

전신 홍반 루푸스 환자에게 발생한 급성 루푸스 폐렴 치료 1예

안양 샘병원 내과

정세영 · 박현성 · 강신명 · 이성학 · 박평강 · 정기환 · 오지민

A Case of Lupus Pneumonitis Therapy in a Patient with Acute Systemic Lupus Erythematosus

Se Young Jung, Hyun Sung Park, Shin Myung Kang, Sung Hak Lee, Pyung Kang Park, Ki Hwan Jung, and Ji-Min Oh

Department of Internal Medicine, Anyang SAM Hospital, Anyang, Korea

Systemic lupus erythematosus is a connective tissue disease with multiple organ involvement due to atypical creation of an anti-body to an intracellular component. Although it can directly invade respiratory organs, such as the pleura, pulmonary parenchyma, trachea, pulmonary vessels, and pulmonary muscle, pulmonary involvement is mostly secondary to infection after immunosuppressant use, and pulmonary parenchyma invasion due to an immune response is relatively rare. This is a case report of acute lupus pneumonitis in a patient with systemic lupus erythematosus who was successfully treated with steroid therapy. (Korean J Med 2014;87:642-646)

Keywords: Systemic lupus erythematosus; Steroid

서 론

전신 홍반 루푸스는 조직과 결합하는 자가 항체와 면역 복합체에 의해서 기관, 조직 및 세포가 손상을 받는 자가면역 질환이다. 한 연구에서 루푸스 치료 중 합병증으로 폐렴이 9.6% 정도 발생하였다고 보고하였으나 대부분 치료를 위해 스테로이드 및 면역억제제 사용으로 인한 이차 감염이 원인이 되어 발생하였다고 하며[1] 감별이 필요한 폐실질을 침범하는 비감염성 원인에 의한 루푸스 폐렴은 국내 보고가 소아와 성인 각 1예에 불과하다. 저자들은 루푸스 폐렴이 스

테로이드 치료로 호전된 후 관해가 유지된 환자를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환자: 25세 여자, 유○○

과거력: 특이 병력이 없는 환자로 내원 17개월 전 발열로 인해 본원 방문하여 시행한 컴퓨터 단층촬영상 속립성 결절 소견이 있어 기관지 내시경을 시행하였다. 객담이나 이물이 없었으며 좁아지거나 막힌 부위가 없는 정상 소견이었고 기

Received: 2014. 1. 11

Revised: 2014. 3. 10

Accepted: 2014. 4. 24

Correspondence to Ji-Min Oh, M.D.

Department of Internal Medicine, SAM Medical Center, 9 Samdug-ro, Manan-gu, Anyang 430-733, Korea

Tel: +82-31-467-9226, Fax: +82-31-467-9198, E-mail: ninijang@naver.com

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

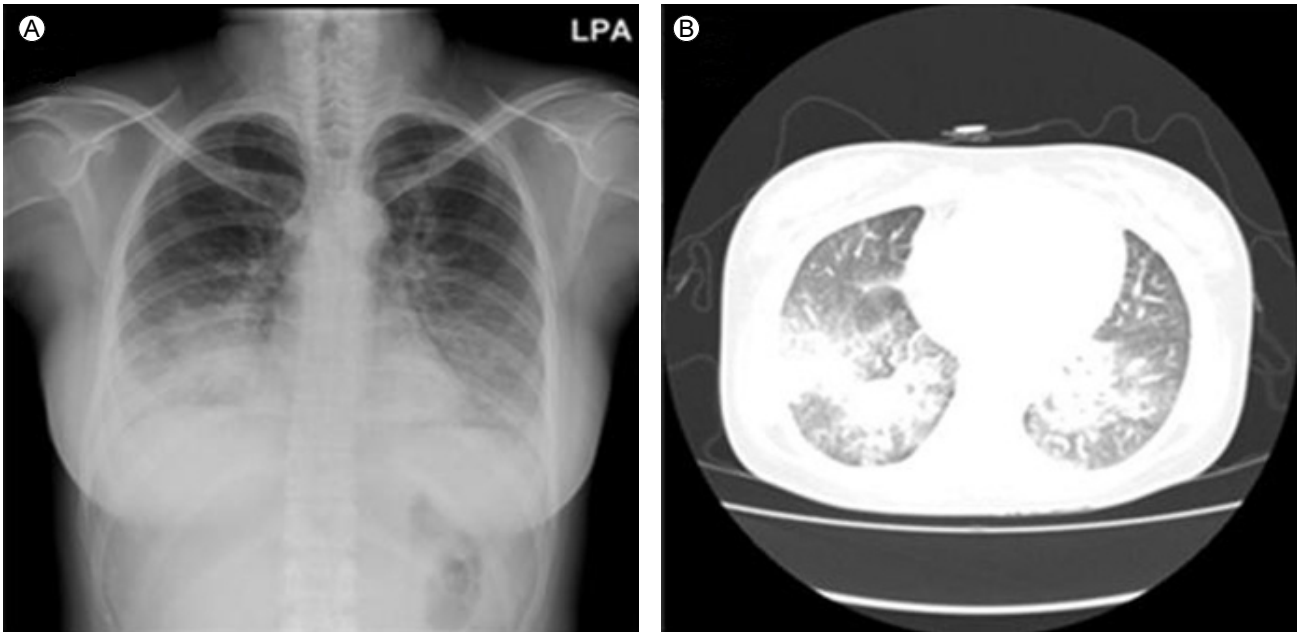


Figure 1. (A) Infiltration in both lower lung fields and costophrenic angle blunting are seen. (B) Ground glass appearance is seen in both basal lung fields.

관지 폐포 세척액 검사 결과 정상이었으며 객담 배양 검사상 음성, *Mycobacterium Tuberculosis*에 대한 PCR 검사상 음성 소견을 보였다. 이후 4개월 뒤 추적 관찰을 위해 시행한 컴퓨터 단층촬영상 속립성 결절은 개선된 소견을 보였다. 신체 검사상 양 손가락 근위지 관절에 동반된 관절염과 광과민성, 레이노 증후군, 탈모증과 당시 혈액 검사상 혈색소 11.1 g/dL (정상 범위 12-16 g/dL)로 빈혈 소견을 보였으며 항-Sm항체 양성, 항핵 항체 양성, 항 Ro 항체 양성, 항 La 항체 음성, 항 이중가닥 DNA IgG 항체 양성, C3 137 mg/dL (정상 범위: 90-180), C4 31 mg/dL (정상 범위: 10-40)로 전신 홍반 루푸스 분류 기준을 만족하여 hydroxychloroquine 300 mg을 사용하며 외래 추적 관찰 중이었고, 레이노 현상에 대해 nifedipine 10 mg을 아침, 저녁으로 복용하였다.

현병력: 내원 1주 전부터 시작된 오한 및 발열, 근육통으로 본원 응급실 방문하여 입원 권유 받았으나 자의로 귀가 후에도 증상이 지속되어 다음날 외래를 통하여 입원하였다.

이학적 관찰: 내원 당시 혈압은 120/70 mmHg, 맥박 72/분, 호흡 20회/분, 체온은 37.8°C였다. 신체 검사에서 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 약한 호흡 곤란을 호소하였으며, 폐음은 양측 아래쪽으로 감소되어 있고 수포음이 청진되었다. 심음은 정상이었고 심장 잡음은 들리지 않았다.

검사 소견: 혈색소 10.9 g/dL (정상 범위 12-16 g/dL), 백혈구 4,300/uL (정상 범위 3,500-9,000/uL), 호중구 85.6% (정상 범위 50-70%), 혈소판 152,000/uL (정상 범위 140,000-440,000/uL)이었다. 적혈구 침강 속도 38 mm/h (정상 범위 0-20 mm/hr), C 반응성 단백 236.9 mg/L (정상 범위 0-5.0 mg/L)으로 상승되어 있었다. 혈액 요소 질소 10 mg/dL (정상 범위 7-18 mg/dL), 크레아티닌 0.5 mg/dL (정상 범위 0.6-1.2 mg/dL), AST (Aspartate Transaminase)/ALT (Alanine Transaminase) 49/31 U/L (정상 범위 10-45/10-45 U/L), 총콜레스테롤 144 mg/dL (정상 범위 120-240 mg/dL), 총단백 6.6 g/dL (정상 범위 6.5-8.3 g/dL), 알부민 3.3 g/dL (정상 범위 3.6-5.5 g/dL), 글로불린 3.3 g/dL (정상 범위 1.5-3.5 g/dL)이었다. VDRL 음성, Procalcitonin 0.43 ug/mL, 항 이중가닥 DNA IgG 항체 음성, 항 카디오리핀 IgA, IgM, IgG 항체 음성, 루푸스 항응고 항체 음성, 항-beta2 glycoprotein IgM, IgG 항체 음성이었다. 보체는 C3 125 mg/dL (정상 범위: 90-180), C4 35 mg/dL (정상 범위: 10-40)이었으며 6개월 후 추적 관찰한 C3 112 mg/dL, C4 31 mg/dL로 큰 변화는 없었다. 인터페론 감마 분비 검사 불확정, 효소 면역 특이 항체 측정법을 이용한 렙토스피라 항체, 한탄 바이러스 항체, 츠츄가무시 항체 음성이었고 미코플라즈마, 엡스타인-바 바이러스, 거대 세포 바이러스 검사에서

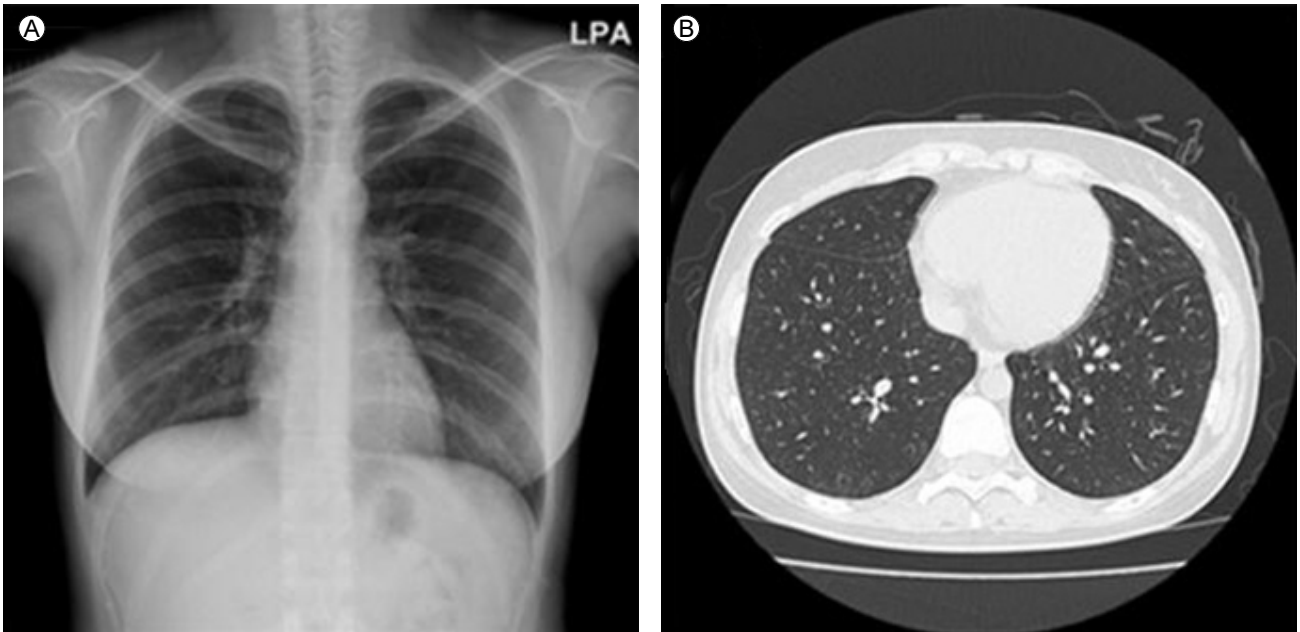


Figure 2. (A) Improved lower lung field infiltration and the disappearance of costophrenic angle blunting after 1 month. (B) Improved ground glass appearance in both basal lung fields after 1 month.

현성 감염은 배제되었다. 인플루엔자 바이러스 항원A/B 음성이었다. 흉부 방사선 검사에서 양측 폐 하부 침윤과 늑막 삼출이 관찰되었고 흉부 컴퓨터 단층 촬영에서 양측의 흉수와 양측 폐 기저부에서 젓빛유리모양 혼탁, 경화 및 소엽 사이막의 비후 소견을 보였다(Fig. 1A, 1B). 세균, 바이러스 감염 배제를 위한 검체 확보와 폐 출혈 등을 배제하기 위해 기관지 내시경하 기관지 폐포 세척 검사를 시행하였고 기관지 내시경 검사상 삼출액이나 폐색, 출혈 소견이 보이지 않았으며 기관지 폐포 세척액에서도 혈철소 적재 대식 세포는 보이지 않았다. 대기에서 동맥혈 가스 분석은 pH 7.434, PaCO₂ 32.3 mmHg, PaO₂ 65.5 mmHg, HCO₃ 21.1 mmol/L이었고, 폐 산소화능 지표(PaO₂/FiO₂) 320 mmHg이었다. 폐렴의 원인 감별을 위해 양측 흉수에 대한 흉강 천자를 시행하였고, 흉수는 pH 7.223, 적혈구 200/uL, 백혈구 1,200/uL (호중구 35%, 림프구 20%), 당 138 mg/dL (혈장 당 135 mg/dL), 총단백 2.7 g/dL, LDH 628 U/L (혈장 LDH 437 U/L), 아데노신 탈아미노 효소 63 IU/L, 항핵 항체 양성(1:640, speckled), 삼출성 소견이었으며 흉막 삼출액 배양 검사, 항산균 도말 및 배양 검사 음성이었다. 심전도는 동빈맥 소견이었고 심낭염 여부 등의 평가를 위해 경흉부 심초음파를 시행하였으나 소량의 심낭 삼출액 외에 심기능 저하 등 이상 소견은 보이지 않았다. 또

한 단백뇨, 혈뇨 소견은 없었으며 세 차례 연속으로 시행한 객담배양 검사는 정상 세균 총이었고, 혈액배양 검사는 음성이었다. 객담 항산균 염색 도말 및 배양 검사는 음성, 객담 진균 배양 검사 음성이었다. 이후 기관지 폐포 세척액 배양 검사 상 세균, 항산균 염색 도말 및 배양 음성 소견을 보였고 결핵 및 비 결핵 항산균, 쥐폐포자충, 곰팡이, 수두 대상 포진 바이러스, 거대세포 바이러스 중합 효소 연쇄 반응 음성 소견이었다.

치료 및 경과: 상기 소견들로 전신 홍반 루푸스에 동반한 급성 루푸스 폐렴으로 진단하여 1주일간 methylprednisolone 1 mg/kg 투여하였고, 이후 prednisolone 60 mg/일 경구 복용으로 변경한 후 점진적으로 감량하였고 azathioprine 50 mg을 추가하였다. 폐의 감염을 배제할 때까지 Piperacillin/tazobactam (4 g/0.5 g)을 하루 세 번 9일간, ciprofloxacin 400 mg 하루 두 번 5일간 사용하고 중단하였다. 치료 11일째 환자는 호전되어 퇴원하였고 한 달 후 촬영한 흉부 방사선과 흉부 컴퓨터 단층 촬영에서 폐 침윤과 늑막 삼출액은 소실되었다(Fig. 2A, 2B). 퇴원한 지 한 달 후 임의로 면역 증강에 도움이 되는 보조 식품을 함께 복용하면서 간수치 상승하여 azathioprine을 중단하였으며 퇴원 15개월 후 prednisolone 2.5 mg을 복용 중으로 재발 없이 외래 관찰 중이다.

고 찰

급성 루푸스 폐렴은 전신 홍반 루푸스 환자에서 감염이 아닌, 자가 항체에 의해 급성으로 발생하는 폐렴으로 국소적 혹은 확산된 폐의 경결을 특징으로 하는 질환이며 드물지만 중요한 합병증이다. 전신 홍반 루푸스는 주로 가임기 여성에서 남성보다 10배 더 발생할 확률이 높지만 폐를 침범하는 경우는 남성에서 더 빈번하다[2]. 한 연구에서 90명의 전신 홍반 루푸스 환자를 부검한 자료에 따르면 전신 홍반 루푸스 환자의 폐 병변의 빈도는 늑막염이 78%, 박테리아 감염 58%, 폐포 출혈이 26%, 말단 기도 변형이 21%, 기회 감염이 14%, 폐 색전증이 8% 발생하였으나 급, 만성 루푸스 폐렴은 한 건도 발생하지 않았다[1]. 다른 연구에서 루푸스 폐렴은 전체 전신 홍반 루푸스 환자에서 1-4% 정도의 발생률을 보인다고 하였는데 이 경우도 감염이나 흡인성 폐렴과 관련된 경우가 포함되어 실제 빈도는 매우 낮을 것으로 분석하였다.

급성 루푸스 폐렴 환자에서 기침, 호흡곤란, 흉통, 발열 등과 같은 증상이 있을 수 있으며 이와 함께 저산소증이 동반되어 매우 심한 경과를 밟게 되는 경우도 있고 간헐적으로 객혈을 동반하기도 한다[3]. 이학적 소견상 폐 기저부에 말기 흡기성 수포음이 들리기도 한다.

홍수의 항핵 항체를 분석한 연구에서 루푸스와 연관된 홍수의 경우 홍수의 항핵 항체($\geq 1:160$)가 높은 수치를 보여 진단에 도움이 될 것으로 여겨진다[4]. 한 연구에서 항 Ro 항체가 폐 침범이 없는 환자의 38%에서 양성으로 보고되는 반면 침범이 있는 환자에서 81%로 높게 나와 이 항체가 급성 루푸스 폐렴의 병태생리에 중요한 역할을 할 것으로 제시하고 있다[5]. 또한, 폐 침윤을 일으킬 수 있는 감염성 폐렴(세균성, 바이러스성, 곰팡이), 폐 출혈, 폐 색전증, 기질성 폐렴 등을 배제해야 한다. 다른 원인에 의한 폐렴을 감별하기 위해 가래 검사, 세균 배양 검사, 기관지 폐포 세척 검사 등을 시행할 수 있다. 또한 루푸스 폐렴을 진단하기 위해 흉부 X-선 검사, 컴퓨터 단층촬영, 67 갈륨 신티그라피 등이 도움이 된다. 흉부 X-선상 비특이적으로 양측 폐 저부에 포도송이 모양의 침윤과 횡경막의 상승 등이 나타날 수 있으며 루푸스 폐렴의 50% 이상에서 홍수를 동반하며 무기폐, 폐동맥 고혈압이 발생될 수 있다[6]. 컴퓨터 단층촬영 소견상 폐 전반에 간유리 음영과 같은 폐포 염증이 보이거나 벌집 모양의 섬유화가 보이기도 하며 소량의 양측 홍수 또한 흔하게

발견할 수 있으나 비특이적인 소견으로 폐 감염, 폐 부종 혹은 약물 반응과 구별이 어려울 수 있다.

본 환자의 경우 전신 홍반 루푸스를 진단받기 전 발열이 있어 흉부 X-선 검사를 시행하였고 정상 소견을 보였으나 흉부 전산화 단층 촬영에서 소량의 홍수와 더불어 속립성 결절이 관찰되었었다. 전신 홍반 루푸스 진단 후 스테로이드 치료로 속립성 결절이 약간 호전되었으나 지속된 상태로 지내던 중 발열 등 증상 악화와 함께 폐 침윤이 발생하여 급성 루푸스 폐렴으로 진단하였는데 급성 루푸스 폐렴에서 드물게 처음 흉부 X-선 검사상 정상 혹은 결절만 보이는 경우도 있어 급성 루푸스 폐렴이 이전에는 속립성 결절로 있었다가 재발된 후에는 침윤이 동반된 폐렴으로 발현되었을 가능성도 배제하기 어렵다.

루푸스 폐렴과 폐 출혈을 감별하기 위해서는 기관지 폐포 세척 검사가 도움이 된다. 기관지 폐포 세척 검사상 루푸스 폐렴은 활성화된 다형핵구와 함께 증가한 세포질 소견을 보일 수 있으며 폐 출혈은 혈철소가 있는 대식세포와 함께 출혈액이 있는 소견을 보여 구별할 수 있다. 만약 루푸스 폐렴이 의심된 환자에서 컴퓨터 단층촬영 그리고 기관지 폐포 세척 검사로 충분하지 않다면 비디오 흉강경 폐조직 검사 혹은 개흉 폐 생검을 고려할 수 있다.

루푸스 폐렴의 조직병리학적 소견은 급성 폐포벽 손상과 폐포 출혈, 폐포 부종, 초자양막 형성, 간질성 부종과 단핵구 침윤 등이 나타난다[7]. 면역형광 검사상 폐포벽, 간질, 모세혈관 내피세포에 IgG, C3의 과립성 침착이 발견되며 전자현미경 소견상 면역복합체의 침착이 발견된다.

급성 루푸스 폐렴에 대한 표준화된 치료는 아직 정립되지 않았다. 많은 연구에서 고용량 prednisone (분할된 일일 용량으로 kg당 1-1.5 mg을 1-3일)을 사용 후 경구(kg당 1 mg을 매일)로 바꾸어 치료하는 것이 효과적이라고 보고하였다[8]. 하지만 일부 환자에서는 이미 다른 임상 소견에 대하여 스테로이드를 투여하고 있는 상태일 수 있어 스테로이드만으로 효과를 기대하기 어렵다. Prednisone에 반응하지 않는 환자에 있어서 면역억제제인 azathioprine (체중 kg당 2.0-2.5 mg)을 추가함으로써 현저한 증상의 호전이 있음을 보고한 예도 있으며 면역억제제가 실패한 경우 혈장 분리 반출술을 고려해 볼 수 있다. 심한 경과를 보이는 경우 cyclophosphamide가 보조 요법으로서 중요한 역할을 한다는 보고들도 있다[5]. 또한, 초기에 감염으로 인한 폐렴이 감별되지 않은 상

태에서는 광범위 항생제를 균 배양 검사가 보고될 때까지 사용하는 것을 권장한다. 만일 환자가 72시간 내에 스테로이드에 반응을 보이지 않거나 심계항진, 저산소증 혹은 광범위한 폐 출혈 등이 의심된다면 3일 동안 매일 정맥 내 methylprednisolone을 1 g 이상 투여해 볼 수 있다[8]. 심각한 동맥혈 저산소증이 동반되었을 때 기계 호흡 등이 중요한 치료가 될 수 있다.

급성 루푸스 폐렴의 예후는 좋지 않은 것으로 보고되었는데 한 연구에서 치사율이 50% 이상 된다고 하였으며 생존자도 심각한 제한성 폐질환과 같은 후유증이 남게 된다고 하였다. 하지만 최근 기계 호흡 등의 발전과 고용량 스테로이드의 사용 혹은 면역억제제의 사용 등으로 인해 생존율은 증가하고 있는 것으로 예상되고 있다[9]. 또 다른 연구에서 BAL 검사상 림프구 증가증이 보이면 예후가 좋은 반면 호산구나 호중구가 많을 경우 높은 치사율을 보인다고 밝혔다[10]. 특히 산후 기간에 발생한 루푸스 폐렴은 예후가 매우 나쁜 것으로 보고되었다.

요 약

전신 홍반 루푸스로 치료를 받고 있는 환자에서 갑작스런 발열과 호흡 곤란이 있었고, 혈액, 객담 배양 검사 등을 통해 감염을 배제하고 루푸스 폐렴으로 진단할 수 있었으며 스테로이드와 보존적 치료로 호전 후 관해를 유지하여 이를 보고한다.

중심 단어: 급성 루푸스 폐렴; 전신 홍반 루푸스; 스테로이드

REFERENCES

1. Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM. The lung in systemic lupus erythematosus. Analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med* 1981;71:791-798.
2. Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, et al. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. *Lupus* 2009;18:1053-1060.
3. Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:397-409.
4. Wang DY, Yang PC, Yu WL, Kuo SH, Hsu NY. Serial antinuclear Antibodies titre in pleural and pericardial fluid. *Eur Respir J* 2000;15:1106-1110.
5. Cheema GS, Quismorio FP Jr. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6:424-429.
6. Kim JS, Lee KS, Koh EM, Kim SY, Chung MP, Han J. Thoracic involvement of systemic lupus erythematosus: clinical, pathologic, and radiologic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:9-18.
7. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23: 469-480.
8. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 2010;31: 479-488.
9. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest* 2000;118:1083-1090.
10. Witt C, Dörner T, Hiepe F, Borges AC, Fietze I, Baumann G. Diagnosis of alveolitis in interstitial lung manifestation in connective tissue diseases: importance of late inspiratory crackles, 67 gallium scan and bronchoalveolar lavage. *Lupus* 1996;5:606-612.