

항호중구 세포질 항체 음성인 Churg-Strauss 증후군 1예

Case
Report

이승범, 강희철*, 최준정¹

연세대학교 의과대학 가정의학교실, ¹세브란스병원 진단병리과

A Case Report of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies Negative Churg-Strauss Syndrome

Seung Beom Lee, Hee Cheol Kang*, Jun Jeong Choi¹

Department of Family Medicine, Yonsei University College of Medicine, ¹Department of Pathology, Severance Hospital, Seoul, Korea

Churg-Strauss syndrome is a rare primary vasculitis called allergic granulomatosis angiitis. There is a substantial overlap of symptoms or signs between different vasculitides, so that a diagnosis of any vasculitis can be determined by a combination of clinical symptoms and laboratory tests. We report a case of a 54-year-old woman who had bronchial asthma, eosinophilia, peripheral polyneuropathy, pulmonary infiltrate, maxillary sinusitis, and extravascular eosinophilic infiltration on skin biopsy. So she was diagnosed as having Churg-Strauss syndrome, but she was antineutrophil cytoplasmic antibodies-negative on immunologic study. She had fever and showed cardiac involvement that was presented as cardiomegaly and pulmonary edema at chest radiography and left ventricular hypertrophy on electrocardiography. After steroid therapy, general condition and skin manifestation were rapidly improved.

Keywords: Churg-Strauss Syndrome; Vasculitis; ANCA

서론

혈관염은 혈관벽의 염증으로 어떤 장기의 어느 형태의 혈관도 손상될 수 있으며 증상과 징후도 다양하게 나타난다.¹⁾ 원발성 혈관염은 기저질환이 없고 감염성이 아닌 경우이고, 이차성 혈관염은 미생물의 감염이나 류마티스 관절염, 전신성 홍반성 루푸스 등의 류마티스 질환에 이차적으로 발생한 경우로 정의한다. 혈관염의 원인은 많지만, 조직학적 소견은 단지 몇 가지 패턴을 보이므로 조직학적 소견만으로는 진단을

내리기 힘들다. 그래서 감별진단은 침범되는 혈관의 크기와 조직학적 특징 및 임상양상에 따라서 이루어진다.

주로 소동맥을 침범하면서 항호중구 세포질 항체(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)가 면역혈청검사에서 양성인 질환은 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 현미경적 다혈관염(microscopic polyangiitis), Churg-Strauss 증후군(allergic granulomatosis and angiitis) 등이 있다.²⁾ 이 질환들은 ANCA 연관 혈관염으로 분류되기도 하며, 임상적 양상과 검사 소견 및 혈관 조직검사 상 유사한 소견을 보인다. Churg-Strauss 증후군에서 ANCA는 70% 정도에서 양성을 보이며, 면역형광 현미경으로 관찰하였을 때 보통 핵주변에만 형광을 발색시키는 p형 ANCA (perinuclear ANCA, p-ANCA)로 나타나고 세포질 전체가 형광을 띄는 c형 ANCA (cytoplasmic ANCA, c-ANCA)는 드물다.³⁾

저자들은 임상소견과 조직검사 결과로 Churg-Strauss 증후군을 진단할 수 있었으나, ANCA는 혈액검사에서 음성이고 발

Received: July 2, 2009, Accepted: February 8, 2010

*Corresponding Author: Hee Cheol Kang

Tel: 02-2228-2330, Fax: 02-362-2473

E-mail: kanghc@yuhs.ac

Korean Journal of Family Medicine
Copyright © 2010 by The Korean Academy of Family Medicine

열을 동반하면서 심장을 침범한 증례를 보고하는 바이다.

증례

54세 여자 환자가 이마와 두피 그리고 몸통에 발생한 피부 결절을 주소로 가정의학과 외래에 방문하였다. 환자는 2달 전 기침과 호흡곤란 증세로 호흡기 내과에서 급성 기관지염을 진단 받고 투약하였다. 그 이후로 양측 발이 붓고 저리는 증상이 지속되었으나 치료 받지 않고 지냈다. 내원 4일 전부터 열감과 피부 결절이 생겨서 인근 병원의 내과 진료를 받았으며, 류마티스 질환이 의심된다고 하여 대학병원으로 전원되었다.

환자는 쉽게 피로하고, 열감, 눈 주변을 비롯한 신체 여러 부위에 나타난 피부 결절, 기침 그리고 양측 하지의 통증과 가려움을 호소하였다. 하지 통증의 양상은 간헐적으로 바늘로 찌르는 것처럼 쏘면서 화끈거리고 심한 정도는 numeric rating scale (NRS) 6이었다. 이학적 검사에서 생체 징후는 혈압 124/84 mmHg, 맥박 109/min, 호흡수 18/min, 체온 38.3°C로 고열이 있었다. 피부에서는 1×1 cm부터 4×4 cm까지 다양한 크기의 결절이 두피와 몸통, 둔부 및 사지의 근위부에서 관찰되었다. 결절은 피하에서 고무처럼 만져지고 표피는 괴사된 듯한 양상을 보였다. 안면은 우측 상안검의 심한 부종이 있었고,

콧등이 심하게 낮은 안장코였다. 흉부 청진 상 호흡음은 정상이었으며, 천명음이나 수포음은 들리지 않았다. 양측 발에서 자반이 관찰되었으며, 발의 피부를 촉진하면 찌릿하게 통증을 호소하는 이상감각이 있었다(Figure 1).

입원 당시 시행한 일반혈액검사에서는 백혈구 4,240/mm³ (호산구 10.8%), 헤모글로빈과 헤마토크리트는 각각 13.7 g/dL와 42.0%, 혈소판은 434,000/mm³였고, 혈침속도는 26 mm/h로 증가되어 있었다. 혈청 생화학 검사에서 C-reactive protein (CRP) 8.8 mg/dL, 공복혈당 132 mg/dL, 그리고 gamma-glutamyltransferase (γGT) 39 IU/L였다. 심전도검사서 좌심실비대가 있었다. 흉부방사선 검사에서는 심흉비가 0.58로 경한 심비대 소견과 폐부종 소견을 보였으며, Water's view에서는 양측 상악동의 부비동염이 있었다. 흉부 CT검사에서는 양측 폐하부의 늑막 아래에 폐실질의 경변과 섬유화가 경하게 있었고 소량의 늑막 삼출액이 관찰되었다(Figure 2). 환자의 상태는 입원 수일 전부터 증상이 빠르게 진행되었고, 혈관염이 의심되어 두피와 등의 결절에서 조직검사를 시행한 후에 경구로 prednisolone 20 mg 하루 2회 투여를 시작하였다.

입원 2일에는 체온이 36.8°C로 내려가고, 눈 주위의 부종과 피부결절이 눈에 띄게 호전되었다. 폐기능검사의 결과는 forced vital capacity (FVC) 69% predicted, forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) 64%, FEV₁/FVC 69%로 정도의 폐쇄

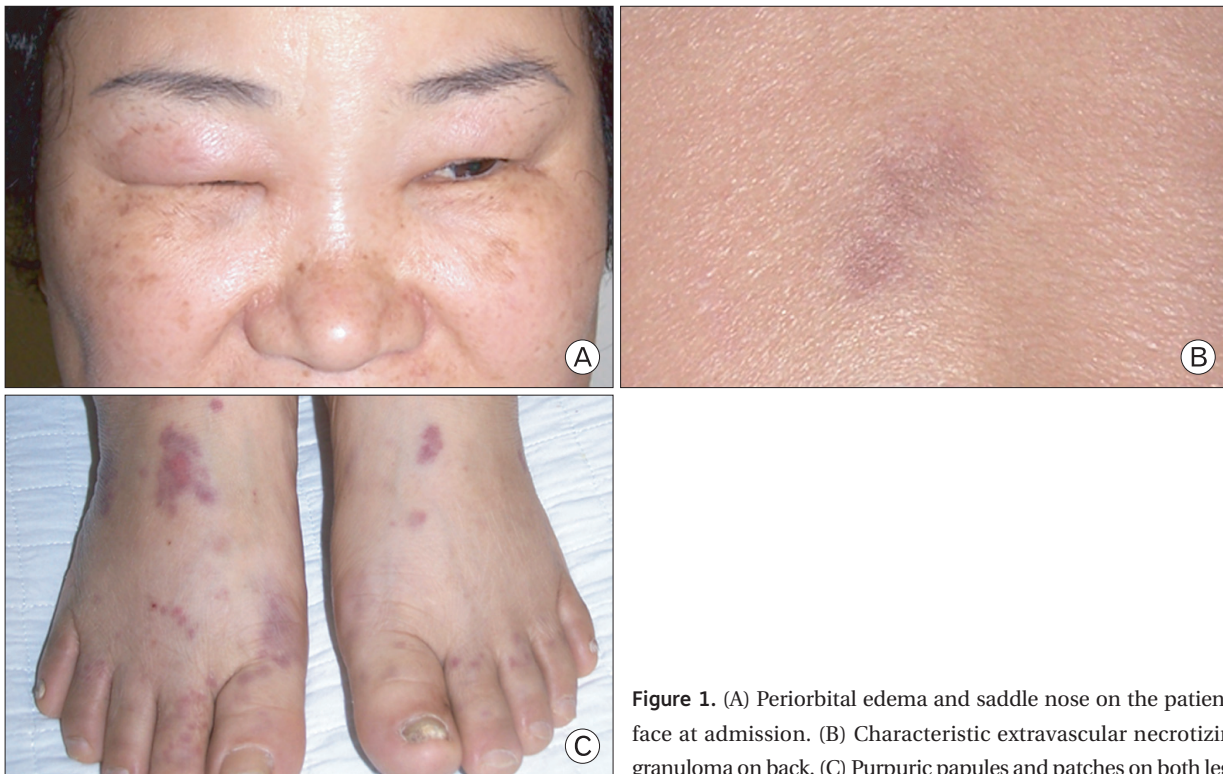


Figure 1. (A) Periorbital edema and saddle nose on the patient's face at admission. (B) Characteristic extravascular necrotizing granuloma on back. (C) Purpuric papules and patches on both legs.



Figure 2. (A) Cardiomegaly and pulmonary edema are seen on chest PA at admission. (B) Water's view shows mucoperiosteal thickening in both maxillary sinuses. (C) Chest CT scan shows subtle parenchymal consolidation, fibrosis in the subpleural area and minimal pleural reaction at both lung bases.

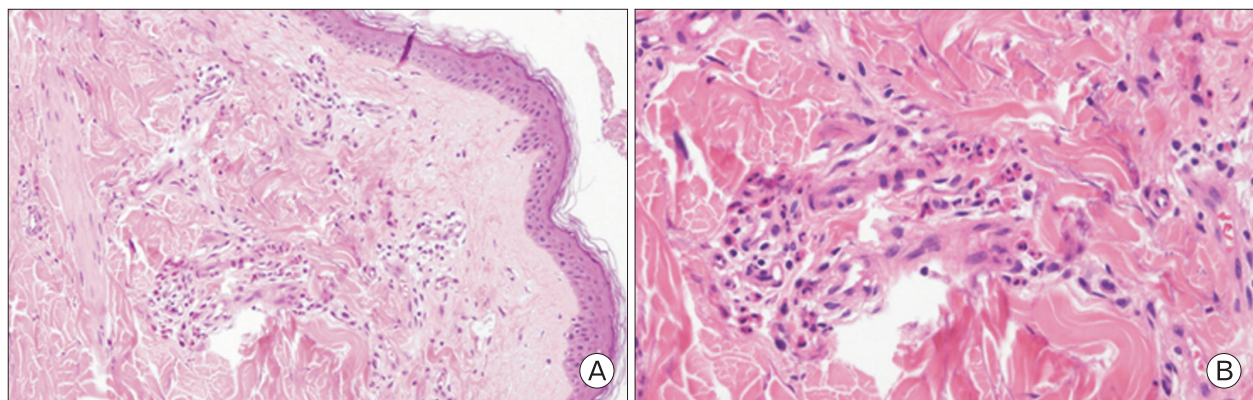


Figure 3. Biopsy of a nodule on occipital scalp shows diffuse perivenular and interstitial eosinophilic and occasional lymphocytic infiltration extending to subcutaneous fat. (A) H&E stain, × 100, (B) H&E stain, × 200.

성 양상을 보였으며, 제한성 저하도 배제하기는 어려웠다. 면역혈청검사는 류마티스인자 2,750 IU/L, 항핵항체(ANA) 음성, p-ANCA 음성 및 c-ANCA 음성이었다. 신경전도검사 결과는 우측 비복신경(sural nerve)에서 감각신경활동범위(sensory nerve action potential)의 진폭이 감소하였고 좌측 비복신경에서는 반응을 보이지 않았으며, 양측 비골신경(tibial nerve)에서 복합근육활동전위(compound muscle action potential)의 진폭이 감소한 소견을 보여 말초 감각-운동성 다발신경병증으로 판정하였다. 하지의 통증을 경감시키기 위해서 경구로 neurontin 100 mg 하루 3회 투여를 시작하였고, 통증이 충분히 감소할 때까지 용량을 차츰 증량하였다.

입원 5일에 환자의 피부에서 결절은 만져지지 않았고 색조 변화도 알아보기 힘들 정도로 희미해졌다. 하지의 자반도 크기가 감소하였으며, 통증도 NRS 2로 호전되었다. 피부결절의 조직검사항 소정맥의 주위와 간질조직에 호산구의 침윤이

관찰되었다(Figure 3). 류마티스 내과와 협의진료를 하였으며 Churg-Strauss 증후군으로 진단하고, prednisolone은 하루 40 mg으로 유지하였다. 일반혈액검사에서 혈침속도와 호산구도 감소하여 정상화되었다. 입원 7일에 환자는 퇴원하였으며, 이후 3개월간 prednisolone을 투약하였다.

고찰

ANCA 연관 혈관염의 연간 발생률은 국외의 보고에 의하면 베게너 육아종증이 9.7명/백만명, 현미경적 다혈관염은 8.0명/백만명이고, Churg-Strauss 증후군은 진단기준에 따라서 약간 차이가 있지만 가장 드물게 발생하여 2.7-3.4명/백만명이다.⁴⁾ Churg-Strauss 증후군의 발병은 평균 연령이 50세 전후이고, 성별에 따른 차이가 없다.

소혈관염에 포함된 여러 가지 혈관염들은 중복되는 특징들이 있으며, 감별진단은 임상소견과 검사소견을 종합해서 이루어져야 한다. 감별에 도움이 되는 임상소견에는 상기도 질환, 피부자반, 신경침범, 알레르기 질환, 폐침범 또는 사구체 신염의 유무가 있고, 검사소견에는 c-ANCA, p-ANCA, ANCA 또는 호산구증, 그리고 조직검사에서 괴사성 육아종의 유무가 있다.¹⁾

Churg-Strauss 증후군의 진단 기준은 1990년 미국류마티스 학회의 발표에 따르면 기관지 천식, 말초 혈액내 백혈구 분획에서 10% 이상의 호산구 증가증, 단발신경병증 또는 다발신경병증, 방사선 사진상 일과성 또는 이동성 폐침윤, 부비동 이상, 조직검사에서 혈관 외 호산구 침윤 등이다.⁵⁾ 6개 기준 중에서 적어도 4개의 소견이 나타나면 Churg-Strauss 증후군으로 진단할 수 있으며, 4개 또는 그 이상의 소견이 있을 경우 민감도는 85%이고 특이도는 99.7%이다.

이 질환은 Lanham 등⁶⁾에 따르면 특징적으로 3단계의 진행과정을 보인다. 제1단계는 알레르기성 비염, 비강 용종, 천식 증상이 있는 전구단계로 몇 년에서 10년 이상 지속될 수 있다. 제2단계는 말초혈액과 조직에서 호산구 증가를 보이는 Loeffler's syndrome, 만성 호산구성 폐렴 또는 호산구성 위장염의 임상 증상이 나타난다. 제3단계는 전신에 혈관염이 발생하는 단계로 여러 장기를 침범할 수 있으며, 심장의 손상이 주요 사망 원인으로 대략 사망의 50%를 차지한다.

본 증례의 경우처럼 전구기에 기도 폐쇄성 증상이 경하게 나타나기도 하지만, 점차 증상은 심해지고 치료에 불응하는 천식으로 진행할 수 있다. 천식 증상은 혈관염 단계가 나타나는 시기 혹은 시작하기 전에 단기간 동안 나타났다가 극적으로 호전되기도 한다.⁷⁾ 비강 용종과 부비동염은 환자의 반수 이상에서 동반된다.

피부 병변은 환자의 40~70%에서 자반, 결절, 홍반, 두드러기 또는 점상출혈 등의 양상으로 보일 수 있고 피하결절이 종종 만져지며, 심한 경우에는 광범위한 피부괴사가 보고되기도 한다.^{8,9)} 신경계 침범은 주로 말초신경계에 있고, 양상은 다발성 단발신경병증이 50~71%로 가장 많고 비대칭적 다발신경병증이 25~29%를 차지하는데, 단발신경병증도 질환이 진행함에 따라서 중국에는 대칭적 또는 비대칭적 다발신경병증이 된다.¹⁰⁻¹²⁾

흉부 방사선검사에서 폐침윤은 37~77%에서 발견되고 늑막삼출은 30% 정도에서 나타난다.^{7,13)} 폐실질에서 경계가 불분명한 소결절이 미만성으로 분포하거나 늑막하 섬유화가 관찰되기도 한다.¹⁴⁾ 심혈관계의 침범은 심근염에 의한 심부전처럼 나타나는 양상이 가장 흔하고, 심막염 또는 고혈압과 연관되

기도 한다.³⁾ 그 밖에도 호산구성 관상동맥염, 심근병증, 부정맥도 유발시킨다.

혈관염의 진단에서 검사실 소견으로 ANCA의 중요성이 강조된다. 혈관염의 역사에서 면역형광법으로 c-ANCA와 p-ANCA를 발견하였고, 이후에는 면역화학법으로 c-ANCA의 특이항원인 proteinase-3 (PR3), 그리고 p-ANCA의 특이항원 myeloperoxidase (MPO)를 탐지하였다. c-ANCA 양성인 경우에 그 항원이 PR3인 경우는 90% 이상이지만, p-ANCA는 MPO와 연관되어 있으나 c-ANCA만큼 연관성이 높지는 않다.^{15,16)} Churg-Strauss 증후군에서 ANCA 양성인 경우가 절반 이상이고, 그 중에서 p-ANCA 양성이 많다고 알려져 있지만, 최근 일부 보고에서는 ANCA 양성이 10% 이하라고 하였다.^{3,17)} 발병 기전에 있어서 ANCA의 역할은 아직까지 명확히 밝혀지지 않았다. 호중구에서 목표항원에 ANCA가 결합하면 탈과립, nitric oxide (NO) 생성, 부착분자 발현, 내피 세포에 결합력 증가 등의 현상을 거쳐서 혈관손상에 관여한다. 그 밖에도 호중구에서 MPO와 PR3가 활성화되면 tumor necrosis factor나 Interleukin-8과 같은 염증 매개 물질의 생성과 반응을 증가시켜 혈관의 염증과 손상을 유발시킨다.

Churg-Strauss 증후군은 ANCA 양성인 경우가 보다 많지만, ANCA 음성인 경우도 있으며 두 군은 다른 양상으로 나타날 수 있다.¹⁸⁾ ANCA 양성인 상태는 신장 침범, 말초신경병증 그리고 조직검사상 혈관염 등과 연관을 보이지만, 증례의 환자에서 보이듯이 ANCA 음성인 경우는 심장 침범 및 발열과 연관되어 있다.

조직검사에서는 괴사성 혈관염, 혈관의 괴사성 육아종, 호산구 침윤 등이 특징적인 소견이다. 괴사성 혈관염은 다른 혈관염처럼 보통 소동맥 또는 소정맥에서 관찰되고, 혈관의 조직에 호산구가 있다는 것이 Churg-Strauss 증후군에서 보다 더 특징적이다. 육아종은 중심부가 괴사성 호산구로 구성되어 있고 그 주변에는 조직구와 다핵 거대세포들로 둘러싸여 있다. 피부에서 나타나는 혈관외 육아종은 Churg-Strauss 육아종으로 불려왔다.¹⁹⁾

치료에서 일차약제는 glucocorticoids이고, 천식이 동반되면 흡입용 스테로이드를 사용한다.²⁰⁾ 스테로이드 치료에 불응성인 경우라면 cyclophosphamide, azathioprine 또는 고용량 정주용 면역글로불린에 반응을 보일 수 있다. 대부분의 환자는 고용량 스테로이드 치료에 반응이 좋고, 용량은 하루 0.5~1.5 mg/kg로 가장 흔히 투여된다. 심장이나 신장 기능의 손상이 있거나 신경병증이 동반되는 혈관염 환자라면 더 높은 고용량을 투여하기도 한다. 급성으로 여러 기관을 침범한 경우에는 초기에 정주용 glucocorticoids를 투여하고, 안정된 후에 경

구로 변경하는 방법도 효과적이다. 일반적으로 치료 기간은 증상이 완전히 소실될 때까지 6-12주 정도 소요된다.

Churg-Strauss 증후군의 예후는 일반적으로 양호하고, 장기 관해율은 결절성 다발성 동맥염(polyarteritis nodosa)보다 더 높다.²¹⁾ 그렇지만 환자의 26-28%가 재발을 하며, 재발의 분포는 질환의 초기와 말기에 나타나는 양봉형(bimodal)으로 재발 환자의 40%가 치료 첫 해에 나타난다.^{13,22)} 나쁜 예후를 보이는 예측인자로는 울혈성 심부전, 심근병증 같은 심장을 침범하는 경우와 장천공이나 장출혈 등의 심한 위장관 침범이 있다. 그 외에도 폐렴 또는 패혈증으로 인한 중증 감염도 중요한 사망 원인이다.

요약

Churg-Strauss 증후군은 드문 원발성 혈관염으로 알레르기-육아종성 혈관염으로 알려져 있다. 여러 가지 혈관염들은 중복되는 특성이 많기 때문에 감별진단은 임상소견과 검사소견을 종합하여 이루어진다. 저자들은 54세 여자 환자로 기관지 천식, 호산구 증가, 다발성 신경병증, 폐침윤, 부비동염 그리고 피부 조직검사상 혈관의 호산구 침윤을 보인 Churg-Strauss 증후군 1예를 보고한다. 환자는 면역혈청검사에서 항호중구 세포질 항체(antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)는 음성이었으며, 발열을 동반하고 흉부방사선 검사에서 심비대와 폐부종이 관찰되고 심전도에서 좌심실 비대 소견을 보였다. 환자는 스테로이드 치료로 증상이 빠르게 호전되었다.

중심단어: Churg-Strauss 증후군; 혈관염; 항호중구 세포질 항체

REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512-23.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
- Abril A, Calamia KT, Cohen MD. The Churg Strauss syndrome (allergic granulomatous angiitis): review and update. *Semin Arthritis Rheum* 2003;33:106-14.
- Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000;43:414-9.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-100.
- Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:65-81.
- Lhote F, Cohen P, Guillemin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Lupus* 1998;7:238-58.
- Choi JH, Ahn IS, Lee HB, Park CW, Lee CH, Ahn HK. A case of Churg-Strauss syndrome. *Ann Dermatol* 2009;21:213-6.
- Im M, Nam YH, Seo YJ, Lee JH, Park JK. A case of Churg-Strauss syndrome showing severe skin necrosis. *Korean J Dermatol* 2006;44:216-9.
- Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, Li M, Yamamoto K, Kumazawa K, et al. Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Brain* 1999;122:427-39.
- Sehgal M, Swanson JW, DeRemee RA, Colby TV. Neurologic manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:337-41.
- Said G. Necrotizing peripheral nerve vasculitis. *Neurol Clin* 1997;15:835-48.
- Guillemin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome: clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26-37.
- Cha GY, Han SH, Kim MK, Hwang EW, Yun YI, Kim KU, et al. A case report of Churg-Strauss syndrome. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2002;22:129-36.
- Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998;41:1521-37.
- Schmitt WH, van der Woude FJ. Clinical applications of antineutrophil cytoplasmic antibody testing. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:9-17.
- Oh MJ, Lee JY, Kwon NH, Choi DC. Churg-Strauss syndrome: the clinical features and long-term follow-up of 17 patients. *J Korean Med Sci* 2006;21:265-71.
- Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon

- L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005;143:632-8.
19. Davis MD, Daoud MS, McEvoy MT, Su WP. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:199-203.
20. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003;361:587-94.
21. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:666-75.
22. Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, Alijotas J, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:763-71.