

미만성 폐포출혈 양상을 나타낸 현미경적 다발성 혈관염 1례

계명대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

서창균, 이승현, 김상현, 김경찬, 김민수, 한승범, 박관규, 전영준

=Abstract=

A Case of Microscopic Polyangiitis Presenting As Diffuse Alveolar Hemorrhage

Chang Gyun Seo, M.D., Seung Hyun Lee, M.D., Sang Hyun Kim, M.D.,
Kyung Chan Kim, M.D., Min Su Kim, M.D., Seung Beom Han, M.D.,
Kwan Kyu Park, M.D., Young June Jeon, M.D.

*Departments of Internal Medicine and Pathology**
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

A diffuse alveolar hemorrhage is a rare manifestation in microscopic polyangiitis. Recently we experienced a case of diffuse alveolar hemorrhage associated with microscopic polyangiitis, which was diagnosed with the typical clinical manifestations, ANCA and a renal biopsy. A 71 year old female was admitted complaining of coughing and dyspnea. A chest X-ray, HRCT and BAL revealed a diffuse alveolar hemorrhage. A diffuse alveolar hemorrhage was noted during a bronchoscopy. She also had proteinuria, microscopic hematuria and mild azotemia. The renal biopsy showed necrotic glomerulonephritis without immune complex deposits or granuloma. Under the diagnosis of microscopic polyangiitis, she was treated with steroid pulse therapy, and prednisolone with cyclophosphamide subsequently. She showed marked improvement in the clinical manifestations. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2002, 53:202-208)

Key words : Microscopic polyangiitis, Diffuse alveolar hemorrhage.

Address for correspondence :

Young June Jeon, M.D.

Department of Internal Medicine

Keimyung University School of Medicine

194 Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu, 700-712, Korea

Phone : 053-250-7406 Fax : 053-250-7434 Email : jeon425@dsmc.or.kr

서 론

폐포출혈 증후군(diffuse alveolar hemorrhage)은 폐소혈관인 모세혈관, 세동맥, 세정맥이 출혈부위로서 대부분 폐포의 혈관기저막 손상을 동반한다. 이중 폐모세혈관염을 동반한 경우에는 베게너육아종, 현미경적 다발성 동맥염(microscopic polyangiitis), 전신성 홍반성 낭창, 혼합한랭글로불린증, 베체트병, Henoch-scholein 자반증 등이 있다^{1,2}. 이들은 원인 질환에 관계없이 기침, 호흡곤란, 객혈 등의 임상소견과 방사선학적 소견, 병리소견 등이 유사하여 감별이 어려운데 이 때 검사실 소견들이 감별에 많은 도움이 된다³.

현미경적 다발성 동맥염은 1948년 Davson등⁴에 의해 처음으로 소개되었으며 주로 면역침착 없이 모세혈관, 세동맥, 세정맥에 괴사성 혈관염을 일으켜 국소성 사구체염과 미만성 폐출혈을 유발한다. 베게너육아종과는 달리 상부호흡기를 침범하지 않으며 조직에서 육아종을 형성하지 않고, anti-neutrophil cytoplasmic antibody(이하 ANCA)중에서도 perinuclear-ANCA 존재가감별에 도움이 되는 것으로 보고되어 있다⁵. 현미경적 다발성 동맥염이 폐출혈과 혈뇨의 원인인 경우는 매우 드문 것으로 국내에서는 현재까지 4례가 보고되었다^{2,6-8}.

저자들은 기침과 호흡곤란을 주소로 내원하여 단순흉부촬영과 고해상도전산화단층촬영, 기관지 폐포세척술상 폐포출혈이 확인되어 시행한 perinuclear-ANCA 검사 양성, 신생검상 현미경적 다발성 동맥염에 합당한 소견을 보여 스테로이드와 cyclophosphamide 로 치료 후 완전관해를 보인 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : ○○, 여자, 74세

주 소 : 호흡곤란과 마른기침

현병력 : 최근 3주전부터 서서히 진행되는 호흡곤란과 마른기침을 주소로 본원에 내원하여 시행한 단순흉부방사선촬영과 고해상도 전산화단층촬영상 양측폐야에 간유리음영과 공기 기관조영, 폐포경화가 관찰되어 입원하였다.

과거력 : 특이사항없음.

가족력 : 특이사항없음.

사회력 및 투약력 : 특이사항없음

진찰 소견 : 입원당시 혈압은 170/90 mmHg, 호흡수는 분당 36회, 맥박은 분당 108회, 체온은 36.7 °C였다. 의식은 명료하였고 약간 습한 상태였으며 흉부 청진상 수포음이 양측폐야에서 청진되었다.

심음은 규칙적이었으며, 심잡음이나 분마음은 없었다. 복부 촉진상 압통은 없었고 간이나 비장은 촉진되지 않았다. 사지 및 신경학적 검사에서 특이소견은 없었다.

검사실 소견 : 입원당시 시행한 말초 혈액검사상 백혈구 21,980개/mm³(중성구 93.3%, 림프구 4.4%, 호산구 0.7%), 혈색소 8.8 g/dL, 혈소판수 606,000개/mm³였다. 혈청 전해질검사상 나트륨 144 mmol/L, 칼륨 6.1 mmol/L이었으며, 생화학검사상 총단백질 6.3 g/dL, 알부민 3.6 g/dL, ALP 112 U/L, AST 19 U/L, ALT 16 U/L, 혈중요소질소 38 mg/dL, 크레아티닌 1.8 mg/dL였다. 류마티스인자는 10.6 IU/mL, C-반응성 단백질은 11.2 mg/dL, 혈청 항핵항체 (anti-nuclear antibody 이하ANA) 양성, perinuclear-ANCA 15,160 AAU, cytoplasmic-ANCA 87.0 AAU, 소변검사상 RBC 26-30개/HPF, 24시간 소변의 총단백량은 2.0 g/2060cc/day, 크레아티닌 제거율 36.6 ml/min이었다. 대기 중 시행한 동맥혈가스 분석 결과 pH 7.493, 이산화탄소분압 32.2 mmHg, 산소분압 90.3 mmHg, 중탄산염 22.5 mmol/L, 산소포화도 95.2 %였다. 폐기능검사 소견상 노력성 폐활량(FVC) 1.54 L(예측정상치의 85 %), 1초간 노력성호기량(FEV₁) 1.28 L(예측정상치의 106 %), FEV₁/FVC 83 %로 정상

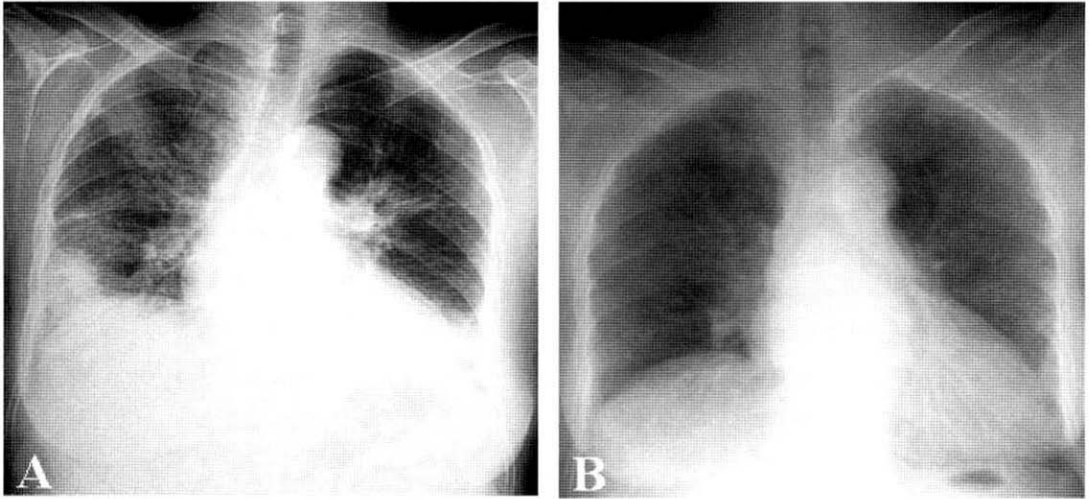


Fig. 1. A. PA chest film showing an ill-defined patch and reticular density in both lung fields.
B. Follow-up chest film (4 weeks later) showed more resolution of the previously noted reticular density.

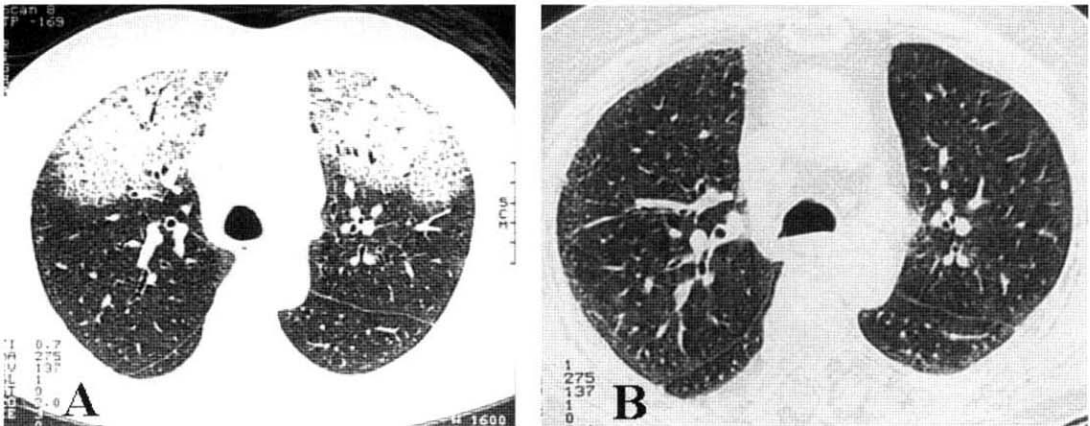


Fig. 2. A. HRCT showing high attenuated, bilateral ground glass opacities and smooth interlobular septal thickening in both lung fields.
B. Follow-up HRCT (2 months later) showed more resolution of the bilateral ground glass opacities and interlobular septal thickening.

환기소견을 보였고 폐확산능(DLco)은 12.3 ml/min/mmHg(예측치의 96 %)로 정상 폐확산능(DLco)을 보였다. 기관지 폐포세척술 검사상 세척액은 양측 기관지에서 혈성으로 관찰되었으며 폐

포대식세포 82 %, 호중구 10 %, 림프구 6 %, 호산구 1 %, CD3 21.01 %, CD4 15.89 %, CD8 10.55 %, CD4/CD8 비는 1.5이었다.

방사선 소견 : 단순흉부촬영상 양측 폐야에 중심성

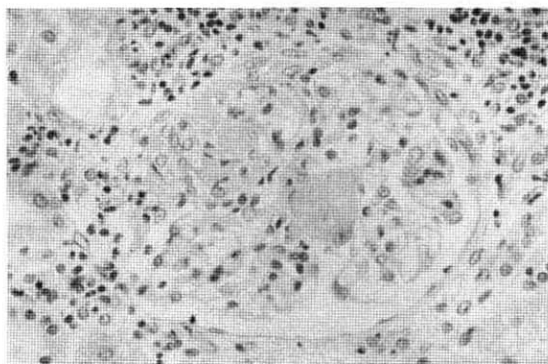


Fig. 3. Renal biopsy showing segmental necrosis with focal crescent formation. A periglomerular lymphocytic and neutrophilic infiltration is noted but the glomerular basement membrane and the interstitium is within the normal limits (H&E $\times 200$).

의 폐포경화소견을 보였으며(Fig. 1A), 흉부전산화 단층 촬영상 양측폐야에 간유리음영과 공기 기관 조영 및 폐포경화가 관찰되었다(Fig. 2A). 신초음파검사상 우측과 좌측신장의 크기가 각각 90 mm, 93 mm로 감소된 소견이 보였다.

기관지내시경 소견 : 우측 중엽기관지에서 기관지 폐포 세척술을 시행하였고, 세척술 도중 양측 기관지에서 상당량의 폐포출혈을 관찰하였다.

진단 및 임상 경과 : 환자는 폐조직 검사는 시행하지 못하였고, 부득이 신장조직검사를 시행하였고, 좌측신생검상 면역침착과 육아종 형성은 없이 일부 반월형 형성과 분절성 사구체 괴사를 보이는 괴사성 사구체염에 합당한 소견을 보였다(Fig. 3). 현미경적 다발성 동맥염 진단후 3일간 steroid pulse therapy 시행하였고, 그후 매일 prednisone 45 mg(1 mg/kg)과 매일 cyclophosphamide 700 mg(500 mg/m²)을 투여하였다. 치료 1개월째부터 단순 흉부방사선상 호전을 보이기 시작하였으며, 치료 3개월째 시행한 흉부 전산화 단층 촬영상에서는 양측성의 간유리음영이 현저히 감소된 소견

을 보였다(Fig. 1B, 2B) prednisolone은 총 7개월까지 감량하여 사용하였고, cyclophosphamide는 6회까지 사용하였다. 환자는 현재 증상 없이 20개월째 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

현미경적 다발성 동맥염은 비교적 젊은 사람에서 주로 신장, 폐, 피부의 소혈관 및 모세혈관을 침범하여 괴사성 혈관염을 일으키는 질환으로 전형적인 다발성 결절성 동맥염과는 달리 신생검상 괴사성 혹은 반월형 사구체 신염이 빈번하며 고혈압은 대개 없거나 경미하다. 일부 연구자들은 조직학적 소견이 베게너육아종과 비슷하고, ANCA와 상관관계가 있다는 이유로 현미경적 다발성 동맥염을 베게너육아종의 일부로 분류하는 경우도 있다⁹. 그러나 베게너육아종과는 달리 현미경적 다발성 동맥염은 상부호흡기를 침범하지 않으며 조직학적으로도 육아종을 형성하지 않으며 ANCA중에서도 perinuclear-ANCA와 관계가 깊다^{10,11,12}.

현미경적 다발성 동맥염의 임상적 특징을 보면 발병연령은 주로 50대이며, 남녀 비율은 1-1.8:1이다^{11,13}. 주 증상으로 환자의 반 이상에서 발열, 체중감소, 피로감을 호소하며, 대부분의 환자에서 허약감, 피로감, 두통, 복통등 비특이적 증상을 호소한다¹¹. 다발성 결절성 동맥염의 경우에는 고혈압, 신부전이나 미세동맥류에 의한 출혈이 유발되며, 현미경적 다발성 동맥염의 경우에는 신장 침범시 반월형 형성과 함께 국소, 분절성, 괴사성 사구체 신염을 일으키는 것이 특징이다^{11,12}. 환자의 12-29%에서 폐출혈이 발생할 수 있는데 폐출혈의 가장 심한 증상은 객혈이며, 이로 인해 호흡곤란, 빈혈이 동반되며 모세혈관염으로 인하여 미만성 폐포 손상으로 진행하기도 한다¹.

검사실 소견으로는 빈혈, C-반응성 단백질 상승과 적혈구 침강계수 증가를 보이며, 백혈구는 대

부분의 경우 호중구의 증가를 보인다. 신장 침범시 단백뇨와 현미경적 혈뇨 소견을 보이며, 폐 침범시 폐포세척액으로부터 다량의 혈철소를 함유한 대식세포를 증명할 수 있다. perinuclear-ANCA와 밀접한 연관성이 있으며, 다발성 결절성 동맥염의 경우에서도 20 % 정도에서 perinuclear-ANCA 양성을 보인다¹⁴. cytoplasmic ANCA는 antiproteinase 3(PR3) antibody로서 베게너육아종에 특이하고 예민하다. perinuclear ANCA는 antimyeloperoxidase antibody로서 주로 현미경적 다발성 동맥염, idiopathic pulmonary renal syndrome에서 양성으로 나타나나 이외에도 다발성 결절성 동맥염, Churg-Strauss syndrome, Goodpasture's syndrome에서 다양한 빈도로 나타나고 드물게 베게너육아종, hydralazine-induced glomerulonephritis, hydralazine-induced lupus에서 나타난다. 그러나 ANCA는 결핵, 폐암, 아메바증, HIV감염, chromomycosis, 낭성 섬유증, 연쇄상구균 감염후 사구체신염, mycobacterium avium intracellulare, 척수이형성, 유육종증 등에서 위 양성이 나타나며 이로 인한 불필요한 면역억제제 사용의 위험이 있을 수 있기에 반드시 임상증상과 질환의 발생빈도를 참조하여 반드시 감별진단을 철저히 하여야 한다¹⁵.

흉부 방사선 소견은 본 증례에서와 같이 중심성의 폐포경화 형성이 특징적이며 폐침윤은 대부분 양측성이나 비대칭적인 것이 특징이다¹⁶.

조직검사는 침범된 장기를 대상으로 하는 것이 확진을 위해 도움이 되며, 증상이 없는 장기의 조직검사는 음성률이 높다. 따라서 현미경적 다발성 동맥염의 경우 신장이나 폐조직 검사가 감별진단에 효과적이다. 개흉 폐생검이나 흉강경 조직검사는 심한 폐출혈이나 호흡부전이 있는 환자에서는 매우 위험할 수 있고 수술 후 스테로이드나 세포독성 약제의 사용으로 인해 수술후 합병증으로 감염이나 기루(air leak)가 증가할 수 있다. 경기관지 폐생검으로도 진단이 일부 가능하나 맹목생검의

경우는 진단율이 매우 떨어진다. 개흉 폐생검이나 흉강경 조직검사는 환자가 위급하지 않고 신장조직 검사, BAL, 혈청학적 검사 등에서 도움을 얻지 못했을 때 적응이 된다¹⁵.

감별진단을 요하는 질환으로 전신성 혈관염인 베게너육아종, 결절성 다발성 동맥염, Churg-Strauss Syndrome, 전신성 홍반성 낭창, 혼합한랭 글로불린증, Henoch-Schonlein 자반증, Goodpasture's syndrome등이 있다. 그러나 이들 다양한 질환들의 폐의 조직학적인 소견은 대부분 비슷하기 때문에 진단을 위해서 폐 이외 부위의 임상적 소견이나, 병리 조직학적 검사 또는 혈청학적 검사가 필요하다. 즉 베게너육아종의 경우에는 전형적인 증상이 있는 경우 상기도의 조직검사, 폐 또는 신생검, cytoplasmic-ANCA의 존재로 진단하며⁵, Churg-Strauss Syndrome의 경우는 특징적인 천식의 병력이나 호산구 증가증이 동반되는 것이 특징적이며, Goodpasture's syndrome의 경우는 항기저막항체(anti-basement membrane antibody)의 유무와 신생검을 시행하여 면역형광 검사상 기저막을 따라 선상으로 IgG침착을 증명함으로써 진단할 수 있다¹⁶. 전신성 홍반성 낭창의 경우 특징적인 임상양상과 환자의 95 % 이상에서 ANA가 양성이며 anti-double stranded DNA antibody(이하 anti-dsDNA antibody)가 50-75 %에서 양성이다. anti-dsDNA antibody와 낮은 C3의 혈청 농도로 거의 대부분의 전신성 홍반성 낭창의 진단이 가능하다^{15,16}. 그 외에 대부분의 질환들도 임상양상과 함께 조직생검 또는 혈청학적 검사 등으로 진단이 가능하다. 본 증례의 경우에서도 기침, 호흡곤란을 주소로 내원하여 기관지폐포세척술상 상당량의 폐포출혈이 관찰되면서 현미경적 혈뇨, 단백뇨 지속되었고 ANCA중에서도 perinuclear-ANCA가 증가된 소견 보였으며, 신조직 검사상 면역침착이나 육아종 형성이 없는 괴사성 사구체염 소견 보여 현미경적 다발성 동맥염을 진단할 수 있었다.

현미경적 다발성 동맥염의 치료는 스테로이드와 세포독성 약제로 cyclophosphamide 또는 azathioprine의 사용이 보편적이며, 일부에서는 혈장치환술을 시행할 때에 환자의 79 %에서 관해를 얻었다는 보고가 있다¹¹. 그러나 폐모세혈관염을 동반한 경우에 대한 치료방법에 대해서는 문헌상 확실하지 않으나 cyclophosphamide와 스테로이드를 병용하는 것이 더 효율적이라는 견해도 있다¹⁵.

치료하지 않으면 예후는 매우 불량하며, 사인은 신부전, 폐출혈이나 치료중 부작용이 주원인이다¹⁰. 치료하지 않는 경우는 10 %정도의 5년 생존율을 가지며, 예후에 영향을 미치는 인자로는 환자의 연령과 진단시 혈중 크레아티닌치 등이며 50세 이상이나 혈중 크레아티닌치가 $500 \mu\text{mol/L}$ (=5.7 mg/dL) 이상이면 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있고, 인종과 신조직검사 소견도 예후에 영향을 미친다¹⁸.

결론

저자들은 기침과 호흡곤란을 주소로 내원한 74세 여자 환자에서, 특징적인 임상양상 즉 상기도 침범 없이 현미경적 혈뇨, 미만성 폐포출혈, perinuclear-ANCA 양성소견 및 신조직 검사상 면역침착 없는 괴사성 사구체 신염이 관찰되어 현미경적 다발성 동맥염을 진단하고, 스테로이드와 cyclophosphamide의 병합요법으로 치료후 호전되었기에 보고하는 바이다.

참고문헌

- Haworth SJ, Savage COS, Carr D. Pulmonary haemorrhage complication Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. Br Med J 1985;290:1775-8.
- 양영상, 박성환, 송정섭, 박성학. 폐출혈을 동반한 결절성 다발성 동맥염 1예. 결핵 및 호흡기 질환 1990;37:105-110.
- Leatherman JW, Davies SF, Hoidal JR. Alveolar hemorrhage syndrome. Medicine 1984;63:343-61.
- Davson J, Bell J, Platt R. The kidney in periarteritis nodosa. Q J Med 1948;17:175-202.
- Falk RJ, Jannette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. N Eng J Med 1988;318:1651-7.
- 배지연, 임상순, 이윤석, 인광호, 유세화, 안태훈. 반복성 폐출혈을 일으킨 현미경적 다발성 동맥염 1예. 결핵 및 호흡기질환 1991;38:389-95.
- 이재은, 채영숙, 이오경, 이대열. 폐출혈과 급성 진행성 사구체 신염을 동반한 현미경적 다발성 동맥염 1례. 소아과 1999;42:274-8.
- 정예경, 강양욱, 조대경, 고재민, 전용덕, 박성수, 박문향. 규폐증에 병발한 현미경적 다발성 혈관염 1예. 대한내과학회지 2000;59:569-76.
- Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, Cohen Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: Current diagnosis and pathophysiological potential. Kidney Int 1994;46:1-15.
- Ronald JG, Stephen JR, Sally AK, Gerald JB, Thomas AR. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Chest 1996;110:1305-16.
- Savage CO, Winearls CG, Evan DJ. Microscopic polyarteritis: Presentation, pathology and prognosis. Q J Med 1985;56:467-83.
- Gaskin G, Pusey CD. Systemic vasculitis. Oxford Textbook of Clinical Nephrology(Cameron S. Davison AM. Grunfeld J-P

- et al., eds). 1992; Oxford University Press
Vol 1: 612-36.
13. D'agati V, Chander P, Nash M, Mancilla JR. Idiopathic microscopic polyarteritis nodosa: ultrastructural observation on the renal vascular and glomerular lesions. *Am Kidney Dis* 1978;89:660-76.
 14. Fauci AS, Katz P, Haynes BF, Woff SM. Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med* 1979; 301:235-8.
 15. 강경호. 폐포출혈증후군. 결핵 및 호흡기질환 2000;48:671-81.
 16. Nestor LM, Roberta RM . Diffuse pulmonary hemorrhage. *Rad Clin of North Am* 1991;29:965-71.
 17. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76-85.
 18. Gordon M, Luqimani RA, Adu D. Relapses in patients with a systemic vasculitis. *Q J Med* 1993;86:779-89.
-