

□ 증    례   □

## 폐 유전분증(Amyloidosis)과 다발성 수포(Bullae), 폐 간질내 임파구 침윤이 동반된 Sjögren's 증후군 1예

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실, 병리학교실\*, 방사선학교실\*\*

김동일, 임윤정, 오영하\*, 김형수\*\*, 이진성\*\*, 김동순

= Abstract =

A Case of Sjögren's Syndrome with Multiple Bullae Secondary to Pulmonary Amyloidosis and Lymphocytic Infiltration of Interstitium and Bronchioles

Dong Il Kim, M.D., Yun Jeong Lim, M.D., Yung Ha Oh, M.D.,\*  
Hyung Soo Kim, M.D.,\*\* Jin Sung Lee, M.D.,\*\* Dong Soon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Diagnostic Pathology\*, Radiology\*\*

Asan Medical Center, Ulsan University, Seoul, Korea

Sjögren's syndrome(SS) is a chronic inflammatory disorder characterized by lymphocytic infiltration of lacrimal and salivary glands, which results in dry eyes and dry mouth. SS may exist as a primary condition or as a secondary condition in association with connective tissue disease such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, or progressive systemic sclerosis.

We experienced a patient with primary SS who developed multiple bullae, nodular type of pulmonary amyloidosis and lymphocytic interstitial pneumonitis. We believe this to be the first reported case of SS accompanied by these three types pulmonary manifestations at the same time.

Key words : Sjögren's syndrome, Amyloidosis, Bullae, Lymphocytic interstitial pneumonitis

### 서    론

Sjögren's 증후군은 건성 각결막염(keratoconjunctivitis sicca), 구개 건조증(xerostomia), 그리고 임파구의 침윤이 동반되는 타액선 및 누선의 만성 염증을 특징으로 하는 자가면역 질환이며, 비교적 흔한 결체조직 질환으로, 류마치스양 관절염 다음으로

그 빈도가 많다<sup>1,2)</sup>.

Sjögren's 증후군은 원발성과 이차성으로 나뉘며, 원발성은 50세 이상의 여성에게 많고 입, 눈 그리고 피부의 지속적인 건조증을 가지고 있다. 침범 장기는 외분비선(exocrine gland) 외에 폐, 신장, 혈관, 그리고 근육 조직등 이다<sup>1,2)</sup>. 이차성 Sjögren's 증후군은 안구와 구내의 증상이 다른 결체조직 질환과 동반

되는 것으로, 류마치스양 관절염, 공피증, 전신적 홍반성 루푸스, 담도 경화증, 만성 간염 등의 질환이 있다<sup>1)</sup>.

원발성 Sjögren's 증후군 환자의 75%에서 호흡기계를 침범하며, 주로 미만성 간질성 폐질환, 소기도 질환(small airway disease), 그리고 기관 건조증(xerotrachea) 등으로 나타나고<sup>3)</sup>, 드물게 다발성 수포, 유전분증이 동반된 보고가 있다<sup>4,5)</sup>. 국내에서 원발성 Sjögren's 증후군과 관련된 폐질환을 병리조직학적으로 규명한 예로 유등과 박등이 보고한 2개의 증례가<sup>6,7)</sup> 있으나, 원발성 Sjögren's 증후군에 수포(bullae)와 유전분증(amyloidosis)이 함께 동반된 경우는 국내에서 아직 보고되지 않았고, 해외에서도 몇 증례만 보고되었다<sup>4,5)</sup>. 특히 이 두가지 합병증과 입과구의 침윤이 동반된 간질성 폐렴의 양상이 같이 관찰된 경우는 아직 보고된 바 없는데, 최근 이들 세가지 합병증이 동반된 원발성 Sjögren's 증후군 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자 : 이○하, 48세 여자

주 소 : 8년전부터 시작된 안구 건조증과 구내 건조증  
현병력 : 환자는 내원 8년전부터, 입안에 침이 마르고 마른 음식을 삼키기 어려운 증상과 안구 건조증이 발생하였고, 내원 5년전부터는 간헐적으로 운동시 호흡곤란을 느꼈으나 안정시 호흡곤란은 없었다. 내원 1년전부터 아침에 1~2시간 지속되는 다발성 관절통이 생겼고, 특히 양쪽 견관절이 심하였다. 최근에 구갈증과 전신적 피로가 심해진 상태였다.

과거력 : 내원 5년전 당뇨병으로 진단 받았지만 치료하지 않았음

가족력 : 특이 사항 없음

사회력 : 가정주부이며, 흡연이나 음주는 하지 않았음  
이학적 소견 : 입원 당시 혈압 130/90mmHg, 맥박수 82회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.0℃이었다. 전신상태는 양호했고, 외식은 명료했다. 특별한 호흡곤

란 증세는 없었고 청색증이나 곤봉지도 발견되지 않았다. 두경부 진찰에서 결막의 충혈소견이 보였고, 공막의 창백 소견은 없었다. 양측이하선이 커져 있었으나 압통은 보이지 않았고, 경부 임파절은 촉진되지 않았다. 혀와 입술은 마른 상태였다. 흉부 진찰상 호흡음은 정상이었고 수포음도 청진되지 않았다. 복부 진찰에서도 특이소견은 관찰되지 않았다.

검사실 소견 : 말초 혈액 검사는 백혈구 4,900/mm<sup>3</sup>, 혈색소 12.1g/dl, 혈소판 186,000/mm<sup>3</sup>, 적혈구 침강 속도 46mm/hr이었다. 소변검사서 특이소견 없었고, 안정시 동맥혈 가스 분석은 pH 7.360 PaCO<sub>2</sub> 33.6mmHg, PaO<sub>2</sub> 87.7mmHg, bicarbonate 19.1 mmEq/l, 산소포화도 96.5%이었다. 혈청생화학 검사는 포도당이 131mg/dl, 총 단백질이 8.7g/dl, albumin 4.5g/dl 이외에는 정상이었다. 면역 혈청 검사에서 antinuclear antibody 1:320(speckled type), RA factor 634 IU/ml, Anti-Ro antibody (ss-A) : 양성, Anti-La antibody(ss-B) : 양성, VDRL : 음성, Anti-RNP antibody : 음성, Anti-Sm antibody : 음성, Anti Scl-70 antibody : 음성이었다. C-reactive protein은 0.3mg/dl, 혈청 Ig G는 2630mg/dl로 증가되어 있었지만 Ig A와 Ig M은 정상 범위였다. 혈청 Immunoelectrophoresis는 정상이었었고, 소변 immunoelectrophoresis에서는 비특이적으로 kappa light chain이 검출되었다.

폐기능 검사 : 입원 당시의 폐기능 검사는 FVC : 2.88 l (예측치의 91%), FEV<sub>1</sub> : 2.09 l (예측치의 87%), FEV<sub>1</sub>/FVC : 96%, FEF<sub>25-75%</sub> : 1.49 l/sec (예측치의 52%), DL<sub>CO</sub> : 14.7ml/min/mmHg(예측치의 76%), DL<sub>CO</sub>/VA : 5.43ml/min/mmHg(예측치의 130%)이었다.

방사선 소견 : 흉부 전면 및 측면 X-선상 작은 폐결절들이 좌측 상엽과 우측 중엽에서 관찰되었고, 작은 수포성 병변이 좌측 횡격막면 부위에 관찰되었다(Fig. 1). 흉부 CT scan상 잘 구분되는 얇은 막을 가진 수포들과 소결절들이 다발성으로 관찰되었고, 수포내에 결절들이 같이 존재하는 부위도 있었다(Fig. 2).

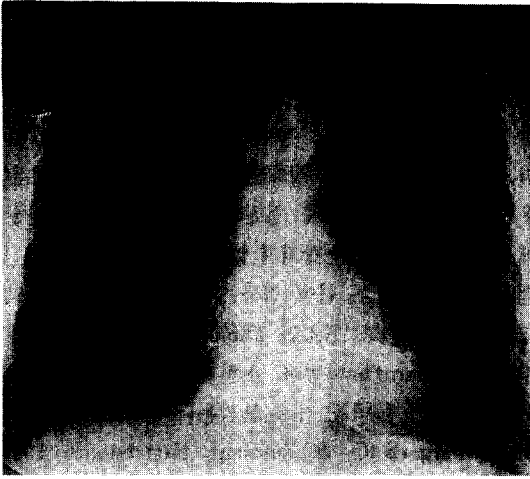


Fig. 1. Chest PA of the patient on admission shows small nodules in left upper lobe and right middle lobe of lung.

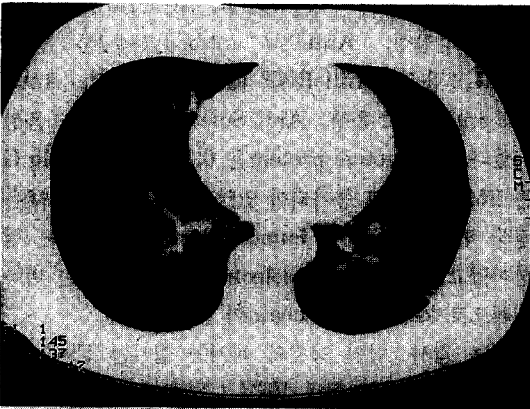


Fig. 2. Chest CT shows multiple small nodules at peripheral portion, and multiple bullae of variable size at both lower lobes of lung.

기관지 내시경 소견 : 기관지내의 병변은 없었고, 좌측 설 상엽에서 실시한 기관지 폐포 세척 소견상 총 세포 수는  $5.5 \times 10^6/\text{ml}$ , 대식세포 61%, 임파구 32%, 호중구 3%, 호산구 4%였고, T-cell subset는 CD3 : 84%, CD4 : 15%, CD8 : 68%이었다. 일반 세균 배양검사, 결핵 검사 그리고 암세포 검사 모두 음성이

었다.

안과 검사 : Shirmer test에서 양안 모두 2mm였고, Slit lamp 검사에서 각막에 작은 반점 모양의 미란이 관찰되었다. Break-up time은 10초 이상이 정상인데, 이 환자는 2초로 측정되었다.

그외의 검사 : 심전도는 정상이었고, 심장 초음파 검사에서도 특이 소견 보이지 않았다. 방사선 동위원소를 이용한 salivary gland scan에서 갑상선의 활동성과 비교하여 양측 이하선의 방사성 물질의 섭취가 감소되어 있었고, 양측 악하선은 거의 보이지 않았다.

입술 점막 생검 : 생검된 조직은 회백색으로 모두 세 조각이었고, 면적은  $5\text{mm}^2$ 이었다. 부비관 주위로 만성 염증세포, 주로 임파구와 형질세포의 침윤과 섬유화와 위축된 소견이 관찰되었다. Chisholm과 Mason의 기준에 의하면 50개 이상의 임파구가 침윤된 것을 1 focus라하며, 적어도 Sjögren's 증후군에서는 1 focus 이상이 되어야 하는데 본 증례에서는 3 foci였고 C. Vitali의 진단 기준에 충족되는 소견이었다<sup>8)</sup>.

개흉 폐조직 생검 : 생검된 조직은 두 조각으로 좌측 설 상엽과 좌측 하엽의 전폐저구에서 각각  $3 \times 1.5 \times 1.2\text{cm}$ 와  $4.2 \times 3 \times 0.8\text{cm}$  크기의 조직이었다. 육안 검사상 흉막은 다소 두꺼웠으며 흉막 직하방에  $1.5\text{cm}$ 과  $1.2\text{cm}$  크기의 연황색 결절이 관찰되었고, 주변의 폐 조직에는 기종성 변화와 흉막에 연하여 낭포성 변화가 관찰되었다. 광학현미경 소견상 불규칙한 경계를 가지는 약한 호산성의 무정형의 물질이 결절을 이루며 침착되어 있었고(Fig. 3), 결절의 경계부위에는 석회화와 골화가 진행되고 있었다. 또한 결절주위의 폐 간질에 있는 혈관벽에도 이러한 무정형 물질의 침착이 관찰되었다(Fig. 4). 이는 Congo-red 염색에 양성으로 염색되었고 편광현미경상 전형적인 'apple green birefringency'를 보여 결절성 유전분증으로 진단되었다. 주변 폐 실질에는 주로 세기관지주변이나 간질에 군데 군데 임파구의 침윤이 관찰되었고(Fig. 5) 국소적으로 심한 임파구의 침윤으로 임파구성 간질성 폐렴과 유사한 부위가 관찰되었다(Fig. 6). 면역조직화학적 염색에서 이들은 다형(polymorphous) 임파구로

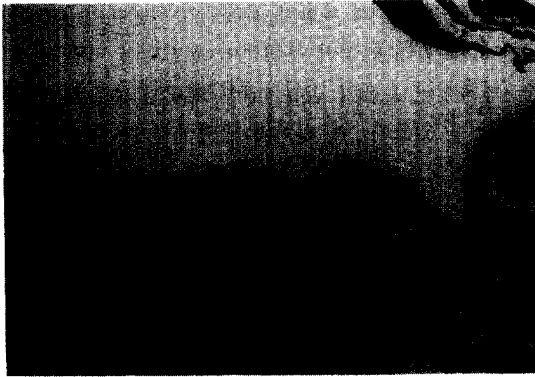


Fig. 3. Open lung biopsy specimen from left upper lobe. There is a large subpleural bullae, located adjacent to the nodular amyloid. (at left lower field)(H & E × 40).



Fig. 4. Deposition of pale eosinophilic amorphous material in the vascular wall is also noted. This finding is light microscopic characteristic of amyloid deposition. (H & E × 200).

확인되었다. 이외에도 유전분 결절과 연관 흉막하 낭포의 형성과(Fig. 3) 폐포의 기종성 변화도 동반되어 있었으며, 부분적으로 폐 간질의 소동맥의 섬유성 비후와 불규칙한 확장으로 염주알 모양의 동맥구조도 관찰되었다.

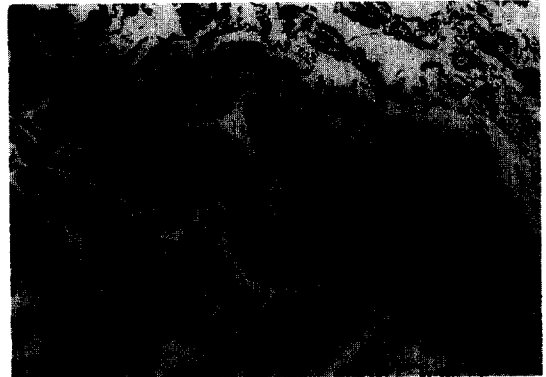


Fig. 5. Marked mononuclear cell infiltration to the bronchiolar wall resulted in the narrowing of the airway.(H & E × 100).

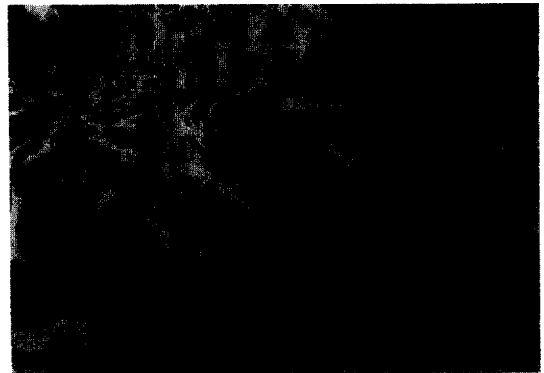


Fig. 6. Another area represent diffuse interstitial lymphoplasmacytic infiltration resembling lymphoid interstitial pneumonia. Lymphoid infiltrates consists mostly of large and small lymphocytes and plasma cells. (H & E × 40).

## 고 찰

Sjögren's 증후군은 누액선과 타액선에 임파구의 침윤이 동반된 만성 염증이며, 그 결과로 구내 건조와 안구 건조가 특징적으로 나타나는 질환이다. Sjögren's 증후군은 원발성과 이차성으로 나뉘고, 이차성

은 류마치스양 관절염, 전신적 홍반성 루푸스, 공포증 등의 질환에서 상기의 증상이 보이는 상태를 의미하며, 원발성은 외분비선 이외에 다른 장기를 잘 침범하는데, 주로 피부, 신장, 간, 폐 그리고 신경계 등이 포함되며, 악성 임파종의 발생률이 높은 임파증식성 증후군(Lymphoproliferative syndrome)까지 발생할 수 있다<sup>1, 2)</sup>.

원발성 Sjögren's 증후군의 진단은 C. Vitali 등의 유럽 분류 기준(European classification criteria)<sup>3)</sup>에 따르면, 1) 인구 증상으로 안구의 건조한 느낌이 최소한 매일 3개월이상 지속되거나, 빈발한 안구의 이물감, 하루에 3번 이상 인공 누액을 사용해야 하는 상태의 세 가지 항목중 적어도 하나가 양성인 경우, 2) 구내 증상으로 구내 건조증이 최소한 매일 3개월 이상 지속되거나, 성인에서 빈발한 혹은 지속적인 타액선의 부종, 또는 마른 음식을 물과 같은 유동식 없이 먹기 힘든 상태의 세가지 항목중 적어도 하나가 양성인 경우, 3) 안구 징후로는 Schirmer's test(5분 동안 5mm 이하)나 Rose Bengal score(van Bijsterveld's score system에 따라 4이상) 검사중 적어도 하나가 양성인 경우, 4) 병리조직학적 검사로 부타액선 조직에서 focus score 1 이상인 경우(focus는 50개 이상의 단핵구가 모여 있는 것을 의미하며, focus score는 4mm<sup>2</sup>의 타액선 조직내에 focus의 수를 의미한다.)<sup>4)</sup> 5) 타액선의 침범 정도로 salivary scintigraphy, parotid scintigraphy, 자극하지 않은 상태에서 타액의 분비 속도(15분에 1.5ml 이내의)의 세 가지 항목중 적어도 하나가 양성인 경우, 6) 자가 면역 항체중 Anti-Ro antibody(ss-A)와 Anti-La antibody(ss-B)중 적어도 하나가 양성인 경우, 이상 여섯 가지의 조건중 적어도 4개 이상을 만족하면 원발성 Sjögren's 증후군으로 진단할 수 있다. 본 증례의 경우 다발성 관절통이 있었고 RA factor가 634 IU/ml로 높지만 상기의 6가지 항목을 모두 만족하여 원발성 Sjögren's 증후군으로 진단할 수 있을 것으로 사료된다.

원발성 Sjögren's 증후군의 호흡기 합병증은 기관

지의 건조증상과 폐 실질내 임파구의 침윤에의 증상이 혼한데, 기관지내 점액 분비선이 침범되어 기관 건조증, 반복적인 호흡기 감염, 만성 폐쇄성 폐질환 등이 발생할 수 있으며, 폐 실질내 임파구가 폐 실질로 침윤되는 것으로 임파구성 간질성 폐렴 및 섬유화, 가성 임파종, 악성 임파종 등이 있다. 그외에 폐 혈관염, 원발성 폐고혈압, 늑막염, 폐종양 무기폐, 기관지내 가성 임파종 등이 생길 수 있으며, 드물게 다발성 수포, 유전분종 등이 보고 되었다<sup>5)</sup>.

본 증례에서는 호흡기 합병증중에서 아주 드문 경우인 다발성 수포와 폐 유전분종이 관찰되었고, 동시에 조직학적으로 임파구성 간질성 폐렴이 동반되었다. 폐 유전분종은 1) 기관 및 기관지에 국한되어 다발성 결절 형태로 나타나는 경우, 2) 폐실질에 단독 혹은 다발성으로 소결절이 관찰되는 경우, 3) 미만성으로 간질내에 유전분이 침착하는 경우가 있다. 미만성 간질성 유전분종은 흉부 전후면 X-ray검사에서 세말결절상의 간질성 침윤이 관찰되고 기침, 호흡곤란 등의 증상과 점진적인 호흡부전으로 결국에는 사망하는 질환이다<sup>6)</sup>. 본 증례에서는 폐실질내 다발성 소결절 형태의 유전분종이 주로 보였으나, 혈관벽 및 폐 간질내에도 유전분의 침착이 심한 부위가 관찰 되었다. 그러나 침범된 부위가 많지 않아서인지 호흡 기능의 장애나 호흡 곤란 등의 증상은 동반 되지 않았다. 그동안 해외에서는 Sjögren's 증후군에서 다발성 수포가 동반된 증례들이 수차례 보고되었고, Sjögren's 증후군에서의 폐 수포의 형성 과정은 세기관지 주위로 임파구들이 침윤되어 기도를 눌러 ball-valve 기전으로 수포가 생기는 것으로 설명하고 있다<sup>7)</sup>. 그러나 본 증례에서는 임파구가 아닌 유전분 결절이 기도를 압박하여 수포가 생긴 것이 조직병리학적으로 판명되었다.

임파구성 간질성 폐렴은 폐 간질내로 다형(polymorphous) 임파구의 침윤이 관찰되지만, 폐 구조는 파괴되지 않고 잘 유지된다. 그외의 특징으로 폐 간질의 섬유화, 비건락성 괴사, 혈관 주위나 폐포막 주위로 유전분의 침착, germinal center 등이 자주 관찰된다. 임파구성 간질성 폐렴은 원발성 임파종, 임파구

양 육아종, 그리고 다른 폐 혈관염 등과 감별이 필요한데, 특히 임파종과는 다른 여러 특징으로 구분된다. 임파종은 단형(monomorphous) 임파구의 폐 조직 침투로 폐 구조를 파괴하고, 세포들의 심한 이형성(atypia)과 빈번한 세포 분열이 보이고, 폐문 혹은 종격동 임파절로 전이가 된다<sup>10)</sup>. 또한 임파구성 간질성 폐렴은 임파종으로 변성이 가능한 것으로 알려져 있고, 이미 많은 보고가 있다<sup>11,12)</sup>. 원인은 확실하지 않지만 자가 면역과 관련되어 있으며, 여러 자가 면역 질환에서 잘 발생하고, 특히 보고된 임파구성 간질성 폐렴의 25%에서 Sjögren's 증후군과 관련이 있다<sup>13)</sup>. 본 증례에서는 국소적인 다형 임파구들이 폐 간질내로 심하게 침윤되어 임파구성 간질성 폐렴의 양상을 보이고 있었으나, 폐 구조 자체는 잘 유지되어 있었고, 다른부위에서는 혈관이나 간질내에 유전분의 침착이 관찰되었다.

치료는 환자들이 많지 않기 때문에 아직은 명확한 기준이 서 있지 않으나 임파구성 간질성 폐렴을 동반한 Sjögren's 증후군의 치료에 스테로이드와 면역억제제 등을 사용하여 증상의 호전을 보인 예들이 보고되었고<sup>13,14)</sup>, 유전분증과 수포를 동반한 경우에서도 비록 X-ray 검사상 수포나 소결절이 없어지지는 않았지만 스테로이드의 사용으로 증상의 호전을 보고한 예가 있었다<sup>4,5)</sup>. 본 증례에서는 세 가지의 호흡기 합병증이 동반된 상태였기 때문에 prednisolone 40mg과 cyclophosphamide 50mg을 각각 하루에 한 번씩 투약을 시작하였고 외래에서 추적관찰 중이다.

## 결 론

Sjögren's 증후군은 원발성 및 이차성으로 구분이 되고, 원발성은 임파구의 여러 장기 침윤으로 병리상태를 보이는 자가 면역 질환이며, 다른 자가 면역 질환의 동반이 없는 것을 의미한다. 원발성 Sjögren's 증후군은 여러 장기에 영향을 미치지만, 본 증례에서처럼 폐조직에 다발성 수포, 유전분증 그리고 임파구성 간질성 폐렴이 동시에 관찰되었고, 아직 우리나라에서

는 보고된 바 없었으므로 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Robert I. Fox, Francis V. Howell, Robert C. Bone, and Paul Michelson : Primary Sjögren's syndrome : Clinical and Immunopathologic Features. *Semin. Arthritis Rheum* 14 : 77-105, 1984
2. Emil J. Bardana, Jr, Anthony Montanaro : Sjögren's syndrome : a rheumatic disorder with prominent respiratory manifestations. *Ann Allergy* 64 : 3-14, 1990
3. S.H. Constantopoulos, E.V. Tsianos, H.M. Moutsopoulos : Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheumatic disease clinic of North America* 18 : 617-635, 1992
4. Hideo Kobayashi, Rokuro Matsuoka, Satoshi Kitamura, Naohisa Tsunoda, Ken Saito : Sjögren's syndrome with multiple bullae and pulmonary nodular amyloidosis. *Chest* 94 : 438-440, 1988
5. Benjamin Chun-yu Wong, Kee-Lam Wong, Mary Sau-Man Ip, Elaine P. Wang, Kwok Wah Chan, Lik Cheung Cheng : Sjögren's syndrome with amyloid a presenting as multiple pulmonary nodules. *J Rheumatol* 21 : 165-167, 1994
6. 유홍옥, 심원창, 박영우, 김동순, 고일향 : Sjögren's 증후군에 동반된 미만성 폐색성 세기관지염-간질성 폐렴 증후군 1예. *대한내과학회잡지* 34 : 549-554, 1998
7. 박준영, 이규락, 이상무, 김현태, 어수택, 정연태, 김용훈, 박춘식, 진소영 : Interstitial Pneumonitis를 동반한 Sjögren's 증후군 1예. *결핵 및 호흡기질환* 39 : 348-354, 1992
8. Claudio Vitali, Stefano Bombardieri, Haralampos

- M Moutsopoulos, et al. : Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases : results of a prospective multicentre study. *Sjögren's Ann Rheum Dis* 55 : 116-121, 1996
9. Arthur B. Lee, Hendrick A. Boggars, Michael A. Passero : Nodular pulmonary amyloidosis *Arch Intern Med* 143 : 603-604, 1983
  10. Richard R. Vath, C. Bruce Alexander, Jack D. Fulmer : The lymphocytic infiltrative lung disease. *Clinics in chest medicine* 3 : 619-634, 1982
  11. H.J. Schuurman, H.C.H. Gooszen, I.W.N. Tan, P. M. Kluin, S.J.S.C. Wagenaar, J.A.M. Van nterstitial pneumonia and Sjögren's syndrome. *Histopathol* 11 : 1193-1204, 1987
  12. Robert I. Fox, Thomas C. Adamson III, Sherman Fong, Charles A. Robinson, Edward L. Morgan, James A. Robb, Francis V. Howell : Lymphocyte phenotype and function in pseudolymphoma associated with Sjögren's syndrome. *J. Clin. Invest.* 72 : 52-62, 1983
  13. M. Alkhayer, B.G. McCann, B.D.W. Harrison : Lymphocytic interstitial pneumonitis in association with Sjögren's syndrome. *Br. J. Dis. Chest* 82 : 305-309
  14. Daniel Deheinzeln, Vera Luiza Capelozzi, Ronaldo Adib Kairalla, João Valente Barbas Filho, Paulo Hilario Nascimento Saldiva, Calro Roberto Ribeiro de Carvalho : Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome : Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 154 : 794-799, 1996