel (B), after an intravenous immunoglobulin infusion, a chest radiograph showed much improved bilateral diffuse haziness in panel (C).

상도 전산화단층촬영에서는 양측 폐야 주변부로 그물망 음영과 양측 하엽에 간유리 음영 소견을 보여 간질성폐질환을 의심하였다. 이에 대해 추가적인 검사를 권유하였으나 환자가 거부하고 지내던 중 내원 한달 전부터 허리 통증과 양쪽 옆구리 통증이 발생하여 이에 대한 검사와 치료 위해 입원하였다. 입원 2일째 갑작스럽게 NYHA class IV로 호흡곤란이 악화되었고 산소포화도가 40%로 감소하면서 흉부 X-선 사진에서는 양 폐야에 미만성 폐침윤을 보여 중환자실로 전실하였다.

과거력: 고혈압

이학적 소견: 입원 당시의 활력징후는 혈압 140/90 mmHg, 맥박 분당 80회, 호흡수 분당 20회, 체온 36.5°C였고 흉부 청진에서 양측 폐 중하부로 악설음이 청진되었다. 양쪽 눈꺼풀에 적색색 발진(heliotrope rash)이 있었고 양볼에도 적색 발진이 관찰되었다. 사지의 근위축은 없었으며 근위부 근력은 양측 상하지에서 모두 근력은 grade IV였다. 척추부위 압통은 없었고 양측 늑골 횡격막각 압통은 없었다. 중환자실로 전실시 활력 징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 분당 85회, 호흡수 분당 30회 체온 36.5°C였다.

검사 소견: 입원 당시 시행한 전혈구 검사에서 백혈구 20,600/ μ L (중성구 83%, 림프구 14%, 단핵구 3%, 호산구 0%)이었다. 헤모글로빈 12.9 g/dL, 헤마토크리트 38.9%, 혈소판 434,000/ μ L이었다. C-reactive protein (CRP)는 13.892 mg/dL (정상 범위 0~0.75)로 증가되어 있었다. 혈청 생화학 검사에서 총단백질 6.4 g/dL, 알부민 3.4 g/dL, 나트륨 130 mmol/L, 칼륨 4.5 mmol/L, 혈중요소질소 17.3 mg/dL, 크레아티닌 1.1 mg/dL, AST 47 U/L, ALT 31 U/L이었다. PT 10.6초, aPTT 26.7초이었다. LDH는 1,779 IU/L로 상승되어 있었고 CK는 59 IU/L로 정상이었다. 입원 2일째 호흡부전이 발생했을 때 시행한 동맥혈가스분석은 pH 7.493, PCO₂ 24.8 mmHg, PO₂ 22.8 mmHg, HCO₃⁻ 19.2 mmol/L, SaO₂ 45.4%이었고 O₂ mask 10 L에서 시행한 동맥혈가스분석은 pH 7.478, PCO₂ 30.2 mmHg, PO₂ 98.4 mmHg, HCO₃⁻ 22.5 mmol/L,

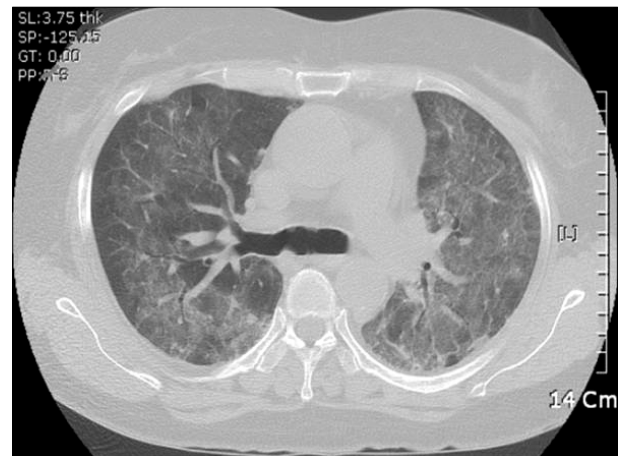


Figure 2. On hospital day 2, a high-resolution chest computed tomography scan showed bilateral diffuse ground glass opacity with interlobular septal wall thickening.

SaO₂ 98.7%이었다. 중환자실로 전실 후 검사한 전혈구 검사에서 백혈구 25,300/ μ L (중성구 84%, 림프구 13%, 단핵구 3, 호산구 0%), 헤모글로빈 12.8 g/dL, 헤마토크리트 38.1%, 혈소판 389,000/ μ L이었다. 혈청 생화학 검사에서 나트륨 138 mmol/L, 칼륨 4.0 mmol/L, 혈중 요소질소 13.7 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL이었다. 중환자실로 전실된 2일째 시행한 전혈구 검사에서는 헤모글로빈이 11.9 g/dL로 감소하였다.

방사선 소견: 입원 당일 단순 흉부 X-선 사진에서 미만성 폐침윤 소견이 보였고 호흡부전이 발생하여 중환자실로 전실된 2일째 촬영한 단순 흉부 X-선 사진에서는 이러한 미만성 폐침윤 소견이 더 악화되었다(그림 1A, B). 고해상도 흉부 전산화 단층촬영에서는 양측 폐에 미만성 간유리 음영과 소엽사이막 비후 소견을 보였다(그림 2).

치료 및 경과: 입원 2일째 시행한 기관지 내시경 검사에서는 기관지 내 병변은 없었고 좌상엽 앞구역에서 시행한 기관지 폐포 세척에서 회수액이 혈성으로 점점 진해지는 소

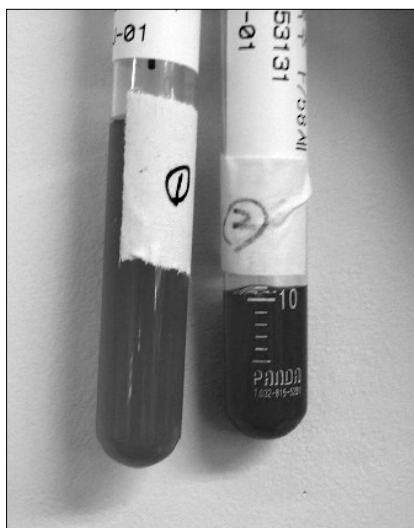


Figure 3. Sequential Bronchoalveolar lavage showed lavage aliquots were more progressively hemorrhagic.

견을 보여 미만성 폐포 출혈로 진단하였다(그림 3). 폐포 세척액 배양 검사에서 세균이나 진균은 자라지 않았고 주폐포자충(*Pneumocystis jirovecii*) polymerase chain reaction (PCR)은 양성이었다. Methotrexate는 중단하였고 주폐포자충 폐렴을 의심하여 정맥내로 trimethoprim-sulfamethoxazole을 주입하였으며, prednisolone 40 mg을 하루 두 번 7일간 투여한 후 서서히 감량하였다. 미만성 폐포 출혈에 대해 입원 6일째부터 5일간 25 g/day의 용량으로 면역글로불린을 정주하였다. 면역글로불린 치료 후에 호흡곤란이 호전되고 저산소증이 개선되었다. 입원 8일째 흉부 X-선 사진(그림 1C)에서 미만성 폐침윤 소견이 호전되어 일반병실로 전실하였다. 그러나 입원 13일째부터 다시 흉부 X-선 사진에서 미만성 폐침윤 나타났고 입원 15일째는 NYHA class IV의 호흡곤란을 호소하면서 양폐야의 폐침윤이 악화되는 소견을 보였다. 다시 중환자실로 전실하여 기계호흡을 시작하였다. 재시행한 기관지내시경 검사에서 미만성 폐포 출혈은 없었고 다량의 누르고 진한 객담이 관찰되었다. 주폐포자충 PCR 검사는 음성이고 객담 배양 검사에서 모든 항생제에 저항성이 있는 *Acinetobacter baumannii*가 자랐다. 병원획득성 폐렴으로 진단하고 colistin을 투여하였으나 급성 호흡곤란 증후군과 패혈증으로 입원 22일째 사망하였다.

고 찰

피부근염 환자에서 발생하는 호흡곤란의 원인으로는 폐의 병변과 폐 합병증으로 나눌 수 있는데, 폐의 병변으로는 심근 및 심전도계 침범으로 인해 나타나는 울혈성 심부전, 부정맥 등이 있고, 폐 합병증은 간질성 폐질환, 이두근 쇠약에 의한 흡인성 폐렴, 호흡근 쇠약에 인한 환기장애 등이 있다. 미만성 폐포 출혈이 염증성 근염에 동반되는 경우는 매우 드물어서 국내에선 아직 보고된 증례가 없고 해외에

서는 현재까지 6개 정도의 증례가 보고되었다. Schwarz 등이 급성으로 발현된 다발성근염 환자에서 폐모세혈관염 형태의 미만성 폐포 출혈이 발생하여 호흡 부전에 이른 증례 2개를 최초로 보고하였다 (3). Shoda 등은 약 1년간 전신 경화증과 피부근염을 앓고 있던 환자에서 혈전미세혈관병증과 미만성 폐포 출혈이 발생한 것을 보고하였다 (4). 13세 남자 환자에서 미만성 폐포 출혈을 진단받고 한달 뒤에 근력의 약화와 비늘 발진등 소아성 피부근염의 임상양상이 나타난 증례가 보고된 바 있고 (5) Do-Pham 등은 대장암에 동반된 부신생물 증후군으로 나타난 피부근염에서 미만성 폐포 출혈이 발생한 예를 보고하였다 (6). 국내에서는 염증성 근염 환자에서 미만성 폐포 출혈이 발생한 보고는 없으나 전신홍반루푸스에서 미만성 폐포 출혈이 발생한 세 개의 증례가 보고되었는데 모두 객혈과 호흡 곤란이 주증상이었고 급속한 호흡부전을 야기하였다 (7-9).

지금까지 보고된 염증성 근염에 동반된 미만성 폐포 출혈의 임상 양상을 요약하면 주증상은 호흡 곤란과 반복적인 객혈이었고 객혈이 동반되지 않은 예는 Schwarz가 보고한 2예뿐이었다 (3). Shoda 등이 보고한 1예를 제외하고는 근력 약화 등 염증성 근염의 증상이 처음 발현되는 시기에 미만성 폐포 출혈도 함께 병발하였다 (4). 임상 경과를 보면 모두 급속한 호흡부전을 야기하였고 Do-Pham 등이 보고한 1예를 제외하고는 모두 사망하여 면역억제제 치료에 대해 불량한 예후를 보인다 (6). 대부분 동반되었던 객혈은 본 증례에서 관찰되지 않았는데, 미만성 폐포 출혈 환자중 약 1/3 정도에서는 객혈이 동반되지 않는다 (10). 또한 비교적 오래 피부근염을 앓고 있던 환자에서 발생했다는 점이 이전의 증례들에서 보인 임상 양상과의 차이점이었다. 미만성 폐포 출혈의 병리 기전은 세동맥, 세정맥 또는 폐포 중격 모세혈관의 손상이나 염증에 의한 폐포-모세혈관 기저막의 파괴이다. 이런 손상이나 염증은 기존의 자가면역성 질환에서 자가 면역 항체의 폐침윤에 의해 발생할 수 있고 약물이나 감염에 의해서 발생하기도 한다 (2,10). 미만성 폐포 출혈을 일으킬 수 있는 약은 항응고제를 비롯해 코카인, amiodarone, penicillamine, propylthiouracil 등 여러 약제가 있는데 (2) methotrexate도 미만성 폐포 출혈을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다 (10). 따라서 본 증례의 경우 methotrexate가 미만성 폐포 출혈을 일으켰을 가능성도 배제할 수는 없다. 또한 면역저하환자에서 기회 감염에 의한 폐포-모세혈관 기저막의 파괴도 가능한 병리 기전이므로 본 증례에서 주폐포자충 폐렴이 동반된 것을 고려할 때 기회 감염도 미만성 폐포 출혈의 원인으로 고려할 수 있다. 미만성 폐포출혈은 객혈, 빈혈, 진행하는 저산소증이 있을 때 의심할 수 있고 기관지 내시경을 통해 기관지 폐포 세척액이 혈성으로 점점 진해지는 것을 확인함으로써 진단할 수 있는데 (11) 본 증례에서도 기관지 폐포 세척술에서 회수액이 혈성으로 점점 진해지는 소견으로 진단하였다. 아급성 혹은 재발성 미만성 폐포출혈의 경우 폐포세척액에서 헤모시테린이 침착

된 대식세포(hemosiderin laden macrophage)를 확인할 수 있는데 (12) 본 증례에서는 관찰되지 않았다. 그 이유는 미만성 폐포출혈이 급성으로 발현했기 때문으로 생각된다.

자가면역질환과 연관된 미만성 폐포 출혈의 일반적인 치료는 고용량의 스테로이드를 사용하는 것이다. 병세의 심각성과 스테로이드 충격요법에 대한 반응 정도 및 기저 질환을 고려하여 추가적으로 cyclophosphamide나 azathioprine 등의 면역억제제를 병행할 수 있다. 이 밖에 혈장 교환술(plasmapheresis)을 사용할 수 있는데 결체조직질환과 연관된 미만성 폐포 출혈에 있어서는 그 역할에 대해 정확히 알려진 바 없으며 높은 감염율과 혈소판 감소증 등의 합병증으로 인해 그 사용이 제한적이다. 면역글로불린 정주 역시 미만성 폐포 출혈의 치료에 있어서 그 역할이 현재까지 정립된 바가 없다. 본 증례에서는 미만성 폐포출혈에 대해 면역글로불린 요법을 시행하였다. 미만성 폐포 출혈의 치료에 면역글로불린을 사용해서 성공적으로 치료한 증례를 살펴보면, 17세 남아에서 발생한 특발성 미만성 폐포 출혈을 혈장교환술, methylprednisolone, recombinant factor VIIa으로 치료해 보았으나 반응이 없어 4일간 면역 글로불린 정주(Sandoglobulin, 2 g/kg/day)로 치료한 후 호전된 증례가 보고된 바 있다 (13). 원발성 혈소판 감소성 자반증에 동반된 미만성 폐포출혈을 methylprednisolone 충격 요법과 면역글로불린 정주로 성공적으로 치료한 예가 있고 (14) 항인지질 증후군에 동반된 미만성 폐포출혈을 면역글로불린 정주로 치료한 예도 보고된 바 있다 (15). 염증성근염에서 발생한 미만성 폐포 출혈에 있어서는 소아성 피부근염에서 발생한 반복적인 미만성 폐포 출혈을 methylprednisolone과 cyclophosphamide 충격요법에 면역글로불린 정주를 병합하여 임상적인 관해를 얻었으나 대량 폐포 출혈의 재발로 사망한 1예가 있다 (5). 본 증례의 경우 면역글로불린 치료를 시행한 후 호흡곤란, 저산소증, 영상학적인 호전과 기관지 폐포 세척검사 추적을 통해 미만성 폐포 출혈의 소실을 확인할 수 있었다. 그러나 추후 합병된 세균성 폐렴과 이로 인한 급성호흡곤란 증후군과 패혈증으로 환자는 사망하였다. 결함조직질환에 연관된 미만성 폐포 출혈의 치료에 면역글로불린 정주 요법을 사용한 증례로 면역글로불린 정주로 임상적 관해를 얻을 수 있다는 가능성을 보여주고 있다.

요 약

저자들은 미만성 폐포 출혈이 발병한 피부근염 환자에서 면역글로불린 정주 요법을 사용한 후 임상적 호전과 미만성 폐포 출혈의 소실을 기관지 폐포 세척 검사를 통해 확인하였으나 세균성 폐렴의 합병과 이로 인한 급성호흡곤란증후군으로 결국 환자가 사망한 예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Dickey BF, Myers AR. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14:60-76.
2. Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004;25:583-92.
3. Schwarz MI, Sutarik JM, Nick JA, Leff JA, Emlen JW, Tudor RM. Pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage. A primary manifestation of polymyositis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:2037-40.
4. Shoda T, Kotani T, Takeuchi T, Makino S, Hanafusa T. A fulminant case of systemic sclerosis/dermatomyositis complicating thrombotic microangiopathy and diffuse alveolar hemorrhage. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2009; 47:227-31.
5. Omori CH, Jesus AA, Sallum AM, Adde FV, Rodrigues JC, Silva CA. Association between pulmonary hemosiderosis and juvenile dermatomyositis. *Acta Reumatol Port* 2009;34:271-5.
6. Do-Pham G, Pagès C, Picard C, Galicier L, Lémann M, Dubertret L, et al. A first case report of a patient with paraneoplastic dermatomyositis developing diffuse alveolar haemorrhage. *Br J Dermatol* 2010;163:227-8.
7. Kim NY, Kim SG, Song YW, Han SK, Han JS, Lee JS, et al. Massive pulmonary hemorrhage in a patient with systemic lupus erythematosus. *Seoul J Med* 1989;30:195-201.
8. Hwang KW, Ahn YS, Moon JY, Kim IY, Park YE, Kim GT, et al. Experience of rituximab treatment in two patients with severe systemic lupus erythematosus. *J Korean Rheum Assoc* 2006;13:230-5.
9. Koh JH, Song SY, Lee CK, Seo GH, Ahn HJ, Cha HS, et al. A case of diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: treatment with plasmapheresis. *J Korean Rheum Assoc* 1999;6:185-91.
10. Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause. *Cleve Clin J Med* 2008;75:258-80.
11. Franks TJ, Koss MN. Pulmonary capillaritis. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:430-5.
12. Tanawuttiwat T, Harindhanavudhi T, Hanif S, Sahloul MZ. Amiodarone-induced alveolar haemorrhage: a rare complication of a common medication. *Heart Lung Circ* 2010;19:435-7.
13. Sheares KK, Mahadeva R. Recombinant factor VIIa and intravenous immunoglobulin therapy for diffuse alveolar haemorrhage: a cautionary tale? *Respiratory Medicine Extra* 2005;1:120-3.
14. Uchiyama M, Hattori A, Tanaka T, Miyaji T, Matsuki Y, Fujii T, et al. Acute idiopathic thrombocytopenic purpura complicated with diffuse alveolar hemorrhage in an elderly patient. *Intern Med* 2009;48:1449-52.
15. Deane KD, West SG. Antiphospholipid antibodies as a cause of pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage: a case series and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:154-65.