Tuberculosis and Respiratory Diseases 결핵 및 호흡기질환, Vol. 50, No. 4, Apr, 2001

□증 례□

피부병변없이 간질성 폐섬유화로 표현된 경피증 1례

계명대학교 의과대학 내과학교실, 해부병리학교실*,
진단방사선학교실**, 흉부외과학교실***

**곽진호, 최원일, 이승현, 서창균, 김경찬, 김민수,
권건영*, 서수지**, 박창권***, 전영준**

= Abstract =

A Case of Systemic Sclerosis Sine Scleroderma Presenting as Pulmonary Interstitial Fibrosis

**Jin Ho Kwak, M.D., Won Il Choi, M.D., Seung Hyun Lee, M.D.,
Chang Gyun Seo, M.D., Kyung Chan Kim, M.D., Min Su Kim, M.D.,
Kun Young Kwon, M.D.*, Soo Ji Suh, M.D.**, Chang Kwon Park, M.D.***,
Young June Jeon, M.D.**

Departments of Internal Medicine, Pathology, Diagnostic Radiology** and
Thoracic and Cardiovascular Surgery***, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

Lung involvement in systemic sclerosis(SSC) is common but usually occurs late in the course. Skin changes usually occur before the pulmonary findings. In this report, a patient who developed pulmonary interstitial fibrosis without skin changes is presented. A diagnosis of SSC lung involvement was made histologically. The anti-scl-70 antibody test was positive. Esophageal manometry revealed a lower amplitude in the lower two-third of the esophagus and pressure in the lower esophageal sphincter. Here we report a case of systemic sclerosis sine scleroderma presenting as pulmonary interstitial fibrosis with a review of the relevant literatures. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 50 : 493-498)

Key words : Systemic sclerosis sine scleroderma, Pulmonary interstitial fibrosis.

Address for correspondence :
Young June Jeon, M.D.
Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine
194, Dongsan-dong, Jung Gu, Teagu, 700-712, Korea
Phone : 053-250-7406 Fax : 053-250-7434 E-mail : jeon425@dsmc.or.kr

서 론

경피증(Sytemic sclerosis, scleroderma)은 작은 크기와 중간 크기 동맥의 내막증식과 콜라겐의 과도한 생성으로 피부 및 여러 장기에 경화를 초래하는 자가면역질환이다. 이 질환에서 피부는 가장 흔히 침범을 받는 장기이며, 체간의 피부를 침범하느냐에 따라 미만성(diffuse) 경피증과 제한성(limited) 경피증으로 구분하지만 제한성 경피증에서는 내부장기의 침범이 적고 병의 후기에 침범하므로 미만성 경피증에 비해 예후가 좋다[1].

1962년 Rodnan 등[2]은 전신성 경화증으로 사망한 환자 4예를 부검한 결과 1예에서만 아주 국소적인 피부경화가 관찰되어 이들을 피부경화가 없는 경피증(systemic sclerosis sine scleroderma)으로 처음 기술하였다. 이 후 피부병변없이 간질성 폐섬유화로 표현된 경피증이 보고[3-5]된 바 있으나 드문 임상양상으로 알려져 있다. 피부병변이 없을 경우 경피증으로 진단하기가 어려울 수 있으며 경피증에서의 간질성 폐섬유화는 특발성 폐섬유화증과 비교해서 증상뿐만 아니라 병리소견도 유사하여 폐 침범 소견만으로는 두 질환의 감별이 어렵다. 이 경우 레이노 현상, 연하곤란 등의 증상과 식도내압검사, 항핵항체검사, 손톱주름 모세관현미경검사 등이 경피증 진단에 도움을 줄 수 있다[4,5]. 본 증례는 호흡곤란을 주소로 내원한 환자에서 간질성 폐질환이 의심되어 시행한 폐생검에서 간질성 폐섬유화가 관찰되었고 피부병변은 없었으나 식도내압검사, 항핵항체검사 소견이 경피증에 일치하였다. 이에 저자들은 피부병변없이 간질성 폐섬유화로 표현된 경피증 1예를 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 여자 34세

주 소 : 호흡곤란

현병력 : 입원 4개월전부터 호흡곤란, 간헐적인 마른기침, 레이노 현상이 발생하였고, 이후 호흡곤란이 점차 심해져 본원에 내원하였다.

과거력 : 특이 사항 없음.

직업력 : 가정주부, 그 외 특이 사항 없음.

가족력 : 특이 사항 없음.

진찰 소견 : 혈압은 100/60mmHg, 맥박수 분당 72회, 호흡수 분당 20회, 체온은 36.8℃였으며 흉부청진상 호흡음이 양측 폐야에서 조금 감소된 소견 이외 악설음은 청진되지 않았다. 그리고 관절의 압통, 종창, 운동제한 등은 관찰되지 않았으나 레이노 현상을 관찰할 수 있었으며 피부는 두꺼워져 있지 않고 부드러웠으며 정상적인 탄력을 유지하였다.

검사실 소견 : 말초 혈액검사상 백혈구 6,800/mm^3, 혈색소 12.4g/dL, 혈소판 301,000/mm^3, ESR 13mm/hr이었고, 생화학검사상 총단백질 6.3g/dL, 알부민 3.8g/dL, ALP 52U/L, AST 16U/L, ALT 8U/L, 혈중요소질소 8mg/dL, 크레아티닌 0.5mg/dL였다. 류마티스인자는 11.0IU/mL, C-반응성 단백질은 0.34mg/dL, C_3 57.6mg/dL, C_4 11.2mg/dL, 항핵항체 양성, 항Scl-70항체는 양성이었으나 항centromere항체와 항Jo-1항체는 음성이었다. 소변검사상 특이소견은 없었다.

폐기능검사 : FVC 추정정상치의 37%, FEV_1 추정정상치의 45%, FEV_1/FVC 97%, TLC 3.2L(추정정상치의 59%), VC 1.45L(추정정상치의 37%), DLco 13.1ml/Min/mmHg(추정정상치의 61%)로 심한 제한성환기장애와 폐확산능의 감소가 관찰되었다.

심전도와 심초음파 : 특이소견 없음.

방사선학적 소견 : 단순 흉부사진에서 양측 폐야에 미만성 망상결절형(reticulonodular) 음영이 관찰되었고(Fig. 1), 고해상도 전산화단층촬영에서 양측 폐야에 폐간질의 섬유화로 인한 망상결절음영과 간유리음영이 관찰되었으며 벌집모양의 음영과 소엽내 중격의 비후도 관찰되었다(Fig. 2). 양측 슬관절 단순촬영상 특이소견은 보이지 않았다.

식도내압검사 : 식도 근위부를 제외한 체부의 연동운동 소실과 식도하부 괄약근압력이 9.3mmHg로 감소

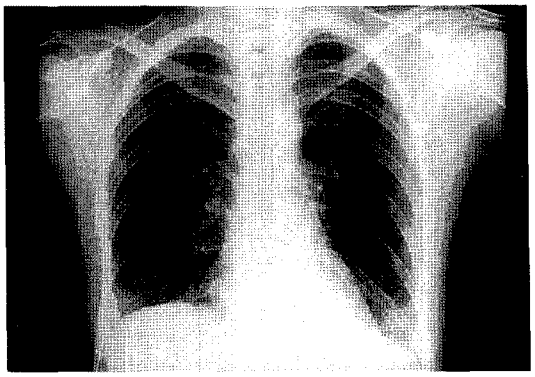

Fig. 1. Chest radiograph demonstrates reticular opacity and ground-glass appearance in both lower lung zones.

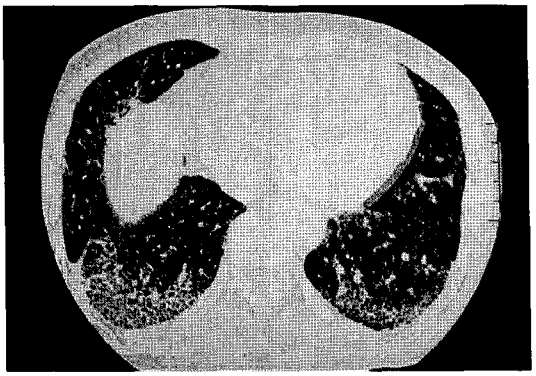

Fig. 2. High resolution CT shows a fine reticular pattern posteriorly, which reflects septal thickening and intralobular interstitial fibrosis. It shows a subpleural honeycombing with traction bronchiectasis.

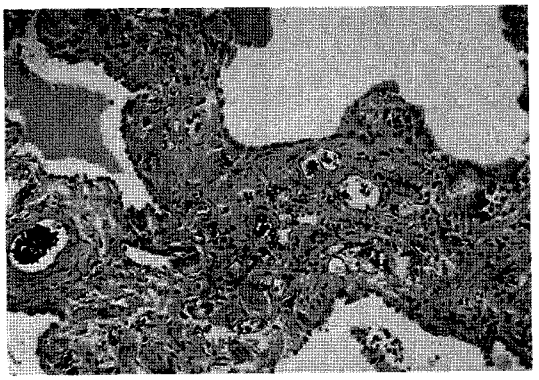

Fig. 3. The alveolar septa show fibrotic thickening with proliferated capillaries and some lymphoplasma cells infiltration. H&E, ×100.

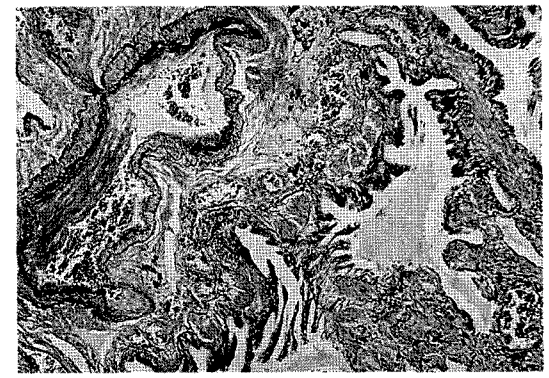

Fig. 4. The small arteriolar change reveals marked subintimal fibrotic thickening and irregularly arranged elastic fibers. Elastic stain, ×100.

되어 있었다.

기관지 폐포세척검사 : 우측 중엽기관지에서 시행한 기관지 폐포세척검사상 총세포구 중 림프구 15.5%, 중성구 1.9%, 호산구 5.4%, 대식세포 77.2%소견이 관찰되어 림프구와 호산구가 증가되었다.

병리학적 소견 : 흉강경하 폐생검에서 폐포벽의 비후와 림프구 침윤, 간질의 섬유화와 벌집모양의 구조, 혈관증식, 작은 크기 동맥의 비후와 섬유화를 관찰할 수 있었다(Fig. 3, 4).

치료 및 임상경과 : 임상양상, 식도내압검사, 항체검사, 그리고 흉강경하 폐생검으로 경피증을 진단하고 cyclophosphamide(2mg/kg)와 스테로이드(1mg/kg)를 사용하여 4주 후 시행한 폐기능검사와 호흡곤란, 마른 기침 등의 증상이 호전된 상태로 현재 외래에서 추적 관찰중이다.

고 찰

경피증 환자에서 폐섬유화증이 발현된 경우 호흡기증

상, 폐기능검사 소견, 그리고 폐포세척술 소견 등이 특발성 폐섬유화증과 매우 유사하며 폐 조직검사를 통한 병리소견으로도 두 질병의 차이가 적어 이들 소견만으로는 감별이 매우 어렵다[6]. 따라서 경피증 환자에서 피부병변없이 간질성 폐섬유화로 표현될 경우 특발성 폐섬유화증으로 오인할 소지가 있다. 그러나 경피증의 경우 레이노 현상, 진단시 연령, 항핵항체 유무, 그리고 식도침범 유무 등의 임상양상으로 위의 두 질환 사이의 감별에 도움을 줄 수 있다[4,5].

경피증은 주로 30-50세에 나타나고, 여자에서 3:1 정도로 남자보다 많이 발생하며 연간 발병율은 100만명당 18-20명정도로 알려져 있으나 질병의 초기나 비정형적인 특징을 가질 때는 간과하기 쉬워 사실상 더 높을 것으로 보이며, 유병율은 100만명당 500명 정도로 보고되고 있다[7]. 이에 비하여 특발성 폐섬유화증은 2/3의 환자가 진단 당시 60세 이상으로 경피증에 비해 연령층이 높은 편이며 남자에서 조금 더 호발하는 경향을 보인다[8].

경피증 환자의 95% 이상에서 레이노 현상이 발생하며 이 현상은 일반적으로 질병의 발현에 선행한다. 그리고 그 빈도는 다른 질환에 비해 훨씬 높다[1]. 수지경화증과 손톱주름 모세관현미경검사(nailfold capillary microscope)이상소견 등도 경피증 환자에서 높은 빈도로 발생하는 임상양상이나[1,7] 본 증례에서는 수지경화증은 관찰할 수 없었고 손톱주름 모세관현미경검사는 시행하지 않았다.

식도는 경피증에서 피부다음으로 가장 흔히 침범되는 장기이며, 그 증상으로 위산역류, 연하곤란, 속쓰림, 복부팽만 등이 있다. 이들 증상은 횡문근으로 이루어진 하부식도와 하부식도괄약근을 침범하여 근위축과 섬유화로 하부식도의 수축운동이 저하되고 하부식도괄약근의 기능부전으로 야기된다. 이런 식도침범은 'systemic sclerosis sine scleroderma'의 중요한 특징 중에 하나이다[7]. 경피증식도(scleroderma esophagus)에서는 식도증상보다 식도내압소견의 이상이 선행하므로 식도내압검사가 경피증의 식도침범에 대한 진단에 예민하고 정확한 검사로 생각된다[9]. 본 증례에서도 식도증상없이 식도내압검사에서 체부의 연동운동 소실과 식도하부 괄약근압력이 9.3mmHg로 감소되어 있는 소견이 보였다.

경피증에서 폐침범은 2/3이상의 환자에서 나타나며, 간질성 폐질환과 폐동맥 고혈압의 형태로 나타난다[6,7]. 심장, 폐, 신장의 침범여부가 환자의 예후와 연관이 높으며, 특히 폐침범은 5년 후 생존율을 50-60%로 감소시켜 경피증 환자의 가장 중요한 사망원인으로 알려져 있다[10]. 특징적인 방사선학적 소견은 양측 폐기저부의 간질성 섬유화와 미만성 망상결절 형태가 특징이며 병변이 진행되면 폐상부까지 침범하여 말기에는 낭종형성 및 벌집모양(honeycomb)의 변화가 나타난다[6]. 단순흉부사진에서는 질병초기에 증가된 간질성 음영이나 간혹 정상소견이 관찰되어 비교적 민감도가 떨어지나. 이에 비해 고해상도전산화단층촬영은 경피증 환자에서 호흡기증상이 없고 단순흉부사진상 이상소견이 없더라도 미세한 간질성 병변을 찾을 수 있어 민감도가 매우 높은 검사법으로 알려져 있다[6,7]. 경피증환자에서 초기 폐병변을 발견하는데 고해상도 전산화단층촬영이 폐기능 검사보다 더 민감하고 정확하다는 보고도 있다[11].

폐기능 검사는 경피증에 의한 폐침범의 진단과 일련의 기능평가에 주된 검사방법이다[7]. 경피증에 의한 폐기능의 변화는 폐활량의 감소와 확산능의 저하가 특징적이며 특히 확산능의 저하가 감수성이 더 높다[6,12]. 확산능 저하는 미만성보다 제한성 경피증에서 더 많이 관찰되며 이는 제한성 경피증에서 폐혈관 침범의 빈도가 높은 것과 관련이 있다[12]. 본 증례에서도 중등도 이상의 폐확산능 감소와 중증 제한성 환기장애가 관찰되어 예후가 나쁠 것임을 시사하고 있다.

항핵항체는 경피증환자의 90%에서 나타나며, 특이성을 가지는 항체로는 항centromere항체와 항Scl-70항체로 알려져 있다[7]. 한 환자에서 두 가지 항체 모두 양성일 때는 극히 드물다. 항centromere항체는 제한성 경피증 환자의 55-96%에서 관찰되며, 항Scl-70항체는 미만성 경피증 환자의 25-40%에서 관찰된다. 항Scl-70항체는 본 증례에서와 같이 간질성 폐

질환과 연관이 있다고 한다[13]. 특발성 폐섬유화증의 경우 항핵항체 양성율이 10-20%에 불과할 뿐더러 양성이라 하더라도 역가가 낮아 이점 또한 두 질환의 감별점이 될 수 있다[8].

기관지 폐포세척검사는 간질성 폐질환을 평가하는데 비교적 안전하고 감수성이 높은 검사법이다. 경피증 환자의 폐포세척액에서는 주로 중성구와 호산구가 정상인에 비해 증가되어 있으며 본 증례에서와 같이 임파구가 증가되기도 하는데 이 경우는 폐포염 또는 모세기관지염이 있는 것을 의미한다. 따라서 폐포세척검사는 폐포염을 진단하는데 유용하며 경과관찰에도 중요한 역할을 할 수 있다[6,14]. 그리고 폐포염이 있는 경우 폐기능장애와 연관이 높다. 그러나 폐포세척검사 소견만으로는 특발성 폐섬유화증과의 감별에는 도움을 주지 않는다.

경피증에서는 수지경화증, 수지함요반흔 등의 피부증상이 흔하게 나타나나, 이런 전형적인 피부병변없이 내부장기에 경피증이 먼저 나타나는 경우를 'systemic sclerosis sine scleroderma'라고 분류하고 있으며 이는 1961년 Rodnan 등[2]에 의해 처음 보고 되었고 이후 몇몇 보고가 있었다[3-5]. Systemic sclerosis sine scleroderma는 초기에 피부병변이 없기 때문에 오진하기 싶다. 이 질환의 초기 증상은 내부장기 침범에 따라 다르게 표현되는데 폐만 침범할 때 특발성 폐섬유화와의 감별이 어렵다. 따라서 특발성 폐섬유화 환자에서 전형적인 경피증의 피부증상이 없더라도 경피증을 고려해야 하며, 특히 레이노 현상, 연하곤란, 항핵항체 양성인 경우 경피증 가능성이 높다고 하며 이들 환자에게 식도조영술, 항핵항체, 손톱주름 모세관현미경검사가 진단에 도움이 된다고 한다[4,5].

경피증의 치료제로서는 cyclophosphamide D-penicillamine, azathioprine, 스테로이드 등이 있으며, 이중 cyclophosphamide는 경피증의 폐섬유화 환자에서 폐기능 개선과 증상을 호전시키는 것으로 보고되고 있어 경피증의 폐침범시 면역억제치료가 의미 있는 효과가 있는 것으로 알려져 있다[15].

요 약

저자들은 4개월간의 호흡곤란을 주소로 내원하여 피부병변은 없었지만 흉강경하 폐생검과 식도내압검사, 항핵항체검사 등으로 경피증을 확진한 Systemic sclerosis sine scleroderma 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr. Scleroderma(systemic sclerosis):classification, Subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988;15:202-5.
2. Rodnan GP, Fennell RH Jr. Progressive systemic sclerosis sine scleroderma. JAMA 1962;180:665-70.
3. Bettman MA, Kantrowitz F. Rapid onset of lung involvement in progressive systemic sclerosis. Chest 1979;75:509-10.
4. Lomeo RM, Cornella RJ, Schabel SI, Silver RM. Progressive systemic sclerosis sine scleroderma presenting as pulmonary interstitial fibrosis. Am J Med 1989;87:525-7.
5. Olson DS, Kumar UN, Funahashi A. Case report progressive systemic sclerosis presenting as interstitial pulmonary fibrosis. Postgrad Med 1978;64:173-5.
6. Arroliga AC, Podell DN, Matthay RA. Pulmonary manifestations of scleroderma. J Thoracic Imaging 1992;7(2):30-45.
7. Seibold JR. Chapter 83. Scleroderma. In : Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge CB, editors. Kelley's textbook of rheumatology. 6th ed. Philadelphia : W. B. Sauders ; 2001. p. 1211-39.
8. American Thoracic Society and European

Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment, international consensus statement. Am J Respir Crit care Med 2000;161:646-64.

9. 최명규, 박수헌, 양진모, 조철수, 김재광, 김호연 등. 전신성 공피증의 식도내압소견. 대한내과학회 잡지 1992;42:1-7.
10. Medsger TA Jr, Masi AT, Rodnan GP, Benedek TG, Robinson H. Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. Ann Intern Med 1971;75:369-76.
11. Pignone A, Matucci-Cerinic M, Lombardi A, Fedi R, Fargnoli R. De Dominicis R, Cagnoni M. High resolution computed tomography in systemic sclerosis. Real diagnostic utilities in the assessment of pulmonary involvement and comparison with other modalities of lung investigation. Clinical Rheumatology. 1992;11(4):465-72.
12. Steen VD, Owens GR, Fino GJ, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Pulmonary involvement in systemic sclerosis(scleroderma). Arthritis Rheum 1985;28:759-67.
13. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1988;31:196-203.
14. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, Smith EA, Schabel SI. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. Am J Med 1990;88:470-75.
15. Akesson A, Scheja A, Lundin A, Wollheim FA. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. Arthritis Rheum 1994;37:729-35.