

□ 증 례 □

가족형 폐유육종증

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실

엄완식 · 임채만 · 김우성 · 김동순 · 김원동

= Abstract =

Familial Sarcoidosis, The First Report in Korea

Wan Sik Uhm, M.D., Chae Man Lim, M.D., Woo Sung Kim, M.D.

Dong Soon Kim, M.D. and Won Dong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, College of Medicine,
Ulsan University, Seoul, Korea

Sarcoidosis can affect two or more members of the same family, and the reported occurrence of such familial sarcoidosis is variable from 0.5 to 14%. Recently we have experienced familial sarcoidosis affected mother and daughter, for the first time in Korea. Mother was diagnosed as Stage II sarcoidosis 4 years ago by transbronchial lung biopsy and cervical lymph node biopsy with compatible BAL finding in our hospital. This time, the daughter was admitted with bilateral hilar enlargement and anterior uveitis. Even though she had positive tuberculin skin test and atypical BAL finding(lymphocyte: 61%, CD4/CD8: 1.22). Transbronchial lung biopsy and mediastinal lymph node biopsy revealed noncaseating epithelioid granuloma without AFB. Slit lamp examination of the eyes showed severe anterior uveitis. Systemic steroid therapy was started due to progressive uveitis with antituberculous medication.

Key Word: Familial sarcoidosis

서 론

유육종증은 비건락성 상피성 육아종이 폐장, 피부, 눈, 임파선 등 여러 장기에 발생하는 질병으로서, 그 원인은 아직 명확히 밝혀지지는 않았으나, 병소부위에서의 조력 T-림파구의 과도한 반응에 의한 것으로 추측되고 있으며, 병소 이외의 부위에서는 조력 T-림파구 기능은 정상이거나 오히려 감소하는 이른바, 면역반응이 구획화

현상(compartmentalized immunity)을 일으키는 대표적인 질병이다¹⁾. 유육종증은 구미나 일본의 경우에는 비교적 흔한 질병이나, 우리나라에서는 1968년 첫번 증례가 보고된 이후²⁾ 거의 보고가 없었다가, 1980년 이후에 점차 증가하는 추세를 보이고 있으며, 1992년에 대한 결핵 및 호흡기학회에서 전국적인 실태조사를 실시한 결과 확인된 것이 78예로 집계되었다³⁾. 그러나 아직은 같은 가족내에서 발생한 보고는 없었는데, 최근에 저자들이 어머니와 딸에서 폐유육종증이 발생한 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

1. 증례 1

환 자: 장 ○ 분, 49세 여자.

주 소: 2개월 전부터 시작된 호흡곤란.

환자는 평소 건강하던 가정주부로 입원 5개월 전에 갑자기 하복부 통증과 기침이 시작되어 모 병원 응급실을 방문하여 치료 후 복통은 없어졌으나 기침은 계속되었고, 입원 2달 전부터는 가슴이 답답하고 숨이 차기 시작하여 외래를 통해 입원하였다. 객담은 전혀 나오지 않았고 열도 없었으나, 전신 쇠약감 및 식욕부진을 호소하였다. 환자는 흡연도 하지 않았고, 과거력상 결핵이나, 당뇨, 심장질환 등의 질병을 앓은 적도 없었고 특별한 가족력도 없었다. 진찰상 혈압은 150/90 mmHg, 맥박수는 분당 92회, 호흡수는 분당 20회였으며, 체온은 36.5도였다. 양쪽 안검은 약간 충혈되었으나, 뚜렷한 결절은 없었고, 경정맥의 울혈도 관찰되지 않았으나, 양쪽 목에서 직경 1cm 정도의 작은 임파선들이 촉진되었고, 우측 서혜부에서도 역시 1cm 정도의 임파선이 만져졌다. 흉부진찰상 호흡음은 정상이었고, 수포음이나 천명 등은 들리지 않았다. 심첨부에서 수축기 및 이완기에 약한 심잡음이 청취되었다. 복부진찰소견은 정상이었고, 사지에서 부종이나 다른 이상도 관찰할 수 없었다. 흉부 X선상 양측 폐문부 종창 및 우측 폐실질내 미세결절형의 간질성음영의 증가가 관찰되었다(Fig. 1.A). 흉부 CT에서도 양측 폐문부 임파선 종대와 종격동 임파선 종대가 있었다(Fig. 1.B). 혈액 검사상 Hb: 12.3g/dl, Hct: 36.2%, WBC: 4200/mm³, 호중구: 66%, 임파구: 24%, 단핵구: 3%, 호산구: 7%이었고, protein/albumin: 6.6/3.4 mg/dl, GOT/GPT: 14/5IU/L, alkaline phosphatase: 90 IU/L, Ca/P: 8.9/4.8mg/dl, iron/TIBC: 80/344ug/dl 이었다. 24시간 소변내 Calcium은 317mg이었고, 혈청내 angiotensin converting enzyme치는 19.96 unit/ml(정상인: 2.047)이었다. 폐기능 검사상 FVC: 2.28L(71%), FEV₁: 1.72L(69%), FEV₁/FVC: 97%, DLCO: 13.2 (65%), TLC: 4.93L(111%), RV: 2.73L(192%)였다. 기관지 내시경검사상 기관지내 병변은 관찰되지 않았고 BAL액내 폐포대식세포는 11%, 임파구는 81%, 호산구



A



B

Fig. 1. (Case 1) A. Posteroanterior radiograph of the chest shows bilateral hilar enlargement and small nodular infiltrates in the right lung field. B. HRCT scan shows bilateral hilar and mediastinal lymph nodes enlargement and peribronchovascular interstitial nodules in the right upper and middle lobes.

가 7%이었으며, 임파구 중 T3: 85%, T4: 62%, T8: 20%로 T4/T8비는 3.1이었다. 경기관지 폐생검상 비건락성 상피양 세포성 육아종들이 관찰되었으나(Fig. 2), 항산균은 없어서 유육종증에 합당한 소견을 보였으며, 경

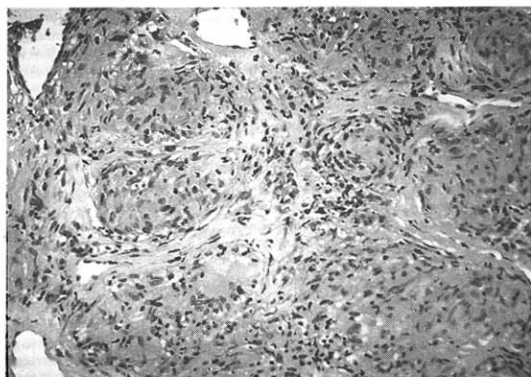


Fig. 2. (Case 1) Multiple noncaseating granulomas are visible in the transbronchial lung-biopsy specimen(H&E, $\times 200$).

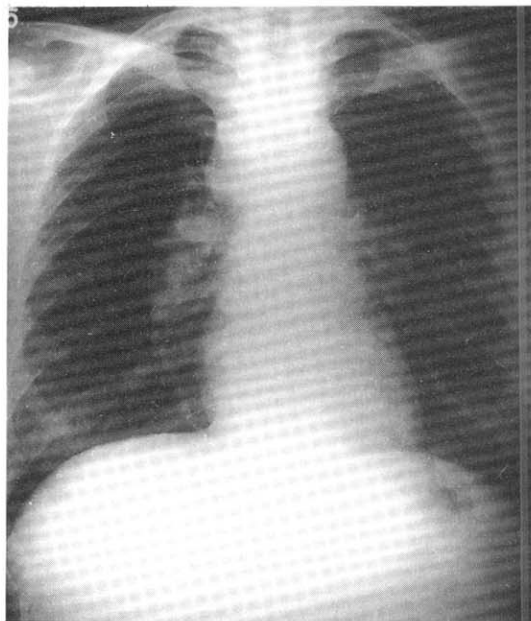
부 임파선 조직검사에서도 비슷한 소견이 관찰되었다. 심초음파검사상 좌심실이 약간 커져있었고, 승모판막의 면적이 1.5cm^2 로 좁아져 있으면서 승모판 및 대동맥판막의 경도의 비후와 함께 소량의(grade 1~2) 역류현상이 관찰되어 승모판막 폐쇄부전 및 대동맥판막의 부전증으로 진단되었다. 환자는 prednisolone 40 mg/day 투여로 임상 증상, X선 소견 및 폐기능검사소견 등이 호전되어 6개월 후부터는 prednisolone 치료를 중단하였으나 재발없이 잘 지내고 있으며, 심장 판막증에 대한 치료만을 계속하고 있다.

2. 증례 2

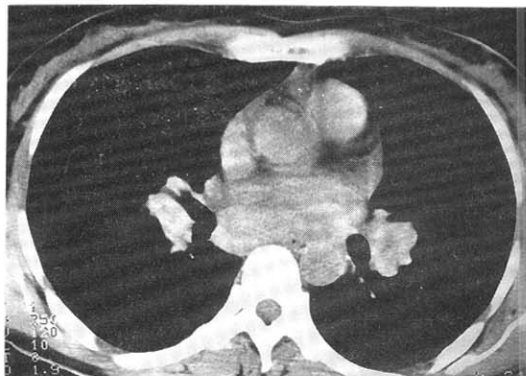
환 자: 정 ○ 자, 33세 여자.

주 소: 입원 1개월 전부터 시작된 호흡곤란.

환자는 증례 1의 친 딸로서 어머니가 입원한 지 4년 후에 본원에 입원하게 되었다. 평소 건강하던 가정주부로, 입원 약 한달 전부터 주로 밤에 숨이 답답한 것을 느꼈으나, 별로 신경을 쓰지 않았고 입원 하루 전 갑자기 증상이 심해져 외래를 방문하여 실시한 흉부 X선상 양측 폐문부 종대가 발견되어 입원하였다(Fig. 3.A). 그 외에 기침이나, 객담, 흉통 등의 호흡기증상은 전혀 없었고, 환자는 흡연도 하지 않았고, 일년 전에 코의 성형수술을 받은 것 이외에는 과거에 결핵이나 다른 질병을 앓거나, 수술을 받은적도 없었다. 발열이나, 체중감소, 피부발진이나 관절통 등의 증상은 없었으나, 입원 직전부



A



B

Fig. 3. (Case 2) A. Posteroanterior radiograph of the chest shows bilateral hilar and paratracheal lymphadenopathies. B. CT scan shows hilar and mediastinal lymph nodes enlargement.

터 양쪽 눈에서 분비물이 증가되고 시력이 감퇴된 것을 느꼈다고 한다. 가족력상 환자의 어머니가 4년 전에 본원에서 폐유육종증으로 진단받고 steroid치료를 받았었으며(증례 1), 남동생이 수년 전에 군대에서 심장이 나쁘다는 소리를 듣고 약을 복용하였다고 하나, 자세한 이야기를 하지않고 현재는 이상이 없다고 한다. 진찰상 혈압은 120/90mmHg, 맥박수는 분당 84회, 호흡수는 분

당 14회였으며, 체온은 36.5도였다. 양쪽 안검은 약간 충혈되었으나, 입파선도 만져지는 것은 없었고 피부 병변도 관찰할 수 없었다. 흉부 및 복부 진찰상에서도 이상소견은 관찰되지 않았다. 흉부 X선상 양측 폐문부 및 기관주변의 입파선들의 심한 종창이 관찰되었다. 혈액 검사상 Hb: 12.0g/dl, Hct: 36.5%, WBC: 4900/mm³, 호중구: 58.5%, 림파구: 30.7%, 단핵구: 10.3%, 호산구: 0.5%이었고, protein/albumin: 7.6/4.8mg/dl, GOT/GPT: 28/22IU/L, alkaline phosphatase: 100IU/L, Ca: 9.8mg/dl이었다. 24시간 소변내 Calcium은 218.4mg이었고, 혈청내 angiotensin converting enzyme치는 96.0unit/ml(정상인: 8~52)이었다. 폐기능 검사상 FVC: 2.94L (87%), FEV₁: 2.65L(99%), FEV₁/FVC: 90%, DLCO: 15.8(82%), TLC: 4.47L(99%), RV: 1.48L(109%)였다. 흉부 CT상 양측 폐문부 입파선외에도 기관주변 및 기관지부하방(subcarinal) 입파선들이 커져 있으면서 중심부위에 괴사로 생각되는 저음영(central low density)이 관찰되어 유육종증 보다는 결핵에 더 가까운 소견으로 판독되었으며(Fig. 3.B), HRCT상 폐실질내 병변은 관찰되지 않았다. 기관지 내시경검사상 기관지내 병변은 관찰되지 않았고, BAL액내 결핵균은 발견되지 않았고, 폐포대식세포는 38%, 림파구는 61%, 호중구가 1%이었으며, 림파구중 T3:95%, T4:55%, T8:45%로 T4/T8비는 1.22이었다. 경기관지 폐생검상 항산균은 음성인 육아종성병변이 관찰되었고 항산염색상 결핵균은 발견되지 않았고 결핵균 배양검사도 나중에 음성으로 판명되었다. Tuberculin 피부반응 검사상 수포를 동반한 직경 2.5cm이상의 경결반응이 나타난 강양성반응을 보였다. 그러나 Tetanus, Diphtheria, Streptococcus, Candida, Trichophyton, Proteus에 대한 피부반응 검사는 모두 음성이었다. 이러한 강양성 tuberculin반응과 흉부 CT소견 및 T4/T8 림파구비가 정상인 비전형적인 BAL 소견때문에 경기관지 생검에서 비건락성 육아종이 관찰되었으나, 좀 더 확실하게 결핵을 감별하기 위하여 종격동경을 통한 종격동 입파선 생검을 시행하였고 여기서도 유육종증에 합당한 항산균 음성인 비건락성 상피세포양 세포들로 구성된 육아종성 병변이 관찰되었고(Fig. 4), 객담, 기관지 세척액 및 입파선생검에서 실시한 결핵균 배양 검사는 모두 음성이었던 점으로 처음

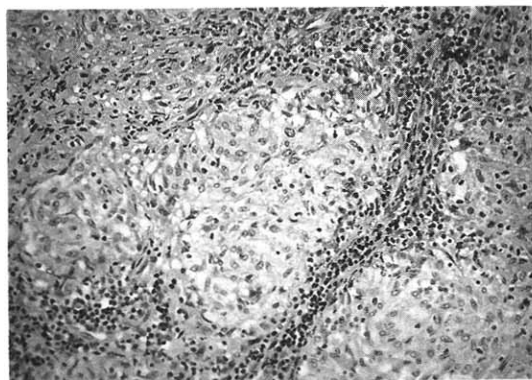


Fig. 4. (Case 2) Noncaseating epithelioid granulomatous lesions are seen in the mediastinoscopic lymph node-biopsy specimen (H&E, X100).

에는 결핵과의 감별이 힘들었으나 결핵은 아니고 유육종증으로 진단할 수 있었다. 또한 안과검사상 처음에는 세균성 결막염소견이었으나, slit lamp 검사상 유두종창(papilledema)을 동반한 전방 포도막염소견이 관찰되어 유육종증을 더욱 뒷받침해 주었다. HLA형은 A2, A24 (split of A9), B5, Cw4이었다. 비록 흉부 유육종증은 제 I기에 속하나, 입원 후 시력장애가 계속 진행하였기 때문에 steroid투여를 시작하였고, Tuberculin검사가 강양성을 보인 점과 BAL소견을 고려하여 항결핵제를 같이 시작하여 시력은 급속히 호전되었고, 흉부 X선 소견도 서서히 호전되었다.

고 찰

유육종증은 구미에서는 인구 10만명에 10명에서 40명까지에서 발생하는 비교적 흔한 질병이고^{4,5)}, 일본의 경우에는 1960년대 이전에는 드물었으나, 현재는 자주 볼 수 있는 질병의 하나로 알려져 있다. 유육종증의 원인은 아직은 명확히 밝혀지지는 않았으나, 기관지 폐포세척액 내에 CD 4+/CD29+/CD45RO+인 기억 T-림파구(memory T-cell)들이 주로 증가하고^{7,8)}, 또한 조력 T-림파구중에서도 특정형의 T-림파구수용체(Vβ4)가 주로 증가한다는 보고 등⁹⁾은, 병소 부위에 지속적으로 존재하는 어떤 자극에 의해 조력 T-림파구의 과도한 증식 및 기능항진이 유발되어 유육종증이 발생하리라는 추측

을 하게 한다. 그러나 그동안 virus 등의 원인균을 찾으려는 노력들이 많이 있었으나 성공하지 못하였는데, 최근에 유육종증환자들의 BAL액 및 비장에서 정상 대조군에 비해 결핵균의 유전자들이 PCR법으로 유의하게 높게 검출되었다는 보고들이 있어 앞으로 이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다^{10,11)}. 그러나 최근에 다른 연구자들은 유육종증 환자들의 일부에서는 이같은 단일 종류의 세포들의 침윤이 관찰되나, 또 다른 환자들군에서는 이러한 현상을 관찰 할 수 없었다고 보고하였으며, 또한 이제까지 유육종증환자들의 BAL 소견의 특징이라고 생각되었던 T4/T8 비의 증가도 약 60%의 환자들에서만 나타나고 나머지 40%에서는 T4/T8비가 정상이거나 오히려 감소한 것을 관찰하여 다양한 양상을 보이고 있으며, 본 증례 2의 BAL 소견도 이로써 설명할 수 있다¹²⁾.

같은 가족내에서 두명 이상의 유육종증 환자가 발생하는 경우들이 종종 있는데, 1988년에 Andrews 등은 그동안 세계적으로 보고된 300가계를 분석한 결과, 가족들 중에서도 이성보다는 동성에서 발생하는 경우가 많고, 또 형제 자매간보다는 부모-자식간, 특히 어머니와 자식간에 잘 생기고, 이란성 쌍생아들에서 보다는 일란성 쌍생아들에서 많다고 보고하였고^{13,14)}, 본 증례도 어머니와 딸에서 발생하여 일치율을 보이고 있다. 유육종증 환자들을 대상으로 한 역학적 조사를 살펴 보면, Buck와 McKusick 등은 가족력이 있는 5가계를 조사한 결과가 가까운 가족내에서 62명의 환자들을 발견하였고, Jorgensen 등은 독일에서 2471명의 유육종증 환자들 중 40명에서 가족력을 발견하여 2%의 빈도로 가족간의 발생이 있다고 보고하였다. 또한 Headings 등은 Washington DC의 흑인 환자 80명의 친척들을 조사하여 11가계를 발견하여 14%의 빈도를 보이고, 전체 형제자매들 중에서는 1.5%의 유병률을 보인다고 보고하였는데¹⁵⁾, 전체 미국 흑인들에서 유육종증의 빈도가 0.07%인것을 감안하면 환자의 부모, 형제들 중에서 유육종증의 유병률이 1.5%인 것은 가족내 빈도가 일반인들보다 20배 높은 것을 의미한다. Ireland에서도 Brennan 등이 114명의 환자들 중 14명(9.6%)에서 형제 자매들 중 적어도 1명이상이 유육종증을 가지고 있는 것을 관찰하였고¹⁶⁾, 급년에 Harrington 등은 확진된 783 명의 환자들을 대

상으로 조사한 결과 14%에서 유육종증의 가족력이 있으며, Africa계 미국 흑인들에서(18.9%) 백인들(5.7%)에 비해 뚜렷이 가족적 발생이 높은 것을 보고하였다¹⁷⁾. 이와 같이 가족내에서 유육종증의 빈도가 높은 것은 가족내의 유전적인 요인과 환경적인 요소, 두 가지 기전 중 하나 때문일 수도 있겠지만, 유전적으로 유육종증에 대한 감수성이 있는 사람들이 특정한 외인적 자극에 노출되었을 때에 질병이 발현될 가능성도 생각해 볼 수 있다. 그러나, 이러한 외인적 요소로 인한 경우에는 시기적으로나, 지역적으로 몰려서 발생하는 것이 특징인데, Brennan의 보고로는 이러한 예는 단 2예 뿐이었고, 영국 흉부학회 조사상에서도 그러한 특성은 발견할 수 없었으며, 본 증례에서도 어머니가 발병한 후 만 4년이 지난 뒤에야 딸에서 발생하였다. 이러한 의미에서 HLA 형과 유육종증의 관련성에 대한 관심이 많아, I형 MHC 항원 중 A1, B8, B13, Cw7 및 II형 중 HLA-DR3와 -DR5가 유육종증에서 더 많이 관찰된다는 보고들이 있으며⁸⁾, 특히 유육종증의 포도막염과 HLA A1과 관련이 높고, 관절염과는 HLA B8이 연관이 있으며, HLA B8을 가진 환자들에서 폐유육종증이 잘 호전된다는 보고도 있다¹⁸⁾. 그러나 다수의 환자를 가진 큰 가계에서 조사한 결과, 특정 HLA형이 관련된 증거를 찾지 못했다는 보고들도 있어 아직은 HLA와 유육종증의 관계는 확실치 않다¹³⁾. 본 증례에서도 어머니는 A24(split of A9), A31(split of A19), B5, Cw3, DR8, DR13였고, 딸은 A2, A24(split of A9), B5, Cw4으로 지금까지 보고된 것들과 일치하는 것은 없었다. 본 증례의 가계에서는 아들이 명확히 밝혀지지 않은 심장계통(?)의 질병으로 군대에서 제대했다는 병력이 있었으나 본인이 거부하여 유육종증과 관련이 있는 지는 확인하지 못하였다. 또한 본 증례 2에서는 다른 지연성 피부반응에서는 음성이면서 결핵 피부반응에만 강양성으로 나타났는데, 유육종증 환자들중 약 6%에서는 결핵반응이 양성으로 나타난다는 보고가 있으며, 또 이러한 환자들을 추적검사한 결과 6명에서는 실제 활동성 결핵이 발생하였고, 항결핵제로 치료후에는 3명에서는 결핵반응이 다시 음성으로 전환되었다는 보고가 있어 본 증례에서도 항결핵제를 같이 투여하였다. 이제 우리나라에서도 유육종증의 빈도가 확실히 증가하고 있으므로 환자들의 가족력을 조

사하는 것이 필요하고, 특히 유육종증이 여러 장기를 침범하는 질병이고, 같은 가족중에서도 발현하는 양상이 다를 수가 있기 때문에 유육종증이 침범되는 전신의 장기의 질환에 대한 가족력을 철저히 조사한다면 앞으로 더 많은 가족형 유육종증을 발견할 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

어머니가 Stage 2 폐유육종증으로 진단 받고 치료된 후 4년만에 친 딸에서 X선상 폐문종대와 전방 포도막염이 발생하여, 기관지 폐쇄검 및 종격동경으로 실시한 종격동 임파선 생검으로 유육종증으로 진단된 가족형 유육종증이 우리나라에서는 처음 발견되어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Semenzato G, Agostini C, Chilosi M: Immunology and Immunopathology. In Sarcoidosis and other granulomatous disorders, edited by James DG., P153, New York, Marcel Dekker Inc., 1994
- 2) 고일향, 김기홍, 고광열, 주병선, 임한영: Sarcoidosis의 1예. 대한병리학회지 1:73, 1968
- 3) 대한 결핵 및 호흡기학술위원회: 유육종증 전국 실태조사. 결핵 및 호흡기학회지 39:453, 1992
- 4) Teirstein AS, Lesser M: Worldwide distribution and epidemiology of sarcoidosis. In Fanburg BL, edited. Sarcoidosis and other granulomatous diseases of the lung. p101, New York, Marcel Dekker, 1983
- 5) Fraser RG, Pare JA: Diagnosis of diseases of the chest. Philadelphia, WB Saunders Co. 1979
- 6) Gerli R, Darwish S: Memory phenotype of alveolar T cells in sarcoidosis. Chest 98:250, 1990
- 7) Saltini C, Kirby M, Trapnell BC, Crystal RG: Biased accumulation of T lymphocytes with "memory" -type CD45 leukocyte common antigen gene expression on the epithelial surface of the human lung. J Exp Med 171:1123, 1990
- 8) Semenzato G, Sgodsini C: Immunology of sarcoidosis. In Interstitial lung disease(2nd Ed.), edited by Sahwarz MI and King TE. p127, St. Louis, Mosby Year Book 1993
- 9) Tamura N, Moller DR, Balbi B, Crystal RG: Preferential usage of the T-cell antigen receptor B-chain constant region CB1 element by lung T-lymphocytes of patients with pulmonary sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 143:635, 1991
- 10) Saboor SA, Johanson NM, McFadden J: Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. Lancet 339:1012, 1992
- 11) Mitchell IC, Turk JL, Mitchell DN: Detection of mycobacterial rRNA in sarcoidosis with liquid-phase hybridization. Lancet 339:1015, 1992
- 12) Kantrow S, Meyer KC, Calhoun WJ, Kidd P, Raghu G: The T helper: Suppressor ratio in bronchoalveolar lavage is highly variable in sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 149:A606, 1994
- 13) Andrews JL, Campbell TC, Rocklin RE, Garovoy MR: Familial sarcoidosis: Clinical, immunologic, and genetic features of an unusual variant. In Sarcoidosis and other granulomatous disorders, edited by Grassi C, Rizzato G, and Pozzi E. Elsevier Science Publishers BV, P 291, Amsterdam, Netherlands, 1988
- 14) British Thoracic and Tuberculosis Association: Familial sarcoidosis. Tubercle 54:87, 1973
- 15) Headings VE, Weston D, Young RC, Hackney RL Jr: Familial sarcoidosis with multiple occurrences in eleven families: A possible mechanism of inheritance. Ann NY Acad Sci 278:377, 1976
- 16) Brennan NJ, Crean P, Long JP, Fitzgerald MX. High prevalence of familial sarcoidosis in an Irish population. Thorax 39:14, 1984

17) Harrington D, Major M, Vega R, Maliarik M, Rybicki B, Iannuzzi MC: Familial sarcoidosis: Analysis of 101 families and sibling phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* **149**:A607, 1994

18) Smith MJ, Turton CWG, Mitchell DN, Turner-Warwick M, Morris LM, Lawler SD: Association of HLA B8 with spontaneous resolution in sarcoidosis. *Thorax* **36**:296, 1981