□ 증 례 □

유육종증 1예

영남대학교 의과대학 내과학교실

권영수 · 이경희 · 이관호 · 정재천 · 이현우

병 리 학 교 실

이 태 숙

= Abstract =

A Case of Sarcoidosis

Young Su Kweon, M.D., Kyeong Hee Lee, M.D., Kwan Ho Lee, M.D.

Jae Chun Chung, M.D. and Hyun Woo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University, Yeungnam, Koea

Tae Suk Lee, M.D.

Department of Pathology

The patient was 50 years old female with complaint of dry coughing and visual disturbance. Chest radiogram showed bilateral hilar lymphadenopathy and parenchymal infiltration in both lower lung field.

Transbronchial lung biopsy (TBLB) showed characteristic noncaseating epitheloid granuloma. Tuberculin skin test with PPD was negative.

Sputum smear for AFB was negative for 7 times. There were elevation in s-ACE (angiotensin converting enzyme) and total anergy in skin test and compatible clinical picture with sarcoidosis.

So, she was diagnosed of stage II sarcoidosis and improved dramatically by steroid therapy.

서 론

유육종증은 원인불명의 전신성 육아선종으로 흉부내 장기 즉 폐문임파선과 폐를 가장 흔하게 침범하며 그외의 말초 임파선, 피부, 눈, 간, 비장등에 침범한다¹⁾. 외국에는 비교적 흔한 질병이나 한국에서는 1968년 고등이 유육종증 1예를 발표한 이래 현재까지 약 12예 정도 보고되어 있다²⁻¹²⁾. 최근 저자들은 폐, 폐문임파선, 흉채를 침범한 유육종증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

주 소 : 노작성 호흡곤란, 시력감퇴.

현병력 : 환자는 평소 건강하게 지내던 50세의 가정주부로써 입원 1개월전부터 운동시 호흡곤란과 건성기침이 발생하여 시간이 지남에 따라 호흡곤란이 더욱 악화되어 정밀 검사를 위해 본원 내과에 입원하였다. 열, 오한, 도한이나 체중감소는 없었으나 수년전부터 시력감퇴가 있어오다가 최근에 와서 악화되었다.

이학적 소견 : 입원 당시 비교적 건강하게 보였으며 혈압은 110/70 mmHg, 맥박 75회/분, 체온은 36.5°C 이었고 호흡수는 20회/분 이었다. 결막이나 공막에 빈혈이

나 황달의 소견은 없었고 경부의 임파절은 만져지지 않았다. 흉부 청진상 심음은 정상이었고 양측 폐하부에 수포음이 들렸다. 복부에서는 간 및 비장종대 등의 특이소견은 없었고 양측 서혜부의 임파절도 만져지지 않았다. 안과의 세극등 검사에서 만성 홍채맥락 염증소견을 보였으며 신경학적 검사에서는 특이한 이상소견은 없었다.

검사실 소견 : 일반혈액 검사상 혈색소는 14.7 gm%, 적혈구 평균용적은(Hematocrit) 41.9%, 백혈구 수는 3,700/mm³으로 중성구 66%, 임파구 19%, 호산성구는 7%였다. 혈청 Calcium은 10.4 mg%(정상치 : 8.6~10.6 mg%), 혈청 phosphate 2.3 mg%(정상치 : 2.5~4.5 mg%)이며 기타 혈청 화학 검사치는 정상범위였다. 혈청 ACE(angiotensin converting enzyme) 치는 52.4 mU/ml(정상 : 8.3~21.4)로 증가되어 있었다. 말초혈액에서 T, B-cell의 면역학적 검사소견을 보면 T-cell 54%, T4/T8 0.56:1, B-cell 3%, N-cell 43%였다. COLD AGGLUTININ 검사 및 Antinuclear Antibody(ANA) 검사는 모두 음성이었다. 객담 도말 및 배양검사상 Candida albicans를 제외한 진균은 발견되지 않았다.

폐기능 검사는 노력성 폐활량(FVC)은 2.01(추정 정

상치의 83%), 일초 호기량(FEV 1.0) 1.48 L/Sec(추정 정상치의 70%), FEV 1.0/FVC 74% 등으로 경한 폐쇄성 폐기능 장애와 경한 제한성 폐기능 질환의 가능

Fig. 1-1. Chest finding on 6/22.88 : Antituberculosis treatment for 2 month. No improvement seen. Chest P-A shows bilateral hilar enlargement and infiltration of both lower lung field.

Table 1. Laboratory and Other Special Test Suggesting Sarcoidosis

*1. Slit lamp exam.: chronic iridocyclitis
2. Chest P-A : Bilateral hilar lymphadenopathy diffuse bilateral parenchymal infiltration
3. Serum calcium : 10.4 mg/dl (N:8.6-21.4 mg%)
*4. Serum ACE : 52.4 mu/ml (N:8.3-21.4 mu/ml)
5. Sputum : AFB stain-negative (7) AFB culture-negative (1) Fungal culture-negative (1)
6. P.F.T : FVC : 2.0 L FEV1.0 : 1.48 L FEV1.0/FVC : 74%
*7. Tuberculin test : negative
*8. Skin test : total anergy for Tetanus, Diphtheria Streptococcus, Tuberculosis, Candida Trichophyton, Proteus.
9. BAL : AFB smear - negative (1) AFB culture - negative (1)
10. TBLB (transbronchial lung biopsy)
1) Granuloma in alveolar wall
2) no necrosis
3) negative AFB/Fungus stain

* : strong points suggesting sarcoidosis

Fig. 1-2. Chest finding on 8/22, 88 : prednisone 40mg/day for 20 days. Chest P-A shows improvement of both lower lung field.

성을 보였다. 동맥혈 가스분석에서는 pH 7.41, PCO₂ 34 mmHg, PO₂ 62 mmHg 이었다. 단순 흉부 X-선 사진상 양측 폐문임파선 종대와 양측 폐하엽에 침윤이 보였다(Fig. 1). 흉부 전산화단층촬영과 Gallium 67 주사는 환자의 경제적 여건상 실시하지 못하였다. mantoux test는 음성 반응을 보였으며 피부반응검사상 Tetanus, Diphtheria, Candida, Trichophyton, Proteus 및 Streptococcus 등에 대해 모두 음성이었다.

굴곡성 기관지경 검사상 기관지에는 특이한 소견이 없었으며 Bronchoalveolar lavage(BAL) 채취물의 결핵균 도말 배양 및 진균 배양상 모두 음성이었고 경기관지 폐조직 검사소견은 폐포 벽에서 육아종을 볼 수 있었으나 결핵성 병변에서 나타나는 전락성 괴사는 볼 수 없었

다. 항산성 염색과 곰팡이균 염색에서는 음성 반응을 보였다.

치료 및 경과 : 항산균 배양결과가 나올 때까지 항결핵제 2개월간 시도하였으나 증상의 호전은 없었고 단순흉부 X-선상 양측폐문 임파선 종대 및 폐 침윤의 호전도

Table 2. Pulmonary Function Test

Day	FVC (L)	FEV1.0 (L)	FEV1.0/FVC (%)	DLCO (%)
Initial exam.	2.0	1.48	74	
PD 14 *	2.29	1.84	80	51
PD 60 *	2.35	1.93	82	55

* PD : Days of prednisone therapy

Fig. 2. Pathology finding : The sections for lung show noncaseating granuloma composed of epithelioid histiocytes, and langhan's giant cells. H&E X100.

Table 3. Indicators of Activity of Sarcoidosis

1. Clinical features
2. Worsening of symptoms
3. Worsening of Pulmonary Function Tests/Chest radiography
4. Elevation of serum calcium level
5. Elevation of serum angiotensin I-converting enzyme level
6. Gallium scanning positivity
7. Evidence of alveolitis on bronchial lavage

없었다(Fig. 1-1). 상기의 여러가지 소견에 의하여 Sarcoidosis Pulmonary Stage II와 Ocular involvement로 판단 prednisone 40 mg(1 mg/kg/day)을 투여하였다. 2개월후 실시한 단순흉부 X-선 사진(Fig. 1-2)과 폐기능 검사상(Table 2) 호전이 있었다. 그리고 Prednisone 치료 2개월후 실시한 serum-ACE치는 62.3 u/ml로서 기대한 바와는 달리 치료전의 s-ACE치에 비해 큰 변동이 없었다.

고 안

유육종증은 원인불명의 전신 육아종성질환으로 흉부 내 장기 즉 폐문임파선과 폐를 가장 흔하게 침범하며¹⁾ 그 이외의 말초 임파선, 피부, 간, 비장 등에 침범하고, 침범부위에 세포면역이 항진되어 있으며¹³⁾ 임파구, 단핵탐식세포 및 비건락성 과사의 유상피육아종을 나타내는 병리소견을 갖는다¹⁴⁾. 유육종증은 1869년 Jonathan Hutchinson¹⁵⁾에 의해 처음으로 보고된 이후 전세계적으로 많은 보고가 있었으며 구미지역에서는 비교적 흔한 질병에 속하지만 극동아시아 지역에서는 일본을 제외하고는 발생빈도가 낮은 것으로 알려져 있고¹⁾. 한국에서는 1968년 고등²⁾이 유육종증 1예를 발표한 이래 현재까지 약 12예 정도 보고되어 있다²⁻¹²⁾.

원인은 현재까지 알려져 있지 않으나 mycobacteria, 바이러스균 등의 감염체와 숙주의 비정상적인 면역반응의 결과일 것이라는 가설도 있다¹⁵⁾. 유육종증의 유병율을 보면 지역 인종간의 다양한 차이를 보여 구미지역에서는 10만명당 10~40명으로 비교적 흔한 질병인데 비해 캐나다, 인디아, 뉴질랜드, 마오리스등의 지역과 일본을 제외한 동남부아시아에서는 매우 드문 질병으로 생각되고 있다¹⁾. 인종간에도 큰 차이를 보이고 있어 미국

과 캐나다의 아메리칸 인디안, 캐나다의 에스키모, 뉴질랜드의 Maori 족과 동남아에서는 희귀하다고 보고되어 있고 중국을 포함한 중국인에서 아직까지 26예만 보고되어 있을 뿐이다¹⁶⁾.

유육종증의 병리소견을 보면 폐는 유육종증의 1차적 발병장소로서 폐실질의 변화중 가장 특징적인 것은 폐포, 소기관지, 혈관벽에 국한되어 있는 육아종 형성이 다^{5,13,15)}. 이 육아종은 단핵성 식세포계(mononuclear phagocyte system)에서 유래한 Packed cell로서 이루어진다⁵⁾. 비건락성 육아종은 베릴륨 중독증, 결핵, 나병, 과민성 폐렴, 임파종 및 이물질 반응등에서도 보여지는 소견으로 반드시 유육종증만의 조직학적 특징은 아니다^{5,17)}.

유육종증의 병인론은 아직까지 확실치 않지만 거대식세포가 세포면역반응에 관여하는 여러 인자 즉 Interleukin-I 등을 분비하여 T-helper 임파구를 자극시켜 Interleukin-II, monocyte chemotactic factor 및 r-interferon 등의 Lymphokine을 분비하게 함으로써 염증세포의 증식과 면역글로불린의 과다생성을 일으킨다^{1,14,15)}. 그래서 육아종을 형성하게 되고 RA factor, ANA 및 mycoplasma pneumonia 등에 대한 항체가 나타나게 된다고 한다¹⁾.

유육아종의 임상증상은 침범장기에 따라 매우 다양하다. 흉곽내 임파선 폐에 침범하여 건성기침과 호흡곤란, 눈에 침범하여 시력감퇴, 피부의 홍반성 결절소견등 여러가지로 나타난다. 폐침범에 의한 전형적인 증상으로는 운동시 호흡곤란과 건성기침등이 있다. 임파선침범도 매우 흔한데 유육종증의 75~90%에서 흉곽내 임파절 즉 폐문임파절, 방기관지(paratracheal) 임파절 등에 침범한다고 한다¹⁾. 그 이외의 경부, 액와, 활차상부(epitrochlear) 및 서혜부 임파선도 침범한다. 침범된 임파선은 결핵과는 달리 압통이 없으며 궤양을 형성하지 않는다고 한다¹⁾. 약 25% 환자에서 피부소견이 나타나는데 홍반성 결절이 가장 많으며 이것은 양측 하지의 앞면에 잘 생기며 흔히 압통을 동반한다. 약 25% 환자에서 안구병변이 관찰 되는데 포도막, 홍채, 모양체, 맥락막등을 침범하여 시력 감퇴, 눈물, 수명(photophobia) 및 심할시 실명까지도 동반된다. 이외에 골수, 간, 비장, 신장 및 신경계에도 침범할 수 있다고 한다.

흉부 X-선상 양측 폐문 임파절 비대 및 폐침윤등이 유육종증환자의 90%에서 나타나는데 폐 유육종증은 흉부

X-선 소견에 따라 Stage I(양측폐문 임파선 종대만 있는 경우), Stage II(양측 폐문임파선 종대 및 폐침윤이 동시에 있는 경우), Stage III(폐문임파선 종대없이 폐침윤(주로 섬유화)만 있는 경우) 등으로 구분한다¹⁸⁾. 이러한 분류는 많은 경우에서 조직학적인 소견과 일치하지 않는데, 즉 Stage I의 경우 3회의 경기관지 폐조직 검사상 50%에서 육아종으로 발견되며¹⁹⁾ Stage III의 경우도 전산화단층촬영, 수술등에서 폐문 임파선 침범이 많이 발견된다. 본 증례는 양측폐문 임파절 비대와 양측폐침윤 소견이 있어 Stage II에 속한다(Fig. 1-1, 1-2).

폐기능 검사상 폐활량, 확산능 및 폐용압률(Pulmonary compliance)의 감소가 특징이며 폐기능검사를 추적 관찰함으로써 질환의 경과를 평가하는데 도움이 된다^{5,20)}. Gallium-67 주사도 질환의 활동성을 잘 반영해 주는데 유육종증 환자의 폐실질, 폐문임파선등 질환이 심한 부위에 국한되어 흡수된다^{4,21)}. 이외에도 기관지 폐포세척액내에서의 임파구수가 증가되고²²⁾ 비활동성 보다 활동성에 임파구 비율이 더욱 증가되어 활동성 평가에 이용된다^{5,14)}. 검사실 소견으로는 혈청 ACE, 혈청칼슘 및 globulin이 증가된다. ACE증가는 환자의 약 34%~82%에서 보이고²²⁾. Steroid를 쓰면 2~3주만에 ACE치가 감소된다고 하지만²³⁾ 임파종, 원발성 담즙성 경화증(primary biliary cirrhosis), 만성신부전증, 당뇨병 등의 여러 질환에서도 증가되므로²⁴⁾, 진단의 제한성이 있다.

그리고 유육종증환자의 60~80%에서 Kveim test에 양성이며 유육종증 진단에 특이한 것으로 알려져 있으나²⁵⁾ 위양성이 5% 이하에서 나타날 수 있으며 5년 이상 만성화 되면 양성율은 50% 이하로 감소되고¹⁵⁾ 시약구입의 어려움점 등으로 인해 보편적으로 이용될 수 없다는 단점이있다.

이상과 같은 증상, 부수적인 검사 소견과 조직 검사상 비건락성 육아종 소견을 증명함으로써 유육종증을 진단하며 조직 검사부위는 폐가 가장 많고 폐문임파선, 피부의 결절등이며, 기관지경을 통한 폐조직검사는 폐실질에 침윤이 퍼져 있을 경우 많이 이용된다¹⁾. 조직검사상 단핵세포의 비건락성 육아종의 소견은 유육종증이의 결핵, 진균염증, 베릴륨 중독증, 과민성 폐염, 임파종, 이물질 반응등에서도 나타나므로 이들 질환과 감별해야 한다^{1,3,14)}. 이들 질환과의 감별을 위해 항산균염색, 진균 배양 및 도말, 비건락성 육아종내의 이물질 유무 조사등

의 검사와, 형광물질의 노출 경험등의 직업력 및정확한 임상증상에 대한 문진이 필요하다. 이외에 Mycoplasma 항체 음성, 혈청 ACE 증가 등으로서 mycoplasma pneumonia, 임파종등과 감별 할 수 있다.

폐유육종증은 흉부 X-선상 및 호흡기증상에서 결핵과 매우 흡사한 양상을 나타내어 감별이 매우 어려울때가 많다. 특히 한국에서와 같이 결핵의 발생율은 매우 높고 유육종증의 발생율이 매우 낮은 지역에선 더욱 그러하다. 그러나 치료와 예후가 판이하게 다르므로 정확한 감별이 필요하다.

본 증례에서는 (Table 1)에서와 같은 여러 결과로 유육종증으로 진단할 수 있다. 그러나 폐결핵의 가능성을 완전히 배제할 수 없어 결핵균 배양검사의 결과가 나올 때까지 약 3개월간의 항결핵제를 시도한 후 Prednisone의 치료를 시작하였다.

치료는 스테로이드 제재인 prednisone이 주 치료 약제로서 4~6주간 시험 이용되며 증상의 호전 유무에 따라 점차 감량 또는 중지하며 감량속도와 투약기간은 병의 진행과정, 약에 대한 반응에 따라 매우 다양하다. Stage I은 약 80%에서 자연 치유가 되고 스테로이드를 사용할 경우 그 부작용을 생각해야 되므로 대증적치료가 우선이지만⁵⁾ 폐, 신장, 눈, 심장, 중추신경계등의 주요 생명기관에 침범하여 기능장애가 있을 경우¹⁴⁾ 또는 병이 활동성일 경우 스테로이드 치료가 필요하다^{5,14)}. Stage II와 Stage III 유육종증의 활동성 측정은 Gallium-67 주사, ACE, BAL 등의 검사를 실시해 봄으로서 알 수 있다^{5,14,22)}(Table 3). 임상적으로 ACE를 제외한 이들의 측정이 비교적 어려워 흉부 X-선, 폐기능 검사, 폐확산능, 동맥혈 호흡성 가스분석등을 많이 이용하나 이들의 활성도 판정의 정확도는 낮다. 본 증례의 경우 Stage II로 호흡곤란 및 폐병변의 진행이 있었고 시력감퇴의 안증상이 있어서 스테로이드 치료를 시작하였다.

예후는 비교적 양호한 편이며 대부분에서 3년이내 자연치유가 된다고 한다. 그러나 15~20%에서 계속 활동성으로 존재하거나 가끔씩 재발하며, 10% 경우에서 직접적으로 이 질환에 의해 사망까지 할 수가 있다고 한다¹⁾. 본 증례의 경우 처음 2개월간 항결핵제 치료를 해오다가 증상호전이 없어서 prednisone을 투여한 결과 흉부 X-선 및 폐기능검사서 호전을 보였다(Fig. 1-2, Table 2).

결 론

유육종증은 폐, 임파선, 눈등에 주로 침범하는 질환으로서 구미에서는 흔히 발견되나 한국에서는 현재까지 12에 보고되어 매우 드문 병이다. 한국에 흔한 결핵과는 임상증상과 흉부 X-선 소견만으로는 감별이 불가능하여 조직검사와 그리고 보조적 진단수단으로 진단이 가능하며 이는 결핵과는 판이한 치료가 요구되며 조기치료를 함으로써 호흡부전증, 실명등 후유증을 예방할 수 있으므로 이에 대한 의료인의 보다 적극적인 관심과 인식이 요구된다.

REFERENCES

- Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS: Harrison's Principles of Internal Medicine p1445-1450, 11th edition, 1987
- 고일향, 김기홍, 고광열, 주병선, 임한중 : Sarcoidosis의 1예. 대한병리학회지 1:73, 1968
- 서국원, 어수택, 안병수, 박춘식, 김극배, 이동화 : Sarcoidosis 1예 보고. 결핵 및 호흡기질환 31:190, 1984
- 한만청, 하성환, 이명철, 어필우, 김주완, 주동운, 한용철, 이문호, 김용일 : Sarcoidosis 1예 보고 및 문헌 고찰. 대한방사선의학회지 10:65, 1974
- 김기호, 방동식, 이성락, 우은균, 손희영, 김성규, 이광길 : Sarcoidosis 1예. 대한의학협회지 27:861, 1984
- 김관형, 문화식, 송정섭, 노재철, 박성학, 변해원 : Sarcoidosis 1예. 대한내과학회지 27:1501, 1984
- 조정휘, 김명환, 김진우, 김영실, 김광원, 김선우, 최영길 : Sarcoidosis 1예. 대한내과학회지 27:1335, 1984
- 송해준, 조진호, 김수남 : 피부유육종증 1예. 대한피부과학회지 23:235, 1985
- 심영수, 고은미, 김건열, 한용철, 유은실, 함의근 : 한국의 유육종증. 대한내과학회지 31:658, 1986
- 박성학 : 가톨릭의과대학 집담회 1984
- 은희철 : 서울대학교 의과대학 집담회 1985
- 김영환, 김덕경, 한성구, 심영수, 김건열, 한용철, 박인애, 함의근 : 유육종증 2예. 서울대학교 의과대학 결핵연구소 : 제 2 권 제 1 호, 1984
- Crystal RG, Roberts WC, Hunninghake GW: Pulmonary Sarcoidosis: A Disease Characterized and Perpetuated by Activated Lung T Lymphocytes. NIH Conference. Ann Intern Med 94:73, 1981
- Wyngaarden JB, Smith LH, Jr: Cecil Textbook of Medicine p 451-457, 18th Edition 1988
- Mitchell DN Scadding JG: Sarcoidosis Am Rev Respir Dis 110:774, 1974
- 유승흠, 이용호, 조우현, 홍영표, 진병원, 김상재 : 우리나라 의료이용에 관한 연구. 대한예방의학회지 19:137, 1986
- Daniel TM: Sarcoidosis. Textbook of Pulmonary diseases, Boston, Little, Brown, 685, 3rd Edition, 1983
- De Remee RA: The Roentgenographic Staging of Sarcoidosis; Historic and Contemporary Perspectives. Chest 83:128, 1983
- Pinsker KL, Kamholz SL, Harber P: Diagnosis of Sarcoidosis by Transbronchial Lung Biopsy. Chest 79:1, 1981
- Winterbauer RH, Hutchinson JF: Clinical Significance of Pulmonary Function Tests: Use of Pulmonary Function Tests in the Management of Sarcoidosis. Chest 78:640, 1980
- Line BR, Hunninghake GW, Keogh BA, Jones AE, Johnston GS, Crystal RG: Gallium-67 Scanning to stage the Alveolitis of Sarcoidosis: Correlation with Clinical Studies, Pulmonary Function Studies and Bronchoalveolar Lavage. Am Rev Respir Dis 123:440, 1981
- Jack L Schleissner LA: Clinical Correlations of Serum Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis. Chest 84:522, 1983
- Sharma MP: Diagnosis of sarcoidosis. Arch Intern Med 143:689, 1983
- Winterbauer RH, Hammar SP: Sarcoidosis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review of Recent Events. In Current pulmonology, Vol. 6, D.A. Simons (ed.), Chicago, Year Book Medical Publishers, 1985
- Veien NK, Stahl D, Genner J, Hou-Jensen K: Kveim test in sarcoidosis. Dan Med Bull 26:6-9, 1979