

□ 원 저 □

류마티스 관절염환자에서 폐침범의 진단에 있어서 면역학적 지표와 폐기능 검사의 유용성

한양대학교 의과대학 내과학교실

이동석 · 이창범 · 고희관 · 문두섭 · 이재영
이경상 · 양석철 · 윤호주 · 배상철 · 신동호
김 성 윤 · 박 성 수 · 이 정 희

= Abstract =

The Utility of Immunological Markers and Pulmonary Function Test in the Early Diagnosis of Pulmonary Involvement in the Patients with Rheumatoid Arthritis

Dong Suk Lee, M.D., Chang Beom Lee, M.D., Hee Kwan Koh, M.D., Doo Seop Moon, M.D.,
Jae Young Lee, M.D., Kyung Sang Lee, M.D., Suck Chul Yang, M.D., Ho Joo Yoon, M.D.,
Sang Cheol Bae, M.D., Dong Ho Shin, M.D., Seong Yoon Kim, M.D.,
Sung Soo Park, M.D. and Jung Hee Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Background: It is reported that frequency of pulmonary involvement in the patients with rheumatoid arthritis reaches 10 to 50% and pulmonary involvement is a principal cause of death. As immunology and radiology has developed, interest for the early diagnosis of pulmonary involvement is increasing.

Method: Among the patients at Hanyang University Hospital from March, 1990 to July, 1995, we compared the 29 patients having pulmonary involvement with the 18 patients controls in clinical and chest high resolution computed tomography(HRCT) findings by immunological markers and findings of pulmonary function test. We sought useful markers for early diagnosis of pulmonary involvement with noninvasive investigations.

Results: The ratio of males to females was 14 : 15 in the group of pulmonary involvement, and all of the 18 patients were females in the control group. Smoking history was 31%(9/29) in the former group and none in the latter group. Rheumatoid factor(RF) was positive in 95.5%(28/29) of the pulmonary involvement group and in 100%(18/18) of the control group($p=0.12$). Antiperinuclear factor(APF) showed a significant difference: 86.9%(20/23, average value: 2.0) was positive in the pulmonary involvement group and 50%(8/16, average value: 1.1) in the control group($p=0.04$). Antinuclear antibody(ANA) was positive in 60.7%(17/28) of the pulmonary involvement group and in 72.2%(13/18) of the control group($p=0.33$). Cryoglobulin also showed a

significant difference: 72%(18/25) in the pulmonary involvement group was positive and 56.2%(9/16) in the control group was positive($p=0.02$). Bony erosion was positive in 61.5%(16/26) of the pulmonary involvement group and in 77.7%(14/18) of the control group($p=0.8$). On the pulmonary function test, the average value of alveolar volume corrected diffusion capacity and residual volume in the pulmonary involvement group and in the control group were 1.07mmol/min/KPa(predicted value: 64.2%), 1.32L(predicted value: 70%) and 1.44mmol/min/KPa, 3.75L(predicted value: 86.6%), respectively($p=0.003$, $p=0.004$), showing a significant difference.

Conclusion: APF or cryoglobulin on the serological test, the measurement of residual volume and alveolar volume corrected diffusion capacity may be used as effective markers in the diagnosis of pulmonary involvement of the patients with rheumatoid arthritis.

Key Words: Rheumatoid arthritis, Pulmonary involvement, Immunologic marker, Pulmonary function test

서 론

류마티스 관절염은 여자에서 주로 발병하고 다양한 임상 진행을 보이는 대칭성의 염증성 관절병증이다. 소관절의 대칭적인 변형을 일으키는 것이 특징이며 중증 류마티스 관절염 환자의 3/4에서 관절의 병변이 나타나는데 피하 결절, 안구 염증, 심낭염, 임파선병증, 비장 비대, Felty 증후군, 피부 궤양 및 흉막 폐병변 등을 포함한다. 관절의 병변중 흉막 폐병변은 1948년에 Ellman과 Ball이¹⁾ 최초로 보고하였고 다양한 형태로 나타나는데 섬유화 폐포염, 기질화 폐렴 및 임파구성 간질성 폐렴 등의 간질성 폐질환, 폐혈관염, 류마티스성 결절, 폐쇄성 기관지염 및 기관지확장증의 기도 질환, 흉막 질환 및 카프란씨 증후군 등이 있다²⁾. 이들 중에 간질성 폐섬유증의 경우 아직까지는 대부분 그 시작을 알기 어렵고 질병의 경과가 만성적이며 병인이 불분명하고 치료적 접근이 불확실하여 사망의 주요 원인을 차지한다. 따라서 이 합병증이 진행을 한다면 관절의 변형보다 더 심각한 결과를 초래한다. 그러나 현재까지 류마티스 관절염 환자에서 흉막 폐침범을 조기에 진단할 수 있는 좋은 예측 지표는 없는 실정이고, 최근에 면역학과 방사선학의 발달과 더불어 폐침범의 조기 진단에 대한 관심이 증가되고 있다. 이에 저자들은 1990년 3월부터 1995년 7월까지 본원에 입원한 환자중 임상

소견과 흉부 고해상도 컴퓨터 단층촬영상 폐침범 소견을 보였던 29명의 환자와 임상적 소견 및 검사 소견상 폐침범이 없었던 연령 범위가 같은 18명의 환자에서 면역학적 지표와 폐기능 검사 소견을 비교하여 비침습적 검사를 이용한 폐침범의 조기 진단에 유용한 지표를 찾고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1990년 3월부터 1995년 7월까지 한양대학병원 류마티스 센터를 통해 입원한 환자로 ARA(American Rheumatism Association)에서 1987년 개정한 류마티스 관절염의 진단 기준³⁾에 부합되어 류마티스 관절염으로 진단된 환자 중에서 임상적 소견 및 흉부 고해상도 컴퓨터 단층 촬영상 폐침범의 증거가 없었던 18명을 대조군으로 선정하였다. 또한 같은 기간 동안 같은 진단 기준하에 류마티스 관절염으로 진단된 환자 중에서 임상적 소견 및 흉부 고해상도 컴퓨터 단층 촬영상 폐침범 소견을 보이고 심혈관 질환의 증거가 없었던 29명을 폐침범군으로 선정하였다.

2. 방 법

1) 문진 및 이학적 검사

모든 환자에서 문진을 통하여, 연령, 성별, 유병 기간,

ARA에서 정한 functional class⁴⁾, 류마티스 관절염의 임상적 활성도를 보기 위한 관절압통지수(Ritchie index)⁵⁾ 등을 조사하였다.

2) 검사 소견

혈침속도는 Wintrobe method, 류마티스 인자는 Array 360 system(Beckman instrument, USA)을 이용한 nephelometry로 정량 하였으며 항핵항체는 배양된 IT-1 cell line, 항핵주변인자(antiperinuclear factor, APF)는 구강내 점막 세포를 이용한 간접 면역 형광법을 이용하여 검사하였으며, 한냉글로불린은 capillary precipitation method를 이용하였다.

3) 폐기능 검사

Erich Jaeger사의 Masterlab을 사용하였으며 폐확산능은 일산화탄소 확산법을 사용하였다.

4) 방사선학적 검사

모든 환자에서 양측 손목을 포함한 손과 발목을 포함한 발의 단순 전후 사진을 촬영하였으며 문진 또는 이학적 검사상 필요하다고 생각되는 관절에 대해서는 추가로 검사를 시행하여 골 미란(bony erosion)여부를 조사하고 해부학적 단계⁶⁾를 알아보았으며, 흉부 고해상도 컴퓨터 단층 촬영(GE 9800 hilight, USA)은 절편 두께(collimation thickness)를 1.5mm로 하였고 환자를 복외위로 하여 전폐야를 균등한 분할로 10개의 단면을 얻었다.

5) 통계 방법

폐기능 검사상의 측정치의 두 군간의 비교는 Student t-test를 사용하였고 한냉글로불린, 항핵주변인자는 Chi-square test를 이용하였고 류마티스 인자와 항핵항체는 비모수통계의 Mann-Whitney 방법을 사용하여 두 군간의 차이의 유의성을 검정하였다.

결 과

1. 임상 소견

남녀의 비는 폐침범군의 경우 1 : 1.07이었고 대조군의 경우 18명 모두 여자이었다. 흡연력은 폐침범군에서 31%(9/29)였으며 대조군은 없었다(Table 1). 임상적 소견상 Ritchie index는 각각의 평균치가 폐침범군은 15.4, 대조군은 17이었고 functional class는 2.63과 3.4이었으며 말단 관절의 Steinbrocker class는 2.62와 2.6이었으며 골 미란은 폐침범군의 경우 61.5%(16/26)에서 대조군의 경우 77.7%(14/18)에서 양성이었다(Table 1).

2. 방사선학적 소견

폐침범군의 흉부 고해상도 컴퓨터 단층 촬영상 양측 기저 부위를 침범한 벌집 모양의 소견이 31%(9/29)로 가장 많았고 젓빛 유리 음영이 26%(8/29), 망상 결절상

Table 1. Clinical Features of Patients with RA(n=29) with and Without(n=18) Clinical Evidence of Interstitial Lung Disease(ILD)

Index	RA-ILD	RA-controls	p-value
Sex(M:F)	1:1.07	0:1	<0.05
Mean age(years)	58±9.6	56±10	NS
Duration of disease(months)	91±93	88:69	NS
Cigarette smokers	31%	0%	<0.05
Dyspnea	31%	5%	<0.05
Crackling sound	95%	0%	<0.05
Ritchie index	15.4±5	17±6	NS
Functional class	2.6±1	3.4±1	<0.05
Radiographic changes of peripheral joints (Steinbrocker class)	2.62±1	2.6±1	NS
Bone erosion	61.5%	77.7%	NS

Unless otherwise indicated, values are the mean±S.E.; NS, not significant

음영이 21%(6/29), 폐기종이 10%(3/29), 폐낭포가 10%(3/29), 기관지 확장증이 6%(2/29), 흉막 질환이 6%(2/29)이었다(Fig. 1). 병변위치는 양측 하폐야가 37%(11/29), 전폐야가 24%(7/29), 양측 상폐야가 21%(6/29)이었다(Fig. 2). 단순 흉부 방사선 소견상 망상 결절상 음영이 31%(9/29)로 가장 많았고 망상 음영이 20%(6/29), 만성 변화에 동반된 불규칙한 반점 모양의 침윤(patchy infiltration)이 13%(4/29), 다발성 낭포 병변이 21%(6/29), 선상 반흔이 13%(4/29), 흉막 삼출액이 6%(2/29), 벌집 모양 음영이 6%(2/29), 정상 소견이 13%(4/29)이었다(Table 2).

3. 면역학적 지표

류마티스 인자는 폐침범군의 경우 96.5%(28/29)에서 양성이었으며 대조군의 경우 100%(18/18)에서 양성

이었다. 항핵주변인자는 폐침범군의 경우 86.9%(20/23, 평균치: 2.0)에서 양성 있었고 대조군의 경우 50%(8/16, 평균치: 1.1)에서 양성으로 유의한 차이가 있었다. 항핵 항체는 폐침범군의 경우 60.7%(17/28)에서 양성 있었고 대조군의 경우 72.2%(13/18)에서 양성이었다. Cryoglobulin은 폐침범군의 경우 72%(18/25)에서 양성 있었고 대조군의 경우 56.2%(9/16)에서 양성으로 유의한 차이가 있었다(Table 3).

4. 폐기능 검사 소견

폐기능 검사상 폐포량으로 교정된 폐확산능치와 폐잔기량은 폐침범군의 경우 평균값이 각각 1.07mmol/min/KPa(predicted value: 64.2%)와 1.32L(70%)이었고 대조군은 1.44mmol/min/KPa(78.1%)와 3.75L(86.6%)으로 유의한 차이가 있었다. 총폐용적과 최대자발성

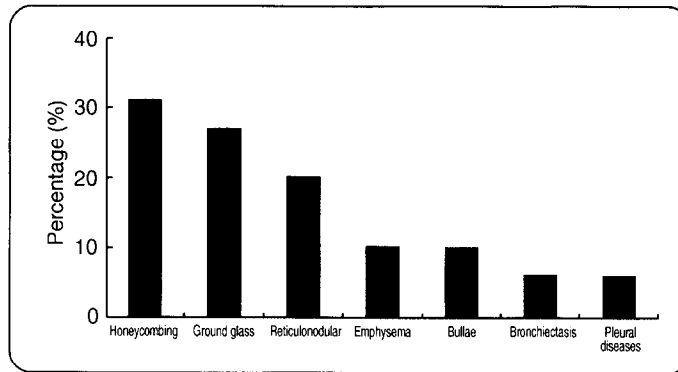


Fig. 1. Results of high resolution computed tomography(HRCT) in patients with RA with clinical evidence of interstitial lung disease(ILD).

Table 2. Chest Roentgenographic Findings in Patients with RA with Clinical Evidence of Interstitial Lung Disease(ILD)

Quality of infiltrate	Bilateral	Unilateral	Percentage
Reticulonodular	9	0	31%
Reticular	4	2	20%
Patchy infiltrate superimposed on chronic change	2	2	13%
Honeycombing	2	0	6%
Multiple cystic lesions	6	0	21%
Linear scarring	2	2	13%
Pleural effusion	0	2	6%
Normal	4		13%

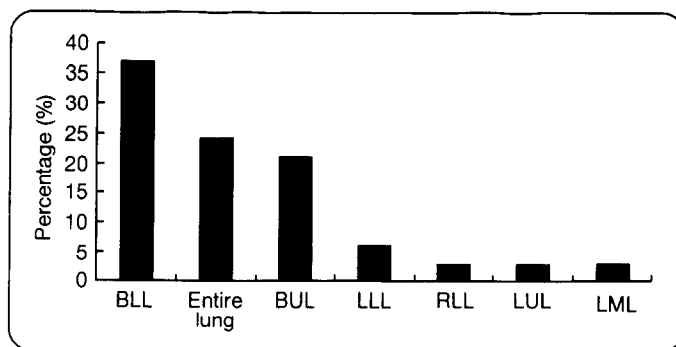


Fig. 2. Localization of lung lesion in high resolution computed tomography(HRCT) findings in patients with RA with clinical evidence of interstitial lung disease(ILD). BLL, both lower lobe; BUL, both upper lobe; LLL, left lower lobe; RLL, right lower lobe; LUL, left upper lobe; LML, left middle lobe.

호흡량은 폐침범군의 평균값이 각각 3.98L(102.9%)와 70.63L/min(101.6%)이었고 대조군은 4.0L(87.4%)와 74.59L/min(100.9%) 이었다(Fig. 3).

고 찰

류마티스 관절염 환자에서 관찰되는 합병증 중 흉막 폐병변이 사망의 주요 요인이므로 이를 조기에 발견하여 진행을 차단하려는 시도가 있어 왔다. 남녀의 비는 외국의 경우 보고자에 따라 3 : 1에서 거의 1 : 1까지 보고되어 있다^{7,8)}. 류마티스 관절염 환자에서 간질성 폐 질환의 유발 인자들로써 성별이 남성인 경우와 DMARDs(disease modifying antirheumatic drugs)의 복용력 등이 있다⁹⁾. 그러나 후자의 경우 약과 관계된 것인지 단순히 질환 자체의 중증도를 반영하는 것인지는 불분명하다. 또한 흡연도 위험성을 증가시키는 것으로 알려져 왔다¹⁰⁾. 본 연구의 경우 남녀의 비는 폐침범군의 경우 1 : 1.07이었고 대조군은 모두가 여자로서 성별이 남성인 경우는 폐침범의 위험인자라는 것을 알 수 있었다. 흡연력의 경우 두 군간에 유의한 차이가 있었으나 대조군이 모두 여자였기 때문에 폐침범에 대한 위험 인자로 보기는 어려웠다. 지금까지의 보고들에서 흉부 고해상도 컴퓨터 단층 촬영이나 폐기능 검사상의 폐섬유증의 증거와 적혈구 침강속도, 류마티스 인자의

Table 3. Immunological Features of Patients with RA with(n=29) and without(n=18) Clinical Evidence of Interstitial Lung Disease(ILD)

	RA-ILD	RA-controls	p-value
RF	97		
Positivity(%)	1075±36	100	NS
Mean titre±S.D.	53	350±420	
APF			
Positivity(%)	87	50	
Mean value±S.D.	2±1	1.1±1.4	0.04
CRG			
Positivity(%)	72	56	0.02
ANA			
Positivity(%)	60.7	72.2	
Mean titre±S.D.	194±480	221±590	NS

ESR, erythrocyte sedimentation rate

RF, rheumatoid factor; CRG, cryoglobulin

APF, antiperinuclear factor; ANA, antinuclear antibody

NS, not significant

양^{11,12)}, 나이, 유병 기간^{13,14)}, 류마티스 결절의 유무, 류마티스 관절염의 단계 및 감마글로불린의 양과의 상관 관계에 대해서는 논란이 많은 상태이다. 본 연구의 경우 임상적 척도인 functional class에서 두 군간에 유의한 차이가 있었으나 이는 대상 환자들이 입원 환자였고

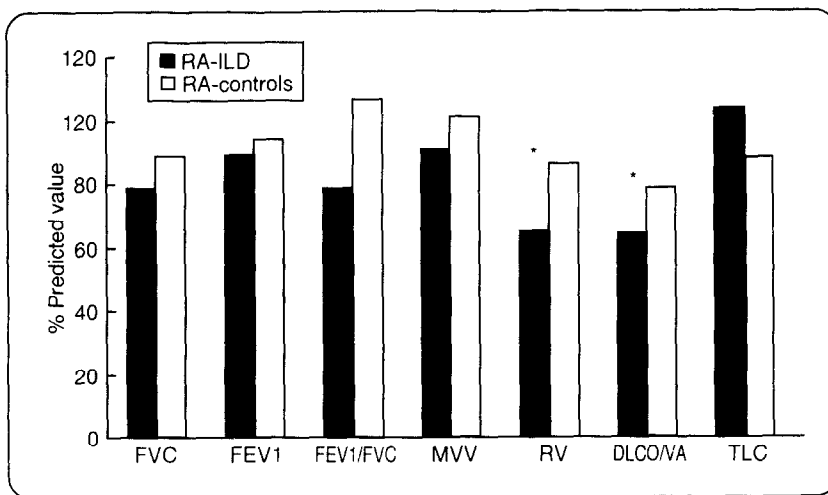


Fig. 3. Results of pulmonary function tests(PFTs) in patients with RA with(n=29) and without(n=18) clinical evidence of interstitial lung disease(ILD). FVC, forced vital capacity; FEV1, forced expiratory volume in one second; MVV, maximal voluntary ventilation; RV, residual volume; DLCO/VA, alveolar volume corrected diffusion capacity; TLC, total lung capacity; *, $p < 0.05$.

이들은 대부분이 관절염 증세를 주소로 내원하였기 때문으로 생각된다. 그리고 Steinbrocker class에 의한 방사선학적 단계 및 골 미란 그리고 적혈구 침강 속도와 유병 기간도 두 군간에 유의한 차이가 없어 기존의 연구들과 일치하였고 폐침범 증상을 먼저 호소했던 환자는 없었으며, 이 역시 환자의 선정이 관절염 증세를 주소로 입원한 환자를 대상으로 하였기 때문으로 생각된다^{15,16)} (Table 1, 3).

어떤 질환에 특이적인 자가 항체들은 진단적 또는 예후적 표지자로 사용될 수 있어 표지자 자가 항체라고 명명되기도 한다. 류마티스 관절염의 진단에 있어서 혈청학적 뒷받침은 IgG의 Fc부위와 반응하는 류마티스 인자의 존재에 주로 기초를 두고 있고 류마티스 관절염의 병리와 류마티스 인자와의 밀접한 관계는 류마티스 인자가 흔히 임상적 질환보다 먼저 나타나는 사실로써 설명된다. 따라서 류마티스 인자는 잠재적 류마티스 관절염이 의심되는 증세와 증후가 있는 환자들에서 예후적 표지자로서 특별한 의미가 있다. 류마티스 인자에 대한 연구는 지난 50년 동안 시행되어 왔으나 그들의 상이성 때문에 생명을 유발하는 자극이나 생리적 또는 병리적 역할에 대하여 아직 완전한 이해를 하지 못하고

있으며 폐침범과의 관계는 높은 역가와 폐침범의 발생과 상관 관계가 있다는 보고들과^{17,18)} 그렇지 않다는 보고로¹⁹⁾ 논란이 있어 왔으며, 본 연구의 경우는 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 현재는 혈청으로부터 분리한 단일클론성과 복합클론성 류마티스 인자에 대한 연구로부터 복합반응성 류마티스 인자의 존재를 증명하였고 이들의 교차 반응의 임상적, 병리적 중요성에 대한 연구들도 보고되고 있어 향후 이들과 폐침범과의 상관 관계에 대한 연구가 필요하리라고 생각된다²⁰⁾. 류마티스 인자 외에도 다른 잠재적 표지자 항체들이 기술되어 왔었다. 이들 중에는 비기관(nonorgan) 및 비종특이성(nonspecies specificity)을 갖는 세 가지 항체들이 있으며 이들은 상피 세포의 각기 다른 구성물에 대한 항체들이다. 토끼 식도의 각질층에 대한 항체(antikeratin antibody, AKA)²¹⁾와 배양된 단층의 세포들에서 세포 골격을 염색시키는 중간 섬유들(intermediate fibrin)에 대한²²⁾ 항체 및 항핵주변인자(antiperinuclear factor, APF)가 있다. 항핵주변인자는 최초로 Nienhuis와 Mandema가 1964년에 기술하였다. 이 항체는 사람의 구강 점막 세포의 핵주변의 동그란 또는 땅콩 모양의 과립들²³⁾로서 나타나는 케라토히알린과 반응한다. 이

들 중에서 특히 류마티스 인자와 함께 류마티스 면역과 정의 기본적인 표지자로 알려져 있고, 또 임상적으로 널리 쓰이고 있는 항핵주변인자의 경우는 류마티스 관절염 환자에서 민감도 86.6%, 특이도 82.8%를 갖고²³⁾, 항각질항체와 함께 면역학적 과정에서 서로 연관된 표지자로서²⁴⁾ 류마티스 인자나 항핵항체와는 연관성이 없으면서 질환의 중증도와 상관 관계가 있고, 특히 류마티스 인자가 음성인 경우에 그 상관 관계가 더 뚜렷한 것으로 보고되어 왔다^{23,25)}. 본 연구의 경우도 류마티스 인자나 항핵항체와 상관 관계가 없었고 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 있어 비관절 병변의 면역학적 병인과 연관되어 있음을 짐작할 수 있었고 폐침범의 조기 진단에 유용한 인자임을 알 수 있었다 (Table 3).

조직 절편이나 배양된 세포를 표적으로 이용한 간접 면역 형광법에 의한 항핵항체의 측정은 결체조직질환의 중요한 선별 검사이다. 류마티스 환자에서 항핵항체의 발효된 빈도는 10%에서 70%까지 다양한 빈도를 보이고 있다. 항핵항체는 질환의 중증도와 연관 관계가 있으며^{26,27)}, 비관절병변들과 항핵항체와의 연관 관계는 류마티스 혈관염의 경우 대조군과 빈도 차이는 없었으나 항체의 양은 환자군에서 의미 있게 높았고²⁸⁾, 폐침범 환자군에서 지속적으로 항체의 양이 많았다고 보고하였으나²⁹⁾, 본 연구의 경우 빈도 및 항체의 양 모두에서 두 군간에 차이가 없었으며 폐침범군에서 항체 양의 평균은 높게 나타났으나 통계학적인 의미는 없었다 (Table 3). 각기 다른 결체조직질환이 각기 다른 핵 항원과 반응한다는 연구들은 특히 항핵항체의 중요성에 대해 관심을 갖게 되었고 Erhardt와 Maini(1980)는 비관절 병변을 갖는 류마티스 관절염 환자가 높은 항 ENA항체가를 가지고 있음을 보고하였으며, 향후 이들의 폐침범에 대한 연관 관계에 대해 연구가 더 필요하리라 생각된다.

한냉침전에 포함되는 대부분의 단백질들은 면역글로불린이다. 단일클론성 면역글로불린에 의한 한냉글로불린이 가장 먼저 알려졌으며 가장 많은 것은 IgG 또는 IgM이다. LoSpalluto의 보고³⁰⁾에 이어 두개 또는 그 이상의 면역글로불린에 의한 한냉글로불린들이 기술되었고 이를 혼합성 한냉글로불린이라고 하였다. 혼

합성 한냉글로불린중 가장 많은 종류는 IgG-IgM 한냉글로불린이다. 이들 한냉글로불린들의 양은 혈청 내의 순환 면역 복합체의 양을 나타내며 관절의 병변의 병인에 중요하며, 한냉글로불린혈증이 피하 결절, 수지 혈관염, 피부 궤양, 피부 발적, 신경병증, 각막염 및 폐침범등의 비관절 증상과 상관 관계가 있으며, 이러한 환자들의 이환율 및 사망률을 예측하는데 유용하다고 보고되어 왔다³¹⁾. 또다른 한 보고에 의하면 증가된 한냉글로불린과 항핵항체의 양이 보다 더 심한 폐침범군에서 지속적으로 관찰됨을 보고하였으며³²⁾, 본 연구에서도 두 군간에 유의한 차이가 있어 폐침범의 병인에 연관되어 있음을 알 수 있었다(Table 3).

폐기능 이상은 질환의 단계, 이환 기간 및 류마티스 인자의 양과 관계가 있다고 보고되어 있고²⁾, 폐섬유증이 있는 류마티스 환자들에서 폐확산능의 감소와 휴식 또는 운동시의 동맥 저산소증을 동반한 제한성 장애를 증명하였었다^{15,16,33)}. 30명의 류마티스 관절염 환자와 30명의 퇴행성 관절염 환자를 전향적으로 비교한 보고에서 류마티스 관절염 환자의 20%에서 폐확산능이 감소됨을 관찰하였고¹⁶⁾, 다른 보고에서는 폐확산능의 감소가 41%에서 있었고, 폐활량은 환자군에서 예측치의 83%, 대조군은 예측치의 103%였으며 총폐용적은 두 군 모두 정상이었다. 또한 폐확산능의 감소는 흡연을 하고 있는 대조군과 환자군간에 의미 있는 차이가 있었음을 보고하였다¹⁵⁾. 최대중간호기유속이 폐침범을 반영하는 가장 민감한 항목이며 이는 초기 소기도 질환을 반영하는 것으로 보고되어 있다³²⁾. 본 연구의 경우 폐기능 검사상 폐포량으로 교정된 폐확산능치와 폐잔기량은 폐침범군의 경우 평균값이 각각 1.07mmol/min/KPa(predicted value: 64.2%)와 1.32L(70%) 이었고 대조군은 각각 1.44mmol/min/KPa(78.1%)과 3.75L(86.6%)으로 유의한 차이가 있었다(Fig. 3). 총폐용적과 최대자발성호흡량은 폐침범군의 평균값이 각각 3.98L(102.9%)과 70.63L/min(101.6%)이었고 대조군은 4.0L(87.4%)와 74.59L/min(100.9%)이었다. 이는 지금까지 발표된 논문들과 일치하였으며 폐기능 검사상 폐잔기량과 폐확산능의 측정은 유효한 지표로 사용될 수 있음을 알 수 있었고, 고해상도 컴퓨터 단층 촬영상 폐침범의 정도가 심한 군에서 폐기능의 장애가 역

시 심하였다. 또한 이들 폐기능 측정치와 유병 기간, 한냉글로불린, 류마티스 인자, 항핵항체 및 항핵주변인자의 양과의 상관 관계는 관찰되지 않았다.

흉부 고해상도 컴퓨터 단층 촬영은 박편의 두께(collimation thickness)를 1~3mm로 줄였고 공간 해상도를 높이기 위한 소프트웨어를 사용하여 200 micrometer 크기의 구조를 구분할 수 있어 폐소엽간 격막의 병적인 상태를 찾는 데 있어 폐기능검사보다 예민도가 높은 것으로 알려져 있다. 또한 증세가 있거나 기능적으로 장애가 있으며 임상적으로 전형적인 특발성 폐섬유증의 특징을 보이면서 교원성 질환이 확진된 경우의 환자에서는 간질성 폐질환을 진단하는데 있어 개흉폐생검이 필요 없다는 보고도³⁴⁾ 있다. 간질성 섬유증의 초기 변화는 늑막하 기저 밀도의 증가이다. 질환이 진행하면서 늑막하 부위에 작은 낭포가 나타나며, 그런 후에 더 큰 낭포가 가운데 폐실질로 침입하여 결국은 광범위한 벌집 모양을 유발한다³²⁾. 본 연구의 경우 양측 기저 부위를 침범한 벌집 모양의 소견이 31%(9/29)로 가장 많았고 젖빛 유리 음영이 26%(8/29), 망상 결절상 음영이 21%(6/29), 폐기종이 10%(3/29), 폐낭포가 10%(3/29), 기관지 확장증이 6%(2/29), 흉막 질환이 6%(2/29)이었다. 폐기종과 기관지 확장증은³⁵⁾ 간질성 폐질환이 있는 환자에서 흔히 볼 수 있는 병변이며 드물게 커다란 낭포를 동반하기도 한다³⁶⁾. 본 연구의 경우 기관지 확장증 소견만을 보인 경우는 한 환자에서 있었고 이 환자에서 기관지 확장증의 위험 인자인 폐결핵, 흡연력, 낭포성 섬유증, 소아 폐렴, 직업성 폭로, 기관지 확장증의 가족력 및 면역글로불린 결핍증 등의 소견은 없었다. 흉부 고해상도 컴퓨터 단층 촬영상 폐침범을 보였던 환자들의 단순 흉부 방사선 소견은 망상 결절상 음영이 31%(9/29)로 가장 많았고 망상 음영이 20%(6/29), 만성 변화에 동반된 불규칙한 반점 모양의 침윤(patchy infiltration)이 13%(4/29), 다발성 낭포 병변이 21%(6/29), 선상 반흔이 13%(4/29), 흉막 삼출액이 6%(2/29), 벌집 모양 음영이 6%(2/29), 정상 소견이 13%(4/29)이었다. 이들 중 정상 소견을 보였던 4명의 환자의 흉부 고해상도 컴퓨터 단층 촬영 소견은 양측 기저 폐야의 젖빛 유리 음영 소견으로 흉부 고해상도 컴퓨터 단층 촬영은 간질성 폐질환 환자들에서 후방 기

저 부위의 병변 및 젖빛 유리 음영의 초기 병변을 진단하는데 유리하였다.

본 연구 결과로 볼 때 류마티스 관절염 환자에서 폐침범을 진단하는데 있어서 혈청학적 검사중 항핵주변인자와 cryoglobulin, 폐기능 검사상 폐잔기량과 폐확산능의 측정은 유효한 지표로 사용될 수 있겠으며 향후 복합 반응성 류마티스 인자 및 항 ENA 항체와 폐침범과의 연관관계에 대한 연구가 더 필요하리라 생각된다.

요 약

연구배경: 류마티스 관절염 환자에서 폐침범의 빈도는 10~50%로 보고되어 있고 사망의 주요원인으로 알려져 있다. 따라서 최근에 면역학 및 방사선학의 발달과 더불어 폐침범의 조기진단에 대한 관심이 증가되고 있다.

방법: 1990년 3월부터 1995년 7월까지 본원에 입원한 환자중 임상소견과 흉부 고해상도 컴퓨터 단층 촬영상 폐침범 소견을 보였던 29명의 환자와 임상적 소견 및 검사소견상 폐침범이 없었던 연령 범위가 같은 18명의 환자에서 면역학적 지표와 폐기능 검사소견을 비교하여 비침습적 검사를 이용한 폐침범의 조기 진단에 유용한 지표를 찾고자 하였다.

결과:

1) 남녀의 비는 폐침범군의 경우 1 : 1.07이었고 대조군의 경우 18명 모두 여자이었으며 그중 흡연력은 폐침범군에서 31%(9/29)였으며 대조군은 없었다.

2) 류마티스 인자는 폐침범군의 경우 96.5%(28/29)에서 양성이었으며 대조군의 경우 100%(18/18)에서 양성이었다(p=0.12).

3) 항핵주변인자는 폐침범군의 경우 86.9%(20/23, 평균치: 2.0)에서 양성이었고 대조군의 경우 50%(8/16, 평균치: 1.1)에서 양성으로 유의한 차이가 있었다(p=0.04).

4) 항핵항체는 폐침범군의 경우 60.7%(17/28)에서 양성이었고 대조군의 경우 72.2%(13/18)에서 양성이었다(p=0.33).

5) Cryoglobulin은 폐침범군의 경우 72%(18/25)에서 양성이었고 대조군의 경우 56.2%(9/16)에서 양성으

로 유의한 차이가 있었다($p=0.02$).

6) 골 미란은 폐침범군의 경우 61.5%(16/26)에서 양성이었으며 대조군의 경우 77.7%(14/18)에서 양성이었다($p=0.8$).

7) 폐기능 검사상 폐포량으로 교정된 폐확산능치와 폐잔기량은 폐침범군의 경우 평균값이 각각 1.07mmol/min/KPa(predicted value: 64.2%)와 1.32L(70%)이었고 대조군은 1.44mmol/min/KPa(78.1%)와 3.75L(86.6%)으로 유의한 차이가 있었다($p=0.003$, $p=0.004$). 총폐용적과 최대자발성호흡량은 폐침범군의 평균값이 각각 3.98L(102.9%)와 70.63L/min(101.6%)이었고 대조군은 4.0L(87.4%)와 74.59L/min(100.9%)이었다($p=0.51$, $p=0.42$).

결론: 결론적으로 류마티스 관절염 환자에서 폐침범을 진단하는데 있어서 혈청학적 검사중 항핵주변인자와 cryoglobulin, 폐기능 검사상 폐잔기량과 폐확산능의 측정은 유효한 지표로 사용될 수 있겠다.

참 고 문 헌

- 1) Ellman P, Ball RE: Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestation. *Br Med J* 2:816, 1948
- 2) Schernthaner G, Scherak O, Kolarz G, Kummer F: Seropositive rheumatoid arthritis associated with decreased diffusion capacity of the lung. *Ann Rheum Dis* 35:253, 1976
- 3) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31:315, 1988
- 4) Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F: The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 35:498, 1992
- 5) Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grieverson P: Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 37:393, 1968
- 6) Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 140:659, 1949
- 7) Walker WC, Wright V: Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis. *Medicine* 47:501, 1968
- 8) Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC, Moss ML, Line BR, Reynolds HY: Idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical, histologic, radiologic, physiologic, scintigraphic, cytologic and biochemical aspects. *Ann Intern Med* 85:769, 1976
- 9) Patterson CD, Harville WE, Pierce JE: Rheumatoid lung disease. *Ann Intern Med* 62:685, 1965
- 10) Geddes DM, Webley M, Brewerton DA, Turton CW, Turner WM, Murphy AH, Ward AM: $\alpha 1$ anti-trypsin phenotypes in fibrosing alveolitis and rheumatoid arthritis. *Lancet* 2:1049, 1977
- 11) Tomasi TB, Fudenberg HH, Fiuby M: Possible relationship of rheumatoid factors and pulmonary disease. *Am J Med* 33:243, 1972
- 12) Schernthaner G, Scherak O, Kolarz G, Kummer F: Seropositive rheumatoid arthritis associated with decreased diffusing capacity of the lung. *Ann Rheum Dis* 35:258, 1976
- 13) Walker WC, Wright V: Diffuse interstitial pulmonary fibrosis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 28:252, 1969
- 14) Hunninghake GW, Fauci AS: Pulmonary involvement in the collagen vascular disorders. *Am Rev Respir Dis* 119:471, 1979
- 15) Frank DT, Weg JG, Harkelroad LE: Pulmonary dysfunction in rheumatoid disease. *Chest* 63:27, 1973
- 16) Popper MS, Bogdonoff ML, Hughes RL: Interstitial rheumatoid lung disease. *Chest* 62:243, 1972
- 17) Editorial: Rheumatoid lung and rheumatoid piles. *Br Med J* 1:186, 1967

- 18) Tomasi TB, Fudenberg HH, Finby N: Possible relationship of rheumatoid factors and pulmonary disease. *Am J Med* **33**:243, 1962
- 19) Sievers K, Hurri L, Perttala Y: Studies of rheumatoid pulmonary disease. *Acta Tuberc Scand* **35**:21, 1964
- 20) Kinoshita M, Aotsuka S, Yokohari R: Cross-reactive rheumatoid factors in rheumatoid arthritis with extra-articular disease. *Clin Exp Immunol* **79**:72, 1990
- 21) Young BJJ, Mallya RK, Leslie RDG: Antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J* **2**:97, 1979
- 22) Ball J: Serum factor in rheumatoid arthritis agglutinating sensitized sheep red cells. *Lancet* **2**:520, 1950
- 23) Janssens X, Veys EM, Verbruggen G, Declercq L: The Diagnostic significance of the antiperinuclear factor for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* **15**:1346, 1988
- 24) Aho K, von Essen R, Kurki P, Palosuo T, Heliovaara M: Antikeratin antibody and antiperinuclear factor as markers for subclinical rheumatoid disease process. *J Rheumatol* **20**:1278, 1993
- 25) Antonius AA, Westgeest AM, Boerbooms AM, Jongmans M, Vandenbroucke JP, Vierwinden G, Levinus BA, van de Putte LB: Antiperinuclear factor: Indicator of more severe disease in seronegative rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* **14**:893, 1987
- 26) Linn JE, Hardin JG, Halla JT: A controlled study of ANA+RF-arthritis. *Arthritis Rheum* **21**:645, 1978
- 27) Hannestad K, Stollar BD: Certain rheumatoid factors react with nucleosomes. *Nature* **275**:671, 1978
- 28) Quismorio FP, Beardmore T, Kaufman RL, Mongan ES: IgG rheumatoid factors and anti-nuclear antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* **52**:333, 1983
- 29) Cervantes-Perez P, Toro-Perez AH, Rodriguez-Jurado P: Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *JAMA* **243**:1715, 1980
- 30) LoSpalluto J, Dorward B, Miller W Jr, Ziff M: Cryoglobulinemia based on interaction between a gamma macroglobulin and 7s gamma globulin. *Am J Med* **32**:142, 1962
- 31) Erhardt CC, Mumford P, Maini RN: The association of cryoglobulinaemia with nodules, vasculitis and fibrosing alveolitis in rheumatoid arthritis and their relationship to serum C1q binding activity and rheumatoid factor. *Clin Exp Immunol* **38**:405, 1979
- 32) Fewins HE, McGowan I, Whitehouse GH, Williams J, Mallya R: High definition computed tomography in rheumatoid arthritis associated pulmonary disease. *British Journal of Rheumatology* **30**:214, 1991
- 33) Laitinen O, Nissila M, Salorinne Y: Pulmonary involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Resp Dis* **56**:297, 1975
- 34) Raghu G: Interstitial lung disease: A diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? *Am J Respir Crit Care Med* **151**:909, 1995
- 35) Shadick NA, Fanta CH, Weinblatt ME, O'Donnell W, Coblyn JS: Bronchiectasis. A late feature of severe rheumatoid arthritis. *Medicine Baltimore* **73**(3):161, 1994
- 36) McDonagh J, Greaves M, Wright AR, Heycock C, Owen JP, Kelly C: High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br J Rheumatol* **33**(2):118, 1994