

□ 증 례 □

원발성 결절성 폐실질형 유전분증 1예

가천의과대학 부속 길병원 내과학교실, 병리학교실* 방사선교실**

정성권, 오 준, 노양원, 공희상, 박계영, 박정웅,
박재경, 남귀현, 하승연*, 이한경**, 정성환

= Abstract =

A Case of Primary Diffuse Nodular Pulmonary Amyloidosis Localized in the Lung

Sung Kwoen Jung, M.D., Joon Oh, M.D., Yang Won Roh, M.D.,
Hee Sang Kong, M.D., Kae Young Park, M.D., Jeong Woong Park, M.D.,
Jae Kyung Park, M.D., Gui Hyun Nam, M.D., Seong Hwan Ha, M.D.*,
Han Kyung Lee, M.D.***, Seong Hwan Jeong, M.D.

Department of Internal Medicine, Department of Pathology, Department of Radiology**,
Gachon Medical School, Gil Medical Center, Incheon, Korea*

Nodular pulmonary amyloidosis is one of the rare manifestation of amyloid disease. It is known to be caused by amyloid L fibrils in the majority of cases. We experienced an unusual case of a forty-one year-old woman who was presented with multiple nodular lesion on the chest X-ray. CT-guided core needle biopsy, performed on the lesion, showed apple green birefringes, when stained Congo red and examined under polarized light. Ultrastructurally, there are randomly oriented, forming dense networks, and consists of fine, 7.5 to 10nm diameter, rigid, non-branching filaments of various lengths in electron-microscopic finding. We report a case of primary diffuse nodular pulmonary amyloidosis only localized in the lung, which was confirmed by CT guided core needle biopsy. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 49 : 365-371)

Key words : Amyloidosis, Lung, Core needle biopsy.

Address for correspondence :

Seong Hwan Jeong, M.D.

Department of Internal Medicine, Gachon Medical School, Gil Medical Center

1198, Guwol-dong, Namdong-gu, Incheon, Korea, 405-220

Phone : 032-460-3204 Fax : 032-469-4320 E-mail : jsw@ghil.com

서 론

유전분증은 비정상적인 섬유성 형태의 단백질이 세포 외 조직에 침착하는 질환이다^{1,2}. 유전분의 초미세구조는 7.5 nm에서 10 nm 직경의 가지가 없는 섬유소가 꼬여 있는 배열을 보이며 hematoxylin-eosin 염색하여 광학현미경 소견은 분홍색의 무정형 물질로 보이고 Congo red 염색하의 편광현미경에서는 연녹색 복굴절이 관찰된다. 원인 질환의 임상적 특징에 따라 원발성 유전분증, 속발성 유전분증, 가족성 유전분증, 노인성 유전분증으로 나눈다. 유전분을 구성하는 단백질은 15종 이상으로 밝혀졌고 이중 AA(amyloid A), AL(amyloid L), amyloid 등이 가장 중요하다. 유전분이 침착된 위치에 따라 폐유전분증은 기ATTR(transathyretin), β 2M(beta2 microglobulin), AE(endocrine-related 관기관지형 유전분증과 실질형 유전분증으로 나누고, 기관기관지형은 고립성 혹은 국소성(isolated, localized)과 다발성 혹은 미만성(multifocal or diffuse)으로 나누고, 실질형은 결절성(nodular)과 간질중격성(interstitial septal)으로 나누고 간질중격성은 다시 고립성(solitary)과 다발성(multiple) 등 3가지로 나누며, 여기에 폐문 림프절이나 종격동 림프절을 침범한 형태가 포함될 경우 4가지로 구분될 수 있다³. 전신성 유전분증의 경우에는 폐침착이 전체 환자의 약 30%에서 일어나지만 폐에만 국한적인 침윤을 일으키는 경우는 비교적 드물다고 보고되어 있다^{4,5}. 기관기관지형 폐유전분증의 주 증상으로는 점진적인 호흡곤란, 혈담 등이 있고, 반복적인 기관지염이나 폐렴이 발생할 수 있으며, 결절성 폐유전분증은 대부분 무증상이지만 객혈이 나타나거나 기관지확장증을 유발할 수도 있다⁶. 미만성 간질성 폐유전분증은 비교적 드문 형태이나 임상적으로 호흡곤란이나 기침 및 객혈 등이 자주 나타나며 심장 등을 침범하여 심부전을 잘 동반하고, 대부분 AL형 유전분이 관계된다. 그 동안 국내에서는 원발성 기관기관지형과 미만성 폐포 격막형 폐유전분증은 보고된 적이 있으나 결절성 폐실질형 유전분증은 보고된 적이 없었

다.

저자들은 타 장기의 침윤이 없이 폐에만 단독으로 침범한 원발성 다발성 결절성 폐실질형 유전분증 1예를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김○임, 여자 41세

주 소 : 2개월 간 지속된 기침 및 객담

현병력 : 특별한 증상 없이 지내오다 내원 2개월 전부터 기침, 객담, 간헐적으로 발열감 있어 약국에서 투약 받았으나 증상 호전 없고, 발열과 객담 악화되어 내원하였다. 호흡곤란이나 체중감소는 없었다.

과거력 : 1년 전에 충수절제술

가족력 : 특이 사항 없음

이학적 소견 : 혈압은 96/60 mmHg였으며, 맥박수는 분당 105회였고, 호흡수는 분당 20회 체온은 37.6℃였다. 환자는 만성병색을 보였고, 양측 하폐야에서 악설음(crackle)이 청취되었으며, 심장박동은 규칙적이었고 심잡음은 들리지 않았다. 복부 사지 및 신경학적 검사상 특이소견은 관찰되지 않았다.

검사 소견 : 입원 당시 말초혈액 검사상 혈색소 10.7 g/dl 로 경한 빈혈 소견 보였으며 헤마토크리트 33.5 % 백혈구수 4270/mm³ (호중구 60.7 % 임파구 30.4 % 단핵구 8.9 %) 혈소판수 194000/mm³ 혈구침강속도 45 mm/hr 이었다. 생화학 검사상 총단백 7.82 gm/dl, 알부민 2.99 gm/dl, 글로부린, 4.83 gm/dl, 빌리루빈 0.53 mg/dl, 알칼리성포스파타제 471 IU/L, GOT 24 IU/L, GPT 22 IU/L로써 혈청 글로부린과 알칼리성포스파타제 수치가 증가되어 있었다. BUN 4.8 mg/dl, Cr 0.7 mg/dl, 공복혈당 76 mg/dl, 전해질 검사상 Na 133.4 mEq/L, K 3.4 mEq/L, 소변 검사상 단백뇨 및 혈뇨 없었고 백혈구 10~15/HPF 소견있었고, 동맥혈가스 검사상 pH 7.431, PaO₂ 75.3 mmHg, PaCO₂ 36.5mmHg, HCO₃⁻ 27.1 mEq/L 소견을 보였다. 면역전기영동 검사에서 다형클론감마증(polyclonal gammopathy)

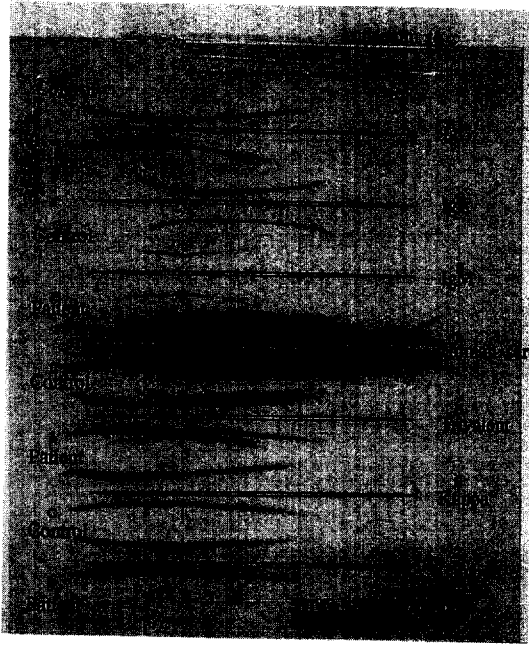


Fig. 1. The total protein level was within normal limit (7.6 gm/dl). The serum immunoelectrophoresis showed intensely stained arcs against anti-IgG and corresponding anti-kappa.

소견이 있었으며(Fig. 1), 혈청검사소견상 HBs Ag, HBs Ab, ANA(antinuclear antibody), RA factor, VDRL 모두 음성이었다. 폐기능 검사상 FVC 1.9L(예상치의 64%), FEV₁ 1.47L(예상치의 62%), FEV₁/FVC 76%로 중등도의 제한성 장애 소견을 보였다. 객담 항산균 도말검사는 3회 모두 음성이었고 이후 배양결과도 모두 음성이었다. 심전도 검사 소견은 정상이었으며 기관지내시경 소견상 특이한 기관지내 병변은 없었으며 기관지 폐포세척액 검사 결과 특별한 세균이나 이상 세포는 검출되지 않았으나, 세포분별검사상 호중구의 비율이 12%로 다소 증가되어 있었다.

방사선학적 소견 : 단순흉부 X-선상에서 양측 하폐야에 반점상(patchy) 폐경화(consolidation)의 소견이 보였다(Fig. 2). 1주일 후에 시행한 고해상 CT상에

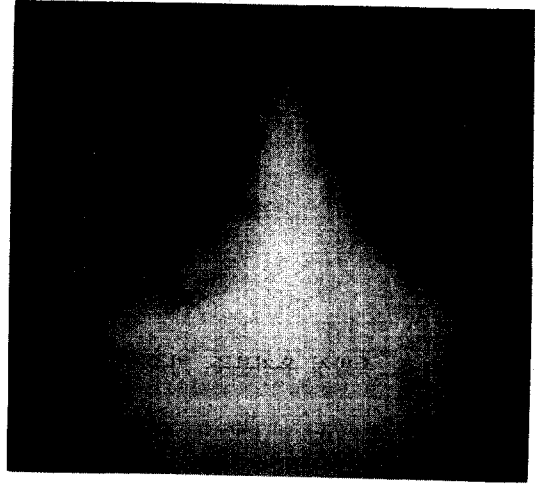


Fig. 2. Chest PA showed patchy air-space consolidation in both lower lung zones.

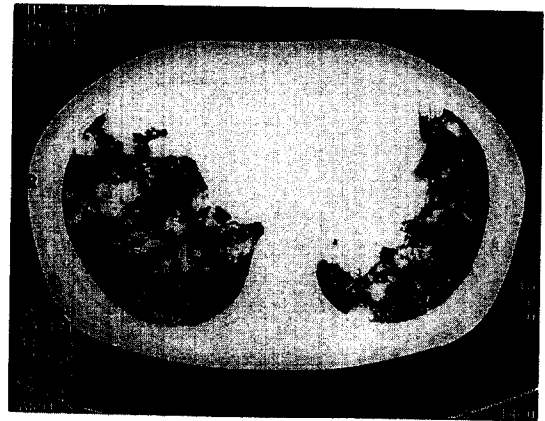


Fig. 3. HRCT revealed multifocal patchy consolidation and multiple well-defined or ill-defined nodules in both lower lobes and right middle lobe and lingula. A few bullae were also seen in both lower lobes.

서 양하엽 및 우중엽과 설상엽에 분포한 다발성 반점상 폐 경화와 함께 모든 폐엽에 분포하는 다수의 결절이 보였다(Fig. 3). 결절은 수 mm에서 3cm 크기이며, 원형 혹은 소엽성(lobulating) 형태였고, 비교적 경계가 명확하였다. 일부의 결절은 융합하는 양상을 보이기도 하였다. 또한 결절이 상엽보다 하엽에 많이

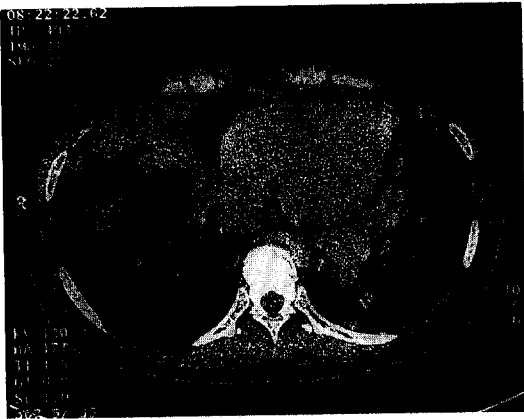


Fig. 4. Multiple areas of consolidation and nodules in lower lung showed homogeneous soft-tissue attenuation on mediastinal window of HRCT. No calcification was seen in the nodules or consolidation.

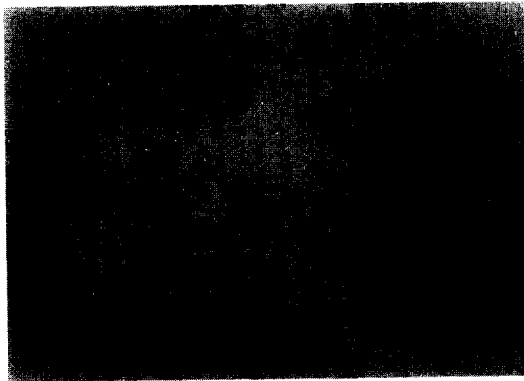


Fig. 5. The section showed dense accumulation of typical amorphous eosinophilic material. Aggregates of lymphohistiocytes were found and giant cell with foreign body are seen engulfing the eosinophilic materia (H & E, $\times 400$).

분포하며 폐의 중심부보다 변연부에 더 많이 분포하는 경향을 보였다. 양폐에 분포하는 결절과 경화는 연조직과 같은 정도의 CT 감쇄(attenuation)를 보였으며 석회화나 공동은 동반되지 않았다(Fig. 4). 고해상 CT소견은 세기관지폐포암, 림프종, 결핵, 및 기타 육



Fig. 6. Congo red stain showed apple green birefringence after polarization. (Congo red stain, $\times 400$)



Fig. 7. Ultrastructurally, there were randomly oriented, forming dense networks, and consisted of fine, 7.5 to 10nm diameter, rigid, non-branching filaments of variable length various lengths. ($\times 54000$)

아종 병변과의 감별이 어려웠다. CT 유도 하에 핵생검(core needle biopsy)을 시행하였다.

병리학적 소견 : 직장 생검 후 우폐중엽에서 생검을 시행하였다. 직장 생검에서는 정상 소견 보였으나, 우중폐엽에서 생검(core needle biopsy)으로 얻은 조직에서 전형적인 무정형 호산성 물질의 두터운 침착이 보였고, 림프구들과 거대세포가 호산성 물질을 포식한 소견을 자주 보였으며(Fig. 5), 이를 Congo red 염

색하여 편광현미경하에서 관찰하니 연록색 복굴절 (apple-green birefringence)을 나타냈고(Fig. 6), 전자현미경상 7.5-10nm 두께의 염주상의 섬유소가 관찰되었다(Fig. 7).

치료 및 경과 : 폐렴을 동반한 원발성 결절성 폐실질형 유전분증 진단하에 항생제와 대증요법으로 치료하여 기침 객담 발열 등의 증세가 호전되어 퇴원하였으며 현재 외래 통해 경과 관찰 중이다.

고 찰

유전분증이라는 용어는 1853년에 Virchow가 처음 사용하였으며, 유전분증이 폐의 하기도에 국한된 경우가 처음으로 보고된 것은 1877년 Lesser에 의해서였다⁷. 폐를 침범한 유전분증은 전체 환자의 약 30%에서 보이고 있으며, Smith 등⁸의 보고에 의하면 일차성 전신성 유전분증의 88%에서, 이차성 전신성 유전분증에서는 0.9%에서, 국소성 유전분증에서는 4.3%에서 호흡기에 발생한 것으로 보고하고 있다. 유전분증의 진단은 생검 조직을 Congo red로 염색하여 편광현미경으로 특징적인 연록색 복굴절 소견을 관찰함으로써 가능하다^{1,2}. 전신성 유전분증의 경우 직장 생검시 75~85%의 양성률을 보이므로 처음부터 무리하게 폐의 생검을 시도할 필요는 없으며, 직장 생검과 함께 복벽의 피하지방 생검도 유용하다^{2,5}. 여러 장기에 걸쳐 발생할 때는 전신성이라 하고 한 장기에 국한될 때에는 국소성이라 하며 종양이나 매독, 류마치스 관절염, 결핵, 다발성 골수종 등과 관련이 있을 경우는 속발성, 위에 언급한 질환과 동반하지 않고 특별한 원인 없이 생길 때 원발성이라 한다³. 유전분증의 치료는 분포와 생화학적 성상에 따른다. AA형 유전분증의 치료 목표는 원인질환을 억제하여 SAA(serum amyloid A) 단백질의 생성을 감소시키는데 있다. 이에는 내과적 혹은 수술적 치료를 포함하며, 혈장 SAA 치를 측정하는 것이 치료효과에 대한 평가로 바람직하며⁹, AA형 유전분증에서 Iodine-label SAP-scintigraphy는 진단의 민감도와 특이도가 높다¹⁰.

AL형 유전분증은 많은 경우가 골수종과 병행하기 때문에 치료에서는 골수종의 치료에 바탕을 두고 한다. 기존에 시행되어온 저용량의 세포독성 화학치료(cytotoxic chemotherapy)는 대부분의 환자에서 임상적 효과를 보기 전에 사망하는 환자가 많아 비교적 저조한 치료성적을 보이지만, 저용량의 경구 melphalan과 prednisone으로 치료한 환자 중 약 20%에서 좋은 반응을 보인다고 보고 되어있다¹¹. VAD(vincristine, doxorubicin, dexamethasone) 화학요법과 자가조혈모세포이식의 치료도 시행되어 왔으나, 좀 더 많은 검증된 결과가 필요하다¹. Anthracycline 유도체인 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin(I-DOX)는 유전분 섬유소에 결합되는 것으로 밝혀졌고, 이의 세포독성과 무관하게 AL형 유전분증에서 다소 효과가 있는 것으로 알려져 있다¹². 전신성 유전분증의 폐 침범은 주로 AL형의 미만성의 폐포격막형 유전분증이 많으며 이경우에는 폐에 제한성 폐기능 장애와 가스교환의 장애를 일으키며 심장과 폐혈관에도 침투하여 심부전과 폐동맥고혈압으로 반복적인 객혈이 동반된 호흡곤란이 심하며 호흡부전을 잘 일으켜 비교적 예후가 나쁘다. 폐에 국한된 유전분증으로 기관기관지형 유전분증에서는 기도폐쇄를 일으켜 만성적인 천명음, 호흡곤란, 기침, 객혈, 무기폐, 폐렴을 일으킬 수 있어 천식과 혼동되기도 하며⁵, 호흡부전이 생길 정도로 진행되면 종괴의 절제가 필수적인데, 외과적 절제와 기관지경하 절제술, 및 전기소작술, 레이저 치료술 등이 시도되어 왔다. 외과적 절제술은 폐기능이 여유가 있는 경우 유용하나 기능이 있는 폐를 버려야 한다는 단점이 있고, 생검검자를 사용한 기관지경하 절제술은 출혈이 심할 수 있어, 최근에는 치료 방법으로 레이저 소작 치료술이 권장되고 있다⁴. 결절성 폐실질형은 대부분에서는 무증상이지만 기침이나 객혈, 늑막성 흉통을 일으킬 수 있고, 흉부방사선상에 비교적 쉽게 발견되고, 결절은 서서히 자라고, 공동이 발생하거나 석회화 될 수 있으며 자연적으로 결절이 없어지는 경우도 있어 대개는 좋은 예후를 가지고 있으나 심한 다발성 결절이 있는 경우 호흡부전의 가능성이 있고, 드물게

는 Pancoast 종괴와 비슷한 증세를 일으킬 수 있으며, 단일 결절의 경우에도 림프선을 통하여 폐문 림프절 종창을 일으킬 수 있는 것으로 보고되어 있다. 일반적으로 결절의 절제는 필요 없지만 단일 결절이 너무 커서 호흡기적 증세를 발현시키거나, 암과 감별을 위해서는 수술적 절제가 필요할 수도 있으며⁵, 대개는 경피적 세침 검사로 진단에 좋은 결과를 얻을 수 있다. Utz 등¹³의 보고에 의하면 1980년에서 1993년까지 Mayo Clinic에서 원발성 폐유전분증 17예 중 7예가 결절성이고, 4예가 기관기관지형, 6예가 노인성이었고, 폐포 격막형은 없다고 보고하였고, Hui 등⁵의 보고에는 48예 중에 14예가 기관기관지형, 28예가 결절형, 6예가 폐포격막형으로 보고 되어있어 비교적 결절성 폐유전분증이 많다고 보고되어 있다. 국내에서는 그동안 폐유전분증이 총 14예 보고 되었으며 이중 이차성 폐유전분증이 2예 있었고, 원발성 폐유전분증은 12예가 보고되었으며 이들에서 기관기관지형이 8예, 폐포 격막형이 3예였고, 중격동 폐문형 유전분증이 1예 보고되었으나 결절성 폐실질형 유전분증은 보고되지 않았다.

본 증례는 단순 흉부사진과 고해상도 단층촬영에서 양 폐야에 폐 경화와 경계가 분명한 다발성 결절들이 있고, 폐기능 검사상 중등도의 제한성 장애 소견을 보였으나, 심한 호흡곤란이나 호흡부전 등의 소견은 없었으며, 타 장기에 이상소견이 없고 병행한 질환이 없는 원발성 결절성 폐실질형 유전분증으로 진단된 경우였으며, 기침 객담 발열 등의 증세가 있는 폐렴이 동반되어, 이에 대한 대증요법으로 치료하여 증상 호전이 있었으며, 현재 경과 관찰중이다.

요 약

유전분증은 비정상적인 섬유성 형태의 단백질이 세포외 조직에 침착하는 질환이고, 원발성 폐유전분증은 매우 드물게 보고되고 있다. 원발성으로 발생한 경우 기관기관지형은 기도폐쇄를 일으킬 경우에 외과적 절제술이나 레이저 치료술로 치료를 해야하고 미만성 폐

포격막형인 경우 호흡부전과 객혈 등으로 예후가 나쁘지만, 결절성인 경우에는 대부분 예후가 좋은 편이나, 드물게는 호흡곤란, 중증 객혈, 및 호흡부전을 일으킬 수 있으며 단일 결절일 때는 악성 종양과의 감별 및 치료적 방법으로 수술적 절제가 필요할 수도 있다. 저자들은 타 장기의 침윤이 없이 폐에만 단독으로 침범한 원발성 다발성 결절성 유전분증 1예를 조직검사를 통하여 확진 후 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Hawkins PN. The diagnosis, natural history and treatment of amyloidosis. JR Coll Physicians Lond. 1997;31(5):552-60.
2. Glenner GG. Amyloid deposit and amyloidosis: The beta-fibrilloses(second of two parts). N Engl J Med 1980;302(24):1333-43.
3. Palpla B, Dubiel-Bigaj J. Tracheobronchial amyloidosis. Pol J pathol 1998;48(1):27-34.
4. 김호중, 고종훈, 장명준, 홍성훈, 김경환, 현인규, 이명구, 정기석. 굴곡성 기관지경하 전기소각술로 치료한 미만성 기관기관지형 유전분증. 결핵 및 호흡기질환 1995;42(2):250-5.
5. Hui AN, Koss MN, Hochholzer L, Wehunt WD. Amyloidosis presenting in the lower respiratory tract. Clinicopathologic, radiologic, immunochemical, and histochemical studies on 48 cases. Arch Pathol Lab Med 1986;110:212-8.
6. Cohen AS: Amyloidosis(concluded). N Engl J Med 1967;277(12):628-38.
7. 박형석, 김현중, 고영민, 서지영, 정만표, 권오정, 이종현, 한용철. 미만성 폐유전분증 1예. 대한내과학회지 1998;55:956-9.
8. Smith RR, Hutchins GM, moore GW, Humphrey RL. Type and distribution of pulmonary parenchymal and vascular amyloid: Correlations with cardiac amyloidosis. Am J Med 1979;66(1):96-

- 104.
9. Wilkins J, Gallimore JR, Tennet GA, Hawkins PN, Limburg PC, van Rijswijk MH, Moore EG, Pepys MB. Rapid automated enzyme immunoassay of serum amyloid A. *Clin Chem* 1994;40:1284-90.
10. Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scinigraphy with ¹²³I-labeled serum amyloid P component. *N Eng J Med* 1990;323:508-13.
11. Gertz MA, Kyle RA, Griep PR. Response rates and survival in primary systemic amyloidosis. *Blood* 1991;77:257-62.
12. Gianni L, Bellotti V, Gianni AM, Merlini G. New drug therapy of amyloidoses : Resorption of AL-type deposits with 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin. *Blood* 1995;86:855-61.
13. Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis : The Mayo Clinic experience from 1980-1993. *Ann intern Med* 1996;124:407-13.
-