

□ 증 례 □

결절성 경화증에 동반된 폐의 임파관평활근종증 2예

고려대학교 의과대학 내과학교실

안 정 천 · 조 원 용 · 인 광 호
강 경 호 · 유 세 화

= Abstract =

Two Cases of Pulmonary Lymphangiomyomatosis Associated with Tuberous Sclerosis

Jeong Cheon Ahn, M.D., Weon Yong Joh, M.D., Kwang Ho In, M.D.

Kyung Ho Kang, M.D. and Se Hwa Yoo, M.D.

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

Tuberous sclerosis is an autosomal dominant disorder characterized by mental retardation, epilepsy, and adenoma sebaceum. Associated lesions include retinal phacomata, shagreen patches, subungual fibromata, and benign visceral tumors such as pulmonary lymphangiomyomatosis.

Lymphangiomyomatosis occurs exclusively in women, usually during the child-bearing years, and is characterized by proliferation of smooth muscle along the lymphatic vessels of the lung, thorax, abdomen. Proliferation of smooth muscle results in interstitial and obstructive lung disease, recurrent pneumothorax, and chylous pleural effusions.

We saw two cases of pulmonary lymphangiomyomatosis associated with tuberous sclerosis in women of reproductive age. We report the cases with a brief review of the literatures.

Key Words: Tuberous sclerosis, Pulmonary Lymphangiomyomatosis

서 론

결절성 경화증은 우성 유전하며 다양한 표현형(penetrance)과 표현형(phenotype)을 갖는 희귀한 유전성 전신 질환으로 임상적으로 지방선종, 지능저하 및 간질 등을 특징으로 하며 신장, 뇌, 심장, 폐 등의 장기에 병변을 유발시킬 수 있다. 그중 폐병변은 매우 드물어 결절성 경화증 환자의 0.1% 이하이다¹⁻⁴⁾.

결절성 경화증의 폐 병변은 1939년 Berg and Vej-lens등⁵⁾에 의해 처음 보고되었으며 주로 가임기 여성에게서 결절성 경화증의 다양한 임상 양상과 더불어 비전형적인 평활근세포의 증식이 폐의 소기관지와 미세동맥, 정맥 및 임파선 주위에 발생하여 유미흉, 기흉, 간질성 폐질환을 일으키게 되고 이차적인 기도폐쇄로 기포

를 형성하여 진단 후 10년 내에 호흡부전으로 사망하는 것으로 알려져 있다⁴⁾.

최근에는 폐의 원발성 임파관평활근종증이 결절성 경화증의 폐 병변과 임상양상이 비슷하고 조직학적으로 동일하여 결절성 경화증의 한 형태가 아닐까 하는 논의가 있어왔다^{2,6,7)}. 국내에서는 배등⁸⁾이 폐의 원발성 임파관평활근종증을 보고한 바 있으나 결절성 경화증과 동반된 폐임파관평활근종은 보고된 바 없다. 이에 결절성 경화증에 동반된 폐임파관평활근종증 2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

환 자 : 김○랑, 여자 39세.

주소: 우측 흉통 및 호흡곤란

현병력: 내원 3년전 인근 병원에서 결절성 경화증으로 진단받고 우측 신장의 혈관근지방종이 있어 우측 신절제술을 받은 환자로 그동안 특별한 증상 없이 지내오다 내원 1년전 우측 자연기흉으로 흉관삽입술을 시행한 후, 별다른 증상없이 지내왔으나, 다시 우측자연기흉

이 발생되어 본 병원으로 전원되었다.

과거력: 내원 3년전 우측 신장의 혈관근지방근종으로 우측 신절제술 시행함.

가족력: 특이사항 없음

이학적 소견: 얼굴에 대칭성 지방선종(Fig. 1)을 관찰할 수 있었고, 우측 폐에서 호흡음은 감소되어 있었으



Fig. 1. Adenoma sebaceum showing symmetric distribution on face (Case 1).

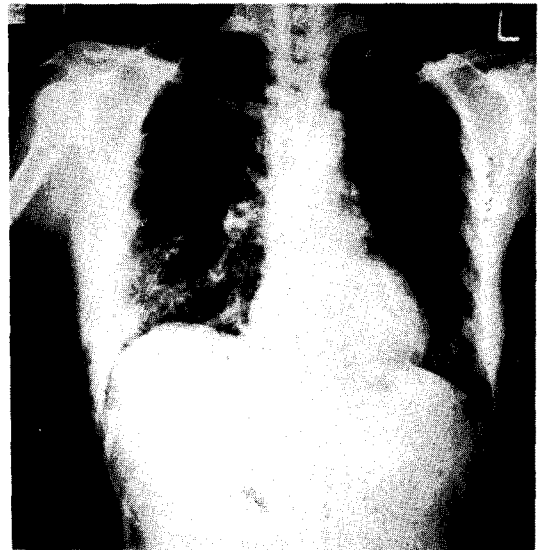


Fig. 2. Chest PA: There are diffuse nodular and reticular densities in the lower lung fields, closed thoracostomy state (Case 2).

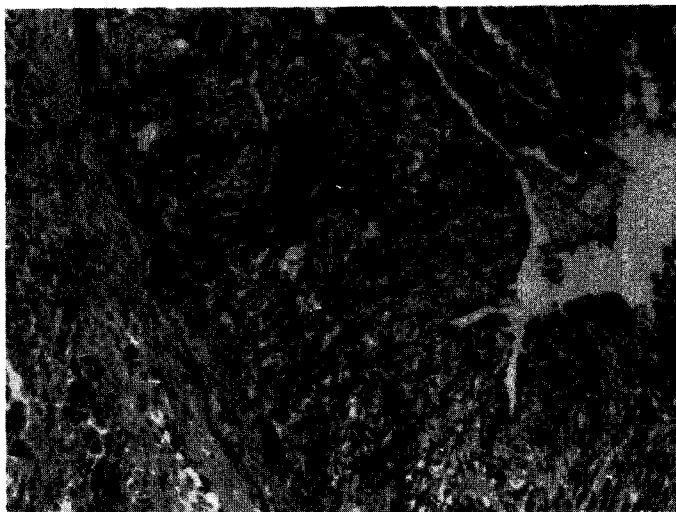


Fig. 3. Open Lung Biopsy, the smooth muscle proliferation is seen around the terminal bronchioles (H&E 100×. Case 1).

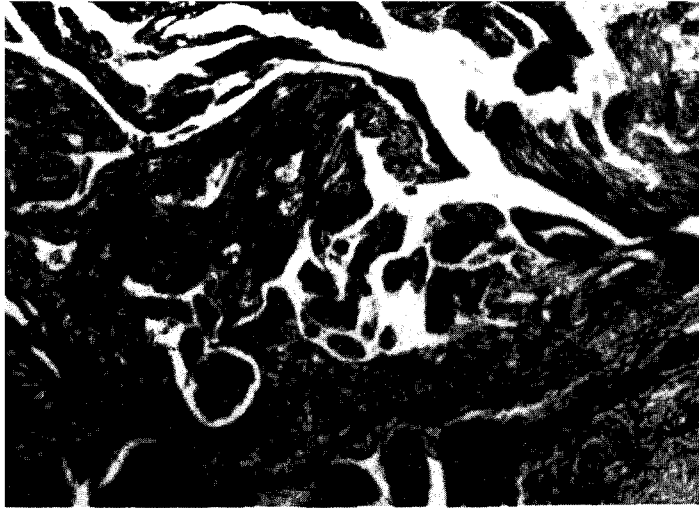


Fig. 4. Masson trichrome stain confirms the smooth muscle component surrounding irregular lymphatic channels (Trichrome, 40 \times . Case 1).

나 수포음이나 천명은 없었다. 심장 박동은 규칙적이었고 심잡음은 들리지 않았다. 신경학적 검사상 이상소견 없었고 지능저하소견도 없었다.

검사 소견 : 단순 흉부 X-선 검사상 양측 폐 하부에 망상 결절 모양의 침윤과 우측 폐 상부의 기흉 소견 보였다 (Fig. 2). 혈액 검사, 간 기능 검사 및 기타의 생화학적 검사상 정상소견 이었고 폐 기능 검사상 경한 제한성 환기장애 소견을 보였다.

치료 및 경과 : 소기포 절제를 위해 개흉술을 시행하였으나 양측 폐의광범위한 소기포 때문에 절제술을 시행 못하고 조직 생검 및 흉막 유착술을 시행하였다. 수술시 얻은 폐 조직에서 종말 기관지와 임파관 주위로 비 전형적 평활근의 증식을 관찰할 수 있었다 (Fig. 3, 4).

증 례 2

환 자 : 김○심, 여자/32세.

주 소 : 좌측 옆구리 통증.

현병력 : 평소 전신쇠약감 외에 특별한 증상없이 비교적 건강하게 지내던중 내원 한달전부터 시작된 좌측 옆구리의 통증을 주소로 본 원에 내원하였다.

과거력 : 특이사항 없음.

가족력 : 특이사항 없음.

이학적 소견 : 얼굴에 지방 선종이 발견되었으며 흉부 검사상 수포음이나 천명은 들리지 않았다. 복부에서 만

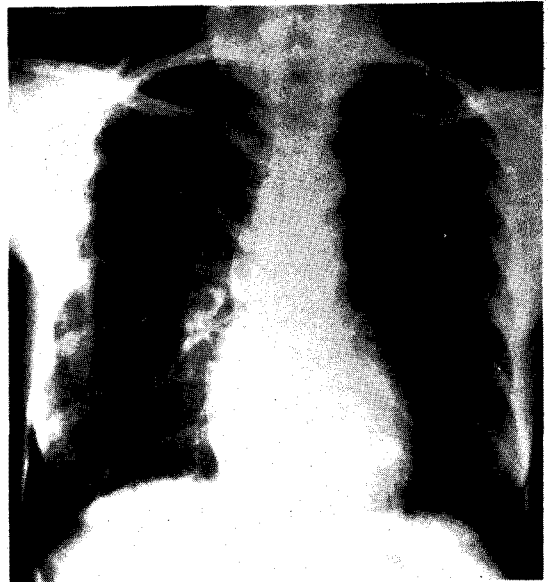


Fig. 5. Chest PA: Interstitial markings are diffusely increased in both lungs (Case 2).

저지는 종괴는 없었으나 등에 다양한 크기의 용기되지 않은 열은 갈색의 반점이 있었고 발톱 주위에 섬유종이 관찰되었다. 신경학적 검사상 이상 소견 없었고, 지능은 정상이었다.

검사 소견 : 단순 흉부 X 선상 미만성의 간질성 폐렴

소견이 있었고(Fig. 5), 흉부 고해상 전산화 단층촬영상 전체폐야에 얇은 벽을 갖는 다수의 폐낭종이 관찰되었다(Fig. 6). 신혈관 중형술에서는 양측신의 혈관근지방증이, 뇌 전산화단층촬영에서는 뇌실 주위의 석회화 음영을 관찰할 수 있었다(Fig. 6, 7).



Fig. 6. Chest H.R CT: there are bilateral, diffuse cystic lung lesions with thin walls (Case 2).

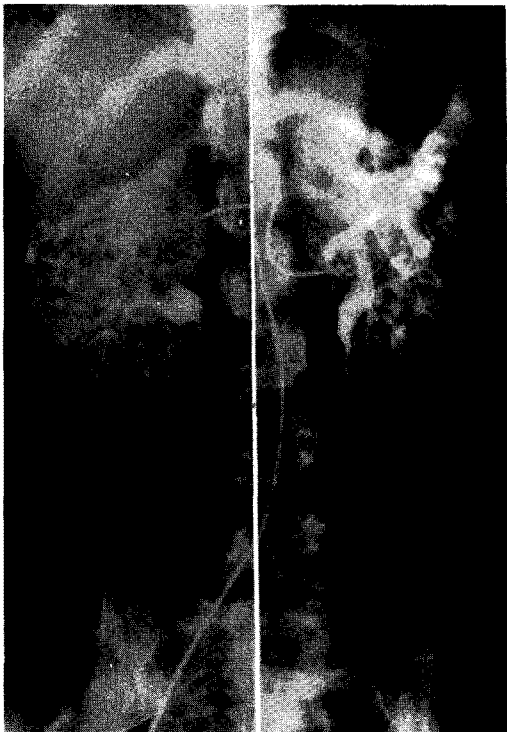


Fig. 7. Renal angiography: multiple bilateral angiomyolipoma in both kidneys (Case 2).

치료 및 경과: 옆구리 동통에 대한 보조적 요법 시행하고 폐임파관평활근중증과 동반된 결절성 경화증 진단 하에 외래 관찰중임.

고 안

결절성 경화증이 폐의 병변을 동반하는 경우는 전체 결절성 경화증의 0.1% 미만으로 일반적으로 남성과 여성에게서 동일한 발생율을 갖는 결절성 경화증과는 달리 거의 가임기의 여성에게서 국한되어 발생한다^{1,3,5,7}. 또한 지능저하가 동반되는 경우가 적어 Dwyer등⁹에 따르면 약 54% 정도가 지능장애를 동반하지 않는 것으로 보고되어 있다. 폐병변이 있을 경우 대개의 증상은 마른기침과 운동성 호흡곤란이지만 간혹 기흉이 발생하기도 한다⁴. 이러한 폐증상이 나타나는 것은 평균 34세로서 일반적인 결절성 경화증 환자가 20대에 사망하는 것으로 볼 때, 경도의 결절성 경화증 환자가 생존기간이 길어져서서히 진행되는 폐병변의 증상이 30대에 나타나는 것으로 사료된다³.

평균 생존 기간은 폐증상 발현후 5년으로 보고되어 있고 사망의 주원인은 기흉과 폐성심이다^{1,2,4}. 본 증례들에 있어서는 공통적으로 모두 가임기의 30대 초반의 여

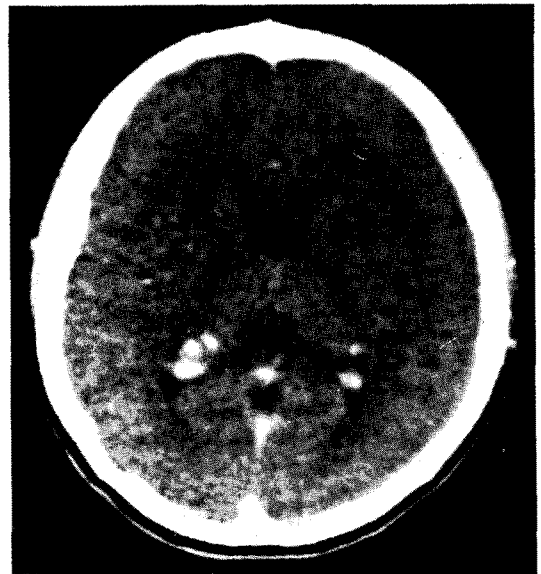


Fig. 8. Brain CT: there are scattered nodular calcifications at cerebrum especially periventricular area (Case 2).

성으로서 얼굴의 대칭성지방선종과 신장의 혈관근지방 증은 있었으나 지능 저하는 관찰할 수 없었다. 증례 1의 경우 내원 3년전 결절성 경화증으로 진단받은 환자로 내원 1년전 우측의 자연기흉이 발생되었으나 흉관삽입술만 시행되었을뿐, 보다 자세한 검사 및 임상적 의의는 무시되어오다 후에 반복되는 기흉으로 폐병변에 관심을 갖게되어 개흉 폐조직 생검상 임파관평활근증을 확진할 수 있었다. 증례 2의 경우 특별한 호흡기 증상 없이 좌측 옆구리 통증이 주소인 환자에서 양측 신장의 혈관근지방증이 수반된 결절성경화증으로 진단된 후 흉부 X선 소견에 미만성 간질성 침윤 소견 있어 고해상도 흉부 전산화 단층 촬영을 시행한 결과 임파관 평활근증으로 진단할 수 있었다.

임파관 평활근증의 단순 흉부 X-선 소견의 특징은 초기에 섬세한 미만성 간질성 침윤 혹은 망상결절상의 침윤을 보이다 병변이 진행됨에 따라 수 mm에서 수 cm의 벌집(honeycomb) 모양의 음영을 형성하는데^{4,10} 이는 병태생리학적으로 기도 주위로 평활근 세포가 증식하여 공기폐색(air trapping)의 결과 기종(emphysema)을 형성하게 되고 이 기종들이 서로 융합하여 벌집모양의 낭종(cyst)을 형성하기 때문이다^{1,2}. 또한 임파관주위의 평활근 세포가 증식하여 임파관 폐쇄로 인한 유미흉이, 흉막하 기종이 터져 기흉이 관찰되기도 한다^{1,2,4,11}.

최근에는 단순흉부 X-선보다 흉부컴퓨터촬영이 폐임파관평활근증의 진단 및 다른 질환과의 감별진단에 많은 도움을 주는데 그 이유는 단순흉부 X-선에서는 관찰하기 힘든 기종이나 낭종을 볼 수 있으며 임파관평활근증의 경우 얇은 벽을 갖는 폐낭종이 양측폐야에 미만성으로 분포되어 있는데 반해 폐기종의 경우 낭종 주위로 벽이 잘 형성되지 않고 원발성 폐섬유화증은 분포가 주로 폐의 가장 자리에서 시작되기 때문이다⁴.

본 증례 1의 경우 단순흉부 X-선에서 양측 폐 부하의 벌집모양(honeycomb)의 음영 및 기흉이 관찰되었고 증례 2의 경우 단순흉부 X-선상에서는 미만성의 간질성 침윤만이 있었으나 흉부 전산화 단층 촬영상 양측 폐야에서 미만성의 작은 기종들을 확인할 수 있었다.

폐기능 검사상의 특징은 폐의 간질성 침윤과 기도 폐쇄의 결과로 노력성폐활량과 일초간 노력성 호기량의 비율(FEV₁/FVC)은 감소하고 폐확산능도 감소되어 동맥혈의 저산소증을 초래하나 총폐활량은 거의 정상인

다^{4,8}. Tayler 등에 따르면 폐임파관평활근증의 32%에서 폐기능 검사상 25% (87%)가 폐쇄성 폐질환의 양상으로 나타났다⁴.

진단은 경기관지 조직생검술이나 개흉폐생검을 통하여 특징적인 조직병리학적 소견으로 쉽게 확진할 수 있으나 결절성 경화증의 다른 임상상이 없이 폐병변만 있을 경우 임상적으로 만성 폐쇄성 폐질환 및 간질성 폐질환과 감별진단에 어려움을 겪게 된다.

특히 감별진단에 유의 해야할 질환으로는 폐의 원발성 임파관평활근증이 있는데 이는 조직학적으로 결절성 경화증과 동반된 임파관평활근증과 감별진단이 불가능하며 임상적으로도 같은 양상을 보여 최근에는 결절성 경화증의 다른 임상 양상이 배제된 한 형태일 것이라는 의견이 제시되고 있다^{2,6,12,13}. 과거에는 결절성 경화증의 경우 액와 임파선의 종대가 폐의 원발성 임파관평활근증보다 비교적 드물며 유미성 삼출액의 존재 여부가 중요한 감별진단점으로 알려졌으나 결절성 경화증의 경우에도 유미성 삼출액이 발견됨으로써 그 임상적 의미가 의심 받고 있다^{2,10}. 본 증례들에 있어서는 결절성 경화증의 임상양상이 뚜렷하여 결정성 경화증과 동반된 폐의 임파관평활근증으로 진단하는데 어려움이 없었다.

본 질환의 조직병리학적 소견은 비전형적 평활근 세포의 증식이 정상적으로 임파선이 존재하는 부위, 즉 폐실질, 폐혈관, 호흡기도 주위에서 관찰되며, 때로는 중격동과 후부막강의 임파선에도 증식하여 임파선 부종과 유미성 삼출액을 보인다. 또한 폐혈관이 막혀 미소출혈이 발생하고 그에 따라 기관지 및 폐포내에서 혈액소 탐식대세포가 관찰된다^{1,2,4,14}. 본예에서도 종말기관지와 임파관 주위로 평활근의 증식이 관찰되었다.

병태생리학적 기전은 확실치 않으나 유전적 요소와 더불어 폐의 임파관 평활근증이 거의 예외없이 가임기의 여성에게서 발견되고 임신중이나 여성 호르몬 복용중 호흡기 증상이 악화되는 점, 폐임파관평활근증 조직내에서 에스트로겐과 프로게스테론에 대한 수용체가 발견되는 것으로 미루어 여성호르몬이 중요한 역할을 하는 것으로 사료된다^{2,4,14}. 이에 따라 최근 치료방법의 하나로써 난소 절제술, 메드록시프로게스테론이나 타목시펜과 같은 항에스트로겐 제재들을 투여하여 초기에 효과를 보았고 특히 유미흉에는 주목할만한 치료효과를 보았다는 보고도 있으나 보고자에 따라 많은 차이를 보이고 있고, 항에스트로겐 제재의 약리작용도 확실치 않

다^{4,12,15,16}). 그 외에도 스테로이드, 화학요법, 방사선조사 등의 치료법이 시도되었으나 주목할 만한 치료효과는 없는 것으로 보고되어 있다^{4,11,17}). 보조적인 치료로서는 기흉이나 유미흉이 있을 경우에 폐쇄 흉관 삽입술 및 흉관 결찰술이 사용되며 기흉이 반복될때 흉막유착술이 사용되기도 한다.

요 약

결절성경화증과 동반된 폐임파관평활근종증은 매우 드문 질환으로서 가임기의 여성에게 국한되어 발생한다. 저자들은 결절성경화증이 있던 39세의 여자 환자에게서 반복되는 자연기흉으로 폐조직 생검결과 폐임파관 평활근종증으로 확진된 예와 양측신 혈관근지방종을 동반한 결절성 경화증을 갖은 32세 여자 환자에서 호흡기 증상은 없었으나 흉부 X-선 및 고해상도 흉부 컴퓨터 단층 촬영상 폐임파관 평활근종증을 보였던 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Lie JT, Williams DE: Cystic disease of the lungs in tuberous sclerosis, *clinicopathological correlation, including body plethysmographic lung function tests*. Mayo Clin Proc 55:547, 1980
- 2) Bobcock TL, Snyder BA: Spontaneous pneumothorax associated with tuberous sclerosis. J Thorac Cardiovasc Surg 83:100, 1982
- 3) Harris JO, Waltuck BL: Case reports, the pathophysiology of the lungs in tuberous sclerosis. Am Rev Respir Dis 100:397, 1969
- 4) Tayler JR, Colby TV: Lymphangiomas, clinical course in 32 Patients. NEJM 1:1254, 1254, 1990
- 5) Maladie kystique du paumon et sclerose tubereuse du cerveau In: Lie JT, Williams DE; Cystic disease of the lungs in tuberous sclerosis, *clinicopathological correlation, including body plethysmographic lung function tests*. Mayo Clin Proc 55:547, 1980
- 6) Mornet P, Ameille J, Capron F: Pulmonary

lymphangioliomyomatosis and Bournevilles tuberous sclerosis with pulmonary involvement: The same disease? Cancer 52:851, 1985

- 7) Liverman BA, Chamberlain DW, Goldstein RS: Tuberous sclerosis with pulmonary involvement. CAD MED ASSC J 130(1):287, 1984
- 8) 배일훈, 고광선, 조인성, 김선영 : 폐의 임파관 평활근종증 1예. 대한내과학회잡지 39(2):259, 1900
- 9) Hickie DJM: Pulmonary tuberous sclerosis In: Babcock TL, Snyder BA: Spontaneous pneumothorax associated with tuberous sclerosis. J Thorac Cardiovasc Surg 83:100-104, 1982
- 10) Juhl JH: Paul and Juhls essentials of ROENTGEN interpretation, 4th edition, 1002-1003, 1981
- 11) Malik SK, Martin CJ: Involvement of the lungs in tuberous sclerosis. Chest 58(5):538, 1970
- 12) McCarty, Jr. Mossler JA: Pulmonary lymphangiomyomatosis responsive to progesterone, Medical intelligence-McCARTY ET AL. p 1461, 1980
- 13) Taylor P, Ringus J, Emory WB, Banner AS: Efficacy of oophorectomy in lymphangioliomatosis and benign metastasizing leiomyoma. NEJM 23:204, 1981
- 14) Miller WT, Sullivan MA, Cornog JL: Lymphangiomyomatosis, a clinical-roentgenologic-pathologic syndrome from the department of radiology and surgical pathology. Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia Pennsylvania, 1971
- 15) Monteforte WJ, Kohnen PW: Angiomyolipomas in a case of lymphangiomyomatosis syndrome: Relationships to tuberous sclerosis. Cancer 34:317, 1974
- 16) Raybin DM, Raffin TA, Heinrichs WL: Case reports, Successful treatment of pulmonary lymphangiomyomatosis with oophorectomy and progesterone. Am Rev Respir Dis 132:916, 1985
- 17) Carrington CB, Cugell DW, Gansler ED: Lymphangioliomatosis, physiologic-pathologic-radiologic correlation. Am Rev Respir Dis 116:977, 1977
- 18) Friedman PJ, Liebow AA, Corrin B: Pulmonary Lymphangiomyomatosis, A REVIEW. American Journal of Pathology 79(2):347, 1975