

폐와 중이에 침범한 베게너 육아종증

- 1예 보고 -

포천 중문외과대학 분당 차병원 해부병리과 및 ¹내과
²연세대학교 의과대학 병리학교실

권계원 · 최윤정 · 안희정 · 한민수¹ · 신동환²

Wegener's Granulomatosis Involving Lung and Middle Ear

- A case report -

Kye Weon Kwon, Yoon Jung Choi, Hee Jeong Ahn,
Min Soo Han¹, and Dong Hwan Shin²

Departments of Pathology and ¹Internal Medicine, Pochon CHA General Hospital, Sunnam 463-070, Korea
²Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

A case of Wegener's granulomatosis is described, with special attention focused on the typical histologic findings and involvement of both middle ear and lung. The patient is a 37-year-old man presented with four-month history of cough and sputum. He had a past history of surgery of both ears because of otitis media followed by left facial palsy. Chest radiographs showed variable sized ill defined nodules in both lower lobes with internal airspace consolidation. Histologic preparations of the open lung biopsy specimens demonstrated a diffusely scattered palisading micro and macrogranulomas with central focus of neutrophils and necrotic collagen surrounded by histiocytes, histiocytic giant cells. Fibrinoid necrosis involved blood vessels and lung parenchyma. Chronic inflammation, diffuse granulation tissue formation and irregular fibrosis are also found in the lung parenchyma. The histologic findings of middle ear which was previously biopsied showed scattered palisading ill defined microgranulomas mixed with fibrotic tissue. (**Korean J Pathol 1998; 32: 470~473**)

Key Words: Wegener's granulomatosis, Granuloma, Vasculitis, middle ear, lung

베게너 육아종증 (Wegener's Granulomatosis, WG)은 특발성의 다기관 침범질환으로 무균성 괴사성 육아종성 염증을 보이며 혈관, 호흡계 및 신장의 침범을 특징으로한다. 1931년 Klinger가 처음 기술하였고 1936년에 베게너 (Wegener)가 하나의 질병 단위로 구분하였다.¹ 과거 베게너 육아종증의 치료 방법 발견 전에는 평균

생존 기간이 5개월로 치명적인 질환이었으나 cyclophosphamide라는 세포독성약물이 효과적인 치료방법으로 발견된 후 생존율이 현저히 향상되었다. 따라서 본 질환의 조기진단이 환자의 예후에 큰 영향을 미치게 되었다. 임상적으로 두경부에 가장 많이 침범하고 폐, 신장, 안구의 순서인데 두경부 중에는 비강 및 부비동의 침범이 가장 많고 다음으로 중이염, 청력손실 등의 순서이다. 저자는 최근 폐와 중이에 침범한 베게너 육아종증을 1예 경험하였는데 그 조직학적 소견이 매우 전형적이고, 중이에 침범된 예가 국내에 아직 보고된 바 없어 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

접 수: 1997년 10월 6일, 게재승인: 1998년 4월 1일
주 소: 경기도 성남시 분당구 야탑동 351, 우편번호 463-070
분당 차병원 해부병리과, 권계원

ISSN : 0379-1149

증 례

환자는 37세 남자로 4개월간의 기침, 가래를 주소로 내원하였다. 과기력상 내원 3개월전과 1개월전에 다른 병원에서 중이염으로 진단받고 양측 귀수술을 받았는데 조직진단은 섬유화를 동반한 만성 염증이었다. 당시 수술 전에 촬영한 흉부단순촬영상 일부에 음영이 증가된 부위가 있었으나 수술에는 큰 지장이 없어 다른 검사를 시행하지는 않았다. 내원 2개월전부터는 좌측 안

면신경 마비증세가 나타났는데 이마에 주름을 잡지 못하고 눈을 다 감을 수 없으며 입이 우측으로 돌아갔다고 한다. 이후 재활의학과에서 물리치료를 받아오던 중 기침, 가래 증상이 심해져 본원에 내원하였다. 환자는 평소 건강하였고 설핵, 건염, 고혈압, 당뇨의 과거력과 가족력은 없었으며 최근 40일간 6 Kg의 체중감소가 있었다고 한다. 흉부단순촬영과 고해상 단층촬영 소견상 여러 개의 경계가 불분명한 0.5~2 cm 사이의 다양한 크기의 결절들이 양측 폐하엽에 흩어져 있었고 그 내부에 일부 공기음영을 포함하고 있으며, 그 외 종격동에서 키진 림프절은 관찰되지 않았다 (Fig. 1). 가래의 결핵 배양 검사 및 그람 염색, 기생충 검사 등 비생물학적 검사와 항핵항체 (ANA)와 류마티스양인자 등 혈청학적 검사는 모두 음성이었고 직현구 침강속도는 135 mm/Hr

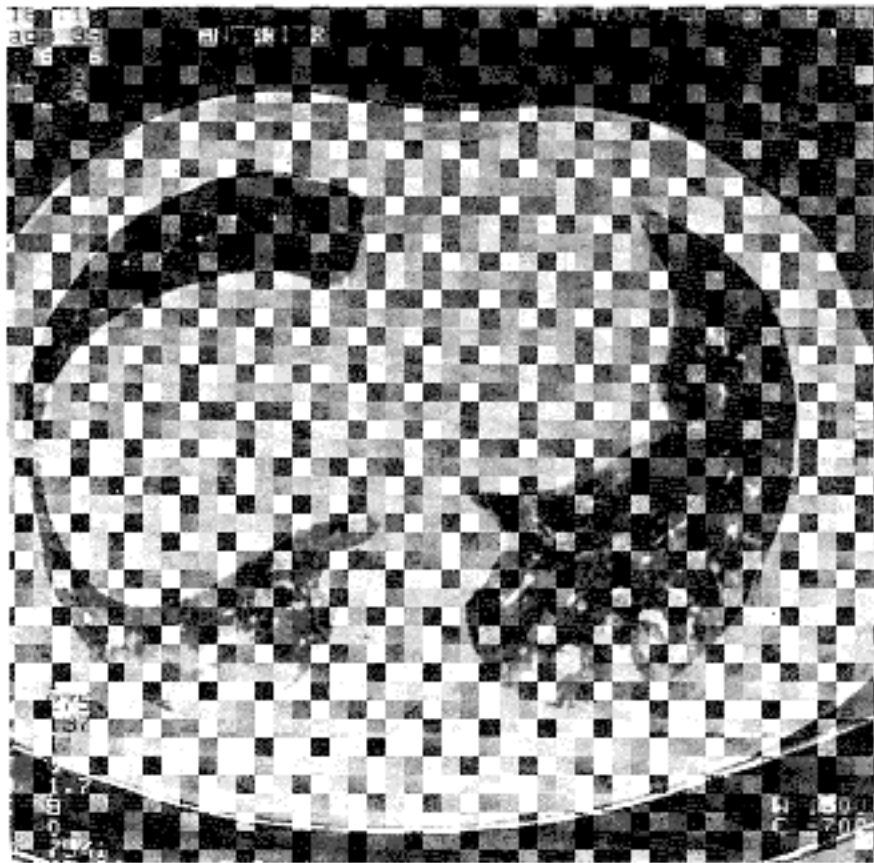


Fig. 1. Chest CT showed multiple variable sized nodules in both lower lobes, some of which were cavitory.

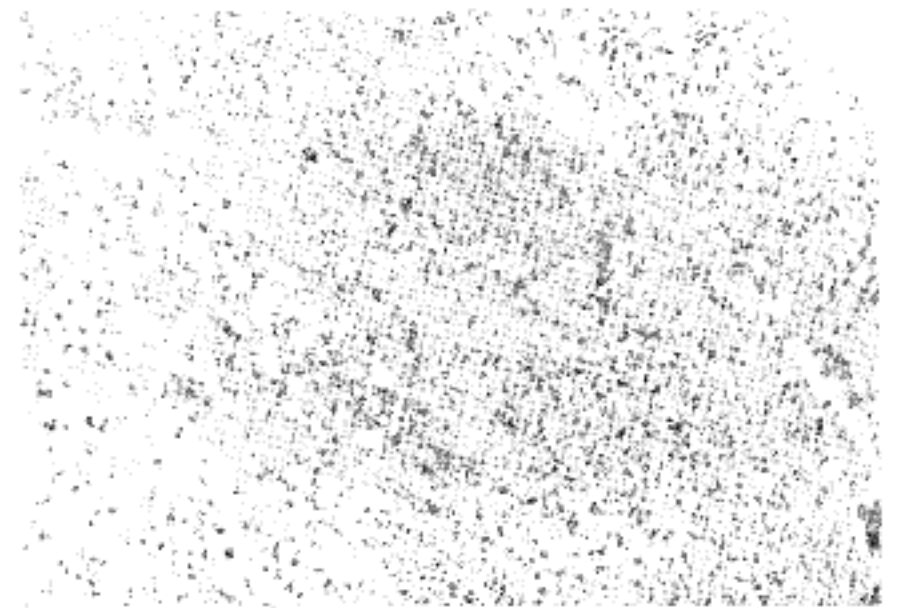


Fig. 3. Biopsy of both ears show a few ill defined granulomas with mild chronic nonspecific inflammatory cells infiltration.

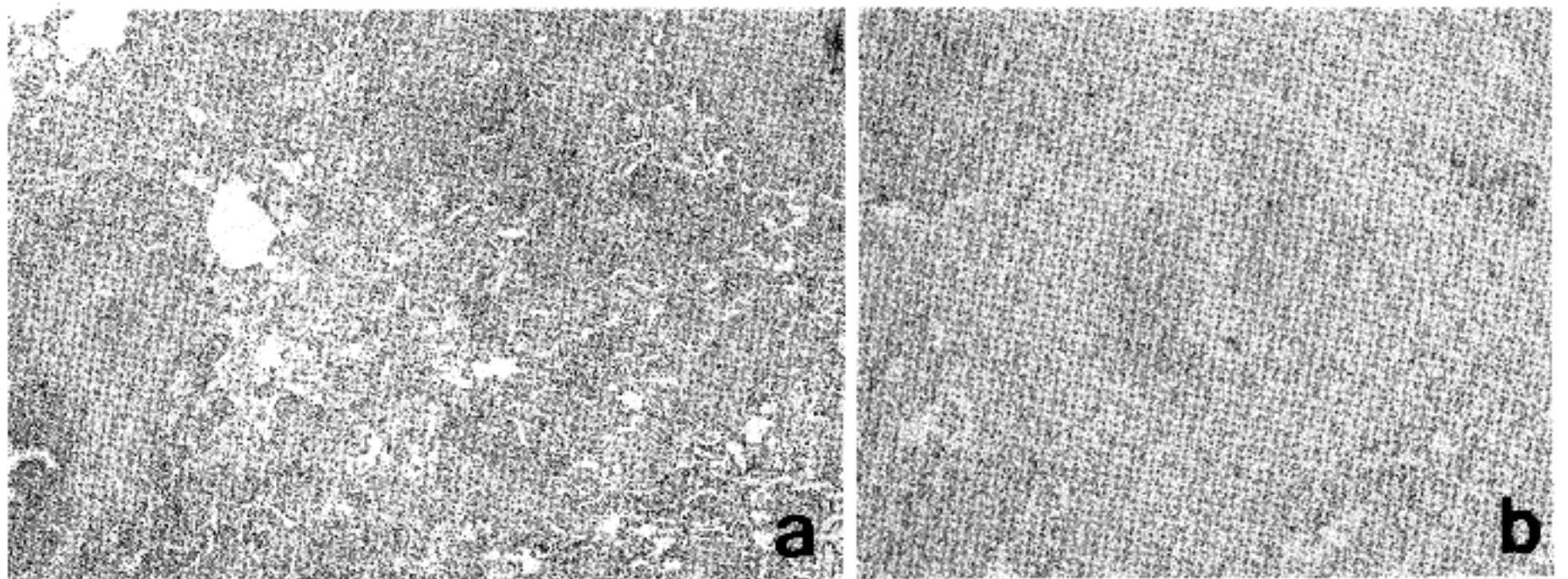


Fig. 2. (a) Low magnification of the pulmonary nodules show scattered round to irregularly shaped granulomas & vasculitis within inflamed fibrous background. (b) Vasculitis in this artery is characterized by fibrinoid necrosis, inflammatory cells infiltration and multinucleated giant cells.

로 증가되었다. 이상의 소견으로 폐암을 의심하여 폐세침흡인 생검술을 시행하였다. 세침흡인 생검 소견상 비교적 깨끗한 도말 배경에 다수의 정상 호흡상피 세포와 소수의 비정형세포가 관찰되었고 일부에 방추형세포와 모세혈관이 섞인 작은 조직편들이 소수 관찰되어 만성 염증성 반응 이외에 정확한 진단을 내리기에는 부족하였다. 좀 더 정확한 진단을 위하여 개흉생검술을 시행하였다. 육안 소견상 검체는 두조각으로 각각 3×2 cm, 4×3 cm이었고 단면 소견은 회백색으로 단단하였으며 출혈, 괴사 및 낭성변화는 관찰되지 않았다. 조직학적 소견상 많은 다양한 크기의 괴사가 관찰되었는데 괴사 내에는 일부 중성구를 함유하고 있었고 림프조직구, 상피양세포, 거대세포가 그 주위를 둘러싸며 WG에서 특징적인 책상 육아종 (palisading granuloma)을 형성하였고 이는 폐실질과 폐혈관에 걸쳐 광범위하게 관찰되었으며 주변 폐실질과 세기관지에는 만성염증과 섬유화가 광범위하게 관찰되었다 (Fig. 2). 감염성 질환을 감별하기 위해 시행한 Ziehl-Neelsen 염색과 PAS 염색에서 모두 음성이었다. 이전에 시행한 중이염 수술 후의 조직을 재검색한 결과 섬유성 배경과 만성 염증의 소견 가운데 경계가 불분명한 육아종의 형태가 관찰되어 (Fig. 3) 이상의 조직학적 소견을 종합하여 WG로 진단하였으며 이후 시행한 항 중성구 세포질 자가 항체 (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)는 음성이었다. 환자는 prednisolone과 cyclophosphamide의 병합요법에 증세 호전을 보여 퇴원하였고 현재 외래에서 추적 관찰 중이며 증세 재발은 없었다.

고 찰

베게너 육아종증은 괴사성 육아종성 염증의 혈관, 신장, 폐, 부비동의 침범을 특징²으로 하며 1931년 Klinger가 파괴성 부비동염, 신장염, 파종성 혈관염의 증상을 보인 환자에서 처음 보고하였고,¹ 1936년 Wegener가 하나의 질병 단위로 분류하였으며 1966년 Carrington 등이 폐에만 침범한 국한성 베게너 육아종증을 기술하였다.^{1,3} 베게너 육아종증은 임상적, 병리학적, 방사선학적으로 다양한 소견을 보인다. 발병 연령이 20대에서 80대까지로 그 범위가 넓으나 주로 중장년층에 호발하며 성별의 차이는 없다. 두경부에 가장 많이 침범하고 폐, 신장, 눈의 순서인데 드물게 유방, 타액선, 대장, 전립선, 요도, 자궁경부, 질, 항문에서도 보고된 예가 있다.⁴ 임상증상은 호흡계, 두경부, 전신적 증상으로 나눌 수 있는데 호흡계 증상에는 기침, 객혈, 흉통 등이 있고 두경부 증상에는 부비동염, 콧물, 중이염, 청각소실, 이통, 구강 내 병변 등이 있고 전신성 증상으로는 관절통, 고열, 피부 병변, 체중 감소, 말초 신경병, 중추 신경계 이상과 심막염 등이 있다.⁴ 본 환자에서는 기침, 가래의 호흡계 증상과 함께 중이염, 안면신경 마비의 두경부 증상을 특징적으로 보였는데 중이염은 베게너 육아종

증에서 보이는 귀에 나타나는 증상 중 가장 흔하며 그 기전은 직접적인 중이 침범에 의하거나 비인두 궤양과 유스타키오관 폐쇄에 의한 이차적인 증상일 수 있다.¹ 본 환자는 중이의 조직 소견에서 육아종성 염증소견이 관찰되고 비강증상이 없으므로 WG가 직접적으로 중이에 침범한 경우로 생각된다. 안면신경 마비는 보기 드문 증상으로 WG에 의한 중이염이 안면신경에 직접적으로 전파되어 발생한다.⁵ 임상병리 검사에서는 활동성 요침사 양성, 적혈구 침강속도 증가, 빈혈, 류마티스양 인자의 증가, ANCA의 증가를 보일 수 있는데, ANCA는 세포질형인 c-ANCA와 핵 주변형인 p-ANCA로 나뉜다. 여러 연구 논문에 의하여 ANCA가 WG 진단에 중요한 요소로 밝혀졌으며, 특히 c-ANCA는 WG에서 진단적 가치가 있는 요소로 제시되고 있다.⁶

그러나 본 환자에서처럼 임상적으로 의심이 되나 ANCA에 음성인 경우에도 조직학적으로 전형적인 소견을 보이는 경우에는 WG로 진단내릴 수 있다.⁶ 본 환자는 임상병리 검사에서 적혈구 침강 속도에서만 증가를 보이고 다른 검사는 모두 정상이었는 데 WG의 귀 침범에서는 적혈구 침강 속도가 가장 좋은 추적 관찰 방법으로 알려져 있다.^{5,7}

WG의 발생기전은 아직 잘 알려지지 않았지만 ANCA 양성인 경우가 많은 것으로 보아 중성구가 중요한 작용을 할 것으로 생각된다. 종종 WG가 폐의 원발성 혈관염으로 기술되기도 하는데 초기 진행이 혈관에만 국한된 것이 아니라 혈관벽, 기관지, 폐포막, 흉막 등 폐내 모든 구조의 콜라겐의 미소괴사가 초기 소견으로 생각되며 이 괴사 주위로 조직구가 둘러싸며 침윤하여 WG에서 특징적인 소견인 책상 육아종을 형성한다.^{2,3} 괴사를 그 크기가 1 mm 미만인 미소괴사 (micronecrosis)와 1 mm 이상인 거대괴사 (macronecrosis)의 두가지로 나눌 수 있는데 방사선학적으로 미소 괴사는 미만성 침윤을 주로 보이고 거대괴사는 결절성 침윤을 주로 보인다. 미소괴사가 출혈, 혈전성 폐쇄, 허혈로 진행되어 거대괴사가 되고, 거대괴사가 말기에 섬유화로 대체되는데 섬유화는 WG의 회복기소견으로 생각되지만, 소수에서 계속적인 괴사와 섬유화가 일어나기도하며 광범위한 섬유화는 WG의 조직학적 진단을 어렵게 하기도 한다. WG의 혈관침범은 동맥, 정맥에서 모세혈관까지 모든 크기의 혈관에 다 올 수 있는데 모세혈관염은 미소괴사와 잘 동반된다.² WG의 조직학적 진단기준을 주요 소견과 부소견으로 나눌 수 있는데 주요 소견에는 책상 육아종, 혈관벽과 혈관외 조직에 책상 조직구 침윤, 혈관벽의 미소궤양, 섬유소양괴사, 백혈구 파괴성 모세혈관염, 미만성 육아성조직, 육아종성 기관지염이 있고, 부소견에는 미소괴사, 괴사성 기관지염, 혈관벽의 림프조직구 침윤 등이 있다.² 책상 육아종은 결핵이나 사르코이드증에서 보이는 육아종과 구분해야 하는데 WG에서는 콜라겐의 괴사가 먼저 나타나고 그 다음 이차적으로 조직구 침윤이 일어나는데 반해 결핵이나 사르코이드증

에서는 조직구침윤이 먼저 일어난 후 그 다음으로 중앙의 조직구 괴사가 발생하여 육아종이 형성된다. 이런 결핵이나 사르코이드증에서 관찰되는 육아종은 WG에서는 나타나지 않으며 이런 여러 가지 육아종성 염증을 정확히 감별하기 위해서는 통상적인 H-E 염색뿐 아니라 특수염색이나 배양검사가 필수적이다.

최근에 cyclophosphamide에 의한 효과적인 치료법이 개발되어 임상적으로 폐나 신장 침범의 전형적인 소견이 나타나기전에 폐생검을 통한 조기 진단이 환자의 예후에 결정적인 영향을 미치게 되었다. 특히 귀침범은 WG 자체가 호전되지 않으면, 간단한 수술 등으로는 호전을 기대할 수 없는 합병증세로 WG의 조기진단이 귀증상의 치료에 매우 중요하다. 이에 저자들은 본 예의 폐 생검 소견에 관찰되는 전형적인 조직학적 소견과 함께 WG의 조기진단에는 다양한 임상적 소견과 방사선학적 및 임상병리학적 검사 소견의 뒷받침이 매우 중요한 점을 강조하여 보고하고자 한다.

참 고 문 헌

1. Mccaffray TV, Mcdonald TJ, Facer GW, Deremee RA. Otologic manifestation of wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980; 88: 586-93.
2. Mark ES, Matsubara O, Tan-Lin MS, Fienberg R. The pulmonary biopsy in the early diagnosis of Wegener's (pathergic) granulomatosis. *Hum Pathol* 1988; 19: 1065-71.
3. Fienberg R. The protracted superficial phenomenon in pathergic (Wegener's) granulomatosis. *Hum Pathol* 1981; 12: 458-67.
4. David HD, Samuel PH. *Pulmonary pathology* 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1994; 1028-38.
5. Dekker PJ. Wegener's granulomatosis: Otologic aspects. *J Otolaryngol* 1993; 22: 364-7.
6. Fienberg R, Mark EJ, Goodman M, Mccluskey RT, Niles JL. Correlation of antineutrophil cytoplasmic antibodies with the extrarenal histopathology of wegener's (pathergic) granulomatosis and related forms of vasculitis. *Hum Pathol* 1993; 24: 160-8.
7. Bradley PJ. Wegener's granulomatosis of the ear. *Laryngol Otol* 1983; 93: 623-6.