알레르기성 육아종증 1예

가톨릭의과대학 내과학교실, 피부과학교실*, 임상병리학교실**

양기정 · 문화식 · 이완국 · 송정섭 · 노재철

박성학 · 변해원 · 김영환* · 서은주**

= Abstract =

A Case of Allergic Granulomatosis

Ki Jeung Yang, M.D., Hwa Sik Moon, M.D., Wan Kook Lee, M.D., Jeung Seub Song, M.D.

Jae Cheol Ro, M.D., Seung Hak Park, M.D., Hae Won Pyun, M.D., Yong Whan Kim, M.D.* and Eun Joo Seo, M.D.**

Department of Internal Medicine, Dermatology*, Clinicopathology**, Catholic Medical College, Seoul, Korea

A case of allergic granulomatosis is presented with a discussion of its clinical and pathological manifestations. Diagnosis of this case as allergic granulomatosis is supported by a characteristic clinical manifestation of fever, hypereosinophilia, and asthmatic background with histopathologic picture that consisted of a necrotizing arteritis in association with an extravascular granulomatous lesions.

서 론

1951년 Churg과 Strauss에¹⁾ 의해 12예의 대다수 부검 환자에서 기관지 천식의 병력과 호산구 증다증의 임상양상을 나타내며 조직소견상 여러 장기에 침범하여 범발성 괴사성 혈관염의 특징적인 양상을 보여주는 질환을 알레르기성 육아종증이라 명명하였다.

1955년 Rose와 Speucer들은²⁾ 104예의 결절성 다발 혈관염 (polyarteritis nodosa) 환자의 부검에 중에서 기관지 천식의 증상과 아울러 위에서 기술한 특징적인 임상 및 검사소견을 보여주는 14예를 분리하여 보고하였다.

저자들은 기관지 천식의 증상과 함께 피부발진, 호흡곤란 및 고열을 주소로 내원하였던 44세 여자 환자에서 임상경과 및 병리조직 검사상 위에서 기술한 것과 같은 소견을 보인 알레르기성 육아종증 1예를 경험하고 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 정○례, 44세, 여자

이 논문은 1986년도 가톨릭 중앙의료원 연구보조비로 이루어

주 소 : 호흡곤란과 경미한 상기도염 증상, 다발성 피부발진, 자반증, 고열 및 결막하 출혈, 하지감각의 둔화.

과거력 : 3년전부터 기관지 천식으로 증상 발현시 마다 간헐적인 치료(스테로이드 및 기관지확장제) 이후 불규칙하게 약제를 복용하였다 함. 흡연이나 음주의 과거력은 없음.

가족력 : 특이한 사항 없음.

현병력 : 환자는 내원 20일전 부터 양하지에 감각이상 이 있었으며, 내원 2~3일전 부터 경한 상기도염 증상과 호흡곤란, 그리고 복부 및 사지에 다발성 피부 발진이 출현하였다 함.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압 120/90, 맥박 130, 호흡수 28, 체온 37.7°C이었다. 양안에 결막하 출혈을 보였고 흉부 청진상 심음은 빈맥외에 정상이었으나 호기성 천식음을 전 폐야에서 들을 수 있었다. 간장 및 비장은 촉진되지 않았으며 복부 및 사지에서 다발성 피부발진과 자반이 관찰되었다.

신경학적 검사상 양 하지의 감각이 둔화되어 있었다.

검사 소견 : 말초혈액 검사상 적혈구 및 혈소판의 소견은 정상이었으나 백혈구 증다증, 특히 호산구 증다증이 있었는데 심한 경우 감별혈구 계산상 전체 백혈구의 61%를 차지하기도 했으며 이는 치료 경과에 따라 약간 감소하는 양상을 보였다(Table 1). 소변검사상 현미경적

혈뇨가 있었으며 간기능과 신장기능 검사 등은 모두 정상 범위 이었다(Table 2). 대변 총란검사와 잠혈반응도 음성이었다. 3회 반복 시험한 객담도말검사에서 결핵균은 발견되지 않았으며, 아스페르길루스(*Aspergillus*)에 대한 객담 및 혈액배양검사도 모두 음성이었다. 면역확산시험(Immunodiffusion test)에 의한 진균항원에 대한 검사 역시 음성이었다. 아침 8시의 혈청 cortisol치는 17 μ g/dl이었으나 24시간 뇨에서의 17-ks는 2.1mg/dl,

Table 1. The Sequential Follo-up of the Total Eosinophils Count in Peripheral Blood

17-OHCS는 1.5mg/dl로 모두 저하된 소견이었다. 혈청면역글로블린 정량검사상 IgG 860 mg/dl, IgA 213 mg/dl, IgM 154 mg/dl로 정상범위 이었으나 IgE는 1,560 IU/ml이었다. C₃는 128 mg/dl, C₄는 36.5 mg/

Table 2. Laboratory Findings

CBS	Hb(Gm%)/Hct(%)	12.7/37
	WBC (mm ³)	9300-33800
	Platelet	140000
	ESR/c-ESR	58/43
U/A	pH : 5.0	Protein : negative
	S. G. : 1.020	Sugar : negative
	Microscopic findings : Many RBC, 5-10 WBC	
B-C	FBS (mg/dl) : 112	BUN/Cr (mg/dl) 18.1/1.1
	TP/Alb (G/dl) : 5.0/3.0	Na/K (mEq/L) 137/3.4
	TB/Direct (mg/dl) : 0.6/0.3	TTT (K-A) 4.4
	SGOT/SGPT : 33/19 (unit)	PT (%) 95
	T Chol (mg/dl) : 134	(sec) 13.5
	Amylase (unit) : 27	GGT (IU/L) 5
alpha-FP, VDRL, RA test, LE cell (x3), FANA. : all negative		
HBsAg and HBsAb : negative

Fig. 1. Chest PA shows crowded lung markings with cystic and tubular radiolucencies, feathery and mottled increased densities at RLL (left). 1 month later, follow up film reveals slight regression of previous noted lesions (right).

dl로 정상범위 이었다.

X-선 검사 및 기타 검사 소견 : 내원 당일과 치료경과 후의 흉부 X-선 소견은 그림 1과 같고, 임원기간중 시행한 정맥성신우조영술소견 역시 정상이었다. 심전도 소견 역시 특이한 이상은 없었다.

병리 소견 : 피부 생검의 광학 현미경적 소견은 진피에 있는 혈관들, 특히 소동맥에는 그 벽에 호산구를 비롯한 염증세포가 침윤되어 있었고, 유섬유소의 침착과 혈관벽의 파괴가 관찰되어 급성 혈관염 소견을 나타내고 있었

고, 때로 혈전을 형성한 곳도 있었다(Fig. 2 A). 어떤 혈관은 그 내피세포가 내강을 폐쇄시킬 정도로 증식되어 있었다. 또한 상피양 세포로 구성된 육아종성 병변이 진피 곳곳에서 관찰되었는데 주로 상부 진피의 혈관 근처에 위치하고 있었고 소량의 섬유소 침착과 드물게 Langhans 형의 거대세포의 침윤을 동반하고 있었다(Fig. 2B). 혈관염의 주변이나 육아종성 염증내에는 호산구가 드문 드문 관찰되었다. 표피가 위축되어 있는 곳과 그에 연관 진피에 출혈성 피사를 동반한 곳이 국소적으로 관찰되었는

Fig. 2. A. Necrotizing vasculitis with thrombosis and perivascular infiltration of eosinophils.
B. Epithelioid cell granuloma with occasional infiltration of eosinophils and Langhans' type giant cells, around the vessels in the dermis. (H&E, 200X)

Fig. 3. Many of the marrow leukocytes are eosinophilic granulocytes. (Wright stain, 400X)

데 이는 혈관염이나 혈전으로 인한 폐색에 병발한 소견이나 생각되었다. 골수천자점사상 세포충실도(cellularity)는 80%정도로 증가되어 있었고 골수계열세포와 적혈구계세포비율(M:E ratio)은 3:1이었으며 골수계 세포의 70%가 호산구이었다(Fig. 3).

경 과 : 입원 5병일 부터 steroid 30 mg/day로 치료를 시작한 후 호흡곤란과 고열 및 천식의 자각증상의 소실과 함께 호산구의 절대치 감소와 피부의 발진과 자반 등이 소실되었다 25병일 부터 20 mg/dl로 감량한 후 특별한 불편없이 정상적인 상태로 30병일에 환자는 퇴원하였다.

고 안

1951년 Churg과 Strauss¹⁾에 의해서 처음으로 기술된 알레르기성 육아종증은 그 이전에 보고되었던 여러 임상 및 실험적 보고³⁻⁶⁾들을 근간으로 하여 특징적인 임상소견과 병리조직학적 소견을 가진 새로운 질환으로 분류되었다.

임상양상은 모든 기관을 침범할 수 있음으로 결절성 동맥 주위염(periarteritis nodosa)과 유사하나 대개의 경우 오랜 기간 동안의 기관지 천식의 병력이 선행하여 나타나고 고열 및 호산구증다증이 모든 예에서 동반되는 것이 특징이다. 기관지 천식으로부터 이 질환으로 합병하기까지의 기간은 Churg과 Strauss의 보고에서는 평균 3년(수개월~30년)이며 이 기간이 짧을수록 예후가 불량하다 하였다. 증상의 말기에 천식의 정도가 심해지면서 고열과 과다호산구증다증이 나타나는데 심한 경우 지속성 천식 상태로 이행되기도 한다. 주요기관 침범에 의한 말기 사망직전에는 대부분 경우 천식이 완전 소실된다 한다¹⁾.

호산구증다증을 주로하는 백혈구증다증이 나타나는데 심한 경우 호산구는 감별혈구 계산상의 85%까지 차지할 수 있다 하며 경과중 심한 변화 추이를 보이거나 대개 가장 높은 수치를 보인후 급격히 감소하면 사망에 이르게 된다¹⁾. 본 증례의 경우도 골수천자로 만든 도말표본에서, 70%가 호산구이었다. 간혹 Löeffler씨 질환의 호흡기 침범예와 유사한 방사선적 소견을 보이는 경우가 있다 한다⁸⁾. 병리조직학적 소견으로는 중간 및 작은 크기의 혈관벽에 괴사성 및 육아종성 염증이 나타나고, 호산구성 삼출 및 유섬유소성 변성(fibrinoid degeneration)

으로 이루어져 있는 맥관주변 육아종성 결절(paravascular granulomatous nodule)의 출현이 가장 특징적인 소견이라 하겠다^{1,9)}. 본 증례에서도 급성 소동맥염 및 특징적인 육아종성 결절 병변을 관찰할 수 있었는데 육아종내에 유섬유소의 침착이 뚜렷하지 않고 침윤된 세포들도 호산구보다는 주로 상피양 세포로 구성되어 있었고 드물기는하나 Langhans형 거대세포의 침윤을 동반하고 있었다는 점과 급성 혈관염 소견 이외에 혈관 내피세포의 증식과 섬유화를 보여 주고 있는 점은 병의 만성경과를 나타내는 소견이라 생각된다. 이때 나타나는 염증성 변화 역시 침범부위에 따른 정도의 차이가 다양하게 나타나는데 시기에 따라서는 급성, 아급성, 만성으로 나타날 수 있다. 급성기에는 전체 염증세포의 70~80%까지 차지하던 호산구도 병의 진행에 따라 감소하여 거의 나타나지 않는 경우도 있으며, 만성기가 되면 특징적인 소견으로 이물질 또는 Langhans씨 형의 대식세포 및 거대세포들이 출현하게 된다. 이러한 염증성 변화가 자주 일어나는 장기는 심장이며 주로 심외막에 나타나지만 판막에는 잘 침범되지 않는다⁸⁾. 임상증상으로는 질환 자체의 병변이 혈관에 대한 침범인 고로 전신의 모든 장기에 출혈, 경색, 상흔 및 염증성 변화 등으로 다양하게 나타날 수 있는데 심장 침범에 따른 심부전증 및 심근경색증에 의한 증상들이 자주 동반된다. 폐를 침범하는 경우는 주로 폐동맥 분지에 대한 침범이 많고 폐포와 폐중격 등에 다양한 병변을 유발할 수 있다. 신장의 경우에도 급성 또는 만성 혈관성 병변에 따른 후유증이 나타난다. 간에서도 간실질 손상과 아울러 특징적인 육아종성 결절을 볼 수 있으며, 드물지만 담관도 침범되어 증상을 보인다 한다. 비장의 침범 예는 드물며, 임파선 침범의 경우에는 초기의 Hodgkin씨 질환과 감별하여야 한다. 피부에 대한 병소도 홍반, 반점상구진, 농포 및 자반(혈소판 감소에 의하지 않는)등으로 다양하며, 특징적으로 피하 또는 진피내 결절을 볼 수 있다. 기타 신경계에는 자체 영양혈관의 침범에 의한 조직 괴사로 인한 다양한 후유증이 나타날 수 있다. Varriale들⁹⁾은 위장관 폐색을 주소로 하는 드문 예를 보고하였다. 치료와 이에 대한 예후는 여타 전신성 혈관염을 일으키는 질환과 같이 환자에 따라 상당한 차이가 있다. Churg과 Strauss가 기술한 당시에는 모든 환자가 5년내 사망하였으나 Sokolov들¹⁰⁾은 Steroid와 pamaquine(plasmoquine)으로 임상적 완전관해를 얻은 예를 보고하고 있다. 현재로서는

Steroid가 임상증상의 완화와 극심한 혈관염으로의 발전을 경감시키는 약제로서 유용한 것으로 알려져 있으나 이에 대한 장기간의 추적조사 및 관찰이 요구된다^{7,11)}. 감별을 요하는 질환은 1) 결절성 다발 동맥염으로 이 경우에는 침윤되는 주세포가 호중구성 백혈구이고 맥관의 육아종이 나타나지 않으며 천식이 동반되는 경우도 보고자에 따라 4% 또는 54%등으로 다양하다¹¹⁾. 2) Wegener씨 육아종증의 경우는 육아종의 조직학적 소견이 주로 응고성 또는 용해성 괴사(coagulative or liquefactive necrosis)이고, 말초내 호산구 증다증이나 기관지 천식을 포함한 알레르기적 병력이 희박하다. 또한 이는 주로 상, 하기도에 육아종을 잘 형성하면서 궤양과 괴사를 일으키는 특징을 가지고 있다. 신장침범에 따른 괴사성 사구체염이 주 사망원인이며 이 경우 치료에 따른 예후 역시 지극히 불량하여 세포독성 약제(cytotoxic agents)의 투여가 불가피하다. 3) Löeffler씨 증후군의 경우에는 일시적인 폐침윤과 말초내 호산구증다증 및 천식증상들은 유사하나 전신성 혈관염의 양상이 나타나지 않는다. 4) 알레르기성 폐기관 아스페르잔루스병(Allergic bronchopulmonary aspergillus)의 경우 여러 임상양상은 유사하나 이 질환에 대한 확진은 진균배양검사나 피부반응 검사에 의한 항체의 면역학적 증명에 의존 후 가능하다⁷⁾. 원인 및 병인에 대하여서는 확실치 않으며 Conn들¹³⁾은 34명의 전신성 혈관염 환자를 대상으로 여러가지 면역혈청학적 검사를 시행한 결과 이 질환의 경우 여타 혈관염의 경우보다 의미있게 상승하는 IgE 수치를 보고하였다. 이는 숙주의 면역학적 변화가 이 질환의 근간을 이루고 있음을 제시한다 하겠다. 이상으로 본 논문은 임상양상과 병리학적 소견이 Churg과 Strauss가 기술하였던 것과 일치하는 알레르기성 육아종증 1예를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Churg J, Strauss L: Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 27:277-301, 1951

- 2) Rose GA, Spencer H: Polyarteritis nodosa. *Quart J Med* 26:43-81, 1957
- 3) Zeek PM: Periarteritis nodosa: a critical review. *Am J Clin Pathol* 22:777-790, 1952
- 4) Zeek PM, Smith CC, Weeter JC: Studies on periarteritis nodosa. III. The differentiation between the vascular lesions of periarteritis nodosa and of hypersensitivity. *Am J Pathol* 24:889-917, 1948
- 5) Zeek PM: periarteritis nodosa and other forms of necrotizing angiitis. *N Engl J Med* 248:764-772, 1953
- 6) Wilson KS, Alexander HL: The relation of periarteritis nodosa to bronchial asthma and other forms of human hypersensitivity. *J Lab Clin Med* 30:195-203, 1945
- 7) Chumbley LC, Harrison EG Jr, DeRemee RA: Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome): report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 52:477-484, 1977
- 8) Hardy WR, Anderson RE: The hypereosinophilic syndromes. *Ann Intern Med* 68:1220-1229, 1968
- 9) Varriale P, Minoque WF, Alfenito JC: Allergic granulomatosis: cases report and review of the literature. *Arch Intern Med* 113:235-240, 1964
- 10) Sokolov RA, Rachmaninoff N, Kaine HD: Allergic granulomatosis. *Am J Med* 32:131-141, 1962
- 11) DeRemee RA, Weiland LH, McDonald TJ: Respiratory vasculitis. *Mayo Clin Proc* 55:492-498, 1980
- 12) Carrington CB, Addington WW, Goff AM, Madoff IM, Marks A, Schwaber JR, Gaensler EA: Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med* 280:787-798, 1969
- 13) Conn DL, McDuffie FC, Holley KE, Schroeter AL: Immunologic mechanism in systemic vasculitis. *Mayo Clin Proc* 51:511-518, 1976
- 14) Liebow AA: Pulmonary angiitis and granulomatosis. *Am Rev Resp Dis* 108:1-18, 1973
- 15) Fauci AS, Haynes BF, Katz P: The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 89:660-676, 1978
- 16) 권오정, 한성구, 심영수, 김진열, 한용철, 김주현, 지제근: 임파종양 육아종증 1예. *대한내과학회잡지* 29: 124, 1985