

일차성 Sjogren씨 증후군에서 발생한 림프구성 간질성 폐렴 1예: 증례보고와 국내문헌고찰

순천향대학교 의과대학 내과학교실

모상일, 이혁규, 조아라, 정혜경, 이호성, 최재성, 서기현, 나성수, 김용훈, 나주옥

Lymphoid Interstitial Pneumonia Associated with Primary Sjogren's Syndrome - A Case Report

Sang Il Mo, M.D., Hyeok Gyu Lee, M.D., A Ra Cho, M.D., Hye Kyoung Chung, M.D., Ho Sung Lee, M.D., Jae Sung Choi, M.D., Ki Hyun Seo, M.D., Seong-Su Nah, M.D., Yong Hoon Kim, M.D., Ju Ock Na, M.D.

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

Lymphoid interstitial pneumonia (LIP) is a rare benign lymphoproliferative interstitial lung disease. LIP has been associated with autoimmune disorders, HIV, viral infections, and so on. Once underlying systemic diseases have been excluded, a diagnosis of idiopathic LIP can be made. Although 6 cases of pathologically confirmed LIP have occurred in Korea, thus far none has been associated with primary Sjogren's syndrome. A 44-year-old man was admitted to hospital due to a dry cough and dyspnea on exertion that had been ongoing for 2 months. A chest radiography showed multiple and variable-sized cystic lesions, on both lungs and both interstitial infiltration and consolidation in both lower lung fields. Tests for autoantibody showed positive results of anti-nuclear antibody and anti-Ro/La antibody. The patient underwent a video assisted thoracoscopic surgery biopsy and pathologically confirmed LIP. We report the first known case of LIP-associated with primary Sjogren's syndrome in Korea.

Key Words: Sjogren's Syndrome; Lung Diseases, Interstitial; Lymphoid Interstitial Pneumonia

서 론

림프구성 간질성 폐렴(lymphocytic interstitial pneumonia, LIP)은 Carrington 등에 의해 1966년 처음 기술되었으며, 림프구성 침윤성 폐질환 중에서 임상적으로 가장 양성인 폐렴의 유형으로¹, 림프구와 형질세포 및 림프세망 요소가 폐간질 및 폐포 공간에 침윤하는 특징을 가지는 질환이다². LIP는 특발성으로 발생하기도 하고 Sjogren씨 증후군이나 전신성 홍반성 낭창 같은 결체조직질환과 관련되어 발생하거나 이상 단백혈증, 악성 빈혈, 아밀로이드

증 등의 여러 자가면역질환 및 선천적 또는 후천적인 면역 결핍증후군과 연관되어 발생하기도 한다³. 특히 Sjogren씨 증후군과의 관련성이 높아, 보고된 LIP의 적어도 25%에서 Sjogren씨 증후군을 동반하고 있는 것으로 알려져 있다⁴.

국내에서는 아직까지 모두 6증례의 LIP만이 보고되어 있고, 이 중 다른 자가면역 질환과 동반되지 않은 일차성(primary) Sjogren씨 증후군에서 발생한 LIP는 현재까지 보고되지 않았다. 따라서 저자들은 일차성 Sjogren씨 증후군에 동반된 1예의 LIP를 비디오 흉강내시경 수술(video assisted thoracic surgery, VATS)을 이용하여 진단하였기에 국내의 증례분석을 포함한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Address for correspondence: Ju Ock Na, M.D.

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, 23-20, Bongmyeong-dong, Dongnam-gu, Cheonan 330-721, Korea

Phone: 82-41-570-3666, Fax: 82-41-574-5762

E-mail: Juokna@hanmail.net

Received: Sep. 9, 2010

Accepted: Nov. 5, 2010

증례

환자: 박○○, 남자, 44세

주소: 마른 기침

현병력: 내원 두 달 전부터 지속된 마른 기침과 운동 시 경한 호흡곤란으로 이에 대한 정밀검사 위해 본원 외래를 통해 입원하였다. 내원 4년 전부터 구강건조 증상이 있었고 최근 2개월 전부터는 양측 하악 부위가 가끔 붓는 증상 있었으며, 슬관절과 족부관절 등에 이동성의 경한 관절통이 발생하였고 눈이 마르는 불편감이 있었다고 하였다.

과거력 및 사회력: 40갑년의 흡연력이 있었으나 4년 전부터 중단하였고 음주력은 없었다. 결핵, 당뇨, 간염 및 고혈압이나 다른 질환의 과거력은 없었다. 직업은 회사원이었다.

가족력: 특이 사항 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 120/70 mm Hg, 맥박 81회/분, 호흡수 20회/분 및 체온은 36°C이었다. 의식은 명료하였고, 흉부청진 시 심잡음은 들리지 않았으며 호흡음 청진 시 양측 폐 하부에서 흡기 시 미세한 수포음이 들렸다. 복부 및 사지 진찰에서 특이 사항은 없었다.

검사실 소견: 입원 당시 시행한 혈액검사에서 백혈구 6,100/mm³ (다핵구, 56.5%; 림프구, 35.8%), 혈색소 14.8 g/dL, 혈소판 211,000/mm³이었다. 혈청 생화학검사상 총단백질 8.4 g/dL, 알부민 4.7 g/dL, AST/ALT 52/25 IU/L, BUN/Cr 14.1/1.0 mg/dL 및 혈청 LDH 527 IU/L로 증가 소견을 보였다. 요검사는 정상이었다. Bence-Jones 단백질 검사 및 이상단백질혈증(dysproteinemia) 유무 판정을 위해 시행한 요단백 전기영동검사와 혈청단백 전기영동검사는 정상 소견이었다. 면역학적 검사에서 혈청 Ig G 2260.9 mg/dL (정상, 700~1,600)으로 상승해 있었으나 Ig A 313.4 mg/dL (정상, 70~400)와 Ig M 107.4 mg/dL (정상, 40~230)은 정상 범위에 속해 있었다. 그 밖에 혈청 CEA 3.14 ng/mL이었고 HIV 검사는 음성이었다. 혈청에서 검사한 RA factor는 13.0 IU/mL (정상, 1~15 IU/mL)이었고 항핵항체 검사는 1 : 640 이상으로 상승되어 있었으며 speckled pattern을 보였다. 그 외 다른 자가 면역항체들은 음성이었으나 SS-A/Ro 항체와 SS-B/La 항체는 각각 218.74 EU 및 129.20 EU로(정상, 20 EU 이하) 양성 소견을 보였다. 폐기능 검사 결과 FVC 2.25 L (정상 예측치의 53%), FEV₁ 1.96 L (정상 예측치의 58%), FEV₁/FCV 87%로 제한성 환기장애를 보였고, 폐확산능은

68%로 감소된 소견을 보이고 있었다.

영상의학 소견: 흉부 X-선검사에서 오른쪽 폐문 부위에 5 cm 크기의 낭종 및 양측 폐하부의 간질성 음영증가와 함께 불규칙적인 경화 소견이 보였다(Figure 1). 고해상 전산화 단층촬영에서 주로 양측 폐의 주변부 및 양측 폐하부에 견인성 기관지 확장증을 동반한 경화소견과 젓빛 유리양 음영이 관찰되었으며 양측 폐실질에 여러 개의 낭종이 보였고 가장 큰 낭종의 크기는 5 cm였다. 흉수 및 림프절 종대는 관찰되지 않았다(Figure 2). 상기 영상 소견으로 미루어 볼 때 폐실질의 낭종을 동반한 간질성 폐질환으로 LIP가 가장 의심되어 확진을 위한 조직검사 위해 VATS를 시행하였다.

기관지 내시경 소견: 입원 후 다음날 시행한 기관지 내시경에서 기도 내의 이상 소견은 관찰되지 않았고 기관지 폐포 세척을 우중엽에서 시행하였으며 기관지 폐포 세척액의 백혈구 분획 결과 림프구는 1%로 증가되어 있지 않았고 중성구가 62%로 증가되어 있었으며 나머지는 대식세포가 관찰되었다. 기관지 내시경 시행 당일 아침에 환자는 체온 38.7°C로 발열이 관찰되었고 객담이 화농성으로 변하여 간질성 폐질환과 동반된 폐 감염이 의심되었다.

병리 소견: VATS를 이용하여 우하엽에서 시행한 폐조직 검사에서 주로 폐포 격막에 림프구와 형질세포의 치밀한 침윤이 보였고 또한 여러 개의 비피사성 육아종 및 부분적인 낭성 변화 조직이 관찰되었으며 국소적으로 소포

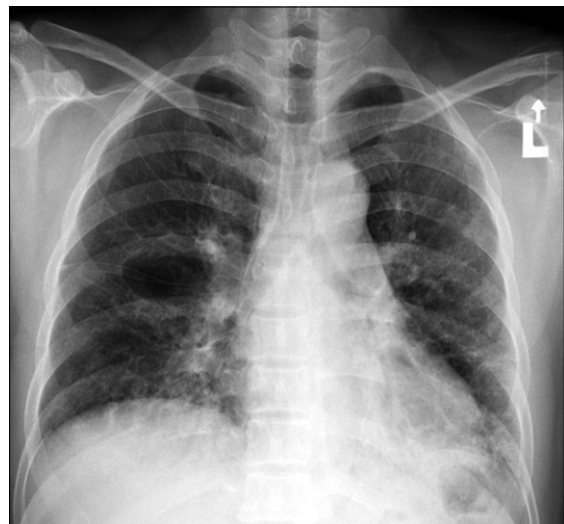


Figure 1. Chest X-ray on admission shows 5-cm sized cystic lesion at right hilar area and irregular-shaped consolidation with interstitial infiltration at both lower lung field.

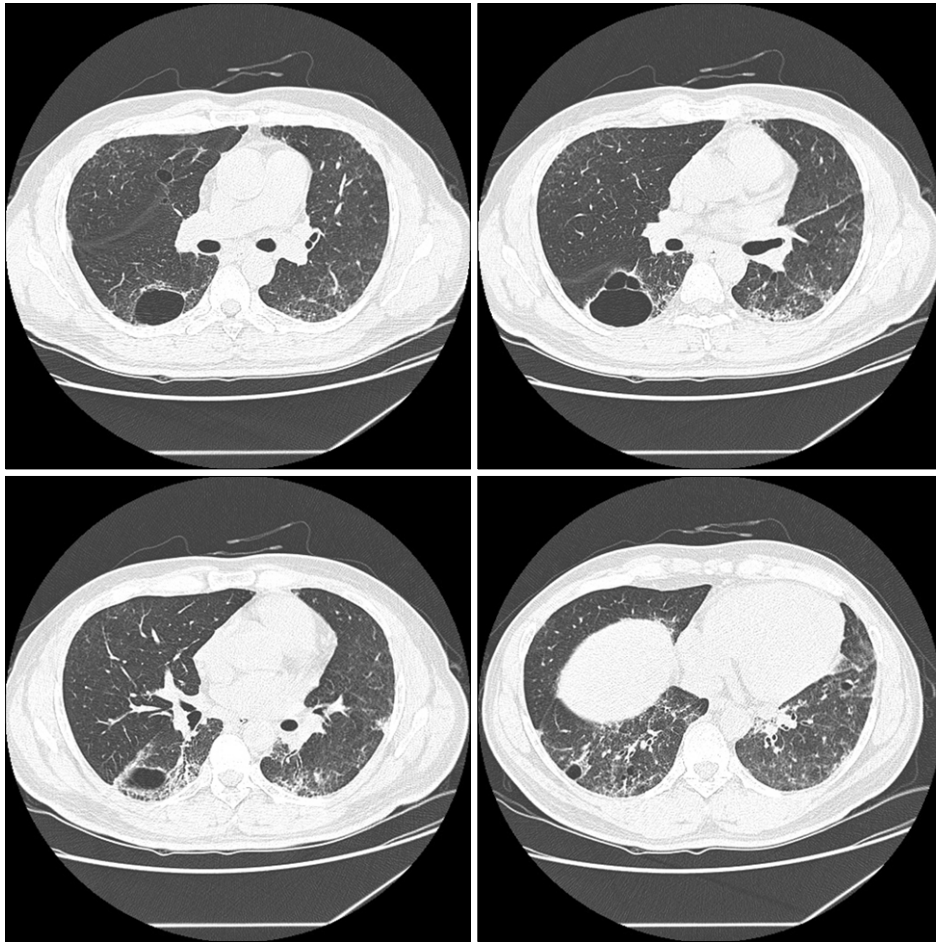


Figure 2. High resolution computed tomography of chest on admission shows multiple cystic lesions, ground glass opacity, and consolidation with traction bronchiectasis at both lungs.

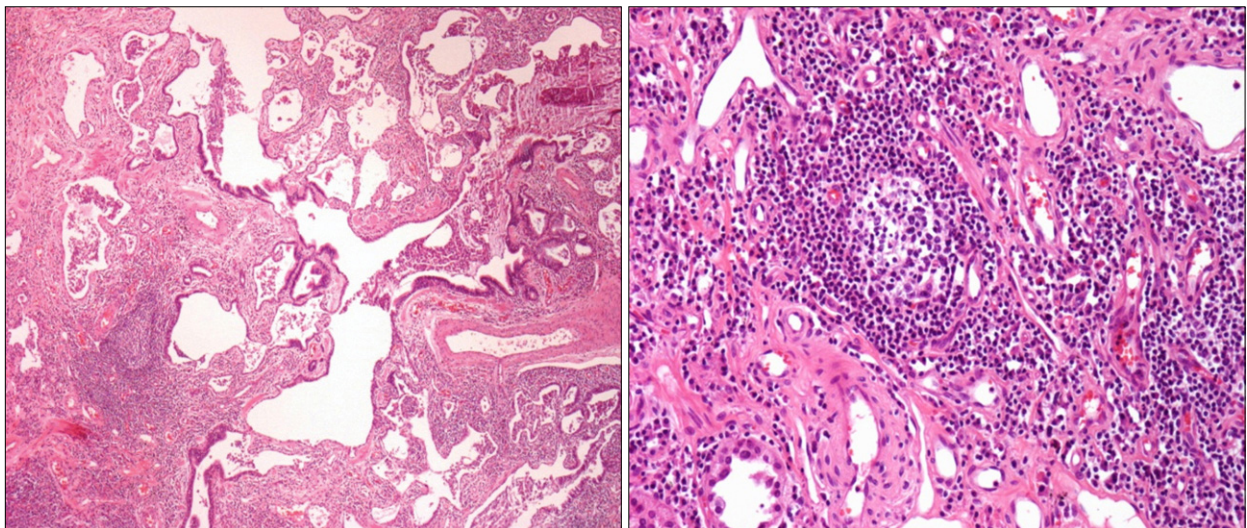


Figure 3. Histopathologic finding of the resected lung tissue. Right lower lobe revealed lymphocytes and plasma cells infiltration in the interstitium and alveolar septum. Also, there was noncaseating granuloma and follicular bronchiolitis (A, H&E stain, $\times 40$; B, H&E stain, $\times 200$).

세기관지염(follicular bronchiolitis)이 관찰되어 LIP에 합당한 소견을 보였다(Figure 3).

안과 및 침샘 조직 검사: Sjogren씨 증후군 의심 하에 시행한 Shimer's test상 5분 후 양안 모두 4.5 mm/4.5 mm로 양성 결과를 보였다. 입술에서 침샘조직 검사를 시행하였으나 조직의 양이 작아 진단에 도움이 되지 못하였다.

치료 및 경과: 환자는 입원 중 발열로 인하여 항생제 투여 후 발열과 화농성 객담은 호전되었고 이후 VATS를 이용한 폐조직 검사 시행 후 일차성 Sjogren씨 증후군으로 인해 폐에 발생한 LIP로 진단되었다. 퇴원 후 본원 류마티스 내과 외래에서 스테로이드와 azathioprine 및 hydrochloroquine을 복용 중이며 치료 시작 후 2달째 추적검사로 시행한 고해상도 단층촬영 상에서는 이전에 비해 아직 별다른 호전을 보이지 않았으나 호흡곤란 및 기침은 호전되어 외래에서 치료 중이다.

고 찰

LIP는 2008년 국내에서 실시한 특발성 간질성 폐렴 실태 조사 보고에서 2003년부터 2007년까지 진단된 간질성 폐렴 환자 2,186명 중 단지 2명만이 LIP로 보고되어 비교적 드문 질환으로 알려져 있다⁵. 국내에는 지금까지 총 6예의 증례만이 보고되어 있으며 다른 자가면역 질환이 병발되지 않은 일차 Sjogren씨 증후군에서 발생한 LIP는 아직까지 국내에서 보고되지 않았다. Ito 등⁶은 간질성 폐질환을 보인 일차성 Sjogren씨 증후군 환자 중 병리학적으로 진단이 확실하게 밝혀진 33명을 대상으로 분석한 결과 비특이적 간질성 폐렴(nonspecific interstitial pneumonia)이 61%로 가장 흔하였고 LIP는 한 명도 진단되지 않

아 일차성 Sjogren씨 증후군에서는 LIP가 아주 드물게 발생하는 것으로 추측하였다. 그러나, 다른 외국 보고에 의하면 총 15명의 병리학적으로 증명된 LIP를 분석한 결과 일차성 Sjogren씨 증후군에 의해 발생한 LIP가 5명으로 보고되어 상반된 결과를 보였다⁷.

국내에서 보고된 LIP의 원인으로는 다른 원인 질환이 없는 특발성 LIP 4예⁸⁻¹¹, 림프종으로 진단된 1예¹², 그리고 전신성 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus)에 의한 일차성 Sjogren씨 증후군과 Epstein-Barr 바이러스 감염의 합병증으로 인해 급성 발열성 질환으로 발병된 1예¹³가 있었다(Table 1). LIP는 특히 Sjogren씨 증후군과의 관련성이 높다고 알려져 있으며 LIP가 진단된 환자의 약 25%에서 Sjogren씨 증후군을 동반하고 있는 것으로 알려졌다⁴. Sjogren씨 증후군은 다른 자가면역 질환과 동반되어 발생하는 경우와 다른 질환의 동반없이 발생하는 일차성 Sjogren씨 증후군으로 나눌 수 있다. Sjogren씨 증후군은 외분비샘의 림프구 침윤으로 인해 건조증후군을 발생시키는 만성 염증성 자가면역질환으로, 일차성 Sjogren씨 증후군에서 폐의 침범은 약 24%에서 발생하는 것으로 알려져 있고, 이 중 약 8%에서 간질성 폐질환이 보고되었고, 그 외 기관지건조증, 기관지염이나 세기관지염의 기도질환이 흔하게 발생하며 드물게 림프구 증식 질환이나 다른 흉막 질환 등과 폐 증상들이 나타날 수 있는 것으로 알려져 있다¹⁴.

LIP는 여성에서 빈도가 조금 더 높고 주로 30~60세의 연령분포를 보이는데 국내에는 4명의 여성과 3명의 남성의 분포를 보였으며 연령분포 또한 43.4±9.3 (범위, 30~59세)년으로 비슷한 양상이 관찰 되었다⁷. 모든 7예에서 호흡곤란을 호소하였고 기침은 6예(85%)에서 발생하였으

Table 1. Underlying conditions of lymphoid interstitial pneumonia patients in Korea

Patient no.	Sex	Age	Diagnosis	Dysproteinemia	Connective tissue disease	Malignancy
1	M	43	TBLB	+	-	Lymphoma
2	F	30	Open lung Bx	+	-	-
3	M	36	Open lung Bx	+	-	-
4	F	50	Open lung Bx	+	SLE, Sjogren's syndrome	-
5	F	42	TBLB	+	-	-
6	F	59	Open lung Bx	+	-	-
7	M	44	VATS	-	Sjogren's syndrome	-

TBLB: transbronchial lung biopsy; Bx: biopsy; VATS: video assisted thoracoscopic surgery; SLE: systemic lupus erythematosus.

Table 2. Presenting symptoms and signs of lymphoid interstitial pneumonia patients in Korea

Symptoms and signs (n=7)	No. (%)
Symptoms	
Dyspnea	7 (100)
Cough	6 (85)
Sputum	4 (57)
Chest pain	1 (14)
Fever	2 (29)
Sicca symptoms	2 (29)
Physical findings	
Crackle	7 (100)
Digital clubbing	1 (14)

며 모든 환자에서 청진상 악설음이 들렸다. 또한 폐기능 검사를 시행하였던 6예 중 이상 소견을 보였던 5예에서는 모두 제한성 환기장애 소견을 보였고 나머지 1예는 정상 폐기능 소견을 보였다(Table 2).

본 증례는 2개월 전부터 시작된 마른 기침 및 운동 시 호흡곤란으로 내원하여 구강건조 증상 및 건성안, 자가면역항체검사에서 양성, Shirmer test 양성 및 VATS를 이용한 조직검사에서 LIP 소견을 보여 일차성 Sjogren씨 증후군에 동반된 LIP로 진단하였다. 보통 LIP에서 기관지폐포 세척을 시행하면 림프구가 증가하는 것으로 알려져 있지만⁷ 본 증례에서는 기관지 폐포 세척액에서 림프구 증가 대신 호중구가 증가하여 기관지 내시경 당시 발열과 화농성 객담 등 세균성 염증이 같이 동반되어 있었기 때문으로 생각된다. LIP의 임상경과에 대한 연구에 따르면 진단 전 증상의 발현기간은 평균 15개월이나 증례마다 많은 차이를 보이는 것으로 알려졌고 국내 보고에서도 림프종으로 진단된 1예¹²와 전신성 홍반성 낭창 및 Sjogren씨 증후군에서 발병된 1예¹³에서는 수년 간의 진행성 호흡곤란을 호소하였으나 나머지 특발성 LIP⁸⁻¹¹에서는 각각 2.5개월, 5개월 및 1개월이었으며 본 증례에서도 호흡곤란 및 기침 등의 호흡기증상은 진단되기 두 달 전부터 발생하여 급성 증상의 발현을 보였다.

LIP의 방사선학적 소견은 보통 비특이적이고 다양하며 폐 침범 정도에 따라 다르나 고해상 전산화 단층촬영에서 흔하게 젓빛 유리음영, 망상음영, 중심 소엽 및 흉막하의 결절, 기관지 혈관다발과 소엽 사이 벽의 비후 그리고 낭종이 관찰될 수 있다¹⁵. 지금까지 국내에서 보고되었던 증례들의 영상의학 소견은 젓빛 유리음영이 43%로 가장 흔하게 보고되었다(Table 3). 일차성 Sjogren씨 증후군 환자

Table 3. CT findings of lymphoid interstitial pneumonia patients in Korea

Findings (n=7)	No. (%)
Ground-glass opacities	3 (43)
Air space consolidation	2 (29)
Small (<1 cm) nodules	1 (14)
Traction bronchiectasis	1 (14)
Multifocal lung cysts	2 (29)
Honeycombing appearance	1 (14)
Interlobular septal thickening	1 (14)
Pleural effusion or pericardial effusion	2 (29)
Lymph node enlargement	2 (29)

에서 발생한 LIP에서는 낭종이나 큰 공기집(bulla)은 매우 드물고 치료 후에도 낭성 변화는 비가역적인 변화를 보이는 것으로 알려져 있다¹⁶. 본 증례의 경우에서도 고해상 전산화 단층촬영에서 흔히 보일 수 있는 LIP의 방사선학적 소견들을 관찰할 수 있었으며 그 외 여러 개의 낭종을 관찰할 수 있었다.

LIP의 치료는 정립되어 있지 않지만 스테로이드가 기본 치료로 사용될 수 있고 cyclophosphamide나 chlorambucil 등과 같은 면역억제제 등이 사용될 수 있다¹⁷. 국내 보고의 특발성 LIP 4예에서는 모두 스테로이드 투여로 증상 호전 양상을 보였고, 림프종으로 진단된 1예에서는 스테로이드 투여 이후 흉부 X-선상의 호전은 다소 있었으나 임상증상의 호전은 뚜렷하지 않아 림프종에 준한 항암요법을 시행하여 임상증상의 호전과 추적 흉부X-선상의 현저한 호전을 보였다고 보고하였다. 또한 전신성 홍반성 낭창 및 Sjogren씨 증후군에 Epstein-Barr 바이러스 감염의 합병으로 인한 급성 발열성 질환으로 발병된 1예에서도 한 달 간의 경구용 스테로이드 투여 이후에도 흉부 X-선상의 호전이 없었고 스테로이드로 인한 부작용에 따라 경구용 cyclophosphamide를 사용한 이후 증상 및 흉부 X-선상의 현격한 호전이 보였다는 보고가 있다. 현재 본 증례의 환자에서도 경구용 스테로이드와 azathioprine 및 hydrochloroquine을 사용하고 있으며 치료 2개월째 외래에서 다시 검사한 고해상 전산화 단층촬영에서는 아직 호전을 보이지 않고 치료 전과 차이가 없어 보이나 환자의 호흡곤란은 호전을 보여 추후 더 추적관찰이 필요할 것으로 보인다.

LIP의 예후는 1) 스테로이드 단독 혹은 다른 면역억제제와 병합요법으로 완치, 2) 폐 섬유화, 폐 성심으로 진행하여 사망, 3) 폐 혹은 전신 감염으로 사망, 4) 악성 림프

중으로 진행되는 경우 등의 다양한 형태로 나타나며 진단 당시 환자의 예후를 예측할 수 있는 어떤 임상적이나 조직학적 검사 소견은 없으므로 조기진단을 통하여 폐섬유화 등 만성 병변으로 진행하기 이전에 치료를 시작하는 것이 중요할 것으로 보인다¹⁸.

참 고 문 헌

1. Heitzman ER, Markarian B, DeLise CT. Lymphoproliferative disorders of the thorax. *Semin Roentgenol* 1975; 10:73-81.
2. Nicholson AG. Lymphocytic interstitial pneumonia and other lymphoproliferative disorders in the lung. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22:409-22.
3. Itescu S, Brancato LJ, Buxbaum J, Gregersen PK, Rizk CC, Croxson TS, et al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Ann Intern Med* 1990;112:3-10.
4. Alkhayer M, McCann BG, Harrison BD. Lymphocytic interstitial pneumonitis in association with Sjogren's syndrome. *Br J Dis Chest* 1988;82:305-9.
5. Scientific Committee of the Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2008 National survey of idiopathic interstitial pneumonia in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2009;66:141-51.
6. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:632-8.
7. Cha SI, Fessler MB, Cool CD, Schwarz MI, Brown KK. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J* 2006;28:364-9.
8. Jung HJ, Cho ER, Shim JJ, In KH, Yu SH, Kang KH, et al. A case of lymphocytic interstitial pneumonitis. *Tuberc Respir Dis* 1993;40:602-9.
9. Suh YA, Kim SI, Kim DH, Kwak JY, Lee JC, Baek HJ, et al. A case of lymphocytic interstitial pneumonia. *Tuberc Respir Dis* 2001;51:390-4.
10. Hwang KS, Roh YW, Song SH, Kim SH, Sohn JW, Yoon HJ, et al. A case of lymphocytic interstitial pneumonia manifested as a multi-focal consolidation. *Tuberc Respir Dis* 2009;67:37-41.
11. Yoon JH, Yeo CD, Shin EJ, Song SH, Kim CH, Moon HS, et al. Diffuse nodular interstitial infiltrations with bilateral hilar lymphadenopathy. *Tuberc Respir Dis* 2006;61:294-8.
12. Yoo B, Kim NK, Kim KY, Han YC, Cho HI, Ham EK, et al. A case of lymphoma manifested as lymphocytic interstitial pneumonia. *Korean J Intern Med* 1987;33: 386-92.
13. Yum HK, Kim ES, Ok KS, Lee HK, Choi SJ. Lymphocytic interstitial pneumonitis associated with Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome: complete remission with corticosteroid and cyclophosphamide. *Korean J Intern Med* 2002;17:198-203.
14. Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, Baldelli S, Blasetti P, Subiaco S, et al. A longitudinal study of pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: relationship between alveolitis and subsequent lung changes on high-resolution computed tomography. *Br J Rheumatol* 1998;37:263-9.
15. Mayberry JP, Primack SL, Müller NL. Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: radiographic and high-resolution CT findings. *Radiographics* 2000; 20:1623-35.
16. Battista G, Zompatori M, Poletti V, Canini R. Thoracic manifestations of the less common collagen diseases. A pictorial essay. *Radiol Med* 2003;106:445-51.
17. Strimlan CV, Rosenow EC 3rd, Weiland LH, Brown LR. Lymphocytic interstitial pneumonitis. Review of 13 cases. *Ann Intern Med* 1978;88:616-21.
18. Cosgrove G, Fessler M, Schwartz M. Lymphocytoplasmic infiltrations of the lung. In: Schwarz MI, King TE Jr, editors. *Interstitial lung disease*. 4th ed. Hamilton: BC Decker; 2003. p. 685-96.