□ 증 례 □

폐 출혈을 동반한 결절성 다발 동맥염 1예

가톨릭 의과대학 내과학교실

양영상 · 박성환 · 송정섭 · 박성학

= Abstract =

A Case Report of Polyarteritis Nodosa Associated with Alveolar Hemorrhage

Young Sang Yang, M.D., Sung Hwan Park, M.D.

Jeong Sup Song, M.D. and Sung Hak, Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Alveolar hemorrhage is a feature of several immune and idiopathic disorders. The specific etiology of alveolar hemorrhage is determined by clinical examination, serologic assay, and percutaneous renal biopsy with immunofluorescent stain. We experienced a case of polyarteritis nodosa which was a form of systemic necrotizing vasculitis, associated with alveolar hemorrhage, was effectively treated by high dose pulse methylprednisolone.

서 론

폐 출혈은 면역학적 원인에서부터 원인을 알수 없는 경우까지의 다양한 원인에 의해 나타나는 것으로 알려져 있다¹⁻⁹⁾. 그러나 폐 출혈로 인한 폐 소견은 여러 질환들에 있어서 비슷하며, 따라서 그 원인 파악은 폐외 부위의 임상적, 병리학적 평가에 의존하게 된다¹⁾. 결절성 다발 동맥염은 폐 출혈의 다양한 원인중에서 비교적 드문 예로서 혈관의 염증 및 괴사에 기인하여 나타나는 괴사성 혈관염의 일종이다^{10,11)}. 저자들은 폐 출혈 증세를 동반한 결절성 다발 동맥염 환자에서 스테로이드 요법에 좋은 반응을 보인 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 장○자.

*본 논문은 1990년도 가톨릭중앙의료원 학술연구비 보조로 이루어 졌음.

주 소 : 객혈 및 기침.

과거력 : 10개월전 신장 및 비복신경(sural nerve)생검상 결절성 다발동맥염 진단을 받았으며, 스테로이드 유지 요법을 받아오던중 최근 3개월간 약제 복용을 중단하였다고함. 알레르기나 약제에 대한 과민 반응력은 없음.

현병력 : 환자는 내원 20일전 부터 기침과 함께 객담에 피가 묻어 나왔다고하며 객혈이 계속되어 입원하였음.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 120/80 mmHg, 호흡수 20회/min, 체온은 36.7℃였다. 결막은 창백하지 않았으며, 광막에 황달은 없었다. 안저 소견은 정상 범위였으며 두경부 소견상 특이 사항은 없었다. 흉부 청진상 심음은 정상 범위였으며 호흡음은 전 폐야에서 거칠게 들렸으나, 수포음이나 천식음은 들리지 않았다. 간장 및 비장은 촉진되지 않았으며 사지의 피부발진이나 변형등의 소견은 없었다.

검사 소견 : 혈액검사항상 혈색소 11.2g/dl, hematocrit 34.5%, 백혈구 7100(segmented neutrophil 58%, lymphocyte 35%, monocyte 3%, eosinophil 4%), 혈소판 320000/mm³를 보였으며, ESR은 38 mm/hr로 증가되어 있었다. 뇨 검사상(+)의 단백뇨와 25~30

Fig. 1. A) PA chest film showed ill-defined patchy and reticulo-streaky densities in both lower lateral lung fields.
B) Follow-up chest film showed complete disappearance of previously noted reticulo-streaky densities.

RBC/HPF의 현미경적 혈뇨가 있었으며, 24시간 뇨단백은 1174 mg이었고, creatinine 청소율은 39 ml/min였다. 혈청 보체치는 C₃ 103 mg/dl, C₄ 65.5 mg/dl로

정상이었으며 면역 글로불린치도 정상이었다. HBs Ag은 음성이었으나 HBs Ab는 양성이었다. CRP는 (+)였으며, VDRL은 음성, 항핵항체(antinuclear antibody, 이하 ANA), LE cell, rheumatoid factor, cryoglobulin 모두 음성 소견을 보였다. 혈청 생화학 검사상 BUN 38.8 mg/dl, creatinine 2.2 mg/dl로 증가되어 있었으며, 간기능 및 전해질 검사는 정상이었다. 동맥 혈액 가스 분석상 PH 7.41, PCO₂ 38 mmHg, PO₂ 79 mmHg, HCO₃ 24 mmol/L로 약간의 저산소증 소견을 보였다. 단순 흉부 X-선 검사상 심혈관계 및 폐문 임파선등은 정상 범위였으며, 폐실질에 불규칙한 모양의 결절성 음영이 전 폐야에서 관찰되었고, 양측하엽의 가장자리에서 더욱 뚜렷하였다(Fig. 1-A). 호흡 기능 검사상 FEV₁은 2.06 L로 예측치의 92%였으며, FEV₁/FVC는 예측치의 73%로 약간 감소된 소견 보였으며, 확산능검사상 확산능은 23.88 ml/min/mmHg로 예측치의 132%에 해당되어, 약간의 폐쇄성 장애와 함께 확산이 증가된 소견을 보였다. 굴곡성 기관지경을 이용한 기관지 폐포 세척액 검사상, 세척액은 육안적으로 붉은 빛을 띠었고, 광학현미경상 혈철소함유 대식세포(hemosiderin-laden macrophage)가 많이 발견되었고, 염증세포의 증가가 관찰되었다(neutrophil 20%, lymphocyte 34.3%, macrophage 45%, eosinophil 0.43%)(Fig. 2). 경기관지경 폐 조직생검의 광학 현미경적 소견상 섬유소양 괴사, 출혈, 혈철소함유 대식세포, 혈관 벽의 비후, 간질의 섬유화등의 소견을 보였다(Fig. 3).

경과 : 입원 15병일째부터 결절성 다발 동맥염에 의한 폐 출혈 의심하에 solumedrol pulse therapy (1.0 gm/day for 2 days)를 시행하였으며, 이후 prednisolone (1 mg/kg/day) 유지요법을 시행하였다. 21병일째의 추적 단순 흉부 X-선 검사상 폐 실질내의 불규칙한 모양의 결절성 음영은 사라졌다(Fig. 1-B). 혈청 생화학 검사상 creatinine치(1.4 mg/dl)의 감소 및 뇨 검사상 현미경적 혈뇨의 소실(2~3 RBC/HPF)소견을 보였으며, DLCO는 22.66 ml/min/mmHg로 예측치의 125%로 감소하였다. 환자는 26병일째 객혈이 멈춘 상태에서 외래 추적경과 관찰하기로 하고 퇴원하였다.

Fig. 2. Microscopic examination of bronchoalveolar lavage fluid from the right middle lobar bronchus showed a lot of hemosiderin-laden macrophages, lymphocytes, and neutrophils. Giemsa stain ($\times 1,000$).

Fig. 3. Lung tissue from transbronchial lung biopsy showed hemorrhage with hemosiderin-laden macrophages, vascular and alveolar septal wall thickening, inflammatory cell infiltration, and interstitial fibrosis.

고 찰

폐 출혈은 객혈, 흉부 X-선상 폐 실질의 증가된 음영, 빈혈, 호흡 곤란, 저산소증 등의 임상양상을 보이는 호흡

기 질환의 한 증후군으로서 그 원인은 다양하다^{1~9)}. 그러나 폐 출혈을 나타내는 여러 질환들의 폐소견은 비슷하기 때문에 폐 이외의 부위의 임상적, 병리학적 평가에 의존하여 감별진단을 하게 된다¹⁾. 폐 출혈은 초기에는 종종 객혈과 폐 실질의 증가된 음영을 동반하는 폐염, 폐

부종등으로 오진되기도 하며, 조기에 진단 및 치료하지 않는 경우에는 폐출혈이 급속히 진행하여 급성 호흡부전을 유발하거나, 전신 질환의 초기 임상증상으로 나타날 경우 폐 이외의 신장등의 장기에 치명적 손상을 일으킬 수 있다. 따라서, 폐 출혈을 조기에 인식하고 이에 대한 원인 질환의 파악 및 적절한 대책을 마련하는 것이 중요하다¹⁾. 폐 출혈의 임상양상은 다양하며, 객혈은 여러 원인 질환에 관계없이, 육안적으로 보아 붉은 색담에서 부터 단지 피가 묻어나는 정도, 객혈이 나타나지 않는 경우등 그 성질과 양이 다양하다. 과다한 폐 출혈의 경우에도 출혈 부위가 폐포내에서 시작하는 경우는 소량의 객혈만 유발할수도 있기때문에 폐 출혈의 정도와 객혈의 양과는 일치하지 않는다¹⁾.

Bowley등¹²⁾은 흉부 X-선상 폐 음영은 결절성 음영(nodular shadow)에서 부터 공기기관지 조영상(air bronchogram)을 동반한 융합성 경화(confluent consolidation)까지 나타날 수 있으며, 침윤은 미만성(diffuse) 또는 반점(patch)형태로 나타날수 있다고 주장하였다. 대체로 양측성으로 나타나지만 드물게는 일측성으로 나타날 수도 있다. 그러나 폐출혈이 반복되는 경우에는 폐포 및 간질성변화 모두 나타나는 것으로 알려져 있다³⁾. 임상적으로는 폐 내의 출혈로 인해 철 결핍성 빈혈이 나타날 수 있고 호흡곤란 및 저산소증 역시 흔한 임상증세이다¹⁾. 최근의 폐출혈을 알수있는 가장 민감한 방법은 폐의 확산능(diffusion capacity)의 증가를 들 수 있다^{14,15)}. Rees등¹⁶⁾은 확산능이 최근의 폐출혈이 있는 경우 폐포내의 혈관의 부위에서도 적혈구를 제공함으로써 확산능이 예측치 보다 증가하게 되는 것으로 설명하였다. 본 증례에서는 입원시 확산능이 예측치의 132%로 증가되어 있었으며 21병일째 125%로 감소되었다. 또한 이는 폐출혈을 폐염, 폐부종등과 감별진단하는 데에 도움을 준다. 기관지 폐포 세척액 검사상 세척액은 육안적으로 붉은 빛을 띠며 광학현미경 소견상 혈철소함유 대식세포가 풍부하게 관찰된다⁵⁾. 폐포내의 침윤과 객혈을 동반하는 폐염, 폐 부종, 폐색전증, 승모관 협착증, 결핵, 응고 장애, 요독증과 같은 질환들을 감별하여야 하는데 이를 위해 관혈적인 방법인 기관지경 검사, 폐혈관 촬영술등이 이용되기도 하지만 대부분은 폐 이외의 장기의 질환, 혈액학적 검사, 확산능의 측정등으로 감별되어진다. 폐 출혈의 인식후에는 각각의 원인 질환을 파악하는 것이 중요한데 이는 임상적 평가 및 혈청

학적 검사, 신장 및 폐 이외의 장기의 생검으로 가능하다¹⁾.

D-penicillamine 또는 trimelitic anhydride등의 2차적인 물질에 의해 유발되는 경우는 약제의 사용력이나 직업력으로 감별이 가능하며¹⁾, 전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus, 이하 SLE)의 경우는 조직병리학적 소견외에 특징적인 임상증세 및 혈청학적 검사가 감별에 도움이 된다. 감별진단을 위한 중요한 검사 소견은 노 검사 및 혈청 creatinine 값이다. 본 증례에서와 같이 혈노 및 혈청 creatinine값의 이상은 신장 생검을 유도하며, 특발성 폐혈철증(idiopathic pulmonary hemosiderosis)의 가능성이 적음을 시사한다. 방사면역측정법(radioimmunoassay), 직접 면역형광검사법(direct immunofluorescence), 효소결합면역흡착검사(enzyme-linked immunosorbent assay)등의 방법으로 항 기저막항체(anti-basement membrane antibody)를 측정할수 있으며 보체(complement) 및 항핵항체가 (ANA titer), 혈청 cryoglobulin, 부비동 사진(sinus film)등도 감별진단에 도움을 준다. 즉, 보체가 저하는 항 기저막 항체로 인한 Goodpasture증후군에서는 드물며 SLE에서 흔히 관찰되어지고, ANA는 여러 질환에서 양성반응을 보일수 있지만 Goodpasture증후군에서는 음성반응을 보인다. 또한 ANA가 음성인 경우 SLE의 가능성은 적어진다^{1,2,5~7)}. 부비동사진의 이상은 Wegener육아종증(Wegener's granulomatosis)에서 나타날수 있다¹⁷⁾. 신 생검 소견의 면역 병리학적 평가가 감별진단에 있어서 중요하다.

Goodpasture증후군의 경우는 면역 복합체가 선상 면역 형광상(linear immunofluorescence pattern)을 보이며, SLE, Henoch-Schonlein 자반증(purpura), 특발성 면역복합체매개성 급속진행성사구체신염(idiopathic immune complex mediated rapidly progressive glomerulonephritis)에서는 과립상(granular pattern)으로 나타나며 전신성 괴사성 혈관염 및 Wegener육아종증에서는 면역 복합체의 침착이 없거나 드물다. 면역 형광 음성 특발성(IF-negative idiopathic) RPGN은 신 생검 소견상 면역 복합체의 침착이 없다^{1,18)}. 전신성 괴사성 혈관염은 신체의 어떤 장기에도 영향을 미칠수 있지만 육종을 형성하는 경우를 제외하면 폐를 침범하지않는 것이 특징으로 알려져 있었다⁵⁾. 그러나 1980년 Thomashow등이³⁾ 비육아종성 괴사성 혈관

염의 일종인 결절성 다발 동맥염의 중복 증후군에 의한 폐출혈 및 신부전을 동반한 증례를 보고하였다. 이후부터 비육아중성 괴사성 혈관염에서도 드물게는 폐출혈 증세를 유발하는 것으로 알려지고 있다.

결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa, 이하 PAN)은 전신의 중소동맥 및 주위정맥의 염증과 섬유소양괴사를 일으킴으로서 침범된 동맥의 부위 및 범위에 따라 다양한 임상양상을 나타내는 전신성 괴사성 혈관염의 일종이다^{10,11}. PAN은 침범된 부위의 조직 생검에서 특징적인 섬유소양 괴사성 혈관염을 발견하거나 혈관 조영술에 의해 신, 간 및 장강막 혈관 등에서 동맥류를 증명함으로써 진단할 수 있다. 1866년 Kussmaul과 Maier가 처음 보고한 전형적인 PAN은 과민반응력이 없고, 폐병변이 없는 것이 특징으로 알려져 있다^{10,19,20}. 그러나 조직 소견상 PAN과 같으나 중간정도 크기의 혈관 뿐만 아니라 소혈관에 병변을 일으키고 호산구의 증가와 함께 폐병변이 특징적인 알레르기성 육아중증(allergic granulomatosis)도 보고되어 있으며^{21,22}, 이들의 중복 증후군(overlap syndrome)도 보고되어 있는바²³, 현재는 이를 총괄하여 PAN군(group)으로 분류한다¹¹. 그러나 이들 분류에서는 아직도 논란의 여지가 많다²⁴. 또한 혈관염증 고전적 PAN군을 신장 침범 소견에 따라 혈관염 및 섬유소양 괴사를 동반하는 육안적(macroscopic) PAN 및 동맥류 또는 혈관염 없이 사구체염만 동반하는 현미경적(microscopic) PAN (PAN with glomerulonephritis), 이들의 소견이 중복되거나 다른 혈관염의 증세가 중복되는 중복 증후군(overlap syndrome)으로 분류하기도 한다¹⁸.

본 증례에서는 10개월전 결절성 다발 동맥염 진단시의 신생검 광학현미경 소견을 살펴본 결과 겸상형성(crescent formation)을 동반한 만성 사구체 신염 소견을 보여 현미경적 PAN과 일치하였다. 또한 과민반응력이나 육아중없이 폐출혈을 동반하였고, 신생검상 Churg-Strauss증후군(allergic granulomatosis)은 주로 간질 및 사구체박을 침범하므로, 사구체 신염소견이 주된 병변인 본 증례에서는 결절성 다발동맥염이 폐를 침범한 것으로 생각된다. PAN은 폐의 침범이 드문 것으로 알려져 있지만 고전적 PAN에서도 심한 폐출혈을 동반한 경우가 보고되고 있다. 폐출혈의 치료는 출혈을 조기에 중단시키고 신장 및 다른 장기의 비가역적 손상을 예방하는데 그 목적이 있다. 폐출혈의 다양한 원인에

도 불구하고 치료방법은 대개 비슷하며 corticosteroid가 가장 많이 이용된다^{1,25,26}. Corticosteroid는 처음에는 pulse methylprednisolone (1~2 mg/kg/day), azathioprine (1 mg/kg/day)등의 면역억제제와 하루에 4L씩의 혈장 반출(plasma exchange)등이 이용되기도 한다¹¹. 1975년 Lockwood등²⁷은 혈장 반출을 통하여 항기저막항체를 제거하고 면역억제제의 사용으로 새로운 합성을 억제하기 위하여, 항기저막항체와 관련된 폐출혈의 치료에 혈장 반출과 면역억제 요법을 사용하였으나 다른 원인질환에서는 대체로 스테로이드요법에 반응하는 것으로 알려져 있다.

결 론

결절성 다발 동맥염(PAN)은 폐출혈의 다양한 원인 중에서 비교적 빈도가 드문 것으로 알려져 있다. 저자들은 객혈을 주소로 입원하여 스테로이드요법으로 임상적 호전을 보인 결절성 다발동맥염 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Leatherman JW, Davies SF, Hoidal J R: Alveolar hemorrhage syndromes. *Medicine* 63:343, 1984
- 2) Bradley JD: The pulmonary hemorrhage syndromes. *Clin Chest Med* 3:593, 1982
- 3) Thomashow BM, Felton CP, Navarro C: Diffuse intravascular hemorrhage, renal failure, and a systemic vasculitis. *Am J Med* 68:299, 1980
- 4) Bocanegra TS, Espnoza LR, Vasey FB, German BF: Pulmonary hemorrhage in systemic necrotizing vasculitis associated with hepatitis B. *Chest* 80:102, 1981
- 5) Hunninghake GW, Fauci AS: Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Resp Dis* 119:471, 1979
- 6) Eagen JW, Memoli VA, Roberts JL, et al: Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 57:548, 1978
- 7) Leatherman JW, Sibley RK, Davies SF: Diffuse intrapulmonary hemorrhage and glomerulonephritis unrelated to anti-glomerular basement membrane antibody. *Am J Med* 72:401, 1982
- 8) Leavitt RY, Fauci AS: Pulmonary vasculitis. *Am*

- Rev Resp Dis 134:149, 1986
- 9) 유대현의 7인 : 다발성 폐결절로 나타난 Behcet씨 병의 폐 동맥염 1예, 대한내과학회지 36:695, 1989
 - 10) Wolff SM: The vasculitic syndromes. In; Wyngarrden JB, Smith LH, Cecil textbook of medicine, 17th ed, p2025, Philadelphia, WB Saunders Co, 1988
 - 11) Fauci AS, Haynes BF, Katz P: The spectrum of vasculitis: Clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. Ann Intern Med 89:660, 1978
 - 12) Bowely NB, Hughes JMB, Steiner RE: The chest X-ray in pulmonary capillary hemorrhage: correlation with carbon monoxide uptake. Clin Radiol 30: 413, 1979
 - 13) Fraser RG, Pare J: Diagnosis of diseases of the chest. p886, Philadelphia WB Saunders, 1978
 - 14) Rees AJ: Pulmonary injury caused by anti-basement membrane antibodies. Sem Resp Med 5:264, 1984
 - 15) Ewan PW, Jones HA, Rhodes CG, Hughes JMB: Detection of intrapulmonary hemorrhage with carbon monoxide uptake. N Engl J Med 295:1391, 1976
 - 16) Drew WL, Finley TN, Golde DW: Diagnostic lavage and occult pulmonary hemorrhage in thrombocytopenic immunocompromised patients. Am Rev Resp Dis 116:215, 1977
 - 17) Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients over 21 years. Ann Intern Med 98:76, 1983
 - 18) Balow JE, Fauci AS: Vasculitic disease of the kidney. In; Schrier RW, Gottschalk CW, Disease of the kidney, 4th ed, p2336, Little Brown Co, Boston. 1988
 - 19) 김우주, 김주현, 이명석, 김형규, 홍순국, 원남희 : 결절성 다발 동맥염 1예, 대한내과학회지 31:560, 1986
 - 20) 이기상의 8인 : 결절성 다발 동맥염의 치험 예, 대한내과학회지 26:103, 1983
 - 21) Churg J, Strauss L: Allergic granulomatosis, allergic angitis, and periarteritis nodosa. Am J Pathol 27:277, 1951
 - 22) 양기정의 8인 : 알레르기성 육아종증 1예, 결핵 및 호흡기 질환 26:103, 1983
 - 23) Leavitt RY, Fauci AS: Polyangitis overlap syndrome. Am J Pathol 27:277, 1951
 - 24) Fauci AS, Katz P, Hynes BF, et al: Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. N Engl J Med 301:235, 1979
 - 25) Deshazo RD, Levinson AZ, Lowless OJ, Weisbaum G: Systemic vasculitis with coexistent large and small vessel involvement: A classification dilemma. JAMA 238:1940, 1977
 - 26) Leib ES, Restivo C, Paulus HE: Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. Am J Med 67:941, 1979
 - 27) Lockwood CM, Boulton-Jones JM, Lowenthal RM, et al: Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppression treatment and plasmapheresis. Br Med J 2:252, 1975