

□ 증 레 □

다발성 근염에 동반된 Diffuse Alveolar Damage 1예

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 방사선과학교실*, 임상병리학교실**

박태응 · 이세영 · 이광희 · 정성환
어수택 · 임건일 · 박춘식 · 진병원
박재성* · 최득린* · 진소영**

= Abstract =

Diffuse Alveolar Damage Associated with Polymyositis

Tae Eung Park, M.D., Se Young Lee, M.D., Kwang Hi Lee, M.D., Sung Hwan Jung, M.D.,
Soo Taek Uh, M.D., Kun Il Lim, M.D., Choon Sik Park, M.D., Byung Won Jin, M.D.,
Jai Sung Park, M.D.,* Deuk Lin Choi, M.D.* and So Young Jin, M.D.**

Department of Internal Medicine, Radiology and of Pathology**
College of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea*

Interstitial pneumonitis may be the presenting manifestation of polymyositis-dermatomyositis (PM-DM), or may occur later in the evolution of disease. The clinical picture is characterized by non-productive cough, dyspnea and hypoxemia. The chest radiograph demonstrates interstitial infiltrates with predilection for the lung bases, often with an alveolar pattern in addition. We experienced a case of polymyositis associated with diffuse alveolar damage(DAD) that was proven in open lung biopsy. The patient was a 52 year-old woman who was presented with 6 months' duration of generalized ache, edema on ankle and wrist, non-productive cough and mild dyspnea. She had typical symptoms and physical findings of interstitial pneuminitis, and elevated muscle enzyme levels in serum with characteristic histologic findings of myositis on muscle biopsy. She also had typical interstitial lung disease pattern on high resolution CT and restrictive pattern on pulmonary function tests. The findings of open lung biopsy was compatible with diffuse alveolar damage(DAD). She failed to respond to the therapeutic trials with corticosteroid and cyclophosphamide, and finally expired due to acute respiratory distress syndrome.

Key Words: Polymyositis, Diffuse alveolar damage

서 론

다발성근염(PM)은 골격근을 우선적으로 침범하여

횡문근섬유의 비화농성 염증을 나타내는 원인불명의
염증성 결체조직 질환으로서 근위부 근육의 대칭적인
근무력이 주증상이다. 병변이 횡문근에 국한된 경우를
다발성근염이라고 하고, 특징적인 피부발진이 동반되

는 경우를 피부근염이라고 하는데, 피부이외 신체의 여러 결체조직에도 비교적 특징적인 병변을 보인다.

다발성근염과 관련된 미만성 간질성 폐질환은 그 보고가 전체 다발성근염 환자의 5~10% 정도로 제한되어 있으며 1990년에 Tazelaar 등¹⁾이 다발성 근염과 동반된 간질성 폐질환의 구체적인 조직학적 소견을 분석한 바 있다. 이후 국내적으로 발표된 논문중에 다발성 근염과 동반된 간질성 폐질환중 특히 미만성 폐포 손상증(Diffuse alveolar damage, 이하 DAD)을 밝힌 문헌은 없다.

저자들은 폐개흉 조직검사상 확진된 미만성 폐포 손상증과 동반된 다발성근염 1예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김 ○ 례, 여자, 52세.

주 소: 전신통증, 양쪽 손목과 발목의 부종, 기침, Grade II 정도의 호흡곤란.

현병력: 환자는 시골에서 힘든 농사일을 한 후에 손목과 발목의 양측성 부종이 있어 개인의원에서 류마티스 관절염이라는 얘기를 듣고 내원 6개월전 본원 재활의학과에서 입원 치료받은후 증상이 개선되어 퇴원하였으나 이후 점차 전신통증이 심해지고 내원 수일전부터는 기침과 약간의 호흡곤란등의 증세가 있어 입원하였다.

과거력: 특이 사항 없음.

가족력: 특이 사항 없음.

이학적 소견: 입원 당시 혈압 100/60mmHg, 맥박 110회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.4℃ 였으며, 만성병색소견이었고 의식은 명료하였다. 두경부 소견상 결막은 창백하지 않았고 공막에 황달기는 없었으며 경부임파절은 축지되지 않았다. 흉부소견상 흉곽의 움직임은 정상이었고 흉부진전(thrill)은 축지되지 않았으며 청진상 양측 폐저부와 우측 폐상부에서 흡기말 수포음이 청진되었고 심음은 규칙적이나 빨랐으며 심잡음은 들리지 않았다. 복부소견상 특이 사항 없었고 사지소견상 손목과 발목에 양측성으로 종창이 관찰되었고 피부소견에서는 발진이나 홍반등의 소견은 보이지 않았다.

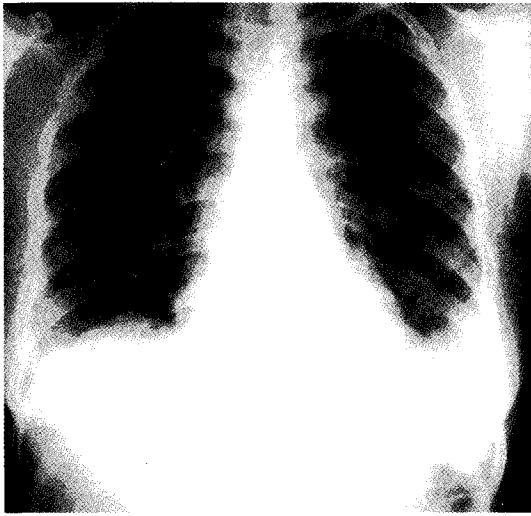
검사소견: 입원당시 말초 혈액 검사상 혈색소 12.4 gm%, 적혈구 용적 35.8%, 백혈구 7700/mm³(호중구 85%, 임파구 10%, 호산구 0%), 혈소판수는 195,000/mm³ 이었고, 적혈구 침강속도는 49mm/hr였다. 혈청생화학검사상 총단백 및 알부민치는 6.9g/dl 및 3.3g/dl, 총빌리루빈치 0.4g/dl, alkaline phosphatase 80.0IU/L, BUN/Cr 14.2/0.6mg/dl, 혈당은 83.5mg/dl, SGOT 139.7IU/L, SGPT 37.4IU/L, LDH 853.9IU/L, creatine phosphokinase(이하 CK) 208.2IU/L로 SGOT, LDH, CPK의 상승을 보였다. 일반소변검사 및 대변검사는 정상이었고 CRP는 양성(3+)이었으나 Rheumatoid factor, Rapid plasma reagin, Anti-nuclear antibody, LE cell, anti-ds DNA는 모두 음성이었다. 동맥혈가스분석 검사상 산소분압이 76.4mmHg, 이산화탄소분압이 42.1 mmHg로 경한 저산소증을 보였고, 폐기능 검사상 FVC 1.53L(62.22%), FEV1 1.40L(56.04%), DLco 36.33%로 중등도의 제한성 변화가 관찰되었다.

전기진단학적 소견(EMG & NCV): 신경전도소견은 정상이며 침근전도(needle EMG)소견상 insertional activity는 정상이었고 비정상적인 자발전위(fibrillation, positive sharp wave)는 보이지 않았다. 수의성 근수축시 운동단위(motor units)의 양상은 다상성 전위(polyphasic wave)를 보이지 않았고 interference pattern은 정상이었다. 결과적으로 활동적인 근병증이나 신경병증의 소견은 보이지 않았다.

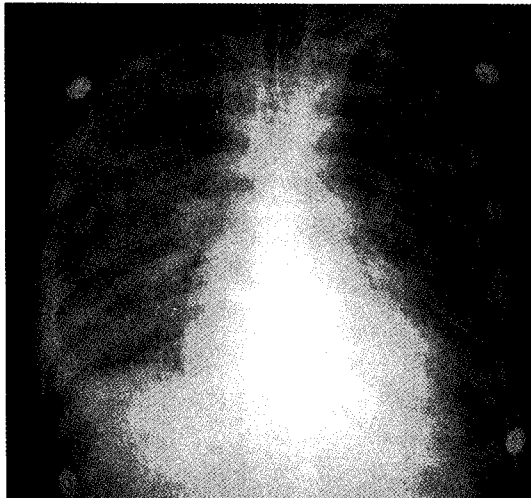
방사선학적 소견: 단순흉부 X-선 검사상 내원 당시에는 양측 폐저부 및 우측 폐상부에 간질성 폐침윤과 양측성 흉수 저류가 관찰되었으며(Fig. 1, A), 폐실질 침윤은 점차 확대되어 내원 18일째에는 전폐야에 미만성으로 간질성 폐침윤이 발생하였다(Fig. 2, B). 고해상 CT(High Resolution CT)상 양측 폐저부의 원위부에 경계가 불분명한 불투명 유리(ground-glass)소견이 보이면서 기관지벽의 비후 및 폐포내 결절성 불투명도(opacity)가 관찰되었다(Fig. 2).

조직병리소견:

폐: 입원 14일째 시행한 개흉 폐조직검사상 폐조직은 미만성으로 심한 부종 및 조직구 및 림프구로 구성된 다수의 염증세포의 침윤으로 대체되어 있었다(Fig. 3). 대부분의 폐포강은 간질의 부종에 의해 좁아져 있으면

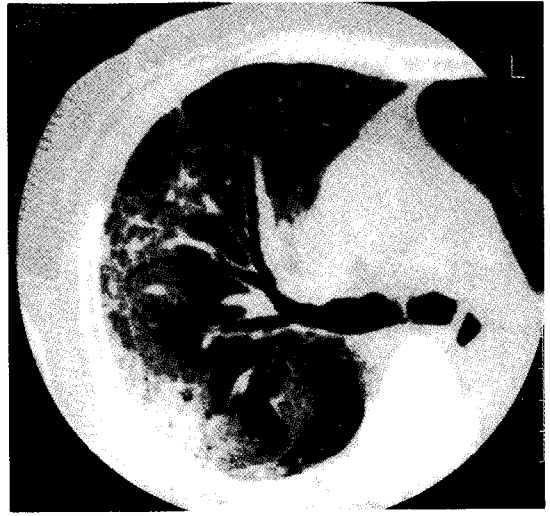


A



B

Fig. 1. Plain radiograph shows consolidation on bilateral lower lung fields, hazy infiltration on right upper lobe(A), and aggravated diffuse hazy density in both entire lung with obliterated diaphragmatic shadow(B).



A



B

Fig. 2. High resolution CT shows alveolar opacification and ground glass opacities on peripheral portion of both lung fields. Wall thickening of bronchial system are also shown.

서 염증성 삼출액 및 소수의 만성 염증세포로 채워져 있었다. 폐포를 덮고 있는 세포는 대부분 괴사되고 탈락되어 있으면서 여러 곳에서 섬유소성 삼출물을 동반하면서 유리질막을 형성하여 미만성 폐포 손상의 소견이 관찰되었다(Fig. 4). 면역형광현미경검사상 면역물질의 침착은 관찰되지 않았으며 폐포강내 섬유소성 삼

출물에 대하여 fibrinogen에 양성으로 염색되었다. 전자현미경검사상 폐포중격은 림프구의 침윤, 섬유아세포의 증식 및 소량의 교원섬유의 침착에 의해 두꺼워 있으며, 폐포를 덮고 있는 세포들은 대부분 괴사되어 있거나 탈락되었으며 폐포강은 괴사된 폐포세포의 잔유물, 폐포대식세포 및 무형성의 단백질성 물질로 채워져 있었다(Fig. 5). 폐포중격내 혈관을 덮고 있는 내피

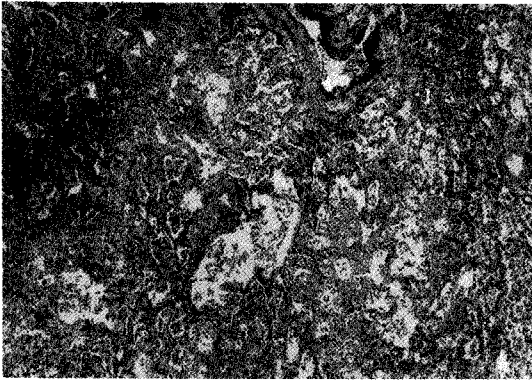


Fig. 3. Low power view of open lung biopsy shows diffuse pulmonary edema and marked inflammatory reaction. (H-E, $\times 40$)

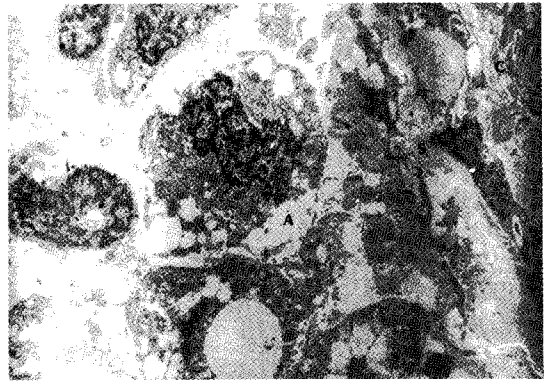


Fig. 5. Electron microscopy discloses necrosis and denudation of pneumocytes(uranyl acetate and lead citrate, $\times 3,000$).

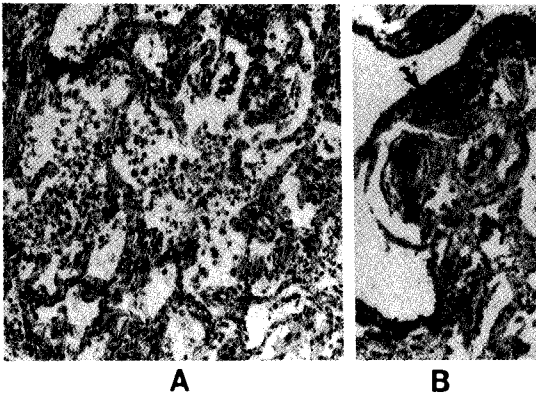


Fig. 4. Most alveolar spaces are lined by necrotic cells(A) with occasional hyaline membrane formation (B). (H-E, $\times 100$)



Fig. 6. Muscle biopsy shows interstitial edema, infiltration of mononuclear inflammatory cells, and degeneration of muscle cells with nuclear internalization.

세포는 비후되어 있으면서 국소적으로 괴사되어 있고 내강은 적혈구 및 백혈구로 채워진 충혈의 소견이 관찰되었다. 이상의 소견으로 급성 삼출기의 DAD로 진단되었다.

근육: 근섬유다발내 개개의 근섬유의 크기는 다양하였으며 간질의 부종에 의해 근섬유 사이가 넓어져 있었으며 다수의 단핵구염증세포의 침윤이 관찰되었다(Fig. 6). 근세포는 다발성으로 위축되고 핵은 중심으로 이동하였으며 횡문이 소실되고 세포막이 파괴되면서 세포질이 호염기성으로 염색된 변성의 소견이 관찰되었다. 부위에 따라서는 정도의 간질의 섬유화가 동반되어 있었다. 전자현미경검사상 변성된 단독 세포들이 산발적

으로 관찰되었다. 핵은 세포 중심에서 관찰되고 세포질내 세포소기관들은 공포성 변성을 보이고 정상적인 근세섬유는 모두 소실되고 소량의 중간세섬유의 멍치로 대체되어 있었다. 간질은 부종과 혈관주위로 침윤된 림프구들이 관찰되었다. 결론적으로 간질성 부종과 단핵구염증세포의 침윤, 근세포의 변성등의 소견으로 다발성근염으로 진단 하였다.

치료 및 임상경과: 본 환자는 내원당시에는 증상이 심하지 않아 항생제 투여와 통증치료를 시행하였으나 입원 15일째 호흡곤란의 증상이 심해져 methylprednisolone 500mg을 3일간 투여한후 서서히 감량하여 125mg으로 유지하였으며, 일시적인 증상의 호전은 있었으

나 다시 호흡곤란이 심해져 입원 35일째 cyclophosphamide 1.0g과 methylprednisolone 1.0g을 투여하였으나 증상의 호전이 없었고 입원 43일째 사망하였다.

고 찰

Hepper 등²⁾은 PM-DM을 동반한 폐질환의 세가지 기전을 제시하였다. ① 흡인성 폐렴, ② 근무력증에 이차적으로 발생한 환기부전, ③ 간질성 폐질환. 또한 Frazier와 Miller 등⁴⁾은 이 세가지 이외에 두가지 다른 발생가능 원인으로 기회감염과 PM 치료시 사용되는 methotrexate 등과 같은 약제에 의한 폐렴을 제시하였다.

교원성질환에 동반되는 간질성폐질환은 류마티양관절염, 전신성홍반성낭창, 공피증등에선 비교적 자주 관찰되는데 반해, 다발성근염(PM)에서는 1956년 Mills와 Mathews에 의해 처음 보고된 이래³⁾, 약 5~10% 정도에서만 동반된다고 보고되었다^{4,5)}. 1974년에 Frazier와 Miller 등⁴⁾은 213예의 PM을 검색하여 약 5%의 환자에서 방사선학적으로 폐실질 질환이 있음을 기술하였다. 우리나라에서는 폐질환유무와는 관계없이 PM-DM에 대한 보고들이 여럿 있었으나⁶⁾, 홍 등⁷⁾이 폐렴 및 폐농양을 동반하였던 1예를 보고한 바 있으며 김 등⁸⁾과 문 등⁹⁾이 간질성 폐질환을 동반하였던 예를 각각 1예씩 발표한 바 있다. 1990년에 Tazelaar 등¹⁾이 PM과 관련된 간질성 폐질환을 조직학적 소견에 따라 분류하여 Bronchiolitis obliterance organizing pneumonia(BOOP) 6예, Usual interstitial pneumonia(UIP) 5예, Diffuse alveolar damage(DAD) 3예, Cellular interstitial pneumonia(CIP) 1예를 발표한 것으로 보아 DAD의 소견도 비교적 흔한 소견임을 보였으나 국내에서는 PM에 동반된 DAD를 보고한 문헌은 없다.

PM에 있어서 폐병소에 대한 원인과 병인론은 아직 확실치 밝혀지지 않았다. 특발성 폐섬유증의 병인론은 항원 또는 혈액내 면역 복합체(immune complex)에 의해서 대식세포의 활성화에 기인하는 것으로 생각되나 특발성 폐질환을 동반한 PM환자에 대한 면역형광(immunofluorescent)현미경 검사상 폐포내 또는 폐포 모세혈관에서 면역복합체는 증명된 바 없다. PM환자에서 전자현미경상 근육, 피부, synovium 등에서 감염

원으로 생각되는 바이러스양 물질의 존재가 보고되었다¹⁰⁾. 그러나 전자현미경으로 폐조직을 관찰한 결과 바이러스 또는 면역 복합체는 밝혀지지 못하였다. 본 증례에서도 면역형광현미경과 전자현미경 검사상 면역 복합체의 침착은 볼수가 없었다.

PM-DM의 임상적 양상은 일반적으로 남성보다는 여성에서 2배가량 많이 발생하고¹¹⁾ 증상은 아침에 주로 발생하는 근육강직, 피로감, 체중감소 및 발열등이 발생하고 관절통이 흔하지만 명백한 활막염(synovitis)은 흔치 않다.

전형적인 성인형 PM은 확실한 유발요인이 없이 3내지 6개월동안 잠행성으로 시작된다. 매우 드물게는 급격히 발병하고 임상적으로 횡문근괴사(rhabdomyolysis)와 미오글로불린요증을 동반하기도 한다. 폐병소가 나타나는 시기는 일정치 않으나¹⁾, 간질성 폐렴이 발생하면 호흡곤란, 기침, 저산소증을 일으키고 앞서 언급했듯이 식도 운동성의 부전으로 흡인성 폐렴을 일으키기도 한다.

검사소견상에서는 거의 모든 환자에서 CPK치가 증가하고 근육손상의 정도를 반영한다. 그외, 다른 근육 효소인 aldolase, SGOT, SGPT, LDH 등도 대부분 증가한다. 본 예의 경우도 CPK, SGOT, LDH의 상승을 보였다. 전기근전도 검사상 약 40% 정도에서만 이상소견이 나타나고 약 10%에서는 정상소견을 보인다. 본 예에서는 전기근전도검사상 정상소견을 보였다. 근조직소견을 보면 전형적인 경우에서 근섬유의 괴사와 재생이 발견되고 우선적으로 염증세포가 발견되며 근섬유내초(endomysial)에 단핵구 세포의 침윤이 관찰된다. 몇몇 예에서는 T 임파구, 특히 CD8양성 cytotoxic cell 이 대식세포와 함께 비괴사섬유소(non-necrotic fiber)에서 발견되기도 한다.

PM-DM과 동반된 특발성 폐질환에서 폐조직검사를 시행하여 정확한 조직소견을 밝히는 것은 예후판정에 중요하다. Tazelaar 등¹⁾의 보고에서는 BOOP에서는 67%, UIP는 33%의 생존율을 보였고 DAD의 소견을 보이는 경우 3예에서 모두 사망하였다. DAD의 조직학적 특성을 보면 초기에 급성기 혹은 삼출기(exudative)가 폐손상후 1주내에 나타나고 말기에 기질화기(organizing) 혹은 증식기(proliferating)가 2주이후에 나타난

다. 육안적으로 급성 삼출기에는 크기가 커지고 울혈되어 있으며 상대적으로 기낭(air space)이 늘려서 기포가 보이지 않는다. 조직액이 종종잘려진 부위에서 흘러 나온다. 가장 초기에 관찰되는 조직학적 변화는 미세혈관의 손상으로부터 초래된 출혈성 폐부종이다. 폐포중격은 간질성 부종에 의해 두꺼워져 있고 폐포내강은 출혈과 혼합된 단백질성 삼출액을 포함한다. 초기 단계의 조직학적 진단소견은 초자막(hyaline membrane)의 형성이다. 이것은 부종시작후 24~48시간에 일어나고 폐포내에 섬유소성 삼출물과 세포성 잔해물(debris) 동반한다. 이러한 변화들은 손상후 3~4일에 가장 현저하고 손상후 1주일후에 사라지기 시작한다. 광학 현미경상에서는 초자막은 균질성의 호산성 구조를 보이고 폐포중격을 따라 막상으로 배열한다. 전자현미경으로 보면 이와같은 초자막은 괴사된세포, 단백질 물질과 소량의 섬유소로부터 생긴 파괴물의 이질성 혼합물로 구성되어 있다. 미세 혈전이 급성 DAD 상태의 미세혈관에서 흔하게 관찰되고 이것은 아마도 손상받은 내피세포 주위에서 발생하는 것으로 생각된다. 삼출기 시작후 수일에서 1주일정도 지나면 type II 폐포세포의 증식이 시작된다. 이러한 소견은 급성기와 기질화기 사이의 중간단계라고 볼수있다^{12,13}. 손상받은 type I 세포를 대체해서 type II 세포가 증식하는데 이것은 실험적으로 type II 세포가 type I 세포로 분화하는 능력이 있는것으로 보아 정상으로 회복하기 위한 현상으로 생각된다. 기질화기가 되면 용어자체가 의미하듯 폐렴의 기질화기(organization)와 유사하다. 비후성의 type II 폐포세포가 폐포벽을 따라 현저하게 눈에 띠고 전자현미경상 교원질과 탄력소가 폐포중격내에 존재하고 섬유화 현상은 폐포내 중격뿐만 아니라 폐포관 주위와 소기관지에서도 볼수 있다. 이것이 폐쇄성 병변을 일으켜 성인형 호흡부전증에 빠지게 한다. DAD는 간혹 10일 내지 2주 사이에 간질성 섬유화증이나 벌집(honeycomb)폐로 발전한다. 기질화된 시기의 DAD는 종종 UIP와 유사한 소견을 보이는데 양군모두에서 간질성 염증과 섬유화 및 typeII 폐포세포의 증식을 초래하는 공통점이 있다. 이러한 이유로 Leibow 등¹⁴)은 UIP가 DAD의 한 형태로써 좀더 지연된 진행경과를 밟는다고 하였으나 최근에는 DAD의 기질화된 시기의 폐소견을 급성간질

성폐렴(acute interstitial pneumonia, 이하 AIP)으로 따로 분류하여 UIP와 다음과 같은 점에서 구별하고 있다. 임상적으로는 AIP는 급성으로 발생하여 빠른 진행경과를 나타내고 UIP는 잠행성으로 시작하여 서서히 진행되는 진행경과를 밟으며 대개 5년이후에 죽음에 이른다. AIP와 UIP는 단일조직검사 소견으로는 구별하기가 어려운 경우가 많으나 다만 초자막과 단백질 삼출물이 AIP에서 더 흔하다는 점으로 구별된다. 또한 AIP에서의 간질섬유화가 UIP보다 더욱 염증세포의 침윤이 많으며 많은 섬유아세포의 증식소견을 보인다.

PM-DM의 치료는 스테로이드가 가장 널리 쓰이며 prednisolone을 1~2mg/kg/day(성인에서 60~100mg/d)를 사용한다. 증상의 호전은 대개 1내지 4주내에 일어나지만 간혹 3개월간 투여해야 하는 경우도 있다. 증상의 호전이 있으면 용량을 매4주마다 5mg씩을 감량해야 한다. 이외에도 면역억제요법으로 cyclophosphamide, methotrexate, azathioprine, chlorambucil, 6-mercaptopurine등이 시도되고 있고 이들은 모두 스테로이드 절감효과를 가지고 있다. Cyclophosphamide는 스테로이드에 효과가 없거나 스테로이드를 격일제로 20mg을 투여하는 환자에서 사용이 가능하며 특히 호중구가 높히 관찰된 환자에서 더 효과가 있다. 사용량은 1일 kg당 1~1.5mg을 투여하며 매주 백혈구 검사를 시행하여 골수 부작용 여부를 추적해야 한다.

본 예에서는 근육조직검사상 PM으로 진단되고 개흉 폐조직검사상 폐포를 둘러싸는 세포의 광범위한 손상과 초자막이 관찰되어 DAD로 진단되었으며 스테로이드와 cyclophosphamide치료에 반응없이 사망하였다.

요 약

저자들은 개흉폐조직검사상 확진된 DAD가 병발된 다발성근염환자 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Tazelaar HD, Viggiano RW, Pickersgill J, colby TV: Interstitial lung disease in polymyositis and

- dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. *Am Rev Respir Dis* **141**:727, 1990
- 2) Hepper NG, Ferguson RH, Howard FM: Three types of pulmonary involvement in myositis. *Med. Clin. North Am*, **48**:1031, 1964
 - 3) Mills ES, Mathews WH: Interstitial pneumonitis in dermatomyositis. *JAMA* **160**:1467, 1956.
 - 4) Frazier AR, Miller RD: Interstitial pneumonitis in association with polymyositis and dermatomyositis. *Chest*, **65**:403, 1974
 - 5) Medsger TA, Robinson H, Masi AT: Factors affecting survivorship in polymyositis: A life table study of 124 patients. *Arthritis Rheum* **14**:249, 1971
 - 6) 최성재, 이문호, 지재근, 김진호: 피부근염-다발성 근염 34예의 임상적 분석. *대한내과학회잡지* **26**: 041, 1983.
 - 7) 홍순철, 임철재, 정우영, 유환무: 기관지 폐렴 및 폐농양을 병발한 다발성근염의 1예. *대한내과학회 잡지*. **9**:653, 1966
 - 8) 김성인, 심상범, 김선정, 김동순: 간질성 폐섬유증을 동반한 다발성근염 1예. *대한내과학회잡지* **29**: 37, 1985
 - 9) 문종호, 박준영, 이상무, 김현태, 어수택, 정연태, 김용훈, 박춘식, 이경수: Cyclophosphamide와 Prednisolone병합요법에 치료반응을 보인 다발성근염에 동반된 간질성폐질환 1예. *결핵 및 호흡기질환* **40**:197, 1993
 - 10) Schumacher HR, Schimmer B, Gordon V, et al: Articular manifestations of polymyositis. *Am J Med* **67**:287, 1979
 - 11) Hunninghake GW, Fauci AS: Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis* **119**:471, 1979
 - 12) Katzenstein AA, Bloor CM, Leibow AA: Diffuse alveolar damage: The role of oxygen, shock and related factors. *Am J Pathol* **85**:210, 1976
 - 13) Pratt PC, Vollmer RT, Shelburne JD, Crapo JD: Pulmonary morphology in the multihospital collaborative extracorporeal membrane oxygenation project. *Am J Pathol* **95**:191, 1979
 - 14) Leibow AA: Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res* **8**:1, 1975