

쇼그렌 증후군이 동반된 성인형 스틸병 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

정윤숙 · 정상윤 · 이광훈 · 하유정 · 백지현 · 박용범 · 이수곤

A case of adult-onset Still's disease combined with Sjögren's syndrome

Yoon Suk Jung, M.D., Sang Youn Jung, M.D., Kwang Hoon Lee, M.D., You-Jung Ha, M.D.,
Ji-Hyeon Baek, M.D., Yong-Beom Park, M.D. and Soo-Kon Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Sjögren's syndrome is a chronic, slowly progressive autoimmune disease in which the exocrine glands are damaged by lymphocytic infiltration, resulting in xerostomia and xerophthalmia. Adult-onset Still's disease (AOSD) is a multi-systemic inflammatory disorder, characterized by a high spiking fever, an evanescent salmon-colored rash, arthralgia or arthritis, lymphadenopathy, leukocytosis, and the involvement of various organs. We report the case of a 59-year-old female patient with Sjögren's syndrome who presented with a fever of unknown origin. She was diagnosed with AOSD based on her high spiking fever, evanescent skin rash, arthralgia, lymphadenopathy, leukocytosis, sore throat, and hyperferritinemia after extensive investigations were performed to exclude other diseases. Her AOSD symptoms were successfully treated with high-dose glucocorticoid and methotrexate, without recurrence. We describe the case of a 59-year-old female patient with Sjögren's syndrome and AOSD. (Korean J Med 77:S240-S244, 2009)

Key Words: Sjögren's syndrome; Adult onset; Still's disease; Fever of unknown origin

서 론

쇼그렌 증후군은 주로 중년 여성에서 호발하는 자가면역 질환으로 타액선, 누액선 등의 외분비선에 림프구의 침윤으로 인한 분비 기능의 저하로 구강 건조증과 건성 각막염을 특징으로 한다. 성인형 스틸병은 비교적 드문 질환으로 발열, 소실성 피부 발진, 관절통, 관절염, 림프절 종대, 백혈구 증가증 및 다발성 전신장기 침범을 특징으로 하는 염증성 자가면역 질환이다. 쇼그렌 증후군 환자는 림프종 등이 합병

될 경우를 제외하고는 열이 나는 경우는 매우 드물다^{1,2)}. 또한, 쇼그렌 증후군 환자에서 성인형 스틸병의 발병도 매우 드물며 국내에서는 보고된 예가 없다.

저자들은 3개월 이상 지속되는 발열과 이에 대한 철저한 검사에도 발열의 다른 원인을 찾지 못한 59세의 쇼그렌 증후군 환자에서 성인형 스틸병을 진단하여 스테로이드와 methotrexate 투여 후 발열을 비롯한 임상 증상이 호전된 쇼그렌 증후군이 동반된 성인형 스틸병 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

• Received: 2008. 9. 4

• Accepted: 2008. 10. 2

• Correspondence to Soo-Kon Lee, M.D., Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea E-mail: sookonlee@yuhs.ac

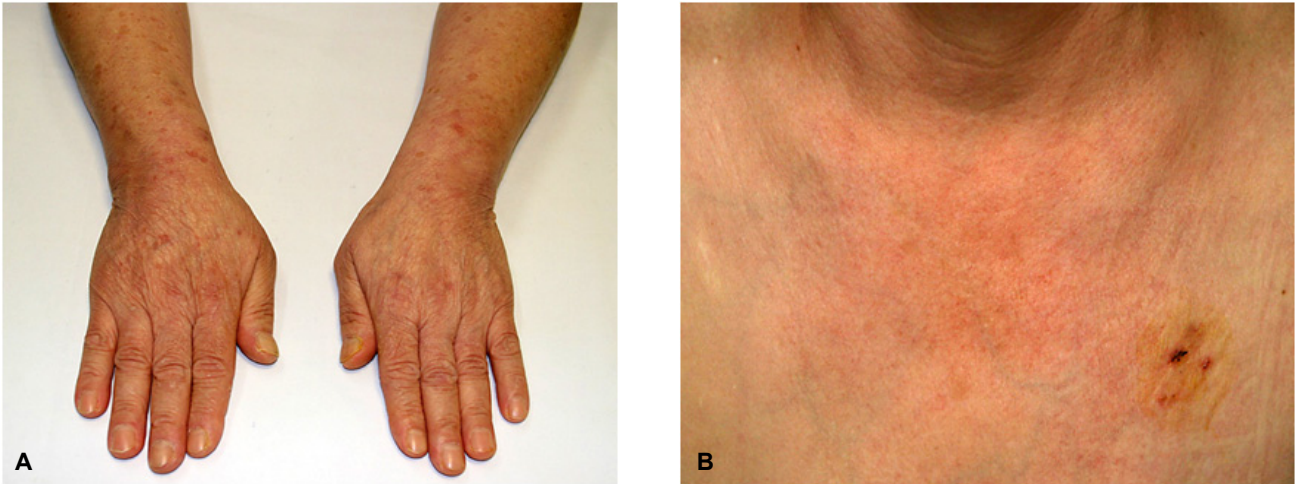


Figure 1. Evanescent and salmon-colored maculopapular rashes on both hands, forearms (A), and the anterior chest wall (B).

증 례

58세 여자 환자가 3개월간 지속되는 발열을 주소로 내원하였다. 3년간의 안구건조 및 구강건조 있었으나 특별한 진단 없이 지내오던 중 내원 3개월 전부터 발열, 관절통 있어 인근 병원 입원하여 구강 건조증, 안구 건조증, Schirmer 검사 양성, 항핵항체, 항-SS-A/Ro, 항-SS-B/La 항체 양성으로 쇼그렌 증후군 진단받고 치료하였으나 발열 지속되어 전원되었다. 흡연력, 음주력은 없었으며 가족력상 특이 사항 없었다. 내원 당시 문진 소견상 발열, 전신쇠약감과 함께 관절통과 인후통을 호소하였다. 이학적 소견상 환자의 의식은 명료했고 급성 병색을 보였으며 혈압은 98/61 mmHg, 맥박은 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 38.3℃였다. 얼굴, 목, 앞가슴, 팔 부위에 발열 시마다 나타나는 연어 빛깔의 피부 발진 소견(그림 1)과 양쪽 서혜부와 오른쪽 쇄골위 림프절 종대 및 손목, 발목, 무릎 관절의 압통과 종창이 관찰되었다. 복부 진찰상 간이나 비장은 촉지되지 않았고, 압통이나 반발통도 없었다.

검사실 소견상 말초 혈액검사서 백혈구 13,770/mm³ (호중구 92.2%), 혈색소 11.1 g/dL, 헤마토크리트 31.8%, 혈소판 598,000/mm³이었고, 적혈구침강속도 120 mm/hr, C-반응성 단백 9.97 mg/dL로 증가 소견 보였다. 생화학 검사상 AST 66 IU/L, ALT 81 IU/L, LDH 958 IU/L, ferritin 3,571 ng/mL로 증가된 소견 보였다. 면역학적 검사상 류마티스 인자, 항핵항체, 항-SSA/Ro, 항-SSB/La 항체는 모두 양성 소견을 보였고, 항-CCP 항체, 항-ds DNA 항체, 항-Sm 항체, 항-RNP 항체, 항

중성구 세포질 항체는 모두 음성이었으며, B형 간염 항원, C형 간염 항체, VDRL 또한 모두 음성 소견을 보였다. 소변 검사는 특이소견 없었고, 혈액배양 검사와 소변배양 검사에서 균은 검출되지 않았다. 골수 검사에서도 특이소견은 관찰되지 않았다.

방사선 소견상 단순 흉부 X-선 검사에서 특이소견 없었고, 흉부 컴퓨터전산화단층촬영상 경부, 액와부, 폐문부에 반응성 림프절 종대와 복부 컴퓨터전산화단층촬영상 양측 서혜부의 반응성 림프절 종대, 간과 신장의 단순낭종 소견 보였다. 타액선 신티그라피상 양측 귀밑샘, 턱밑샘의 분비능이 감소된 소견 보였다(그림 2).

환자는 구강건조증, 안구건조증, Schirmer 검사 양성, 타액선 신티그라피상 침샘 분비능 감소 및 항-SSA/Ro, 항-SSB/La 항체 양성소견으로 Revised international classification criteria³⁾에 만족하여 원발성 쇼그렌 증후군으로 진단할 수 있었다. 경험적 항생제를 사용하였으나 고열지속되고, 혈액검사상 백혈구 23,680/mm³ (호중구 96.2%), AST 118 IU/L, ALT 31 IU/L, ferritin 23,140 ng/mL, C-반응성 단백 19.8 mg/dL로 증가하고, PT 72%, D-dimer 정량 20,865, F.D.P >160 ug/mL, Antithrombin III 72%로 파종성 혈관 내 응고(disseminated intravascular coagulation, DIC)가 진행하는 양상을 보였다. 결국 환자는 여러 검사에도 불구하고 발열의 원인이 뚜렷이 나타나지 않았고, 발열을 비롯한 임상 증상의 호전이 보이지 않았다. 따라서 저자들은 본 환자의 증상인 39℃ 이상의 고열, 관절통, 일시적 홍반, 인후염, 80% 이상의 다핵백혈구 수치, 10,000/mm³개 이상의 백혈구 증가증, 반점구진성 발진

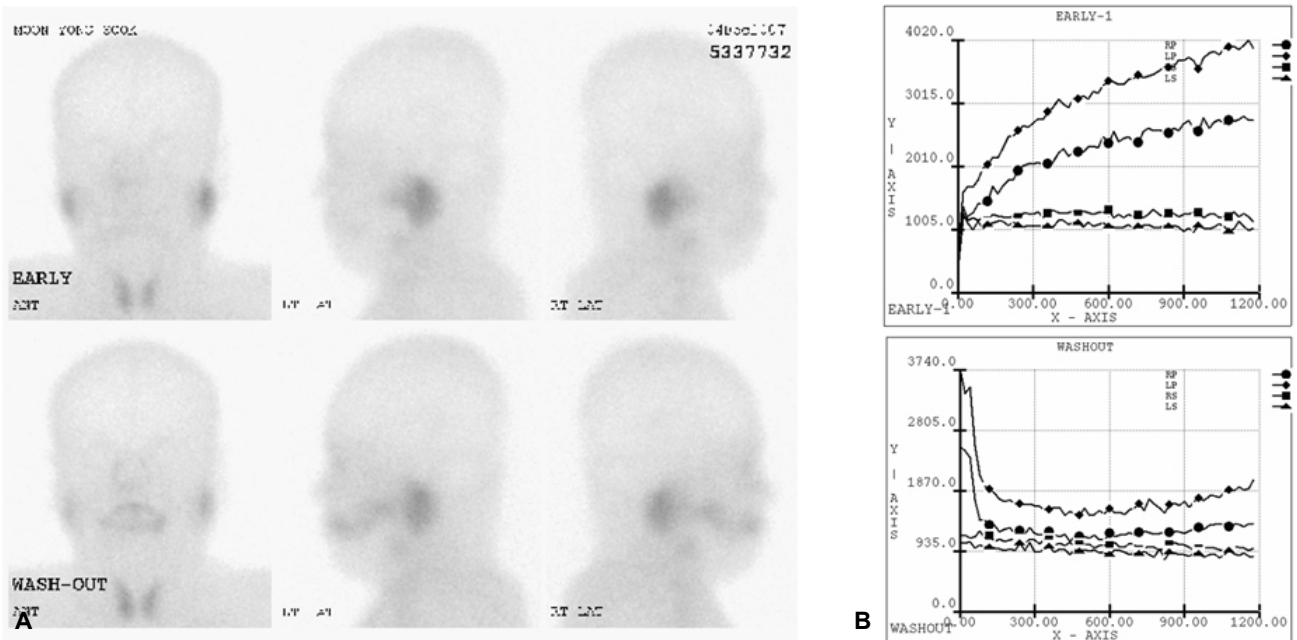


Figure 2. (A) Salivary gland scan showed decreased uptake of radionuclide in the bilateral parotid and submandibular glands. (B) This graph shows a dramatic decrease in secretory function.

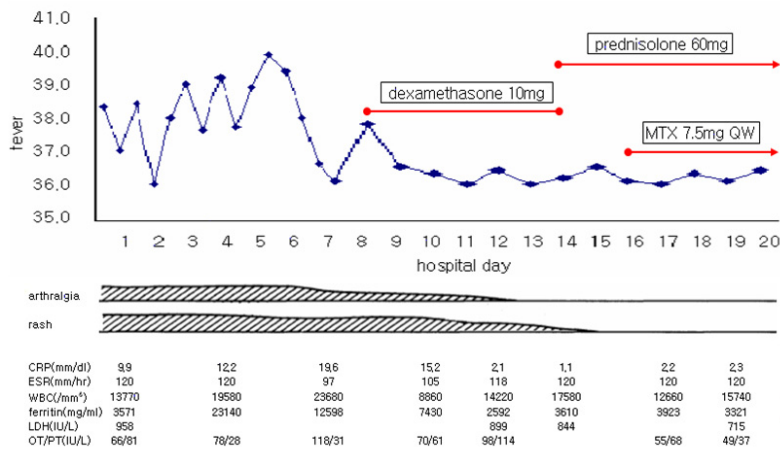


Figure 3. Clinical course and management of the patient.

소견을 종합하여 Fortrel 등⁴⁾이 제안한 분류 기준을 만족하는 성인형 스틸병으로 진단하고 비스테로이드성 항염제 경구투여와 dexamethasone 10 mg 정맥 투여를 시작하였다. 환자는 치료를 시작한 다음 날부터 발열이 소실되고 점차 관절통, 피부발진 등이 호전되어 prednisolone 60 mg/일로 바꾸어 투여 지속하였고, methotrexate 7.5 mg/주를 추가 투여하였다. 환자는 치료 시작 이후부터 검사실 소견도 호전되어 C-반응성 단백, ferritin, LDH, AST, ALT의 감소추세 보였으며 발열이 소실되고, 전신상태 호전되어 치료 12일째 퇴원하였다.

퇴원 이후 외래에서 methotrexate 15 mg/주로 용량증량하고 스테로이드 감량하여 재발 없이 추적관찰 중이다.

고 찰

성인형 스틸병은 1971년 처음 보고된 이래로 원인이 확실히 밝혀지지 않은 드문 질환으로 고열, 소실성 피부 발진, 관절통, 관절염, 림프절 종대, 백혈구 증가증 및 다발성 전신장기 침범을 특징으로 하는 염증성 질환이다. 성인형 스틸병의

진단은 확진을 위한 검사가 없고, 임상적 소견을 종합하여 진단해야 하는 어려움이 있으며, 현재까지는 비교적 특이도, 민감도가 타 기준에 비해 높은 Yamaguchi 진단 기준⁵⁾이 널리 사용되고 있다. Yamaguchi 진단 기준⁵⁾에 의하면 1) 일주일 이상 지속되는 39°C 이상의 고열 2) 2주 이상 지속되는 관절통 혹은 관절염 3) 전형적인 연어빛갈의 반점구진성 발진 4) 말초혈액 백혈구 10,000/mm³ 이상(과립구 80% 이상)의 네 가지 대항목(major criteria)과 1) 인후통 2) 입파선 종대나 비장비대 3) 간기능이상 4) 류마티스인자와 항핵항체 음성의 네 가지 소항목(minor criteria) 중에서 대항목 2개 이상을 포함한 5개 이상의 항목을 만족하고, 감염, 종양 또는 다른 류마티스 질환 등이 제외되면 진단할 수 있다. 최근에 Fautrel 등⁴⁾은 제외기준 없이 대항목에 1) 39°C 이상의 고열 2) 관절통 3) 일시적 홍반(transient erythema) 4) 인후염 5) 80% 이상의 다형핵 백혈구 수치 6) 20% 미만의 glycosylated ferritin의 6개 항목을 포함시키고, 10,000/mm³개 이상의 백혈구 증가증과 반점구진성 발진을 소항목에 포함시켜 4개 이상의 대항목이나 3개 이상의 대항목과 2개의 소항목을 만족시키면 성인형 스틸병을 진단할 수 있는 것으로 제시하여 기존의 Yamaguchi 등⁵⁾의 진단 기준보다 특이도를 높였다. 본 증례의 환자는 Fautrel 등⁴⁾의 진단 기준에 따르면 39°C 이상의 고열, 관절통, 일시적 홍반, 인후염, 80% 이상의 다형핵 백혈구 수치, 10,000/mm³개 이상의 백혈구 증가증, 반점구진성 발진 소견 보여 대항목 5개, 소항목 2개를 만족시켜 성인형 스틸병을 진단할 수 있었다. 그러나 본 환자의 성인형 스틸병을 진단하는데 있어 Yamaguchi 진단기준을 적용하는 데에는 제한점이 따른다. 즉, 상기 진단기준에 의하면 성인형 스틸병의 진단을 위해 다른 류마티스 질환이 제외되어야 함을 전제로 하기 때문이다. 따라서 본 환자와 같이 쇼그렌 증후군과 같은 류마티스 질환과 동반된 성인형 스틸병의 증례가 많아지면 Yamaguchi 진단기준⁵⁾의 한계점이 좀 더 명확해 질 것으로 생각된다.

Sato 등⁶⁾은 중간 용량의 스테로이드 치료에 반응하지 않은 쇼그렌 증후군이 동반된 성인형 스틸병 환자에게 스테로이드 충격요법과 경구용 cyclophosphamide로 치료하여 효과가 있었다고 보고한 바 있다. Loria 등¹¹⁾은 7명의 성인형 스틸병 환자에게 구순 타액선 조직 검사를 시행하였고, 그 중 3명의 환자에서 타액선 조직 내 focus score 1 이상의 림프구 응집소견을 보여 성인형 스틸병 환자에서 타액선염이 드물지 않다고 결론지어 성인형 스틸병과 쇼그렌 증후군과의 관련성이 있을 수 있음을 시사했다⁷⁻⁹⁾. 그러나 국내에는 성인

형 스틸병과 쇼그렌 증후군이 동반된 예는 아직 보고된 바가 없다.

성인형 스틸병의 병리기전은 아직 명확히 알려져 있지 않지만 유전적 요인과 Epstein-Barr virus, coxsackie virus 등의 바이러스 감염과 IL-1, IL-6, IL-18, interferon-gamma, tumor necrosis factor- α 와 같은 싸이토카인이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. 쇼그렌 증후군의 발병에도 유전적요인, 바이러스 감염, 싸이토카인 등의 영향을 받는다고 알려져 있어 본 증례의 환자에서 동반된 성인형 스틸병과 쇼그렌 증후군은 공통적인 병리기전이 있을 수 있음을 시사한다¹¹⁾.

성인형 스틸병은 저용량의 비스테로이드성 항염제만으로도 조절되는 비교적 예후가 좋은 질병으로 알려져 있으나 파종성 혈관 내 응고증이 발생하는 경우 대개는 신체 내 여러 장기의 손상이 동시에 일어나므로 진단과 치료가 늦어지면 치사율이 높은 것으로 알려져 있다¹²⁾. 따라서 이러한 심각한 합병증이 동반된 경우 고용량의 스테로이드나 면역억제제를 사용하게 된다. 특히 간부전, 심낭 압전, 중증 장막염(홍막염 또는 심낭염), 파종성 혈관 내 응고증, 폐렴 등과 같은 전신적인 증상이 나타나는 경우에는 고용량의 스테로이드와 강력한 면역억제 및 스테로이드 감량효과를 위한 methotrexate 같은 면역억제제와의 병용치료가 필요할 수 있다^{13,14)}. 본 증례에서는 성인형 스틸병의 합병증으로 파종성 혈관 내 응고증이 발생하여 고용량의 스테로이드와 methotrexate를 병용치료함으로써 현재는 재발없이 잘 조절되고 있는 상태이다.

쇼그렌 증후군은 많은 경우에 류마티스 관절염, 전신 홍반 루푸스, 경피증, 원발성 담도 간경화 등과 같은 자가면역 질환과 동반되는 것으로 알려져 있다¹⁵⁾. 또한 쇼그렌 증후군의 선외증상으로 피부 발진이나 관절통이 나타날 수 있다¹⁵⁾. 하지만 드물게 성인형 스틸병과 연관되어 나타날 수 있으므로 쇼그렌 증후군 환자에서 피부 발진, 간수치이상, 고열, 관절통 등의 소견을 보일 때 성인형 스틸병과의 동반 가능성도 고려해 보아야 하겠다.

요 약

저자들은 불명열로 내원한 환자에서 쇼그렌 증후군이 진단되었으나 발열의 다른 원인을 찾을 수 없었던 예에서 성인형 스틸병을 진단하여 고용량 스테로이드와 methotrexate 투여 후 발열을 비롯한 임상 증상이 호전된 환자 1예를 경험

하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 쇼그렌 증후군; 성인형 스틸병; 불명열

REFERENCES

- 1) Lee CW, Lee WK, Lee JS, Lee CH, Song CH, Suh CH, Park YB, Lee SK. *Clinical analysis of Sjogren's syndrome. J Korean Rheum Assoc* 4:139-146, 1997
- 2) Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. *Sjögren's syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. 6th ed. p. 7.32.1-12, London, Mosby, 2000*
- 3) Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH. *Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis* 61:554-558, 2002
- 4) Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Moel G, Bissery A, Rioux C, Rozenberg S, Piette JC, Bourgeois P. *Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. Medicine* 81:194-200, 2002
- 5) Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H. *Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol* 19:424-430, 1992
- 6) Sato M, Takeda A, Honzu H, Saku N, Minato N, Kano S. *Adult Still's disease with Sjogren's syndrome successfully treated with intravenous pulse methylprednisolone and oral cyclophosphamide. Intern Med* 32:730-732, 1993
- 7) Sanchez Loria DM, Moreno Alvarez MJ, Barcelo HA, Catoggio LJ, Maldonado Cocco JA. *Sjogren's in adult Still's disease? Clin Rheumatol* 15:133-136, 1996
- 8) Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA. *The histopathology of Sjogren's syndrome in labial salivary gland biopsies. Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 37:217-229, 1974
- 9) Daniels TE. *Labial salivary gland biopsy in Sjogren's syndrome: assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. Arthritis Rheum* 27:147-156, 1984
- 10) Efthimiou P, Kontzias A, Ward CM, Oqden NS. *Adult-onset Still's disease: can recent advances in our understanding of its pathogenesis lead to targeted therapy? Nat Clin Pract Rheumatol* 3:328-335, 2007
- 11) Fox RI. *Epidemiology, pathogenesis, animal models, and treatment of Sjogren's syndrome. Curr Opin Rheumatol* 6:501-508, 1994
- 12) Andres E, Kurtz JE, Perrin AE, Pflumio F, Ruellan A, Goichot B, Dufour P, Blicke JF, Broquard JM, Schlienger JL. *Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities. Hepatogastroenterology* 50:192-195, 2003
- 13) Cush JJ, Medsger TA Jr, Christy WC, Hervert DC, Cooperstein LA. *Adult onset Still's disease: clinical course and outcome. Arthritis Rheum* 30:186-194, 1987
- 14) Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hiida M. *Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. J Rheumatol* 14:1139-1146, 1987
- 15) Rehman HU. *Sjogren's syndrome. Yonsei Med J* 44:947-954, 2003