

제한형 전신피부경화증에 병발한 현미경적 다발혈관염

관동대학교 의과대학 내과학교실,
연세대학교 의과대학 내과학교실*, 병리학교실**

이원기 · 박용범* · 정현주** · 이수곤*

= Abstract =

A Case of Microscopic Polyangiitis Combined with Limited Systemic Sclerosis

Won Ki Lee, M.D., Yong Beom Park, M.D.*, Hyeon Joo Jeong, M.D.**,
Soo Kon Lee, M.D.*

*Department of Internal Medicine, Myongji Hospital, Kwandong University
College of Medicine, Gyunggi-do, Korea, Departments of Internal Medicine*,
Pathology**, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

We report a case of microscopic polyangiitis in a 52-year-old woman combined with systemic sclerosis. She was diagnosed as having limited systemic sclerosis based on symmetric skin thickening of fingers and distal arms, loss of substance from the finger pad, and bibasilar pulmonary fibrosis. Laboratory investigations showed positive antitopoisomerase I antibody. Subsequent evaluation revealed proteinuria and hematuria. Her serum creatinine concentration was elevated with deteriorated glomerular filtration. Serum antimyeloperoxidase antibody was strongly positive. A sural nerve biopsy revealed axonopathy due to early manifestations of vasculitis. Percutaneous renal biopsy showed focal necrotizing glomerulonephritis. Her renal function recovered with immunosuppressive therapy with high dose prednisolone and oral cyclophosphamide.

Key Words: Systemic sclerosis, Microscopic polyangiitis

<접수일 : 2002년 10월 15일, 심사통과일 : 2003년 4월 26일 >

※통신저자 : 이 수 곤

서울시 서대문구 신촌동 134번지

연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel : (02) 361-5410, Fax : (02) 393-6884, E-mail : sookonlee@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

전신피부경화증(systemic sclerosis)의 일부에서 신장 발증(renal crisis)이 발생하며, 이 경우 급격하게 심해지는 고혈압과 진행하는 신부전을 보이는 데 대략 80% 가량은 전신피부경화증이 생긴지 4년 이내에 발생한다고 보고된 바 있다¹⁾. 반면에 만성적인 신장 침범에 대한 기술이 있기는 하나 전신피부경화증과의 명확한 관련성에 대해서는 잘 밝혀져 있지 않다²⁾. 근래 들어 전신피부경화증에서의 급격히 진행되는 신부전과 항글루세로헥소산화효소항체(anti-myeloperoxidase antibody)와의 관련성에 대한 여러 보고들이 나오고 있다³⁻¹⁰⁾. 하지만 국내에는 전신피부경화증과 현미경적 다발혈관염이 병발한 보고는 아직 없다. 이에 저자들은 전신피부경화증이 먼저 발현한 후 현미경적 다발혈관염이 발생한 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 여자, 52세

주 소: 양쪽 수부 및 상완의 피부경화, 호흡곤란과 사지의 저림증.

현병력: 상기 환자는 내원 5년 전부터 레이노 현상, 손가락의 부종과 운동 시 호흡곤란이 있었으나 특별한 치료를 받지 않았다. 내원 3~4개월 전부터는 양쪽 수부 외에 상완의 피부도 더 쪼는 느낌이 들며 운동 시 호흡곤란도 심해져서 개인 의원에서 권유받아 본원 류마티스내과에 입원하였다. 약 4개월에 걸쳐 4 Kg의 체중감소가 있었다고 하며 열감, 전신쇠약, 사지의 저림증을 호소하였다.

과거력: 특이사항 없음.

진찰 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 125/80 mmHg, 맥박수 89회, 체온 37.5°C, 호흡수 19회/분이었고 만성 병색을 보였다. 손가락의 부종 및 피부경화(그림 1), 손등과 아래팔의 대칭성 피부경화, 손가락 말단부 패드의 소실을 보였다. 청진에서 양측 폐하부에 수포음이 들렸다.

검사실 소견: 말초 혈액검사에서 백혈구 17,000/mm³ (중성구 74%, 림프구 12%, 호산구 9%), 혈색소

11.3 g/dL, 혈소판 275,000/mm³, 적혈구 침강속도 92 mm/hr (Westgren법)였다. 혈액 화학 검사상 BUN 27 mg/dL, 크레아티닌 1.8 mg/dL, 알부민 3.1 g/dL, AST/ALT 31/26 IU/L이었다. 단순 소변검사에는 적혈구 many/HPF와 단백뇨 2+를 보였다. 24시간 요검사에서 단백질의 양은 625.9 mg이었고 크레아티닌 청소율은 14.8 mL/min/BSA였다. 면역학적 검사상 항핵항체는 1 : 160 이상으로 양성(homogenous type)이었고 항topoisomeras I항체는 109.8 U (정상: <10 U)였다. 혈청 항호중구세포질항체(antineutrophil cytoplasmic antibody)가 양성(peinuclear type)을 보여 시행한 정량검사에서 항글루세로헥소산화효소항체(anti-MPO antibody)가 73.46 U/mL (정상: <5 U/mL)였다. 단순 흉부 X선 사진에서 양측 폐하부에 간질성 폐 음영이 증가되어 있었다. 흉부 고해상 컴퓨터 단층촬영에서 양측 폐하부에서 반점형 불투명유리음영(patch ground glass appearance)과 함께 기관지 확장증 및 일부 중심소엽성 결절이 관찰되었다.

폐기능 검사에서는 제한성 폐기능 장애 소견을 나타내었다. 식도 계측검사(manometry)에서 하부 식도의 압력이 낮게 측정되었고 24시간 pH 감시에서 위식도역류질환이 확인되었다. 신경전도속도검사에서 감각운동(sensori-motor) 다발신경병증을 보였다. 비복신경(sural nerve) 조직검사를 시행하였다. 헤마톡실린과 에오신으로 염색한 파라핀 절편에서는 소혈관에서 다형핵 백혈구와 호산구의 침윤과 함께 내피 증식 소견을 보였다. 플라스틱 포매(plastic embedded)



Fig. 1. The most of fingers of the patient show swelling with taut skin.

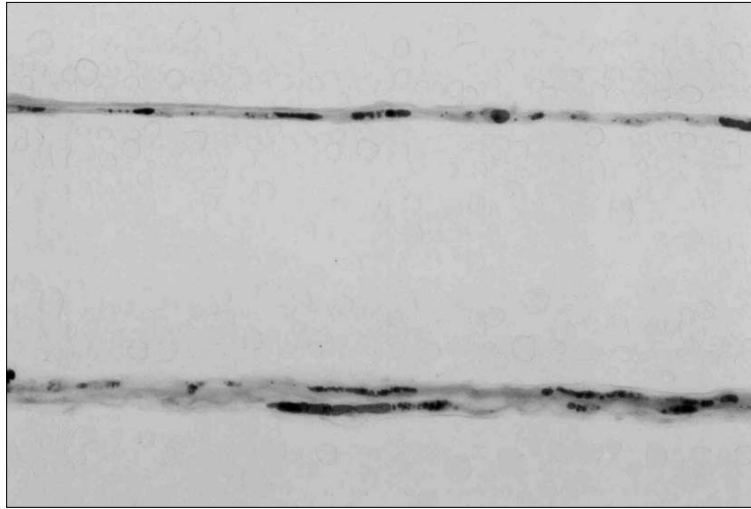


Fig. 2. Teased fiber preparation with osmium-tetroxide stain reveals multiple demyelinated internodal segments (Osmium-tetroxide, $\times 400$).

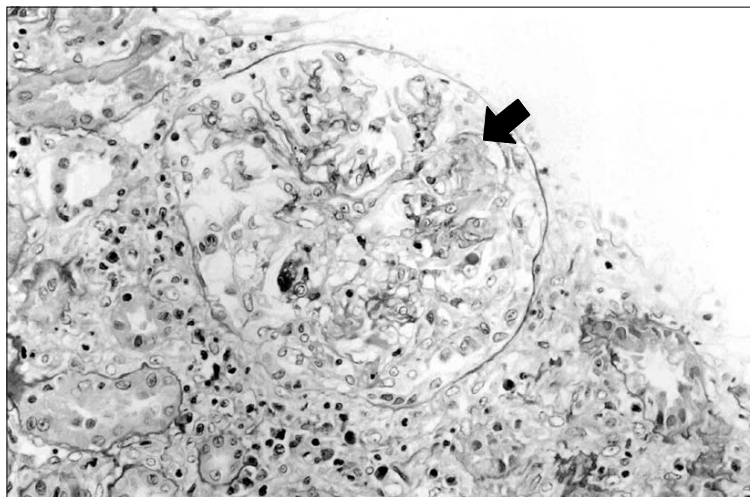


Fig. 3. A glomerulus shows segmental necrosis of capillary tufts with exudation of fibrinous materials (Acid fuchsin orange G, $\times 200$).

절편 및 전자현미경 상에서 축삭(axon)과 수삭(myelin)의 파괴를 보이는 다수의 수삭 방(myelin chamber)이 관찰되었다. 또한 osmium tetroxide로 염색한 teased fiber preparation에서 다발성으로 수초탈락을 보이는 분절(demyelinated internodal segments)을 보였다(그림 2). 이러한 소견은 혈관염에 의한 축삭병증(axonopathy)에 부합되는 소견이다. 지속적인 혈청

크레아티닌 상승과 요검사 이상 보여 신장 조직검사를 시행하였다. 광학 현미경상에서 절편은 8개의 사구체를 포함하는 신 피질과 수질로 구성되어 있었다. 하나의 사구체는 모세혈관 고리의 파괴와 함께 세포성 반월(cellular crescent)을 보이면서 단핵 염증 세포의 침윤, 모세혈관 고리의 파괴, 보우만낭(Bowman's capsule)의 섬유소(fibrin) 침착을 보였다(그림 3).

두 개의 사구체는 모세혈관 고리의 분절성 괴사(segmental necrosis)를 보이면서 섬유소 혹은 유리질(hyaline) 침착을 보였다. 간질은 부종에 의해 넓어져 있고 뇨세관에도 염증세포 침윤을 보였다. 면역형광염색에서 사구체에 면역침착소견은 관찰되지 않았다. 전자현미경상에서는 사구체의 미세구조는 비교적 보존되어 있으면서 사구체간질(mesangium) 세포의 증식을 보였다. 전자조밀 침착(electron-dense deposit)은 발견되지 않았다.

치료 및 경과: 환자는 제한형 전신피부경화증에 현미경적 다발혈관염의 병발로 진단하고 일일 prednisolone 60 mg과 일일 cyclophosphamide 100 mg 경구 복용하였다. 한달 후 항 MPO 항체는 7.19 U/mL로 측정되었고 혈청 크레아티닌은 1.1 mg/dL였으며 적혈구 침강 속도는 정상으로 회복되었으며 수부의 저림증이 다소 남아 있었다. 6개월 후 항 MPO 항체는 음전되었고 혈청 크레아티닌은 정상범위였으며 일일 prednisone 12.5 mg 및 일일 cyclophosphamide 100 mg 유지하며 경과관찰 중이다.

고 찰

전신성 혈관염은 생명을 위협할 수 있는 가능성을 갖고있는 질환이다. 병력, 임상 소견, 검사실 소견, 병리 소견 등에 기초해서 초기에 적절한 치료를 시작한다는 것이 그 질병의 예후에 매우 중요하다.

저자들은 전신피부경화증과 현미경적 다발혈관염이 병발한 환자를 기술하였다. 전신피부경화증은 손허리손가락(MCP) 관절의 근위부의 대칭성 피부경화, 손가락 말단부의 패드 소실, 양측 폐하부의 섬유증으로 진단하였다. 피부경화의 범위에서 팔꿈치의 원위부에 국한되어 있는 제한형 전신피부경화증이었다. 항핵항체가 양성되었고 더우기 전신성피부경화증에 상당히 특이적인 항 topoisomerase I 항체가 양성을 보였다. 또한 환자는 감각운동 다발신경병증을 보이고 소변검사의 이상과 함께 신기능의 저하를 보였다. 비복신경 조직검사에서 혈관염에 의한 축삭병증이 확인되었다. 그리고 항 MPO 항체가 검출되었고 신 조직검사상에서 사구체신염 소견을 보였다. 현미경적 다발혈관염은 임상 양상과 더불어 소혈관의 혈관염 특히 림프관염(pauciimmune) 사구체신염

으로 진단하였다. 국내에선 전신피부경화증에 현미경적 다발혈관염이 병발한 증례 보고가 없었다.

외국 문헌들을 살펴보면, 전신피부경화증 환자에서 항 MPO 항체가 검출되면서 급격히 진행되는 신부전에 대한 보고들이 있다³⁻¹⁰. 전신피부경화증 환자에서 반월상 사구체신염이 확인되고 항 MPO 항체가 검출되었다. 이전 보고에서는 그러한 환자들의 예후는 매우 불량했다³⁻⁵. 본 증례의 환자는 고용량 스테로이드와 경구 cyclophosphamide 치료로 신기능이 회복되었다.

어떤 학자들은 전신피부경화증 환자에서 D-penicillamine를 복용했던 것과 항호중구세포질 항체(ANCA) 관련 사구체신염과 관련될 가능성이 있다고 제안하기도 하였다^{7,11,12}. D-penicillamine에 대한 과민성이 폐출혈과 함께 ANCA 관련 반월상 사구체신염의 원인으로 알려져 있기도 하다¹³. 그런데 본 환자는 D-penicillamine을 복용한 과거력은 없었다.

저자들은 항 MPO 항체 역가의 변화에도 관심을 가졌다. 한 보고에서는 이러한 환자에서 처음에 매우 높은 항 MPO 항체역가(>1 : 1,000)를 보였다가 고용량 스테로이드 및 경구 cyclophosphamide 치료 후 3개월에는 비록 혈청 크레아티닌이 2.93 mg/dL로 다소 상승되어 있기는 하였으나 항 MPO 항체는 음전되었다고 하였다⁷. 다른 보고에서도 처음에 80 (정상 <10)으로 높았던 항 MPO 항체가 면역억제요법 후 3개월에 17로 떨어졌다고 하였다⁶. 본 환자는 치료 시작 전 항 MPO 항체가 73.46 U/mL (정상 < 5 U/mL)였다가 면역억제치료 후 1개월에는 항 MPO 항체가 현저히 줄어 7.19 U/mL가 되었다. 6개월 후에는 항 MPO 항체는 음전되었고 혈청 크레아티닌은 정상 범위로 회복되었으며 수부의 경한 저림증이 남아 있는 상태이다. 이러한 소견은 전신피부경화증에서 ANCA 연관 혈관염이 발생한 경우에 질병활성도의 지표로 항 MPO 항체가 쓰일 수도 있다는 것을 시사하는 것으로 생각한다.

비록 경피증 신장 발증이 전신피부경화증 환자에서 가장 중요한 신장 침범이라고 생각하였지만, 근래는 항 MPO 항체가 검출되면서 급격히 진행되는 신부전의 증례들이 보고되고 있다. 일부 학자들은 전신피부경화증에서 항 MPO 항체 양성이면서 사구체 신염을 갖는 경우를 전신피부경화증의 한 아

형으로 제안하기도 하였다^{6,9)}.

본 증례는 전신피부경화증에서 신장 기능이 저하된 경우에 반드시 ANCA 연관 사구체염을 생각해 보아야 한다는 것을 강조하고자 한다. 더구나 그러한 환자에서 ANCA 관련 사구체신염의 조기 진단과 적절한 면역억제치료를 시행할 때 신기능의 완전한 회복을 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 전신피부경화증으로 치료없이 지내던 중 현미경적 다발혈관염이 발병되어 고용량 스테로이드와 경구 cyclophosphamide 치료 후 신기능이 회복된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Traub YM, Sharpiro AP, Rodnan GP, Medsger TA, McDonald RH, Steen VD, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25 year experience with 68 cases. *Medicine* 1983;62:335-52.
- 2) Donohoe JF. Scleroderma and the kidney. *Kidney Int* 1992;41:462-77.
- 3) Endo H, Hosono T, Kondo H. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J Rheum* 1994;21:864-70.
- 4) Hiromura K, Kitahara T, Kuroiwa T, Hayashi J, Tsukada Y, Kanai H, et al. Clinical analysis of 14 patients with anti-myeloperoxidase antibody positive rapidly progressive glomerulonephritic syndrome [abstract]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1995;37:573-9.
- 5) Kobayashi M, Saito M, Minoshima S, Arimura Y, Nagasawa T. A case of progressive systemic sclerosis with crescentic glomerulonephritis associated with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) and anti-glomerular basement membrane antibody (anti-GBM Ab) [abstract]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1995;37:207-11.
- 6) Carvajal I, Bernis C, Sanz P, Garcia A, Garcia-Vadillo A, Traver JA. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) and systemic sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:576-7.
- 7) Hillis GS, Khan IH, Simpson JG, Rees AJ. Scleroderma, D-penicillamine treatment, and progressive renal failure associated with positive antimyeloperoxidase antineutrophil antibodies. *Am J Kid Dis* 1997;30:279-81.
- 8) Omoto A, Muramatsu M, Sugimoto Y, Hosono S, Tanaka H, Watanabe Y, et al. Myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies-related scleroderma renal crisis treated with double-filtration plasmapheresis. *Internal Med* 1997;36:508-13.
- 9) Anders HJ, Wiebecke B, Haedecke C, Sanden S, Combe C, Schlondorff D. MPO-ANCA-positive crescentic glomerulonephritis: a distinct entity of scleroderma renal disease? *Am J Kid Dis* 1999;33:E3.
- 10) Maes B, Van Mieghm A, Messiaen T, Kuypers D, Van Damme B, Vanrenterghem Y. Limited cutaneous systemic sclerosis associated with MPO-ANCA positive renal small vessel vasculitis of the microscopic polyangiitis type. *Am J Kidney Dis* 2000;36:E16.
- 11) Locke IC, Worrall JG, Leaker B, Black CM, Cambridge G. Autoantibodies to myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997;24:86-9.
- 12) Kyndt X, Ducq P, Bridoux F, Reumaux D, Makdassi R, Gheerbrant JD, et al. Extracapillary glomerulonephritis with anti-myeloperoxidase antibodies in 2 patients with systemic sclerosis treated with penicillamine D. *Presse Medicale* 1999;28:67-70.
- 13) Gaskin G, Thompson EM, Pusey C. Goodpasture-like syndrome associated with anti-myeloperoxidase antibodies following penicillamine treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1925-8.