

폐출혈 및 뇌의 출혈성 종괴를 동반한 Wegener씨 육아종증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

박광주 · 안철민 · 이홍렬 · 윤영원 · 이승용
김형중 · 장 준 · 김성규 · 이원영 · 조상호*

서 론

Wegener씨 육아종증은 상하기도, 신장 등의 전신적 장기에 과사성 육아종성 혈관염이 나타나는 질환으로^{1, 2)}, 그 병인은 아직 확실히 규명되지는 않았으나, 항호중구 세포질항체(antineutrophilic cytoplasmic antibody, ANCA)가 90% 이상에서 발견되며, 호중구와 내피세포 등에 작용하여 발병기전에 중요한 역할을 하는 것으로 생각하고 있으며, 진단에도 도움을 준다^{3, 4)}.

Wegener씨 육아종증은 과거에는 평균 생존기간이 6개월 정도로 치명적인 질환이었으나, cyclophosphamide 및 스테로이드의 병합요법으로 현저한 예후의 호전을 가져와서, 75%에서 완전관해가 오는 것으로 보고된 바 있다. 신부전 및 감염증 등이 주요사인이며, 특히 신부전이 진행한 경우는 상기 병합요법에도 불구하고 치명률이 높다⁵⁾. Wegener씨 육아종증은 전신적인 장기를 침범할 수 있는데, 폐의 침범은 80% 이상에서 나타나며, 객혈은 30% 정도에서 발생한다⁵⁾. 신경계의 병변은 발생빈도가 20%에서 50%로 보고되고 있고, 주로 말초신경염 및 뇌신경염 등으로 나타나지만⁶⁾, 드물게 신경계 내에서 육아종성 염증도 나타날 수 있다. 1993년에 Miller 등⁷⁾은 자기공명영상에서 뇌종괴의 소견을 보인 Wegener씨 육아종증 환자 1예를 보고한 바 있으며, 이를 뇌에 발생한 육아종성 병변으로 설명한 바 있다.

저자 등은 폐의 육아종성 염증 및 혈관염에 의한 폐출혈의 소견을 보였고, 뇌 자기공명영상에서 혈관염

및 다발성 육아종성 염증에 의해서 발생한 것으로 추정되는 출혈성 종괴를 동반한 Wegener씨 육아종증 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

환자: 이○○, 여자 46세.

주소: 객혈.

현病력: 환자는 4년전 B형 간염 보균자 진단 받았고, 3년전 만성 중이염으로 개인의원에서 치료받은 바 있으며, 1년전에 객혈로 본원에 입원하여 보존적 치료받고퇴원 후 외래 경파관찰 중 내원 3일전부터 다시 객혈이 나타나 내원하였다.

이학적 소견: 입원당시 혈압은 100/60mmHg, 맥박수 96회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.6°C였다. 급성 병색을 띠었고, 의식은 명료하였으며, 피부발진은 없었다. 흉부진찰상 양폐 하야에서 흡기시 수포음이 청진되었고, 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 없었다. 복부는 평평하였고, 간, 비장 등은 촉지되지 않았으며, 늑골척수각 압통은 없었고, 양하지의 합요부종은 없었다.

검사실 소견: 입원당시 시행한 말초혈액검사상 백혈구 8,000/mm³ (다핵구 77.3%, 임파구 13.8%, 단핵구 4.2%, 호산구 0.6%), 혈색소 7.8g/dl, 혜마토크리트 23.5%, 혈소판 244,000/mm³, 혈구침강속도 65mm/hr였으며, 동맥혈 가스검사상 PH 7.496, PO₂ 99 mmHg, PCO₂ 27mmHg, HCO₃ 21mM/L였고, 혈청전해질검사상 정상소견이었으며, 혈청생화학검사상 BUN 23.6mg/dl, 크레아티닌 3.3mg/dl, 총단백 6.8 g/dl, 알부민 3.5g/dl, AST 9IU/L, ALT 44IU/L였고, 혈청학적 검사상 형광항핵항체가 1:20에서 양성,



Fig. 1. Posteroanterior chest radiograph on admission shows bilateral multiple consolidations.

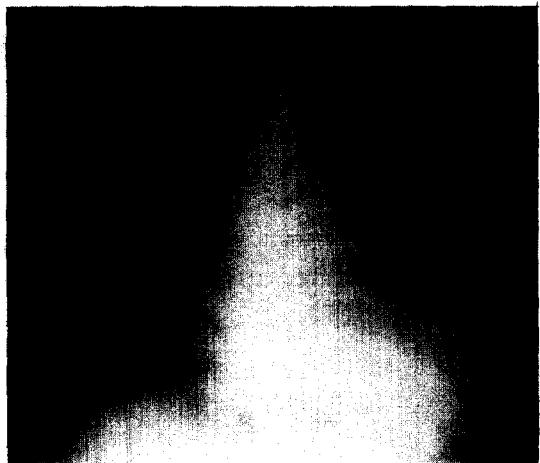


Fig. 3. Chest radiography on the 30th hospital day shows increased consolidations and diffuse pulmonary hemorrhage.



Fig. 2. Chest CT scan shows bilateral multiple nodular and patch consolidations, partial atelectasis of the left lower lobe with ground haziness, and left pleural effusion.

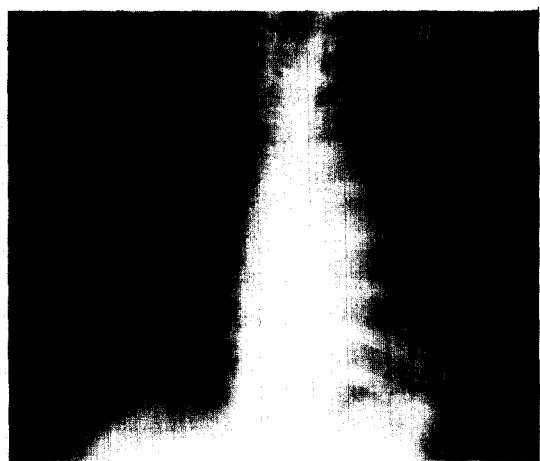


Fig. 4. Chest radiograph after medical therapy for 2 weeks shows cleared bilateral haziness.

항 dsDNA 항체는 음성, C₃ 97.3mg/dl, C₄ 27.1mg/dl, 혈청순환면역복합체(circulating immune complex) 110ug/ml, IgG 1,290mg/dl, IgA 357mg/dl, IgM 136mg/dl였으며, 항GBM(glomerular basement membrane) 항체는 음성, P(perinuclear)-ANCA 양성, C(cytoplasmic)-ANCA 음성이었다. 소변검사상 단백 3+, 적혈구는 강확대시야당 10-20개였다. 24시간 소변검사상 단백 2,898mg, 크레아티닌 907mg, 크레아티닌 청소율 23.4ml/min였다.

방사선 소견 : 입원 당시의 흉부방사선소견상 양폐 야의 다발성 경화의 소견을 보였으며(Fig. 1), 복부초

음파검사상 양측 신장 크기는 정상이었고, 신피질의 에코가 증가된 소견을 보였으며, 입원 17일째 시행한 흉부 전산화단층촬영상 양폐의 다발성 반상 경화, 좌폐 하엽의 부분적 무기폐 및 좌측 흉막삼출의 소견을 보였다(Fig. 2).

치료 및 결과 : 입원후 안정, 지혈제 및 항생제 치료를 계속하였으나 객혈이 계속되고, 흉부 방사선검사상 병변이 악화되어(Fig. 3), 입원 36일째 흉강경하 폐생검을 시행하였다. 이후 신부전이 계속 진행되어 입원 40일째 혈액투석을 시작하였고, 입원 45일째부터

경구 cyclophosphamide 100mg/일 및 정주 dexamethasone 12mg/일의 병합요법치료를 시작하였다. 이후 객혈 및 흉부 방사선소견상 병변은 현저하게 호전되었으나(Fig. 4), 신부전은 호전되지 않아 혈액투석을 계속하였고, 입원 70일째 좌측 전완에 동정맥 문

합술을 시행하였다. 환자는 이후 두통, 오심, 구토, 좌측 시력장애 등을 호소하였고, 전신성 발작 및 좌측 편마비의 소견이 나타나, 입원 90일째 뇌 자기공명영상을 시행한 결과, 우측 후두부 영역에 출혈을 동반한 종괴양 뇌병변을 발견하였고(Fig. 5), 이후 cyclo-



Fig. 5. T1 weighted MRI scan of the brain reveals a huge hemorrhagic mass on the occipital lobe and hemorrhage in the right lateral ventricle.

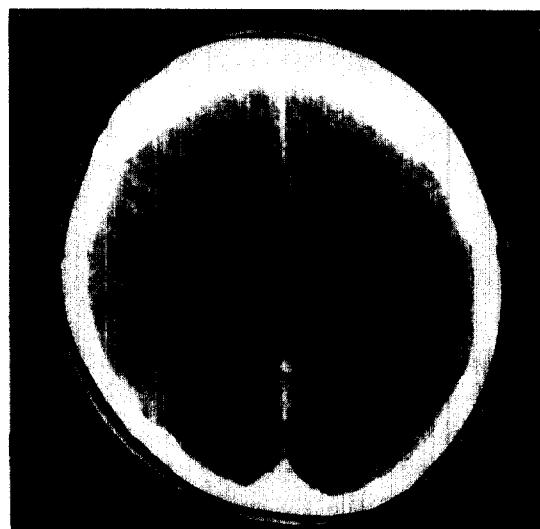
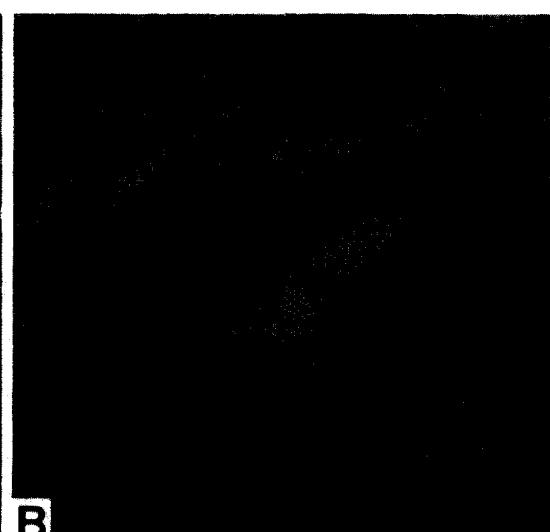


Fig. 6. Brain CT scan obtained 3 weeks later reveals slightly decreased size of the hemorrhagic mass.



Fig. 7. Microscopic features of the lung biopsy specimen: (A) a granulomatous necrosis is seen with microabscesses, a few giant cells, fibroblasts and inflammatory background. (B) Vasculitis of a small arteriole is seen with infiltration of lymphocytes and monocytes (Hematoxylin and eosin stain, $\times 125$).



phosphamide 및 스테로이드 병합요법을 계속하면서 뇌암강하치료 및 항경련제치료를 시행하여, 증상은 호전되는 양상을 보였고, 입원 105일째 뇌 전산화단층촬영을 시행한 결과, 뇌병변의 크기가 감소한 소견을 보였다(Fig. 6). 입원 108일째부터 객혈이 다시 악화되었고, 입원 117일째 의식소실 및 급성 호흡부전의 소견을 보여, 기도삽관 및 기계호흡을 시행하였으나, 의식이 회복되지 않았고 저혈압 및 저산소증이 지속되어 사망하였다.

폐생검 소견 : 괴사성 육아종 및 소동맥에 임파구 및 단핵구의 침윤을 동반한 혈관염의 소견을 보였다(Fig. 7).

고 찰

Wegener씨 육아종증은 드문 질환으로, 상기도 및 하기도의 괴사성 육아종과 사구체신염 등의 3주정을 특징으로 하는 전신성 혈관염의 일종이며, 30~40대에 호발하고, 남성에서 여성보다 약간 더 많은 것으로 알려져 있다^{1, 2)}. 1931년에 Klinger⁸⁾가 부검소견에서 첫 예를 보고하였으나 당시에는 결절성 다발동맥염의 아류로 생각하였고, 1936년에 Wegener⁹⁾가 독립된 질환으로서 임상양상 및 병리적 소견을 기술한 바 있다. 1982년에 ANCA가 발견되었고, 이후 이와 Wegener 씨 육아종증과의 병인학적인 관련성에 대한 연구가 계속되고 있으며^{10, 11)}, 1992년에 Hoffman 등⁵⁾이 158예의 임상소견을 정리하여 발표한 바 있다. 국내에서는 이비인후과 및 내과에서 수차례 증례보고가 있었으며^{12, 13)}, ANCA가 검출된 예는 1992년에는 임 등¹⁴⁾이 1 예, 1993년에 허 등¹⁵⁾이 3예를 각각 보고한 바 있다.

Wegener씨 육아종증의 병인론에 있어서는 면역반응이 관여하는 것으로 생각되어 왔으나 그 기전이 뚜렷하게 알려지지 않다가, 1982년에 Davies 등¹⁰⁾이 간접 면역항체법으로 ANCA를 처음으로 발견하여 중요한 전기를 마련하였다. 이후 수년간에 걸쳐 C-ANCA가 활동성 Wegener씨 육아종증 환자의 90% 이상에서 검출됨이 계속적으로 보고되었고, 이 자가항체의 표적항원이 호중구 1차 과립내의 serine proteinase 임이 입증되었다^{3, 4)}. 1988년에 Falk 등³⁾은 간접 면역 항체법으로 핵주위에 염색이 되는 ANCA를 발견하여 이를 P-ANCA로 명명하였는데, 이는 호중구 내의

myeloperoxidase 등의 효소에 대한 항체로서, 주로 특발성 급속진행성 사구체신염(idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis)이나 결절성 다발동맥염에서 나타나며, Wegener씨 육아종증에 있어서는 C-ANCA보다는 비특이적으로 약 5%에서 발견되는데, 본 예에서는 P-ANCA가 검출된 바 있다. ANCA가 Wegener씨 육아종증의 병인에 있어 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있으며, 호중구를 활성화하여 탈과립을 일으키고, 이로 인하여 serine proteinase 등의 효소 및 산소유리기를 분비하며, 혈관내피세포의 손상을 일으키는 것으로 보고된 바 있으나, 아직은 생체외 실험에 그치고 있으며^{3, 4)}, Wegener 씨 육아종증 환자에서 ANCA가 음성인 경우가 있고, ANCA의 역할이 질환의 활성도와 비례하지 않으며, 관해가 온 경우에도 ANCA가 고역가로 유지되는 예가 상당수 있다는 점 등에 근거한 반론 또한 있어, 병인에 있어서의 역할은 아직 확실히 규명되지 않았고 계속적인 연구가 요구된다고 할 것이다¹⁶⁾.

Wegener씨 육아종증은 병리적으로 혈관염을 특징으로 하는데 이는 세 가지 형태로 나타난다. 첫째는 모세혈관, 소정맥 및 소동맥 등에 호중구가 침윤하여 미소혈관염을 일으키는 것으로, 이 과정이 폐에서 일어나면 미만성 폐포출혈을 일으키게 되고, 피부에서는 자반을 형성하며, 신장에서 괴사성 사구체 신염을 일으킨다. 둘째는 좀 더 특징적인 소견으로서, 소 및 중등도의 동맥 및 정맥에 육아종성 혈관염이 나타나는 것으로, 폐실질에 주로 나타나는 병변이며 다핵 거대세포를 동반한다. 세째는 괴사성 혈관염으로서 전신적인 장기에 다 나타날 수 있다. 이러한 형태의 혈관염들은 혈관내의 용고와 폐색을 일으켜 결국 조직괴사를 초래한다¹⁷⁾.

Wegener씨 육아종증은 두통, 발열, 전신무력감, 관절통 등의 전신증상이 나타날 수 있고, 장기별로는 호흡기계에 가장 흔히 병변을 나타내어, 코, 부비동, 그리고 기관 등 상기도의 병변이 90% 이상에서 나타나며, 기관지나 폐를 침범하는 경우는 80% 이상으로 보고된 바 있다⁵⁾. 폐부 방사선검사상 이상소견을 관찰할 수 있는 경우는 약 2/3정도로 미만성 침윤이 60%, 결절을 형성하는 경우는 30%, 공동을 형성하는 경우가 20%로 알려져 있다. 모세혈관염이 나타나는 경우는 1/3로서 이는 폐출혈에 의해 객혈을 일으킬 수 있다.

그외 드물게 간질성 섬유화, 급만성 세기관지염, 폐쇄성 세기관지염, 흉막삼출 등이 나타날 수 있다¹⁸⁾. 신장을 침범하는 경우는 70-80%로 조직학적으로는 주로 초점성 구역성 사구체신염(focal segmental glomerulonephritis)을 일으키며 반월(crescent)을 종종 동반한다. 면역형광법이나 전자현미경 검사상으로는 대개는 특이한 소견을 보이지 않는다¹⁷⁾. 사구체신염은 초기에 치료하지 않으면 비가역적인 신부전을 초래하여 중요한 사인이 된다⁵⁾. 그 외 눈에는 결막염, 포도막염 등이 올 수 있고, 귀에는 중이염, 난청 등이 나타날 수 있으며, 피부발진이 나타날 수 있다^{2, 5)}. 신경계의 병변은 약 20-50%에서 나타나며, Drachman⁶⁾은 신경계의 병변을 세가지로 분류하였는데, 첫째는 부비동 등의 인접부위에서 육아종성 병변이 뇌로 파급되어 오는 것으로, 가장 흔한 형태이며, 둘째는 신경계 내에서 혈관염이 발생하여 중추 및 말초신경계에 출혈이나 혈전증을 일으키는 경우이며, 세째는 중추신경계 내에서 다발성 육아종이 형성되는 경우로, 이로 인해 뇌의 종괴양 병변이 나타날 수 있는데, 이는 가장 드문 형태이며, 신경계병변의 3% 정도를 차지한다고 하였다. 이러한 뇌의 종괴양 병변을 동반한 Wegener씨 육아종증에 대한 외국의 보고로는, Oimomi 등¹⁹⁾이 뇌 전산화단층촬영상 뇌에 종괴양의 병변을 보인 예에서 수술을 시행하여, 육아종 형성 및 임파구, 형질세포, 거대세포 등의 침윤을 병리조직학적으로 입증한 바 있고, Miller 등⁷⁾은 전신성 발작을 보인 Wegener씨 육아종증 환자에서 자기공명영상을 시행하여 뇌의 종괴양 병변을 관찰하였고, 병리조직학적으로 확인하지는 않았지만 면역억제제 치료 후 현저하게 호전된 바 있어, 이를 괴사성 육아종성 염증에 의한 병변으로 설명한 바 있다. 본 예에서도 뇌 자기공명영상에서 Miller 등이 보고한 예와 유사하게 윤상 조영증강(ring enhancement)이 되는 출혈을 동반한 종괴의 소견을 보인 바 있고, 이로 인하여 좌측 편마비, 전신성 발작 그리고 시력소실 등의 신경증상을 보인 바 있는데, 스테로이드와 cyclophosphamide의 병합요법에도 불구하고 이러한 증상이 일시적으로 악화된 것은 혈액투석 시에 사용한 항응고제 등에 의해 뇌출혈이 조장되어 나타난 현상으로 추정할 수 있겠으며, 이후 면역억제제 병합요법을 포함한 보존적 치료를 계속하여, 신경학적 증상이 호전되는 양상을 보였고, 환자상태가 불

량하여 추적검사를 자기공명영상으로 하지 못하고, 전산화단층촬영으로 하여 정확한 비교는 어려우나, 병변의 크기가 감소하는 소견을 보인 바 있다. 이러한 사실에 근거하면, 뇌의 병변을 병리적으로 확진하지는 못 하였으나, 뇌종양보다는 육아종성 염증에 의한 종괴양 병변에 혈관염에 의한 출혈이 동반되어 나타난 것일 가능성이 높은 것으로 사료된다.

Wegener씨 육아종증의 진단은 전형적인 임상적 소견과 조직에서 괴사성 육아종성 혈관염을 확인함으로써 가능한데, 생검조직으로는 폐가 가장 유용하며, 그외 ANCA나 신생검이 진단에 도움을 준다⁵⁾.

Wegener씨 육아종증은 치료하지 않는 경우 급속한 경과를 취하여 평균수명은 5개월 정도이며, 90% 이상이 2년내에 사망하지만, 스테로이드와 cyclophosphamide의 병합요법을 개발되어, 현재 가장 좋은 치료법으로 인정되고 있는데, 이 치료법으로 90%에서 현저한 호전을 보이고 75%에서 완전판해를 가져오나, 재발이 흔하고, 약제의 부작용에 의한 이환율이 높으며, 신부전이 진행한 경우에는 생존률의 향상이 없는 것으로 알려져 있다⁵⁾. cyclophosphamide에 의한 출혈성 방광염, 방광암, 골수억제, 불임 등의 부작용을 줄이기 위하여 간헐적인 정주 cyclophosphamide 총격요법 및 azathioprine, cyclosporin A, methotrexate, trimethoprim-sulfamethoxazole 등이 시도된 바 있으나 아직은 연구가 불충분하고, 종종의 Wegener씨 육아종증 환자에서는 그 효과가 cyclophosphamide의 지속적인 경구요법에 미치지 못 하는 것으로 알려져 있다. 스테로이드는 경구 prednisolone이 많이 사용되나, 본 예에서는 경구 prednisolone 복용 후 오심, 구토가 심하여 정주 dexamethasone를 사용한 바 있다²⁰⁾.

본 예는 중이염, 폐침윤 및 출혈, 신부전 등의 소견을 보였고, 특히 뇌에 혈관염과 육아종의 형성에 의해서 발생한 것으로 추정되는 출혈성 종괴의 소견을 보인 바 있는데, 스테로이드 및 cyclophosphamide 병합요법으로 폐병변은 일시적으로 호전되었고, 뇌병변도 약간의 호전을 보인 바 있으나, 신부전은 회복되지 않았고, 폐출혈의 악화로 급성 호흡부전이 병발하여 사망한 바 있다.

요 약

저자들은 폐출혈에 의한 객혈, 중이염 및 신부전의 소견을 보였고, 혈청검사상 P-ANCA 양성인 46세 여자 환자에서 폐생검을 시행하여 Wegener씨 육아종 증을 진단하였으며, 신경학적인 증상이 나타나 시행한 뇌 자기공명영상에서 출혈성 종괴를 보인 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

= Abstract =

A Case of Wegener's Granulomatosis with Pulmonary Hemorrhage and a Hemorrhagic Mass in the Brain

Kwang Joo Park, M.D., Chul Min Ahn, M.D.
Hong Lyeol Lee, M.D., Young Won Yoon, M.D.
Seung Yong Lee, M.D., Hyung Jung Kim, M.D.
Joon Chang, M.D., Sung Kyu Kim, M.D.
Won Young Lee, M.D. and Sang Ho Cho, M.D.*

Department of Internal Medicine, Pathology,
College of Medicine, Yonsei University,
Seoul, Korea

Wegener's granulomatosis is a necrotizing, granulomatous vasculitis that involves multiple organs including the upper and lower respiratory tract and the kidney. The antineutrophil cytoplasmic antibody is a serologic marker with high sensitivity and specificity, which is useful in diagnosis of the disease and is considered to have a significant role in its pathogenesis.

Wegener's granulomatosis had been a fatal disease until combination therapy with cyclophosphamide and corticosteroids was introduced, which have improved the clinical course and the survival significantly. Wide spectrum of neurologic involvements such as peripheral and cranial neuritis, myelopathy, and cerebritis in Wegener's granulomatosis has been reported, but manifestation of mass-like formation in the brain has rarely been reported.

We experienced a case of Wegener's granulomatosis with pulmonary hemorrhage, renal failure, and a hemorrhagic mass in the brain. Its diagnosis was based on clinical findings, positive result of ANCA test, and the thoracoscopic lung biopsy. The hemorrhagic mass of the brain was found by

magnetic resonance imaging and it is considered to be the result of granulomatous inflammation and vasculitis. With the combination therapy the cerebral lesion was slightly improved but the patient expired due to irreversible renal failure and progressive pulmonary hemorrhage.

Key Words: Wegener's granulomatosis, Pulmonary hemorrhage, Hemorrhagic mass in the brain

REFERENCES

- 1) Fahey JL, Leonard E, Churg J: *Wegener's granulomatosis*. *Am J Med* 17:168, 1954
- 2) Wolff SM: *Wegener's granulomatosis*. *Ann Intern Med* 81:513, 1974
- 3) Falk RJ, Jennette JC: *Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis*. *N Engl J Med* 318:1651, 1988
- 4) van der Woude FJ, Lobatto S, Permin H, van der Giessen M, Rasmussen N, Wiik A: *Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis*. *Lancet* 1:425, 1985
- 5) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan MS, Lebowics RS, Travis WD, Rottem M, Fausi AS: *Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients*. *Ann Int Med* 116:488, 1992
- 6) Drachman DA: *Neurological complications of Wegener's granulomatosis*. *Arch Neurol* 8:145, 1963
- 7) Miller KS, Miller JM: *Wegener's granulomatosis presenting as a primary seizure disorder with brain lesions demonstrated by magnetic resonance imaging*. *Chest* 103:316, 1993
- 8) Klinger H: *Grenzformen der periarteritis nodosa*. *Frankfurt Ztschr Path* 42:455, 1931
- 9) Wegener F: *Über generalisierte, septische Gefäßserkrankungen*. *Verh Deutsch Ges Pathol* 29:202, 1936
- 10) Davies D, Moran J, Niall J, Ryan G: *Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody*. *BMJ* 2:606, 1982
- 11) Mayet WJ, Csernok E, Szymkowiak C, Gross WL, Meyer BK: *Human endothelial cells express proteinase 3: the target antigen of anticytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis*. *Blood* 82:1221, 1993

- 12) 김영락: *Wegener*씨 육아종증 3례. 대한이비인후과학회지 10:10, 1967
- 13) 명해성, 신일식, 김민식, 원권희, 조승호: *Wegener's* 육아종증. 대한이비인후과학회지 29:912, 1986
- 14) 허정숙, 이수형, 박성배, 김현철, 박관규, 이상숙: 항호중구 세포질 항체(ANCA) 양성으로 진단된 *Wegener* 육아종증 3례. 대한내과학회잡지 44:263, 1992
- 15) 임도선, 차대룡, 권영주, 조원용, 김형규: 항호중구 형질 항체가 증명된 *Wegener's granulomatosis* 1례. 대한신장학회지 11:462, 1992
- 16) Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW, Leavitt RY, Fauci AS, Hoffman GS: *Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's* granulomatosis. *Arthritis Rheum* 36:365, 1993
- 17) Churg J, Churg A: *Idiopathic and secondary vasculitis: A review.* *Mod Pathol* 2:144, 1989
- 18) Landman S, Burgener F: *Pulmonary manifestations in Wegener's granulomatosis.* *AJR* 122:750, 1974
- 19) Oimomi M, Suehiro I, Mizuno N, Baba S, Okada S, Kanazawa Y: *Wegener's granulomatosis with intracerebral granuloma and mammary manifestation.* *Arch Intern Med* 140:853, 1980
- 20) Gross WL: *New developments in the treatment of systemic vasculitis.* *Curr Opin Rheumatol* 6:11, 1994