

병리조직학적으로 확인된 급성루프스성 폐렴 1예

경희대학교 의과대학 내과학교실

윤 기 현 · 유 지 홍 · 강 흥 모

= Abstract =

A Case of Fatal Acute Lupus Pneumonitis Defined by Necropsy

Ki Heon Yoon, M.D., Jee Hong Yoo, M.D. and Hong Mo Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

A 16 years old girl with systemic lupus erythematosus had a high fever for 20 days.

Skin and renal biopsy showed diffuse granular deposits (IgG, IgM, C₃, C_{1q} at dermo-epideral junction and IgG, IgA, IgM, C₃, C_{1q}, fibrinogen in the renal mesangium and segmentally along the capillary walls) which were compatible with systemic lupus erythematosus.

The chest X-ray revealed patchy mottled densities in whole lung field when she complained more dyspnea at 9th hospital days. Even with the parenteral administration of broad-spectrum antibiotics, the symptoms of high fever, cough, tachydyspnea and hypoxia were continued.

At 24th hospital day, the clinical course was rapidly deteriorated after sudden loss of consciousness with focal seizure which suggested CNS involvement during hydrocortisone administration for 10 days.

She died of respiratory failure despite the mechanical ventilatory support with PEEP.

The limited necropsy showed interstitial pneumonia, alveolar hemorrhage and occlusive necrotizing vasculitis of acute lupus pneumonitis.

Key Words: Sytemic lupus erythematosus, Lupus pneumonitis, Necropsy, Alveolar hemorrhage, Necrotizing vasculitis

서 론

전신성홍반성낭창은 자가항체와 순환면역복합체와 관련되어 전신적으로 결체조직, 혈관, 장막 표면등에 염증이 발생하는 질환이다.

1904년 Osler가 홍반성, 자반성 피부발진에 폐침윤이 병발하고 급성신장염으로 사망한 24세 여자 환자의 증례를 보고한 이래 다른 결합조직질환에서 보다 이 질환에서 폐나 홍막을 침범하는 빈도가 높을 뿐 아니라 첫번째 증상 내지는 주증상이 되는 경우도 많은 것으로 알려져 있으며 그 양상은 홍막염, 폐출혈, 폐렴, 간질성 폐질

환, 횡격막 약화, 폐혈관 고혈압등으로 올 수 있다.

임상적으로는 홍막삼출을 동반한 폐렴이 가장 흔하며 대개는 감염에 의한 것이다¹⁻²⁾.

급성 루프스성 폐렴은 호흡곤란, 청색증, 고열, 빈맥 등의 소견과 함께 흉부 X-선 사진상 주로 폐기저부에 미만성 폐포음영등의 비특이적인 임상소견을 나타내기 때문에 감염이나 요독성 폐부종, 무기폐등과 감별해야 하나 실제로는 원인을 밝히지 못하는 경우가 많다. 이제까지의 보고들도 대부분 임상적인 진단이며 조직학적으로 폐병변이 확인된 예는 많지 않다.

저자들은 전신성홍반성낭창으로 진단되어 부신피질호르몬 치료로 호전되었다가 급성루프스성폐렴이 발생하

여 사망한 환자의 임상경과와 조직학적 소견을 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 조○수, 16세 여자.

주 소 : 발열.

병 력 : 입원 4개월전 고열(40°C)이 발생하여 개인의원에서 장티푸스로 진단, 치료받고 호전되었다. 2개월전 다시 발열과 기침이 있어서 다른 병원에서 약 2주간 전신성홍반성낭창의 진단하에 치료하여 호전되었다가 19일전부터 발열, 기침, 복통이 발생하여 같은 병원을 방문, 신장염에 대한 치료와 한약복용을 하면서 복통은 호전되었으나 발열과 기침이 계속되어 내원하였다.

이학적 소견 : 체온 39.4°C, 혈압 130/100 mmHg, 맥박 100/min, 호흡 24/min이었으며 facial malar flushing이 있었고 흉부청진상 우측폐야의 호흡음이 감소된 소견과 양측 CV angle의 동통외에는 이상 소견이 없었다.

검사 소견 : WBC 2600/mm³ (seg 70%, lympho

24%, mono 6%), Hb 12.8 g/dl, platelet 200,000/mm³, Na 139 mEq/L, K 4.3 mEq/L, Cl 101 mEq/L, protein/albumin 5.4/2.4 g/dl urinalysis: albumin (卄), RBC many, WBC 6~10, 24 hr protein 8.9 g/gCr.

객담세균배양 : 음성.

혈액배양검사 : 음성.

흉부 X-선 사진 : 특이소견 없음.

임상 경과 : 고열에 대하여 cold massage를 시행하고 간헐적으로 acetaminophen을 투여하였으나 39°C이상의 발열이 6일째까지 지속되었다.

입원 6일째 신생검(Fig 1 A, B, C), 7일째 피부생검상 SLE에 합당한 소견을 얻었고 ANA (+, peripheral type), L.E test (-), anti-dsDNA 10.3 U/ml (<25 U/ml), Cryoglobulin (+), CRP (+), C₃ 40 mg/dl이었다.

9일째 약간의 호흡곤란과 함께 흉부 X-선 사진상 양 폐야에 patchy, mottled density와 양측 CP angle의 둔화 및 CT ratio의 증가가 나타났고 (Fig 2) 10일째에 plasmapheresis(신선냉동혈장 10 pint)를 하면서 호흡곤란이 심해지고 저산소증이 현저하여 (ABGA: pH 7.39, PaO₂ 44 mmHg, PaCO₂ 25 mmHg, HCO₃ 15 mEq/

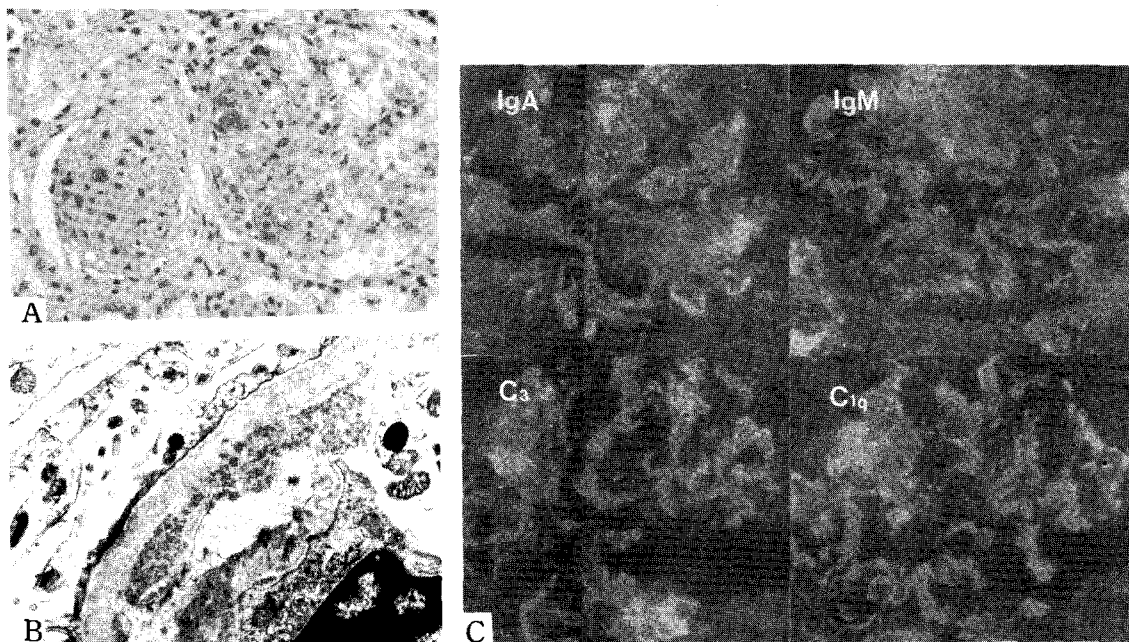


Fig. 1. The renal biopsy findings; A. Diffuse proliferative lupus nephritis (H&E, ×200 LM), B. IF findings show segmental deposition of IgA, IgM, C₃, C_{1q} at mesangium and capillary wall. C. The capillary wall are segmentally thickened with subendothelial electron dense deposits. The visceral epithelial cells show frequent obliteration of their foot process (×10,000 EM).

L) nasal prong을 통하여 3 L/min의 산소를 공급하였고 cloxacillin을 투여하였다.

11일째 저산소증이 더욱 심해져서 Ventri mask를 통

하여 FiO_2 0.5로 PaO_2 67 mmHg, O_2SAT 93%를 유지할 수 있었으며 Cefazolin을 추가적으로 투여하였다.

13일째에는 methylprednisolone 1.5 g으로 pulse ther-

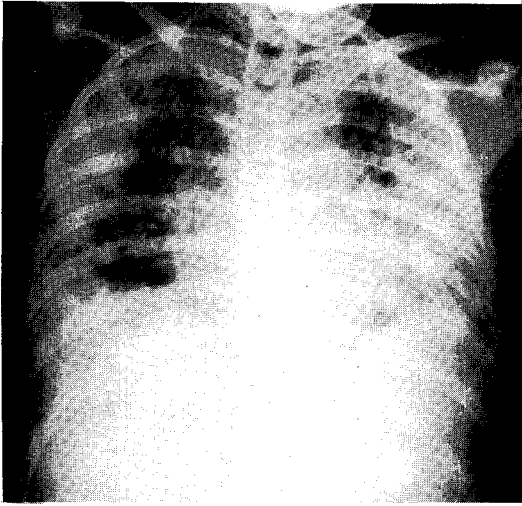


Fig. 2. Chest X-ray at 9th hospital day showing bilateral, mottled densities on both lung fields, blunting of both costophrenic angles, and enlargement of the heart.

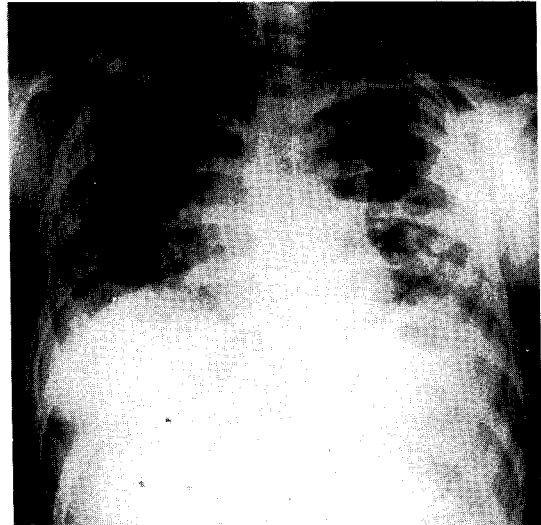
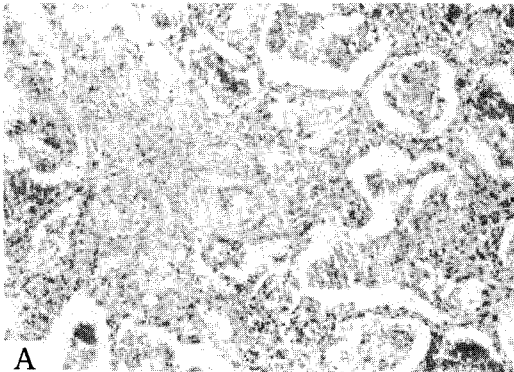
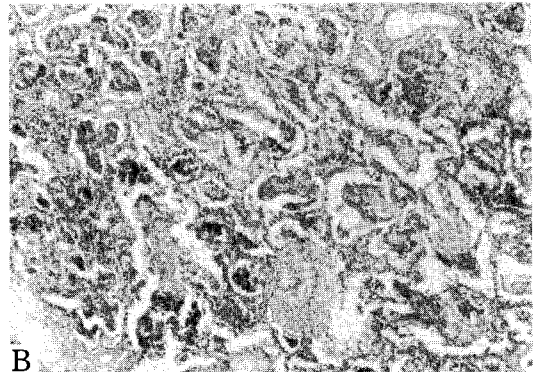


Fig. 3. Chest X-ray at 15th hospital day showing slight improvement of bilateral infiltration and pleural effusions.



A



B



C

Fig. 4. The necropsy of lung; A. Diffuse thickening of alveolar septum and histiocyte infiltration (H&E, $\times 100$). B. Intraalveolar hemorrhage, fibrin exudate and interstitial pneumonia (H&E, $\times 40$). C. Fibrinoid necrosis of vascular wall and infiltration of acute inflammatory cells (H&E, $\times 100$).

apy를 시행하였고 입원 15일째에 X-선 사진상으로는 약간의 호전을 볼 수가 있었으나(Fig 3) 계속하여 양측 폐야에서 수포음이 들리고 있었으며 이때부터 cloxacillin을 중단하고 piperacillin과 amikacin을 투여하였고 16일째부터는 hydrocortisone을 추가하여 투여하면서 체온이 정상으로 유지되었다.

입원 15일째 시행한 Rickettsia tsutsugamushi에 대한 간접면역항체가 1:640으로 확인됨에 따라 입원 19일째부터 Cephazolin을 중단하고 Chloramphenicol 3mg씩을 매일 경구투여하기 시작하였다.

입원 20일째부터 22일째까지 Wenckebach AV block 및 SA block이 나타났다가 자연소실되었으며 이 때 혈청 LD 696 U/ml, CK 59 U/ml, AST 33 U/ml이었으며 혈청 creatinine은 1.5 mg/dl이었다.

입원 24일째에 일시적으로 체온이 상승(39°C)하였고 빈맥(138/분)과 빈호흡(42/분)이 지속되면서 (PaO₂ 56 mmHg, O₂ SAT 90%, FiO₂ 0.5 via Venturi mask) 갑자기 의식이 저하되고 허만 움직이는 focal seizure가 발생하여 기관삽관후 경련억제를 위하여 diazepam을 수차례 투여하게 되었고 인공호흡을 시작하였다. 이 때 혈청 Ca 7.3 mg/dl (ionized Ca 5.04 mg/dl), Phosphorus 5.0 mg/dl, Mg 1.9 mg/dl이었으며 소변양의 감소(550 ml/day)와 함께 혈청 Cr이 1.9 mg/dl이었다. 폐의 necropsy소견상 폐포벽의 비후와 임파구, 형질세포 침윤, fibrin exudate와 함께 출혈이 있으며 피사성 혈관염이 있어서 흉반성낭창에 동반된 간질성폐렴의 소견으로 생각되며 감염이나 폐부종등의 원인을 배제할 수 있었다(Fig 4 A, B, C).

고 안

전신성홍반성낭창에서 흉막이나 폐의 질환이 임상경과중에 잘 발생하는데 대개는 감염으로 인한 것으로¹⁻²⁾ 폐실질의 병변보다는 흉막염이 더 자주 관찰되며 호흡곤란이 주증상이 된다³⁾.

급성폐렴은 잘 알려진 소견⁴⁻⁶⁾이지만 무기폐, 요독성 폐부종, 이차성 감염등과 유사하므로 감별진단에 유의해야 한다. 실제로 이 질환에서 폐침윤의 가장 흔한 원인은 감염이다^{6,7)}. 흉부 X-선상 병변은 대개 경계가 불분명한 음영이나 심한 일측성 또는 양측성 폐포성 침윤⁸⁻¹⁰⁾에 흉막삼출이나 횡경막의 상승도 나타날 수 있고

발열, 빈호흡, 저산소증으로 인하여 매우 심한 경과를 밟게 된다¹¹⁾. 대개는 다량의 스테로이드 투여나 세포독성 약물의 추가로 호전되지만 일부 환자는 호흡부전으로 사망하며 감염이나 다른 합병증으로 사망하는 경우도 있다¹²⁾. 본 증례의 경우 Rickettsia에 대한 항체가 발견되기는 하였으나 병력 및 치료에 대한 반응등으로 보아 비특이적 소견의 가능성을 배제할 수 없을 것으로 보인다.

조직병리학적 소견은 급성 폐포손상과 초자양막 형성, 간질성 부종과 단핵구 침윤을 나타낸다¹³⁻¹⁴⁾. 면역형광검사상 폐포벽, interstitium, 모세혈관 내피세포에 IgG, C₃의 과립성 침착이 발견되며¹⁵⁾ 전자현미경 소견상 면역복합체가 electron-dense하게 과립성 침착으로 나타난다. 또 한 연구에서는 DNA와 항 DNA 항체가 증명되기도 하였다¹⁶⁾. 본 증례에서는 피부생검의 면역형광검사상 dermo-epidermal junction에 IgG, IgM, C₃, C_{1q}의 diffuse granular deposit와 신생검의 광학현미경 및 전자현미경 소견상 diffuse proliferative lupus nephritis와 면역형광검사상 mesangium과, capillary wall을 따라 segmental하게 IgG, IgA, IgM, C₃, C_{1q}, fibrinogen의 deposit을 볼 수 있었고 폐의 necropsy에서도 alveolar septum의 diffuse한 비후 또는 소실과 임파구, 형질세포의 침윤, 출혈, fibrin exudate등과 간질성 폐렴, 혈관벽의 fibrin양 피사 및 급성염증세포침윤을 동반한 피사성 혈관염이 있었다.

국내에서는 전신성홍반성낭창의 임상양상에 대한 보고밖에 없었는데 폐병변에 관한 사항을 살펴보면 선우 등¹⁷⁾은 자신들의 27예와 국내문헌에 보고된 26예를 분석하여 발열, 신장증상, 피부발진, 관절증상이 주증상이며 흉막염은 20.6%, 폐렴은 9.6%의 환자에서 나타났고 사망원인으로는 신부전과 세균감염에 의한 폐렴 및 폐혈증이 3예씩으로 가장 많은 원인이었다고 하였다. 이 등¹⁸⁾은 59명의 전신성홍반성낭창환자의 임상소견을 분석한 결과 폐를 침범한 경우는 39명(66%)이며 이를 다시 세분하여 흉막염 24예(41%), 폐렴 21예와 감염성 폐렴 9예(36%), 폐부종 3예(5%), 폐출혈 1예(2%), 기타 폐침윤 4예(7%)이었다고 한다. 사망원인으로는 1년 이내에는 감염이 3예로 가장 많은 원인이었고 1년 이후에는 만성신부전이 3예로 가장 많은 원인이 되었으며 1년 이후에 폐출혈로 사망한 1예가 있었다고 하였다. 전등¹⁹⁾은 58예의 환자들에 있어서 흉막염 17예(27.6%)가 있었고 감염이 4예가 있었는데 기관지폐렴, 폐혈증,

crpytococcosis, 폐결핵 각 1예씩이었으며 폐출혈이 1예 있었다고 한다. 임상적으로 중추신경계나 심폐계의 침범이 있거나 혈청 creatinine이 3.0 mg/dl 이상인 경우 예후가 불량하였다고 보고하였다. 박등²⁰⁾은 110예의 환자가운데 폐증상을 보인 경우는 28예(25.5%)이며 초기증상으로 흉막염이 있었던 경우가 5예(4.5%)이었고 폐를 침범한 경우에 있어서 흉막염 21예(19.1%), 국소 폐렴변 20예(18.2%), 미만성 폐침윤 13예(11.8%)이었다고 하였다.

급성 루프스성 폐렴의 치료에 corticosteroid가 주로 사용되어 왔으나 많은 환자에서 이미 다른 임상조건에 대하여 steroid를 투여하고 있는 상태이며 그 효과도 그리 탁월하지 않은 것이 보통이다. Corticosteroid에 반응하지 않는 환자에 있어서 면역억제제인 azathioprine (초기량 체중 kg당 2.0~2.5 mg)을 추가함으로써 현저한 증상의 호전이 있음을 보고한 예¹⁴⁾도 있으며 plasmapheresis로 좋은 결과를 얻었고 여기에 cyclophosphamide가 보조요법으로서 중요한 역할을 한다는 보고들^{21,22)}도 있다. 이 환자에 있어서는 루프스성 신장염이 확인되자 plasmapheresis를 실시하였고 급성루프스성 폐렴 또는 성인형호흡곤란증이 의심되어 hydrocortisone을 투여하여 약간의 안정을 찾는 소견을 보이다가 중추신경계침범을 의심케하는 경련과 의식저하가 일어난 후 인공호흡을 시행 하던중 barotrauma가 발생하고 폐병변이 악화됨으로써 사망하게 되었다. 즉 신장, 폐, 중추신경등을 모두 침범함으로써 급격히 악화되어 더 이상 면역억제제 투여나 plasmapheresis를 시도해 볼 기회를 얻지 못하였다.

요 약

저자들은 전신성홍반성낭창에서 신장염에 이어 급성 폐렴이 발생하여 이의 악화로 사망한 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Gold WM, Jennings DB: Pulmonary function in patients with lupus erythematosus. *Am Rev Respir Dis* 93:556, 1966
- 2) Grennan DM, Howie AD, Moran F, Buchanan WW: Pulmonary involvement in systemic lupus eryth-

- ematosus. *Ann Rheum Dis* 37:536, 1978
- 3) Gibson GJ, Edmond JP, Hughes GRV: Diaphragm function and lung involvement in systemic lypus erythematosus. *Am J Med* 63:926, 1977
- 4) Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM: The lung in systemic lupus erythematosus: Analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med* 71:791, 1981
- 5) Holgate ST, Glass DN, Haslam P et al: Respiratory involvement in systemic lupus erythematosus: A clinical and immunological study. *Clin Exp Immunol* 24:385, 1976
- 6) Pertshuk LP, Moccia LF, Rosen Y et al.: Acute pulmonary complications in systemic lupus erythematosus: Immunofluorescence and light microscopic study. *Am J Clin Pathol* 68:553, 1977
- 7) Hunninghake GW, Fauci AS: Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis* 119:471, 1979
- 8) Matthay RA, Hudson LD, Petty TL: Acute lupus pneumonitis; response to azathioprine therapy. *Chest* 63:117, 1973
- 9) Matthat Ra, Petty TL: Treatment of acute lupus pneumonitis with azathioprine. *Chest* 66:219, 1974
- 10) Diverti MB: Systemic lupus erythematosus. *Med Clin North Am* 48:1016, 1984
- 11) Hoffbrand BL, Beck ER: Unexplained dyspnea and shrinking lungs in systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 12:1273, 1965
- 12) Fishman AP: Pulmonary diseases and disorders. 2nd ed. vol 1. McGraw-Hill Book Company. 1988
- 13) Weidmann HP, Matthay RA: Pulmonary manifestation of the collagen vascular diseases. *Clin Chest Dis* 10:677, 1989
- 14) Gross M, Esterly JR, Earle RH: Pulmonary alterations in systemic lupus erythematosus. *Am Rev Respir Dis* 105:572, 1972
- 15) Desnoyers MR, Bernstein S, Cooper AG, et al.: Pulmonary hemorrhage in lupus erythematosus without evidence of an immunologic cause. *Arch Intern Med* 144:1398, 1984
- 16) Inoue T, Kanayama Y, Ohe A, et al.: Immunopathologic studies of pneumonitis in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 91:30, 1979
- 17) 선우일남, 한지숙, 고윤웅, 김경석, 채응석: 한국에서의 전신성홍반성낭창에 관한 임상적 고찰. 대한내과학회잡지 19:698, 1976
- 18) 이정복, 최중수, 이성락: 전신성홍반성낭창의 임상

- 및 검사소견. 대한피부과학회지 **20:685**, 1982
- 19) 전상일, 한지숙, 조철호, 박금수, 윤진우, 고윤웅 : 전신성홍반성낭창에서의 생존율에 관한 연구. 대한내과학회잡지 **30:72**, 1986
- 20) 박동준, 김호연, 김춘추, 이경식, 김동집 : 전신성홍반성낭창의 임상상 : 110예 분석. 대한내과학회잡지 **32:56**, 1987
- 21) Isbister JP, Ralston M, Hayes JM, et al: Fulminant lupus pneumonitis with acute renal failure and RBC aplasia: Successful management with plasmapheresis and immunosuppression. Arch Intern Med **141:1081**, 1981
- 22) Millman RP, Cohenn TB, Levinson AL, et al: Systemic lupus erythematosus complicated by acute pulmonary hemorrhage: Recovery following plasmapheresis and cytotoxic therapy. J Rheumatol **8:1021**, 1981