

반복성 폐출혈을 일으킨 현미경적 다발성 동맥염 1예

청구성심병원 내과

배 지 연 · 임 상 순 · 이 윤 석

고려대학교 의과대학 내과학교실

인 광 호 · 유 세 화

인천중앙길 병원

안 태 훈

= Abstract =

A Case of Microscopic Polyarteritis Associated with Recurrent Pulmonary Hemorrhage

Ji Youn, Bae, M.D., Sang Soon, Lim, M.D. and Yoon Suk, Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Chung Goo Sung Sim Hospital, Seoul, Korea

Kwang Ho In, M.D. and Se Hwa, Yoo, M.D.

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

Tae Hoon, Ahn, M.D.

Department of Internal Medicine, Incheon Choong Ang Gil Hospital, Incheon, Korea

Pulmonary hemorrhage is a feature of several immune and idiopathic disorders. The specific etiology of this disease is determined by clinical, serological and renal pathology.

Microscopic polyarteritis nodosa is a vasculitis of small vessels which is characterized by involvement of the lung, kidney and skin in young individuals. Its clinical manifestations differ from classical polyarteritis nodosa. It should be considered in differentiation of recurrent alveolar hemorrhage and hematuria. We reported a case of microscopic polyarteritis nodosa which was confirmed by renal biopsy and positive serum antineutrophil cytoplasmic antibody, associated with recurrent alveolar hemorrhage and hematuria.

서 론

폐출혈은 다양한 원인질환에 의하여 나타날 수 있으며¹⁻³⁾이런 폐출혈로 인한 폐의 병리소견은 여러 질환에 있어 비슷하므로 원인 규명은 폐의 부위의 임상적, 병리학적 및 혈청학적 검사소견에 따라 내려질 수 있다⁴⁾.

현미경적 다발성 동맥염(Microscopic Polyarteritis, MP)은 폐출혈의 다양한 원인중에서 비교적 드문 병으로 젊은 사람에서 주로 폐, 신장 및 피부의 소혈관을 침범하는 전신성 혈관염으로 임상 양상이 고전적인 다발성 결절성 동맥염(classical polyarteritis nodosa)과 Wegener 육아종증과는 차이가 있으며, 반복적인 폐출혈, 혈뇨를 일으키는 질환의 감별진단에 반드시 고려해 보아

야 할 질환이다⁴⁾.

최근 저자들은 반복적인 폐출혈과 혈뇨를 보였던 26세 여자환자에서 신조직 검사 및 항호중구 세포질 항체 (Antineutrophil Cytoplasmic Antibody, ANCA)로 증명되었던 현미경적 다발성 동맥염 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김 ○○, 26세, 여자.

주 소 : 각혈 및 혈뇨, 호흡곤란.

현병력 : 입원 9일전부터 각혈 및 호흡곤란증, 발열이 생겨 개인 종합병원에서 폐렴으로 입원 치료하던 중 육안적 혈뇨 나타나고 치료에 반응하지 않으며 증세 호전 없어 본원으로 전원되었음.

과거력 : 입원 5년전 타종합병원에서 갑상선 기능항진증으로 propylthiouracil을 처방받아 내원시까지 복용 중이었으며 입원 2년전 개인병원에서 류마티스성 관절염으로 진단받았음. 입원 8개월전 및 4개월전에도 각혈이 있어서 폐렴으로 입원 치료받은 적이 있었고 알레르기나 약제에 대한 과민 반응은 없음.

가족력 : 특이사항 없음.

이학적 소견 : 내원당시 의식은 명료하였고 급성 병색

을 보였으며 혈압 150/110, 맥박수 156회/min, 호흡수 56회/min, 체온 37°C였다. 결막은 경도로 창백하였고 공막 황달은 없었으며 경부강직 소견은 없고 안저 소견은 정상범위였다. 갑상선은 만져지고 있었으나 압통은 없었고 단단하였다. 흉부 청진상 거친 호흡음과 함께 좌측 폐와 우측 상부폐에 수포음이 들리고 빈맥이 동반되었다. 복부는 진찰상 부드러웠고 압통은 없었으며 간 및 비장은 촉진되지 않았다. 그 외 사지와 신경학적 이상소견은 없었다.

검사실 소견 : 혈액 검사상 혈색소 10.1 g/dl, hematocrit 30%, 백혈구 6200/mm³(segmented neutrophil 60%, stab neutrophil 4%, lymphocyte 23%, monocyte 6%, eosinophil 6%)였으며 혈소판 244,000/mm³를 보였고 ESR은 38 mm/hr로 증가되어 있었다. 뇨 검사상 뇨 단백 3+, 혈액 3+, WBC 5~10/HPF, RBC many/HPF 보였다. 24시간 뇨단백 1.6 g이었고 creatinine 청정률은 30 ml/min였다. 면역 글로블린은 정상이었으며 혈청보체치는 C₃ 82 mg/dl, C₄ 29 mg/dl였다. HBsAg 음성, HBsAb 양성 이었고, CRP는 양성, VDRL은 음성, ANA, LE cell, Rheumatoid factor는 모두 음성 소견을 보였다. 혈청 생화학 검사는 BUN 33.0 mg/dl, Creatinine 2.0 mg/dl로 증가되었으며 간 기능은 총단백 5.3 mg/dl, 알부민 2.6 mg/dl로 그 이외

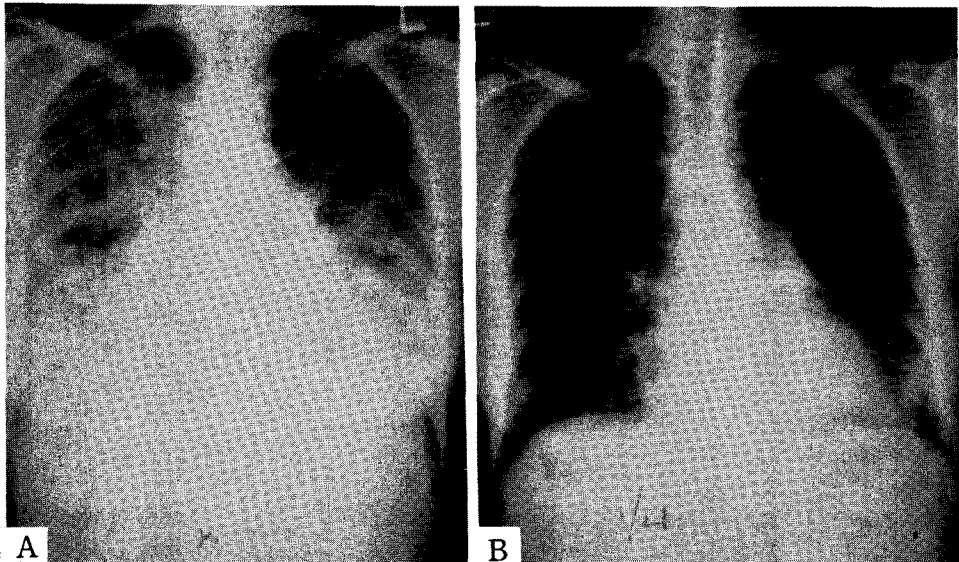


Fig. 1. A. PA chest film showed ill-defined patch and reticulo-streaky densities in both lung fields. B. Follow-up chest film (2 weeks later) showed disappearance of previously noted reticulo-streaky densities.

는 정상 소견이었고 전해질 검사는 정상이었다. 갑상선 기능 검사도 정상이었으며 흉부 X-선상 우측 전폐야 및

좌측 하폐야에 경계가 불명확한 불규칙한 음영이 증가되어 미만성 폐포 질환을 시사하였다(Fig. 1). 폐기능 검

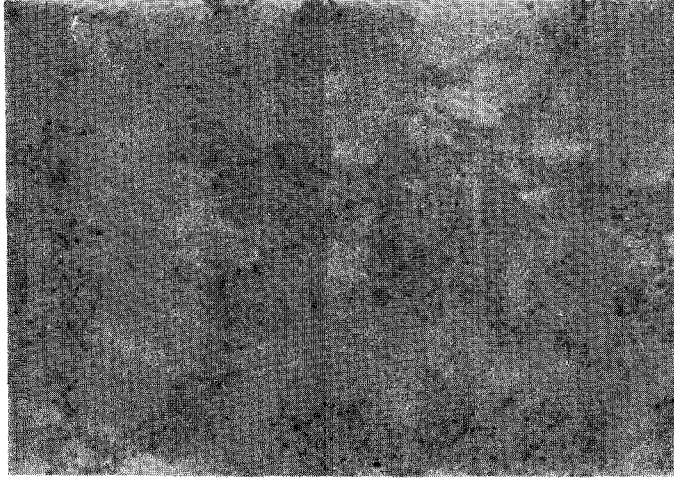


Fig. 2. Lung tissue from transbronchial lung biopsy showed hemorrhage with vascular and inflammatory cell infiltration and interstitial fibrosis. (H & E, $\times 200$)

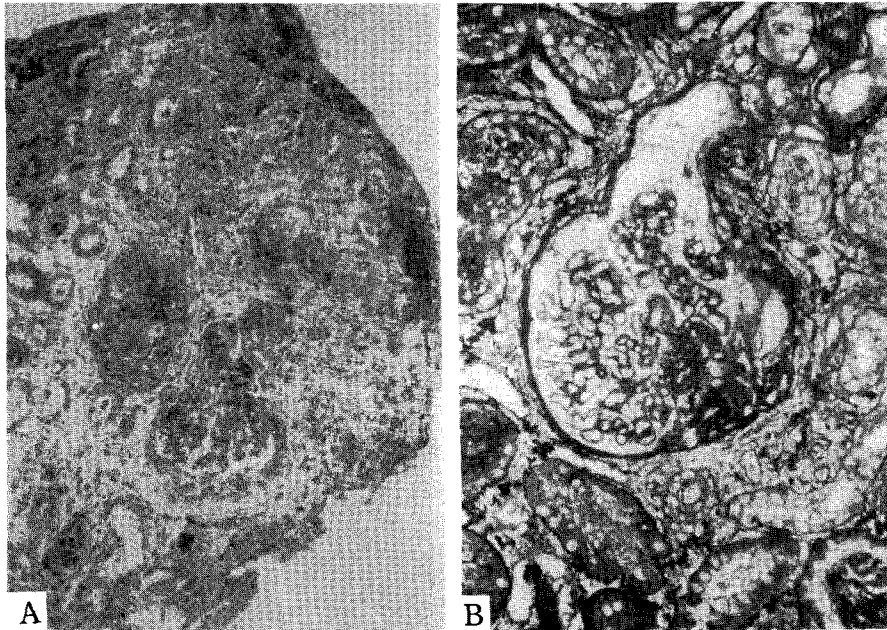


Fig. 3A, B Renal biopsy showed segmental necrosis with focal epithelial crescent formation. In the necrotizing segments some neutrophils are infiltrated but cellular proliferation is not found. The glomerular basement membranes appear within normal limits and capillary lumen are patent except the necrotizing segments (Fig. 3, Methenamine-Silver, $\times 400$). There are no positive deposits on PAS and Masson-trichrome stains (Fig. 4, Masson-trichrome, $\times 100$). The tubules are destroyed in focal with interstitial infiltration of neutrophil and lymphoplasm cells.

고 안

사상 FVC는 예측치의 61%로 감소되었으며 FEV₁은 예측치의 69%, FEV₁/FVC는 95%로 경도의 제한성 환기장애의 소견을 보였다. 굴곡성 기관지경 검사상 점막이 창백한 이외는 이상소견 없었으며 경기관지 생검상 폐포출혈 소견(Fig. 2)을 보였고 면역형광 현미경 검사상 폐포 기저막의 선상 침전은 없었다. 신생검상 소상 괴사성 사구체염 소견(Fig. 3A, B)과 면역형광검사는 음성을 보였다. 내원 6일째 실시한 심초음파에서 다량의 심낭 삼출의 소견이 있었다. 간접 면역형광법으로 검사한 항호중구 세포질 항체는 1:128로 희석한 혈액에서 양성소견을 보였다(Fig. 4).

치료 및 임상경과 : 입원 5일째부터 prednisolone 60 mg 투여한 뒤 각혈 및 호흡곤란은 호전되었으나 다시 고열 및 호흡곤란의 증상이 있었으며 입원 17일째 현미경적 다발성 동맥염의 진단하에 cyclophosphamide 750 mg정주, 입원 27일째부터 경구로 100 mg 투여한 뒤 증상의 호전을 보였고 입원 38일째부터 prednisolone을 alternate dose schedule로 줄이면서 퇴원하여 외래로 경과 관찰중 퇴원 4개월경 발열과 혈뇨 증상 재발되며 골수 억제소견 나타나 prednisolone 과 cyclophosphamide 중지하고 보존요법 시행하였으나 발열 및 호흡부전이 악화되어 사망하였다.

임상 경과와 혈청학적 검사를 도시한 표는 Fig. 5와 같으며 ANCA 역가상승과 질병의 재발간에는 상관관계가 있었다.

흔히 폐출혈과 괴사성 사구체염이 동반된 질환이라면 Goodpasture 증후군이 대표적인 질환으로 알려져 있지만 Wegener 육아종증, 현미경성 다발성 혈관염, 전신성 홍반성 낭창, 드물게는 혼합성 결합조직 질환등도 폐출혈과 괴사성 사구체염을 동반할 수 있다⁵⁻⁸.

항기저막 항체생성에 의한 Goodpasture 증후군은 혈청에서 항기저막 항체를 증명함으로써 진단할 수 있다. 본 증례에서 이를 직접 측정하지 못하였지만 신조직의 면역형광검사에서 기저막을 따라 선상면역형광성이 없는 것으로 보아 Goodpasture 증후군을 간접적으로 배제할 수 있었다.

신생검 소견상 사구체내에서 광범위한 검상(crescent) 형성을 하고, 치료하지 않는 경우 수주에서 수개월내에 최종단계(end-stage)의 신부전으로 진행하는데 이를 급속 진행성 사구체신염(Rapidly Progressive Glomerulonephritis, RPGN)이라 한다. 많은 질환이 RPGN으로 진행할 수 있으며 이러한 RPGN의 감별진단에 혈청학적 검사가 매우 유용하게 쓰이고 있다⁹. 본 증례처럼 혈청검사에서 ANCA가 증명되는 경우에 특발성 검상형 사구체신염, 활동성 Wegener 육아종증 및 현미경적 다발성 동맥염을 고려해 볼 수 있다⁷. 특발성 검상형 사구체신염(Idiopathic or Pauci-immune crescentic glomerulonephritis) 환자의 80%에서 ANCA

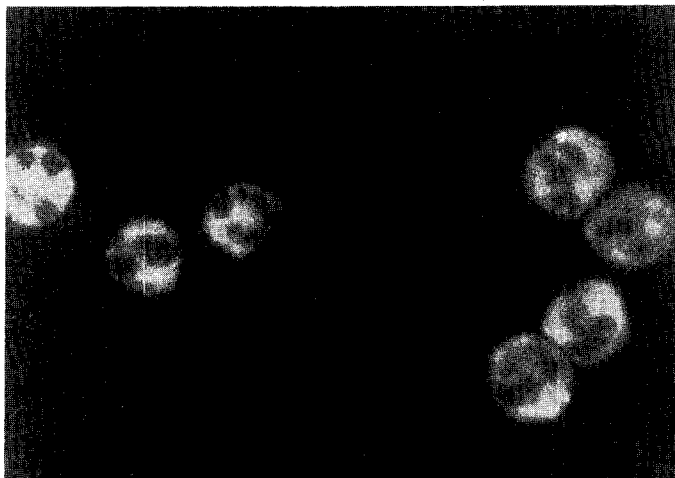


Fig. 4. Antineutrophil cytoplasmic antibodies exhibit a rosette-like staining pattern. (immunofluorescent stain, 1:128)

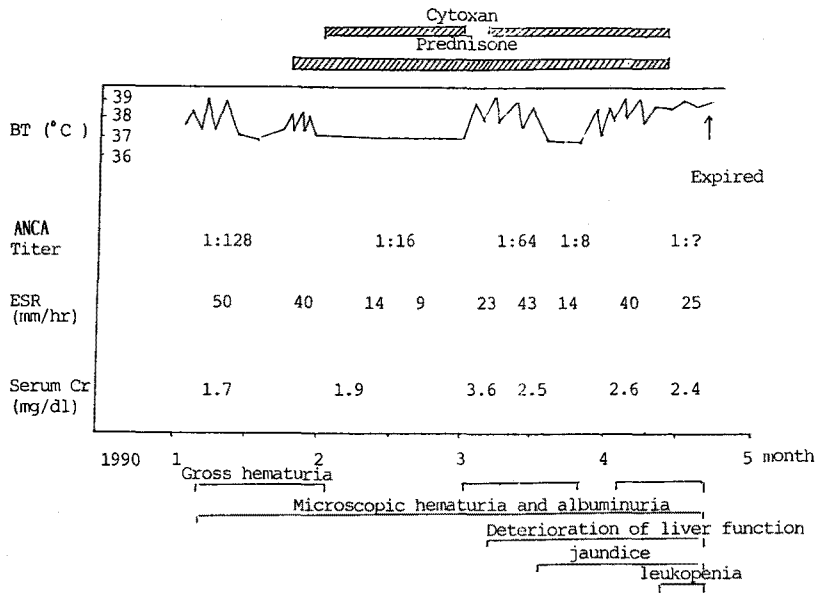


Fig. 5. Clinical symptoms, biochemical and serologic tests in clinical courses.

가 증명되지만⁹⁾ 신장이외의 병변이 없는 경우로 한정시키기 때문에 Wegener 육아종증이나 MP등의 전신성 혈관염의 가능성을 고려해 보아야 하며, 전신성 혈관염의 임상 양상이 신장염 발생이후에 나타나기도 하나 본 증례처럼 대량의 폐출혈을 반복적으로 보이면서 폐출혈이 ANCA와 연관된 경우 환자의 생명을 위협하는 가장 중요한 합병증이 된다¹⁰⁾.

ANCA는 1985년 van der Woode등에 의하여 발견되었다¹¹⁾, 이들은 활동성 육아종증 환자에서 ethanol로 고정된 백혈구의 세포질과 반응하는 IgG 자가항체를 간접면역 형광법으로 발견하였으며, 대상환자를 1년이상 추적 검사하여 자가항체 역가가 이 질환의 활동성 (activity)과 밀접한 연관성이 있음을 보고하였고 이것이 Wegener 육아종증 병인으로써의 가능성을 제시하였다¹¹⁾.

Lockwood 등¹²⁾은 solid-phase radioimmunoassay 방법으로 ANCA를 Wegener 육아종증뿐만 아니라 MP 환자에서도 증명하였으며, Savage 등¹³⁾은 Wegener 육아종증 및 MP 환자의 진단에 radioimmunoassay에 의한 ANCA증명은 sensitivity가 96%, specificity가 80%정도라 하였으며 간접면역 형광법을 추가 도입한다면 specificity를 96%까지 올릴 수 있다 하였다. 또한 Andrassy등¹⁴⁾은 간접면역 형광법에 의한

ANCA가 전형적인 Wegener 육아종증 환자에서는 백혈구 세포질내 균일 과립상을 보이는 반면, MP 환자에서는 rosette 형상의 염상분포를 보인다 하였다.

Falk등⁹⁾은 ethanol로 고정된 항백혈구에서 두 종류의 다른 염색정도를 갖는 자가항체가 있음을 발견하였다. myeloperoxidase와 반응을 안하며 세포질 염색을 보이는 경우 c-ANCA라 하였으며, myeloperoxidase에 반응하여 인위적으로 핵부위에 염색을 보이는 경우 p-ANCA라 하였다. 이들 두 종류의 ANCA는 각각 다른 종류의 질환과 연관이 있는데, 즉 p-ANCA는 특발성 결상형 사구체신염 환자에서 보이는 반면 c-ANCA는 Wegener 육아종증 환자에서 흔히 보인다고 하였다^{9,10)}.

전술했듯이 ANCA가 특발성 결상형 사구체신염, 활동성 Wegener 육아종증 및 MP에서 증명이 되며 이 세 질환의 조직학적 특성이 병리학적으로 같지만 임상양상은 서로 다른 것으로 보아 ANCA가 이 항체를 가진 환자에서 각각 다른 정도의 혈관염 및 사구체신염등의 혈관손상을 유발하는 공통 병인 요소로 직접 관여하는 것으로 추측된다¹⁵⁾.

MP는 비교적 젊은 사람에서 주로 신장, 폐, 피부의 소혈관 및 모세혈관을 침범하며 여자보다 남자에서 호발하고 고전적 결절성 다발 동맥염과는 달리 신생결상 괴사성 혹은 결상형 사구체신염이 빈번하며 고혈압은 대개

없거나 경미하다⁴⁾. penicillin, sulfonamides, allopurinol 등의 약물 노출 경력¹⁶⁾이나 B형간염¹⁷⁾, 바이러스 감염¹⁵⁾이 선행되어 이 질환이 유발될 수 있다.

본 증례처럼 갑상선 기능항진증으로 투여된 propylthiouracil이 이 질환의 유발과 관련이 있을 것으로 추측된다.

본 증례는 청, 장년에 호발하는 Wegener 육아종증과는 임상 양상이 상이하며 부비동이상이나 폐조직검사상 육아종이 보이지 않아 이 질환과 감별할 수 있었다.

또한 ANCA 역가가 1:16 이상일 때 질병이 활동성이 있다고 판정되며 본 증례의 추적기간중 측정된 ANCA 역가가 이 질환의 활동성과 재발여부를 반영해주었다.

치료는 일반적인 전신성 혈관염의 약물치료와 마찬가지로 cyclophosphamide가 주 치료 약제이며 그외 prednisone, azathioprine 등이 사용된다. 경구용 cyclophosphamide를 2 mg/kg/day 용량으로 투여하면서 자주 혈액검사를 시행하여 총 백혈구수 3,000~3,500/mm³, neutrophil 1,000~1,500/mm³ 이상 유지하며 임상적으로 관해된 후에도 적어도 6개월내지 1년간은 투여하여야 한다. prednisone 은 cyclophosphamide의 골수억제효과를 어느정도 보호하는 것으로 알려져 있으며, 1 mg/kg/day 용량을 투여하고 1개월뒤 alternative dose regimen으로 점차 감량하여 6개월간 지속하여야 한다^{15,18)}.

폐출혈 증상은 대부분 치료시작과 함께 소실되지만 치료가 없어도 소실될 수 있다. 환자의 12%에서 치료시작 후 면역억제효과가 최고도에 도달하기 전에 호흡부전으로 통상 14일내 사망한다는 보고가 있기 때문에 폐출혈에 대해서는 조기 치료가 강조되고 있다⁹⁾.

결 론

현미경성 다발성 동맥염은 폐출혈과 혈뇨의 다양한 원인 중에서 빈도가 매우 드문 것으로 알려져 있다. 저자들은 각혈과 혈뇨를 주소로 내원한 26세 여자환자에서 ANCA와 신생검으로 증명되었던 현미경성 다발성 동맥염 1예의 임상경과를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Leatherman JW, Davies SF, Hoidal JR: 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) Glasscock RJ: *Vasculitis, Textbook of nephrology*, 2nd ed, Baltimore. Williams & Wilkins CO, 1989
- 5) Haworth SJ, Savage COS, Carr D, Hughes JMB, Rees AJ: Pulmonary hemorrhage complicating Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. *Br Med J* 290:1775, 1985
- 6) Jenette JC, Falk RJ: Dignosis and management of glomerulonephritis and vasculitis presenting as acute renal failure. *Medical Clinics of North America* 74:893, 1990
- 7) Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU: Case records of the Massachusetts general hospital. *N Engl J of Medicine* 320:1677, 1989
- 8) 양영상, 박성환, 송정섭, 박성학: 폐출혈을 동반한 결절성 다발성 동맥염 1예. *결핵 및 호흡기질환*, 37: 105, 1990
- 9) Falk RJ, Jennette JC: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 318:1651, 1988
- 10) Seggie JL, Gorden-Smith L, Meyers AM, Margolius LP: Microscopic polyarteritis—a treatable cause of rapidly progressive renal failure due to necrotizing glomerulonephritis. *S Afr Med J* 77:254, 1990
- 11) van der Woode FJ, Lobatto S, Permin H, van der Giessen M: Autoantibodies against neutrophils and monocytes; tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* i:425, 1985
- 12) Lockwood CM, Bakes D, Jones S, Whitaker KB, Moss DW, Savage COS: Association of alkaline phosphatase with an autoantigen recognized by circulating anti-neutrophil antibodies in systemic vasculitis. *Lancet* i:716, 1987
- 13) Savage COS, Winearls CG, Jones S, Marshall PD:

- Prospective study of radioimmunoassay for antibodies against neutrophil cytoplasm in diagnosis of systemic vasculitis. *Lancet* **i:1389**, 1987
- 14) Andrassy K, Koderisch R, Rufer WM: Diagnostic significance of anticytoplasmic antibodies in detection of Wegener's granulomatosis and other forms of vasculitis. *Nephron* **49:257**, 1988
 - 15) Specks U, Wheatley CL, McDonald TJ, Rohrbach MS, DeRemee RA: Anticytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and follow-up of Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc* **64:28**, 1989
 - 16) Parker CW: Drug allergy. *N Engl J Med* **301:511**, 1975
 - 17) Gocke DJ, Hsu K, Morgan C: Association between polyarteritis and Australian antigen. *Lancet* **2:1149**, 1970
 - 18) Fauci AS, Hayness BF, Katz P, Wolff SM: Wegener's granulomatosis; prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann of Intern Med* **98:76**, 1983