

폐 혈관염

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

안 중 현

Pulmonary Vasculitis

Joong Hyun Ahn, M.D.

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea,
College of Medicine, Incheon, Korea

혈관염(vasculitis)은 혈관벽 또는 혈관 주위의 염증이 특징인 다양한 질환군을 말하며¹, 염증이 혈관의 파괴를 유도할 때 괴사성 혈관염(necrotizing vasculitis)이라고 명칭하기도 한다². 종류와 크기, 위치가 각기 다른 여러 혈관들을 침범할 수 있으므로 광범위하고 다양한 증후군이 발생할 수 있으며, 혈관염과 이로 인한 합병증은 일차적으로 또는 질환의 단일 증상으로 나타날 수 있고, 다른 질환에 동반되어 이차적으로 발생할 수도 있다^{1,2}.

폐혈관염은 임상양상이 서로 유사하게 나타날지라도 한가지 원인에 의한 질환이 아니고 똑같은 병리학적 소견을 보이는 것도 아니지만, 결과적으로 폐의 환기와 관류사이의 불균형을 야기하고 폐혈류역학과 우심실기능의 변화와 손상을 초래한다.

1. 분 류

지금은 아나필락시양 자반병(anaphylactoid purpura)으로 알려진 질환을 Schönlein이 1837년 처음으로 기술하면서 혈관염을 임상병리적 실체로 규명하였고, 그 후 1866년 Kussmaul 등이 결절성 다발성 동맥염(polyarteritis nodosa, PAN) 환자의 부검을 통해 광범위한 괴사성 혈관염을 보고하였다^{2,3}.

많은 연구자들이 혈관염을 체계적으로 분류하고 정립하려는 시도가 많았으나, 혈관염질환들이 서로 임상양상과 형태학적 변화가 중복되기도 하고, 각각 그 원인이 불명확하므로 공통된 견해가 부족한 실정이며, 폐혈관염을 분류함에 있어 현재는 CHAPEL HILL CONSENSUS 회의와 Lie 등²의 분류를 거쳐

Address for correspondence :

Joong Hyun Ahn, M.D.

Department of Internal Medicine, Our Lady of Mercy Hospital, The Catholic University of Korea
665 Pupyung-dong, Pupyung-ku, Incheon, 404-016, Korea

Phone : 032-510-5500 Fax : 032-510-5683 E-mail : ajhcmcim@netsgo.com

Table 1. Classification of pulmonary vasculitis
(Travis & Koss, 1994)

Idiopathic vasculitis with common pulmonary involvement
Wegener's granulomatosis
Churg-Strauss syndrome
Necrotizing sarcoid granulomatosis
Vasculitis overlap syndromes
Cryoglobulinemic vasculitis
Takayasu's arteritis
Behçet's syndrome
Idiopathic vasculitis with rare pulmonary involvement
Polyarteritis nodosa
Small vessels vasculitis
Henoch-Schönlein disease
Hypocomplementemic vasculitis
Temporal arteritis
Pulmonary vasculitis in systemic diseases
Classical sarcoidosis
Connective tissue disease
Inflammatory bowel disease
Malignant neoplasms
Pulmonary capillaritis with diffuse alveolar hemorrhage syndrome
Secondary or localized pulmonary vasculitis
Pulmonary infections
Bronchocentric granulomatosis
Primary pulmonary hypertension
Chronic eosinophilic pneumonia
Langerhans' cell histiocytosis
Pulmonary sequestration
Pulmonary embolism
Lung damage from drugs or toxic
Lung damage from radiation
Lung transplantation
Vascular involvement in lymphoproliferative diseases
Inflammatory pseudotumors and pseudolymphoma
Angiocentric immunoproliferative lesion
Non-Hodgkin's lymphoma
Intravascular lymphoma

Travis와 Koss⁴의 분류(Table 1)가 많이 사용되고 있다⁵.

2. 역 학

폐혈관염은 교원성 혈관질환에 비하면 상대적으로 드물고, 그중 대표적인 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)도 1967년까지 약 200여 정도가 보고되었을 뿐이며⁶ 기타의 폐혈관염 발생율은 잘 알려져 있지 않다. 폐혈관염은 모든 연령층에 발생 가능하지만 육아종성 혈관염은 40~50세에 주로 발병하고⁷, 교원성 질환에 동반된 혈관염이 여자에 흔한 반면 Wegener's granulomatosis, 림프종양 육아종증(lymphomatoid granulomatosis), 알레르기성 혈관염과 육아종증(allergic angiitis with granuloma)은 남자에 더 흔하다^{3,5-7}.

3. 병리학적 소견

폐혈관염의 가장 큰 특징은 염증, 특히 혈관의 전층에 분포하는 염증이다. 주로 angiocentric한 양상을 보이며, 다양한 크기의 동맥과 정맥이 포함되고 모세혈관염이 동반될 수 있다. 이때 섬유소양 괴사(fibrinoid necrosis)가 염증과 동반되고 혈관내피 증식과 혈관 주위 섬유화가 진행되어 혈관 폐쇄를 유발할 수 있으며, 이차적으로 혈전증이 올 수 있다. 폐혈관염에서의 염증세포들은 호중구, 정상 또는 비정상 림프구, 호산구, 단핵구, 대식세포, 조직구, 형질세포, 다형핵구 등을 포함하며 호중구가 우세할 때 백혈구과 괴성 혈관염(leukocytoclastic vasculitis)이라 하고 림프구가 더욱 많을 때는 육아종성 혈관염(granulomatous vasculitis)이라 하나 질환의 시간 경과에 따라 서로 혼재되거나 또는 다른 세포 양상을 보일 수도 있다⁸.

4. 원인과 병태 생리

각각의 폐혈관염 질환들에서 원인과 병태생리학적 기전은 차이가 있지만, 폐혈관염들은 상당부분 면역 병리학적 기전을 공유하는 것으로 알려져 있다. 그 근거

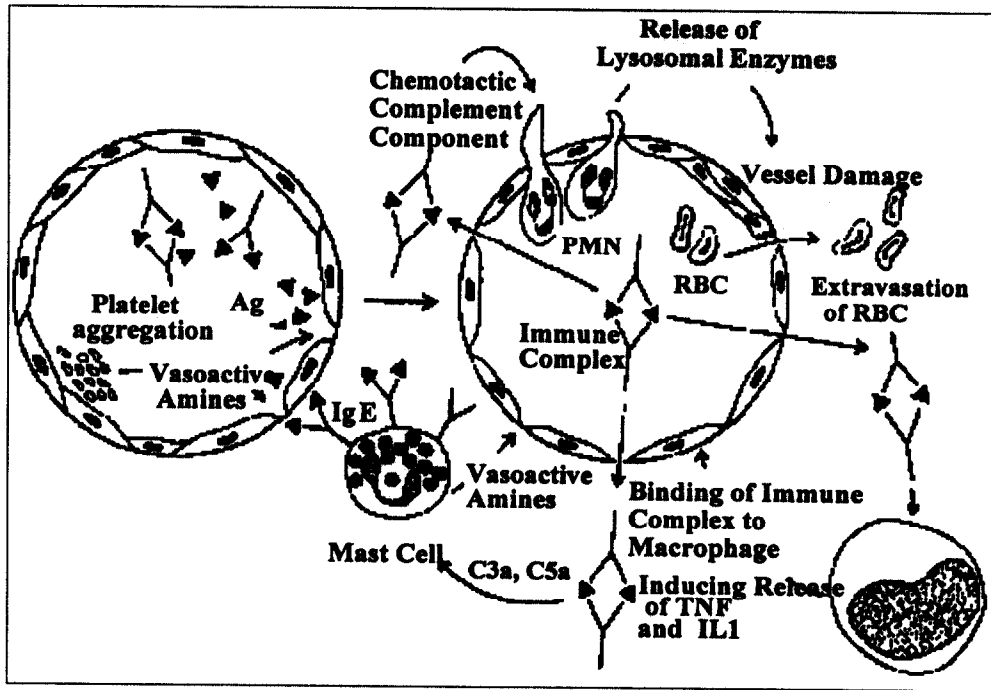


Fig. 1. Mechanisms of immune complex-mediated vessel damage. In immune complex-mediated vessel damage, soluble immune complexes become lodged in vascular endothelium rendered permeable by local release of vasoactive amines. Trapped immune complexes activate complement components that are chemotactic for polymorphonuclear leukocytes (PMN). PMNs attracted to the site of immune complex deposition infiltrate through the endothelial layer by an adhesion molecule-mediated process. Binding of immune complexes of Fc and complement receptors activates leukocytes, resulting in release of lysosomal enzymes and toxic oxygen radicals. Circulating monocytes become activated by similar mechanisms with release of inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6 and TNF α . This overall process results in the red blood cell extravasation and vessel occlusion typical of leukocytoclastic vasculitis.

로는 다음과 같은 관찰들^{1,5,8,9}에 의한 것인데 첫째, 백혈구과괴성 혈관염, PAN, Essential mixed cryoglobulinemia 등은 B형 간염과 같은 질환에서 혈관내 면역 복합체 침착을 통해 유발될 수 있다. 둘째, 면역 병리학 기전이 잘 설명되는 교원성 혈관질환의 일부이다. 셋째, 류마티스양인자, 한랭글로불린혈증, 고글로불린혈증, 저보체혈증, 순환 면역복합체 등의 혈액학적 이상을 동반한다. 넷째, 혈관염이 일시적인 감염이나 약물복용, 항원노출 등과 관계 있을 수 있다. 다섯째, 상하기도의 혈관염이 기도를 통한 외부항

원 유입과 관계될 수 있고, 이들이 면역억제 치료나 세포독성 약제에 반응한다는 것 등이다.

많은 연구자들이 면역 복합체 매개성 혈관염에서 조직손상의 기전은 혈청병(serum sickness)에서와 유사하다고 믿는데^{1,9}, 이 경우에 관계되는 항원들이 다 밝혀지진 않았으나 streptococcal M protein, hepatitis B surface antigen, mycobacterium tuberculosis 등이 관계될 수 있으며, 혈관염 병소부위에서 면역 글로불린 M, G, A 등과 부서진 보체들이 발견된다. 항원-항체 복합체는 항원 과다 상태에서 형성되

Table 2. Mechanisms of vascular damage in vasculitis syndromes

Pathogenic immune complex formation

Antiendothelial cell antibody-mediated vessel damage

Vessel damage associated with antibodies against lysosomal enzymes

Vessel damage due to pathogenic cellular immune responses and granuloma formation

Vessel damage or altered vessel function mediated directly by infectious agents

Tumor cell-mediated vessel damage

Unidentified mechanism

어 혈관벽에 침착되고, IgE 유발기전의 결과로 혈소판이나 비만세포에서 분비되는 히스타민, bradykinin, leukotriene 등과 같은 혈관활성아민이 증가되어 혈관벽의 투과성을 증가시킨다. 면역복합체의 침착은 호중구의 강력한 주화인자(chemotactic factor)인 C5a와 같은 보체를 활성화시킨다. 이런 세포들이 혈관벽에 침윤되어 면역복합체를 탐식하고 세포질내의 효소들을 방출시켜 혈관벽의 손상을 초래한다. 이 과정이 아급성 또는 만성으로 진행되면 단핵구가 혈관벽에 침윤된다(Fig. 1)⁵.

혈관염의 병리기전으로 가장 널리 알려진 면역복합체의 침착 이외에도 혈관내피세포에 대한 항체, 감염균, 종양세포 등도 혈관손상기전에 관여할 수 있다(Table 2)^{5,10}.

5. 증상 및 중후

혈관염 환자들에서는 주로 전신증상이 동반되고 호흡기 증상은 미미하지만, 혈관염이 일차적으로 폐를 침범하면 호흡기 증상이 주증상이 될 수 있다^{3,7,11}. 백혈구과괴성 혈관염의 경우에는 발열, 쇠약감, 관절통, 피부병변 등을 주로 보이고 반면 호흡곤란, 기침 등은 육아종성 혈관염에서 흔하다¹². 부비동통증과 비출혈 등이 Wegener's granulomatosis를 시사하고, 폐동맥류나 광범위한 모세혈관염 등에서 객혈을 보일 수 있으며, 주기적인 호흡곤란이나 천식의 과거력은 Churg-Strauss syndrome의 특징적인 양상이다⁹⁻¹¹.

6. 이학적 소견

백혈구과괴성 혈관염 환자에서 자반, 수포, 피부궤양 등을 보일 수 있고 관절의 변형, 피부비후, 레이노(Raynaud's) 현상 등도 나타날 수 있다^{9,11,12}. 베게너 육아종증 환자의 경우에 코와 상기도의 미란, 안구출혈, sclerouveitis 등이 특징적이고 홍채염, 구강이나 생식기의 궤양은 베체트(Behçet's) 증후군의 특징이다. 그 외 말초신경병변이 PAN에서 흔하고 중추신경병변은 거대세포 동맥염(giant cell arteritis)에 특징적이다^{1,5,11}.

7. 진 단

임상적으로 혈관염의 특징적인 양상을 보인다고 할지라도 그것만 가지고 단독적으로 진단하기는 어렵다. 검사실 소견상 거대세포 동맥염 등의 질환에서 적혈구 침강속도가 증가하고, allergic angiitis with granuloma, eosinophilia myalgia syndrome에서 호산구 증가 소견을 보이며, 면역글로불린의 증가, 보체의 감소, 순환 면역 복합체의 존재 등이 백혈구과괴성 혈관염에서 나타날 수 있다^{7,10,13}. 그리고 류마티스양인자의 유무, 항핵항체의 양상, antineutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)의 유무와 양상 등이 교원성 혈관 질환과 Wegener's granulomatosis를 감별하는데 도움을 준다^{11,14}.

혈관염이 폐를 침범하면 흉부 X-ray 검사상 부분적 침윤 소견을 특징적으로 보이며 경우에 따라 결절

형태를 보일 수도 있고, 아나필락시양 자반병, 교원성 혈관질환, Churg-Strauss 증후군 등에서 흉막액 소견을 보일 수 있다^{7,11}. Plain X-ray나 CT 검사 등이 Wegener's granulomatosis와 lymphomatoid granulomatosis의 진단에 도움이 되고, 혈관조영술이 PAN, giant cell arteritis, Takayasu's arteritis 등에서 자주 시행된다¹⁵⁻¹⁷.

저산소혈증이 종종 저탄산증과 만성 호흡기성 알칼리혈증과 동반되어 나타나고^{2,15}, 폐기능 검사상에서는 대체로 정상 소견을 보이지만 호기류나 폐용적의 경미한 감소를 나타낼 수 있다. 1968년 Nadel 등¹⁸은 폐확산능의 감소와 일호흡량(tidal volume)에 대한 사강의 증가, 휴식시에 폐포 동맥간 산소 분압차의 증가가 있을 때 폐혈관 폐쇄를 시사한다고 하였는데 이러한 이상들은 특히 운동시에 심해지는 특징이 있다.

폐혈관염의 진단에는 대개 조직검사가 필요한데 만일 피부병변이 있다면 피부조직 검사를 먼저 하는 것이 좋다⁹고하며, 폐조직 검사시에는 개흉폐생검을 하는 것이 경기관지 폐생검을 하는 것보다 조직을 크게 얻을 수 있어 추천된다^{7,15}. 그러나 90% 이상의 거의 모든 활동성 Wegener's granulomatosis 환자의 경우에 cytoplasmic ANCA가 양성이므로 폐조직 검사는 재고될 필요가 있고, Wegener's granulomatosis, PAN, Churg-Strauss syndrome, pauci-immune glomerulonephritis의 경우에 ANCA는 특이하고 객관적인 표지자로 인식되고 있다^{14,19}.

8. 치 료

백혈구과괴성 혈관염은 종종 자기제어(self-limited)되거나 원인 항원을 제거해주면 호전된다. 코르티코스테로이드는 질환이 광범위하거나 저산소혈증 등의 폐합병증이 있을 때 투여할 수 있고 Churg-Strauss syndrome, necrotizing sarcoid granulomatosis, eosinophilia myalgia syndrome, giant cell arteritis 등에서도 사용한다^{7,9,15}. 스테로이드에 반응하지 않거나 특히 폐와 신장의 침범이 심할 때는 대개

세포독성치료(cytotoxictherapy)를 한다. Wegener's granulomatosis 환자는 특히 cyclophosphamide에 극적인 반응을 보일 수 있다^{20,21}.

9. Specific Disorders

1) 베게너 육아종증(Wegener's Granulomatosis)

독일의 병리학자 Friedrich Wegener가 상하부기도의 괴사성 육아종성 혈관염과 사구체신염 소견을 보이는 3명의 환자를 1936년 처음으로 보고하였는데, 그는 이 질환이 polyarteritis nodosa의 변형으로 생각했으며 코와 그 주변부위의 병변위치 특성상 rhinogenic granuloma로 명칭하였다²². 그러나 이 질환은 호흡기나 신장 질환뿐 아니라 눈, 귀, 심장, 피부, 관절, 말초 및 중추신경 등을 침범할 수 있으며⁶, 그 원인과 병태생리는 잘 알려져 있지 않으나 고감마글로불린혈증과 순환항체의 발견 및 cytotoxic therapy에 잘 반응하는 것 등으로 보아 면역병리학적인 설명이 시도되고 있다^{6,20,22}.

폐를 침범하는 혈관염 중에서는 베게너 육아종증이 가장 흔한데 전신성 혈관염의 약 10% 정도를 차지하며, 모든 연령에 발생 가능하지만 중년기에 가장 흔하고(평균연령 41세; 분포 9-78세) 남자에서 좀 더 발병율이 높다^{21,23}.

증상은 부비동염이 가장 흔하고 발열, 관절통, 기침, 비염, 객혈, 귀와 눈의 염증 등이 동반될 수 있다. 상기도 침범시 연부조직과 골조직 파괴 및 이차성 세균감염이 흔해서 중심선 육아종(midline granuloma)과 혼동될 수 있으며, 기침(46%), 객혈(30%), 흉막염(28%) 등의 호흡기 증상과 부분적 폐침윤(67%), 폐결절(58%) 형태의 X-ray 소견을 보일 수 있다^{5,23,24}.

이 질환의 진단은 American College of Rheumatology의 진단기준(Table 3)²⁵에 따르는데, 이 진단 기준에 ANCA는 포함되어 있지 않으나 88%의 민감도와 92%의 특이도를 보인다고 하며, 병리조직소견

Table 3. Criteria of american college of rheumatology(1990) for the diagnosis of wegener's granulomatosis

In a patient with vasculitis confirmed by angiography and/or biopsy, the diagnosis of Wegener's Granulomatosis is established when at least two of the four following findings are present :

1. Painful or painless oral ulcers or purulent or bloody nasal discharge
2. Chest X-ray with nodules, fixed infiltrates, or cavities
3. Microhematuria(>5 rbc/HPF) or erythrocyte casts in urine sediment
4. Granulomatous inflammation within the wall of an artery or in the perivascular or extra-vascular area

Table 4. Pathologic pulmonary findings in patients with wegener's granulomatosis

Pathologic finding	Frequency (%)
Open lung biopsies(n=82)	
Vasculitis and necrosis	89
Granulomas and necrosis	90
Granulomas and vasculitis ± necrosis	91
Transbronchial biopsies(n=59)	
Vasculitis	7
Granulomas and vasculitis	5

이 Churg-Strauss syndrome을 포함하는 다른 혈관염들과 유사하므로 항상 임상적인 양상과 조직학적 소견을 종합해서 진단하여야 한다.

폐조직 검사상에서 대개는 폐실질괴사와 호중구, 림프구, 형질세포, 호산구 등이 혼재된 침윤 소견 및 혈관염과 혈관폐쇄 소견(Table 4)²⁴ 등을 보이며 모세혈관염도 거의 1/3의 경우에 볼 수 있는데 이는 객혈의 중요한 원인이 될 수 있고, 드물게는 간질성 섬유화, 급만성 세기관지염, bronchiolitis obliterans, lipid pneumonia 등의 양상을 보일 수 있다^{21, 24}.

1985년 van der Woude 등²⁵이 활동성 베게너 육아종증에서 ANCA의 특이도가 높음을 보고하였고 질환 활성도의 표지자로서 유용하다고 주장하였는데, 비록 ANCA가 다른 혈관염에서도 검출이 되지만 치

료반지 않은 활동성 베게너 육아종증환자의 90% 이상에서 세포질에 염색되는 양상(cANCA)으로 나타난다 하였다. 그러나 ANCA가 질환의 활성도를 반영하는 지표로 사용되는 것에는 아직 이견이 많고, 베게너 육아종증의 임상특징을 보이는 환자에서 cANCA가 음성이라도 이 질환의 진단을 배제할 수 없다^{5, 21}.

과거에 베게너 육아종증환자들은 진단 후 수개월에서 수년 내에 혈관염의 진행과 신부전 등으로 사망^{22, 24}하였는데 현재 경구용 cyclophosphamide와 corticosteroid 조합치료가 표준치료로 간주된다^{5, 20, 21}. Cyclophosphamide(1~2 mg/kg/day)와 소량의 corticosteroid를 질환의 활성도가 감소한 이후에도 1년 이상 사용하였을 때 75~90%의 환자들이 완전관해를 보였으며, 최근에는 methotrexate, cyclosporin, trimethoprim-sulfamethoxazole, intravenous immunoglobulin 등의 치료도 시도되고 있다^{5, 21, 24}.

2) "Limited" Wegener's Granulomatosis

Carrington²⁶과 Liebow가 임상적으로 Wegener's granulomatosis와 양상이 같으나 사구체신염이 없는 16명의 환자를 기술하였는데, 이들의 예후는 "classic" Wegener's granulomatosis보다 양호하였다. 일부 학자들이 이를 "limited" Wegener's granulomatosis로 명명하고 별개의 질환이라고 하였으나, 또한 일부 연구자들은 이것이 별개의 질환이 아니라

Table 5. American college of rheumatology(1990) criteria for the classification of churg-strauss syndrome

Criterion	Definition
Asthma	History of wheezing or diffuse high-pitched rales on expiration
Eosinophilia	Eosinophilia > 10% on white blood cell differential count
Mononeuropathy or polyneuropathy	Development of mononeuropathy, multiple mononeuropathies, or polyneuropathy (i.e., glove/stocking distribution) attributable to vasculitis
Pulmonary infiltrates nonfixed	Migratory or transitory pulmonary infiltrates on radiographs (not including fixed infiltrates), attributable to a systemic vasculitis
Paranasal sinus abnormality	History of acute or chronic paranasal sinus pain or tenderness or radiographic opacification of the paranasal sinuses
Extravascular eosinophils	Biopsy including artery, arteriole, or venule, showing accumulations of eosinophils in extravascular areas

For classification purposes, a patients with vasculitis is said to have CSS if at least four of these six criteria are present. The presence of any four or more criteria yields a sensitivity of 85% and a specificity of 99.7%.

“classic” Wegener’s granulomatosis의 조기형태로 인식하고 Wegener’s granulomatosis 치료와 같은 적극적 치료를 추천한다^{5, 11, 21}.

3) 림프종양 육아종증(Lymphomatoid Granulomatosis)

조직학적으로 림프모구, 형질세포, 조직구 및 크고 비전형적인 림프구 등이 상하부기도, 피부, 중추신경, 신장의 혈관 안팎에 침착하여 파괴를 일으키는 폐혈관염과 육아종의 독특한 양태를 Liebow 등²⁷이 1972년 처음으로 기술하였다.

Katzenstein 등²⁸의 보고에 의하면 150명의 lymphomatoid granulomatosis환자에서 평균 연령은

48세(7~85세)였고, 남자에서 여자보다 발생이 2배 정도 많았으며 Wegener’s granulomatosis 환자와는 다르게 흉통, 호흡곤란, 기침 등의 하부기도 증상을 대개 나타냈고 중추신경 침범은 흔했지만 신장질환은 드물었다.

그러나 다수의 lymphomatoid granulomatosis환자들에서 이 질환이 진단되기 이전에 이미 lymphoma가 진단되었고, 나머지 환자들 중 16%에서도 결과적으로 lymphoma가 발병하였다는 Katzenstein의 보고²⁸와 DeRemee 등²⁹의 경험에 의해 lymphomatoid granulomatosis는 악성 림프증식성 질환으로 분류되었다. Colby 등³⁰도 이에 동의하여 lymphomatoid granulomatosis는 다양한 형태의 침윤이 동반됨으로써 그 악성 본질이 쉽게 드러나지 않고 가려

진 lymphoma라고 고안하였다.

4) Allergic Angiitis with Granuloma(Churg-Strauss Syndrome)

발열과 호산구 증가가 동반된 심한 천식 환자 13명을 Churg과 Strauss가³¹ 1951년 보고하였는데, 병리학적으로 육아종성 혈관의 병변과 폐, 심장, 췌장, 신장, 피부의 작은 동맥과 정맥에 염증성, 육아종성, 괴사성 혈관 변화가 관찰되었다.

이 질환의 원인은 잘 모르지만 천식이 있거나 천식의 과거력이 있는 중년의 남성들에 주로 발병하고 폐, 말초신경, 피부, 심장, 장관 등에 잘 침범하나 신장질환은 흔치 않다^{9, 11, 21}.

특징적으로 말초 혈액내 10% 이상의 호산구 증가와 흉부 방사선 검사상 부분적 폐침윤이나 결절음영양상을 보이며, 진단은 American College of Rheumatology의 진단기준(Table 5)³²을 참고한다. 치료는 corticosteroid에 반응이 좋고 azathioprine이나 cyclophosphamide 등을 사용할 수도 있다^{11, 15, 21}.

5) 류마티스양 관절염(Rheumatoid Arthritis)

류마티스양 관절염은 말초 관절과 다른 장기의 염증으로 특징 지워지는 전신성 질환으로 흉막염, 생괴사성 결절(necrobiotic nodule), Caplan's syndrome(rheumatoid pneumoconiosis), 간질성 폐질환, 폐혈관염, 폐고혈압 등을 나타낼 수 있으나^{12, 21} 혈관염은 매우 드물어서 Yousem 등³³의 보고에 의하면 rheumatoid lung 환자의 개흉폐생검 40예 중 단지 1예에서만 혈관염이 발견되었다.

6) 전신성 홍반성 루프스(Systemic Lupus Erythematosus)

전신성 홍반성 루프스는 결체조직, 혈관 및 내부 장기의 염증성 변화를 특징으로 하는 전신질환으로 폐와

흉막을 침범시 흉막염, 무기폐, 요독성 폐부종, 급성 폐장염, 간질성 폐질환, 혈관염 소견 등을 나타낼 수 있다¹². SLE로 사망한 환자의 부검에서 폐혈관내 백혈구과괴성 혈관염과 섬유소양 괴사 소견이 발견되지만, 임상적으로 폐 고혈압, 우심부전 등이 나타나는 경우는 매우 드물다^{12, 15, 21}.

7) 전형적 결절성 다발성 동맥염(Classic Polyarteritis Nodosa, PAN)

PAN은 1866년 Kussmaul과 Maier가 근육내의 작거나 중간 크기의 동맥에 괴사성 동맥염을 갖고 있으면서 피하 결절이 있는 환자를 처음으로 기술하면서 제기되었으며^{3, 5}. 최근에는 혈관과 혈관주위의 호중구성 염증이 광범위하고, 혈관내막중식, 섬유소양 괴사, 혈관 폐색과 동맥류 형성, 조직 허혈과 경색을 동반하는 질환으로 정의된다^{5, 9, 17}. 전형적인 PAN은 기관지 혈관을 침범할 수는 있으나 폐혈관은 침범하지 않으며 육아종, 호산구혈증, 알레르기반응 등의 소견은 동반되지 않는다.

PAN은 드문 질환으로 영국에서 인구 백만명당 4.6명의 연간 발생율을 보였으나 B형 간염이 흔한 알라스카 에스키모인에서 인구 백만명당 77명의 연간 발생율을 보였다. 모든 연령의 남녀에서 비슷한 발생율을 보였으나 특히 40~60세에 주로 많았다^{5, 17}.

PAN환자에서 임상양상은 어떤 혈관이 침범되는가에 따라 다르게 나타날 수 있는데 개인마다 증상의 차이는 있지만, 초기에는 대개 쇠약감, 발열, 체중감소 등이 나타나고 시간이 경과하면서 골격근 침범, 말초신경장애, 위장관이나 피부 침범 정도에 따른 증상을 보인다.

대개의 경우 PAN의 원인은 모르지만 일부 예에서 B형 간염 바이러스(HBV) 감염 결과로 설명하는데 과거 프랑스에서 PAN 환자의 36%가 HBV와 관계된 PAN이었다고 보고되었고, 일부의 PAN 환자들에서 HIV, cytomegalovirus, parvovirus B19, human T-lymphotropic virus type 1, HCV 등이

Table 6. American college of rheumatology(1990) criteria for the classification of polyarteritis nodosa

Criterion	Definition
Weight loss > 4 kg	Loss of 4 kg or more of body weight since illness began, not due to dieting or other factor
Livedo reticularis	Mottled reticular pattern over the skin of portions of the extremities or torso
Testicular pain or tenderness	Pain or tenderness of the testicles, not due to infection, trauma, or other causes
Myalgia, weakness, polyneuropathy	Diffuse myalgias (excluding shoulder and hip girdle) or weakness of muscles or tenderness of leg muscles
Mononeuropathy or polyneuropathy	Development of mononeuropathy, multiple mononeuropathies, or polyneuropathy
Diastolic BP > 90 mmHg	Development of hypertension with the diastolic BP higher than 90 mmHg
Elevated BUN or creatinine	Elevation of BUN > 40 mg/dL (14.3 μ mol/L), not due to dehydration or obstruction
Hepatitis B virus	Presence of hepatitis B surface antigen or antibody in serum
Arteriographic abnormality	Arteriogram showing aneurysms or occlusions of the visceral arteries, not due to arteriosclerosis, fibromuscular dysplasia, or noninflammatory causes
Biopsy of small- or medium-sized artery containing PMN	Histologic changes showing the presence of granulocytes or granulocytes and mononuclear leukocytes in the artery wall

For classification purposes, a patient with vasculitis shall be said to have polyarteritis nodosa if at least three of 10 criteria are present. The presence of any three or more criteria yields a sensitivity of 82.2% and a specificity of 86.6%. BP=blood pressure ; BUN=blood urea nitrogen ; PMN=poly-morphonuclear neutrophils.

원인으로 밝혀졌다³⁴.

PAN의 진단은 임상적 배경에 기초를 두지만 조직 생검을 통해 혈관염을 증명하는 것이 좋고, American College of Rheumatology가 규정한 10가지 기준(Table 6)¹³에서 3가지 이상 존재하면 PAN으로 진단이 가능하다. 조직생검시 선호되는 생검장기는 골격근, 장판지신경(sural nerve), 신장, 고환, 간, 직장 등이며 혈관조영술이 조직생검에 앞서 미세동맥류

를 알아보고 또한 출혈의 위험성을 알아보기 위해 필요하다⁵.

치료받지 않은 전형적 PAN의 예후는 극히 불량하여 신부전, 장경색과 천공 등의 소화기합병증, 심혈관계합병증 등으로 사망한다. 치료받지 않은 환자의 5년생존율은 13%이며 corticosteroid 치료로 5년생존율을 40%까지 증가시킬 수 있다고 하였고, 전형적 PAN환자에서 corticosteroid(1 mg/kg/day)와

cyclophosphamide(2 mg/kg/day)의 복합투여시 5년생존율은 82%였다³⁵.

경우에 따라 PAN이 전신적인 침범 없이 한 장기에만 국한될 때 PAN의 제한된 형태(limited forms of PAN)라고 하는데, 주로 충수돌기, 담낭, 자궁, 고환 등에 침범된다. 조직학적 소견은 전신성 PAN과 같으며 예후는 더 양호하지만, 재발이 흔하고 전신적 PAN으로 진행할 수도 있다^{5,13,35}.

8) Giant Cell(Temporal) Arteritis

경동맥 가지중 하나 이상, 특히 측두동맥을 잘 침범하므로 뇌 혹은 측두동맥염이라고도 불리우나 다른 부위의 동맥도 침범할 수 있는 전신질환이다⁵. 임상증상으로는 두통, 측두동맥의 동통, 근육통, 안과적 이상, 어지럼증, 치매, 뇌혈관 질환 등의 증상을 보이며 남자보다 여자에서 흔하고 흑인에서는 거의 발생하지 않는다^{3,5,21}. 아직 원인에 대하여 알지는 못하나 면역병리학적인 기전, 특히 세포매개성 면역이 이 질환과 관련 있을 것으로 알려지고 있다^{5,21}.

검사실 소견상 가벼운 빈혈과 적혈구침강속도 증가 소견이 동반될 수 있으며, 확진을 위한 측두동맥 생검상 림프구와 거대세포의 침윤과 혈관내막 증식, 탄성막 파괴 소견 등이 있고, 신조직 면역형광 검사상 면역 글로불린과 보체의 침착이 있다^{7,9,21}. 치료는 corticosteroid를 사용하며 재발의 가능성이 있으므로 치료는 적어도 1-2년간은 지속해야한다. 예후는 비교적 좋고 대부분의 환자에서 완전관해가 유도된다^{7,11,21}.

9) 타카야수 동맥염(Takayasu's Arteritis)

일본 Kanazawa 대학의 안과 교수인 Takayasu가 망막혈관신생 소견을 보이며 상지의 맥박이 없는 젊은 여자 환자를 1908년 처음으로 보고하였는데^{3,5,11}, 주로 대동맥과 그 분지를 침범하는 육아종성 혈관염에 의해 혈관이 좁아져 막히게 되고, 동맥류 형성을 동반하며, corticosteroid와 항응고제 치료에도 불구하고

시각상실, 뇌혈관질환, 심한 고혈압, 좌심부전, 대동맥류 파열 등이 유발될 수 있다^{5,15,21}.

타카야수 동맥염은 드문 질환으로 측두동맥염보다 훨씬 적게 발생한다. 특히 동양의 젊은 여자들에서 발병하고 일본의 경우 매년 150예의 환자가 보고되며³⁶, 과거에 결핵이 흔한 지역에 많이 생기고 육아종성 조직 소견이 비슷하여, 결핵균이 원인이 될 수 있을 것으로 여겨졌으나 이를 뒷받침 할만한 자료가 없고, 또한 항결핵제를 사용하여도 질환의 호전이 없었다. 아직 정확한 병태생리가 알려져 있지 않고 여러 혈관염 중후군과 마찬가지로 순환 면역복합체가 발견되나 병인론적 의미는 명확치 않다^{3,5,36}.

젊은 여성에서 말초혈관의 맥박이 감소하거나 없어지고 사지혈압의 차이가 있으며 동맥의 잡음이 들릴 때 타카야수 동맥염을 의심해야하며, 혈관조영술이 병변이 있는 혈관을 찾는 유용한 검사법으로 이용^{15,21}되며, 가장 많이 침범되는 동맥은 쇄골하동맥이다. 조직병리학적으로 혈관의 염증이 발견되면 진단에 도움이 되지만 조직검사가 유용한 경우는 드물다.

치료로는 일차적으로 glucocorticoid를 사용하고 cytotoxic therapy를 병행할 수도 있으며, 질환의 활성도가 정지된 상태에서는 수술적 치료로 생존율을 증가시킬 수도 있다^{3,5,36}.

10) 베체트 증후군(Behçet's syndrome)

반복적인 구강과 음부의 궤양, 포도막염, 피부병변을 특징으로 하는 질환으로서, 기저 병리기전은 백혈구과 과성 정맥염이며, 다양한 크기의 혈관과 체내의 장기 기관 어느 것이나 침범할 수 있다^{3,5,37}. 병변에서 면역 글로불린염색을 하면 면역글로불린 G와 보체를 확인할 수 있으며 베체트 증후군 환자의 약 10% 정도에서 호흡기 침범을 보이는데, 반복적인 폐렴과 종종 치명적인 객혈을 보일 수 있다^{5,15,37}. 과거에는 객혈이 작은 폐혈관의 염증과 상대정맥의 혈전에 의해서 압력이 상승된 기관지정맥에서 나올 것으로 생각되었으나, 그 밖에도 큰 폐동맥류와 동정맥루에서도 나올 수 있

다³⁷.

11) Eosinophilia-Myalgia Syndrome

1980년대 후반에 불면증, 우울증 치료제로 사용되던 L-tryptophan이 제조과정에서 오염되어, 이 약물을 잘못 먹고 발생한 1500여의 eosinophilia-myalgia syndrome 환자가 역학적으로 보고되었다³⁸. 증상으로는 근육통, 관절통, 피부발진, 부종, 피로, 신경병증(neuropathy)등이 나타나고, 현저한 말초혈액내 호산구 증가가 동반되며 반수 이상의 예에서 호흡곤란 등의 호흡기 증상이 있다^{3,39}.

폐 생검상 섬유내막 증식소견과 혈관염 소견이 있고, 종종 다양한 정도의 간질성 침윤이 나타난다. L-tryptophan 복용을 중지하거나 corticosteroid 치료에 호전을 보이지만 종종 만성으로 진행할 수도 있다³⁹.

참 고 문 헌

1. Fauci AS. The spectrum of vasculitis : Clinical, pathologic immunologic and therapeutic consideration. *Ann Intern Med* 1978;89:660-7.
2. Lie JT. Nomenclature and classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1994;37:181-6.
3. Rubin LJ. Chapter 54, Pulmonary vasculitis. In Murray JF, Nadel JA, editors. *Textbook of Respiratory Medicine*, 2nd ed. Philadelphia : Saunders, Inc. ; 1994. p.1683-709.
4. Travis WD, Koss MN. Pulmonary vasculitis. In *Pulmonary Pathology*, 2nd ed. Berlin : Springer-Verlag, Inc. ; 1994. p.1027-95.
5. Lhote F, Guillevin L. Vasculitis. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. In *Rheumatic Disease Clinics of North America*. Philadelphia : Saunders, Inc. ; 1995. p.861-948.
6. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis : Studies in 18 patients with a review of the literature. *Medicine* 1973;52:535-61.
7. Fulmer JD, Kaltreider B. The pulmonary vasculitides. *Chest* 1982;82:615-24.
8. Sams WM. Necrotizing vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:1-13.
9. Dreisin RB. Pulmonary vasculitis. *Clin Chest Med* 1982;3:607-18.
10. Haynes BF. Vasculitis : Pathogenic mechanics of vessel damage. In : Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R, editors. *Inflammation : Basic principles and clinical correlates*. New York : Raven Press, Inc. ; 1992. p.921.
11. Lynch III JP, Leatherman JW. Chapter 79. Alveolar hemorrhage syndromes, In : Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York : McGraw-Hill, Inc. ; 1998. p.1193-210.
12. Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary Involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:471-503.
13. Lightfoot RW, Michael BA, Bloch DA. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheuma* 1990 ; 33:1088-93.
14. Jennette JC, Falk RJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases. A review. *Am J Kidney Dis* 1990;15:517-29.
15. Burns A. Pulmonary vasculitis. *Thorax* 1998; 53:220-7.
16. Connolly B, Manson D, Eberhard A, Laxer RM, Smith C. CT Appearance of pulmonary vasculitis in children. *Am J Radiol* 1996;167:901-5.
17. Nick J, Tuder R, May R, Fisher J. Polyarteritis nodosa with pulmonary vasculitis *Am J Respir crit care Med* 1996;153:450-3.

18. Nadel JA, Gold WM, Burgess JH. Early diagnosis of chronic pulmonary vascular obstruction. *Am J Med* 1968;44:16-25.
19. Niles JL. Value of tests for antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and treatment of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5:18-24.
20. Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1971;17:938-42.
21. Ciaccia A, Ferrari M, Facchini FM, Caramori G, Fabbri L. Pulmonary vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997;15:73-9.
22. Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis. *Arch Pathol* 1954;58:533-53.
23. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-7.
24. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY. Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-92.
25. van der Woude FJ, Rasmussen N. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: Tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;1:425-9.
26. Carrington CB, Liebow AA. Limited forms of angitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med* 1966;41:497-527.
27. Liebow AA, Carrington CB, Friedman P. Lymphomatoid granulomatosis. *Human Pathol* 1972;3:457-506.
28. Katzenstein AL, Carrington CB, Liebow AA. Lymphomatoid granulomatosis. *Cancer* 1979;43:360-73.
29. DeRemee RA, Weiland LH, McDonald TJ. Polymorphic reticulosis, lymphomatoid granulomatosis: Two diseases or one? *Mayo Clin Proc* 1978;53:634-40.
30. Colby TV, Carrington CB. Pulmonary lymphoma stimulating lymphomatoid granulomatosis. *J Surg Pathol* 1982;6:19-32.
31. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951;27:277-301.
32. Masi AT, Hunder GG, Lie JT. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-1100.
33. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:770-7.
34. Guillevin L, Huong LT. Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angitis: A Study in 165 patients. *Br J Rheumatol* 1988;27:258-63.
35. Fauci AS, Katz P, Haynes BF. Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med* 1979;301:235-40.
36. Koide K. Takayasu arteritis in Japan. *Heart Vessels* 1992;7:48-52.
37. Raz I, Okon E. Pulmonary manifestations in Behçet's syndrome. *Chest* 1989;95:585-9.
38. Centers for Disease Control: Eosinophilia-myalgia syndrome-New Mexico. *MMWR* 1989;38:756-67.
39. Catton CK, Elmer JC, Whitehouse AC. Pulmonary involvement in the eosinophilia-myalgia syndrome. *Chest* 1991;99:327-9.