

한국의 폐 림프관평활근종증

서울대학교 의과대학 내과학교실, 진단방사선과학교실¹, 해부병리과학교실²

모은경·정만표·유철규·김영환
한성구·임정기¹·서정욱²·이승숙²
심영수·김건열¹·한용철

= Abstract =

Lymphangioleiomyomatosis in Korea

Eun Kyung Mo, M.D., Man Pyo Jung, M.D., Chul Gyu Yoo, M.D., Young Whan Kim, M.D.
Sung Koo Han, M.D., Jung Gi, Im, M.D.,¹ Jeong Wook Seo, M.D.,² Seung Sook Lee, M.D.²
Young Soo Shim, M.D., Keun Youl Kim, M.D.¹ and Yong Chol Han, M.D.

*Department of Internal Medicine, Radiology¹ and Pathology,² Seoul National University
College of Medicine, Seoul, Korea*

Background: Lymphangioleiomyomatosis(LAM) is a very rare disease occurring in women of reproductive age and leading to progressive respiratory failure despite therapy. But the natural history of this disease is uncertain and although anti-estrogenic agents have been used for more than twenty years, it's efficacy is still in debate. This study was performed to enhance understanding of this fatal disease in Korea by examining clinical, radiological, and pathologic findings of all the previously reported cases of LAM on Korea along with four new cases of LAM whom we report in this paper.

Method: Out of twelve cases of LAM previously unpublished and published in domestic papers, two cases whose diagnoses were considered doubtful after review of clinical, radiological, and pathologic findings at "Asian Congress on Lymphangioleiomyomatosis" at Kyoto, Japan in february of 1993 were excluded from this study. Six cases which were reported previously and four new cases of LAM whom we report in this paper were analysed for the clinical, radiological, and pathologic characteristics.

Results: All ten patients were women with mean age of 33 ± 7 . The most common symptom was exertional dyspnea and most patients had history of pneumothoraces. Pulmonary function tests showed decreased diffusing capacity. On high resolution computed tomography(HRCT), all the cases had characteristic cysts. Most of the patients did not respond to hormonal therapy.

Conclusion: In women of reproductive age, presenting with dyspnea who has a history of pneumothorax, LAM should always be considered as one of the diagnostic possibilities. If suspected, HRCT should be done to look for characteristic cysts and if needed, open lung biopsy should be done to confirm the diagnosis.

Key Words: Lymphangioleiomyomatosis, Tuberos sclerosi, Lung, Korea

본 연구는 1993년도 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어 졌음.

*현주소는 단국대학교 의과대학 내과학교실.

평활근의 과오중성 증식으로 인해 생기는 림프관평활근중증은 폐, 종격동 및 복부를 침범하는 드문 질환이다. 특히 폐를 침범하는 폐림프관평활근중증은 더욱 드물어 1966년에 결절성 경화증에 동반되지 않은 림프관평활근중증이 처음으로 보고된 후¹⁾ 현재까지 수백 예가 외국문헌에 보고되어 있으나 국내에서는 8예만이 문헌에 보고되어 있다^{2~8)}. 단독으로 또는 결절성 경화증에 동반되어 발생하는 폐 림프관평활근중증은 가임연령의 여성에 호발하며 임상적으로 반복되는 기흉, 유미흉, 각혈 등이 특징적으로 관찰되고 흉부방사선소견상 미만성 폐침윤이 동반된다. 그러나 이 질환의 임상경과는 아직 정확하게 알려져 있지 않고 20여년전부터 항에스트로젠 제제가 치료에 사용되고 있으나 그 효과에 대해서는 논란이 있는 실정이다^{9~11)}.

저자들은 1990년부터 1993년까지 7예의 폐 림프관평활근중증을 경험하였는데 이 중 발표되지 않은 4예의 증례보고와 함께 국내 기존 발표에 8예중 6예를 합한 총 10예의 폐 림프관평활근중증의 임상소견, 방사선 및 병리학적 소견을 재검토하여 임상에서 의심하지 않으면 진단에 많은 시간을 요하는 폐 림프관평활근중증에 대한 이해를 돕고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

국내문헌에 이제까지 보고된 폐 림프관평활근중증 8예중 1993년 2월 본 교포에서 열린 림프관평활근중증에 대한 학술회의에서 국내 증례의 임상적, 방사선학적, 병리학적 소견에 대해 토의한 결과 최종진단에 이의가 제기된 2예를 제외한 6예와 저자들이 최근 경험한 미보고 4예의 임상적, 방사선학적, 병리조직학적 소견을 검토하였다. 총 10예중 7예는 결절성 경화증에 동반되지 않은 폐 림프관평활근중증이었고 3예는 결절성 경화증에 동반된 폐 림프관평활근중증이었다. 기존 보고예중 일부는 보고자들의 협조를 구하여 보고증례에 대한 상세한 정보를 얻었다.

증 례 1

환 자 : 42세 여자, 최○숙.

주 소 : 노작성 호흡곤란.

현병력 : 환자는 평소에 비교적 건강하게 지냈으나 1988년 2월 처음 우측에 기흉이 발생하였고 그 후 우측에 1회, 좌측에 2회의 기흉이 재발하여 치료받은 병력이 있었다. 1990년 3월 갑자기 호흡곤란이 발생하여 본원 응급실을 방문하였다.

과거력 및 가족력 : 자궁근종으로 수술한 병력이 있음 초경은 16세에 있었다.

사회력 : 가정주부로서 흡연력 및 음주력은 없었다.

진찰 소견 : 혈압은 130/90 mmHg, 맥박은 분당 90회, 체온은 37.2°C. 호흡수는 분당 22회였다. 흉부청진상 우측의 호흡음이 감소되어 있는 것 이외의 특이소견은 없었다.

검사 소견 : 일반혈액검사상 적혈구침강속도가 42 mm/hr로 약간 증가되어 있는 것외에는 정상소견이었다. 일반 화학검사는 정상이었고 α_1 -antitrypsin도 486 mg/dL로 정상범위였다. 폐기능검사상 노력성 폐활량(이하 FVC로 약함)은 1.74 L(예측치의 67.4%), 1초간 노력성 호기량(이하 FEV₁로 약함)은 0.67 L(예측치의 32.1%), FEV₁과 FVC의 비(이하 FEV₁/FVC로 약함)는 38.5%, 노력성 호기중간유량(이하 FEV_{25-75%}로 약함)은 0.29 L(예측치의 7.8%)였으며 기관지 확장제 투여 후 FVC 2.20 L(예측치의 85.3%), FEV₁ 0.87 L(예측치의 41.6%), FEF_{25-75%} 0.34 L(예측치의 9.21%)로 양성반응을 보였다. 잔기량(이하 RV로 약함)은 1.33 L(예측치의 100%), 총 폐활량(이하 TLC로 약함)은 3.54 L(예측치의 91%), RV과 TLC의 비(이하 RV/TLC로 약함)는 37.6%였고 폐확산능의 총폐포면적에 대한 비(이하 DLCO/VA로 약함)는 예측치의 28%로 심한 확산장애를 보였다. 대기에서 시행한 동맥혈 가스분석에서는 pH 7.44, 이산화탄소분압(이하 PaCO₂로 약함)은 37 mmHg, 산소분압(이하 PaO₂로 약함)은 81 mmHg, 중탄산염은 24 mEq/L였다. 단순 흉부방사선소견상 우측에 기흉이 있었으며(Fig. 1) 고해상도 흉부 전산화단층촬영상 전 폐야에 거의 균일한

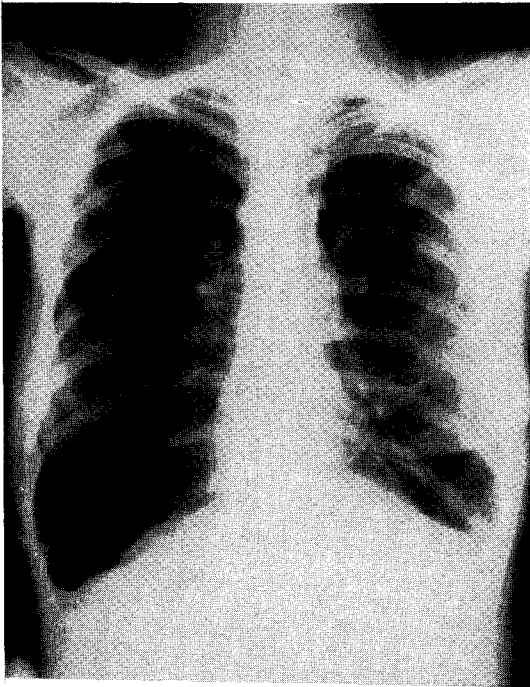


Fig. 1. Chest X-ray shows bilateral interstitial infiltration and pneumothorax.

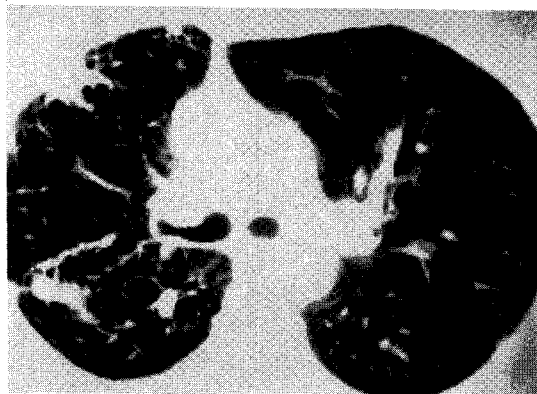


Fig. 2. Chest high resolution CT shows diffusely scattered tiny thin-walled cysts.

크기의 낭(cyst)들이 관찰되었고 이들은 얇은 벽으로 구성되어 있었다(Fig. 2). 복부전산화단층촬영상 신장에 혈관근지방증이 관찰되었다(Fig. 3). 개흉폐생검에 의한 병리조직학적 검사상 림프관평활근종증에 합당한 소견이었다(Fig. 4). 호르몬 수용체검사는 실시되지 않았다.



Fig. 3. Abdominal CT shows renal angiomyolipoma (arrow).

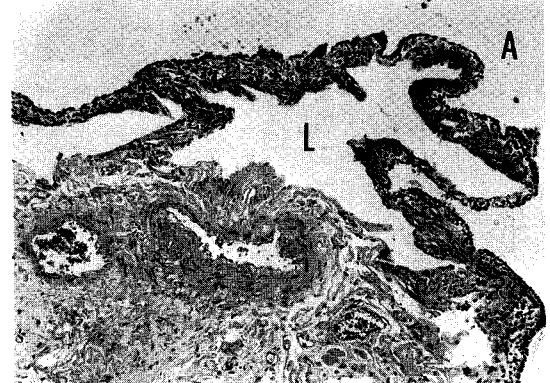
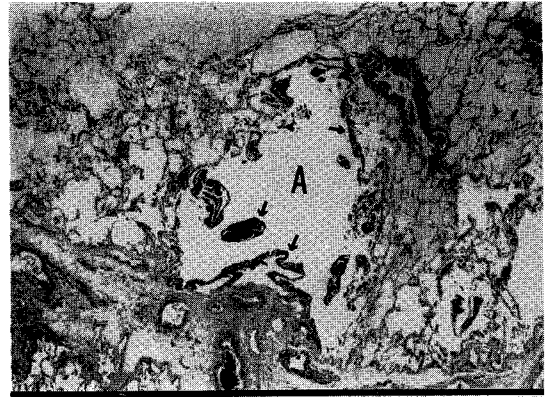


Fig. 4. A): An air cyst (A) is partly surrounded by a smooth muscle nodules. (arrows)

B): A smooth muscle nodule is composed of immature smooth muscle cells having small ovoid nuclei and irregular direction. Smooth muscle nodule contains a dilated lymphatics (L).

치료 및 경과 : 타목시펜과 메드록시프로제스테론으로 치료를 시작하고 약 10개월간 외래에서 추적관찰이 가능하였는데 6개월째에 기흉이 재발하였고 임상증상은 점차 악화되었으며 폐기능도 악화되었다. 치료도중 자궁출혈이 있었으나 환자가 임의로 병원에 오지 않아 그 후의 경과에 관해서는 알 수가 없었다.

증 례 2

환 자 : 49세 여자, 유○자.

주 소 : 노작성 호흡곤란.

현병력 : 입원 1년전부터 노작성 호흡곤란이 발생하여 서서히 진행하였으나 일상생활에 제한을 받을 정도는 아니었다. 입원 한달전 갑자기 좌측 흉부의 통증과 호흡곤란이 발생하여 인근병원에서 좌측 기흉으로 흉관삽입을 시행하였다. 이후에도 노작성 호흡곤란이 지속되어 본



Fig. 5. Chest PA shows increased interstitial lung marking.

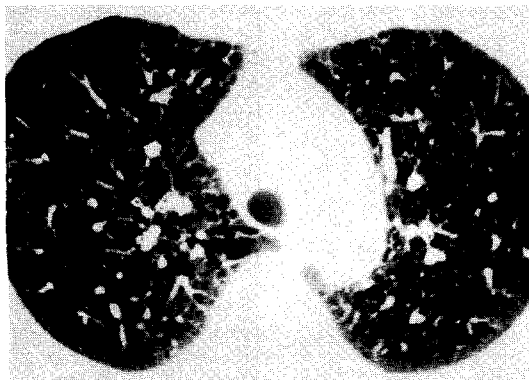


Fig. 6. Chest HRCT shows evenly distributed multiple thin-walled cysts.

원에 내원하였다.

과거력 및 가족력 : 고무제품에 대한 알레르기성 피부염 이외에 특이사항 없음. 초경은 18세에 있었다.

사회력 : 흡연력 및 음주력 없음.

진찰 소견 : 혈압은 130/90 mmHg, 맥박수는 분당 65회, 체온은 36.7°C, 호흡수는 분당 24회였고, 의식은 명료하였으며 지남력도 유지되었다. 흉부청진상 폐 잡음은 들리지 않았으며, 심장, 복부, 사지 및 신경학적 검사상 특이소견이 없었다.

검사 소견 : 일반혈액검사, 일반화학검사, 요검사 및 대변검사는 모두 정상이었다. 심전도상 비특이적 ST-T 분절의 변화가 관찰되었다. 폐기능검사상 FVC 2.61 L

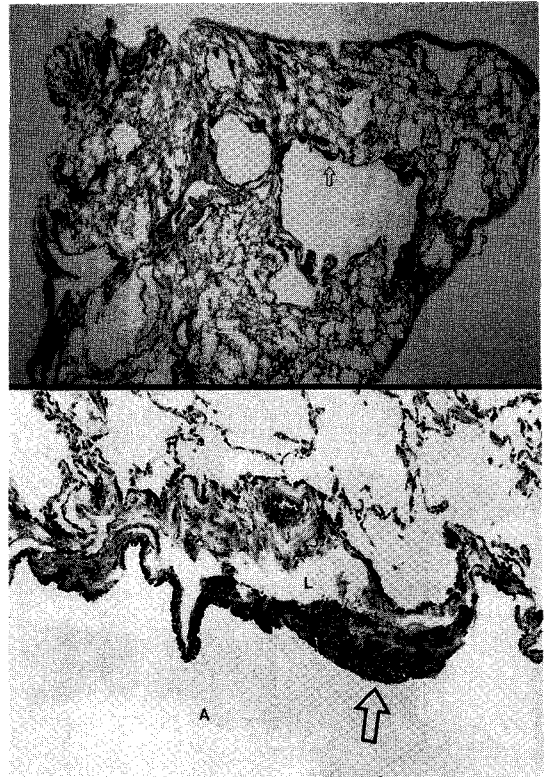


Fig. 7. A): Low power view of biopsy specimen shows several air cysts. In the margin of each air cystic space, a few small smooth muscle nodules (open arrow) are found. Remaining parenchyma is slightly emphysematous. B): Close-up view of nodule (open arrow) An immature smooth muscle nodule is small slender and displaced by air space (A) and dilated lymphatics (L).

(예측치의 101.2%), FEV₁ 1.59 L(예측치의 77.6%), FEV₁/FVC 60.9%, FEF_{25~75%} 0.75 L(예측치의 20.3%), DLCO/VA 예측치의 65.6%였다. 대기에서 시행한 동맥혈가스분석에서는 pH 7.32, PaCO₂ 31 mmHg, PaO₂ 77 mmHg, 중탄산염 16 mEq/L였다. 단순흉부방사선소견상 양측 폐야에 폐 간질 음영이 증가되어 있었다(Fig. 5). 고해상도 흉부 전산화단층촬영에서는 기관주위의 우측 상부 림프절이 약 직경 1.5 cm로 크기가 증가되어 있었고 전폐야에서 얇은 벽의 낭이 관찰되었다(Fig 6). 간 상부에도 경계가 불분명한 다수의 낭이 관찰되었다. 개흉폐생검에 의한 병리조직학적 소견상 림프관평활근종증에 합당한 소견이 관찰되었다(Fig 7). 에스트로젠 수용체는 음성이었고 프로세스테론수용체검사는 실시되지 않았다.

치료 및 경과 : 타목시펜 단독으로 치료를 시작하고 현재까지 약 30개월간 외래에서 추적관찰중인데 증상의 호전은 없었으나 폐기능검사는 호전이 있는 상태이다.

증례 3

환자 : 여자 23세, 김○경.

주소 : 노작성 호흡곤란.

현병력 : 3년전부터 노작성 호흡곤란이 발생하였고 2년반전 갑자기 호흡곤란이 발생하여 인근병원에서 좌측 기흉으로 진단받고 흉관삽입술과 늑막유착술로 치료받았다. 이후 호흡곤란은 일상생활에도 지장을 초래할 정도로 서서히 증가하던 중 약 1년전에 다시 좌측에 기흉이 재발하였고 입원치료 도중 우측 기흉이 발생하였다. 입원 3개월전부터는 기침, 가래, 객혈 등의 증상이 나타났고 입원 2개월전에 우측 기흉이 재발하였다. 흉부 전산화단층촬영과 개흉폐생검상 폐 림프관평활근종증으로 진단되어 1991년 9월 본원으로 전원되었다.

과거력 및 가족력 : 백일해를 앓은 것외에 특이소견 없음. 초경은 14세에 있었다.

사회력 : 우체국 사무직, 흡연력 및 음주력 없음

진찰 소견 : 입원당시 환자는 마른체구였으나 전신상

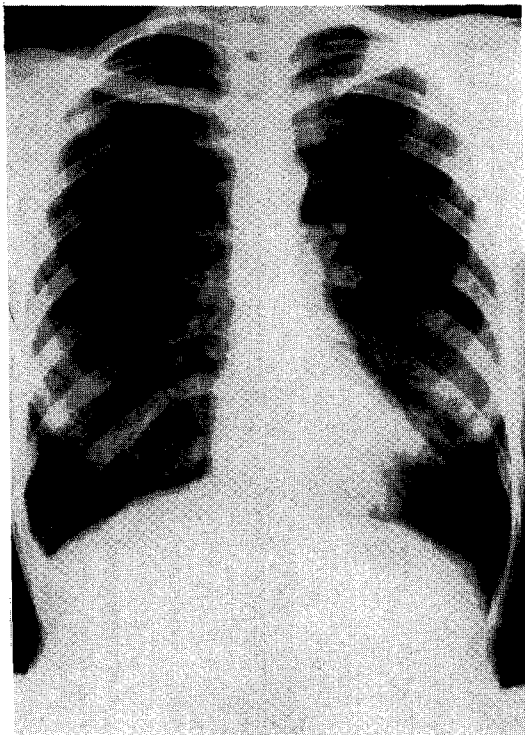


Fig. 8. Chest PA showed interstitial infiltration and hyperinflation.



Fig. 9. Chest HRCT shows diffuse cystic change.

태는 비교적 양호하였다. 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 분당 72회, 체온은 36.6°C, 호흡수는 분당 20회였다. 흉부청진상 우측 폐에 호흡음이 감소된 것 외에 특이소견은 없었다.

검사 소견 : 일반혈액검사상 혈색소치가 10.1 gm/dl로 감소되어 있었고 혈청 철은 30 µg/100 ml, 총철결합능은 349 µg/100 ml이었으며, 말초혈액 도말검사상 소구성 소색소성 빈혈로 철 결핍성 빈혈에 합당한 소견이 관찰되었다. 일반화학검사, 요검사, 대변검사, 심전도 모두 정상이었다. 폐기능검사상 FVC 1.88 L(예측치의 63.9%), FEV₁ 0.86 L(예측치의 34.1%), FEV₁/FVC 45.7%, FEF_{25-75%} 0.44 L(예측치의 10.3%), DLCO/VA는 예측치의 14.0%였고 RV은 2.21 L(예측치의 187.3%), TLC는 4.61(예측치의 98.5%), RV/TLC는 54.4%였다. 대기에서 시행한 동맥혈 가스분석에서는 pH 7.38, PaCO₂ 42 mmHg, PaO₂ 75 mmHg, 중탄산염 24 mEq/L였다. 단순 흉부방사선소견상 과팽창과 전폐야에 간질성 음영의 증가가 관찰되었다(Fig. 8). 고해상도 흉부전산화단층촬영상 역시 비교적 균일한 크기의 낭이 관찰되었다(Fig. 9). 뇌 전산화 단층촬영은 정상이었고 복부 전산화단층촬영상 좌측 신장에 부분적으로 지방조직음영(fat tissue density)을 보이는 직경 4.5 cm의 종괴가 관찰되었다(Fig. 10). 외부병원에서 시행한 개흉폐생검조직의 병리조직학적 소견상 림프관평활근중증에 합당한 소견이 관찰되었다(Fig. 11). 호르몬수용체검사는 시행하지 않았다.

치료 : 타목시펜과 메드록시프로제스테론으로 치료를

시작하고 현재까지 약 18개월간 외래에서 추적관찰중인데 증상과 폐기능검사상 FEV₁은 변화없는 상태이나 DLCO/VA는 호전되었다.

증 례 4

환 자 : 여자 32세, 임○숙.

주 소 : 노작성 호흡곤란.

현병력 : 평소 건강하던 환자는 1991년 6월 기침과 객담을 주소로 보건소를 방문하여 객담검사상 폐결핵으로 진단받고 6개월간 항결핵화학요법을 받은 후 증상이 호전되었다. 1992년 9월 기침, 객담, 흉통 및 호흡곤란으로 인근병원에서 기흉으로 치료받았으나 호흡곤란이 점차 진행하고 기흉이 지속되어 본원을 방문하였다.

과거력 및 가족력 : 특이사항 없음. 초경은 14세에 있었다.

사회력 : 가정주부, 흡연력 및 음주력 없음.

진찰 소견 : 입원당시 환자의 전신상태는 양호하였다. 혈압은 120/80 mmHg, 맥박은 분당 94회, 체온은 36.7°C, 호흡수는 분당 18회였다. 흉부청진상 좌측폐에 호흡음이 약간 감소되어 있는 것 이외에 특이소견은 없었다.

검사 소견 : 일반혈액검사, 일반화학검사, 소변검사, 대변검사는 모두 정상이었다. 폐기능검사상 FEV₁ 2.02 L(예측치의 86.3%), FVC 2.63 L(예측치의 93.9%), FEV₁/FVC 76.8%, DLCO/VA 예측치의 78.8%였고 RV 0.91 L(예측치의 72.2%), TLC 2.98 L(예측치의 73.4%), RV/TLC 30.5%였다. 대기에서



Fig. 10. Abdominal CT reveals renal angiomyolipoma (arrow).

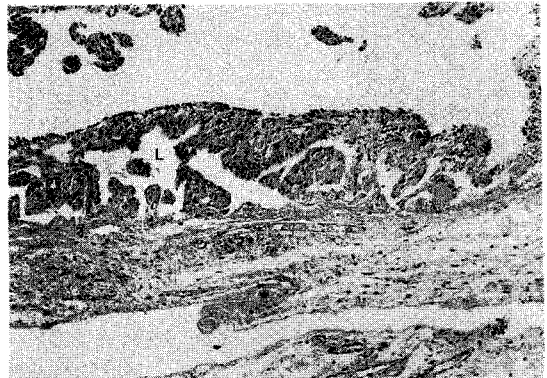


Fig. 11. Papillary projection of smooth muscle proliferation into the intranodular lymphatics (L).

시행한 동맥혈가스분석에서는 pH7.36, PaCO₂ 36 mmHg, PaO₂ 105 mmHg, 중탄산염 19 mEq/L였다. 단순 흉부방사선검사상 좌측의 기흉과 좌폐상엽에 결핵으로 보여지는 선상의 병변이 관찰되었다(Fig. 12). 고

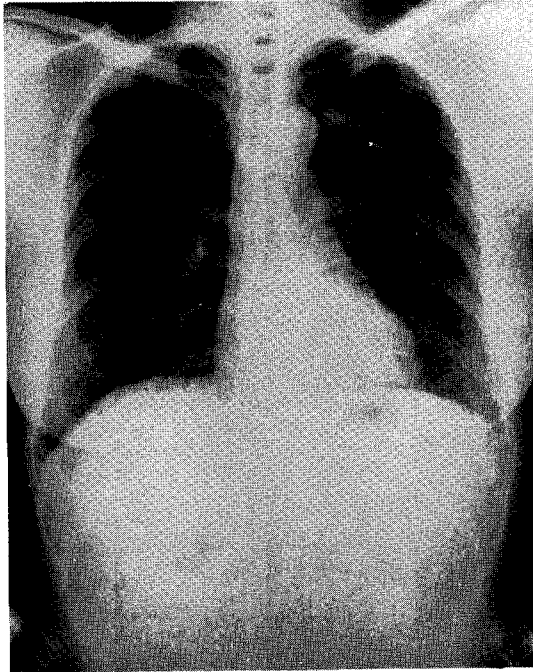


Fig. 12. Chest PA shows left-sided pneumothorax and increased reticulonodular infiltration.

해상도 전산화단층촬영상 얇은 벽의 낭들이 전폐야에 산재해 있었으며 좌폐상엽에 결핵으로 생각되는 병변이 있었다. 개흉폐생검에 의한 병리조직학적 검사 상 림프관 평활근종증에 합당한 소견이 관찰되었고(Fig. 13) 일부 분에서 건락피사를 동반한 육아종이 관찰되었다. 에스트로젠 수용체검사와 프로제스테론 수용체검사는 모두 음성이었다.

치료 : 타목시펜과 메드록시프로제스테론으로 치료를 시작하고 퇴원하여 추적관찰할 예정이다.

임상적 고찰

현재까지 국내문헌에 보고된 폐림프관평활근종증 8예 중 6예와 저자들이 경험한 미보고 4예의 임상상은 다음과 같다.

1) 임상 소견

폐림프관평활근종증 환자는 모두 20세에서 41세 사이의 여성으로 20대가 3명, 30대가 5명, 40대가 2명이었다. 총 10예중 3예는 결절성 경화증에 동반되어 발생하였고 7예는 단독으로 발생하였다. 전예에서 노작성호흡곤란이 관찰되었고 흉통이 4예에서 있었는데 이중 3예는 기흉에 의한 증상이었다. 7예에서 기흉의 병력이 있었는데 6회의 기흉이 발생했던 환자도 있었다. 1예는 임신중에 기흉이 발생하였다. 객혈과 유미흉이 각각 1예에서 관찰되었다. 결절성경화증에 동반된 3예 모두와 결절성경화증에 동반되지 않은 7예중 2예에서 신장에 혈관근지

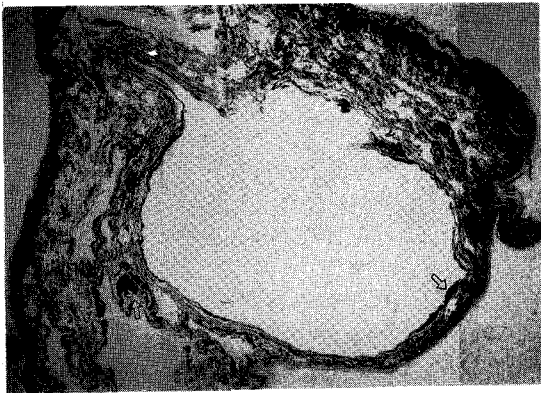


Fig. 13. A): Air cyst with a few small smooth muscle bundles (arrow).
B): Immature smooth muscle nodule contains a cleft-like lymphatic space.

방증이 관찰되었고 1예에서는 자궁근종이 있었다 (Table 1).

2) 폐기능검사소견

총 10예중 8예에서만 폐기능검사소견의 확인이 가능하였는데 2예에서는 폐쇄성 장애만 있었으나 나머지 6예에서는 폐쇄성 장애와 제한성 장애가 동반되어 있었다. 전예에서 폐확산능의 감소가 관찰되었다. 잔기량과 총 폐용량의 확인이 가능하였던 4예에서 잔기량과 총 폐용량은 정상이거나 증가되어 있었다. PaO₂는 80±16 mmHg이었고 PaCO₂는 37±5 mmHg였다 (Table 2).

3) 방사선 소견

단순흉부방사선검사상 전예에서 망상결절성변화가 관찰되었고 7예에서는 기흉, 1예에서는 유미흉이 동반되

어 있었다. 6예에서는 과팽창이 동반되었다. 고해상도 전산화단층촬영은 결절성 경화증 1예를 제외한 9예에서 시행되었는데 9예 모두에서 특징적인 얇은 벽의 낭성병변이 전폐야에서 관찰되었다.

4) 병리학적 소견

개흉폐생검은 결절성 경화증에 동반되지 않은 7예 모두에서 시행되었고 결절성 경화증의 경우는 3예중 1예에서만 시행되었다 (Table 3). 개흉폐생검이 시행된 8예 모두에서 병리조직학적 소견상 만성속 평활근세포의 결절성 증식과 인접한 폐림프관의 변화, 그리고 기낭 (air cyst)의 형성 등 림프관평활근증의 특징적인 소견이 관찰되었다.

Table 1. Clinical Characteristics

Case	Age/Sex	Chief Complaints	Frequency of pneumothorax	TS	Renal AML	Other associated conditions
1	42/F	DOE	6	-	+	Myoma
2	49/F	DOE, Chest pain	1	-	-	
3	23/F	DOE, Hemoptysis	4	-	+	
4	32/F	DOE	1	-	-	Pulmonary Tbc
5 ³⁾	30/F	DOE, Chest pain	3	-	-	Pregnancy
6 ⁴⁾	38/F	DOE, Hemoptysis	0	-	-	Pulmonary Tbc
7 ⁵⁾	44/F	DOE	0	-	-	
8 ⁶⁾	35/F	DOE	2	+	+	
9 ⁷⁾	39/F	DOE, Chest pain	2	+	+	
10 ⁷⁾	32/F	DOE, Chest pain	0	+	+	

Abbreviations : TS- tuberous sclerosis, AML- angiomyolipoma, Tbc- tuberculosis.

Table 2. Profile of Pulmonary Function Test

Case	FEV ₁ L (%)	FVC L (%)	FEV ₁ /FVC (%)	RV L (%)	TLC L (%)	RV/TLC (%)	DLCO/V _A * (%)	PaCO ₂ /PaO ₂ (mmHg)
1	0.67 (32.1)	1.74 (67.4)	38.5	1.33 (100)	3.54 (91)	37.6	28	37/ 81
2	1.59 (77.6)	2.61 (101.2)	60.9				65.6	31/ 77
3	0.86 (34.1)	1.88 (63.9)	45.7	2.21 (187.3)	4.06 (98.5)	54.4	14.0	42/ 75
4	2.02 (86.3)	2.63 (93.9)	76.8	0.91 (72.2)	2.98 (73.4)	30.5	78.8	36/105
5 ³⁾	0.65 (22.0)	2.01 (62.4)	32.3				19.3	36/ 63
6 ⁴⁾	2.07 (88.8)	3.55 (125.4)	58.3	2.06 (132.1)	6.01 (135.7)	34.3	26.9	32/ 98
7 ⁵⁾	0.65 (27.0)	2.19 (70.0)	30.0				25	45/ 62
8 ⁶⁾	2.10 (88.6)	2.64 (92.6)	79.6				46	

Percent of predicted value was described in parenthesis.

* : Percent of predicted value.

5) 호르몬 수용체검사 소견

에스트로젠 수용체는 3예에서, 프로제스테론 수용체는 2예에서 시행되었는데 1예에서만 프로제스테론 수용체가 양성으로 관찰되었다(Table 3).

6) 치료 및 경과

결절성 경화증에 동반되지 않은 7예 모두와 결절성 경화증 3예중 1예에서 항에스트로젠요법을 시행하였는데 4예에서 타목시펜과 메드록시프로제스테론을 복합투여하였고 1예에서는 타목시펜, 2예에서는 메드록시프로제스테론을 각각 단독으로 사용하였다. 난소절제술을 시

행받은 환자는 없었고 반복되는 기흉이나 유미흉이 있었던 경우에는 늑막유착술을 시행하였다. 1개월에서 30개월까지 경과관찰이 가능하였는데 주관적 증상의 평가가 가능하였던 6예중 증상의 호전을 보인 증례는 없었고 2예에서는 오히려 증상의 악화가 관찰되었다. 총 5예에서 폐기능검사의 추적관찰이 가능하였는데 FEV1의 호전과 악화가 각각 1예에서 있었고 나머지 3예에서는 큰 변화가 관찰되지 않았다(Table 4).

고 찰

림프관평활근중증(Lymphangi leiomyomatosis or Lymphangiomyomatosis)은 평활근의 과오종성 증식으로 혈관주위, 림프관주위, 폐포벽, 기관지주위 등 정상적으로 림프조직이 있는 곳 어디에나 생길 수 있는 것으로 알려져 있다. 1966년 Cornog와 Enterline이 유미흉과 종격동 림프선근중증이 동반된 환자의 병리조직학적 소견이 결절성 경화증에서 관찰되는 평활근의 증식과 매우 유사하여 기존의 결절성 경화증과 구별하기 위해 림프관평활근중증이라 처음으로 명명하였다¹⁾. 폐 림프관평활근중증이 결절성 경화증의 불완전한 형태(frone fruste)로 발현한 것이라는 견해가 지배적이거나²⁾ 결절성 경화증, 폐를 침범한 결절성 경화증, 폐 림프관평활근중증 등 3가지 질환을 스펙트럼으로 이해해야 한다는 주장도 있다³⁾. 폐를 침범한 결절성 경화증과 폐림프관평활

Table 3. Diagnostic Methods

Case	HRCT	Open lung biopsy	ER/PR
1	+	+	NE
2	+	+	-/NE
3	+	+	NE
4	+	+	-/-
5 ³⁾	+	+	NE
6 ⁴⁾	+	+	-/+
7 ⁵⁾	+	+	NE
8 ⁶⁾	+	-	NE
9 ⁷⁾	-	+	NE
10 ⁷⁾	+	-	NE

Abbreviations : HRCT-high resolution CT, ER-estrogen receptor, PR-progesterone receptor, NE-Not examined.

Table 4. Treatment and Clinical Course

Case	Treatment		Duration of F/U (month)	Symptomatic change	FEV ₁ ⁺ change	DLco/VA ⁺ change	Final result
	TMF	MP					
1	20	2x100	10	aggravation	-17%	-21%	follow-up loss
2	20	-	30	no change	+60%	+107%	in follow-up
3	20	400	18	no change	+2%	+157%	in follow-up
4	30	400	1	-	-	-	in follow-up
5 ³⁾	20	400	2	no change	-3%	+45%	follow-up loss *
6 ⁴⁾	-	400	5	aggravation	-28%	-67%	in follow-up
7 ⁵⁾	-	400					*
8 ⁶⁾	20	-	12	no change	-	-	in follow-up
9 ⁷⁾	-	-					*
10 ⁷⁾	-	-					*

Abbreviations : TMF-Tamoxifen (mg/day), MP-Medroxyprogesterone (mg/month), F/U-follow-up.

* : no further information.

+ : Comparison between initial and last data.

* : She died 10 months after follow-up loss.

근중증은 모두 가입연령의 여성에 호발하고¹⁴⁾ 임신으로 악화되는 공통점을 가지고 있다. 결절성 경화증이 폐를 침범하는 경우는 0.1~1.0%로 드문 것으로 알려져 있고 폐침범이 없는 결절성 경화증에 비해 정신박약이나 간질의 빈도도 낮다. 일반적으로 결절성 경화증은 유전적인 질환으로 알려져 있으나 폐를 침범한 결절성 경화증의 가족내 발생 보고는 아직 없다. 폐를 침범한 결절성 경화증과 폐림프관평활근중증에서 모두 기흉이 호발하는데 폐를 침범한 결절성 경화증에서는 유미흉의 빈도가 낮고 혈관근지방종(angiomylipoma)이 더 많은 수에서 동반된다. 폐 림프관평활근중증 환자에서도 신장의 혈관근지방종, 자궁근종, 간의 낭, 부신피질선종 등이 병발되기도 한다.

림프관평활근중증은 대부분 가입연령에서 호발한다. 임상증상은 평활근의 증식에 의해 발생하는데 평활근의 증식으로 기도가 폐쇄되면 폐쇄성 폐질환의 임상상이 주로 나타나고 혈관이 침범되면 각혈이 생기고 림프관이 막히면 유미흉이 발생하게 된다¹⁵⁾. 대개는 호흡곤란이 주된 증상인데 기흉과 유미흉이 각각 80%와 50%의 환자에서 관찰되어 다른 간질성 폐질환에 비해 월등히 높은 빈도를 보이고 있다. 호흡기계 증상이 나타나면 대개의 경우 악화되어 호흡부전, 폐성심, 반복되는 기흉 등으로 10년 이내에 사망하게 된다.

폐기능검사상 폐쇄성 폐질환의 양상이 흔히 관찰되는데 이는 평활근의 증식에 의한 결절성 병변이 세기관지를 막아서 초래되는 것으로 이해되고 있다. 그러나 평활근증식, 흉막유출, 기흉, 흉막유착술 등으로 인해 제한성 폐질환의 양상이 병발되기도 한다. 폐쇄성 폐기능 장애의 정도는 폐 림프관평활근중증의 임상경과를 관찰하는데 유용하게 사용되기도 한다¹⁶⁾. 폐용적검사상 낭과 기종이 생기면 공기가 폐쇄되어 잔기량(RV)과 기능성 잔기용량(FRC)이 증가되고 총폐용량(TLC)에는 변화가 없어 잔기량의 총폐용량에 대한 비(RV/TLC)도 증가된다. 폐포면적의 감소로 인해 폐확산능(DLco)이 감소된다. 동맥혈가스분석상 환기 관류 불균등이 생겨 PaCO₂와 PaO₂가 감소하고 A-aDO₂는 증가한다¹⁷⁾. 반복되는 원발성 기흉이 있는 여자환자에서 폐쇄성 폐기능 장애나 폐확산능의 장애가 관찰되면 림프관평활근중증을 의심해 보아야 한다.

단순 흉부방사선검사상 흉막유출, 기흉의에 망상결절성 간질음영의 증가가 특징적인 소견인데 병이 진행되면

별집모양을 띄게 된다. 고해상 흉부전산화단층촬영상 얇은 벽의 낭이 전폐야에 고르게 분포하는 것이 특징인데 심할수록 낭의 크기가 커져 1cm 이상이 될 수도 있으나 대개는 0.5cm~1.0cm사이이며 낭을 둘러싸는 얇은 벽도 2mm 이하인 것이 보통이다. 단순 흉부방사선 소견상 정상이어도 고해상도 흉부전산화단층촬영에서 낭이 관찰되는 경우도 있다^{18,19)}. 이런 소견은 엑스조직구증(histiocytosis X), 폐기종 등과의 감별을 요하는데 고해상도 흉부전산화단층촬영이 큰 도움이 된다. 다발성의 낭성병변이 있을 경우 림프관평활근중증에서는 낭의 얇은 벽이 잘 유지되어 있으며 낭의 분포가 비교적 크게 산재되어 있는 반면 엑스조직구증에서는 림프관평활근중증에 비해 폐상엽에 호발하고 늑횡격막각(costophrenic angle)은 잘 유지되는 경우가 대부분이다. 폐기종에서도 다발성 낭이 관찰되지만 대부분에서 낭벽이 파괴되어 있어 폐 림프관평활근중증과의 감별이 가능하다. 특발성 폐섬유증에서 나타나는 낭은 폐의 말초부위에서 주로 관찰된다.

림프관조영술이 진단에 도움이 되는 경우도 있는데 가장 흔히 관찰되는 소견은 림프관의 협착이고 그외에도 림프관의 확장이나, 수의 증가, 복부 림프관과 복강사이 또는 흉막 림프관과 흉관사이의 누공 등이 관찰되기도 한다. 이런 림프관의 병변으로 인해 유미흉이 발생하는 것으로 이해되고 있다²⁰⁾. 간혹 횡격막 근처나 횡격막 아래의 림프관이 막혀 유미성복수가 생긴 후 이차적으로 유미흉이 생기기도 한다²¹⁾.

Carrington등에 의하면 임상적으로 가입여성에서 유미흉, 반복되는 기흉, 각혈 등의 임상소견과 함께 폐기능검사상 폐쇄성 양상, 폐용적의 증가, 폐기능에 비해 불량한 가스교환, 흉부방사선소견상 망상결절성 간질성 폐침윤 양상이 관찰되면 폐 림프관평활근중증으로 진단이 가능하다고 하였으나²²⁾ 아직도 확진은 병리조직학적 소견에 의존하고 있다. 경기관지폐생검이 간혹 이용되고 있으나 진단율이 낮기 때문에 조직학적 진단을 위해서는 개흉 폐생검이 추천되고 있다. 폐 림프관평활근중증의 주된 병리조직학적 소견은 평활근 증식으로 인한 폐간질의 비후인데 흔히 결절을 형성하고 이로 인해 폐포벽이 파괴되어 낭이 형성된다. 림프절을 침범한 경우 병리소견은 폐에서 보이는 것과 유사한 소견을 보이며 액와, 경부, 쇄골하, 종격동, 동맥주위, 및 골반내 림프절을 침범한 예가 알려져 있다.

림프관평활근중증이 주로 가임기의 여성에 호발하고 경구 피임제나 에스트로젠제제의 사용, 초경, 임신 등으로 악화되고²³⁾ 정상 폐조직과 달리 림프관평활근중증 환자의 폐조직과 정상 평활근 조직에서는 에스트로젠, 프로세스테론 또는 당류 코르티코이드에 대한 수용체가 발견되는데²⁴⁾ 이러한 사실은 림프관평활근중증의 발생 이전에 에스트로젠이 관여하리라는 사실을 시사해 주는 소견이다. 과거부터 이들 호르몬이 림프관평활근중증에서 평활근의 증식에 관여할 것이라는 가정하에 안드로젠, 난소제거술, 에스트로젠 길항제인 타목시펜, 메드루시 프로세스테론 등이 단독 또는 복합요법으로 치료에 사용되었으나 치료성과 가장 효과적인 치료법의 조합에 관해서는 이론이 있는 실정인데^{10,12,25)} 이는 림프관평활근중증이 매우 드물어 전향적 비교연구가 어렵기 때문인 것으로 생각된다. 최근에는 치료효과의 판정에 meta-analysis가 이용되고 있는데 Eliason 등의 연구에서는 난소절제술 단독치료와 난소절제술과 프로세스테론 병합요법이 각각 71%, 100%에서 효과가 있는 것으로 보고되었다²⁶⁾. 그러나 난소절제술은 효과가 없고 프로세스테론이 효과를 나타내며 타목시펜으로는 치료 실패율이 높았다는 보고도 있다^{16,17)}. 타목시펜의 높은 치료 실패율은 타목시펜의 에스트로젠수용체에 대한 경쟁적 길항작용과 함께 약하지만 에스트로젠 수용체에 대한 자극 효과도 있기 때문인 것으로 생각된다. 항에스트로젠요법의 효과를 예측하는데 유용한 지표로서 호르몬 수용체의 유무가 제시되었으나 아직 확실하게 정립되지는 못한 상태이다²⁷⁾. 치료에 있어 가장 중요한 인자는 조기 진단 하에 얼마나 빨리 치료를 시작하였는가에 달려다고 여겨진다. 항에스트로젠요법은 이론적으로 질병의 진행을 막는 것에 불과하므로 치료의 시작이 늦을 수록 예후는 좋지 않다²⁸⁾. 따라서 가임기의 젊은 여성에서 폐 림프관평활근중증이 의심되면 즉시 조직을 얻어 확진하고 항에스트로젠요법을 시도해야 할 것으로 생각된다. 최근에는 말기 폐 림프관평활근중증 환자에서 심폐이식술이 성공적으로 시행되어 향후 유용한 치료법으로서의 가능성을 시사하고 있다²⁹⁾.

본 연구의 결과 국내의 증례는 모두 가임기의 여성이었다. 가장 흔한 증상은 노작성 호흡곤란으로 모든 증례에서 관찰되었다. 국내의 증례에서는 기흉이 70%에서 관찰되어 외국의 보고보다 높은 빈도를 보였는데 이는 종족의 차이에 기인할 가능성과 함께 비교적 의료기관을

늦게 찾는 우리의 현실을 감안할때 기흉으로 인해 호흡곤란이 심해져서야 비로소 의료기관을 방문했기 때문일 가능성을 생각할 수 있다. 흉통이 40%, 객혈이 20%, 유미흉이 10%에서 각각 관찰되었는데 외국예와 비교해 볼때 객혈과 유미흉의 빈도가 국내 증례에서 낮았지만 증례가 많지 않아 통계적인 의미를 부여하기에는 곤란할 것으로 생각된다^{15,17)}. 폐기능검사소견상 FEV1/FVC는 모든 환자에서 80% 이하로 감소되어 폐쇄성 폐질환의 양상이 관찰되었다. 전예에서 폐확산능의 감소가 관찰되었다. 저자들의 견해로는 FEV1의 감소보다는 DLco의 감소가 환자들의 증상의 호전 및 악화와 더 연관성이 있는 것으로 사료된다.

폐 림프관평활근중증을 병리조직학적으로 확진하려면 미성숙 평활근세포의 결정성 증식, 이와 인접한 폐림프관의 변화 그리고 기낭의 형성이 관찰되어야 한다. 본 연구에서 제외된 2예의 병리조직학적 소견을 재검토한 결과 1예에서는²⁾ 폐장내 평활근의 증식은 주로 핵이 작고 방향성이 일정한 성숙 평활근세포로 구성되어 있었고 림프관확장도 평활근증식과 무관한 위치에서 관찰되었으며 주변폐실질의 별집모양파괴가 동반되어 만성 폐질환의 말기에 관찰되는 비특이적 변화로 해석하는 것이 타당할 것으로 판단되었다. 나머지 1예에서는⁸⁾ 폐실질의 급성염증에 동반된 병변으로 말초기관지의 평활근증식이 경미하게 관찰될 뿐 낭성변화나 미분화 평활근세포의 증식이 없었고 림프관 확장의 소견도 없었다.

국내 증례의 일부에서 타목시펜, 프로세스테론 단독요법과 병합요법이 시행되었는데 증례가 적어 치료효과를 판정하기는 곤란할 것으로 판단된다.

폐 림프관평활근중증은 드문 질환으로서 임상에서의 심하지 않으면 진단이 어려운 질환 중의 하나이다.

따라서 재발성 기흉의 병력과 노작성 호흡곤란을 호소하는 가임기 여성에서는 폐 림프관평활근중증의 가능성을 반드시 염두에 두어야 하고 의심되면 우선 고해상도 전산화단층촬영으로 특징적인 낭포 유무를 확인하고 필요하면 개흉폐생검으로 확진해야 할 것으로 판단된다. 아직 우리나라에서는 폐경기여성에서 에스트로젠 치료를 하는 경우가 그리 많지 않으나 점차 증가 추세에 있으므로 에스트로젠 치료와 관련하여 림프관평활근중증이 폐경기여성에서 발생할 가능성도 염두에 두어야 할 것으로 생각된다. 새로운 치료법이 개발되어 있지 못한 현실에서는 일단 확진되면 즉시 항에스트로젠 요법을 시행하

고 폐기능검사등 객관적 지표의 호전유무를 주의깊게 관찰해야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 : 폐 림프관평활근종증은 주로 가입연령의 여성에 발생하는 매우 드문 질환으로 치료에도 불구하고 점차 진행하여 호흡부전에 이르는 무서운 질병이다. 그러나 이 질환의 임상경과는 아직 정확하게 알려져 있지 않고 20여년전부터 항에스트로젠제가 치료에 사용되고 있으나 그 효과에 대해서도 논란이 있는 실정이다. 저자들이 경험한 4례의 폐 림프관평활근종증 증례를 보고하고 국내 폐 림프관평활근종증의 임상적 고찰을 하여 폐 림프관평활근종증에 대한 이해를 돕고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 국내 림프관평활근종증 12례중 199년 2월 일본 교토에서 열린 림프관평활근종증 심포지움에서 국내 증례의 임상적, 방사선학적, 병리학적 소견에 대해 토의한 결과 최종진단에 이의가 제기된 2례를 제외한 10례의 임상소견, 방사선소견과 병리소견을 검토하였다.

결과 : 모든 환자는 여성이었으며 평균연령은 33±7세였다. 가장 흔한 증상은 노작성 호흡곤란이었고 대부분에서 재발성 기흉의 병력이 관찰되었다. 폐기능검사상 전례에서 폐확산능의 감소가 있었다. 전예에서 고해상도 전산화단층촬영상 특징적인 낭이 전폐야에서 관찰되었다. 대부분 호르몬요법으로 증상의 호전을 보이지 않았다.

결론 : 재발성 기흉의 병력과 노작성 호흡곤란을 호소하는 가입기 여성에서는 폐 림프관평활근종증의 가능성을 반드시 염두에 두어야하고 의심되면 우선 고해상도 전산화단층촬영으로 특징적인 낭 유무를 확인하고 필요하면 개흉폐생검으로 확진해야 할 것으로 판단된다.

감사의 글

본 논문을 작성하는데 도움을 주신 강현욱, 강홍모, 김선영, 김용일, 김용훈, 김현태, 원남희, 유세화, 이정주, 지미경선생님께 깊이 감사드립니다.

REFERENCES

- 1) Cornog JL Jr, Enterline HT: Lymphangiomyoma, a benign lesion of chyliiferous lymphatics synonymus with lymphangiopericytoma. *Cancer* 19:1909, 1966
- 2) 지미경, 양기화, 김병기, 김선무: 폐의 림프관평활근종증. *대한병리학회지* 18:437, 1984
- 3) 배일훈, 고광선, 조인성, 박찬권, 박성규, 백상현, 이경주, 김선영: 폐의 림프관평활근종증 1예. *대한내과학회잡지* 39:259, 1990
- 4) 이계영, 김영환, 한성구, 심영수, 김건열, 한용철: 파팽창이 동반된 미만성 망상형 간질성폐침윤. 결핵 및 호흡기질환 40:79, 1993
- 5) 강성이, 윤기현, 유지홍, 강홍모, 양문호: 폐의 임파관평활근종증 1예. 결핵 및 호흡기질환 39:266, 1992
- 6) 안중호, 서지영, 김영환, 심영수, 김건열, 한용철: 폐를 침범한 결절성 경화증 1예. 결핵 및 호흡기질환 39:433, 1992
- 7) 안정천, 조원용, 인광호, 강경호, 유세화: 결절성경화증에 동반된 폐의 임파관평활근종증 2예. 결핵 및 호흡기질환 39:542, 1992
- 8) 이경수, 최은완, 이병호, 배원경, 김용훈, 김창진, 노중기: 폐 임파계평활근종식증: 증례보고, *대한방사선학회지* 27:240, 1991
- 9) Adamson D, Heinrichs L, Raybin M, Raffin T: Successful treatment of pulmonary lymphangiomyomatosis with oophorectomy and progesterone *Am Rev Respir Dis* 132:916, 1985
- 10) Luna CM, Gene R, Jolly EC, Wahmod N, Defranchi HA, Patino G, Elsner B: Pulmonary lymphangiomyomatosis with tuberous sclerosis. *Chest* 88:437, 1985
- 11) Bevelacqua F, Epstein H: Pulmonary lymphangiomyomatosis with poor response to medroxyprogesterone. *Chest* 87:553, 1985
- 12) Hanck RW, König G, Permanetter W, Weiss M, Wöckel W, Fruhmann G: Tuberous sclerosis with pumunary involvement. *Respiration* 57:289, 1990
- 13) Capron F, Ameille J, Leclerc P, Mornet P: Pumonary lymphangiomyomatosis and Boureville's tuberous sclerosis with pumunary involvement: The same disease? *Cancer* 52:851, 1983
- 14) Lie JT, Miller RD, Williams DE: Cystic disease of the lungs in tuberous sclerosis: Clinicopathologic correlation. *Mayo Clin Proc* 55:547, 1980

- 15) Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ: Pulmonary Lymphangiomyomatosis. *Am J pathol* **79**:347, 1975
- 16) Urban T, Kutten F, Gompel A, Marsac J., Larcronique J: Pulmonary lymphangiomyomatosis, follow-up and long-term outcome with antiestrogen therapy. *Chest* **102**:472, 1992
- 17) Fishman AP: Chapter 62, Tuberos sclerosi and lymphangiomyomatosis, In Fishman AP (Ed,) Pulmonary Disease and Disorder, 2nd Ed, Vol 2, p 965, New York, McGraw Hill Book cCompany, 1988
- 18) 문우경, 임정기, 한만청 : 폐림프관 평활근중증 고해상 CT소견. *대한방사선의학지* **27**:543, 1991
- 19) Merchant RN, Pearson MG, Rankin RN, Morgan WK: Computerized tomography in the diagnosis of lymphangioliomyomatosis. *Am Rev Respir Dis* **131**: 295, 1985
- 20) Alensi QJ: Pumonary Lymphangioma, a probable forme fruste of tuberous sclerosi. *Am Rev Respir Dis* **108**:1411, 1973
- 21) Silverstein EF, Ellis K, Wolff M, Jaretzki A III: Pulmonary lumphangiomyomatosis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* **120**:82, 1974
- 22) Carrington CB, Cugell DW, Gaensler EA, Marks A, Redding RA, Schaaf JT: Lymphangioliomyomatosis: Physiologic-Pathologic-radiologic correlations. *Am Rev Respir Dis* **116**:977, 1977
- 23) Shen A, Iseman MD, Waldron JA, King TE: Exacerbation of pumonary lymphangioliomyomatosis by exogenous estrogen. *Chest* **91**:782, 1987
- 24) Brentani MM, Caarvalho CRR, Saldiva PH, Pacheco MM, Oshima CTF: Steroid receptors in pumonary lymphangioliomyomatosis. *Chest* **85**:96, 1984
- 25) McCarty KS, Mossler JA, McLelland R, Sicker Ho: Pumonary lymphangioliomyomatosis responsive to progesterone. *N Engl J Med* **303**:1461, 1980
- 26) Eliason A, Philips Y, Tenholder M: Treatment of lymphangioliomyomatosis, A meta-analysis. *Chest* **196**:1352, 1989
- 27) Tayler J, Ryu J, Colby T, Raffin T: Lymphangioliomyomatosis, Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* **323**:1254, 1990
- 28) McCarty KS Jr., Mossler JA, McLelland R, Sieker Ho: Pumonary lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med* **304**:978, 1981
- 29) Wellens F, Estenne M, Francquen P, Goldseit J, Leclerc JL, Primo G: Combined heart-lung transplantation for terminal pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* **89**:872, 1985