

류마티스관절염과 만성 호산구성 폐렴에 동반된 호산구성 흉막삼출 1예

지용관 · 라상호 · 박유미 · 차재황 · 강용석 · 박정하 · 강태영

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

A Case of Rheumatoid Arthritis with Chronic Eosinophilic Pneumonia Associated with Eosinophilic Pleural Effusion

Yong Gwan Jee, Sang Ho Ra, Yu Mi Park, Jae Whang Cha,
Yong Seok Kang, Jeong Ha Park, Tae Young Kang

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

We describe a 48-year-old man with family history of rheumatoid arthritis (RA) affected by chronic eosinophilic pneumonia (CEP) with severe peripheral eosinophilia. CEP might develop as a complication of longstanding active RA. The patient with 5 months history of seropositive RA and chronic respiratory symptoms, alveolar and blood eosinophilia, peripheral pulmonary infiltrates and pleural effusion on chest imaging. The lung may be involved as an extraarticular manifestation of RA. However, CEP is

not recognized as a typical lung manifestation of RA, and the two diseases rarely coexist. The effusion was an eosinophil predominant exudates and was characterized by low pH, and glucose level and high lactic dehydrogenase. The patient responded rapidly to combination of steroids and disease modifying anti-rheumatic drugs.

Key Words. Rheumatoid arthritis, Chronic eosinophilic pneumonia, Pleural effusion

서 론

류마티스관절염은 윤활막염으로 시작해서 모든 관절에 염증성 관절을 야기할 수 있으며 관절 외 증상을 나타낼 수 있는 전신질환이다. 관절 외 증상으로 폐증상의 경우 흉막질환(흉막염, 흉막염, 흉막삼출, 흉막마찰음)이 가장 흔하며 혈청검사 양성인 류마티스관절염의 급성기에는 40% 이상의 환자에서 말초혈액검사 결과 호산구증가증이 발견된다 (1,2). 한편 호산구성 폐렴은 두 가지 형태, 즉 급성 호산구성 폐렴과 만성 호산구성 폐렴으로 나뉜다. 그 중 후자의 경우 열, 오한, 약간 발한, 기침, 식욕감소,

체중 감소 현상이 수주 내지는 수개월간 나타나게 되는데 전자와 후자 모두 글루코코르티코이드 치료 후 증상 및 흉부 X선 촬영에서 뚜렷한 호전 양상을 보인다 (3). 류마티스관절염 초기에 만성 호산구성 폐렴이 발생하는 경우는 드문 경우이며, 호산구 우세 흉막삼출이 동반되는 경우는 두 질환 모두에서 드문 경우로, 본 저자들은 류마티스관절염에 동반된 만성 호산구성 폐렴 환자에서 양측성 호산구성 흉막삼출이 관찰되었고 스테로이드와 항류마티스약제 병합치료에 빠르게 반응하였던 환자를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

<Received : August 24, 2012, Revised (1st: October 8, 2012, 2nd: October 11, 2012, 3rd: October 11, 2012), Accepted : October 15, 2012>

Corresponding to : Jeong Ha Park, Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 162, Ilsan-dong, Wonju 220-701, Korea. E-mail : jhpark10@yonsei.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2013 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증 례

환 자: 48세, 남자

주 소: 흉벽 통증과 호흡곤란

현병력: 류마티스관절염, 비알레르기성 천식 진단 하에 약물치료 중으로 간헐적인 호흡곤란, 기침, 다발성 관절 증상이 있었으나 내원 3주 전부터 우측 흉벽에 통증이 시작되었고, 기침과 호흡곤란이 심해지며 좌측 흉벽통증이 동반되어 타 병원에서 치료하다가 증상 호전 없어 본원 응급실로 내원하였다.

과거력: 5개월 전 류마티스관절염으로 진단되어 치료 중으로 비알레르기성 천식의 과거력 이외 폐결절로 1년 전 타병원에서 비디오 흉강경술(Video Assisted Thoracic Surgery, VATS)로 좌하엽 췌기절제술을 시행 받았으며 결과 호산구 침윤 소견과 기질화폐렴(organizing pneumonia)과 동반된 다발성 육아종성 염증이 관찰되었다. 당뇨병, 고혈압, 폐결핵, 간염 및 기생충 감염의 과거력은 없었다.

가족력: 누나가 혈청 양성 류마티스관절염으로 약물 치료 중에 있다.

신체검사 소견: 내원 당시 혈압 119/76 mmHg, 맥박 103회/분, 호흡수 22회/분, 체온 37.8°C였다. 의식은 명료하였고, 피부에 발진은 없었다. 입술에 청색증은 없었으나, 흉부청진에서 양측 폐야에서 천명음이 들렸다. 사지 소견에서 관절의 압통과 부종 등 활동성 관절염 소견은 뚜렷하지 않았다.

검사소견: 내원 당시 실내 공기에서 동맥혈가스분석에서 pH 7.43, PCO₂ 35.5 mmHg, PaO₂ 59.1 mmHg, HCO₃⁻ 23.8 mmol/L, 산소포화도 90.9%였다. 말초혈액 검사 결과 혈색소 12.5 g/dL, 적혈구 용적 37.5%, 혈소판 259,000/mm³, 백혈구 21,370/mm³, 백혈구 중 호산구는 71.9% (15,370/mm³)였다. 적혈구침강속도(ESR)은 46 mm/hr, 고감도 C-반응성단백(hs-CRP)는 11.28 mg/dL이었고, 간기능과 신기능은 정상이었다. 혈청 총 IgE는 472 IU/mL, 호산구양이온단백(eosinophil cationic protein, ECP)는 >200.00 μg/L로 상승되어 있었고, *Anisakis*에 대한 특이 IgE 1.66 KU/L로 class2

를 보였다. 기생충에 대한 특이 IgG 검사에서 *Cysticercus*, *P.westermani*, *Sparaganum*, *C.sinensis* 모두 음성으로 보고되었다. 류마티스인자는 211 IU/mL이었고, 항CCP항체, 항핵항체(antinuclear antibody), 항호중구세포질항체(Antineutrophilic cytoplasmic antibody)는 모두 음성이었다. 흉강천자로 진행한 흉막삼출액 검사에서 호산구 우세 삼출액소견 보였다. 흉막삼출액 색깔은 탁한 황색이었으며, pH 7.2, 백혈구 중 호산구 56%로 호산구 분획이 증가되어 있었으며, 흉막삼출액 단백질 4.7 mg/dL로 혈장 단백질에 대한 비율은 0.67이었고, 흉막삼출액 LDH 4362 U/L로 혈장 LDH에 대한 비율은 14.93이었으며, 흉막삼출액 내 포도당 3 mg/dL였다. 기관지내시경 소견에서는 만성 기관지염 외에 특이 기관지 내 이상 병변은 관찰되지 않았고 우상엽, 우중엽, 좌하엽에서 협착소견 관찰되었다. 기관지폐포세척 시행 결과에서 호산구 50.0%, 단핵구 20.5%, 중성구 15.0%, 림프구 14.5% 소견 보였으며, 미생물 염색 및 배양검사, 기생충검사는 음성이었고 악성종양의 증거는 없었다.

방사선 소견: 단순 흉부 X선 사진에서 양측 갈비가로막각(costophrenic angle)의 둔화(blunting)와 양측 폐하엽에서 혼탁도 증가 소견이 보였으며 흉부 전산화단층촬영에서 양측 폐 흉막삼출, 심낭삼출, 양측 폐하엽 주변부 경화소견 관찰되었다(Figure 1). 말초혈액 호산구증가와 관련하여 폐 이외 다른 장기의 침범을 확인 하기 위하여 복부 전산화단층촬영을 시행하였으며 특이소견은 관찰되지 않았다.

병리 조직학적 소견: 말초혈액 호산구증가 의 감별진단을 위해 시행한 골수생검 결과는 세포충실도(cellularity)는 60%로 정상이었으며, 호산구증가 소견이 관찰되었다(Figure 2).

치료 및 임상 경과: 호산구성 폐렴으로 진단하고 하루 125 mg methylprednisolone을 정맥주사 주사하기 시작하였으며, 치료 후 5일 만에 말초혈액 검사에서 호산구 수가 250/mm³로 감소되었고, 흉벽 통증, 흉부 불쾌감과 기침 등의 호흡기 증상도 호전을 보였다. 이후 경구 스테로이드로 감량하였고 흉부 X선 사진에서도 흉막삼출과 경화 호전

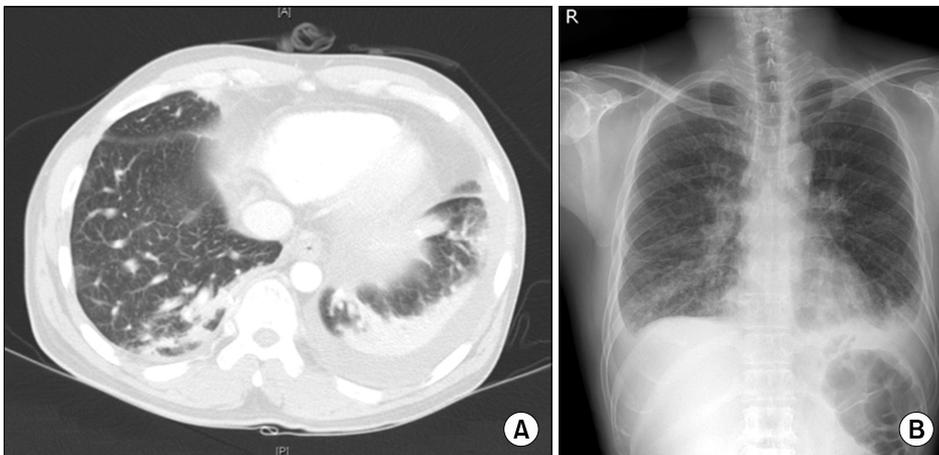


Figure 1. Initial chest imaging studies. (A) Chest CT showed consolidation in both lower lung field and left side predominant both pleural effusion. Moderate pericardial effusion was also shown. (B) Chest radiography showed both pleural effusion, increased reticular opacity in both lower lung field and both pleural effusion.

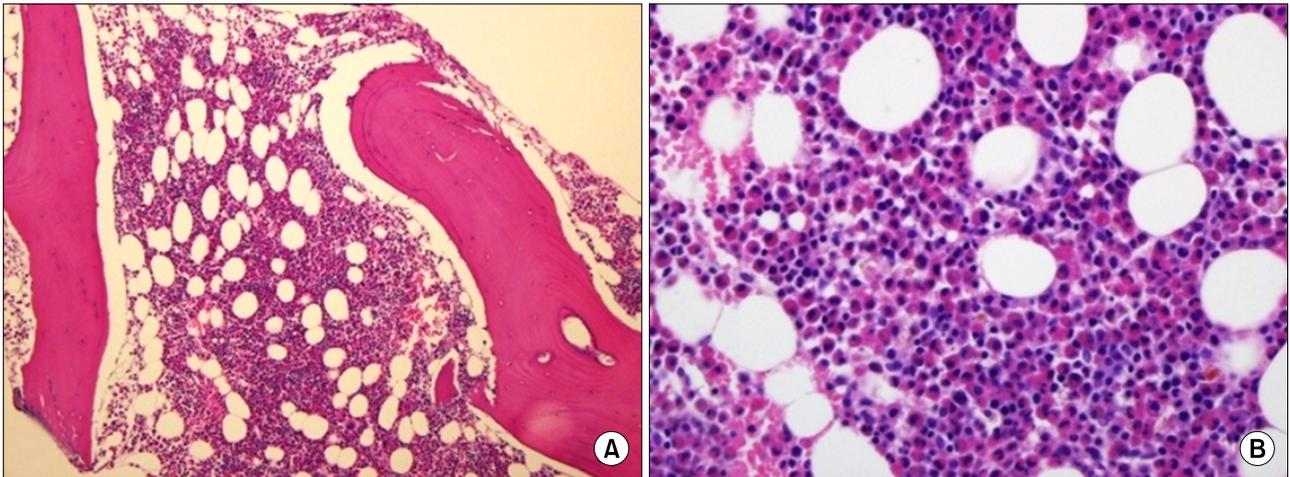


Figure 2. Bone marrow biopsy finding shows normocellular marrow (60% cellularity) with marked increased number of eosinophils (A) H&E stain, $\times 100$, (B) H&E stain $\times 400$.



Figure 3. Follow-up chest radiography 2 weeks after systemic steroid therapy showed improved both pleural effusion and resolution of pulmonary infiltration. No active lung consolidations.

양상 관찰되어(Figure 3) 퇴원하였으며, 외래 추적하면서 스테로이드를 점차 감량하였다. 퇴원 2개월 후 methylprednisolone 16 mg 사용 중에 호산구 수가 $790/\text{mm}^3$ 로 증가하는 양상을 보여 스테로이드를 더 천천히 감량하였으며, 현재까지 methylprednisolone 8 mg 지속적으로 사용하면서 경과 관찰 중에 있다. 입원 시 관절 증상은 심하지 않았으나 류마티스관절염 치료를 위해서 우선 외래에서 복용하던 methotrexate는 폐섬유화 부작용이 발생할 수 있으므로 입원 후 사용을 중단하였고, sulfasalazine과 hydroxychloroquine은 지속적으로 투여 하며 현재까지 외래 통원 치료 중이다.

고 찰

만성 호산구성 폐렴의 병인은 알려져 있지 않으나 여성과 남성의 발병 빈도는 2 : 1로 여성에서 빈발하며 대부분 30세 이상의 연령에서 발병하고 장기간 치료를 필요로 하며 재발이 빈번하여 예후가 좋지 않은 질환이다. 증상은 서서히 시작되고 기침, 호흡곤란, 발열, 체중감소 등이 흔히 나타나는데 환자들의 약 반수 정도는 기관지천식을 가지고 있다. 또한 25%의 환자는 야간발한, 피로감, 권태감, 무력감, 식욕 부진을 경험하기도 하며 10% 미만에서는 객혈, 오한, 흉통, 근육통, 비충혈이 관찰될 수도 있다 (4).

류마티스관절염에서 호산구증가증이 동반된 예는 과거에 산발적으로 보고되어 왔다. Short 등의 보고에서는 214명의 류마티스관절염 환자 중 12.4%의 환자에서 4%이상의 호산구증가가 보고되었으며 Panush 등의 보고에서는 류마티스관절염과 관련하여 말초혈액검사에서 20%에서 89%까지 다양한 정도로 호산구가 증가된 5명의 환자를 보고하였다 (5,6). 류마티스관절염의 증상이 심하거나 고역가의 류마티스 인자를 보이며 심한 관절 외 증상을 호소하는 환자군에서 많은 환자에서 호산구증가증이 관찰되었다 (2).

만성 호산구성 폐렴과 류마티스관절염의 관련성에 대한 증례는 1980 Payne와 Connellan에 의해서 처음 보고되었다 (7). 외국의 한 문헌 고찰에서는 이제까지 보고된 류마티스관절염과 연관된 만성 호산구성 폐렴 증례들을 정리하였으며, 전체 11명의 증례들 중 8명의 환자들은 오랜 류마티스관절염의 병력이 있었으며 급성 호산구 침윤이 동반된 경우였고, 두 명의 환자에서는 폐질환이 관절염보다 선행하여 발병 하였으나, 그 중 한 명의 환자는 만성 호산구성 폐렴과 Churg-Strauss 증후군이 정확하게 감별이 되지 않았으며, 나머지 한 명의 환자는 류마티스관절염과 폐질환이 거의 동시에 발병 하였다 (3). 오랫동안 류마티스관절염을

않고 있는 환자에서 관절 상태의 악화와 만성 호산구성 폐렴의 발병이 연관되어 있을 것이라고 생각되고 있으며, 비록 상세한 기전을 알 수 없으나 두 질환 사이의 병인론적으로 연관성이 있을 것이라고 생각된다. 호산구성 폐질환이 장기간 이환된 류마티스관절염의 합병증으로 발병할 가능성이 높겠으나 호산구성 폐렴의 발병이 류마티스관절염의 악화와 동시에 발생하는 경우가 보고되었으며 만성 호산구성 폐렴이 류마티스관절염의 전통적인 증상은 아니라는 점에서 본 증례의 경우는 두 질환이 동반되었을 가능성이 더 설득력이 있다고 생각된다 (3,8-10).

본 증례에서 환자는 류마티스관절염의 병력이 길지 않으며 관절염 발병 5개월 후 만성 호산구성 폐렴이 동반되었던 경우로, 항류마티스 약제와 저용량 경구 스테로이드 제제를 사용하고 있어 폐렴 발병 시 다발성 관절통과 근육통 이외에 활동성 관절염은 명확하지는 않았다. 말초혈액 검사에서 호산구증가증이 관찰되고 천식의 병력이 있지만, 항호중구세포질항체는 음성이었으며 류마티스인자 고역가를 보이면서 다발성 대칭성 관절염 증상이 뚜렷하였던 환자로, 천식의 과거력과 말초혈액검사에서의 호산구증가증 그리고 관절 증상이라는 점에서 Churg-Strauss 증후군도 고려해 볼 수는 있겠으나 Churg-Strauss 증후군의 분류기준에 부합하지 않았기에 저자들은 류마티스관절염과 동반하여 발생한 만성 호산구성 폐렴으로 해석하였으며, 고용량 스테로이드 치료 후 급격한 호전을 보인 경우였다. 만성 호산구성 폐렴에서 Churg-Strauss 증후군으로 진행되는 경우가 보고된 바가 있으므로 Churg-Strauss 증후군의 초기 증상으로 만성 호산구성 폐렴이 발생하였을 가능성을 배제 할 수는 없을 것으로 생각되므로, 추적 관찰이 필요하겠다 (11).

만성 호산구성 폐렴에서 흉막삼출이 동반되는 경우는 드물다고 보고되고 있으며, 류마티스관절염 환자에서 호산구성 흉막삼출이 발생하는 경우도 드문 경우로 알려져 있다 (4,12-15). 본 증례의 환자는 류마티스관절염과 만성 호산구성 폐렴에 호산구성 흉막삼출이 동반된 경우이므로 의미를 가질 수 있으며, 류마티스관절염은 다양한 관절 외 증상이 발현할 수 있는 질환으로 만성 호산구성 폐렴이 동반될 수 있는 가능성도 감별할 필요가 있음을 시사한다.

요 약

만성 호산구성 폐렴은 드물지만 류마티스관절염에서 동반 될 수 있는 질환이며 호산구성 흉막삼출이 동반되는 경우는 두 질환 모두에서 드문 경우이다. 저자들은 류마티스관절염과 만성 호산구성 폐렴에 호산구성 흉막삼출이 동반된 환자를 진단하였으며, 스테로이드와 항류마티스 약제의 사용으로 효과가 있었던 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

1. Tambo Y, Fujimura M, Yasui M, Kasahara K, Nakatsumi Y, Nakao S. Eosinophilic pneumonia (EP) associated with rheumatoid arthritis in which drug-induced eosinophilic pneumonia could be ruled out. *Intern Med* 2008;47:527-31.
2. Winchester RJ, Koffler D, Litwin SD, Kunkel HG. Observations on the eosinophilia of certain patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1971;14:650-65.
3. Boudou L, Alexandre C, Thomas T, Pallot-Prade B. Chronic eosinophilic pneumonia (Carrington's disease) and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2010;77:477-80.
4. Jederlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA. Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:154-62.
5. Short CL, Bauer W, Reynolds WE. *Rheumatoid arthritis*. p. 354-6, Cambridge, Mass., Harvard University Press, 1957.
6. Panush RS, Franco AE, Schur PH. Rheumatoid arthritis associated with eosinophilia. *Ann Intern Med* 1971;75:199-205.
7. Payne CR, Connellan SJ. Chronic eosinophilic pneumonia complicating long-standing rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J* 1980;56:519-20.
8. Kwak JJ, Chang JE, Lee J, Cho YJ, Sung SH. Chronic eosinophilic pneumonia associated with an initiation of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2003;22:240-3.
9. Kudou M, Yasuba H, Kobayashi Y, Hamada K, Kita H. Correlation between rheumatoid factor and peripheral eosinophil count in chronic eosinophilic pneumonia. *Respirology* 2006;11:830-2.
10. Kalomenidis I, Light RW. Pathogenesis of the eosinophilic pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:289-93.
11. Golstein MA, Steinfeld S. Chronic eosinophilic pneumonia followed by Churg-Strauss syndrome. *Rev Rhum Engl Ed* 1996;63:624-8.
12. d'Amours P, Leblanc P, Boulet LP. Chronic eosinophilic pneumonia associated with thrombocytosis and pleural effusion. *CMAJ* 1990;142:837-9.
13. Ferreira L, San José E, González-Barcala FJ, Alvarez-Dobaño JM, Golpe A, Gude F, et al. Eosinophilic pleural effusion: incidence, etiology and prognostic significance. *Arch Bronconeumol* 2011;47:504-9.
14. Naylor B. The pathognomonic cytologic picture of rheumatoid pleuritis. The 1989 Maurice Goldblatt Cytology award lecture. *Acta Cytol* 1990;34:465-73.
15. Engel U, Aru A, Francis D. Rheumatoid pleurisy. Specificity of cytological findings. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1986;94:53-6.