

□ 증 례 □

한냉글로불린혈증 환자에서 발생한 급성호흡곤란증후군 1예

고려대학교 의과대학 내과학교실, 원광대학교 의과대학 내과학교실*

김병규, 심재정, 정기환, 신정호, 이승헌, 공희상,
김제형, 박상면*, 신 철, 인광호, 강경호, 유세화

= Abstract =

A Case of Cryoglobulinemia-induced Acute Respiratory Distress Syndrome

**Byung Gyu Kim, M.D., Jae Jeong Shim, M.D., Ki Hwan Jung, M.D.,
Jeong Ho Shin, M.D., Seung Heon Lee, M.D., Hee Sang Kong, M.D.,
Je Hyeong Kim, M.D., Sang Myeon Bak*, M.D., Choi Shin, M.D.,
Kwang Ho In, M.D., Kyung Ho Kang, M.D., Se Hwa Yoo, M.D.**

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea
Department of Internal Medicine, College of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea**

Cryoglobulinemia is the presence of globulins in the serum that precipitate on exposure to cold temperatures (cryoglobulins). Pulmonary complications of cryoglobulinemia include interstitial infiltration, impaired gas exchange, small airway disease and pleurisy. Only one other acute respiratory distress syndrome(ARDS) case has been described in patients with cryoglobulinemia.

A 55-years old man was admitted with dyspnea. He had been diagnosed as being a hepatitis B virus antigen carrier 15 years ago. On the first admission, chest radiography showed a bilateral pleural effusion and a patchy infiltration on both lungs. On protein- and immuno-electrophoresis, cryoglobulinemia was confirmed. The patient was treated with corticosteroid and plasmapheresis. Forty-five days after the diagnosis, the patient complained of progressive dyspnea and showed a diffuse bilateral pulmonary infiltration on chest radiography. Despite intensive care with mechanical ventilation, the patient died as consequence of hypoxemia and multiple systemic organ failure. On a pathologic examination of the postmortem lung biopsy, multiple necrotizing

Address for correspondence :

Jae Jeong Shim, M.D.

Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital

#80, Guro-Dong, Guro-Gu, Seoul, 152-703, Korea

Phone : 02-818-6639 Fax : 02-865-9670 E-mail : jaejshim@kumc.ac.kr

vasculitis and increased infiltration of the lymphocytes and monocytes were observed. In conclusion, ARDS developed as a result of pulmonary hemorrhage due to cryoglobulinemia-associated vasculitis. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 51 : 155-160)

Key words : Cryoglobulinemia, Acute respiratory distress syndrome.

서 론

한랭글로불린혈증이란 혈청 중에 낮은 온도에서 침전되는 성질을 가지고 있는 글로불린(globulin), 즉 한랭글로불린이 존재하는 흔치 않은 질환이다¹. 대개의 경우 한랭글로불린은 IgG에 대한 IgM의 복합체로 구성되어 있으며, 대부분의 증상은 이들 면역복합체가 조직에 침착됨으로써 발생하는 것으로 추정되고 있다.

한랭글로불린혈증에 의해서 발생할 수 있는 폐질환으로는 미만성 간질성 폐질환(diffuse interstitial lung diseases)이 가장 흔한 것으로 보고되었으며, 이외에 객혈, 흉막통(pleural pain), 천식 등이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다^{2,3}. 그러나 급성 호흡곤란 증후군(adult respiratory distress syndrome, ARDS)이 발생한 경우는 매우 드물어, 현재까지 전 세계적으로 단 1예 만의 보고가 있을 뿐이다⁴.

최근 저자 등은 한랭글로불린혈증으로 진단 받은 환자에서 급성호흡곤란증후군이 발생한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

55세의 남자 환자가 1개월 전부터 발생하고, 1주일 전부터 악화된 ATS(American Thoracic Society) grade III의 호흡곤란을 주소로 내원하였다. 환자는 15년 전 B형 간염보균자로, 그리고 10년 전 당뇨병을 진단받은 과거력이 있었으며, 직업은 건축현장 노동자였고, 음주는 하지 않으나, 30갑·년의 흡연력이 있었다. 환자는 전신 쇠약감, 열감, 오한, 식욕부진, 기침, 점액성의 객담, 복부 팽만감, 하지부종, 관절통, 근육통 및 사지 말단의 작열감 등을 호소하였

다.

내원 시 혈압은 180/100 mmHg, 맥박수 100회/분, 호흡수 24회/분, 체온은 38℃였다. 급성 병색을 띠고 있었으며, 결막은 창백하였으나 공막 황달의 소견은 없었다. 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았고, 양폐하부의 호흡음이 감소되어 있었으며, 흡기시 악설음이 들렸다. 복부 검진 상, 2횡지 가량의 간종대와 3횡지 가량의 비장 종대 및 복부 팽만이 관찰되었다. 양측의 상하지에서는 망상피반(livedo reticularis)이, 그리고 하지에서는 함몰부종이 관찰되었다.

검사실 소견은 말초혈액 검사에서 백혈구 2,600/mm³ (호중구 62%, 림프구 17%, 단핵구 13%, 호산구 6%, 호염기구 2%), 혈색소 9.6g/dl, 혈소판 101,000/mm³, ESR 38mm/hr 이었고, 말초혈액 도말 검사 상 범혈구감소증(pancytopenia)이 관찰되었다. 혈청 생화학 검사에서는 간기능은 정상이었고, creatinine이 1.4mg/dl, CRP는 34mg/dl, LDH는 947 IU/L로 상승되었으며, 혈액 응고 검사에서는 prothrombin time이 13.8 sec./77%로 연장된 소견을 보였다. 또한 rheumatoid factor 89.6 IU/ml, IgG 244mg/dl, IgM 827mg/dl, IgA 23mg/dl, C3 72.3 mg/dl, C4 7.6mg/dl 이하, VDRL(-), ANA(-), ANCA(-), LE cell(-)로 rheumatoid factor 및 IgM은 증가된 소견을 보였고, C3는 정상이었으나, C4는 현저하게 감소되었다. 소변 검사에서는 4+의 단백뇨 및 RBC 5-10/HPF의 현미경적 혈뇨가 관찰되었고, 24시간 요검사에서 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)은 67ml/min였고, 단백질의 양은 1.7g/일 이었다. B형 간염에 대한 검사에서는 HBsAg/Ab(+/-), HBe Ag/Ab(-/+),

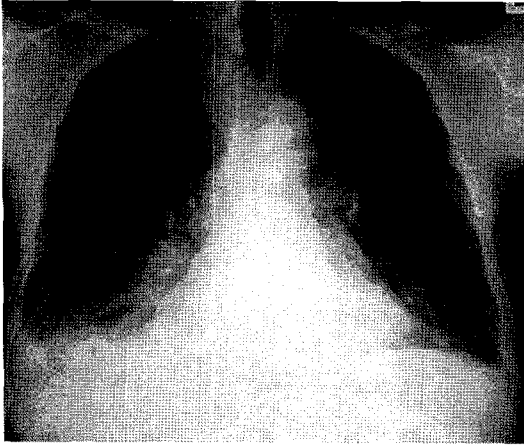


Fig. 1. Chest radiograph on the first admission.

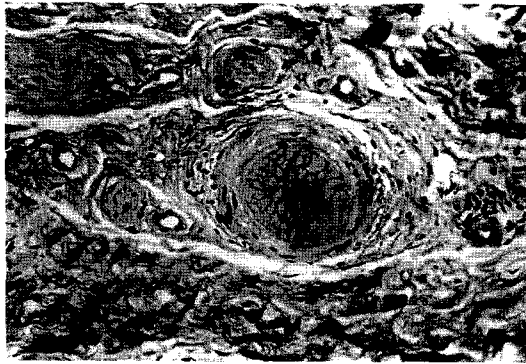


Fig. 2. Skin biopsy revealed arteritis with intravascular thrombi and a perivascular lymphocyte infiltration.

HBV-DNA(-) 였고, C형 간염에 대한 항체 검사 및 항마이코플라즈마 항체 (antimycoplasma antibody) 는 음성이었다.

단순 흉부방사선 검사에서 양측 폐하부에 간질성 침윤과, 흉수가 관찰되었다(Fig. 1). 진단적 흉수 천자 결과, 흉수는 육안적으로 혼탁한 노란색(yellowish turbid)을 띠었고, WBC 1120/ μ l (림프구 90%), 단백질 2.2g/ μ l, LDH 4074 IU/L, ADA 12.3 IU/L로 삼출액이었고, 일반세균과 결핵균에 대한 염색 및 배양검사는 음성이었다. 흉막 생검에서는 만성염증 이외에 다른 특이소견은 없었다.

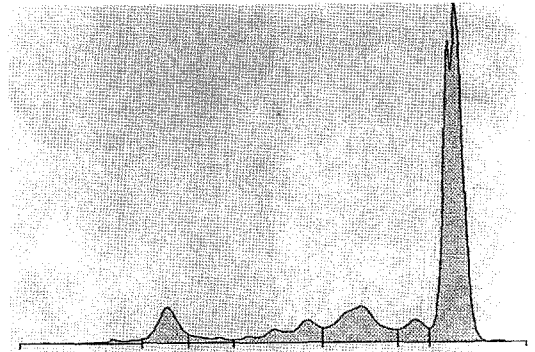


Fig. 3. Serum protein electrophoresis showed an increased density on the gamma globulin area. This M-band occupies 7.4% of the total protein(5.0 g/dL).

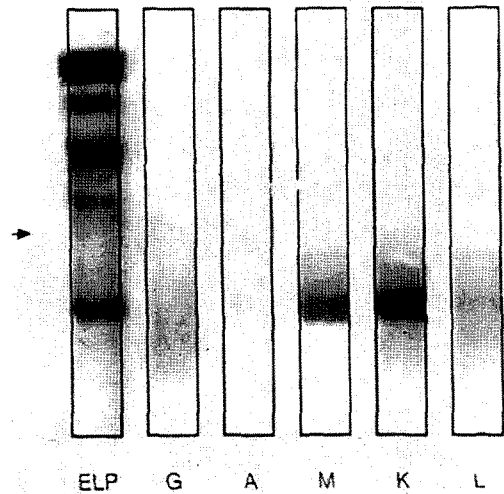


Fig. 4. Immunoelectrophoresis showed an abnormal precipitin band of IgM and a Kappa light chain are noted on the gamma area.

피부 병변에 대한 조직학적 검사에서는 소동맥의 혈관염이 관찰되었으며(Fig. 2), 신생검에서는 막증식성 사구체신염(membranoproliferative glomerulonephritis)의 소견을 보였다. 범혈구 감소증이 있어 시행한 골수 생검은 정상이었다.

한냉글로불린에 대한 선별검사서 양성소견을 보

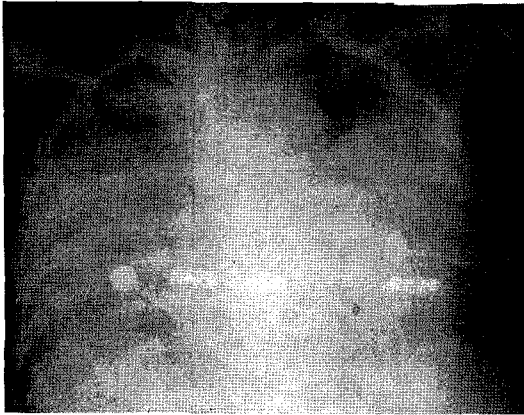


Fig. 5. Chest radiograph at the development of severe dyspnea.

이고 이차적으로 한냉글로불린을 상승할 만한 다른 원인 질환의 증거가 없어, 확진을 위해 전기영동 검사를 시행하였다. 혈청 단백 전기영동(protein electrophoresis) 검사상 gamma globulin 영역에서 분절의 밀도가 현저히 증가된 M-band가 관찰되었으며(Fig. 3), 전체 단백질의 7.4%를 차지하고 있었다. 혈청 면역 전기영동(immunoelectrophoresis) 검사에서는, gamma 영역에서 IgM과 kappa light chain의 비정상적 침전 분절(precipitin band)가 관찰되었고(Fig. 4), 한냉침전물(cryoprecipitate)에서는 HBsAg이 검출되었다.

이상의 임상 및 검사실, 조직학적 소견으로 한냉글로불린혈증 I형으로 진단하고, 부신피질 호르몬 제제인 prednisolone 60mg/day로 치료를 시작하였다. 치료 도중 일시적으로 신장 기능의 악화가 있어 총 8차례의 혈장교환술(plasmapheresis)을 시행하였고, 임상적 증상 및 방사선, 검사실 소견의 호전을 보여 입원 35일 만에 퇴원하였다. 그러나 외래에서 추적 관찰 도중 간기능 및 신기능이 악화되어 다시 입원하여 prednisolone을 유지하면서 혈장교환술을 시행하던 중, 갑자기 복통과 복부 팽만이 발생하여 시행한 복막 천자에서 혈성 복수가 관찰되었다. 출혈부위를 찾기 위해서 장혈관 조영술을 시행하였으나, 뚜렷한 출혈부위를 찾을 수 없었으며, 한냉글로불린혈증에 의

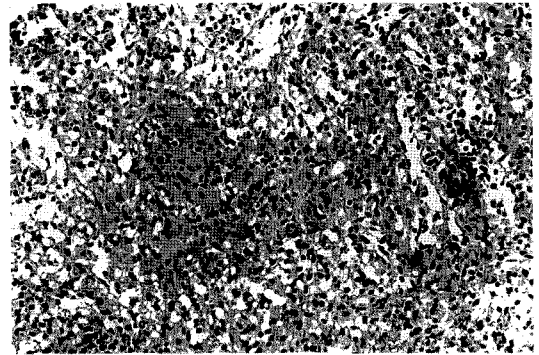


Fig. 6. Postmortem lung biopsy showed necrotizing vasculitis with an intraalveolar hemorrhage and multifocal aggregate of the lymphocytes and monocytes.

한 장혈관염으로 인한 출혈로 판단되어, 보존적 치료와 함께 스테로이드 충격 요법(pulse therapy)을 시행하였다. 그러던 중 환자는 입원 26일째부터 발생한 호흡곤란이 28일에 급성으로 악화되는 소견을 보였고, 단순 흉부 방사선 사진 상에서도 양폐야에서 미만성 침윤이 급격하게 악화되는 소견이 관찰되었다(Fig. 5). 지속적인 저산소증으로 인하여 기계 환기를 위해 기관 삽관을 시행하였고, 삽관 후 즉시 객혈이 관찰되었다. 80%의 산소를 투여하면서 시행한 동맥혈 가스 검사 상 pH 7.41 PaCO₂ 28.4mmHg PaO₂ 42.5mmHg SaO₂ 79.9% HCO₃⁻ 20.3 mmol/L의 심한 저산소혈증을 보였고, 심장초음파 검사에서 심구혈율(ejection fraction)은 65%였고, 좌심실과 우심실의 운동은 정상이었다. 그 후 환자는 적극적인 치료적 노력에도 불구하고, 저산소혈증이 호전되지 않아, 입원 30일째 전신적인 다발성 장기 부전(multiple systemic organ failure)으로 사망하였다. 사후에 시행한 폐생검(postmortem biopsy)에서는 폐포내 출혈을 동반한 괴사성 혈관염(necrotizing vasculitis)의 소견과 림파구와 단핵구의 침윤이 현저하게 증가된 소견이 관찰되었다(Fig. 6). 결론적으로 환자는 한냉글로불린혈증에서 전신적인 혈관염으로 인해 발생된, 미만성 폐포출혈(diffuse alveolar hemorrhage)에 의한 급성 호흡곤란 증후군으로 사망한

것으로 진단하였다.

고 찰

한냉글로불린혈증이란 혈청 중에 한냉글로불린¹이 존재하는 흔치 않은 질환으로, 자반(purpura), 관절통(arthralgia) 및 사구체신염(glomerulonephritis) 등을 특징적으로 나타낸다. 대개의 경우 한냉글로불린은 IgG에 대한 IgM의 복합체로 구성되어 있으며, 현재까지 한냉글로불린이 전신적인 증상을 일으키는 정확한 기전이나, 유발인자는 정확하지 않으나, 이들 면역복합체가 조직에 침착됨으로써 발생하는 것으로 추정되고 있다.

한냉글로불린혈증은 한냉글로불린의 구성에 따라 3가지형으로 분류되는 데², I형(type I) 한냉글로불린혈증은 단클론성 면역글로불린 또는 Bence Jones 단백으로 구성되며, 면역글로불린은 주로 IgM으로 이루어져 있고, 전체 한냉글로불린혈증 환자의 약 25%를 차지한다. 주로 다발성 골수종(multiple myeloma), Waldenstrom's macroglobulinemia나 혹은 림프세포증식성 질환(lymphoproliferative disorders)에서 발생한다. II형(type II) 한냉글로불린혈증은 단클론성과 다클론성의 한냉글로불린이 혼합된 형태로, 대부분 단클론성 IgM과 다클론성 IgG가 혼합된 형태가 가장 흔한 것으로 알려져 있다. 역시 전체 환자 중 약 25%를 차지하며, 원인을 모르는 경우가 많고, 림프세포증식성 질환이나 자가면역성 질환(autoimmune diseases) 및 감염성 질환과 연관되어 발생할 수 있다. III형(type III) 한냉글로불린혈증은 전체 환자 중 약 50% 정도를 차지하며, 주로 다클론성 IgM과 다클론성 IgG로 구성되고, 주로 자가면역성 질환에서 흔하게 발생한다.

한냉글로불린혈증은 전신적으로 모든 장기를 침범하여 다양한 증상을 유발할 수 있으며, 폐를 침범할 경우 가장 흔하게 관찰되는 병리 현상은 모세혈관염(capillaritis)와 폐포내 출혈로 알려져 있다. 호흡곤란을 호소하는 한냉글로불린혈증 환자의 폐조직에 대

한 보고³에 의하면, 작은 동맥(artery)과 소동맥(arteriole) 및 모세혈관이 심한 염증반응이 없이 과립성의 호산구성 물질(granular eosinophilic material)로 폐쇄된 것이 관찰되고, 전자현미경 및 면역화학 검사 상 이 물질은 IgM과 IgG의 응집(aggregates)인 것으로 밝혀져, 한냉글로불린이 혈관의 내강에 침착되어 모세혈관의 폐쇄를 일으켜 저산소증을 일으키는 것으로 판단된다. 그러나 한냉글로불린혈증에서 급성 호흡곤란 증후군이 발생하는 경우는 극히 이례적이어서 단 1예만이 보고되었으며⁴, 원인은 분명치 않으나 피부 혈관이나 장혈관의 손상을 일으키는 혈관염과 같은 병리기전으로 발생하는 것으로 보고자들은 추정하였다.

본 증례는 피부, 신장, 소화기, 폐 등 다발성으로 장기를 침범한, B형 간염에 동반된 I형 한냉글로불린혈증의 환자에서, 적극적인 치료에도 불구하고 전신적인 혈관염의 악화와 더불어, 급성 호흡곤란 증후군이 발생하여 사망한 경우이다. 특히 사후 폐생검을 통해, 괴사성 혈관염과 이로 인한 폐포출혈을 관찰함으로써, 한냉글로불린혈증에 의한 급성호흡곤란 증후군의 병리기전을 고찰한 증례로, 향후 한냉글로불린혈증에 의한 폐질환의 치료적 접근에 있어서 상당한 임상적 가치가 있을 것으로 사료된다.

요 약

한냉글로불린혈증에 의한 급성호흡곤란증후군은 극히 드문 것으로 보고되었다. 저자 등은 B형 간염을 가진 환자에서, 한냉글로불린혈증과 그에 인한 급성호흡곤란 증후군이 발생한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Malchesky PS, Clough JD. Cryoglobulins : properties, prevalence in disease, and removal. Cleve Clin Q 1985;52:175-92.

2. Mantagnino G. Reappraisal of the clinical expression of mixed cryoglobulinemia. *Springer Semin Immunopathol* 1988;10:1-19.
3. Bombardieri S, Paoletti P, Ferri C, Di Munno O, Fornal E, Giuntini C. Lung involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Am J Med* 1979;66:748-56.
4. Stagg MP, Lauber J, Michalski JP. Mixed essential cryoglobulinemia and adult respiratory distress syndrome : A case report. *Am J Med* 1989;87:445-8
5. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biological and clinical significance of cryoglobulin. *Am J Med* 1974;57:775-88
6. Chejfec G, Lichtenberg L, Lertratanakul Y, Lange C, Baerwaldt M, Gould VE. Respiratory insufficiency in a patient with mixed cryoglobulinemia. *Ultrastruct Pathol* 1981;2:295-302.