Tuberculosis and Respiratory Diseases 결핵 및 호흡기질환, Vol. 48, No. 5, May, 2000

□종 설□

폐포출혈증후군

고려대학교 의과대학 내과학교실

강 경 호

Diffuse Alveolar Hemorrhage Syndrome

Kyung Ho Kang, M.D.

Departments of Internal Medicine, Korea University, School of Medicine, Seoul, Korea

서 론

대부분의 객혈은 기도나 폐실질의 부분적인 병변으로 발생하는 경우로 기관지염, 기관지확장증, 폐렴, 폐암, 폐경색, 폐동정맥 기형 등이 원인이 된다. 이들은 대개 폐순환(pulmonary circulation)보다는 기관지순환(bronchial circulation)에서 출혈이 발생한다. 폐포출혈증후군(diffuse alveolar hemorrhage, DAH)은 폐소혈관인 capillary, venule, arteriole이 출혈 부위로 대부분 폐포에서 혈관기저막의 손상을 동반한다. DAH는 크게 폐모세혈관염(pulmonary capillaritis, endotheliitis)을 동반한 경우와 않은 경우로 구분된다. 이들 질환의 종류, 병인, 임상상에 대해 알아 보고 폐출혈의 진단과 치료에 대해 공부함으로서 폐포출혈증후군의 이해에 도움이 되고자 한다.

I. 폐포출혈증후군의 원인

폐포출혈과 폐모세혈관염은 문헌상 구별이 불분명하게되어 있어 혼돈을 초래하나 폐모세혈관염은 병리학적인 진단명으로 반드시 폐포출혈을 동반하지는 않는다. 폐모세혈관염을 가진 질환으로 폐포출혈을 유발하는 경우는 전신성 혈관염인 Wegener's granulomatosis, microscopic polyarteritis, 결체조직질환 특히 전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus, SLE), mixed cryoglobulinemia, Behçet's sysdrome, Henoch-Schönlein purpura, Goodpasture's syndrome, pauci-immune glomerulonephritis, immune complex-associated glomerulonephritis 등이 있으며 폐모세혈관염을 동반하지 않은 경우는 idiopathic pulmonary hemosiderosis, SLE,

Address for correspondence :
Kyung Ho Kang, M.D.
Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Guro Hospital, Korea University
80 Guro Dong, Guro Ku, Seoul, Korea
Phone : 02-818-6638 Fax : 02-865-9670 E-mail : kkhchest@kumc.or.kr

Table 1. Causes of diffuse alveolar hemorrhage

With pulmonary capillaritis
Wegener's granulomatosis
Systemic necrotizing vasculitis (microscopic polyarteritis)
Connective tissue disease*
Mixed cryoglobulinemia
Behçet's syndrome
Henoch-Schönlein purpura
Goodpasture's syndrome*
Pauci-immune glomerulonephritis
Immune complex-associated glomerulonephritis
Without pulmonary capillaritis
Idiopathic pulmonary hemosiderosis
Systemic lupus erythematosus*
Goodpasture's syndrome*
Diffuse alveolar damage
Penicillamine
Trimellitic anhydride
Mitral stenosis
Coagulation disorders
Pulmonary veno-occlusive disease
Pulmonary capillary hemangiomatosis
Lymphangioleiomyomatosis
Tuberous sclerosis

*In systemic lupus erythematosus and Goodpasture's syndrome, diffuse alveolar hemorrhage has been reported with and without pulmonary capillaritis.

Goodpasture's syndrome, diffuse alveolar damage, penicillamine, trimellitic anhydride, mitral stenosis, coagulation disorder, pulmonary veno-occlusive disease, pulmonary capillary hemangiomatosis, lymphangioleiomyomatosis, tuberous sclerosis, 골수 이식, AIDS, leptospirosis 등이 있다 (Table 1.)[1,2]

폐모세혈관염의 발생기전은 면역복합체(immune complex)의 모세혈관 내피세포에 침착되어 나타나는 것으로 추정되고 있다. 대부분의 폐모세혈관염을 동반한 질환에서 혈중이나 조직에 침착된 면역복합체를 확인할 수 있으나 일부 폐포출혈을 동반한 폐모세혈관염 질환에서는 면역복합체를 확인할 수 없거나 어렵다. 그러나 면역복합체가 없다고해서 면역복합체 매개 질환(immune complex-mediated disease)을 배제할 수는 없다. 이는 동물실험에서 감작된 동물에 항원을 주사 시에 면역복합체는 시간 내에 과립구에 의해 제거되기에 폐출혈질환에서 병의 경과 중 조직검사시기에는 병 초기에 존재하던 면역복합체가 제거되어 조직검사 상에는 안 나타날 수 있기 때문이다. 또한 antineutrophilic cytoplasmic antibody(ANCA)와 관련된 전신성 혈관염에서 ANCA가 직접적인 병인으로 작용한다고 생각되며 1) ANCA 자체에 의해 혈중의 호중구나 단핵구가 활성화 되거나 2) ANCA 항원이 혈관 내피세포 표면에 결합하여 면역복합체를 형성하거나 3) 혈관내피세포 표면항원과 ANCA가 cross-reactivity를 가져 혈중 호중구나 단핵구를 활성화시켜 폐모세혈관염을 유발하는 것으로 생각되고 있다[3].

II. 폐모세혈관염의 병리 소견

폐모세혈관염의 조직학적 소견은 1957년 Spencer등이 처음 기술하였으며 특징은 폐포간질의 호중구 침윤과 이들의 fibrinoid necrosis를 유발하고 이로 인해 폐포모세혈관 벽의 integrity의 소실로 인해 호중구와 적혈구의 유출로 diffuse alveolar hemorrhage를 야기한다. 많은 호중구가 분절화(leukocytoclasis)되어 폐실질에 nuclear dust가 침착하게 된다. 모세혈관과 세정맥에 자주 혈전이 관찰된다. 출혈후에는 intra-alveolar hemosiderin laden macrophage와 폐포간질의 free hemosiderin 침착이 관찰된다. 이외에도 type II alveolar lining epithelium의 증식, intra-alveolar organization of the hemorrhage(organizing pneumonia), mononuclear cell의 폐포간질 침

Table 2. Clinical features suggestive of DAH with pulmonary capillaritis

Clinical features
Dyspnea
Hemoptysis
Diffuse crackles on lung examination
Diffuse alveolar (air-space) filling pattern on chest radiograph
Hypoxemia
Anemia
Extrathoracic evidence of systemic vasculitis
Adequate platelet number and function
No evidence of a marked coagulation defect

착이 관찰된다. 조직학적 소견을 요약하면 1) interstitial erythrocyte and/or hemosiderin 2) fibrinoid necrosis of capillary wall 3) interalveolar septal capillary occlusion by fibrin thrombi 4) neutrophil and nuclear dust in the interstitium 5) fibrin clots attached to interalveolar septa in sessile manner 등의 소견이 나타난다[3,4].

III. 폐포출혈증후군의 임상소견(Table 2)

원인질환에 관계없이 폐포 출혈증후군의 임상소견, 방사선학적소견, 병리소견이 동일하여 보통 기침, 호흡곤란, 객혈이 동반된다. 객혈의 정도는 다양하여 심한 폐포 내 출혈이 있어도 발생하지 않을 수 있으며 대부분의 경우 반복해서 발생한다. 폐포 출혈의 원인질환에 따라 고열, cutaneous vasculitis, sinusitis, inflamatory occular disease, arthritis, glomerulonephritis등의 증상과 징후가 호흡기증상과 동반되어 나타날 수 있다. 흉부방사선소견은 diffuse 또는 focal patchy alveolar infiltration 소견을 보이고 흉부 CT에서는 air-space filling disease로 나타난다. 그러나 폐포출혈증후군의 방사선학적소견은 비특이적이어서 폐의 감염이나 폐부종과 구별하기 어려우며 실제 심한 폐포 출혈을 가진 환자에서 흉부 방사선 소견상 정상으로 나타나기도 한다.

급성기의 폐포출혈의 경우 localized or confluent air space infiltration이 patchy, diffuse하거나 perihilar area에 주로 나타난다. 폐의 peripheral area와 lung apex는 제외되는 것이 특징이다. 폐침윤은 대부분 양측성이나 비대칭적이거나 한쪽에만 나타나기도 하며 air bronchogram이 잘 동반된다. 출혈후 2-3일경에는 혈액이 폐 간질로 흡수되어 air space consolidation이 reticular pattern으로 변하고 출혈이 다시 발생하지 않을 경우 1-2주 내에 정상으로 회복된다[18,19]. 그러나 반복적인 출혈로 인해 interstitial fibrosis가 발생하면 reticular pattern이 지속적으로 관찰되게된다. 폐출혈을 동반한 승모판 협착증, pulmonary veno-occlusive disease의 경우 출혈이 흡수되면서 Kerley's B line이 보일 수 있다[24]. 폐모세혈관염을 동반한 폐출혈에서는 철결핍성 빈혈이 대부분에서 발생하고 백혈구 수나 혈소판 수는 증가하고 적혈구 침강 속도가 증가한다. 단백뇨와 비정상 urinary sediment가 동반되는 사구체신염의 소견은 폐출혈을 동반한 전신성 혈관염, 결체조직질환, Goodpasture's syndrome등에서 보인다. 혈중 creatinine이 증가하고 crescent를 형성한 focal segmental necrotizing glomerulonephritis를 자주 보이게 된다.

폐포출혈증후군에서는 ventilation-perfusion abnormality로 인해 저산소혈증이 동반되고 정도는 경한 경우에서 기계호흡이 필요한 경우까지 다양하게 나타난다. 폐확산능의 측정은 연속적으로 측정할 때 반복적인 폐포출혈환자에서 active alveolar bleeding의 예민한 지표로 사용할 수 있다. 특히 gas-exchange abnormality와 흉부방사선 소견상 이상이 있는 경우 폐확산능의 증가는 초기진단이나 기왕력이 있는 환자의 악화를 진단하는 대에 도움이 된다. 원인이 확인 안된 alveolar infiltration이나 잠재한(occult) 폐포출혈증후군에서 bronchoalveolar lavage (BAL)에서 적혈구의 발견이나 hemosiderin을 가진 macrophage는 진단에 도움이 된다. 심한 반복적인

Table 3.

Clinical characteristics, diagnosis, and treatment of diffuse alveolar hemorrhage syndromes

	Goodpasture's syndrome(AMA disease)	Idiopathic pulmonary hemosiderosis	Systemic vasculitis	Systemic lupus erythematosus	Wegener's granulomatosis	Idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis
Age, y	16-30	16		10-40	Median, 43	Median, 53
Male-female	2 : 1	1 : 1 child		1 : 8	1.3 : 1	2 : 1
Glomerulonephritis	Yes	NO	Yes	Yes	Yes	Yes
Immune complex deposits	Linear	No	No	Granular	Negative	Granular
Multisystem involvement	Absent	Absent	Present	Present	Present	Absent
Onset of alveolar hemorrhage	Before or with renal disease		With other features	With other features	Early with renal disease	With renal disease
Laboratory tests	Serum ABMA Positive	Elevated IgA (50%)	Hepatitis B surface antigen positive	ANA positive; hypocomplement-emia	Abnormal sinus films; ANCA positive; hematuria	
Corticosteroids and immunosup-pressive agents indicated	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Plasmapheresis	Yes					Yes

ANA-antinuclear antibody; ANCA-antineutrophil cytoplasmic antibody.
ABMA-antibasemeut membrane autibody.

폐출혈이 있는 Wegener's granulomatosis, systemic necrotizing vasculitis, idiopathic pulmonary hemosiderosis의 경우 폐섬유화로 진행되고 폐기능검사상 제한성 환기장애를 보일 수 있다.

다음은 폐포출혈을 유발하는 여러 가지 질환 중 몇 가지 특징적인 질환에 대해서만 간략하게 임상 상을 알아 보고자한다(Table 3).

a) Idiopathic pulmonary hemosiderosis

대부분 소아에서 발생하며 천천히 진행하고 전신 쇄약, 빈혈, 마른기침, 광범위한 폐 침윤을 동반한다. 객혈은 있을 수도 있고 없을 수도 있으며 일부에서는 acute onset로 고열과 객혈이 나타난다. 폐 이외의 장기의 병변이나 증상은 없으며 조직검사상 혈관염이나 면역복합체나 보체의 존재는 확인되지 않는다. 원인은 불분명하며 일부에서는 celiac disease, IgA의 증가, 면역억제제에 대한 반응 등은 면역기전이 원인으로 추정되고 있다. 임상경과는 다양하여 심한 객혈로 사망하거나 장기간의 remission후 반복되는 객혈이 나타나기도 한다. 비록 corticosteroid가 출혈을 조절하는데 사용이 되지만 그 작용기전은 확실치 않고

면역억제제, chloroquine, plasmapheresis등이 사용되기도 한다[7].

b) Goodpasture's syndrome

16세이상의 남자에서 주로 발생하는 autoimmune disease로서 폐포출혈과 사구체신염을 동반하며 폐포와 사구체기저막에 대한 항체가 특징이다. 객혈이 발생시에는 대부분 신질환의 증거가 있으며 비흡연자에서는 객혈이 드물다.

다른 증상으로는 호흡곤란, 전신쇄약, 기침, 혈뇨 등이며 초기 소변검사는 정상일수 있으나 단백뇨, 혈뇨, cellular and granular cast가 대부분 존재하게 된다. IgG, 보체가 사구체나 폐포의 기저막에 linear deposit로 나타나 idiopathic pulmonary hemosiderosis와 감별진단에 도움이 된다. 일부환자(30%)에서 MPO-ANCA가 양성으로 나타나며 이들은 anti-GBM antibody만 양성인 경우에 비해 예후와 치료반응이 좋다고 한다. 원인 항원은 type Ⅳ basement membrane collagen의 noncollagenous carboxy-terminal region으로 추정되고 있다. 폐출혈은 흡연, 감염, fluid overload, anticoagulation therapy등의 외적인자가 존재할 때에 더 잘 발생한다. 예후는 불량하며 객혈이나 신부전으로 사망하며 항체가 소실되고 질환이 remission상태에 접어들면 재발은 드물다[6,7].

c) Pulmonary vasculitis

전신성 혈관염이 폐를 침범하는 경우가 많으며 특히 Wegener's granulomatosis(WG)가 전형적인 예이다[8]. Hoffman등[9]은 158명의 WG환자에서 기침(46%), 객혈(30%), 늑막염(28%), 증상이 없는 폐 침윤이나 결절(34%)의 소견을 보고하고 Cordier등[10]은 77명의 환자에서 기침(78%), 호흡곤란(56%), 객혈(39%)을 보고 하고 있다. 또한 폐출혈을 동반한 환자는 IgM형의 ANCA가 양성이며 높은 사망률을 보고하고 있다.

antiphospholipid syndrome에서 폐모세혈관염을 동반한 폐출혈이 보고되고 있고 이들은 폐모세혈관의 혈전 형성과 폐색전증, 폐동맥고혈압이 동반되기도 한다. 이유를 모르는 폐출혈에서는 반드시 antiphospholipid antibody를 확인하여 이 질환을 배제 할 것을 추천하고 있다[11].

Polyarteritis nodosa, Kawasaki disease등은 폐침범이 흔하지 않고 주로 medium size vessel인 신장, 간, 심장, 장간막 혈관을 침범하며 일부에서는 폐를 침범 시 폐동맥보다는 기관지동맥을 침범하는 경우가 보고되고 있다.

Churg-Strauss syndrome은 천식, 혈관염, 호산구 증가증을 동반하고 p-ANCA가 양성으로 나타난다.

Henoch-Schönlein purpura의 경우 IgA 면역복합체가 피부, 장, 신장 등의 작은 크기의 혈관을 침범하고 폐 침범은 드무나 객혈이 보고되고 있다.

기타 질환으로는 systemic sclerosis, rheumatoid arthritis, mixed connective disease, Behçet's disease, cryoglobulinemia등이 보고되고 있다[12-15].

d) 전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus, SLE)

SLE에서 다양한 호흡기질환이 발생하며 acute alveolitis, interstitial pneumonitis, pulmonary hypertension, necrotizing vasculitis, pulmonary edema, pleural effusion, diffuse pulmonary hemorrhage등이 이에 속한다. SLE로 인한 폐포 출혈은 모든 immune mediated alveolar hemorrhage의 10%를 차지하며 50%이상의 사망률을 나타내고 전신 증상 없이 폐포 출혈만 나타나는 경우도 있다. SLE의 diffuse pulmonary infiltration은 lupus pneumonitis, opportunistic infection, congestive heart failure, uremia, pulmonary embolism과 감별을 요한다. 폐조직 검사상 IgG, C3의 granular deposit가 폐포의 subendothelial area, small

arteriole에서 50% 이상 발견되며 면역 형광 검사상에도 capillary basement membrane, alveolar wall에 IgG, C3의 침착을 확인할 수 있다. SLE의 폐출혈환자 29명에서 부검 상 2례에서만 실제로 SLE의 폐침윤이 원인이고 나머지는 흡인, 울혈성 심부전, 신부전, 감염 등이 원인이어서 SLE의 폐출혈의 전단 시에는 반드시 이들 질환을 배제하여야한다. Zaroma등[17]은 SLE에서 발생하는 폐출혈환자 15명과 문헌상 보고된 57명에 대한 연구에서 사망률 은 각각 53%, 50%였고, 폐모세혈관염은 80%, 28%로 보고하고 사망의 위험인자로는 기계호흡 유무(62%, 0%), 감염여부(78%, 20%), cyclophosphamide 사용여부 (70%, 20%)를 지적 하였다.

e) Exogenous agent or drug

Trimellitic anhydride, isocyanate, D-penicillamine, lymphangiogram dye, cocaine, wafarin, prophylthiouracil등이 폐포출혈의 원인이 되고 있다.

trimellitic anhydride는 plastic이나 expoxy resin을 만드는데 사용되며 expoxy resin의 powder, fume, spray등을 사용하는 경우 천식, 비염, 용혈성 빈혈 등이 IgE항체에 의해 유발되며 폐포출혈환자의 경우 IgG항체가 혈 중에 일부환자에서 증명이 되고 이들 원인 물질은 hapten으로 작용하리라 추정되고 있다. 폐조직의 면역 형광 염색 상 IgG, C3는 음성으로 나타난다.

D-penicilllamine은 rheumatoid arthritis, Wilson's disease등의 자가면역질환에서 사용할 때 사구체 신염과 동반해서 폐출혈이 발생할 수 있다. 일일사용량이 1gm이상, 10개월 이상의 사용기간일 때 발생할 수 있으며 면역 형광 염색 상 음성으로 나타난다.

Lymphagiogram dye는 3000명에 1례의 비율로 경한 폐출혈이 나타나고 투여 후 2-10일 후 호흡곤란, 폐 침윤, 객혈이 나타난다.

Cocaine을 사용할 때에는 폐포 출혈이 동반될 수 있으며 cocaine 과량사용이나 사고로 사망한 중독자의 necropsy에서 acute hemorrhage 58%, chronic hemorrhage 40%, interstitial pneumonitis 38%, congestion 88%, intra-alveolar edema 77%의 소견을 보인다고 보고하고 있다. 폐포출혈의 기전은 명확치 않으나 cocaine이나 첨가된 불순물로 인한 직접적인 독성효과와 vasospasm 이 거론되고 있다.

f) HIV

HIV 환자에서 폐포출혈의 빈도와 임상적 의의는 확실치 않으나 대부분 기회감염이나 Kaposi's sarcoma가 동반된다. 폐침윤을 보이는 HIV환자의 BAL에서 20%이상의 hemosiderin-laden macrophage를 가지는 경우가 15-44%로 보고되고 있으며, 이들은 대부분 cytomegalovirus pneumonitis와 Kaposi's sarcoma가 주원인으로 보고되고 있다.

g) Bone marrow transplantation(BMT)

Autologous, allogenic BMT환자의 3-31%에서 DAH 가 발생하며 특히 고량의 화학요법이나 방사선 치료를 BMT 전에 시행한 환자에서 자주 발생한다. 기회감염이나 혈소판 감소증이 원인일 수 있으나 이들 원인과 관계없이도 DAH 가 발생하는 것으로 알려져 있으며 위험인자로는 40세 이상 환자, solid tumor, severe oral mucositis, renal failure, bronchial injury, airway내의 neutrophil 이나 eosinophil의 증가, leukocyte recovery등이 지적되고 있다. DAH는 BMT 시행 후 약 10–30일 사이에 발생하고 일부 BMT 직후에 발생하는 경우는 수혈 성분중 일부(예 : DMSO)가 급성 폐 손상을 유발한 것으로 추정된다.

여러 가지 발생기전이 추정되고 있으며 이 중 1) 화학 요법이나 방사선 요법으로 인한 pulmonary microvasculature의 diffuse injury, 2) coagulopathy, pulmonary edema, graft-versus-host disease, infection등이 출혈을 악화시키고, 3) bone

marrow recovery시에 호중구가 BAL fluid와 혈 중에 다시 나타나면서 호중구가 oxygen radical, protease등의 mediator를 유리하면서 폐의 손상을 주는 것으로 여겨지고 있다.

기계호흡을 필요로 하는 폐포 출혈의 경우 사망률이 50%이상으로 보고되고 있으며, 폐출혈의 치료에서는 고용량의 corticosteroid(125-250mg methyl prednisolone/6hr for 4-5days)가 저용량(30mg/day methylprednisolone)에 비해 생존률이 증가한다.

Ⅳ. 폐포출혈증후군의 진단

폐포출혈증후군의 진단은 임상적 증상과 징후인 호흡곤란, 객혈, alveolar-arterial oxygen difference의 증가, 빈혈, 흉부 방사선 소견 상 diffuse alveolar filling pattern등으로 추정이 가능하나 이러한 소견을 보일 수 있는 폐 부종, 폐 혈전색전증, 감염, 응고장애, 요독증 등에 대한 감별이 필요하다[18,19]. 폐포 출혈시에는 carbon monoxide diffusing capacity가 현저하게 증가하나 급성시기에는 환자가 숨이 차고, 중환자실에 입원된 상태에서는 검사가 불가능하며 출혈 후 시간이 지나면 hemoglobin의 catalysis가 일어나면서 carbon monoxide를 잘 결합하지 않기에 출혈 후 48시간이내에는 검사가 도움이 되나 이후에는 검사의 유용성이 떨어진다. 폐포 출혈시 기관지 내시경을 이용한 BAL이 도움이 되며 반복해서 여러 차례 lavage를 시행하여 점차 bloody BAL fluid가 증가하면 폐포 내의 출혈을 강력히 시사하며 BAL 검체의 iron stain에 alveolar macrophage내에 hemosiderin을 발견할 수 있으면 chronic hemorrhage를 진단할 수 있다.

폐모세혈관염은 조직학적인 진단으로 반드시 폐생검을 통해 얻을 수 있다. transbronchial biopsy로도 진단이 가능하나 개흉 폐생검이나 흉강경을 이용한 생검이 더 정확하며 기계호흡이나 uremic coagulopathy 등이 있어 transbronchial biopsy가 어려운 경우 시행할 수 있다.

폐포출혈증후군에서 원인을 찾기 위한 폐조직 검사의 역할에 대해서는 논란이 있다. 개흉 폐생검이나 흉강경 조직검사는 심한 폐출혈이나 호흡부전이 있는 환자에서는 매우 높은 위험이 있고 수술 후 corticosteroid와 면역억제제의 사용으로 인해 수술 후 합병증인 감염이나 air leak가 증가할 수 있다. 또한 조직검사 소견이 대부분 특징적이지 못한(nonspecific) 폐모세혈관염의 소견이나 출혈로 인해 모세혈관염의 소견이 가려져 뚜렷하지 않을 수 있다. transbronchial biopsy로도 폐모세혈관염의 진단이 일부 가능하며 면역형광 염색이나 혈청학적 검사로 진단에 도움을 얻을 수 있다.

Table 4. Ancillary diagnostic studies in pulmonary capillaritis

Studies
Laboratory studies
ANCA
Cytoplasmic
Perinuclear
ANA
Anti-ds DNA antibodies
Complement levels
Rheumatoid factor
Antiglomerular basement membrane antibodies
Cryoglobulins
Erythrocyts sedimentation rate
Other studies
Assay for circulating immune complexes
Urinalysis with microscopic examination for erythrocyte casts
Radiologic examination of the sinuses
Renal biopsy for necrotizing glomerulonephritis
Skin biopsy for leukocytoclastic vasculitis

Table 5. Selected diseases other than ANCA-associated vasculitis in which ANCA positivity has been reported

Disease	ANCA Fluorescence	Prevalence of ANCA Fluorescence	Proteinase 3/ Myeloperoxidase?	Comment
Ulcerative colitis	p-ANCA	60% to 75%	No	
	a-ANCA			
Autoimmune hepatitis	c-ANCA	45%	No	Others have only found p-ANCA
	p-ANCA	33%		
Primary biliary cirrhosis	p-ANCA	30% to 40%	No	
Primary sclerosing cholangitis	p-ANCA	60% to 85%	No	
Amebiasis	c-ANCA	97%	PR3	
HIV	p-ANCA	18%	Sometimes identified as PR3/MPO	
	c-ANCA			
Cystic fibrosis	c-ANCA	32%	No	
Chromomycosis	c-ANCA	20%	No	
Myelodysplasia	p-ANCA	8% to 33%	Sometimes MPO	
Poststreptococcal glomerulonephritis	p-ANCA	9%	Sometimes MPO	
	a-ANCA			
Uveitis	c-ANCA	4%	No	No relationship to Wegener's

ANCA = Antineutrophil cytoplasmic antibodies; a-ANCA = atypical ANCA pattern.
This is not a comprehensive listing.

비록 수술적인 폐생검이 폐출혈에 정확한 진단이 되나 기관지 내시경을 이용한 BAL이 감염질환을 배제할 수 있고 폐출혈의 진단이 되어 이를 기초로 임상적 소견과 혈청학적 검사의 도움을 얻을 경우 치료방침의 결정과 시작을 할 수 있다고 생각된다. 개흉 폐생검이나 흉강경 조직검사는 환자가 위급하지 않고 신장조직검사, BAL, 혈청학적 검사 등에서 도움을 얻지 못했을 때 적응이 된다. 폐포출혈증후군에서 폐모세혈관염을 진단 시에 특정한 원인 질환의 진단이 되지 않으나 각질환의 특징적인 임상소견이나 동반된 조직학적 변화와 특정한 보조적인 검사실 검사로 진단에 도움을 얻을 수 있다(Table 4).

ANCA는 소위 "pauci-immune etiology of pulmonary capillaritis"인 WG, microscopic polyarteritis, idiopathic pulmonary renal syndrome의 진단에 도움이 된다. ANCA는 neutrophil primary granule이나 monocyte lysosome의 구성성분에 대해 특이성을 가지며 두가지 염색형태인 cytoplasmic stain과 perinulclear stain형태를 취한다. cytoplasmic ANCA는 antiproteinase 3(PR3) antibody로서 WG에 특이하고 예민하다. perinuclear ANCA는 antimyeloperoxidase antibody로서 주로 microscopic polartertis, idiopathic pulmonary renal syndrome에서 양성으로 나타나나 이외에도 classic polyarteritis nodosa, Churg-Strauss syndrome, Goodpasture's syndrome에서 다양한 빈도로 나타나고 드물게 WG, hydralazine-induced glomerulonephritis, hydralazine-induced lupus에서 나타난다. ANCA가 단순한 질환의 지표인지 병인으로 작용하는지에 대해서는 논란이 있으나 일부에서는 DAH가 있

고 ANCA가 양성인 환자에서 원인에 관계없이 대부분 폐모세혈관염을 동반하기에 병인으로 작용한다고 주장하고 있다[20].

ANCA검사 해석에서 주의할 점은 1) 다양한 비특이적 형태(nonspecific pattern)가 관찰될 수 있으며 이러한 비 특이적 형태는 진단에 도움이 되지 않는다. 2) 심지어 경험이 풍부한 검사자가 시행하고 적절한 방법을 사용한 경우에도 stain pattern에 대한 상당한 의견의 차이가 있고 검사자간의 검사결과가 일치하지 않는다. 3) p-ANCA와 일부의 antinuclear antibody(ANA)와 구별이 어려워서 부가적인 검사가 필요하다. 4) 위 양성이 결핵, 폐암, amebiasis, HIV, chromomycosis, cystic fibrosis, poststerptococcal glomerulonephritis, mycobacterium avium intracellulare, myelodysplasia, sarcoidosis 등에서 나타나며 이로 인해 불필요한 면역억제제 사용의 위험이 있을 수 있기에 반드시 임상증상과 질환의 발생빈도를 참조하여 반드시 감별진단을 철저히 하여야한다(Table 5).

SLE의 혈청학적 검사는 매우 확실하여 치료하지 않은 질환에서 활동도가 있는 환자에서는 ANA가 95%에서 발견되며 antidouble-strand DNA(anti-ds DNA)antibody가 50-75%에서 양성이며 anti-dsDNA antibody와 낮은 C3의 농도는 거의 100% SLE의 진단이 가능하다.

Goodpasture's syndrome의 진단은 조직의 면역형광염색과 혈청 antibasement membrane antibody(ABMA)가 도움이 되며 혈청 ABMA는 매우 예민(97%)하고 특이(98%)하며 glomerular basement membrane과 alveolar basement membrane에 immunoglobulin의 linear deposit가 있으면 진단의 "gold standard"로 가능하다. 이 질환에서는 폐보다는 신장조직검사가 효율적인 검사방법이다[6]. Immunocompromised host에서 폐 감염으로 인해 폐출혈을 동반한 폐모세혈관염 소견을 보일 수 있기에 원인이 진단된 환자에서도 기관지 내시경과 BAL을 이용해 원인질환으로 감염을 배제하기 위한 노력이 필요하다.

V. 폐포출혈증후군의 치료

폐포출혈환자에서 상태가 악화될 때는 의심되는 원인질환에 대해 조기에 적극적인 치료를 시도하여야 한다. 그러나 이러한 질환에 대한 체계적인 치료지침이나 임상적인 자료가 완벽하지 못하다.

WG 에서는 Fauci 등[21]이 미국 NIH에서 cyclophosphamide 2mg/kg/day와 prednisone 1mg/kg/day의 용량과 일부 전격적이고 빨리 진행하는 경우에 cyclophosphamide 4-5mg/kg/day와 prednisone 2mg/kg/day의 protocol로 치료 시에 91%에서 호전이 있고 75%에서 remission이 있었다. cyclophosphamide 대신 azathioprine을 사용할 때 remisssion 유도에는 실패하였고 cyclophosphamide 치료를 견디지 못하는 경우 azathioprine 으로 대치하여 remission을 유지 할 수 있었다. 이들은 폐출혈과 폐모세혈관염을 동반한 전격성 WG에서는 cyclophosphamide 5mg/kg/day와 prednisone 2mg/kg/day의 용량을 추천하고 있다.

Microscopic polyarteritis에서는 Savage등[22]은 prednisone과 cytotoxic agent(cyclophosphamide 또는 azathioprine) 사용과 일부에서 plasmapheresis를 시행할 때에 79%의 remission을 얻었다. 그러나 폐모세혈관염을 동반한 경우에 대한 치료방법에 대해서는 문헌상 확실하지 않으나 cyclophosphamide와 prednisone을 병용하는 것이 더 효율적으로 추측된다. SLE 환자에서 폐포출혈을 동반한 경우 high dose corticosteroid가 주 치료이다. 그러나 일부에서는 cyclophosphamide, coticosteriod, plasmapheresis를 사용할 때에도 사망률 에 호전이 없었던 것으로 보고되고 있다.

Goodpasture's syndrome의 경우 Johnson등[23]은 전향적으로 prednisone 2mg/kg/day와 cyclophosphamide 2mg/kg/day의 사용군과 prednisone, cyclophosphamide, plasmapheresis(once every 3

days) 사용군을 비교 시에 plasmapheresis시행군에서 ABMA가 더 빨리 소실되고 신부전 발생율도 감소하였다. 치료초기의 creatinine 수치와 신조직 검사상 crescent 형성여부가 치료방법보다 더 치료결과에 유의한 상관관계를 보였고 호흡기증상에 대해서는 치료방법간에 차이가 없었다. 치료중 재발하는 폐출혈의 경우. methylprednisolone 1gm/day를 1-3일간 사용하면 좋은 반응을 보였다.

Idiopathic pulmonary renal syndrome, Behçet's syndrome, HSP, IgA nephropathy, antiphospholipid syndrome으로 인한 폐포출혈의 경우는 소수의 case report가 주로 되고 있어 체계적인 치료방법에 대한 보고가 없는 실정이다. ANCA associated idiopathic pulmonary renal syndrome의 경우 prednisone과 cyclophosphamide가 효과적인 것으로 보고되고 있고 Behçet's syndrome, antiphospholipid syndrome의 경우 corticosteroid 단독 치료도 효과가 있다고 보고되고 있다. 폐포출혈증후군에서 Green등[3]은 폐부종 등의 질환이 감별이 되면 전신적인 질환의 확인 유무에 관계없이 WG에 사용되는 protocol인 corticosteroid 1-2mg/kg/day, cyclophospamide 2-5gm/kg/day를 사용하고 동시에 broad spectrum antibiotics를 병행하고 이 환자에서 신장질환이나 Goodpasture's syndrome이 의심되는 경우는 plasmapheresis를 병행하기를 추천하고 있다. 그러나 이러한 systemic inflammatory disorder에서 corticosteroid나 cyclophosphamide를 병용하는 경우 *Pneumocystis carinii*의 감염위험이 높고 발생하면 사망률 이 높기에 이 질환에 대한 예방이 반드시 병행하여야 한다고 강조하였다.

결 론

다양한 질환이 폐포출혈과 폐모세혈관염을 동반하며 폐조직 검사상 질환별로 특징적인 소견이 없기에 다양한 감별진단을 필요로 한다. 그러므로 임상소견, 조직학적소견, 검사실 소견에 대한 임상의와 병리의사의 협조와 공동노력이 필요하다. 또한 질환이 전격적이고 치명적일 수 있기에 조기의 적절한 진단과 조기의 적절한 치료가 필수적이다. 이러한 환자에서 대부분 면역억제제나 corticosteroid를 사용하기에 폐 감염질환을 반드시 배제하여야하고 기회 감염에 대한 예방이 필수적인 조치이다.

참 고 문 헌

1. Schwarz MI, Chernicack RM, King Jr TE : Diffuse alveolar hemorrhage and other rare infilterative disorders. In : Murray JF, Nadel JA 2nd eds. Textbook of respiratory medicine(vol 2). Philadelphia : W.B. Saunders Co, 1994:1889-912
2. Lynch III JP, Leatherman JW : Alveolar hemorrhage syndromes. In : Fishman AP 3rd eds. Fishman's pulmonary diseases and disorders(vol 1). New York : McGraw-Hill 1998 : 1193-1210
3. Green RT, Ruoss SJ, Kraft SA, Berry GJ, Raffin TA : Pulmonary capillitis and alveolar hemorrhage. Chest:1996:110:1305-16
4. Sharma OP : The problem of diffuse alveolar hemorrhage syndromes. Current Opinion in Pul Med:1998:4:247-50
5. Leatherman J, Davies S, Hoidal J : Alveolar hemorrhage syndromes : diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. Medicine:1984:63:343-360
6. Kelly PT, Haporick EF : Approach to the patients with Goodpasture's syndrome. Clin Pul Med : 1995:2:157-64
7. Ball JA, Young Jr RY : Pulmonary manifestations of Goodpasture's syndrome:Antiglomerular basement membrane disease and related disorder. Clin Chest Med:1998:19:777-92
8. Specks U : Wegener's granulomatosis and pulmonary vasculitis. Clin Pul Med:1995:2:267-75

9. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al : Wegener's granulomatosis : an analysis of 159patients. Ann Intern Med:1992:116:488-98
10. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, et al : Pulmonary Wegerner's granulomatosis : a clinical and imaging study of 77 cases. Chest:1990:97:806-912
11. Hillerdal G : The lung physician and antiphospholipid syndrome. Eur Resp J:1997:10:511-2
12. Burns A : Pulmonary vasculitis. Thorax:1998:53:220-7
13. Jennette J, Falk R : Small-vessel vasculitis. N Engl J Med:1997:21:1512-23
14. Sullivan EJ, Hoffman GS : Pulmonary vasculitis. Clin Chest Med:1998:19:759-776
15. Erkan F : pulmonary involvement in Behcet's disease. Current Opinion in Pul Med : 1999:5:314-318
16. Murin S, Wiedemann HP, Matthay RA : Pulmonary manifestation of systemic lupus erythematosus. Clin Chest Med:1998:19:641-666
17. Zaroma M, Warner M, Tuger R,warz M : Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus : clinical presentation, histology, survival and outcome. Medicine:1997:76:192-202
18. Muller NL, Miller RR : Diffuse pulmonary hemorrhage. Radiol Clin North Am:1991:29:965-71
19. Albelda SM, Gefter WB, Epstei DM and et al : Diffuse pulmonary hemorrhage : a review and classification. Radiology:1985:154:289-97
20. Homer RJ : Antineutrophilic cytoplasmic antibodies as markers for systemic autoimmune disease. Clin Chest Med:1998:19:627-39
21. Fauci AS, Haynes BF, Katz P and et al : Wegener's granulomatosis : prospective clinical and therapeutic expirience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med:1983:98:76-85
22. Savage COS, Winearles CG, Evans DJ and et al : Microscopic polyarteritis : presentation, pathology and prognosis. Q J Med:1985:56:467-83
23. Johnson JP, Moor J Jr, Austin HA III, et al : Therapy of antiglomerular basement membrane antibody disease : analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. Medicine:1985:64:219-27
24. Veeraraghavan S, Koss MN, Sharma OP : Pulmonary veno-occlusive disease. Current Opinion in Pul Med:1999:5:310-3