

□ 증례 □

간질성 및 다낭성 폐질환이 동반된 쇼그렌 증후군 1례

조선대학교 의과대학 내과학교실

장대용, 신병철, 정기영, 김종오, 양종태, 주유철, 이승일

= Abstract =

A Case of Sjögren's Syndrome with Interstitial Lung Disease and Multiple Cystic Lung Disease

Dai-Yong Jang, M.D., Byung-Chul Shin, M.D., Ki-Young Jung, M.D.,
Jong-O Kim, M.D., Jong-Tae Yang, M.D., Yoo-Chul Joo, M.D., Seung-Il Lee, M.D.

Departments of Internal medicine Collage of Medicine, Chosun University, Kwangju, Korea

A 47-years-old woman presented with a 2-month history of a dry mouth and dry cough. The patient had been taking medication for Sjögren's syndrome for approximately 7 years. The chest radiography showed multiple cystic lesions and a hazy density in both lower lung fields. The HRCT showed a diffuse ground glass like appearance and multiple variable sized cystic lesions in both lung fields. After medication, the symptoms were aggravated. Bronchoscopy was preformed with a transbronchial lung biopsy. The biopsies showed an infiltration of lymphocytes, neutrophils, monocytes and histiocytes through the interstitial space of the alveola and a widening of the alveolar septa. However, the histological findings of the cysts were not obtained.

Sjögren's syndrome is a slowly progressive inflammatory autoimmune disease, which is characterized by lymphocyte mediated destruction of the exocrine glands¹, with pulmonary involvement in approximately 19-65%^{2,3}. High-resolution CT is a sensitive technique for assessing the pulmonary involvement in patients with Sjögren's syndrome. Although a lung biopsy is not always necessary for establishing a diagnosis of an interstitial lung disease in Sjögren's syndrome. A lung biopsy may reveal a wide spectrum of changes ranging from a mild inflammatory response to end stage fibrosis with honeycombing¹². Because of the predominantly peribronchiolar

Address for correspondence :

Seung-Il Lee, M.D.

Departments of Internal medicine Collage of Medicine, Chosun University

588, Seoseog-dong, Dong-gu, Kwangju, Korea

Phone : 062-220-3033 Fax : 062-234-9653 E-mail : silee@mail.chosun.ac.kr

inflammatory infiltration and inspissated secretions the cysts were suspected to have been formed by the ball-valve phenomenon¹³. However, no definite evidence was obtained. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 51: 597-602)

Key words : Sjögren's syndrome, Pulmonary involvement, Ball-valve phenomenon

서 론

침윤성 폐질환은 전신홍반성 낭창, 류마티스 관절염, 진행성 전신 경화증, 강직성 척추염, 쇼그렌 증후군등 교원성 질환과 무기분진에 의한 규폐증, 석면폐증, 탄광부 진폐증과 폐유육종증, 특발성 폐섬유증, 호산구성 육아종증 그이외에 원인불명의 질환에 의해 발생한다.

임상증상으로는 호흡곤란과 마른기침, 피곤감이나 체중감소를 경험하게 되며 만성으로 진행시 청색증이 동반되기도 한다. 흉부 엑스선소견으로 망상결절상, 젓빛 유리음영, 낭성변화, 봉와상등의 이상음영이 나타나며, 폐기능 검사상 제한성 장애로 나타나고, 고해상도 컴퓨터 단층촬영상이 진단에 도움을 주고 있다. 또한 병형의 감별진단과 예후진단 및 가벼운 염증성 반응부터 봉와상을 가진 말기의 섬유화반응까지 정확한 활성도를 평가하기 위해 폐생검이 시행되고 있으며, 치료에 반응을 하는 경우라면 적절한 치료 효과를 기대할 수 있으므로 조기진단과 그에 따른 치료가 필요하다.

쇼그렌 증후군은 염증성 자가면역질환으로 외분비선이 림프구의 매개에 의해 파괴되어 안구건조증과 구강건조증의 전형적인 증상을 나타내고¹ 폐침윤은 쇼그렌 증후군의 19-65% 정도에서 발생한다고 보고되고 있으며^{2,3}, 폐의 침윤은 기도 상피세포에서 대부분 보여진다⁴. 저자들은 마른 기침과 구강건조의 증상을 보인 쇼그렌 증후군 환자에서 흉부방사선, 고해상도 컴퓨터 단층촬영, 경기관지 폐생검으로 간질성 및 다낭성 폐질환이 동반된 쇼그렌 증후군 1례를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 윤○○, 여자 47세

주 소 : 구강건조와 마른기침

현병력 : 내원 2개월 전부터 발생한 마른기침과 구강건조가 점점 악화되어 내원.

과거력 : 7년전부터 쇼그렌 증후군으로 치료받고있음.

사회력 : 가정주부로서 흡연력 및 음주력 없음

계통적 문진 : 발열 (-), 야간발한 (-), 체중감소 (-)

이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 100/60mmHg, 맥박 72회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.0℃ 였으며. 의식상태는 명료하였다. 전신 상태는 양호하였으며, 결막, 공막에 빈혈이나 황달의 소견은 없었으나 눈에 충혈과 각막혼탁 및 미란 관찰 되어졌으며, 왼쪽 이하부에 5×6cm 크기의 압통을 보이지 않는 고정된 부드러운 종괴가 만져졌다. 경부와 액와부, 서혜부 등에 림프절 종대는 없었고 흉부 청진상 양측 폐야의 호흡음은 증가되어 있었으며, 흡기 후기 천명음이 양 폐야에서 청진되었으나 호기시 천명음은 들리지 않았다. 복부 및 사지 말단에 특이소견은 없었다.

검사 소견 : 말초혈액 검사상 백혈구수 4160/mm³ (중성구 50%, 림프구 28%, 호산구 7%, 단핵구 10%), 혈색소 8.6g/dL, 혈소판수 323,000/mm³, 적혈구 침강속도 72 mm/hr 였고 혈액화학검사 및 간기능검사에서 모두 정상이었다. 안과검사상 Schirmer's test상 4.5mm로 눈물생성의 감소보였고, α-1 antitrypsin은 150mg/dL로 음성보여졌으나 고감마글로블린혈증과 SS-A/Ro Ab 1,286AU/mL (n: 10AU/mL), SS-B/La Ab 206AU/mL (n: 10AU/mL)로 양성보였으며 류마티스 인자 양성, 항핵항체

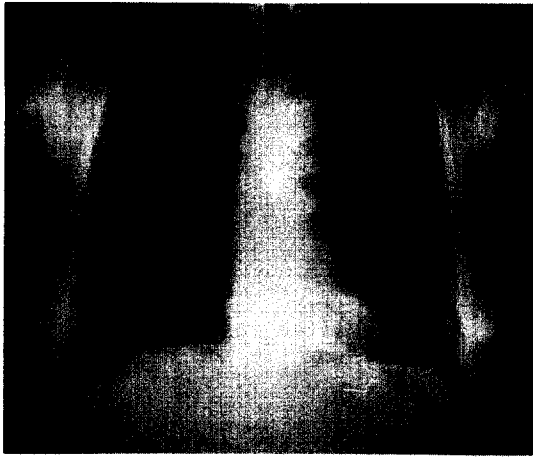


Fig. 1. The chest radiography showed multiple cystic lesions and a hazy density in both lower lung fields.

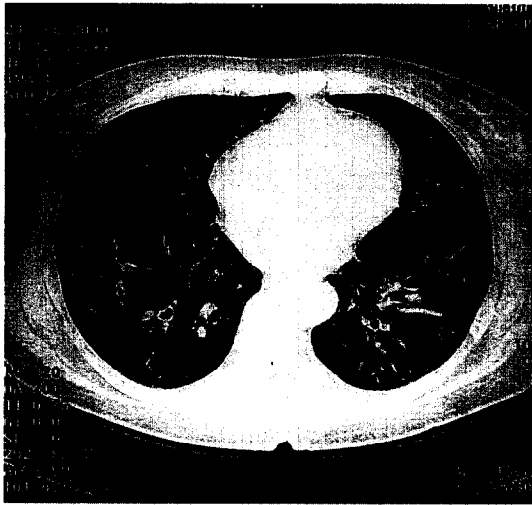


Fig. 2. The HRCT showed a diffuse ground glass like appearance and multiple variable sized cystic lesions in both lung fields.

양성 보여졌다. 객담항산균 도말 및 배양검사상 음성, AFB PCR 음성이었고, 세균배양검사 음성이었다. 폐기능검사상 FVC 2.21L(예측치의 54%), FEV₁

1.91L(예측치의 73%), FEV₁/FVC 86%였고, DLco 7ml/min/mmHg (예측치의 40%)였고, 대기 공기하에서 시행한 동맥혈검사상 pH 7.41, PaCO₂ 37mmHg, PaO₂ 71mmHg, HCO₃⁻ 23mEq/L, SaO₂ 95% 였으며 폐포-동맥혈 산소분압차는 32.8mmHg였다.

방사선학적 검사: 내원 당시의 흉부 단순방사선 사진 (Fig. 1)상 양측 하부폐야에 다발성의 낭성변화와 음영증가 보여졌으며, 고해상도 컴퓨터 단층촬영 (Fig. 2)에서 양폐야에 미만성의 젓빛 유리음영이 산재되어 있고 다발성의 다양한 크기의 낭성병변과 국소적으로 두꺼워진 폐포벽이 관찰 되었다.

기관지 내시경 검사: 입원 6일째 시행하였으며 진한 객담이 하부기관지에 산재되어 있는 것 외에 특별한 병변은 관찰되지 않아 경기관지 폐생검을 시행하였다.

진단 및 경과: 환자 입원후 흉부단순촬영상 양측 하부 폐야에 다발성의 낭성변화와 음영증가 보여지고 동맥 혈가스분석 검사상 저산소증과 폐포-동맥혈 산소분압 차가 32.8mmHg로 증가 보여졌으며, 폐기능검사상 폐확산능 감소와 제한성 폐기능 장애 보여져 간질성 폐질환 의심하에 세기관지 염증의 진행과정과 간질성 질환의 정도를 평가하기 위해 고해상도 컴퓨터 단층촬영을 시행하였다. 고해상도 컴퓨터 단층촬영상 양폐야에 미만성의 젓빛 유리음영이 산재되어 있었으며 다양한 크기의 낭성병변이 보여져 조직병리학적 평가위해 입원 6일째 기관지 내시경 검사 시행후 하엽에서 경기관지 폐생검을 시행하였다. 현미경적 조직 소견 (Fig. 3)상 폐포간질과 폐포혈관 주위에 림프구와 중성구, 단핵구와 조직구의 침윤 보여졌으며, 침윤된 세포에 의해 두꺼워진 폐포벽을 관찰할수 있었다. 그러나 낭성 폐포에 대한 소견은 조직의 불충분으로 정확한 평가를 유출할 수 없었다. 이에 마른기침의 증상과 검사상 자가면역 항체 (류마티스 인자, 항핵항체 Anti Ro/La)의 양성, 흉부 방사선 소견상 다발성의 낭성 변화와 간질의 망상형 변화, 폐기능검사상 폐확산능의 감소와 제한성 폐기능 장애, 고해상도 컴퓨터 촬영상 양폐야의 미만성의 젓빛 유리음영 산재와 다발성의 다



Fig. 3. The biopsy showed an infiltration of lymphocytes, neutrophils, monocytes and histiocytes through the interstitial space of the alveola and a widening of the alveolar septa (H & E $\times 400$).

양한 크기의 낭성병변을 통해 쇼그렌 증후군의 폐 침습을 평가하였고 경기관지 내시경검사를 통해 간질성 폐질환의 활성도와 간질성 폐질환에 동반된 폐의 낭성병변을 확인한 예로 치료로 스테로이드 체중당 1mg 투여하였고 이후 양측폐야의 호흡음 및 마른기침등의 증세 호전되어 외래 추적관찰중인 환자이다.

고 찰

쇼그렌 증후군은 천천히 진행되는 염증성 자가면역 질환으로 외분비선이 림프구의 매개에 의해 파괴되는 것을 특징으로 하고 있으며, 이런 점막의 파괴를 통해 안구건조증과 구강건조증의 전형적인 증상을 나타낸다¹. 쇼그렌 증후군의 폐 침습의 빈도는 19-65%로 다양하게 몇몇의 연구에 의해서 보고되어 지고 있다^{2,3}.

이렇게 다양한 빈도를 보이는 이유는 연구된 집단의 내인적 특징과 진단방법상의 민감도의 다양성 때문인 것으로 여겨진다.

Kelly⁵ 등은 쇼그렌 증후군의 폐 침습의 초기 특성을 기술하였는데 상대적으로 빠른 진행을 보임을 기술하였고, 다른 연구에서는 61례의 쇼그렌 증후군에서 임상적, 생리학적, 방사선학적, 조직학적으로 보통 매우 느리고 천천히 진행되는 것을 보고하였다. 쇼그렌 증후군의 주요한 조직학적 병변은 외분비선의 국소적인 림프구의 침윤으로 정의되고 있으며, 이 림프구는 침샘이나 눈물선 주위부터 침습되기 시작하여 천천히 단계적으로 다른 외분비선의 상피로 확장되어 구강건조나 안구건조를 일으키고 간, 폐, 신장같은 조직을 침범하여 일차성 담즙경화증, 기관지주위의 림프구 침윤에 의한 간질성 폐질환, 신장의 튜브 주위에 침습하여

신실질 장애를 일으키며, 이것은 쇼그렌 증후군의 자가면역성에 의한 주요 침습 세포는 상피세포임을 시사하는 소견이다⁴.

대부분의 폐침습 환자들은 본 증례에서 처럼 특별한 임상적인 특징없이 마른기침을 호소하고, Constantopoulos⁶ 등은 마른기침을 쇼그렌 증후군 환자의 주요 호흡기 증상으로 기술하였고 Xerotrachea로 명명했다. 마른 기침은 쇼그렌 자신의 65년 전부터 기술되어져 왔으며 후에 bronchitis sicca로 Alarcon-Segovia⁷에 의해 명명되어 졌다.

자가면역항체인 류마티스 인자, 항핵항체, Anti-Ro, Anti-La는 증례에서 처럼 쇼그렌 증후군 환자의 90% 이상에서 보여지며 85%에서 고감마글로블린혈증이 보여진다. 또 순환하는 면역복합체는 환자의 95%에서 발견되어지는데 이것은 섬유화라는 국소적 간질성 반응에 중요한 역할을 하고, 순환하는 면역복합체들은 C1q assay에 의해 검출되는데 류마티스 인자를 가지는 쇼그렌 증후군에서 많이 관찰되어 진다⁸. 흥미롭게 쇼그렌 증후군에서 IgM 류마티스 인자는 폐질환을 포함하는 외분비선 침습 증상과 관련이 있는 것 같다. 흉부 단순방사선 촬영은 교원성 질환에서 폐침습의 초기단계를 평가하기에 민감도는 충분하지 않으나 초기변화를 평가하기 위해 시행되어야 하며, 쇼그렌 증후군의 초기 흉부 단순방사선 소견은 간질의 망상형 변화가 폐의 하부에 일차적으로 보여지며, 간질의 망상형 변화부터 흉수까지 다양한 변화를 보일수 있다⁹.

쇼그렌 증후군 환자에서는 본 증례와 같이 세기관지의 손상과 반복성 폐감염이 빈번히 발생되며 이로인해 폐기능검사상 폐확산능 감소와 제한성 또는 혼합형 폐기능장애 소견을 유발하고, Hatron¹⁰ 등은 기관지 폐포 세척액 검사 상 쇼그렌 증후군 환자의 55%에서 폐포염증소견을 보임을 보여주었다.

고해상도 컴퓨터 단층촬영은 세기관지 염증의 진행과정과 간질성 질환의 정도를 평가할 수 있으므로 초기 폐침습의 평가 방법으로 폐기능검사와 흉부방사선 검사와 함께 고해상도 컴퓨터 단층촬영검사는 반드시

시행되어야 한다. 조직학적 검사를 제외한 모든 검사로서 간질성 폐질환의 진행도와 활성도는 대개 진단이 가능하여 쇼그렌 증후군에서 간질성 폐질환의 진단을 확립하기 위해 항상 조직학적 진단이 필요하지는 않는다. 그러나 병형의 감별진단, 예후진단 및 가벼운 염증성 반응부터 봉와상을 가진 말기의 섬유화반응까지의 정확한 활성도를 알기위해 조직병리학적 진단이 필요하게 된다¹¹. 쇼그렌 증후군의 흔한 조직학적 소견은 림프구의 미만성 간질내에 침윤으로 굴곡성 기관지경을 통한 경기관지 폐생검술, 경피적 폐생검술, 혹은 외과적 개흉술로 진단이 가능하다. 경기관지 폐생검술로 조직학적 진단이 잘 되는 경우는 유육종증, 조직구증X, 림프관근종증, 속립성 결핵병변 등이며, 그외의 경우는 좀더 정확한 조직진단을 위해서 외과적 개흉술을 필요로 할 때가 많다. 폐의 양성병변은 폐포확장을 유발하는 세기도 질환의 원인에 따라 조직구증X, 림프관근종증, 결절성경화증 및 뉴모시스카리니 폐렴같은 감염증과 감별되어야 한다. 본 증례에서 고해상도 단층촬영상 다양한 크기의 얇은 세포벽을 가진 다발성의 양성병변이 관찰되어 지며 이는 폐기종과의 명확한 감별진단은 어려우나 국소적으로 두꺼워진 폐포종격과 조직검사상 폐포주위의 염증세포 침윤소견 및 침윤세포에 의해 두꺼워진 폐포벽으로 세기관지 폐쇄에 의한 폐포의 과팽창으로 설명될 수 있다. 또한 본 증례에서 폐의 양성병변에 대한 조직학적인 평가는 힘들었지만 적절한 임상적 평가를 통해 양성병변의 원인을 감별할 수 있었다. 쇼그렌 증후군에서 발생되어지는 양성변화에 대해 Stern¹² 등은 양성 폐질환에서 양성변화의 기전은 세기관지의 폐쇄와 이에 의한 air trapping의 결과임을 기술하였고, 빠른 흡기시 고해상도 컴퓨터 단층촬영을 통해 air trapping를 확인하였다. 다른 보고에서 양성 폐질환은 말초폐포에 림프구의 증식과 진한 분비물에 의한 ball-valve phenomenon이 원인으로 제시되었으며¹³, Inase¹⁴ 등은 림프구의 침윤부위에 따른 양성변화의 크기를 기술하였다.

본 증례는 7년전 쇼그렌 증후군을 진단받고 보존적

치료를 시행받고 있던 환자로 구강건조 및 마른기침을 호소하여 내원, 마른기침의 증상과 검사상 자가면역 항체 (류마티스 인자, 항핵항체 Anti Ro/La)의 양성, 흉부 방사선 소견상 다발성의 낭성변화와 간질의 망상형 변화, 폐기능검사상 폐확산능의 감소와 제한성 폐기능 장애, 고해상도 컴퓨터 촬영상 양폐야의 미만성의 젓빛 유리음영 산재와 다발성의 다양한 크기의 낭성병변을 통해 쇼그렌 증후군의 폐침습을 평가하였고 경기관치 내시경검사를 통해 간질성 폐질환의 활성도와 이에 동반된 폐의 낭성병변을 확인한 예로써, 쇼그렌 증후군 환자에서 임상적, 생리학적, 방사선학적, 조직학적 소견을 통한 폐침습의 조기발견과 조기치료가 시행되어야 할것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Moutsopoulos HM, Chused TM, Mann DL, Klippel JH, Fauci AS, Frank MM, et al. Sjögren's syndrome(sicca syndrome) : Current issues. *Ann Intern Med* 1980;92(part1):212-26
2. Strimlan CV, Rosenow EC, Divertie MB, and Harrison EG. Jr. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* 1976;70:354-61
3. Segal I, Fink G, Machtley I, Gura V, Stpitzer SA. Pulmonary function abnormalities in Sjögren's syndrome and the sicca complex. *Thorax* 1981; 36:286-9
4. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome : autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994;72:162-5
5. Kelly C, Gardiner P, Pal B, Griffiths I. Lung function in primary Sjögren's syndrome : a cross sectional and longitudinal study. *Thorax* 1991; 46:180-3
6. Constantopoulos SH, Drosos AA, Maddison PJ, Moutsopoulos HM. Xerotrachea and interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Respiration* 1984;46:310-4
7. Alarcon Segovia D. Airways in rheumatoid disease.[Letter]. *Lancet* 1978;11:1058
8. Lawley TJ, Moutsopoulos HM, Katz SI, Theofilopoulos AN, Chused TM, and Frank MM. Demonstration of circulating immune complexes in Sjögren's syndrome. *J. Immunol.* 1979;123: 1382-7
9. Lahdensuo A, Korpela M. Pulmonary findings in patients with primary Sjögren's syndrome. *chest* 1995;108:316-9
10. Hatron PY, Wallaert B, Gosset D, et al. Subclinical lung inflammation in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1987;30:1226-31
11. Deheinzein D, Capelozzi V, Kairalla RA, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinico-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:794
12. Stern EJ, Webb WR, Golden JA, Gamsu G. Cystic lung disease associated with eosinophilic granuloma and tuberous sclerosis : air trapping at dynamic ultrafast high resolution CT. *Radiology* 1992;182:325-9
13. Kobayashi H, Mafsuoka R, Kitamura S, et al. Sjögren's syndrome with multiple bullae and pulmonary nodular amyloidosis. *Chest* 1988;94:438-40
14. Inase N, Usui Y, Tachi H, et al. Sjögren's syndrome with bronchial gland involvement and multiple bullae. *Respiration* 1990;57:286-8