

폐종괴로 나타난 폐의 림프관평활근종증 1례

¹연세대학교 의과대학 내과학교실, ²병리학교실, ³폐질환연구소

박선철¹, 박병훈¹, 신상윤¹, 전한호¹, 정경수¹, 박준철¹, 정재현¹, 권지은², 박무석^{1,3}, 김세규^{1,3}, 장 준^{1,3}, 김성규^{1,3}, 김영삼^{1,3}

A Case of Lymphangioleiomyomatosis Presenting as a Lung Mass

Seon Cheol Park, M.D.¹, Byung Hoon Park, M.D.¹, Sang Yun Shin, M.D.¹, Han Ho Jeon, M.D.¹,
Kyung Soo Chung, M.D.¹, Jun Chul Park, M.D.¹, Jaeheon Jeong, M.D.¹, Ji Eun Kwon, M.D.², Moo Suk Park, M.D.^{1,3},
Se Kyu Kim, M.D.^{1,3}, Joon Chang, M.D.^{1,3}, Sung Kyu Kim, M.D.^{1,3}, Young Sam Kim, M.D.^{1,3}

Department of Internal Medicine¹, Pathology², Institute of Chest Diseases³, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare disease that affects females of reproductive age. It is characterized by the abnormal proliferation of smooth muscle cells in the lung and along the axial lymphatics. We report a case of lymphangioleiomyomatosis presenting as a lung mass. The patient visited the emergency room because of dyspnea upon exertion. The chest X-ray showed a lung mass in the right lower lung field and a pneumothorax in the left lung. Chest computed tomography revealed a 5 x 3 cm sized mass in the right lower lobe and multiple thin-walled small cysts scattered in both lungs. Transbronchial biopsy of the lung mass was performed. The biopsy specimen showed atypical smooth muscle cell proliferation and cystic dilatation of the terminal bronchioles, which confirmed the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis. To the best of our knowledge, this is the first case of lymphangioleiomyomatosis presenting as a lung mass. (*Tuberc Respir Dis* 2007; 63: 289-293)

Key Words: Lymphangioleiomyomatosis, Lung mass.

서 론

폐의 림프관평활근종증은 가임기 여성에게서 발생하는 드문 질환으로, 비전형적인 평활근세포가 림프관을 포함한 기관지, 폐포벽, 폐혈관, 흉벽 등에 증식함으로써 점진적인 폐의 낭종성 변화와 반복되는 기흉 및 유미흉 등을 나타내고 궁극적으로 폐부전 및 사망을 초래하는 질환이다.

국내에서 폐종괴로 나타난 폐의 림프관평활근종증에 대한 보고가 없었기에, 저자들은 결절경화증(tuberous sclerosis)을 동반하면서 단순흉부방사선상 폐종괴로 나타난 폐의 림프관평활근종증 1예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 박○숙, 여자 34세

주 소: 운동시 호흡곤란

현병력: 내원 1년 전부터 간헐적으로 운동시 호흡곤란이 있다가 2주 전부터 심해져 본원 내원함.

과거력: 특이 사항 없음.

가족력: 결절경화증의 가족력은 없었으며, 가계 유전자 분석은 환자 동의하지 않아 시행 못함. 어머니-협심증.

진찰소견: 내원 당시 급성 병색을 띠고 있었고, 혈압은 100/80 mmHg, 맥박수는 분당 70 회, 호흡수는 분당 20 회, 체온은 36.8℃였다. 시진상 전신에 피지샘종(adenoma sebaceum) 소견을 보였다. 흉부 청진상 좌측 전폐야에서 호흡음이 감소되어 있었으며 수포음이나 천명음은 들리지 않았다. 심음은 규칙적이고 심잡음은 들리지 않았다. 복부 촉진상 만져지는 종괴는 없었다.

검사소견: 내원 당시 시행한 말초혈액 검사상 혈색소 12.8 mg/dL, 적혈구용적 39.4%, 백혈구 6,990/mm³,

Address for correspondence: Young Sam Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Yonsei University, 250
Seongsanno, Seodaemun-gu, Seoul, Korea
Phone: 82-2-2228-1965, Fax: 82-2-393-6884
E-mail: ysamkim@yumc.yonsei.ac.kr
Received: Jul. 9, 2007
Accepted: Aug. 14, 2007

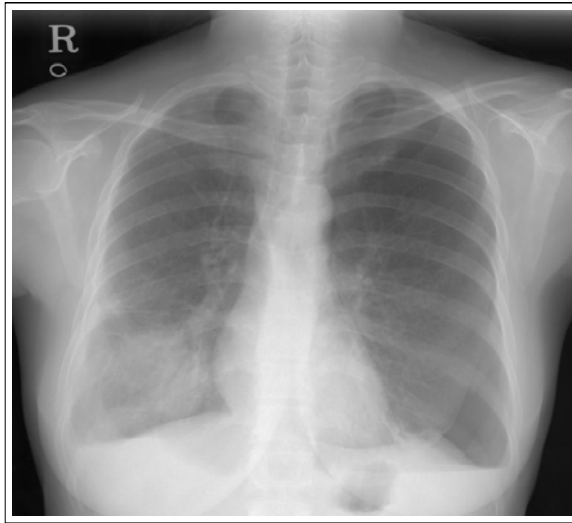


Figure 1. Chest X-ray shows a lung mass in right lower lung field and pneumothorax in left lung.

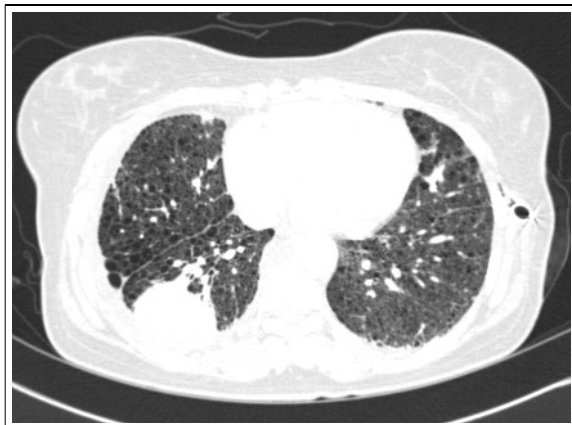


Figure 2. Chest computed tomography shows a 5 x 3 cm-sized mass in right lower lobe and multiple thin-walled small cysts scattered in both lungs.

혈소판 $302,000/\text{mm}^3$ 이었으며 일반화학검사, 간기능 검사, 소변검사는 정상이었다. 대기 중에서 시행한 동맥혈가스검사상 pH 7.42, 이산화탄소분압 39.1 mmHg, 산소분압 77.1 mmHg, 산소포화도 95.2%였다. 폐기능 검사상 노력성폐활량(Forced Vital Capacity: 이하 FVC) 2.76 L(예측치의 79%), 1초간 노력성호기량(Forced Expiratory Volume in one second FEV_1) 2.24 L(예측치의 81%), FEV_1 과 FVC의 비(FEV_1/FVC)는 81%였으며, 총폐활량은 협조가 되지 않아 측정하지 못했다. 단순흉부방사선상 우하폐야에



Figure 3. Abdominal pelvic computed tomography shows multiple fat containing masses in both kidneys.

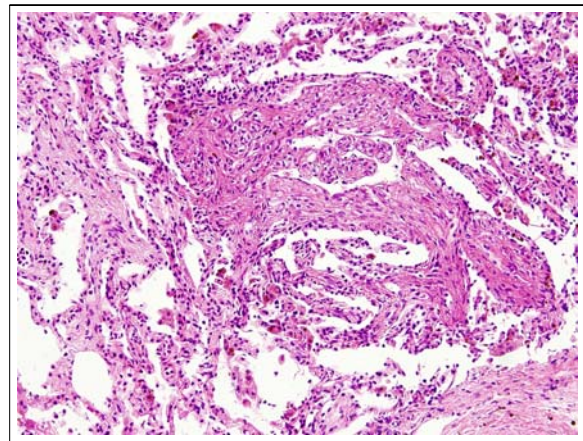


Figure 4. Biopsy of the right lower lobe mass shows proliferation of atypical smooth muscle cells and cystic dilatation of terminal bronchioles (H&E, x 100).

직경 5 cm의 종괴와 좌폐야에 기흉 소견이 관찰되었다(Figure 1). 흉관 삽입 후 시행한 흉부 전산화단층촬영상 우하엽에 흉막에 인접한 5.3×3.0 cm의 종괴가 관찰되었고, 양측 전폐야에 걸쳐 다발성의 경계가 분명한 낭포성 병변들이 관찰되었다(Figure 2). 복부 전산화단층촬영상 간 및 양측 신장에 다수의 지방음영을 포함한 종괴가 관찰되었다(Figure 3). 우하폐야의 종괴에 대해 경기관지폐생검을 시행하였고, 병리조직학적 검사상 불규칙한 기관지의 낭종성 확장과 평활근 세포의 증식 소견을 보이고 면역조직화학염색상 HMB45 (human melanoma black 45) 및 프로그레스

고 찰

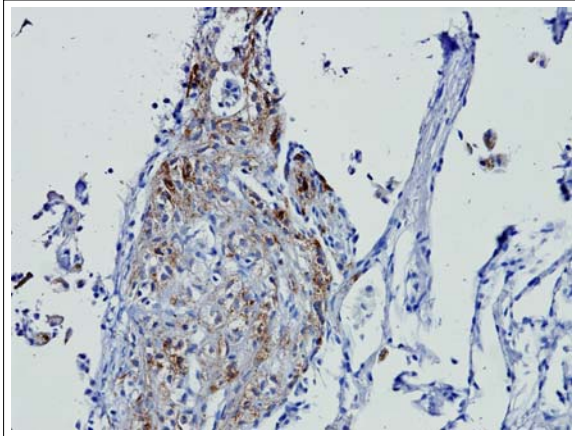


Figure 5. Immunohistochemical stain for HMB-45 shows cytoplasmic staining of smooth muscle cells.

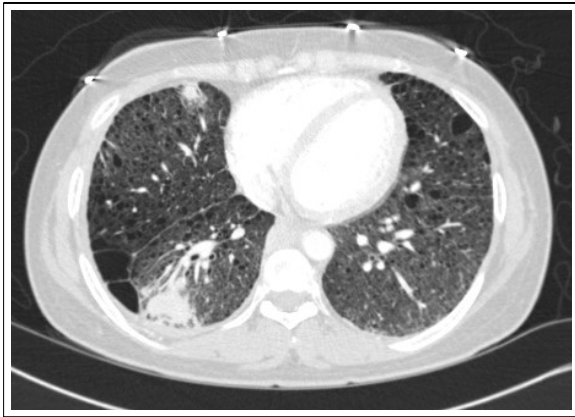


Figure 6. Chest computed tomography after treatment of medroxyprogesterone. The size of the mass in right lower lobe has decreased.

테론 수용체는 양성으로 나와 림프관평활근종을 확진하였다(Figure 4, 5).

치료 및 경과: 입원 후 좌측 폐의 기흉에 대해 흉관 삽입 치료를 하였고 우하엽의 폐종괴 생검상 폐림프관평활근종증으로 확진되어 퇴원하였으며, 이후 기흉이 재발하여 두 차례 입원치료 하였다. 메드록시프로게스테론(medroxyprogesterone) 600 mg을 4주에 한번씩 근육주사하면서 치료 10개월 후 시행한 흉부 전산화단층촬영상 우하엽 종괴의 크기는 감소한 상태로 (Figure 6) 현재 외래 추적 관찰 중이다.

폐의 림프관평활근종증(Lymphangiomyomatosis, LAM)은 1937년 Von Stössel이 호흡부전으로 사망 하였던 여자 환자에게서 폐 림프관의 확장과 미만성 낭종성 변화를 관찰하여 처음 보고한 질환으로, 주로 가임기 여성에 나타나서 점진적인 호흡부전과 사망을 일으키는 드문 질환이다. 유병률은 1,000,000명 당 1명 미만이나, 결절성경화증을 가진 여성 환자에서는 폐의 림프관평활근종증이 동반되는 경우가 40%에 달하는 것으로 알려져 있다¹. 우리나라의 경우 Oh 등이 1984년부터 1997년까지 총 23개의 증례를 보고하였다².

병인은 잘 알려져 있지 않으나 림프관평활근종증 환자에서 TSC2(tuberous sclerosis complex2)의 체세포 돌연변이가 발견되는 것으로 미루어 보아 이 염색체의 돌연변이가 림프관평활근종증의 발생과 밀접한 연관이 있을 것으로 생각된다. TSC2 염색체에 의해 생성된 단백질은 mTOR(mammalian target of rapamycin) 단백질을 억제하게 되는데, TSC2의 돌연변이가 일어나게 되면 mTOR이 활성화되면서 세포 내 신호전달을 통해 단백질의 합성과 세포의 증식이 일어나고 이를 통해 림프관평활근종증이 발생할 것으로 추측하고 있다³.

임상 양상으로는 호흡기 증상이 가장 흔하며 점진적 호흡곤란, 기흉, 유미흉 등이 나타날 수 있다. 호흡곤란은 질병이 진행되는 동안 대부분의 환자에서 나타나며 폐의 낭종성 변화와 기도 폐쇄로 인해 나타난다. 기흉은 병이 진행됨에 따라 약 2/3의 환자에서 나타나는데 대부분 반복적이며 환자의 사망과도 밀접한 연관을 지닌다. 유미흉은 기흉보다는 흔하지 않지만 치료가 어렵고 흡인 후에도 재발하는 특징을 가진다. 그 밖에 기침, 흉통, 객혈 등이 나타날 수 있다. 호흡기 외의 임상 양상으로 림프절 비대, 림프관근종(lymphangiomyoma), 림프액 배액 장애로 인한 복수 등이 있으며, 환자의 50% 정도에서 주로 신장에 나타나는 혈관근지방종(angiomyolipoma)이 있을 수 있다.

단순흉부방사선상 초기에는 정상 소견을 보일 수 있으며 기흉이나 흉수 소견을 보일 수 있다. 병변이 진행함에 따라 나타나는 가장 흔한 소견은 망상결절형 음영과 낭종성 음영을 보이는 것이다. 흉부 전산화 단층촬영상 전폐야에 균일하게 분포된 얇은 막을 가진 다발성 낭종성 병변이 관찰된다. 복부 전산화단층촬영상 혈관근지방종이 동반될 수 있는데 이러한 혈관근지방종에 포함된 지방 성분으로 인해 특징적인 저음영의 전산화단층촬영 소견이 보이게 된다.

폐기능 검사의 경우 질병 초기에는 대개 정상이나, 질병이 진행함에 따라 주로 폐쇄성 장애와 확산능 장애가 나타나게 되고, 총폐용적은 대개 유지된다.

병리조직학적 소견은 비전형적인 평활근세포의 침윤이다. 이 평활근세포는 LAM (Lymphangioleiomyomatosis) 세포로도 불리는데, LAM 세포는 정상 평활근 세포의 구성 성분인 액틴(actin), 데스민(desmin), 비멘틴(vimentin)을 가지고 있으며, 또한 단클론 항체인 HMB45 (human melanoma black 45)의 표적인 당단백질(glycoprotein) 100을 포함한 흑색종(melanoma) 관련 단백질과 티로신분해효소(tyrosinase)⁴, 그리고 에스트로겐(estrogen)과 프로게스테론(progesterone) 수용체가 발현될 수 있다⁵. LAM 세포는 결절형으로 자라게 되며 중심부의 방추세포와 변연부의 상피모양세포로 구성되며 HMB45는 상피모양세포에서 주로 발현된다. 이러한 결절은 기도와 낭종을 따라 분포하게 되며 폐의 림프관평활근종증의 특징적인 병리조직학적 병변으로 나타난다. 폐의 낭종성 변화는 평활근세포의 증식과 관련이 있으며 LAM 세포 관련 기질금속단백분해효소(MMPs, matrix metalloproteinases)에 의해 조직이 손상되어 발생하게 된다⁶. LAM 세포 주변으로는 기도 염증 소견을 보이게 되며, 모세혈관의 폐쇄로 인해 혈철소(hemosiderin)의 침착도 일어나게 된다.

주된 치료는 호르몬 치료로서 많은 증례 보고와 소규모의 연구에서 프로게스테론이 효과적임을 보고하였으나 이에 대한 대조군 연구는 아직 없다. 한 후향적 연구에서는 프로게스테론을 복용한 군에서 복용하지 않은 군보다 폐확산능의 감소가 의미 있게 줄어들었으나 차이가 크지 않고 효과도 3년 이내였다⁷. 다른

대규모의 후향적 연구에서는 프로게스테론을 복용하는 것이 폐기능의 감소에 의미 있는 영향을 미치지 못함을 보고하였다⁸. 그 외 생식샘자극호르몬분비호르몬작용제(gonadotrophin-releasing hormone agonist), 타목시펜(tamoxifen) 등의 치료법이 있으나 이에 대한 연구는 충분치 않다. 또한 mTOR를 억제하는 치료제로 라파마이신(rapamycin) 치료가 있으나 현재 임상 연구가 진행되고 있다. 점진적인 병의 진행과 함께 심한 폐기능 장애를 보이는 환자는 폐이식을 고려할 수 있으며, 이식 후의 경과와는 다른 폐질환으로 이식하였을 때와 비슷하다. 보존적 치료의 발전과 함께 폐의 림프관평활근종증의 치료에도 많은 진전이 있었으나 아직까지 위약-대조군 연구를 통한 확립된 치료법은 없는 실정으로 이에 대한 연구들이 필요하다.

임상 경과와는 병이 진행함에 따라 주로 폐쇄성 장애로 나타나는 점진적인 폐기능의 감소와 반복적인 기흉, 유미흉 등이 나타나게 되면서 폐부전과 사망에 이르게 되는 것이나, 환자에 따라 다양한 임상 경과를 나타낼 수 있다. 생존율에 대한 전향적 연구는 없으나, 증례 보고를 기초로 한 예전 연구에서는 평균 생존율을 4년으로 보고하였고⁹, 최근의 연구에서는 10년 생존율을 55%에서 71%까지 보고하였다¹⁰. 그러나 다른 연구에서는 증상 발현 후 환자의 1/3이 15년 동안 생존하였고, 1/4의 환자에서는 20년까지 생존함을 보고하기도 하였다¹¹.

요 약

저자들은 결절경화증과 동반하여 폐종괴로 나타난 폐의 림프관평활근종증 1예를 경험하였고 국내에서 이에 대한 보고는 없었기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Johnson SR. lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2006;27:1056-65.
2. Oh YM, Mo EK, Jang SH, Yoo CG, Kim YW, Seo JW, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in Korea. *Thorax* 1999;54:618-21.

3. Kenerson HL, Aicher LD, True LD, Yeung RS. Activated mammalian target of rapamycin pathway in the pathogenesis of tuberous sclerosis complex renal tumors. *Cancer Res* 2002;62:5645-50.
 4. Matsumoto Y, Horiba K, Usuki J, Chu SC, Ferrans VJ, Moss J. Markers of cell proliferation and expression of melanosomal antigen in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;21:327-36.
 5. Banner AS. Hormone receptors in lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 1984;85:3-4.
 6. Matsui K, Takeda K, Yu ZX, Travis WD, Moss J, Ferrans VJ. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:267-75.
 7. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangioleiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:628-33.
 8. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Decline in lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 2004;126:1867-74.
 9. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990;323:1254-60.
 10. Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murris M, Labrune S, Valeyre D, et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Medicine (Baltimore)* 1999;78:321-37.
 11. Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, Lewis SA, Tattersfield AE. Survival and disease progression in UK patients with lymphangioleiomyomatosis. *Thorax* 2004;59:800-3.
-