

미만성 기관지 침범으로 발현한 재발성 다발성 연골염 1예

전북대학교 의과대학 내과학교실

황진수, 박지현, 류완희, 이흥범, 이용철, 이양근

= Abstract =

A Case of Relapsing Polychondritis Presenting As a Diffuse Tracheobronchial Tree Involvement

Jin-Su Hwang, M.D., Ji-Hyun Park, M.D., Wan-Hee Yoo, M.D.,
Heung-Bum Lee, M.D., Yong-Chul Lee, M.D., and Yang-Keun Rhee, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University, Medical School, Chonju, Korea

Relapsing polychondritis (RP) is a rare inflammatory disorder of unknown etiology, causing recurrent inflammatory and degenerative reactions involving the cartilaginous structures throughout the body. Generally, RP is known as multiorgan disease presented as auricular chondritis, arthritis, nasal chondritis, ocular inflammation, audiovestibular damage and respiratory tract inflammation. Major airway involvement occurs in more than 50% of the patient and has been reported to be the primary cause of death. Rarely, it may be presented with only respiratory symptoms without typical clinical manifestation of RP. We experienced a 64-year-old male patient with RP involving diffuse airway tract without other characteristic clinical manifestation and present here with a review of literatures. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 46 : 861-868)

Key words : Relapsing Polychondritis, Tracheobronchial Tree.

서 론

재발성 다발성 연골염은 전신의 연골에 염증반응을 일으키고, 안구, 심혈관계, 청각전정기관, 신경계, 신장 및 피부 등을 침범할 수 있는 매우 드문 전신 질환이다. 그 임상경과는 매우 다양하여 자연 치유가 되기도 하며, 증상이 수년에 걸쳐 서서히 진행하거나, 기도

협착이나 폐 감염에 의한 호흡부전과 대동맥판막 폐쇄부전증에 의한 심부전이나 신장침범 등으로 급격히 진행할 수도 있다. 대개 가장 흔한 증상으로 외이나 비부의 연골을 침범하여 이 부위에 동통, 압통, 홍반성 종창을 들 수 있으나, 이러한 전형적인 증상이 없어도 연골의 침범에 의한 호흡기 증상으로 발현하는 예는 비교적 드물게 보고되어 있다¹⁾. 저자들은 최근

64세 남자에서 다른 호발부위의 임상증상 없이 기관지 침범으로 인한 호흡기 증상으로 발현한 재발성 다발성 연골염 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 채○○, 남자, 64세

주 소: 약 2개월 전부터 시작된 기침, 애성, 호흡곤란
현병력: 약 2개월 전부터 시작된 기침으로 개인병원에서 치료를 받았으나 증상이 더욱 악화되고, 애성과 호흡곤란이 발생하여 본 병원 이비인후과에 입원하였다. 최근에는 누우면 기침이 더욱 심해지고 애성과 호흡곤란이 악화되어 이비인후과에서 내과로 전과되었다. 환자는 심호흡을 할 때 양측 흉벽의 통증을 동반하고 있었다.

과거력: 특이 소견 없음.

가족력: 특이 소견 없음.

진찰소견: 입원당시 혈압 120/70 mmHg, 맥박 85회/분, 호흡수 22회/분, 체온 36.5°C였다. 환자는 급성 병색을 보였으나, 결막의 빈혈 소견은 없었고, 코나 귀의 외형적인 변화와 압통은 관찰할 수 없었다. 이비인후과에서 실시한 이학적 검사상 비강과 구강의 이상 소견은 없었고 후두부의 발적을 관찰할 수 있었다. 흉부 청진상 흉골부위에서 협착음과 전폐야에서 통음(rhonchi)이 들렸으나 심잡음은 없었다. 복부 및 사지는 특이 소견 없었다.

검사 소견: 내원 당시 혈액학적 검사는 백혈구 12,100/mm³, 혈색소치 10.1 g/dl, 적혈구 용적치 31.8%를 보였고, 적혈구 침강속도는 90 mm/hr로 증가되었다. 일반 생화학 검사는 AST 34 IU/L(NR 0~35), ALT 27 IU/L(NR 0~35), 총 빌리루빈 0.24 mg/dl (NR : <1), 총 단백질 8.4 g/dl, 알부민 3.2 mg/dl, 크레아티닌 1.09 mg/dl였다. 동맥혈 검사는 pH 7.449, PaCO₂ 41.0 mmHg, PaO₂ 80.0 mm Hg를 보였고, 객담 일반세균 및 결핵균 검사상 음성이었다. 혈청 면역학적 검사는 항핵항체, 항dsDNA 항체,

항cardiolipin항체, ANCA, VDRL, 항HIV항체 및 cold agglutinin은 모두 음성이었고, CRP 177.0 mg/L(NR : <5), 류마티스 인자 10 IU/mL (NR : <10), C3 110.8 g/dl (NR : 50~90), C4 27.8 ng/dl (NR : 10~40), 제2형 콜라겐 항체 68 AU/ml (NR : <5) 였다. AFP, CEA, CA19-9, CA125 등 종양 표식자는 모두 정상이었다. 요검사상 특이 소견은 없었다. 폐기능 검사상 FVC 2.59 L (기대치의 75%), FEV₁ 0.78 L (기대치의 32%), FEV₁/FVC 30% (기대치의 42%), MEF 50%는 0.58 L/sec (기대치의 19%)로 폐쇄성 폐기능 소견을 보였고, 속효성 β₂-기관지 확장제에 대한 의미있는 FEV₁의 증가는 없었다. 기관지 내시경을 통한 기관지 점막의 조직검사 결과 만성 염증세포로 구성된 비특이적인 소견을 보였고, AFB 음성과 Congo red 염색상 아밀로이드 음성을 보였다.

방사선 및 기관지 내시경 소견: 단순 흉부 X-선 사진에서 기관의 내경이 전반적으로 감소된 소견을 보였고 (Fig. 1), 흉부 전산화단층 촬영에서는 폐실질의 병변은 없었으나 기관과 주기관지의 벽이 전반적으로 두꺼워진 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 2). 흉부 3-Dimensional CT 촬영상 기도과 주기관지의 미만성 협착을 확인할 수 있었다(Fig. 3). 골주사 사진에서는 양측 흉골늑골 접합부 및 늑연골 접합부에 방사능 동위원소의 섭취 증가가 있어 이 부위의 염증반응을 의심하였다(Fig. 4).

기관지 내시경 검사에서는 성대에 부종을 보였고, 기관과 기관지의 점막은 전반적으로 좁아지고 경한 부종 및 점막비후 소견을 보여(Fig. 5) 아밀로이드증을 배제할 수 없어 우측과 좌측의 기관지 제2분지부에서 조직검사를 시행하였다.

치료 및 경과: 환자는 재발성 다발성 연골염의 진단과 함께 prednisolone 60 mg/day 및 methotrexate 10 mg/week를 사용하였고, 약 3주일 후부터 애성, 호흡곤란 등이 호전되었다. 추적검사상 적혈구 침강속도는 41 mm/hr로 CRP는 7.1 mg/L로, 제2형 콜라겐 항체는 35 AU/ml로 감소하였고, 폐기능 검사

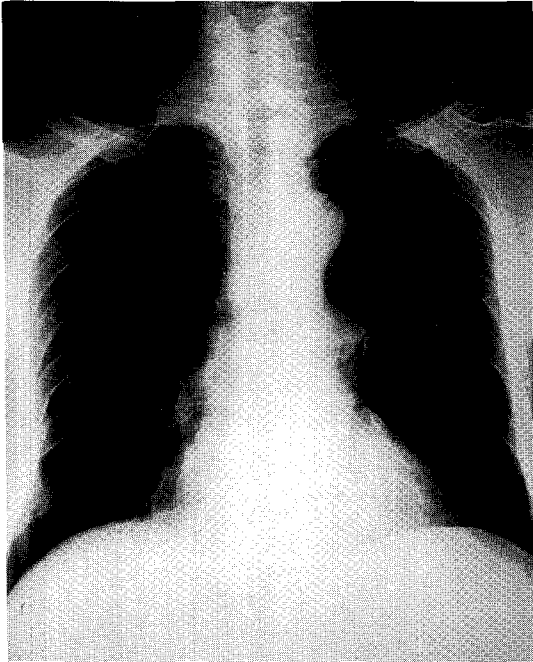


Fig. 1. Chest PA shows diffuse narrowing of the tracheal lumen.

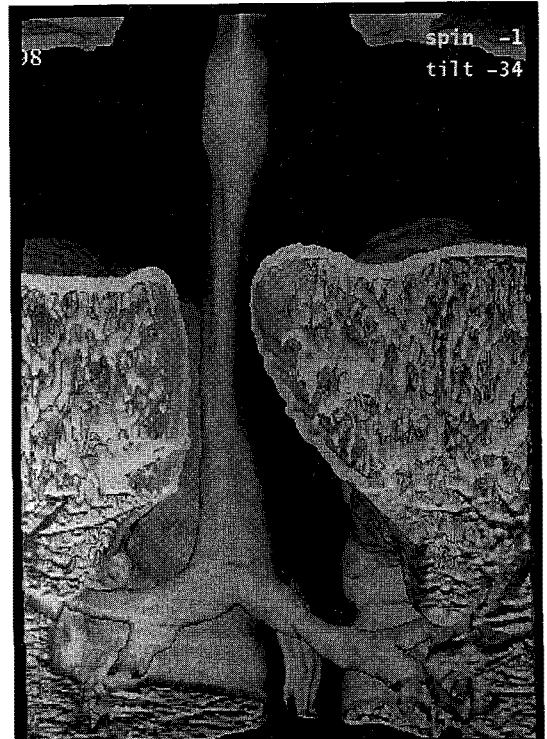


Fig. 3. 3-Dimensional CT shows diffuse narrowing of the tracheobronchial tree.



Fig. 2. Chest CT shows thickening of the tracheal wall and narrowing of the lumen, which involves posterior wall.

상 FVC 2.99 L (기대치의 86%), FEV₁ 1.10 L (기대치의 45%), FEV₁/FVC는 37% (기대치의 52%), MEF 50%는 0.80 L/sec (기대치의 26%)로 내원시에 비하여 호전되었다. 추적 실시한 흉부 전

산화단층 촬영에서도 기관과 주기관지의 벽의 비후가 호전되고 내경이 다소 확장된 소견을 보였다(Fig. 6). 환자는 prednisolone 용량을 30 mg/day로 감량하여 외래에서 추적 관찰 중 한달 후 호흡곤란의 악화로 다시 입원하여 스테로이드 용량 (60 mg/day)과, methotrexate의 용량 (15 mg/week)을 증량하여 치료한 후 증상이 호전되어 외래에서 치료 중이다.

고 찰

재발성 다발성 연골염은 연골조직에 반복적인 염증과 파괴를 일으키고, 다른 결체조직에도 염증반응을 일으킬 수 있는 비교적 드문 전신 질환이다. 주로 백인에서 많이 발생하지만 모든 종족에서 나타날 수 있고, 40세에서 60세 사이에 호발하며 남녀의 발생빈도는 유사한 것으로 알려져 있으나²⁾, 국내 보고에서는 남자

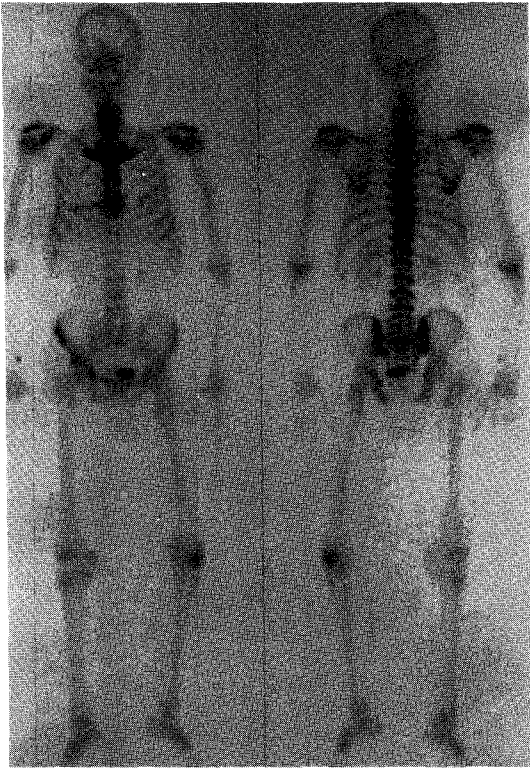


Fig. 4. Tc-99m MDP bone scan demonstrates increased uptake on both costochondral and costosternal junctions, and thyroid cartilage.

가 많았다³⁾.

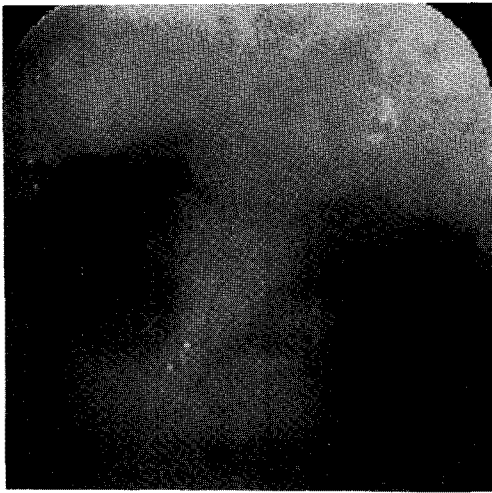
발병 원인은 현재까지 명확히 밝혀져 있지 않지만 환자의 약 30%에서 류마티스 관절염, 전신성 홍반성 낭창, 다발성 혈관염 등이 동반되어 있고²⁾, 연골 항원에 대한 세포성 면역반응의 항진을 보이며⁴⁾, 연골세포가 생산하는 제2형 콜라겐에 대한 특이 항체와 순환면역복합체가 혈청 내에 존재하고⁵⁾, 부신피질호르몬과 면역억제제에 반응하는 점 등은 면역기능의 이상이 질환의 발병기전에 중요한 역할을 하는 것으로 추측할 수 있다. 유전적인 소인에 관해서는 알려져 있지 않으나, HLA-DR4가 정상 대조군에 비해 증가되어 있다는 보고가 있다⁶⁾.

재발성 다발성 연골염의 임상양상은 아주 다양하며,

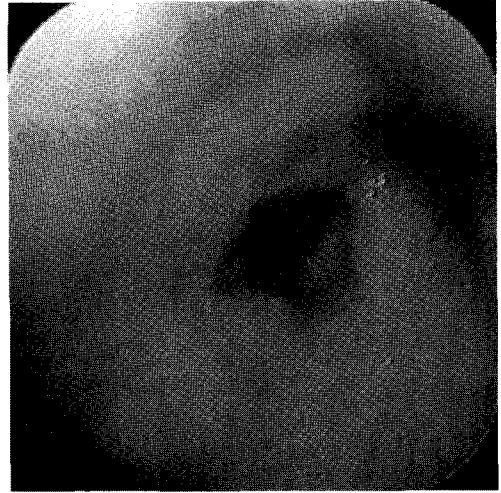
이개 연골염이 가장 흔한 초기 증상이고 다음으로 관절염이 흔하게 나타난다. 초기증상이 호흡기 침범에 의해 나타나는 경우는 비교적 드물어 약 13~26%에서 보고되어 있고^{7,8)}, 질병의 전체 경과 중에는 약 50% 이상의 환자에서 호흡기를 침범한다. 이는 질환의 이환율과 사망률의 가장 큰 원인이며 여성에서 빈도가 높은 것으로 보고되어 있다⁹⁾. 국내에서 보고된 10예에 대한 보고에서는 대부분 환자에서 호흡기 증상으로 호흡곤란, 기침, 그리고 음성변화 등이 주소에 포함되어 있어 폐침범의 빈도가 보다 많은 것으로 볼 수 있으나, 다른 동반된 폐질환이 있어 실제로 기관지 침범에 의한 경우는 적게 보고되었다³⁾. 특히 초기 증상이 다른 호발 부위의 임상증상 없이 주로 기관지 침범에 의한 호흡기 증상으로 발현한 경우는 매우 드물어 이러한 경우에는 다른 연골의 침범을 보이거나 전형적인 임상양상을 보일 때까지 진단이 어려울 수 있으므로 주의가 필요하다.

호흡기 침범에 의한 증상으로는 호흡곤란, 애성, 기침, 협착음, 후두연골, 기관연골의 압통, 그리고 천명 등을 보일 수 있다⁹⁾. 이는 기도외의 염증성 부종과 반흔성 섬유화에 의한 연골의 파괴 및 협소화로 발생한 주기도의 협착에 기인한다¹⁰⁾. 또한 염증부위의 점액 섬모기능의 감소 및 기침에 의한 분비물 제거 효과의 감소로 감염이 유발될 수 있다. 침범된 위치와 병변부위의 유동성 여부가 증상에 영향을 줄 수 있다. Jibah 등⁹⁾이 발표한 62명의 호흡기 침범환자의 보고에서는 후두와 상부 기관의 침범이 흔하였고, 전체기관 또는 좌측의 주기관지만 침범한 경우도 있지만, 본 증례의 환자는 후두 및 기관, 주기관지 모두를 침범하는 미만성 기관 침범 소견을 보여 보다 심한 호흡기 증상을 일으켰고, 예후 또한 좋지 않을 것으로 생각되며, 국내에서 아직까지 미만성 기관 침범을 보인 예에 대한 보고는 아주 드물다.

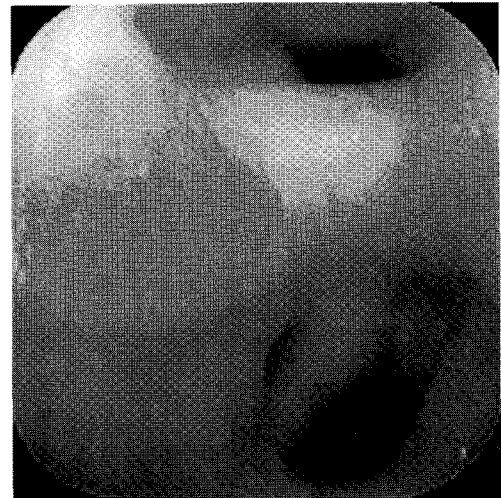
진단은 특징적인 임상적 양상이 중요하고 병리적 소견이 도움을 줄 수 있다. 검사실 소견은 비특이적인 소견으로 적혈구 침강속도의 증가, 중등도의 백혈구 증가, 혈소판 증가, 호산구 증가, 그리고 정구성 정색



A : Carina



B : Right main bronchus



C : Left second carina level

Fig. 5. Broncoscopic findings show diffuse mucosal thickening on the all tracheobroncheal tree without definitive mucosal destruction, A : carina, B : right main bronchus, and C : left second carina level.

소성 빈혈 등을 보일 수 있고, 류마티스 인자 및 항핵 항체는 10~20%에서 양성 소견을 보일 수 있다. 특히 적혈구 침강속도는 질환 활동도의 직접적인 지표가 되며 약제의 용량 결정에 도움을 줄 수 있다¹¹⁾. 또한 연골에 존재하는 주요한 콜라겐인 제2형 콜라겐에 대

한 항체는 재발성 다발성 연골염 환자의 약 2/3에서 양성을 보이며, 역가는 질환의 악화시 증가하고 관해 시 감소하여 이 질환의 활동도와 연관이 있다는 보고도 있다¹²⁾. McAdam 등²⁾은 재발성 다발성 연골염의 진단기준으로 양측성 이개연골염, 비미만성이며 혈청



Fig. 5. Follow-up chest CT shows some improved tracheal wall thickening and widened its lumen.

반응 음성인 염증성 다발성 관절염, 비연골염, 안구의 염증, 기도 연골염 그리고 청각 및 전정기관의 손상 등 여섯 가지중 세 가지 이상을 만족하면 진단을 내릴 수 있다고 하였다. 그러나 Damiani와 Levine¹³⁾은 본 질병의 임상증상의 발현이 매우 다양하기 때문에 McAdam의 진단 기준을 수정 보완하여 1) 조직병리 소견 없이도 McAdam의 진단 기준중 3개 이상의 소견이 있을 때, 2) 병리조직학적으로 확진된 병변이 한 부위 이상일 때, 3) 부신피질호르몬이나 dapsone에 반응이 있는 두 부위 이상에 연골염이 있는 경우에 진단할 수 있다고 하였다. 본 증례는 Damiani와 Levine의 진단기준을 적용하였다. 즉 조직학적 소견 없이 흉곽의 연골과 후두, 기관 및 기관지 연골의 염증 소견과 부신피질호르몬 투여후 상기 부위의 연골염의 호전된 소견에 의해 진단하였다. 검사실 소견으로 내원시 현저히 증가되었던 적혈구 침강속도와 제2형 콜라겐에 대한 항체가 부신피질호르몬 투여 후 감소한 소견은 재발성 다발성 연골염을 진단하는 데 도움을 주었다.

재발성 다발성 연골염 이외에도 기도의 직경이 감소하고 협착을 초래하는 질환들로는 기도내 삼관과 관련된 손상, 종격동내의 감염이나 비감염성 육아종성 반

응, 종양, 베타차단제의 사용, 만성 폐쇄성 폐질환에서 saber-sheath 기관, tracheobronchopathia osteochondroplastica, 유전분증 등이 있으며 이들 질환과 감별이 필요하다. 이러한 질환들은 특징적인 임상소견과 검사실 검사소견 및 기도의 침범부위, 그리고 특수염색 등으로 감별할 수 있고, tracheobronchopathia osteochondroplastica나 유전분증에서는 기관 또는 주기관지 내강으로 돌출된 점막의 결절을 보이고 결절내 석회화를 동반한다. 특히 전자에서는 기관의 후벽이 보존되는 특징을 가진다¹⁴⁾. 본 증례에서는 기관지내로 돌출되는 결절의 소견이 아니고 전반적으로 두꺼워진 소견을 보였고 기관의 후벽까지 침범하였다. 또한 기관지 내시경을 통한 조직검사에서 Congo red 염색상 아밀로이드 음성을 보이고 제2형 콜라겐에 대한 항체의 현저한 증가는 두 질환을 감별하는 데 도움을 주었다.

현재 기관지 등을 침범한 재발성 다발성 연골염에 의한 호흡곤란의 근본적인 치료법은 없으나 경험적으로 연골이나 결합조직의 염증을 억제하는 항염제제와 기관절개술을 포함한 외과적 치료 등의 대증요법이 시행되고 있다. 내과적 치료로는 내부장기의 침범이 없는 경우에 비스테로이드성 항염제를 사용할 수 있으나 반응이 없으면 프레드니손이나 dapsone을 사용한다. 또한 prednisone이나 dapsone이 효과가 없을 시에는 두 약제를 병합하거나 cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, cyclosporin A 등의 2차 약제를 단독요법 또는 prednisone이나 dapsone과 병합하여 치료한다¹⁵⁾. 본 증례와 같이 호흡기계를 침범한 경우는 prednisone을 초기에 60~100 mg으로 대량 투여하고 점차 감량하여 7.5~10 mg의 유지용량을 투여한다. 이때 감량과 동시에 증상이 악화될 수 있음을 고려하여야 한다. 본 증례에서도 prednisone과 methotrexate의 병합사용으로 증상의 호전을 보여 감량을 시도하였지만 1개월 후 다시 증상의 악화를 경험하였다.

약물 치료 외에 조기에 기관절개술을 시행하는 것이 도움을 줄 수 있으나 상부기관에 국소적으로 좁아진

경우에만 도움을 줄 수 있다. 이외에도 기관내 인공삽입물로 Montgomery T tube나 기관내 스텐트를 이용하는 기술을 이용할 수도 있으나 기도 연화의 진행, 출혈, 삽입물의 위치 이동으로 발생한 질식, 폐렴 등의 심각한 합병증이 초래될 수 있으므로 그 효과는 아직 분명하지 않다. 또한 수술적 치료로서 주기관지의 막성후벽에 Gore-Tex mesh를 이용한 "airway splint" 등이 시도될 수 있는 방법으로 고려할 수 있으나 아직 효과에 대해서는 확실하지 않다⁹⁾.

임상 경과에는 다양한 경과를 보일 수 있지만 대부분의 경우에 비교적 경한 만성적인 경과를 취한다고 알려져 있다¹¹⁾. 연령이 낮을수록 예후는 좋지 않고, 후두와 기관지의 교착, 전신 혈관염, 현미경적 혈뇨, 그리고 빈혈 등을 동반하는 경우 역시 나쁜 예후 인자로 작용하며, 이 질환의 전체 사망률은 28%에서 50% 정도로 보고되어 있다³⁾. 호흡기 침범으로 인한 기도 협착으로 호흡부전이나 폐렴이 전체 사인의 50% 정도를 차지하며 다음으로 심혈관계 합병증이 많다³⁾. 본 증례에서 발병연령은 비교적 고령이었으나 빈혈을 동반하였고 특히 발생 초기부터 후두, 기관 및 주기관지를 포함하는 광범위한 기도 침범을 보였으므로 예후는 좋지 않을 것으로 사료된다. 본 증례와 같이 재발성 다발성 연골염 환자에서 전형적인 임상증상 없이 미만성으로 기관지 침범에 의한 호흡기 증상을 특징으로 발현한 경우에는 진단에 주의를 요할 뿐만 아니라, 질환의 경과에 어떠한 차이를 보일 것인지에 대해서는 지속적인 경과 관찰과 더 많은 예외 경험이 있어야 할 것으로 사료된다.

요 약

재발성 다발성 연골염은 전신 연골에 염증반응을 특징으로 하는 드문 전신 질환으로, 대개 외이나 비부의 연골 침범이 가장 흔한 증상이나, 이러한 특징적 증상 없이 기도에 연골염의 형태로 발현하는 경우도 드물게 보고되어 있다. 저자들은 최근 64세 남자에서 흔히 발생하는 연골의 침범에 의한 전형적인 증상없이 미만

성 기도 연골 침범으로 발현한 재발성 다발성 연골염 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Im JG, Chung JW, Han SK, Han MC, Kim CW : CT manifestations of tracheobronchial involvement in relapsing polychondritis. J Comput Assist Tomogr 12(5) : 792, 1988
2. McAdam LP, O'Halan MA, Bluestone R, Pearson CM : Relapsing polychondritis : prospective study of 23 patients and a review of the literature. Medicine 55 : 193, 1976
3. 김성호, 임희영, 조유숙, 김찬, 유빈, 고윤석, 김우성, 문희범 : 재발성 다발성 연골염 3예 및 국내 보고 분석. 대한류마티스학회지 5 : 89, 1998
4. Herman JH, Dennis MV : Immunopathologic studies in relapsing polychondritis. J Clin Invest 52 : 549, 1973
5. Fodiart JM, Abe S, Martin GR, Zinzic TM, Barnett EV, Lawley TJ, Katz SI : Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. N Eng J Med 299 : 1203, 1978
6. Lang B, Rothenfuusser A, Lanchbury JS, Rauch G, Breedveld FC, Urlacher A, Albert ED, Peter H-H, Melchers I : Susceptibility to relapsing polychondritis is associated with HLA-DR4. Arthritis Rheum 35 : 660, 1993
7. Hughes RCA, Berry CL, Siefert M, Lessof MH : Relapsing polychondritis : three cases with a clinicopathological study and literature review. Q J Med 41 : 363, 1972
8. Michet CJ, McKenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM : Relapsing polychondritis : survival and predictive role of early disease manifestations.

- Ann of Int Med : 104 : 74, 1986
9. Jibah Eng, Sabaratnam Sabanathan : Airway Complications in Relapsing Polychondritis. Ann Thorac Surg 51 : 686, 1991
 10. Mendelson DS, Som PM, Crane R, Cohen BA, Spiera H : Relapsing polychondritis studied by computed tomography. Radiology 157 : 489, 1985
 11. Hermann JH : Polychondritis, In Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. Textbook of rheumatology, 3rd Ed., p1513, Philadelphia, W.B. Saunders 1989
 12. Ebringer R, Rook G, Swana GT, Battazzo GF : Autoantibodies to cartilage and type II collagen in relapsing polychondritis and other rheumatic disease. Ann Rheum Dis 40 : 473, 1981
 13. Damiani JM, Levine HL : Relapsing polychondritis-Report of ten cases. Laryngoscope 89 : 929, 1979
 14. Onitsuka H, Hirose N, Watanabe K, et al. : Computed tomography of tracheopathia osteoplastica. AJR 140 : 268, 1983
 15. Dolan DL, Lemmon GB, Teitelbaum SL : Relapsing polychondritis : analytical literature review and studies on pathogenesis. Am J Med 41 : 285, 1996