

유육종증

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

송 정 섭

Sarcoidosis

Jeong-Sup Song, M.D.

Pulmonary Medicine, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

서 론

유육종증은 서구 및 일본 등에서는 흔한 호흡기질환이지만 한국에서는 거의 발생하지 않는 병으로 알려졌으나 최근들어 발견되는 예가 증가하여 대한결핵 및 호흡기학회에서 1991년 1월부터 2년간 전국적으로 조사한 유육종증의 발생건수는 113건으로¹⁾ 이제는 한국에서도 이 질환의 연구에 많은 관심을 기울여야 할 때라고 생각된다. 역사적으로는 1869년 Hutchinson이 피부질환을 주스로 내원한 환자를 처음 보고하였고 “sarcoid”라는 용어는 1889년 Boeck이 피부에 발생한 많은 소결절의 조직소견을 “perivascular sarcomatoid tissue”로 해석한데서 기인한다²⁾.

정 의

유육종증은 원인불명으로 신체의 많은 장기를 침범하는 만성 육아종성 질환이며 침범된 장기에는 T 림프구와 단핵 식세포, 비건락성(non-caseating) 육아종과 조직손상을 특징으로 한다²⁾. 20~40대의 젊은 나

이에 호발하며 신체의 어느 부위도 침범할 수 있으나 폐가 가장 많이 영향을 받는 장기이다. 장기가 침범되도 대부분은 자연적으로 소실되어 증상을 일으키지 않으나 일부는 만성화되어 섬유화로 진행되며 그에 따른 호흡부전 등의 증상을 유발할 수 있다.

원 인

유육종증에서 관찰되는 육아종이 잘 파괴되지 않고 지속되는 항원에 대한 면역반응에 기인한다는 증거가 많다. 예를들면, 첫째로 결핵균이나 schistosomia에 감염후에 폐에 존재하는 항원에 대한 면역반응으로 육아종이 형성되고 둘째로 폐포 대식세포내에서 잘 파괴되지 않고 존재하는 세균, 유기물질 또는 무기물에 의해서 폐의 육아종이 형성된다는 사실이 밝혀진바 있다³⁾. 유육종증의 원인에 대해서도 100년 이상이나 연구되어 왔고 특히 결핵균에 의한 가능성을 분자 생물학적 방법을 동원하여 제시한 사람도 있으나⁴⁾ 일반적으로 부정적인 견해가 우세하며⁵⁾ 그외에 현재까지 특별한 원인이 될만한 항원이 밝혀진바는 없다.

면역학적 병인론

유육종증 환자에서 흔히 관찰되는 소견, 즉 말초혈액 내에 CD4 T 림프구가 감소하고 PPD 피부검사에 음성을 나타내며 반대로 폐나 기타 침범된 장기에는 CD4 T 림프구가 증가하며 폐포 대식세포가 활성화된 소견 등은 이 질환의 병리학적 특징인 육아종의 형성에 TH1 세포 주도형의 세포성 면역반응이 관여하였음을 시사한다. 즉, 항원이 될 수 있는 물질이 폐포내로 들어와 폐포 대식세포가 탐식하면 이것이 서서히 파괴되어 작은 펩타이드로 전환되며 이는 대식세포의 표면에 class II MHC molecule과 같이 표현되고 이는 TH1세포의 T-cell receptor와 결합하여 세포성 면역반응이 일어나게 된다. 유육종증 환자의 폐포 대식세포에서 분비하는 superoxide의 양은 정상인에 비해 증가되어 있으며⁶⁾ IL-2 receptor, class II MHC molecule, transferrin receptor 등도 증가되어 있다

7). 또한 육아종의 형성에 관여한다고 생각되는 TNF α , IL-6, IL-12 등의 폐포 대식세포에서의 분비는 증가되고 이러한 염증반응을 억제할 수 있는 PGE2의 분비는 감소되어 있다. 유육종증환자 BAL에서의 MCP-1, RANTES, MIP-1, IL-2, IL-8 등의 chemokine은 증가되어 있으며 이들은 염증반응에 관여하는 T세포, 단핵구, 과립구 등의 폐내 염증부위로의 이동과 활성화에 관여한다⁸⁾. 폐의 T림프구는 주로 CD4 T세포로 구성되어 CD4/CD8비가 유육종 환자에서 증가되고 이 CD4 T세포는 interleukin-2 receptor(IL-2R) p55 단백, very late activation antigen-1(VLA-1)과 class II MHC molecule 등을 표현하여^{9~11)} 림프구가 활성화되어 있음을 시사한다. 이 T 림프구는 Th1 세포로서 interleukin2(IL-2), γ -interferon(IFN γ)과 단핵구의 화학주성을 증가시키고 이동을 억제하는 인자를 분비하여 육아종의 형성에 관여한다^{12~13)}(Fig. 1).

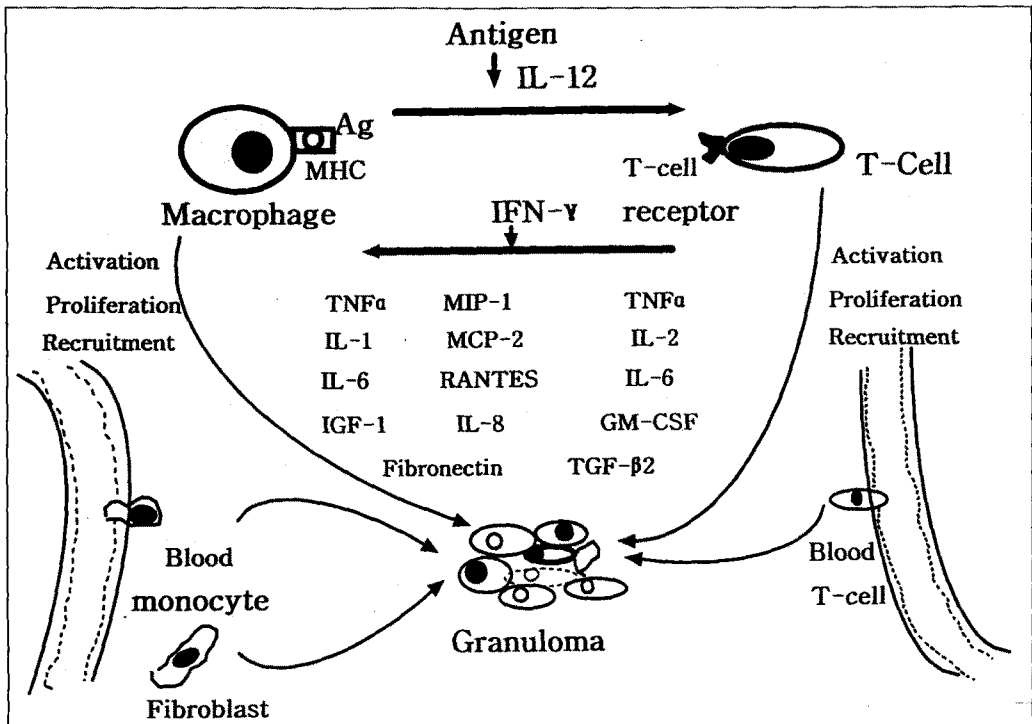


Fig. 1. Mechanisms underlying granuloma formation in sarcoidosis.

유육종증의 병리학적 특징인 비건락성 육아종의 형성과정은 초기에는 대식세포가 모여들고 그의 말초혈액에서 도달한 단구세포가 자리하며 수일이 지난 후에는 대식세포는 epithelioid cell과 giant cell로 바뀌고 그 주위에는 CD4 T 세포가 모여 들며 CD8 T 세포도 변두리에 위치한다¹⁴⁾. 유육종증 환자의 폐생검소견에서 육아종의 15~60%는 림프구로, 40~85%는 단구 식세포로 구성되어 있다^{15, 16)}. 육아종성 염증이 진행되면 폐의 섬유화가 유발되는데 이 과정에서도 대식세포가 중추적인 역할을 한다. 즉, 대식세포에서 분비하는 TNF α , superoxide anion, type IV collagenase 등이 폐의 손상을 일으키고 폐포벽의 type IV collagen을 파괴하여 폐포의 collapse를 야기한다^{17~19)}. 또한 육아종을 구성하는 대식세포, 림프구, 호중구, 호산구, 비만세포 등에서 분비하는 fibronectin, PDGF, IGF-1 등에 의해 fibroblast의 증식이 일어나고 fibroblast에서 분비하는 collagen의

증가에 의해서 폐의 섬유화가 진행하게 된다^{20~22)}.

임상증상

유육종증환자의 약 1/5~1/3에서 내원시 발열, 피로, 전신쇠약 및 체중감소 등의 전신증상을 호소한다^{23~24)}. 또한 육아종이 형성된 장기에 따른 증상이 나타나는데 제일 많은 것은 역시 호흡기 증상이지만 유육종증환자의 약 90%에서 폐를 침범하나 호흡기증상은 그 중 약 50%에서만 나타난다²⁴⁾. 유육종증에서 관찰되는 증상 및 sign을 요약하면 다음과 같다(Table 1).

진 단

흉부 X-선상 양측 유문부 림프절의 비대와 상기 증상 및 이학적소견 등이 관찰되고 병소의 조직검사에서

Table 1. Sign and symptoms that may be the presenting manifestations of sarcoidosis

Pulmonary	Dermatologic	Eye, Head and neck
dry cough	erythema nodosum	uveitis
dyspnea	maculopapular rash	uveoparotid fever
hemoptysis	lupus pernio	unilateral proptosis
Musculoskeletal	General	Cardiac
acute myositis,	malaise, fatigue, fever	complete heart block
acute polyarthralgia,	diffuse lymphadenopathy	ventricular dysrhythmia
polyarthritits	hypercalcemia, hypercalciuria	acute myocarditis
	eosinophilia	sudden death
	hypergammaglobulinemia	
Neurologic	Abdominal	
facial nerve palsy	hepatomegaly	
papilledema	splenomegaly	
optic neuritis	testicular mass	
aseptic meningitis	uterine bleeding	
diabetes insipidus		

noncaseating granuloma를 증명하면 확진할 수 있다. 흉부 유육종증을 X-선의 모양에 따라 다음과 같이 분류한다. 즉, Stage I - 양측성 유문부의 림프절 비대가 있는 경우, Stage II - 양측성 유문부 림프절 비대가 있는 외에 흔히 폐의 중, 상엽에 결절성 병변이 있는 경우, Stage III - 유문부 림프절 비대 없이 폐실질의 결절성 병변만 존재하는 경우, Stage IV - 폐의 섬유화가 진행되고 심하면 동공이나 폐동맥 고혈압이 수반될 수 있다.

흉부 X-선만으로도 유육종증을 의심할 수 있으나 확진은 폐나 종격동 림프절의 조직생검을 필요로 한다. 그 외에 다음의 검사가 진단에 도움이 된다.

#Kveim-siltzbach test : 1941년 Kveim²⁵⁾이 처음 보고한 것으로 유육종증 환자의 비장에서 추출한 항원을 전박부에 0.15cc 주사하여 4~6주 후에 그 부위의 조직검사에서 육아종을 관찰하는 것이다. 예민도가 약 80%, 특이도가 97%²⁶⁾로 우수한 검사방법이지만 국내에서는 항원을 얻기가 어려워 별로 실시되지 못하고 있다.

#Bronchoalveolar lavage(BAL) : 유육종증 환자의 BAL소견에서 림프구의 증가가 특징적이며 특히 helper T 세포의 증가로 helper/suppressor 세포의 비가 정상인에 비해 4~10배 높다^{27, 28)}. 또한 BAL에서 T 림프구가 28% 이상이면 high-intensity alveolitis, 그 이하면 low-intensity alveolitis라고 하여²⁹⁾ 이 질환의 활성도 및 예후에 관련이 있다고 하였으나 그 이후의 보고들에서는 부정적인 견해가 많다^{30~33)}. 그 외에도 BAL은 폐속에서 진행되는 면역학적 반응의 결과 또는 원인이라고 생각되는 여러 가지 interleukin을 비롯한 cytokine을 상품화된 kit로 측정할 수 있다는 장점 때문에 유육종증에서 널리 시행되고 있다.

#검사실 검사 : 혈청 ACE(angiotensin converting enzyme) 및 칼슘 농도의 증가 또는 hypercalciuria, 혈중 면역글로불린의 증가, PPD 피부반응 검사의 음성 등이 흔히 관찰되며 이 질환의 활동성을

정하는데 도움을 준다.

치 료

유육종증에서 관찰되는 면역반응을 광범위하게 억제할 수 있는 부신피질 스테로이드가 최상의 치료약제이다. 그러나 일반적으로 유육종증은 치료없이도 자연적으로 호전되는 특성을 갖으므로 치료여부는 신중히 결정하여야 한다. 활동성 유육종증으로 생각되는 호흡부전, 심부전, 실명, 간경화 및 중추신경 손상시에는 스테로이드를 투여하여야 하며, 다음은 스테로이드 투여의 필요성과 투여시의 반응정도를 점수화 한 것으로서 3은 가장 스테로이드 투여가 필요하거나 그에 대한 반응이 최상임을 의미하고 1은 스테로이드 투여가 불필요하거나 치료에 대한 반응이 낮음을 시사한다(Table 2)³⁴⁾.

Sharma³⁵⁾는 폐를 침범한 유육종증의 치료를 다음과 같이 요약하였다.

① Stage 1의 유육종증이고 폐외증상이 없는 경우에는 steroid의 투여를 보류하고 처음에는 3개월마다 그후에는 6개월마다 흉부 X-선을 촬영하며 발열이나 관절통의 증상이 있는 경우에는 비스테로이드성 소염제를 투여한다. ② Stage 2의 유육종증이고 기침, 호흡곤란 등의 증상이 있으면 steroid를 투여하며 폐기능검사, 흉부 X-선, 혈청 angiotensin converting enzyme 등의 검사로 이 질환의 호전여부를 관찰한다. ③ Stage 2로서 무증상이고 경한 폐기능장애만 있는 경우에는 3~6개월간 폐기능장애의 진행여부를 관찰한 후에 치료여부를 관찰한다. ④ Stage 2로서 무증상이고 심한 폐기능장애를 수반한 경우에는 반드시 치료한다. ⑤ Stage 3의 경우에는 대개 호흡기증상과 폐기능장애를 수반하며 치료를 필요로 한다. ⑥ Stage 4의 경우에 심한 섬유화와 bulla가 있는 경우에는 steroid나 면역억제제에 대한 반응이 거의 없으나 일부에서는 활동성 폐포염을 수반하므로 치료로 호전을 기대할 수 있다.

Steroid의 투여용량은 대개 30~40mg부터 시작하

Table 2. Indications for therapy

Organ involve	Need for therapy	Response to therapy	Comments
Neurologic	3	1	
Cardiac	3	3	
Renal	3	3	
Hypercalcemia	3	3	May be controlled by diet
Eyes	3	3	Ant. uveitis may respond to topical
Skin	2	3	Topical steroid for limited disease
Pulmonary	2	2	Not indicated unless symptomatic
Upper respiratory	2	2	Some response to topical
Arthritis	2	2	May respond to nonsteroid
Hypersplenism	1	2	
Liver	1	1	Only treat if cirrhosis
Fatigue	1	3	May be disabling
Erythema nodosum	1	3	Steroids if disabling symptoms

여 서서히 10~15mg의 유지요법으로 전환시키지만 안(眼), 신경, 심장 등을 침범하였거나 심한 hypercalcemia가 있는 경우에는 60~80mg의 고용량이 필요하다. Steroid의 투여 기간은 재발을 막기 위하여 최소한 12~18개월이 권장되고 있다. Steroid의 치료가 실패하였거나 부작용 등으로 투여가 곤란한 경우에는 methotrexate, chlorquine, chlorambucil, azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporin 등의 투여가 고려될 수 있으며 각각의 약제에 의한 부작용을 알고 대비하는 것이 필요하다.

참 고 문 헌

- 대한결핵 및 호흡기학회 학술위원회 : 유육종증 전국실태조사. 결핵 및 호흡기질환 39 : 453, 1992
- Mitchell DN. and Scadding JG. Sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 110 : 774, 1974
- Boros DL. Experimental granulomatosis. Clin Dermatol 4 : 10, 1986
- Filder HM, Rook GA, Johnson NM, and McFadden J. Mycobacterium tuberculosis DNA in tissue affected by sarcoidosis. Br Med J 306 : 546, 1993
- Bocart D, Lecossier D, De Lassence A, et al. A search for mycobacterial DNA in granulomatous tissues from patients with sarcoidosis using the polymerase chain reaction. Am Rev Respir Dis 145 : 1142, 1992
- 송정섭, 김영근, 김관형, 한기돈, 문화식, 신완식, 박성학. 각종 간질성폐질환에서 폐포대식세포의 Superoxide 분비능과 식균작용. 대한내과학회잡지 39 : 325, 1990
- Lem VM, Lipscomb MF, Weissler JC, et al : Bronchoalveolar cells from sarcoid patients demonstrate enhanced antigen presentation. J Immunol 135 : 1766, 1985
- Semerzato G, Agostini C. Immunology in sarcoid-

- osis, in Schwartz MI, Kinf T.E.(eds). *Interstitial Lung Disease*, St. Louis, Mosby-Year book, 1993
9. Crystal RG, Roberts WC, Hunninghake GW, et al. Pulmonary sarcoidosis : A disease characterized and perpetuated by activated lung T-lymphocytes. *Ann Intern Med* 94 : 73, 1981
 10. Daniele RP, Dauber JH, Rossman MD. Immunologic abnormalities in sarcoidosis : A house divided. *Ann Intern Med* 92 : 406, 1980
 11. Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis : A disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Engl J Med* 265 : 827, 1961
 12. Robinson BWS, McLemore TL, Crystal RG. Gamma interferon is spontaneously released by alveolar macrophages and lung T lymphocytes in patients with pulmonary sarcoidosis. *J. Clin. Invest.* 75 : 1488, 1985
 13. Thomas PD, Hunninghake GW. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 135 : 747, 1987
 14. Munro CS, Mitchell DN, Poulter LW, Cole PJ. Early cellular responses to intradermal injection of Kveim suspension in normal subjects and those with sarcoidosis. *J Clin Pathol* 39 : 176, 1986
 15. Campbell DA, Poulter LW, du Bois RM. Immunocompetent cells in bronchoalveolar lavage reflect the cell populations in transbronchial biopsies in pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 132 : 400, 1985
 16. Semenzo G, Chilosi M, Ossi E, et al. Bronchoalveolar lavage and lung histology. Comparative analysis of inflammatory and immunocompetent cells in patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 132 : 400, 1985
 17. Casetella MA, Berton G, Agostini C, et al. Generation of superoxide anion by alveolar macrophages in sarcoidosis : evidence for the activation of the oxygen metabolism in patients with high-intensity alveolitis. *Immunology* 66 : 451, 1989
 18. Baughman RP, Strohofer SA, Buchsbaum J, Lower EE. Release of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. *J Lab Clin Med* 115 : 36, 1990
 19. Ward K, O'Connor CM, Odlum C, et al. Pulmonary disease progress in sarcoidosis patients with and without bronchoalveolar lavage collagenase. *Am Rev Respir Dis* 142 : 636, 1990
 20. Rennard SI, Hunninghake GW, Bitterman PB, Crystal RG. Production of fibronectin by the human alveolar macrophage : mechanism for the recruitment of fibroblasts to sites of tissue injury in interstitial lung disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 78 : 7147, 1981
 21. Jordana MJ, Schullman C, McSharry C, et al. Heterogenous proliferative characteristics of human adult lung fibroblasts cell lines and clonally derived fibroblasts from control and fibrotic tissue. *Am Rev Respir Dis* 137 : 577, 1984
 22. de Rochemonteix-Galve B, Dayer JM, Junod AF. Fibroblast-alveolar cell interactions in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis : evidence for stimulatory and inhibitory cytokine production by alveolar cells. *Eur Respir J* 3 : 653, 1990
 23. Johns CJ, Scott PP, Schonfeld SA. Sarcoidosis. *Am Rev Med* 40 : 353, 1989
 24. Bascom R, Johns CJ. The natural history and management of sarcoidosis. *Adv Intern Med* 31 : 213, 1986
 25. Kveim A. Preliminary report of new and specific reaction in Boeck's sarcoid. *Nord Med* 9 : 168, 1941
 26. Teirstein AS. The Kveim-Siltzbach test. *Clin*

- Dermatol 4 : 154, 1986
27. Daniele RP, Dauber JH, Rossman MD. Immunologic abnormalities in sarcoidosis. *Ann Intern Med* 92 : 406, 1980
 28. Hunnninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis : a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Engl J Med* 305 : 429, 1981
 29. Keogh BA, Hunnningake GW, Line BR, Crystal RG. The alveolitis of pulmonary sarcoidosis : evaluation of natural history and alveolitis-dependent changes in lung function. *Am Rev Respir Dis* 128 : 256, 1983
 30. Costabel U, Bross KJ, Guzman J, et, al. Predictive value of bronchoalveolar T cell subsets for the course of pulmonary sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 465 : 418, 1986
 31. Laviolette M, La Forge J, Tennina S, Boulet JP. Prognostic value of bronchoalveolar lavage lymphocyte count in recently diagnosed pulmonary sarcoidosis. *Chest* 100 : 380, 1991
 32. Bjermer L, Rosenhal L, Angstrom T, Hallgren R. Predictive value of bronchoalveolar lavage cell analysis in sarcoidosis. *Thorax* 43 : 284, 1988
 33. Verstraeten A, Demedts M, Verwilghen J, et al. Predictive value of bronchoalveolar lavage in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 98 : 560, 1990
 34. Baughman RP, Lower EE, Lynch JP. Treatment modalities for sarcoidosis. *Clin Pul Med* 1 : 223, 1994
 35. Sharma OP. Pulmonary sarcoidosis and corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 147 : 1598, 1993