

다발성근염의 선행증상으로 나타난 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴

동아대학교 의과대학 내과학교실, 진단방사선학교실*, 흉부외과학교실**, 병리학교실***,
부산대학교 의과대학 병리학교실****

이종훈, 손춘희, 정원태, 이기남*, 이용훈**, 최필조**, 정진숙***, 이창훈****

= Abstract =

Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia as the First Manifestation of Polymyositis

Jong Hoon Lee, M.D., Choon Hee Son, M.D., Won Tae Jeong, M.D.,
Ki Nam Lee, M.D.,* Young Hoon Lee, M.D.,** Pil Jo Choi, M.D.,**
Jin Sook Jeong, M.D.,*** Chang Hoon Lee M.D. ****

Department of Internal Medicine, Radiology, Chest Surgery**, Pathology***,
College of Medicine, Dong-A University, Pusan, Korea*

*Department of Pathology****, College of Medicine, Pusan National University, Pusan, Korea*

Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) preceding polymyositis is rare. In this report, a 40-year-old patient with fever, chilliness, generalized myalgia and progressive exertional dyspnea, had bilateral interstitial infiltrates on chest radiograph. High-Resolution CT showed subpleural and peribronchial distribution of air-space consolidation. Open lung biopsy was consistent with BOOP. Prednisolone therapy led to improvement, but during tapering of prednisolone for 3 months to 30 mg, he complained of weakness of both lower legs. One month later, prednisolone was tapered to 15 mg a day, fever, chilliness and generalized myalgia were recurred. He complained of weakness of both arms. The creatine kinase (CK) with MM isoenzyme, lactate dehydrogenase (LDH) and aspartate aminotransferase (AST) were elevated. Anti-Jo1 antibody was positive. Vastus lateralis muscle biopsy was compatible with polymyositis. After injection of methylprednisolone for 1 week, the patient became afebrile, the dyspnea resolved, the pulmonary infiltrates decreased, and the muscle strength improved. The serum CK, LDH, AST levels declined significantly. Patients with idiopathic BOOP should have follow-up for the possible development of connective tissue disorders including polymyositis. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 46 : 89-95)

Key words : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, Polymyositis.

서 론

다발성근염과 피부근염은 골격근을 우선적으로 침범하는 횡문근 섬유화의 비화농성 염증성 결체조직질환으로서, 진행성의 대칭적 근위부 근무력증, 혈청에서의 근육관련효소의 증가, 특징적인 근전도 소견, 근육의 단핵구 침윤 등의 소견으로 진단되며, 피부근염의 경우 특징적인 피부발진이 동반된다¹⁾. 다발성근염은 1863년에 Wagner에 의해, 피부근염은 1887년에 Unverricht에 의해 처음으로 보고된 이래 많은 문헌 보고가 있었다²⁾.

다발성근염에서 나타날 수 있는 폐 합병증으로는, 미만성 간질성 폐질환, 호흡근 침범 및 약화에 의한 제한성 환기장애, 식도의 운동장애로 인해 이차적으로 발생하는 흡인성 폐렴, 기회감염 및 치료 약물에 기인한 과민성 폐렴 등이 보고되고 있다³⁾. 간질성 폐질환은 류마티스양 관절염, 전신성 홍반성 낭창, 공피증 등의 질환에서는 비교적 자주 볼 수 있으나 다발성근염에서는 5-10%에서만 간질성 폐질환의 방사선학적 증거를 얻을 수 있으며, 일반적으로 예후가 나쁜 것으로 보고되고 있다²⁾. 이런 경우의 간질성 폐질환으로는 통상형 간질성 폐렴(usual interstitial pneumonitis), 폐쇄성 세기관지염(bronchiolitis obliterans), 미만성 폐포손상(diffuse alveolar damage), 폐모세혈관염(pulmonary capillaritis), 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴(bronchiolitis obliterans organizing pneumonia ; BOOP) 등이 올 수 있으며⁴⁾, 이중 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴은 드문 것으로 알려져 있다. 특히 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴이 다발성근염의 선행증상으로 나타나는 것은 매우 드물다⁵⁾.

저자들은 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴으로 진단되어 스테로이드 치료에 반응을 보이다가 임상증상의 재발과 함께 다발성근염을 나타낸 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 남자, 40세

주 소 : 고열, 호흡곤란, 전신근육통

현병력 : 환자는 평소에 비교적 건강하게 지내오다가, 내원 약 1개월 전부터 고열, 전신근육통이 있어 왔으며, 이를 주소로 인근 지역병원에서 약 2주간 입원하여 폐렴으로 치료받았으나 고열 및 기침, 전신근육통의 호전과 악화를 반복하다가 퇴원하였다. 이후 호흡곤란, 기침, 객담, 근육통의 증상이 지속적으로 심해지고, 기좌호흡을 보이며, 우측 견관절 및 좌측 슬관절의 통증이 점차 심해지다가 내원 당일, 심한 호흡곤란과 함께 혼미한 의식상태에서 본원 응급실을 통하여 입원하였다.

과거력 : 특이사항 없음.

가족력 : 특이사항 없음.

사회력 : 산업기계 제작업에 종사하였고, 약 20년간 1일 1.5갑의 흡연력이 있으며, 약 20년간 주당 3-4병의 소주를 마신 음주력이 있고, 입원전 인근 지역병원 약을 복용한 외에는 투약력 및 화학물질에 대한 노출 병력은 없었다.

진찰 소견 : 입원 당시 혈압 120/80 mmHg, 맥박 96 회/분, 호흡수 22회/분, 체온 39℃였으며, 발육 및 영양상태는 정상이었다. 심한 급성 병색을 보이고 있었으며, 혼미한 의식상태를 보이고 있었다. 두경부 소견상 결막은 창백하지 않았고, 공막의 황달기는 없었으며, 경부 및 쇄골 상부의 임파절은 촉진되지 않았다. 흉부 소견상 흉곽의 움직임은 정상이었고, 흉부진전(thrill)은 촉진되지 않았다. 청진상 양측 폐야에서 수포음이 청진되었으며, 특히 양측 폐저부에서 파열성 수포음이 청진되었다. 심음은 규칙적이었고 심잡음은 들리지 않았다. 복부 소견에서 간 및 비장종대등 특이사항은 없었고 피부소견에서도 발진이나 홍반 등의 특이 소견은 관찰되지 않았다. 사지소견에서 수지근봉상은 관찰되지 않았고, Raynaud 현상 및 관절의 종창, 기형은 없었다. 신경학적 소견은 정상이었다.

검사 소견 : 입원 당시 말초 혈액 검사상 혈색소 11.7 gm%, 적혈구용적(Hct) 34.3%, 백혈구 18,200/mm³(호중구 95.7%, 임파구 1.3%, 단핵구 2.9%, 호염구 0.1%), 혈소판수 515,000/mm³이었다. 적혈구 침강속도는 50 mm/hr이었다. 소변 검사상 요중

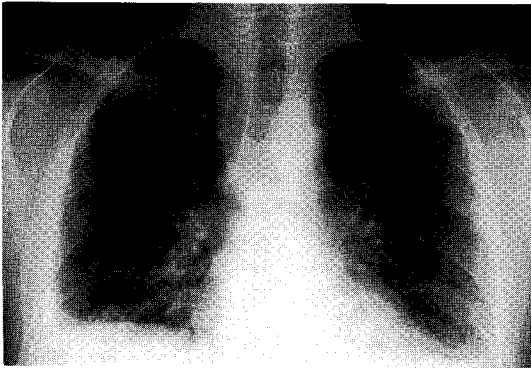


Fig. 1. 40-year-old man with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) due to polymyositis. Chest radiograph obtained at admission shows bilateral patchy increased opacities and reticulonodular opacities in the both basal lungs and peripheral portions.

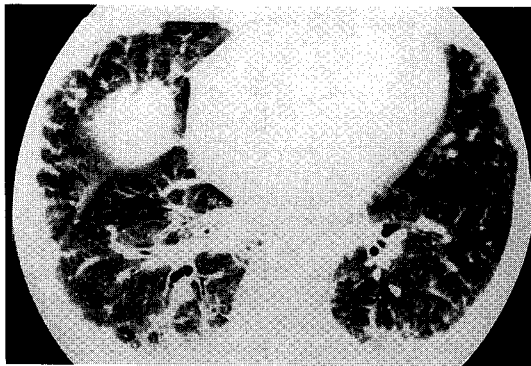


Fig. 2. High-resolution CT scan obtained at level of the inferior pulmonary veins shows multiple patchy focal air-space consolidations and ground glass opacities in the subpleural area with peribronchovascular bundle distributed.

단백은 25 mg/dL, 요중적혈구는 250/ μ L, 요중백혈구는 25/ μ L이었다. 혈청생화학 검사상 혈당은 89 mg%, 총단백 및 알부민치는 5.7 및 2.3 gm%, 총 빌리루빈치 0.6 mg%, AST/ALT 406/230 IU/L, BUN/Cr 12.2/0.9 mg%이었다. CRP는 156.7 mg

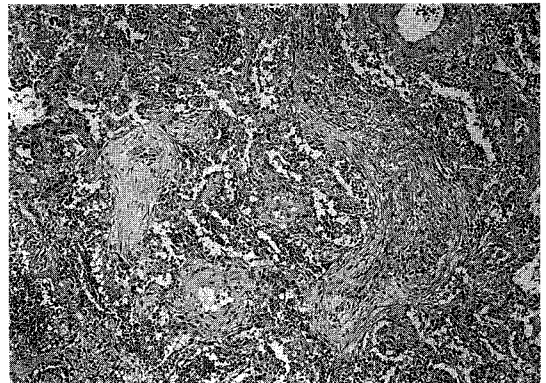


Fig. 3. Loose fibroblastic plugs are noted in alveoli and alveolar duct. There is some chronic inflammation as well. (H&E, $\times 100$)

/L이었으며, RA factor 320(1 : 16) IU/mL 이상, Cryoglobulin 양성이었고, VDRL, ASO는 음성이었다. C3/C4는 60.8/20.9 mg/dL로 정상범위를 나타내었다. HBsAg은 음성이었으며, HBsAb는 양성이었다. Anti-HCV 및 HCV-RNA는 모두 음성으로 나타났다. 심전도소견은 정상이었다. 동맥혈가스 분석 검사상 pH는 7.489, 이산화탄소분압은 32.0 mmHg, 산소분압은 59.9 mmHg로 나타났으며, 산소포화도는 92.8%였다. A-aDO₂가 50.1 mmHg로 증가되어 있었다.

방사선학적 검사 소견 : 단순 흉부 X-선 검사상 망상 결절상 음영이 전폐야에 걸쳐 관찰되었는데 이는 주로 양측 폐저부와 변연에서 관찰되었고, 양측 늑골흉막각(costopleural angle)의 둔화소견을 보였다(Fig. 1). 고해상 단층촬영(high-resolution computed tomography ; HRCT)상 양측 폐저부에 국소적인 마쇄유리 음영(ground glass opacities) 소견과 폐경결(patchy consolidation) 소견을 보였는데, 이는 주로 늑막하와 기관지-혈관속(bronchovascular bundle) 주위의 특이적 분포를 보였고, 소량의 흉수가 관찰되었다(Fig. 2).

조직병리 소견 : 개흉 폐생검 소견상 주된 현미경적 소견은 폐실질에 미만성으로 나타나는 둥글거나, 길쭉한

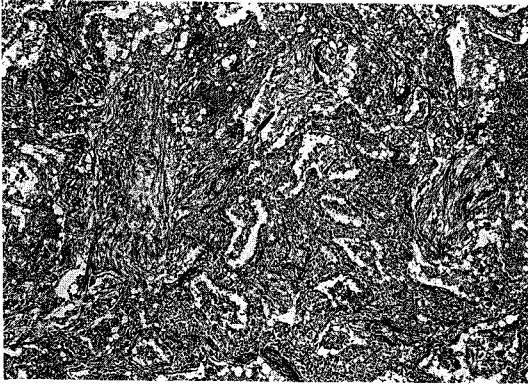


Fig. 4. Fibroblastic plugs show formation of blue colored collagen fibers. (Masson Trichrome, $\times 100$)

모양의 느슨한 섬유아세포 플러그들(fibroblastic plugs)이었다(Fig. 3, Fig. 4). 이들은 폐포내에 위치하거나 폐포관에 걸쳐서 형성되었다. 폐포사이의 간질은 다소 넓어져 있었으며, 만성 염증세포들의 침윤도 동반되었다. 세기관지 주위의 섬유화와 만성 염증세포 침윤도 관찰할 수 있었다. 근육조직생검에서는 변성된 근섬유, 근섬유들 사이에 비특이적으로 나타난 만성 염증세포들의 침윤, 그리고 부분적으로 재생 근섬유들을 관찰할 수 있었다(Fig. 5).

치료 및 임상 경과 : 환자는 입원 후 보존적인 치료를 시행하였으나 증상의 호전이 없었으며, 입원 4일에 시행한 개흉 폐생검상 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴으로 진단되어 methylprednisolone을 7일간 사용한 후 prednisolone 50mg을 1일 1회 투여하여 고열 및 기침, 근육통의 증상이 호전되었다. 퇴원 후 외래에서 경과관찰하면서 prednisolone을 감량해 가던 중, 처음 진단 3개월 후 prednisolone 10mg qod 투여단계에서 다시 근육통이 발생하고, 사지 무력증 및 고열, 기침, 호흡곤란을 호소하여 prednisolone 70mg을 1일 1회, 7일간 투여하였으나 증상의 호전이 없어 재입원하였다. 입원 후 시행한 임상병리검사상 creatine kinase 8268 IU/L(MM type 83.9%), LDH 1748 IU/L, AST/ALT 558/471 IU/L로 높게 측정되었다. C3/C4는 65.1/16.6 IU/L로 정상 범위로

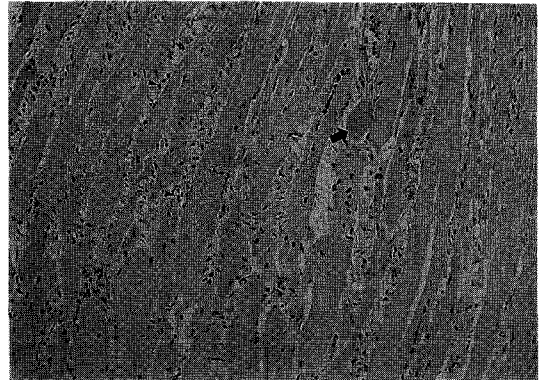


Fig. 5. Inflammatory cells (arrow heads) infiltrate between muscle fibers. Note degenerating skeletal muscle fiber (arrow). (H&E, $\times 100$)

나타났으며, ANA는 음성으로 나타났으나, RA factor는 여전히 320(1 : 16) IU/mL 이상으로 측정되었다. aldolase는 33.4 IU/mL로 높게 측정되었으며, Anti-Jo1 항체가 양성으로 나타났다. 폐기능 검사상 경도의 제한성 환기장애의 소견을 나타내었으며, 신경전도속도검사 및 침근검사상 근병증에 합당한 소견을 보였다. 좌측 외측광근(vastus lateralis muscle)에서 실시한 근조직 검사에서 다발성근염에 합당한 소견이 관찰되었다(Fig. 5). 입원후 환자는 methylprednisolone을 7일간 사용하였으며, 투여 2일째부터 증상의 호전을 보여, prednisolone 100mg qd, cyclophosphamide 및 methotrexate를 투여하며, 외래에서 경과관찰 중이다.

고 찰

폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴은 소기도와 폐포관 내에 육아종성 플러그(plugs)를 형성하고, 특징적으로 세기관지와 주위 간질조직의 염증성 변화를 동반하는 병리학적 특징을 보이는데⁶⁾, 이러한 병리학적 양상은 1985년 Epler⁷⁾등이 67례의 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴을 발표하기 전까지 여타 섬유성 폐질환과 분

리되어 논의되지 않았다.

폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴은 많은 경우에서 원 인불명으로 나타나고 있으나, cocaine, acebutolol, gold, amiodarone 등의 섭취와 연관이 있으며, *Nocardia asteroides*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*, HIV 등의 감염과도 연관이 있는 것으로 보고되었다. 또한, 피부근염-다발성근염, 혼합성 결체조직질환, 류마티스 관절염, 전신성 홍반성 낭창, 쇠그렌 증후군(Sjögren's syndrome) 등과도 연관이 있는 것으로 보고되었다^{5, 8)}. 이들 중 피부근염-다발성근염과 동반되어 나타나는 간질성 폐질환은 5-10%로 보고되었으며, 동반되는 간질성 폐질환 중 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴은 드문 것으로 알려져 있다²⁾. 특히 다발성근염의 선행증상으로서 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴이 나타나는 경우는 더욱 드물어서 외국의 경우 1997년 Fata⁹⁾ 등이 다발성근염의 선행증상으로 발생한 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴을 두번째 증례로 보고한 바 있으나, 국내에서는 보고된 예가 없다.

폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴의 임상양상은 1985년 Epler⁷⁾ 등의 보고에 따르면 남녀 성비는 유사하고, 연령은 20세부터 70세에 걸쳐 분포하였다. 증상은 열, 피로감, 병감 등의 유행성 감기양 증상과 기침이 각각 환자의 1/3에서 나타나고, 그 외 호흡곤란을 동반한 기침이 환자의 3/4에서 2개월 내에 동반된다. 이학적 소견상 대부분 수포음이 청진되나, 천명음은 드물고, 폐기능 검사에서는 FEV₁/FVC가 정상이면서 폐활량(vital capacity)과 총폐용량(total lung capacity)이 감소하는 제한성 폐기능 장애를 보이며, 모든 환자에서 확산능의 장애가 관찰된다. 흉부방사선 소견상 양측 폐저부를 주로 침범하는 폐경결(patchy consolidation) 혹은 마쇄유리음영(ground glass appearance)을 보이며, 일부에서는 양측성의 선상 혹은 결절성의 간질성 침윤(linear or nodular interstitial infiltrate)을 보이기도 한다. 과거 방사선 소견과 비교하여 이동성 음영(migratory opacities)이 관찰되기도 한다. HRCT 소견은 폐경결(air-

space consolidation, 80%)과 약간 증가된 폐음영(ground glass opacities, 60%)의 혼합으로 구성되는데, 일부에서는 마쇄유리음영만으로도 관찰된다⁹⁾. 이러한 폐음영은 어느 폐엽에서나 분포할 수 있으나 주로 폐저부에서 많이 나타나고, 늑막하 침윤과 기관지-혈관속 주위 분포가 특징적이며, 기관지-혈관속(bronchovascular bundle)이 두꺼워진 소견을 관찰할 수 있다¹⁰⁾. 본 예에서 보였던 흉수는 약 30%에서 관찰될 수 있다¹¹⁾. 기관지폐포 세척검사(bronchoalveolar lavage)에서는 림프구 증다증 등이 보이거나 비특이 소견이다. 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴의 확진은 경기관지 조직검사(transbronchial lavage and biopsy)나 개흉폐조직검사(open lung biopsy)를 통해 가능하다.

폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴과 다발성근염의 상관관계에 있어서, 동일한 외인성 항원 또는 자가항원이 폐와 근육에서의 세포매개성 면역반응의 표적이 되는 것으로 생각되고, 또는 폐와 근육에서의 다른 항원에 대해 동일한 자가면역반응을 일으키는 면역조절 이상이 있다고 생각된다⁵⁾. Marc¹²⁾ 등은 Anti-Jo1 항체는 다발성근염에서 비교적 특이적인 진단적 가치를 가지며, 특히 다발성근염 환자 중 간질성 폐질환이 동반된 환자의 50-64%에서 Jo-1에 대한 항체를 나타내어 이것이 다발성근염에 대한 marker가 될 뿐 아니라 간질성 폐질환과 동반된 다발성근염 환자군에서 높은 진단적 가치를 가짐을 보고하였다.

폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴의 주된 치료제는 prednisolone으로 체중 1 kg당 1 mg로 시작하여 1-3개월 정도 투여한 후 체중 1 kg당 0.5 mg으로 감량하여 3개월 정도 유지요법 후 다시 10-20 mg으로 감량하여 치료하며, 3개월 미만의 단기 치료 이후에는 재발이 많은 것으로 알려지고 있다. 중증의 경우 스테로이드 충격요법이 사용되기도 하며 methylprednisolone 250 mg을 6시간마다 3-5일간 투여한다¹³⁾. 이외에도 면역억제요법으로 cyclophosphamide, methotrexate, azathioprine, chlorambucil, 6-mercaptopurine 등이 시도되어지고, 이들 모두 스테로이

드의 용량을 줄이는 효과가 있다. 대부분의 다른 간질성 폐질환과 다르게, 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴은 치료가 가능하며, 예후는 좋아 65% 이상에서 완전관해를 보인다고 보고되었다⁷⁾. 1985년 Epler 등은 결체조직질환에 동반된 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴은 원인 불명의 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴에 비해 스테로이드에 대한 반응이 좋지 않은 것으로 보고했으나, 1990년 Tazelaar 등은 다발성근염과 관련된 간질성 폐질환 중 미만성 폐포손상증의 예후가 매우 나쁘고, 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴이 가장 예후가 좋은 것으로 보고하였다.

본 증례는 폐병변을 주소로 내원하여 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴으로 진단하여 스테로이드 치료를 시행한 후 임상적으로 호전을 보였다가, 스테로이드를 감량하는 과정에서 폐병변의 재발과 함께 근육병증을 나타내어 스테로이드 치료를 재차 시행하여 임상적인 호전을 보였다. 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴의 진단과정에서 환자의 상태가 좋지 못하여 기관지폐포세척술을 시행하지는 못하였으며, 2차 입원시 다발성근염을 의심하는 상태에서 Anti-Jo-1 항체를 검사하여 양성 결과를 얻었으나, 기타의 MIP-1, TNF- α , IL-2, INF- γ 등의 증가 소견을 얻지는 못하였다.

폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴으로 진단된 환자에서는 전신성 홍반성 낭창, 류마티스 관절염, 다발성근염 등을 포함한 결체조직질환의 발생유무를 추적관찰해 보아야 할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 40세 남자환자에서 고열과 호흡곤란, 기침을 주소로 내원하여 개흉 폐생검상 폐쇄성 세기관지염 기질화 폐렴 진단 후 스테로이드 치료로 호전을 보이다가 임상증상의 재발과 함께 다발성근염을 보인 후 재차 스테로이드 치료에 반응을 보인 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Hsue YT, Paulus HE, Coulson WF : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in polymyositis. a case report with longterm survival. *J Rheumatol* 20(5) : 877, 1993
2. 문종호, 박준영, 이상무, 김현태, 어수택, 정연태, 김용훈, 박춘식, 이경수 : Cyclophosphamide 와 Prednisolone 병합요법에 치료반응을 보인 다발성근염에 동반된 간질성폐질환 1예. *결핵 및 호흡기질환* 40 : 197, 1993
3. Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC, Moss ML, Line BR, Reynolds HY : Idiopathic pulmonary fibrosis : Clinical, histologic, radiologic, physiologic, scintigraphic, cytologic and biochemical aspects. *Ann Intern Med* 85(6) : 769, 1976
4. Schwarz MI, Sutarik MJ, Nick JA, Leff JA, Emlen JW, Tuder RM : Pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage. a primary manifestation of polymyositis. *Am J Respir Crit Care Med* 151(6) : 2037, 1995
5. Fata F, Rathore R, Schiff C, Herzlich BC : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as the first manifestation of polymyositis. *South Med J* 90(2) : 227, 1997
6. Guerry-Force ML, Miller NL, Wright JL, Wiggs B, Coppin C, Pare PD, Hogg JC : A comparison of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia, and small airways disease. *Am Rev Respir Dis* 135(3) : 705, 1987
7. Epler GR, Colby TV, McCloud TC, Carrington CB, Gaensler EA : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 312(3) : 152, 1985
8. Gammon RB, Bridges TA, Al-Nezir H, Alexander CB, Kennedy, JI Jr : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with systemic lupus

- erythematosus. *Chest* 102(4) : 1171, 1992
9. Koichi N, Harumi I : High-resolution computed tomographic features of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 102 : 26S, 1992
10. 임정기 : 미만성 간질성 폐질환의 방사선학적 진단. *결핵 및 호흡기질환* 36 : 208, 1989
11. Webb WR, Miller NL, Naidich DP : High-Resolution CT of the LUNG, 2nd Ed., p193-p225, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996
12. Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB, Arnett FC, Reichlin M : Antibody to Jo-1 in polymyositis /dermatomyositis : association with interstitial pulmonary disease. *J Rheumatol* 11(5) : 663, 1984
13. Talmadge FK, Rebecca LM : Cryptogenic organizing pneumonitis the north american experience. *Chest* 102 : 8S, 1992