

결절성 경화증과 동반된 폐의 임파관평활근종증 1예

노원을지병원 내과, 흉부외과[#], 비뇨기과[!] 진단방사선과^{*}, 해부병리과⁺

백정민, 홍한기, 오영배, 이상무, 박만실[#] 유탁근[!], 고은주^{*}, 김은경⁺

= Abstract =

A Case of Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis Associated with Tuberous Sclerosis and Renal Angiomyolipoma

Jung Min Baik, M.D., Han Ki Hong, M.D., Young Bae Oh, M.D., Sang Moo Lee, M.D.,
Man Sil Park, M.D.,[#] Tak Keun Yoo, M.D.,[!] Eun Joo Ko, M.D.,^{*} Eun Kyung Kim, M.D.⁺

Department of Internal Medicine, Chest Surgery[#], Urology[!], Radiology^{*}, Anatomical Pathology⁺,
Nowon Eulji Medical Center, Seoul, Korea

Lymphangioleiomyomatosis(LAM) is rare and essentially limited to women in the reproductive ages. A 39-year-old female was admitted due to progressive exertional dyspnea and intermittent productive cough. Chest PA showed marked hyperinflation of the lung associated with a diffuse reticulo-nodular pattern. High resolution CT scan of the thorax demonstrated that diffusely scattered thin-walled cysts were distributed throughout the bilateral lung fields. Abdominal CT scan showed variable sized multiple angiomyolipoma of both kidney. By open lung biopsy, she was diagnosed as pulmonary LAM associated with Tuberous sclerosis and renal Angiomyolipoma. We present the case and discuss the connection between pulmonary LAM and Tuberous sclerosis.

Key words : Tuberous sclerosis, Pulmonary lymphangioleiomyomatosis

서 론

임파관평활근종증은 드문 질환으로 가임기의 여성에서 주로 일어나며, 평활근의 과오종성 증식으로 인해 폐, 종격동 및 복부를 침범하게 된다. 더욱이 결절성 경화증의 폐 침범으로 인한 임파관평활근종증은 매우 드물어 전체 환자의 0.1% 정도이며, 임파관평활근종

증 자체와 결절성 경화증의 폐 침범으로 발생한 질환 사이의 관계는 보고자에 따른 차이는 있으나, 폐의 임파관평활근종증이 결절성 경화증의 불안정한 형태라는 견해가 현재까지는 지배적이다^{1,2)}. 저자들은 2년전부터 있어온 운동성 호흡곤란, 기침, 소화불량을 주소로 내원한 39세 여자 환자에서 실시한 개흉폐생검에서 확진된, 결절성 경화증과 동반된 폐의 임파관평활

근종증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김○숙, 39세 여자

주 소 : 운동성 호흡곤란

현병력 : 1994년 7월부터 호흡곤란이 있었고, 1996년 초부터 운동성 호흡곤란, 내원 3일전 감기기운 있은후 기침, 가래가 있었다. 그후 점진적인 체중감소가 있어 본원에서 종합검진 실시결과 복부초음파상 양측 신장에 혈관근지방종(Angiomyolipoma)이 의심되었고, 안면부위의 피지선종을 진단받았다.

과거력 : 1994년 신장의 혈관근지방종 파열로 인한

혈액량 감퇴로 인해 속(hypovolemic shock)이 발생하여 혈관색전술(Embolization)을 시행하였고, 지속적인 호흡곤란이 있어 왔으나 특이 치료는 받지 않았다.

가족력 : 결절성 경화증의 증거는 없었다.

이학적 소견 : 내원당시 혈압은 120/70mmHg, 호흡수 분당 20회, 맥박수 분당 80회, 체온 36.7°C로서 정상이었고 의식은 명료하고 지남력은 유지되어 있었으며, 지능도 정상이었고 외관상 안면중심부위의 뺨에 작은 좁쌀크기의 피지선종이 관찰되었다(Fig. 1). 흉부 청진상 양측 폐야는 거친 호흡음이었으나 수포음, 나음 및 천명은 들리지 않았다. 복부 소견상 우측 상복부의 압통과 함께 2횡지 정도로 신장이 촉진되었고 사지 진찰상 이상 소견은 관찰되지 않았다.



Fig. 1. Small dome shaped fibrous papules and scars are located on the nose and face. (Angiomyolipoma)



Fig. 2. Diffuse reticulo-nodular patterns were noted and the findings of hyperinflation were accompanied including flat diaphragmatic dome, tall and slender heart

검사소견 : 말초혈액 검사상 혈색소 12.8g/dl, 적혈구 용적 40.2%, 백혈구 7,200/mm³, 혈소판 190,000/mm³로 정상이었고 소변검사, 간기능검사 및 일반 화학검사도 모두 정상이었다. 대기에서 시행한 동맥혈 가스검사상 pH 7.413, PCO₂ 37.3mmHg, PO₂ 71.4mmHg, 중탄산염 24.1mEq/L, 산소포화도는 94.7%였다. 폐기능 검사상 노력성 폐활량(이하 FVC로 약함)은 2.45L(예측치의 69%), 1초간 노력성 호기량(이하 FEV₁으로 약함)은 0.96L(예측치의 34%), FEV₁과 FVC의 비(이하 FEV₁/FVC로 약함)는 39%, 노력성 호기 중간유량(이하 FEF_{25~75%}로 약함)은 0.40L(예측치의 12%), 최대 호기유량(이하 PEF로 약함)은 2.18L(예측치의 35%)로 심한 폐쇄성 폐질환의 양상을 보였고, 기관지 확장제 투여

후 FVC 2.78L(예측치 변화율 13%) FEV₁ 1.12L(예측치 변화율 16%), PEF 2.46L(예측치 변화율 13%)로 양성 반응을 보였다. 잔기량(이하 RV로 약함)은 3.33L(예측치의 20%), 총 폐활량(이하 TLC로 약함)은 5.98L(예측치의 118%), RV와 TLC의 비(이하 RV/TLC로 약함)는 56%였고 폐 확산능의 총 폐포면적에 대한 비(DLCO/VA)는 예측치의 35%로 중증의 확산기능 장애를 보였다. 단순 흉부방사선 소견상 양 폐야에 미만성 망상형 음영과 편평한 횡경막 원개(flat diaphragmatic dome), 길고 날씬한 심음영(tall and slender heart shadow) 등의 폐의 과팽창(hyperinflation)소견이 동반되어 있었다(Fig. 2). 흉부의 고해상 전산화단층촬영상 전 폐야에 얇은 벽으로 구성된 거의 균일한 크기의 낭들

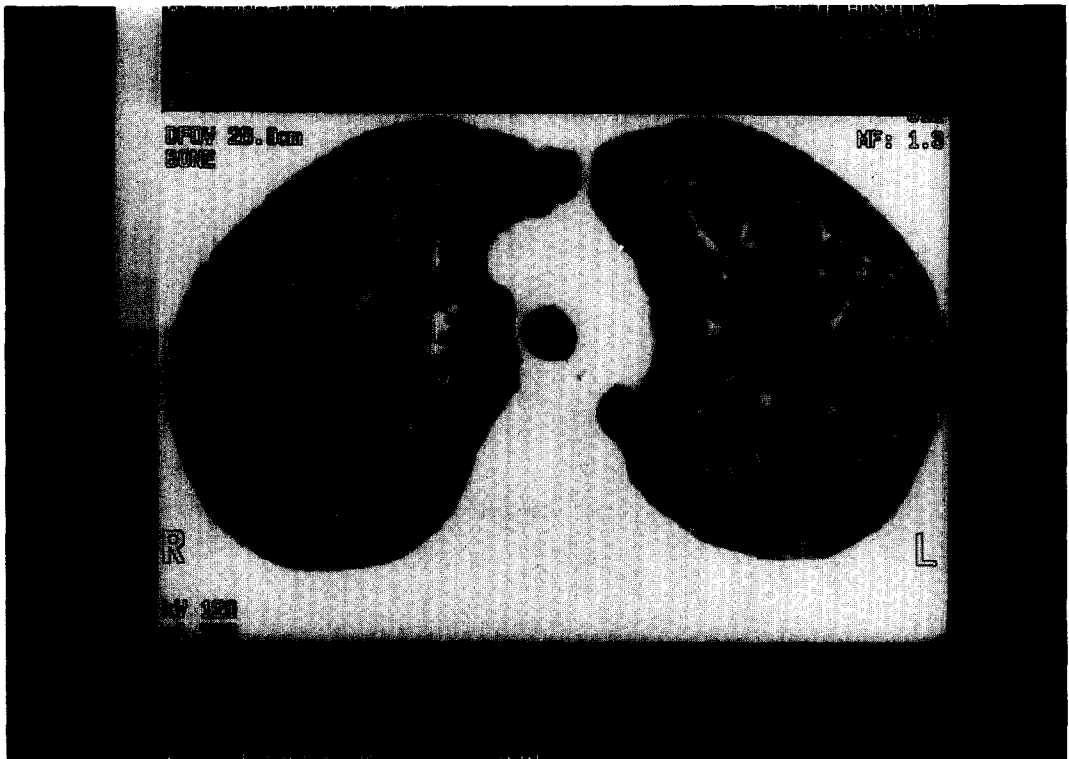


Fig. 3. Diffusely scattered thin-walled cysts were distributed throughout the bilateral lung fields

이 관찰 되었다(Fig. 3). 복부 전산화단층촬영상 양측 신장에 다양한 크기를 갖는 다수의 혈관근지방종이 관찰되었다(Fig. 4). 개흉폐생검에 의한 병리조직학적 검사상 폐포의 불규칙한 기종성 확장이 전체적으로 있으며 어떤 부분은 평활근 세포다발로, 다른 부분은 정상 세포벽으로 둘러싸여 있었다. 임파관 사이에 끼어 든 비전형적 평활근의 모습이 관찰되었으며, (Fig. 5, 6) 폐포에서 철분을 함유한 대식세포(iron-containing macrophages)가 관찰되었다. 우측 신장절제술에 의한 병리조직학적 검사상 성숙한 지방세포(mature fat), 비틀리고 두꺼운 벽을 갖는 혈관(tortuous thick-walled blood vessels)과 평활근 세포로 이루어진 다양한 결절들이 관찰되었다. 폐조직에서 시

행한 에스트로젠과 프로게스테론 수용체에 대한 면역조직 화학적 검사상 에스트로젠 수용체는 음성, 프로게스테론 수용체는 양성을 나타냈고, (Fig. 7) 신조직에서 시행한 에스트로젠과 프로게스테론 수용체 검사는 모두 음성이었다.

치료 및 경과 : 1996년 7월 초 우측 신장절제술 시행 2주후 퇴원하여 그 이후로 데포·프로베라(초산 메드록시프로게스테론) 400mg을 월 1회 근육주사하고 있으며, 운동성 호흡곤란은 약간 완화되었고 폐기능 검사상 1996년 10월에 FVC 2.82L(예측치의 79%), FEV₁ 0.92L(예측치의 33%), FEV₁/FVC 33%, PEF 2.25L(예측치의 36%)로 큰 호전은 없었으나 더 이상 진행되지 않고 있다.

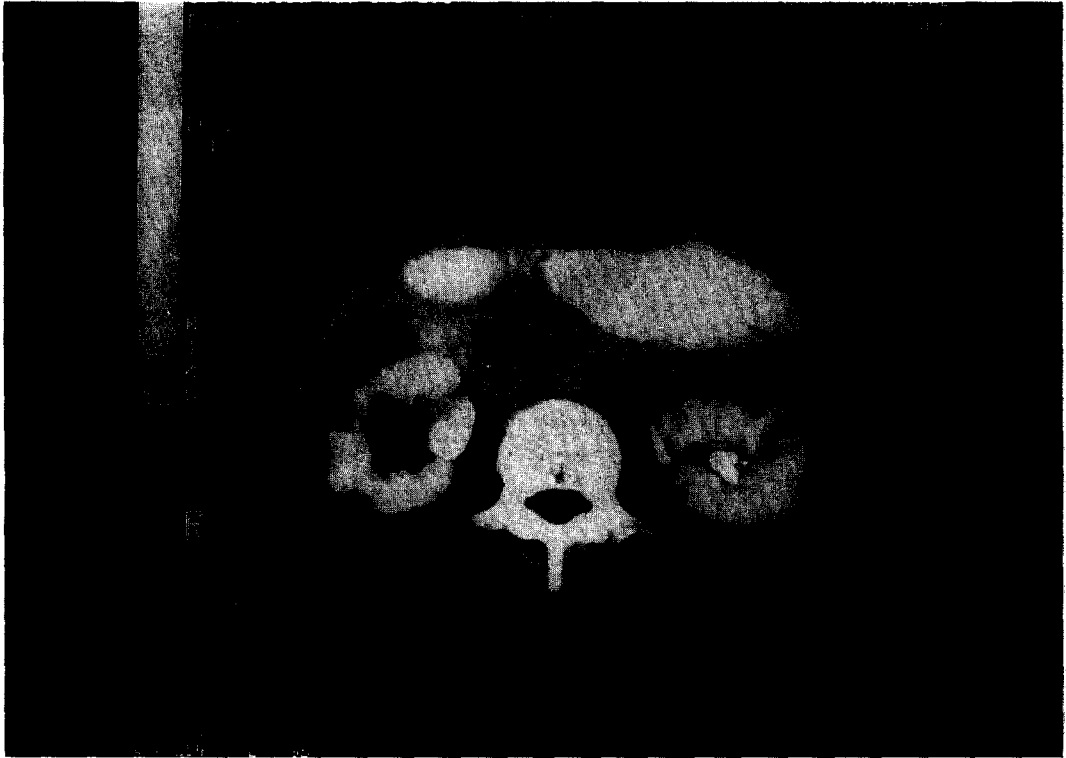


Fig. 4. Variable sized multiple angiomyolipoma of both kidney. (arrows)

고 안

결절성 경화증은 지능저하, 경련, 피부의 피지선종의 3대 증상을 가지는 신경피부 증후군의 한 질환으로 상염색체 우성으로 유전되는 질환이다^{3,4)}. 3대 증상이 모두 같이 동반되지 않는 형태도 있으며⁵⁾ 발생빈도는 300,000명 당 1명 정도이고 종족 및 성별의 차이는 없다⁴⁾. 폐를 침범한 결절성 경화증과 폐의 임파관 평활근종증은 모두 가임기의 여성에 호발하고⁶⁾ 임신으로 악화되며, 결절성 경화증이 폐를 침범하는 경우는 0.1% 정도로 극히 드물다. 폐를 침범한 결절성 경화증의 경우 폐 침범이 없는 경우보다 지능저하나 경련의 빈도가 낮고, 상염색체 우성으로 유전되는 질환이지만 가족내 발생보고는 아직 없다.

폐 침범을 동반한 환자의 가장 흔한 첫 주소는 호흡

곤란이며, 폐를 침범한 결절성 경화증과 폐 임파관 평활근종증에서 모두 기흉이 호발하고, 폐를 침범한 결절성 경화증의 경우 혈관근지방종의 빈도가 높은 반면 유미흉의 빈도는 낮다⁷⁾.

폐의 방사선학적 소견은 미만성 간질침윤으로 폐기저부위에서 가장 현저하며, 방사선학적 소견으로는 폐를 침범한 결절성 경화증과 폐 임파관 평활근종증 사이에 큰 차이는 없다⁷⁾. 폐기능 검사상에서도 큰 차이는 없으며 폐용적 검사상 낭과 기종이 생겨 공기가 폐쇄되어 RV와 기능성 잔기용량(FRC)이 증가되고 TLC에는 변화가 없어 RV/TLC도 증가된다⁸⁾. 이렇게 폐기능 검사상 심한 폐쇄성 변화를 보이지만 방사선학적 소견으로 대부분의 경우 미만성 간질성 소견을 보여 특이한 상반성을 나타낸다¹³⁾. 폐에서 얻어진 조직소견에서는 임파관을 따라 비정형 평활근세포의 과

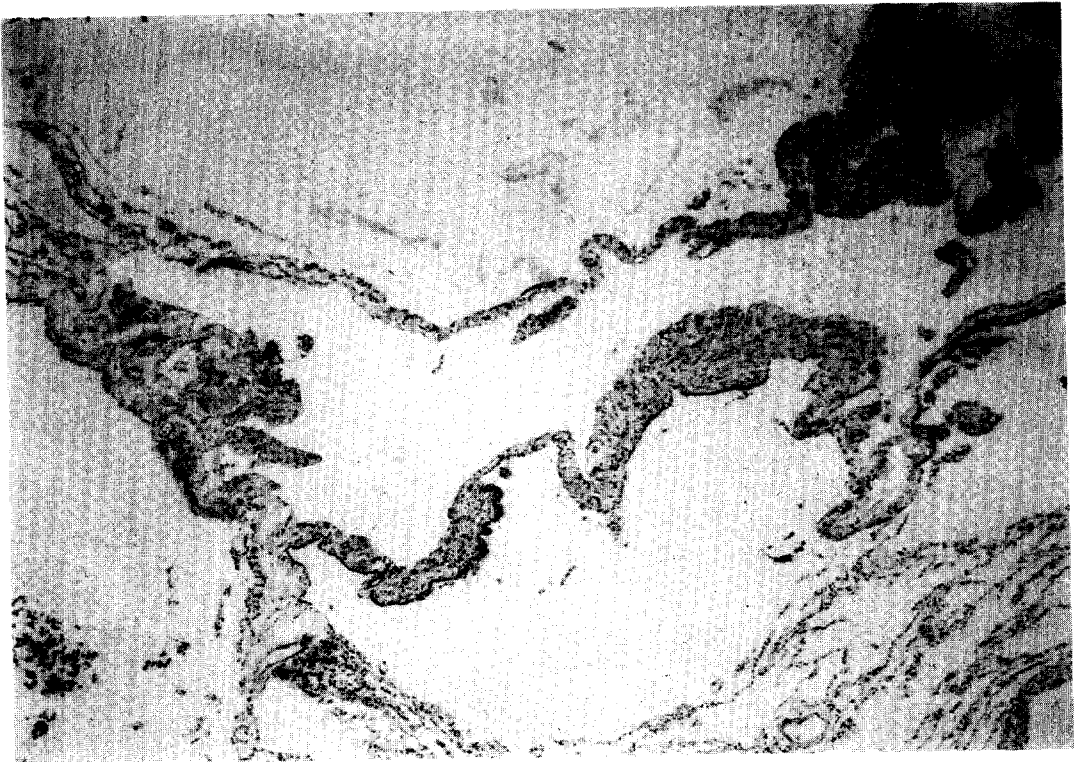


Fig. 5. Emphysematous spaces partially surrounded by bundles of smooth muscle and partially lined by respiratory epithelium. (H & E 40×)

성장 소견을 보이며 임파관의 소기도, 소장맥의 폐색이 오고 폐 간질에서 폐포벽 파괴에 의한 여러 낭이 관찰된다. 폐를 침범한 결절성 경화증의 경우 폐 임파관평활근종증에서 보다 폐포에서 철분을 함유한 대식세포가 더 흔히 관찰된다는 보고가 있다⁷⁾. 임파관평활근종증은 1966년 Cornog와 Enterline이 유미흉과 종격동 임파선 근종증이 동반된 환자의 조직소견이 결절성 경화증과 매우 유사하여 이를 구별하기 위해 처음으로 명명하였다¹⁴⁾. 임파관평활근종증 자체와 결절성 경화증의 폐침범으로 발생한 질환사이의 관계는 보고자에 따른 차이는 있으나, 폐의 임파관평활근종증이 결절성 경화증의 불안정한 형태라는 견해가 현재까지 가장 지배적이다¹²⁾.

1973년 Valensi는 두 질환의 공통점은 성비, 나이, 조직학적 특징, 신장의 혈관근 지방종과 임파선의 침범이라 하였고, 차이점은 임파관평활근종증에서 지능저하, 경련, 피지선종과 가족력이 없는 것이라고 보고하였다¹⁵⁾.

반면에 1975년 Corrin등은 두 질환사이의 관계는 아직 확실하지 않다고 보고하였다⁸⁾. 이 질환의 진단은 방사선학적, 기능적 상반성으로 인해 단순흉부방사선 소견으로는 질병의 정도를 반영할수 없지만, 폐의 고해상 전산화단층촬영은 조기진단이 가능하며 질병의 정도를 판단하고 치료효과판정등 임상적 가치가 인정되나¹²⁾, 확진을 위해서는 개흉폐생검을 통한 병리학적 소견이 반드시 필요하다. 1977년 Carrington등에

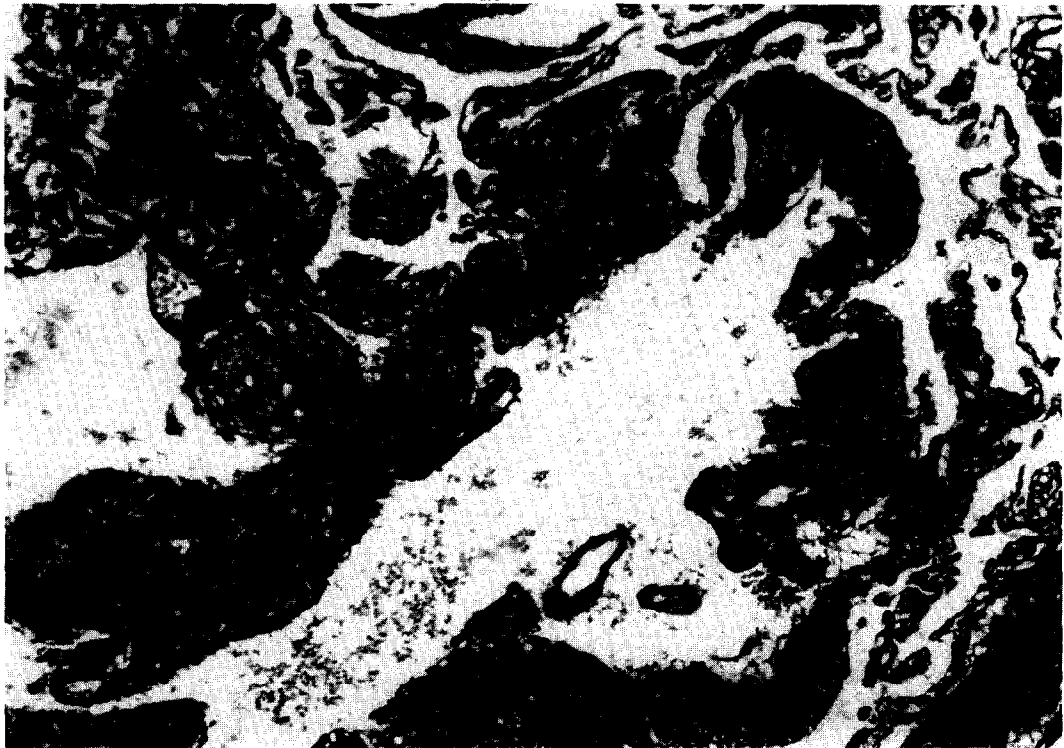


Fig. 6. Masson-trichrome stain shows proliferation of smooth muscles. (Trichrome 200×)

의하면 가임기의 여성이 반복되는 기흉, 유미흉, 각혈 등의 소견과 폐기능 검사상 폐쇄성 양상, 폐용적의 증가, 폐기능에 비해 불량한 가스교환, 흉부방사선 소견상 망상결절성 간질성 폐침윤이 관찰되면 폐 임파관평활근증증으로 진단이 가능하다고 한바있다¹⁶⁾. 폐의 임파관평활근증증은 드물어서 임상적으로 의심하지 않으면 진단이 어려운 질환이므로 가임기의 여성에서 재발성 기흉과 호흡곤란을 호소하는 경우에 반드시 의심하여 고해상전산화단층촬영 시행후 특징적인 낭포가 발견되면 개흉폐생검으로 확진해야 할 것이다. 발병기전이 정확히 알려지지는 않았으며 유전적인 원인과 발생학적으로 과오종에서 기인한다는 추측은 있으나 주로 가임기의 여성에 호발하고 경구피임제나 에스트로젠 제제의 사용, 초경, 임신 등으로 악화되고¹⁷⁾ 폐조직의 평활근 세포에서 에스트로젠과 프로제스테론에

대한 수용체가 발견된 점 등으로¹⁸⁾ 발병기전에 에스트로젠이 중요한 부분을 차지할 것으로 생각된다. 현재까지는 어떤 치료도 효과적이라고 증명된 것은 없고, 최근까지는 대증적이며 합병증에 대한 것이다. 호흡부전의 증상완화를 위해 부신피질 호르몬을 사용하기도 하고, 재발성 기흉을 막기위해 흉막유착술을 시행하기도 한다. 임파관평활근증증 환자의 폐조직에서 에스트로젠, 프로제스테론에 대한 수용체가 발견되므로¹⁸⁾ 이들 호르몬이 평활근의 증식에 관여할 것이라는 가정하에 안드로젠, 난소제거술, 에스트로젠 길항제인 타목시펜, 메드록시프로제스테론 등이 단독 또는 복합요법으로 치료에 사용되어 왔다. 치료효과에 대해서는 아직 논란의 여지가 있고^{19~22)} 1989년 Eliason 등에 의하면 난소제거술 단독치료와 난소제거술과 프로제스테론 병합요법이 효과가 있다고 보고되었다²³⁾.

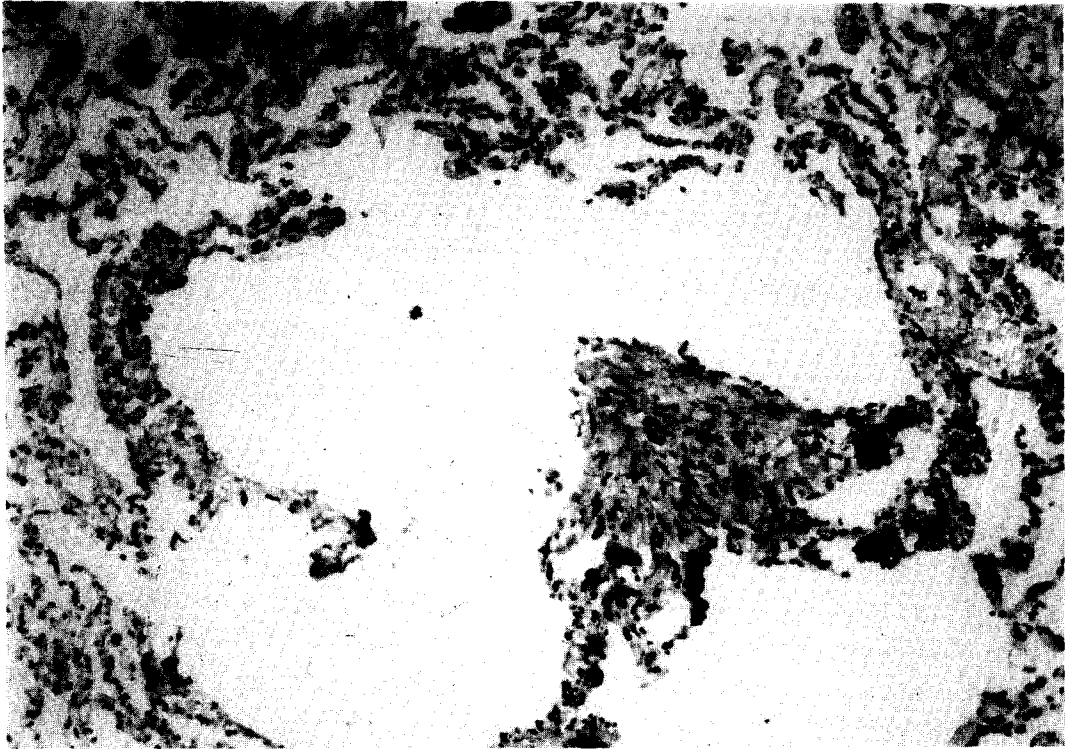


Fig. 7. Immunohistochemical stain for progesterone receptor reveals strong positivity of smooth muscle cells. (200×)

그리고 타목시펜의 경우 병이 더욱 진행된 예가 보고되어 있으며^{19, 22)} 현재까지 알려진 치료방법으로는 프로제스테론 수용체가 확인된 환자에서 프로제스테론을 투여하고 난소절제술을 시행하는 것이 가장 좋을 것으로 생각된다²⁰⁾. 임파관평활근종증은 조직학적으로 양성이지만 진행성이므로 진단후 10년내에 대부분의 환자가 호흡부전증으로 사망하는 것으로 알려져 있으나, 1990년 Taylor 등에 의하면 그 이상도 생존가능하다고 보고하고 있다²⁴⁾. 이 질환의 보다 나은 예후를 위해서는 조기진단과 치료, 가능한 한 환자들이 등록되어 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 결절성 경화증과 동반된 폐의 임파관평활근종증 1예를 경험하였기에 증례와 함께 결절성 경화증과 폐의 임파관평활근종증과의 관계를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. 원경숙, 박진욱, 박현진, 김인수, 정연태: 속립성 결핵으로 오인된 폐 임파관평활근종증. 결

- 해 및 호흡기질환 42 : 244, 1995
2. Hanck RW, Konig G, Permanetter W, Weiss M, Wockel W, Fruhmnn G : Tuberous sclerosis with pulmonary involvement. *Respiration* 57 : 289, 1990
3. Bunday S, Evans K : A genetic study. *J neurol, neurosurg psychiatry* 32 : 591, 1969
4. Hurlbut W : Adenoma Sebaceum(Pringle) : Discussion *Arch Derm* 89 : 795, 1966
5. Wrarack AJN : Unusual case of Tuberous sclerosis. *Brit Med J* 2 : 1367, 1950
6. Lie JT, Miller RD, Williams DE : Cystic disease of the lungs in Tuberous sclerosis : Clinicopathologic Correlation. *Mayo Clin proc* 55 : 547, 1980
7. Stovin PGI, Lum LC, Flower CDR, Darke CS, Beely M : The lungs in Lymphangiomyomatosis and in Tuberous sclerosis. *Thorax* 30 : 505-506, 1975
8. Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ : Pulmonary Lymphangiomyomatosis. *Am J pathol* 79 : 347, 1975
9. Sherrier RH, Chilles C, Roggliv : Pulmonary Lymphangiomyomatosis : CT findings, *AJR* 153 : 937, 1989
10. Lenoir S, Grenier P, Michel W : Pulmonary Lymphangiomyomatosis and Tuberous sclerosis : Comparison of radiographic and thin-section CT finding. *Radiology* 175 : 937, 1990
11. Rappaport DC, Weishold GL, Herman SJ : Pulmonary Lymphangiomyomatosis : High resolution CT findings in 4 cases. *AJR* 152 : 961, 1990
12. Denise R, Aberle, David M : Lymphangiomas CT. Chest : radiologic and functional correlations. *Radiology* 176 : 381-387, 1990
13. Bramann SS, Mark EJ : Case records of the Massachusetts General Hospital : A 32-year-old woman with recurrent pneumothorax. *N Engl J Med* 381 : 1601-1610, 1988
14. Cornog JL Jr, Enterline HT : Lymphangiomyoma, a benign lesion of Chyliferous lymphatics synonymus with Lymphangiopericytoma. *Cancer* 19 : 1909, 1966
15. Valensi QJ : Pulmonary Lymphangioma, a probable forme fruste of Tuberous sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 108 : 1414, 1973
16. Carrington CB, Cugell DW, Gaensler EA, Marks A, Redding RA, Schaaf JT : Lymphangiomyomatosis : physiologic-pathologic-radiologic correlations. *Am Rev Respir Dis* 116 : 977, 1977
17. Shen A, Iseman MD, Waldron JA, King TE : Exacerbation of pulmonary Lymphangiomyomatosis by exogenous estrogen. *Chest* 91 : 782-785, 1987
18. Brentani MM, Caarvalho CRR, Saldiva PH, Pachevo MM, Oshima CTF : Steroid receptors in pulmonary Lymphangiomyomatosis. *Chest* 85 : 96, 1984
19. Tomasian A, Greenberg MS, Rumermann H : Tamoxifen for Lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 305 : 745, 1982
20. Adamson D, Heinrichs WL, Raybin DM, Raffin TA : Case reports, Successful treatment of pulmonary Lymphangiomyomatosis with oophorectomy and progesterone. *Am Rev Respir Dis* 132 : 916, 1985
21. Mc Carty Ks, Mossler JA, Mclelland R, Sieker H : Pulmonary Lymphangiomyomatosis responsive to progesterone. *N Engl J Med* 303 : 1461, 1980
22. Urban T, Kuttann F, Gompel A, Marsac J, Lacronique J : Pulmonary Lymphangiomy-

- yomatosis, follow-up and long-term outcome with anti-estrogen therapy. Chest 102 : 472, 1992
23. Eliason A, Philips Y, Tenholder M : Treatment of Lymphangioleiomyomatosis, A meta-analysis. Chest 196 : 1352, 1989
24. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA : Lymphangioleiomyomatosis, Clinical course in 32 patients. N Engl J Med 323 : 1259, 1990
-