원발성 국한성 후두 기관기관지형 유전분증 1예

연세대학교 원주의과대학 ¹내과학교실, ²병리학교실, ³영상의학교실

이석정¹, 리원연¹, 정순희², 권우철³, 이선녕¹, 이남석¹, 김상하¹, 신계철¹, 용석중¹

A Case of Primary Localized Laryngo-tracheobronchial Amyloidosis

Seok Jeong Lee, M.D.¹, Won Yeon Lee, M.D.¹, Soon Hee Jung, M.D.², Woocheol Kwon, M.D.³, Shun Nyung Lee, M.D.¹, Namseok Lee, M.D.¹, Sang-Ha Kim, M.D.¹, Kye Chul Shin, M.D.¹, Seok Joong Yong, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Pathology, ³Radiology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

We report on a case of a patient with laryngo-tracheobronchial amyloidosis who complained of cough, sputum, and hoarseness. A chest X-ray showed consolidation in the right middle lobe. A chest CT scan showed diffuse, irregular narrowing of the tracheobronchial tree and atelectasis of the right middle lobe, with calcification of bronchial wall. Bronchoscopic findings were multinodular submucosal thickening of the right vocal cord, and yellowish multinodular submucosal thickening from the lower trachea through both main bronchi, as well as the lingular division of the left upper lobe, the right middle lobe, and the right lower lobe. The right middle lobe bronchus was nearly obstructed. The diagnosis of amyloidosis was made by multiple bronchoscopic biopsies on the right vocal cord and both bronchi. Pathologic findings were characteristic apple-green birefringence under polarized microscopy with Congo-red stain. The patient had no evidence of systemic amyloidosis. The patient is under conservative symptomatic treatment. (*Tuberc Respir Dis* 2008;65:532-536)

Key Words: Tracheobronchial amyloidosis, Laryngeal amyloidosis, Right middle lobe syndrome, Hoarseness

서 론

원발성 국한성 폐 유전분증은 전신적 유전분 침착없이 폐에만 유전분 침착이 일어나는 드문 질환이다¹. 이는 기관기관지형(tracheobronchial type), 결절형(nodular type), 미만성 폐포벽형(diffuse alveolar septal type)으로 구분되며, 이 중 기관기관지형이 가장 흔하여 세계적으로 150예 가량 발표되었다². 국내에서는 Kwon 등³이 처음 보고한 후 약 10예가 보고 되었으나 후두까지 침범된 경우를 보고한 예는 없었다.

기관기관지형의 경우 환자는 증상이 없기도 하고 숨참, 객혈, 기침 등의 증상 혹은 기관지 폐쇄로 인해 나타나는 반복되는 폐렴 및 무기폐 등이 있을 수 있다^{1,4}. 그러나, 대부분 흉부 X선 촬영에서 특이 소견을 보이지 않아 진단이 늦어지고 기관지경 검사 및 조직검사 후 진단된다².

저자들은 쉼 목소리와 우중엽 무기폐로 내원한 환자에서 다른 장기의 침범없이 후두와 기관지를 침범한 후두 기관기관지형 유전분증 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자: 김○○, 남자, 68세

주 소: 20일 동안의 가래를 동반한 기침과 쉼 목소리

현병력: 개인병원에서 치료하였으나 증상의 호전 보이지 않아 본원에 내원하였다.

과거력 및 가족력: 특이 사항 없었다.

흡연력: 40갑년

신체검사 소견: 혈압 144/80 mmHg, 맥박수 78회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C였다. 의식은 명료하였다. 흉부 진찰에서 쉼쉼거림이나 수포음은 들리지 않았다. 복부, 사지 진찰 및 신경학적 검사에서 특이소견 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액 혈액소 15.0 g/dL, 적혈구용적 43.9%, 백혈구 수는 8,950/mm³ (호중구 75.8%, 림프구 17.0%, 단핵구 4.6%, 호산구 0.7%) 혈소판 수는 235,000/

Address for correspondence: Suk Joong Yong, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 162, Ilsan-dong, Wonju 220-701, Korea
Phone: 82-33-741-0926, Fax: 82-33-746-4667

E-mail: sjyong@yonsei.ac.kr

Received: Aug. 27, 2008

Accepted: Oct. 27, 2008

mm³이었다. 생화학 검사에서 총 단백 8.3 g/dL, 알부민 4.4 g/dL, AST 22 IU/L, ALT 12 IU/L, alkaline phosphatase 95 IU/L, ESR 55 mm/h, CRP 0.88 mg/dL이었다. 소변검사 및 전해질 검사는 정상이었다. 대기호흡 중 시행한 동맥혈 가스검사서 pH 7.435, PCO₂ 37.0 mmHg, PO₂ 94.2 mmHg, HCO₃ 24.3 mmol/L이었다. 폐기능 검사에서 FVC 3.0 L (정상 예측치의 81%), FEV₁ 2.12 L (정상 예측치의 82%), FEV₁/FVC 70%, DL_{CO} 16.7 mL/mmHg/min (예측치의 106%)로 환기장애 소견은 보이지 않았다. 유량용량곡선에서 상기도 폐쇄를 나타내는 소견은 관찰되지 않았다. 혈청 및 요 전기영동 검사는 정상 소견이었다. 심전도 검사는 정상이었고, 심초음파 검사에서 심근벽 비후나 심실 수축기 장애 등은 관찰되지 않았

다. 대장 내시경 검사를 시행하였으며 용종이 있어 조직 검사 한 결과 선종으로 보고되었다. 본 증례에서 골수조직검사는 시행하지 못했다.

방사선 소견: 단순 흉부 X-선 검사에서 우중엽의 경화 소견 및 기관의 내부로 미만성의 불규칙한 협착소견 보였으며 심비대 소견은 관찰되지 않았다(Figure 1). 흉부 전산화 단층촬영에서 기관 및 기관지벽 비후, 우중엽 기관지벽의 석회화로 인한 무기폐 소견이 관찰되었다(Figure 2).

기관지경 소견: 우측 후두에 다결절성 점막하 비후가 관찰되었다. 상부기관과 중간기관은 침범하지 않았고 하부기관부터 좌상엽, 우상엽 및 우중엽 기관지까지 다결절성의 점막하 비후가 미만성으로 관찰되었다. 우중엽의 입구는 이로 인해 거의 막혀 있었다(Figure 3). 우측 상대,

Figure 1. Chest X-rays. Consolidation was revealed in the right middle lobe. Trachea was diffusely and irregularly narrowed (arrow).

Figure 2. Chest CT. Tracheobronchial tree was diffusely and irregularly narrowed. Atelectasis of the right middle lobe and calcification of bronchial wall were revealed.

Figure 3. Bronchoscopy. (A) Multinodular submucosal thickening revealed in the right false and true vocal cord. (B) Yellowish multinodular submucosal thickening was revealed from lower trachea to both main bronchi. (C) The right middle lobe bronchus was nearly obstructed.

Figure 4. Pathologic findings. (A) Light microscopic finding was diffuse deposition of eosinophilic amorphous material in the submucosa (H&E stain, ×200). (B) The Congo-red stain for amyloid revealed characteristic apple green-colored birefringency under the polarized microscope (×200).

좌측 두번째 기관지 분기부, 우상엽 및 우중엽 기관지, 기관 등에서 생검을 시행하였다.

병리학적 소견: 점막하층에 호산성 무형질 침착이 관찰되었다(Figure 4A). 이는 Congo red 염색 후 편광현미경에서 관찰한 결과 복굴절 소견이 관찰되어(Figure 4B) 유전분증에 해당하였다.

치료 및 경과: 증상이 경미하여 특별한 치료없이 경과 관찰중이다.

고 찰

유전분증은 세포 외 조직에 유전분이 침착되는 질환을 말한다. 이 유전분은 물에 녹지 않는 비정상적 아밀로이드성 섬유 단백질로, 침착된 장기 조직을 파괴시키고 기능을 마비시킨다. 유전분증의 섬유 단백질은 공통적으로 전구 단백질이 비정상적 경로를 거쳐 판구조(beta sheet structure)를 만들고 이것이 서로 엉겨붙어 특징적인 섬유 단백질을 만든다⁴. 이것은 Congo red 염색과 반응하여 편광 현미경으로 관찰할 경우 녹색 복굴절을 나타낸다. 유

전분증의 유형(type)은 유전분을 이루는 전구 단백질의 종류에 의해 정해지며 AL, AA, ATTR, $A\beta$ 2M, $A\beta$, AIAPP 등으로 분류된다⁴. 이 중 AA 유전분은 이차성 유전분증에서 주로 발견되는 유형이며, AL 유전분은 다발골수종 등의 단클론 감마병증에서 면역글로불린 경쇄(light chain)로부터 만들어져 전신성 유전분증을 유발할 수도 있고, 비뇨기계, 피부, 눈, 호흡기계 등에 국한된 유전분증을 일으킬 수 있다⁴. 본 증례에서는 유전분의 전구 단백질 종류를 밝히지는 못하였다.

유전분증은 임상적으로 전신성(systemic)과 국한성(localized)으로 분류한다. 전신성 유전분증에는 선행 혹은 동시 발생한 다른 질환없이 유전분 침착이 일어나는 원발성 유전분증과 감염, 염증이나 종양 등에 의해 유전분 형성이 증가하여 발생하는 이차성 유전분증, 그리고 드물지만 유전적 형태인 가족성 유전분증이 있다. 국한성 유전분증은 전신 증상 없이 한 장기에 국한되어 나타나며 전신성 유전분증과 달리 수명감소 등의 심각한 결과를 일으키지는 않는다⁵.

유전분이 폐에 침범되는 경우는 전신성 유전분증에 의해 폐가 침범되는 경우와 폐에만 국한되어 발생한 국한성 유전분증의 경우가 있다. 전신성 유전분증에서는 조직학적으로 폐를 자주 침범할 수 있지만 증상을 나타내는 경우는 적으며 대부분 국한성 폐유전분증에서 증상이 나타난다⁴. 국한성 폐 유전분증은 기관기관지형, 결절형, 미만성 폐포벽형으로 구분된다^{3,4,6}. 이 중 기관기관지형이 가장 많은 빈도를 보인다. 결절형은 이보다 빈도가 적고 증상이 거의 없어 우연히 흉부사진에서 진단되는 경우가 많고, 미만성 폐포벽형은 가장 빈도가 낮지만 호흡부전 등 예후가 가장 안 좋다. 기관기관지형은 중간 정도의 예후를 보인다². 결절형과 기관기관지형 유전분증의 유전분은 전형적으로 경쇄(light chain)와 관련된 AL type이다^{4,6,7}. 원발성 폐유전분증의 원인은 알려져 있지 않지만 감염 등에 의하여 국소적으로 형질세포 과형성이 일어날 것이라는 가설이 하나의 가능성이다⁷.

기관기관지형은 주로 40대 이후에 만성기침, 호흡곤란, 객혈, 천명음 및 반복되는 폐렴으로 나타난다. 일부에서 후두를 침범하기도 하는데 후두 유전분증인 경우에는 쉼소리, 그렁거림(stridor)이 주 증상이며 질식이나 호흡곤란이 유발될 수도 있다^{4,8,9}. 기관기관지형의 흉부 X-선 소견은 약 50%에서 정상소견을 보이며, 그 외에는 협착 병변에 의한 무기폐를 주로 보인다⁴. 전산화 단층 촬영에서는 기관지벽의 비후, 석회화, 기관기관지 내 협착 등이 관

찰된다⁵. 본 증례에서는 기침과 가래, 그리고 쉼소리 등의 증상을 보였으며 흉부 X-선 검사 및 흉부 전산화 촬영에서 기관 및 기관지벽 비후, 우중엽 기관지벽의 석회화로 인한 무기폐 소견이 관찰되었다. 국내에서 보고된 기관기관지형 유전분증은 주로 무기폐로 인해 근위부 폐암이나 기관지 결핵을 의심했던 경우가 많았다^{3,10,11}. Kwak 등¹²은 정상 흉부 X-선 소견을 보이고 천식으로 치료하던 환자에서 유전분증을 진단한 증례를 보고하기도 하였다. Cho 등¹⁰이 보고한 기관기관지형 유전분증 환자는 쉼소리를 동반하였지만 병변은 주로 우하엽과 우중엽을 침범한 상태였다.

기관지경 소견으로는 다양한 크기와 모양의 종괴양 병변에 의한 기도 협착을 나타내며, 조직 생검하여 Congo red염색을 한 경우 편광현미경에서 녹색 복굴절 소견을 보이면 진단한다. 일부에서는 더 나아가 면역조직화학염색을 시행하여 침착된 유전분의 유형을 분류하기도 한다. 본 증례에서도 기관지경 검사를 시행하여 선대와 양측 주기관지 그리고 우중엽 기관지구의 유전분 침착을 조직검사로 확인하였으나 침착된 유전분의 유형을 구분하지는 못하였다.

치료방침을 결정하기 위해서는 섬유상 형태의 아형 감별뿐만 아니라 전신성 유전분증의 감별이 중요하다. 따라서 심초음파, 골수검사, 혈청 및 소변에서 전기영동검사 등을 시행한다¹³. 본 환자의 경우 심초음파, 혈청 및 소변의 전기영동검사, 대장내시경과 조직검사를 시행하였으며 다른 장기에 유전분 침범을 시사하는 소견은 보이지 않았다.

증상이 없는 경우에는 치료가 필요 없으며 폐쇄에 의한 증상에 따라 치료여부를 결정한다¹¹. 즉, 유전분증이 환기에 장애를 미치지 않으면 진단 후 경과 관찰만 시행한다¹⁴. 그러나 호흡부전 등 종괴의 절제가 필요한 경우 레이저 절제술, 기관지경을 이용한 절제술, 확장술 및 스텐트 삽입술 등의 국소 치료법이 쓰인다^{4,6}. 기관지경을 사용한 절제술을 시행할 경우 조직의 취약함과 침범된 혈관 절제에 의한 출혈이 있을 수 있어 치료에 있어 제한이 있는데 이런 경우 이산화탄소 레이저나 Nd:YAG레이저를 이용한 절제를 시행할 수 있다⁹. 국내 보고한 초기 논문들에서는 국소적 에탄올 주입으로 치료하였으나 출혈 등으로 인해 완전한 성공을 하지 못했다^{3,10}. 이후 Nd:YAG레이저나 전기소각술 등 굴곡성 기관지경하 국소 절제술을 통해 유전분의 제거를 시도하였다^{11,14}. 국소 절제술 이외에 방사선 치료를 시행할 수 있으며 기능 및 병소 크기의 호전을 보

일 수 있다¹⁵. 전신적 약물 치료로는 부신피질호르몬, melphalan, colchicine 등이 사용된 적이 있으나 효과가 입증된 치료는 없다^{2,6}.

본 환자의 경우 증상이 경미하고 폐기능 검사에서 환기 장애는 없었으므로 특별한 치료 없이 경과 관찰만을 하고 있다.

요 약

저자들은 가래를 동반한 기침과 쉼 목소리로 내원한 68세 남자에게 흉부 전산화 단층촬영으로 우중엽 무기폐를 확인하고 기관지경 및 생검을 시행하여 후두와 기관기관지에 국한된 유전분증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

1. Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis: the Mayo Clinic experience from 1980 to 1993. *Ann Intern Med* 1996;124:407-13.
2. Gibbaoui H, Abouchacra S, Yaman M. A case of primary diffuse tracheobronchial amyloidosis. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1832-4.
3. Kwon SW, Kim YK, Jung KH, Kim DS, Jeon WK, Suh YL. A case of tracheo-bronchial amyloidosis. *Korean J Med* 1993;45:690-5.
4. Gillmore JD, Hawkins PN. Amyloidosis and the respiratory tract. *Thorax* 1999;54:444-51.
5. Yamamoto T, Maeda M, Mizuno S, Saga T, Itoh H. Primary diffuse tracheobronchial amyloidosis: radiologic findings. *J Thorac Imaging* 2001;16:177-80.
6. Dahl KA, Kernstine KH, Vannatta TL, Karwal MW, Thomas KW, Schraith DF. Tracheobronchial amyloidosis: a surgical disease with long-term consequences. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:789-92.
7. Kurtz KA, Kirby PA. Pathologic quiz case: a 49-year-old man with chronic cough and a left lung hilar mass. Tracheobronchial amyloidosis. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:e420-2.
8. Piazza C, Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C, Bolzoni A, Peretti G. Endoscopic management of laryngo-tracheobronchial amyloidosis: a series of 32 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;260:349-54.
9. O'Regan A, Fenlon HM, Beamis JF Jr, Steele MP, Skinner M, Berk JL. Tracheobronchial amyloidosis: the Boston University experience from 1984 to 1999. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:69-79.
10. Cho CW, Kim BK, Choi SY, Lee TH, Kim MA, Kang DS, et al. A case of pseudotumoral tracheobronchial amyloidosis. *Korean J Med* 1995;48:816-21.
11. Kim MO, Sohn JW, Yang SC, Yoon HJ, Shin DH, Park SS, et al. A case of tracheobronchial amyloidosis treated by laser therapy. *Korean J Med* 2003;65:350-4.
12. Kwak YG, Kim HJ, Lee CH, Kim SY, Cho JH, Kwak SM, et al. A case of primary localized tracheobronchial amyloidosis. *Tuberc Respir Dis* 2002;52:174-8.
13. Shah PL, Gillmore JD, Copley SJ, Collins JV, Wells AU, du Bois RM, et al. The importance of complete screening for amyloid fibril type and systemic disease in patients with amyloidosis in the respiratory tract. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19:134-42.
14. Kim HJ, Koh JH, Chang MJ, Hong SH, Kim KH, Hyun IK, et al. Treatment of diffuse tracheobronchial amyloidosis by repeated electrocautery under fiberoptic bronchoscopy. *Tuberc Respir Dis* 1995;42:250-5.
15. Monroe AT, Walia R, Zlotecki RA, Jantz MA. Tracheobronchial amyloidosis: a case report of successful treatment with external beam radiation therapy. *Chest* 2004;125:784-9.