

결절성경화증 남자 환자에서 동반된 폐의 다발성 미세결절폐세포증식증 1예

국민건강보험공단 일산병원 ¹내과, ²병리과, ³영상의학과

남동혁¹, 최윤정², 이주현¹, 나형중¹, 김동환¹, 김정주¹, 이선민¹, 홍용국³, 한창훈¹

A Case of Multiple Micronodular Pneumocyte Hyperplasia of the Lung in a Man with Tuberos Sclerosis

Dong Hyuk Nam, M.D.¹, Yoon Jung Choi, M.D.², Ju Hyun Lee, M.D.¹, Hyoung Jung Na, M.D.¹, Dong Hwan Kim, M.D.¹, Chong Ju Kim, M.D.¹, Sun Min Lee, M.D.¹, Yong Kug Hong, M.D.³, Chang Hoon Han, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Pathology, ³Radiology, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Tuberous sclerosis (TS) is an autosomal dominant disorder that is characterized by cutaneous lesions, seizures, mental retardation and hamartomas in various organs including the skin, kidney and brain. Pulmonary involvement is extremely rare, and occurs in approximately 0.1 to 1% of TS cases. Recent reports have indicated multiple micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH) as another rare form of pulmonary involvement of tuberous sclerosis. We report a case of a 35 year-old-male patient who had no pulmonary symptoms but showed multinodular pulmonary shadows on his chest CT scan. The patient was finally diagnosed with TS with MMPH of the lung. MMPH does not appear to have any malignant potential but the clinical significance of MMPH in TS patients is unknown. (*Tuberc Respir Dis* 2008;64:369-373)

Key Words: Tuberous sclerosis, Multiple micronodular pneumocyte hyperplasia

서 론

결절성경화증은 우성 유전을 나타내는 신경피부 증후군으로 임상적으로 지방선종, 지능저하 및 간질 등을 특징으로 하며 신장, 뇌, 심장, 폐 등의 장기에 병변을 유발할 수 있다^{1,2}. 그 중 폐 병변은 매우 드물어 결절성경화증 환자의 0.1~1% 이하로 보고하고 있으며, 대부분의 경우가 가임기 여성의 임파관평활근종증으로 보고하고 있다³. 결절성경화증과 동반된 임파관평활근종증은 흉부 촬영상 미만성 낭종성 병변을 보이지만 최근에는 이와 달리 산재성 결절성 병변을 보이는 다발성 미세결절폐세포증식증에 대한 증례가 보고 되고 있으며 아직까지 국내에는 보고된 바가 없다. 따라서, 본 저자들은 결절성경화증이 진단된 35세 남자 환자에서 흉부 촬영상 산재성 결절성 병변이 보여 초기에는 속립성 결핵을 의심하였으나 경기관지

폐생검상 다발성 미세결절폐세포증식증으로 진단한 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 황○○, 남자, 35세

주 소: 좌측 옆구리 통증, 혈뇨

현병력: 평소 건강하게 지내던 35세 남자가 내원 1주일 전부터 좌측 옆구리 통증과 혈뇨를 주소로 내원하였다.

과거력 및 가족력: 2세 때 약 1달간 여러 차례 간질 발작이 있었다고 하였으나 이후에는 재발하지 않았고, 그 외 고혈압, 당뇨, 결핵 및 간염의 병력은 없었다. 음주력이나 흡연력은 없었으며, 가족력상 특이 병력은 없었다.

문진 소견: 복부 불편감, 좌측 옆구리 통증과 육안적 혈뇨의 증상이 있었으나, 발열이나 오한은 없었다. 호흡곤란, 가슴 통증, 기침 및 가래의 증상은 없었다.

신체검사 소견: 내원 당시 혈압은 110/60 mmHg, 맥박수 86 회/분, 호흡수 18회/분, 체온은 36.8°C였다. 의식은 명료하였고 지남력은 유지되어 있으며, 지능도 정상이었다. 외관상 급성병색을 보였으며, 안면부 전체에 좁쌀크기의 피지샘종이 관찰되었다. 흉부 청진상 양측 폐야에

Address for correspondence: **Chang Hoon Han, M.D.**

Department of Internal Medicine, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, 1232, Baekseok-dong, Ilsan dong-gu, Goyang 410-719, Korea

Phone: 82-31-900-0263, Fax: 82-31-900-0343

E-mail: hch7001@nhimc.or.kr

Received: Mar. 26, 2008

Accepted: Apr. 21, 2008

걸쳐 거친 호흡음이 들렸으나 수포음이나 천명음은 들리지 않았다. 복부 청진상 장음은 정상이었고, 복부 촉진상 양측 상복부의 압통과 함께 2횡지 정도로 신장이 촉진되었으며, 좌측 늑골척추각 압통이 있었다. 사지 진찰상 이상 소견은 관찰되지 않았으며 신경학적 검사상 특이 소견은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초 혈액검사상 백혈구 $7,400/\text{mm}^3$, 혈색소 11.4 g/dl 혈소판 $459,000/\text{mm}^3$ 였다. 혈청 생화학 검사에서 Na 140 mEq/L , K 4.1 mEq/L , Cl 111.0 mEq/L , 혈액요소질소 18 mg/dl , 크레아티닌 1.2 mg/dl , 적혈구침강속도 20 mm/hr , C-반응성 단백질 0.1 mg/dl 이었다. 요체액 검사상 많은 수의 적혈구가 관찰되었으나 백혈구는 관찰

되지 않았고 단백뇨의 소견은 없었다. 항산균 객담도말검사 및 배양검사서 3쌍 모두 음성이었다.

방사선학적 소견: 단순 흉부 촬영상 좁쌀 크기의 다발성 결절 소견이 관찰되어 흉부 고해상 전산화 단층 촬영을 시행하였으며 전폐야에 걸쳐 1~3 mm 크기의 산재된 다발성 미세결절들이 관찰되었다(Figure 1). 복부 전산화 단층 촬영상 양측 신장에 지방을 포함하는 여러 개의 다양한 크기의 종괴성 병변이 관찰되었으며(Figure 2A), 좌측 신장의 일부 파열된 소견과 복강내 출혈을 동반하고 있었다. 결절성경화증을 의심 하에 시행한 뇌 자기공명영상에서는 측뇌실주위에 뇌실막밑결절이 관찰되었다(Figure 2B).

기관지 내시경 소견 및 조직학적 소견: 기관지 내시경

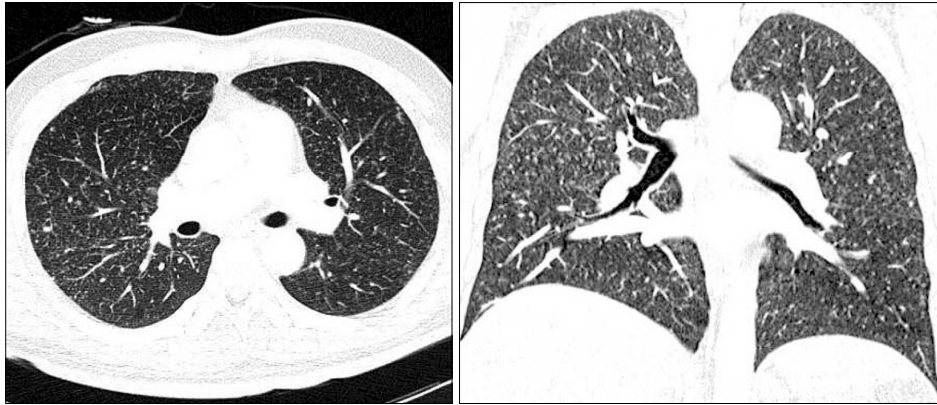


Figure 1. Chest CT scan shows randomly scattered multiple nodules throughout both lungs with upper lung predominance.

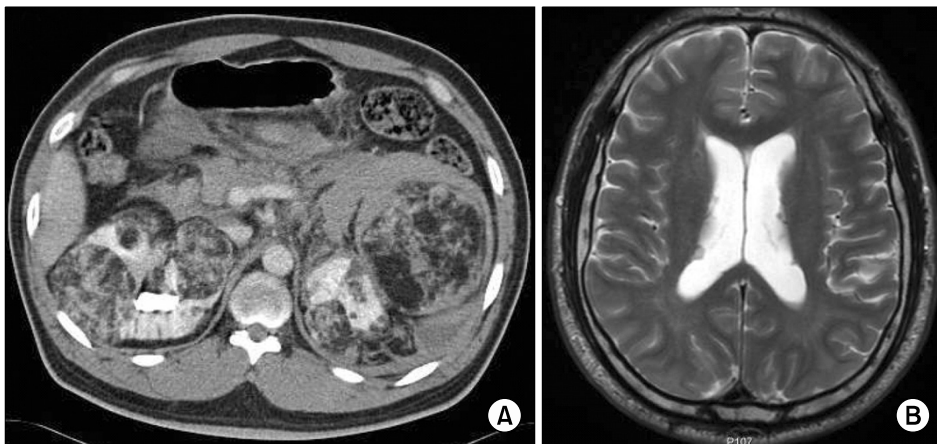


Figure 2. Abdominopelvic CT scan demonstrates variable sized multiple renal angiomyolipoma with focal rupture causing large amount of retroperitoneal and peritoneal hemorrhage (A). Brain MR image shows several subependymal nodules in the ventricular walls of the lateral ventricle on T2-weighted image (B).

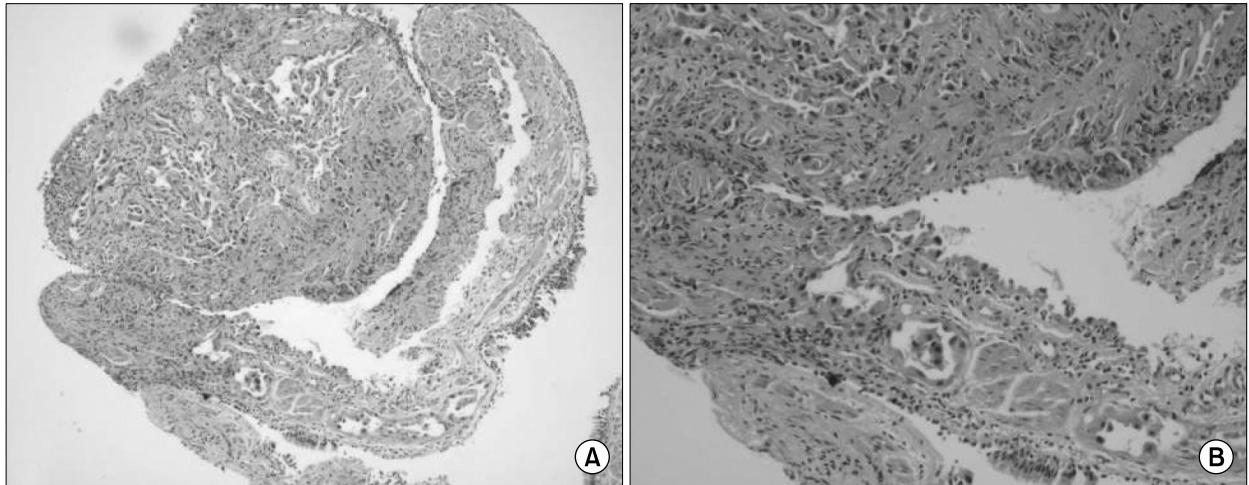


Figure 3. Microscopic view of the transbronchial lung biopsy specimen shows well demarcated multiple nodules of cuboidal type II pneumocytes along the fibrously thickened alveolar septa (H&E stain, A, $\times 100$, B, $\times 400$).

검사상 기관지 내에 특이 병변은 관찰되지 않았고, 기관지 점막의 변화도 관찰되지 않았다. 우측 상엽에서 경기관지 폐생검을 시행하였고, 조직학적 소견상 두꺼워진 폐포 증격을 따라 제2형 폐세포로 이루어진 다발성 결절이 관찰되었다(Figure 3). 면역조직화학염색에서 HMB 45는 음성 소견을 보였다.

치료 및 경과: 복부 전산화 단층 촬영상 좌측 신장의 일부 파열된 소견과 복강내 출혈을 동반하였고, 육안적 혈뇨가 지속되어 좌측 신절제술을 시행하였으며, 조직학적 소견상 혈관근육지방종에 합당한 소견을 보였다. 수술 후 환자는 복통이나 옆구리 통증이 호전되었으며 혈뇨의 소견도 없었다. 간질 발작의 병력, 얼굴의 피지샘종, 뇌의 영상학적 소견과 폐와 신장의 조직학적 소견으로 결절성 경화증을 진단하였으며, 전신 상태가 호전되어 입원 후 20일째 퇴원하였다. 환자는 이후에도 호흡 곤란이나 다른 호흡기 증상을 호소하지 않아 특별한 치료 없이 1년째 외래 추적 관찰 중이며, 단순 흉부 촬영상에도 특이 변화는 관찰되지 않았다.

고 찰

결절성경화증은 유전성 신경피부 증후군으로 피부, 뇌, 신장, 폐 등의 여러 장기에 과오종을 형성하는 질환이다¹². 지금까지 알려진 원인 유전자로는 9q34 염색체에 위치한 *TSC1* 과 16p 염색체에 위치한 *TSC2*가 있으나 3분의 2에서는 가족력 없이 산발성으로 나타난다⁴⁵. 본 증례에서도

가족력이 없이 산발성으로 발생한 예로 생각된다.

결절성경화증의 발생빈도는 인구 15,000명 당 1명 정도 이고 폐 침범을 동반한 경우는 1% 이하이며, 대부분이 임파관평활근종증으로 보고하고 있다³. 다발성 미세결절폐세포증식증으로 보고된 예는 Popper 등⁶이 처음 분류하여 보고한 이후 전세계적으로 약 40여 정도가 보고 되었으며, 대부분이 여성으로 보고 하고 있으나 남성에서 보고된 예도 있었다. 국내에서 보고된 예는 모두 가임기 여성에서 발생한 임파관평활근종증이며, 아직까지 다발성 미세결절폐세포증식증에 대한 예는 없었다^{7,8}. 발병 기전이 정확히 알려지지는 않았으며 임파관평활근종증의 경우 주로 가임기 여성에 호발하고 경구피임제나 에스트로겐 제제의 사용, 초경, 임신 등으로 악화되고⁹, 폐조직의 평활근 세포에서 에스트로겐과 프로게스테론에 대한 수용체가 발견된 점 등으로¹⁰ 발병기전에 에스트로겐이 중요한 부분을 차지할 것으로 생각된다. 그러나, 다발성 미세결절폐세포증식증의 경우는 알려진 기전은 없으며 또한, 본 증례와 같이 남성에서도 보고되어 다른 기전이 관여할 것으로 생각된다.

다발성 미세결절폐세포증식증의 방사선학적 소견은 미만성 낭종증을 보이는 임파관평활근종증과는 달리 전폐야에 걸쳐 산재된 1~8 mm 크기의 다발성 결절의 소견을 볼 수 있다. 한 연구에 의하면 임파관평활근종증이 동반되거나 혹은 동반되지 않은 결절성경화증 환자에서 선별 목적으로 시행한 고해상 전산화 단층 촬영상 28%에서 다발성 결절의 소견을 보였고 다발성 미세결절폐세포증

식증과 연관된 것으로 추측하고 있으며¹¹, 23명의 결절성 경화증 환자를 대상으로 한 연구에서도 43%에서 다발성 폐결절의 소견이 있었다¹². 이러한 보고들에 근거하여 결절성경화증 환자에서 다발성 미세결절폐세포증식증은 이전에 알려진 것보다는 흔한 폐 침범 양상으로 추측하고 있다. 흉부 방사선 검사상 다발성 미세 결절이 보일 경우 속립성 폐결핵, 랑게르한스 세포 조직구증 등의 질환과 감별이 필요하다. 속립성 폐결핵의 경우 1~3 mm 크기의 소결절들이 보이고 비교적 균일한 크기를 보이지만 상부 폐의 소결절이 약간 더 큰 경향을 보이며 전폐야에 걸쳐 나타난다. 랑게르한스 세포 조직구증의 경우에는 소결절과 낭성 공간이 함께 보이는데 초기에는 소결절의 양상으로 시작하여 병이 진행함에 따라 낭성 공간이 형성되며, 폐의 침부에서 기저부로 진행되는 양상을 보인다¹². 그러나, 이러한 영상학적 검사로는 정확한 감별 진단이 어려워 조직학적 검사가 필요하다.

병리학적 특징으로는 폐포 증격을 따라 경계가 명확한 제2형 폐세포의 과증식을 관찰할 수 있으며 증가된 탄력 섬유와 밀집된 폐포의 대식세포들을 관찰할 수 있다^{6,13}. 비전형적인 선종과다형성과 분화가 잘된 선암종과 조직학적 감별이 필요하겠으며, 다발성 미세결절폐세포증식증의 경우보다 간질 내 변화가 많으며 세포의 비전형성이 적고, 폐구조를 파괴하는 경우가 적다¹³. 그리고, 다발성 미세결절폐세포증식증의 경우 면역조직화학염색에서 HMB-45 음성 소견을 보이는데 이는 HMB-45 양성 소견을 보이는 임파관평활근중증이나 혈관근육지방종, 투명세포암종 등과 감별에 이용할 수 있다¹⁴.

다발성 미세결절폐세포증식증의 임상 양상은 호흡 곤란이나 저산소증 등의 심각한 양상을 나타내는 경우가 없어 치료가 불필요한 것으로 보고하지만¹³, 정확한 진단을 위해서는 비디오 흉강경을 통한 폐조직 검사나 개흉폐생검을 통해 다른 질병과 감별을 해야 한다. 본 증례에서는 폐결핵과 감별을 위해 시행한 경기관지 폐생검에서 다발성 미세결절폐세포증식증에 합당한 소견이 있었으며, 면역조직화학염색에서 HMB-45 음성소견이 보여 다발성 미세결절폐세포증식증을 진단할 수 있었다.

다발성 미세결절폐세포증식증의 예후는 잘 알려져 있지 않으나 전암상태와는 무관하고 본 증례와 같이 특별한 임상적인 증상이 없으며 예후가 나쁘지 않은 것으로 보고하고 있다¹⁵.

요 약

결절성경화증은 유전성 신경피부 증후군으로 피부, 뇌, 신장 등의 여러 장기에 과오종을 형성하는 질환이다. 결절성경화증의 폐 침범은 드물지만 다발성 미세결절의 소견을 보이는 경우, 정확한 진단을 위해서는 고해상 흉부 전산화 단층 촬영 및 조직 검사가 필요하겠으며, 다발성 미세결절폐세포증식증을 감별 진단으로 고려해야 할 것이다. 이 질환의 임상적 의의 등 아직 알려진 것이 많지 않으나 현재까지의 보고로는 특별한 치료는 없으며 예후는 좋은 것으로 알려져 있다.

참 고 문 헌

1. Sparagana SP, Roach ES. Tuberous sclerosis complex. *Curr Opin Neurol* 2000;13:115-9.
2. Yagci C, Sahin-Akyar G, Akyar S. Multiple organ involvement in tuberous sclerosis. *Eur J Radiol* 1997;25:52-4.
3. Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 2000;75:591-4.
4. Maruyama H, Ohbayashi C, Hino O, Tsutsumi M, Konishi Y. Pathogenesis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia and lymphangioleiomyomatosis in tuberous sclerosis and association with tuberous sclerosis genes TSC1 and TSC2. *Pathol Int* 2001;51:585-94.
5. Maruyama H, Seyama K, Sobajima J, Kitamura K, Sobajima T, Fukuda T, et al. Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia and lymphangioleiomyomatosis in tuberous sclerosis with a TSC2 gene. *Mod Pathol* 2001;14:609-14.
6. Popper HH, Juettner-Smolle FM, Pongratz MG. Micronodular hyperplasia of type II pneumocytes-a new lung lesion associated with tuberous sclerosis. *Histopathology* 1991;18:347-54.
7. Mo EK, Jung MP, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Im JG, et al. Lymphangioleiomyomatosis in Korea. *Tuberc Respir Dis* 1993;40:519-31.
8. Baik JM, Hong HK, Oh YB, Lee SM, Park MS, Yoo TK, et al. A case of pulmonary lymphangioleiomyomatosis associated with tuberous sclerosis and renal angiomyolipoma. *Tuberc Respir Dis* 1997;44:1184-93.
9. Shen A, Iseman MD, Waldron JA, King TE. Exacerbation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis by exog-

- enous estrogens. *Chest* 1987;91:782-5.
10. Brentani MM, Carvalho CR, Saldiva PH, Pacheco MM, Oshima CT. Steroid receptors in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Chest* 1984;85:96-9.
 11. Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litzenberger RA, Bechtle J, Brooks PG, et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:669-71.
 12. Franz DN, Brody A, Meyer C, Leonard J, Chuck G, Dabora S, et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:661-8.
 13. Fujitaka K, Isobe T, Oguri T, Yamasaki M, Miyazaki M, Kohno N, et al. A case of micronodular pneumocyte hyperplasia diagnosed through lung biopsy using thoracoscopy. *Respiration* 2002;69:277-9.
 14. Bonetti F, Pea M, Martignoni G, Doglioni C, Zamboni G, Capelli P, et al. Clear cell ("sugar") tumor of the lung is a lesion strictly related to angiomyolipoma—the concept of a family of lesions characterized by the presence of the perivascular epithelioid cells (PEC). *Pathology* 1994;26:230-6.
 15. Fujitaka K, Isobe T, Oguri T, Yamasaki M, Miyazaki M, Kohno N, et al. A case of micronodular pneumocyte hyperplasia diagnosed through lung biopsy using thoracoscopy. *Respiration* 2002;69:277-9.
-