

소아기 류마티스 관절염의
경과 및 예후 인자

연세대학교 대학원
의 학 과
신 재 일

소아기 류마티스 관절염의 경과 및 예후 인자

지도교수 김 동 수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2003년 6월 일

연세대학교 대학원
의 학 과
신 재 일

신재일의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2003년 6월 일

감사의 글

힘든 소아과 레지던트 기간과 대학원 기간에 자상하게 논문을 지도해 주신 김 동수 교수님께 감사를 드립니다. 또한 세심한 조언과 도움을 주신 이 수곤 교수님과 김 현우 교수님께 감사를 드립니다. 대학원을 다닐수 있도록 물심양면으로 도와주시고 격려해 주신 부모님께 이 논문을 드립니다.

2003년 4월 25일

저자 씀

차 례

그림 차례	iii
표 차례	iv
국문 요약	1
I 서론	3
II 연구 대상 및 방법	5
1. 연구 대상	5
2. 방법	5
가. 연구 방법	5
나. 분류 방법	5
다. 검사실 방법	6
3. 방사선 검사	7
4. 치료 및 결과	7
5. 예후 평가	8
6. 통계 분석	8
III 결과	9
1. 소아기 류마티스 관절염의 감별진단	9
2. ACR 분류와 ILAR에 따른 환아들의 분류	10
3. 환아들의 특성	11
4. 임상 증상	13
5. 침범 관절의 양상	13
6. 검사실 소견	16
7. 안과적 합병증	20
8. 치료	20

9. 치료 결과	22
10. 치료의 합병증	23
11. 예후	24
가. 일반적 예후 인자	24
나. 관절의 파괴성 변화	25
다. 소수 관절에서 다수 관절로의 진행	25
라. ACR과 ILAR의 예후 인자 비교	26
(1) 전신형	26
(2) 소수관절형	27
(3) 다수관절형	28
IV 고찰	29
V 결론	39
참고 문헌	40
영문 요약	44

그림 차례

Figure 1. Age distribution in juvenile rheumatoid arthritis	12
---	----

표 차 례

Table 1. Modifications of Steinbrocker's criteria for functional classes	8
Table 2. Differential diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis	9
Table 3. The classification of patients according to ILAR and ACR criteria	11
Table 4. Patient characteristics	12
Table 5. Clinical manifestations of the patients at diagnosis	13
Table 6. Involved joints and radiologic findings	14
Table 7. Sites of affected joints at onset	15
Table 8. Laboratory findings of the patients	17
Table 9. Antinuclear antibody	18
Table 10. HLA typing of the 12 patients	19
Table 11. Ocular manifestations of the patients	20
Table 12. Treatment	21
Table 13. Treatment outcome of 136 patients	22
Table 14. Functional classes for 136 patients at onset and present	23
Table 15. Complications of treatment	24
Table 16. Comparison of poor prognostic factors between ACR and ILAR in oligoarticular type	28

국문 요약

소아기 류마티스 관절염의 경과 및 예후 인자

소아기 류마티스 관절염은 소아의 결체 조직 질환 중 가장 흔하고 관절의 기능적 불구와 실명을 유발할 수 있어 중요한 질환으로 생각된다. 이러한 소아기 류마티스 관절염 환자의 질병의 경과 및 예후 인자를 분석하기 위하여 1990년 부터 2000년 까지 연세대학교 의과대학 세브란스 병원 소아과, 류마티스 내과, 정형외과에 내원하여 소아기 류마티스 관절염으로 진단받은 136명을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 환아들은 ILAR(International League of Associations for Rheumatology) 위원회에서 제시한 진단기준에 의하여 분류하였고 각 아형별로 질병의 경과 및 예후 인자를 분석하였다. 불량한 예후 인자로는 활동성 질환, 관절의 파괴성 변화, 기능적 불구로 평가하였다. 환아들의 특성으로 남아가 73명, 여아가 63명이었고 평균 추적 관찰기간은 5년(2년-25년)이었다. 전신형에서 질병의 활동성이 지속되는 예측 인자로는 다수관절을 침범하는 경우, 대칭적으로 관절을 침범하는 경우, 발병 후 6개월에도 발열이 지속되고, 전신 증상을 치료하기 위하여 스테로이드 제제가 여전히 필요하며, 혈침 속도와 C-반응 단백질이 증가되어 있는 경우였다. 소수 관절형에서의 불량한 예후 인자로는 소수관절에서 다수관절로 진행되는 경우, 관절의 파괴성 변화가 있는 경우, 치료 후에도 6개월 이상 관절 증상이 지속되는 경우, 혈침 속도와 C-반응 단백질이 지속적으로 증가해 있는 경우, 재발되는 경우, 항핵 항체의 역가가 1:160 이상인 경우였고 다수 관절로의 진행은 치료 후에도 6개월 이상 관절 증상이 지속되는 경우, 혈침 속도와 C-반응 단백질이 지속적으로 증가해 있는 경우, 발병시 작은 수

지관절을 침범한 경우, HLA-B27이 양성인 경우와 연관되어 있었다. 다수관절형에서 활동성 질환으로의 예후인자는 치료 후에도 6개월 이상 관절 증상이 지속되는 경우, 재발되는 경우, 발병시 빈혈이 있는 경우였다. 관절의 파괴성 변화는 여아에서, 다수관절을 침범하는 경우, 소수관절에서 다수관절로 진행되는 경우, 치료 후에도 6개월 이상 관절 증상이 지속되는 경우, 혈침 속도와 C-반응 단백질이 지속적으로 증가해 있는 경우, 항핵 항체의 역가가 1:160 이상인 경우, 재발되는 경우, 류마티스 인자가 양성인 경우에 유의하게 높았다. 결론적으로 소아기 류마티스 관절염의 불량한 예후인자는 발병시 유형 보다는 질병의 경과와 연관되어 있음을 알 수 있었고 이러한 불량한 예후 인자를 가질 경우 조기에 발견하여 더욱 적극적으로 치료함으로써 기능적인 예후 향상을 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

핵심되는 말 : 소아기 류마티스 관절염, 질병의 경과, 예후

소아기 류마티스 관절염의 경과 및 예후 인자

<지도교수 김 동 수>

연세대학교 대학원 의학과

신 재 일

I. 서론

소아기 류마티스 관절염은 소아의 결체 조직 질환 중 가장 흔한 질환으로 양성의 경과를 취하기도 하나 일부 관절의 기능적 불구와 실명을 유발할 수 있어 중요한 질환으로 생각된다. 소아기 류마티스 관절염은 1890년대 처음 기술되었지만¹ 원인은 아직 확실히 밝혀지지 않았고 특히 발병 유형에 따라서 다른 질병의 경과와 예후를 가지게 되므로 이를 정확하게 예측하는 것은 중요하다고 할 수 있다. 과거의 소아기 류마티스 관절염의 진단 및 분류기준으로는 ACR(American College of Rheumatology)과 EULAR(European League Against Rheumatism)에 의해 제시된 기준들이 있다.¹⁻⁴ ACR에서는 “juvenile rheumatoid arthritis(JRA)”라는 용어를 사용하는데 16세 미만의 소아에서 최소한 6주 이상 지속되는 관절염이 1개 이상의 관절에서 나타나고 다른 소아기 관절염을 배제했을 때 진단할 수 있으며 첫 6개월간의 발병 양상에 따라 소수관절형, 다수관절형, 전신형으로 나눌 수 있다. EULAR에서는 “juvenile chronic arthritis(JCA)”라는 용어를 사용하며 16세 미만의 소아에서 만성 관절염의 기간이 3개월 이상으로 3개월 이

전의 증상에 따라 소수관절형, 다수관절형, 전신형으로 분류하고 ACR 분류법과 다른점은 소아기 강직성 척추염, 건선 관절염(psoriatic arthropathy), 염증성 장질환과 연관된 관절염이 포함된다. EULAR에서의 “juvenile rheumatoid arthritis(JRA)”는 관절 침범수가 5개 이상인 류마티스 인자가 양성인 경우를 의미한다. 이러한 두가지 분류법의 차이로 세계적으로 통용될 수 있는 새로운 분류법이 필요하게 되어 1994년 ILAR(International League of Associations for Rheumatology) 위원회에 따른 새로운 분류법이 제시되었고 이후 수정을 거쳐 1997년에 Durban에서 “juvenile idiopathic arthritis(JIA)”라는 용어가 채택되었다.⁵ 국내에서는 아직 이 질환에 대한 인식이 부족하여 적절한 진단 및 치료가 시행되지 못하는 경우도 있고 지금까지 소아기 류마티스 관절염에 대한 임상적 고찰이 있었지만 질병의 다양성, 진단 기준의 차이, 치료 결과를 평가할 수 있는 방법에 대한 차이, 추적 기간과 관해의 정의에 대한 차이 등으로⁶ 질병의 경과 및 예후와 연관된 인자에 대한 연구는 드문 실정이다. 이에 저자는 새로운 분류법에 따른 질병의 경과 및 예후를 알아보고 기존의 분류법과 비교하여 예후를 정확하게 측정할 수 있는 인자를 분석하여 예후의 향상을 기대하고자 본 연구를 시행하였다.

II 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1990년 1월부터 2000년 1월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 소아과, 류마티스 내과, 정형외과에서 소아기 류마티스 관절염으로 진단받은 환자 중 1997년 ILAR에서 제시한 분류 기준에 부합하는 136명을 대상으로 하였고 강직성 척추염과 다른 소아기 관절염은 대상에서 제외하였다. 대상 환자는 남자가 73명(54%), 여자가 63명(46%)으로 남자가 약간 많았으며 추적 관찰 기간은 2년에서 25년(평균 5년 \pm 3년)이었다.

2. 방법

가. 연구 방법

136명의 환아들을 대상으로 의무 기록을 후향적으로 조사하여 발병시 나이, 성비, 유병기간, 유형별 분류, 임상 증상, 이학적 소견, 검사실 소견, 관절 부위 방사선 소견, 관절 외 증상, 안과적 검사, 시행한 치료 등을 분석하였고 각 유형별로 질병의 경과 및 예후 인자에 대하여 알아보았다.

나. 분류 방법

1986년 ACR에서 제시한 진단 기준으로 분류하고 이를 다시 ILAR에서 제시한 진단 기준에 따라 재분류하였다. ILAR 진단 기준의 경우 7가지로 분류하였는데⁵ 16세 미만의 소아에서 6주 이상 지속되는 관절염이 있으며 특

징적인 발열이 있고 발진, 임파선 종대, 간이나 비종대, 장막염 중 한가지 이상이 있는 경우 전신형(systemic arthritis)으로 정의하였다. 소수관절염(oligoarthritis)의 경우에는 증상 발현 후 6개월까지 침범된 관절 수가 4개 이하인 경우로 하였고 이후 질병의 경과 중 지속적으로 4개 이하인 경우를 지속형(persistent), 5개 이상 침범된 경우를 확장형(extended)으로 정의하였으며 건선, 가족력상 HLA-B27이 양성인 경우, 류마티스 인자가 양성인 경우, 8세 이상의 남자에서 HLA-B27이 양성인 경우는 제외하였다. 다수관절염(polyarthritis)의 경우에는 증상 발현 후 6개월까지 침범된 관절 수가 5개 이상인 경우로 하였고 적어도 3개월 이상의 간격으로 류마티스 인자를 검사하여 2번 이상 양성이 나온 경우를 류마티스 인자 양성형(RF+), 류마티스 인자가 음성이 나온 경우를 류마티스 인자 음성형(RF-)으로 정의하였다. 건선 관절염(psoriatic arthritis)의 경우에는 관절염과 건선(psoriasis)이 있거나 관절염이 있고 지염(dactylitis), 손발톱의 이상, 건선의 가족력 중 2가지 이상을 만족할 때로 정의하였고 류마티스 인자가 양성인 경우는 제외하였다. 착부염 관련 관절염(enthesitis related arthritis)의 경우에는 관절염과 착부염이 동시에 있거나 관절염 혹은 착부염이 있고 천장골의 압통과(혹은) 척추의 염증성 통증, HLA-B27 양성, HLA-B27 관련 질환의 가족력이 있는 경우, 8세 이상인 경우, 전방 포도막염이 있는 경우 중 적어도 2가지를 만족할 때로 정의하였고 건선의 가족력이 있는 경우는 제외하였다. 이상의 분류 중 어느 한 진단 기준도 만족하지 않거나 2가지 이상 만족하는 경우에는 기타 관절염(other arthritis)으로 정의하였다.

다. 검사실 방법

항핵 항체는 간접 면역 형광법으로 FLUORO HEPANA TEST(Medical

and Biological Lab. Co, Nagoya, Japan)를 사용하여 검사하였고 류마티스 인자는 nephelometry법으로 Immage(Beckman Coulter, CA, U.S.A.)를 사용하여 정량하였으며 20 IU/mL이상일 때 양성으로 판정하였다. HLA-B27은 소림프구독성법(microlymphocytotoxicity)으로 Lymphotype HLA-B27 Common(Biotest AG, Dereieich, Germany)을 이용하여 검사하였다.

3. 방사선 검사

관절염의 유무는 심한 관절 부위의 통증과 압통, 종창이나 관절 운동에 제한이 있는 경우와 침범된 관절 부위의 X-선 검사, 자기공명 영상검사, 골스캔 검사를 시행하여 이상이 있는 경우로 하였다. 방사선학적 소견은 정상인 경우, 초기변화(관절 주위 연부 조직의 종창, 관절 주위의 골다공증, 골막(periosteum)에 새로운 뼈가 형성된 경우)가 있는 경우를 1단계, 진행된 변화(연골이나 골파괴, 골성 강직(bony ankylosis), 주관절의 탈구(subluxation))가 있는 경우를 2단계로 분류하였다.⁷

4. 치료 및 결과

약물 치료로는 아스피린(aspirin) 및 비스테로이드성 항염제(nonsteroid antiinflammatory drugs), 스테로이드 제제, methotrexate(MTx), 호전 유도 항류마티스 제제(disease modifying antirheumatic drugs)를 사용하였고 최근 관찰 시점에서의 질병의 활성도는 EULAR에 따라 4가지로 구분하였다. 약물 치료에도 불구하고 침범된 관절 수가 증가하는 경우를 활동성(active), 침범된 관절 수는 증가하지 않지만 여전히 약물치료가 필요한 경우를 지속성(stable), 약물치료를 중단한지 2년 이내로 활동성 활막염이나 관절 외 증

상의 증거가 없는 경우를 비활동성(inactive), 약물을 중단한 후 2년 이상 활동성 활막염이나 관절 외 증상의 증거가 없는 경우를 관해(remission)로 정의하였다.

5. 예후 평가

관절에 대한 예후 평가를 위해 처음 진단 당시와 최근 관찰 시점에서 수정된 Steinbrocker 분류법을 사용하여 관절의 기능적 분류를 시행하였다 (Table 1).⁸

Table 1. Modifications of Steinbrocker's criteria for functional classes

Class I	Recovery without sequela
Class II	Recovery with slightly restricted function <ul style="list-style-type: none"> - Complaints of stiffness in knee, wrist, or spine - Short morning stiffness - Intermittent hydrops of knee
Class III	Recovery with moderately restricted functional capacity <ul style="list-style-type: none"> - Needs assistance for dressing and washing - Flexion contractures of knee, ankylosing of wrist - Ulnar deviation of fingers and extension deficit
Class IV	Needs assistance for activities of daily living <ul style="list-style-type: none"> - Had a major orthopaedic intervention as total hip prosthesis, osteotomy or total knee prosthesis

6. 통계 분석

각 인자들 사이의 통계적 의미를 평가하기 위해 chi-square test, Fisher's exact test를 시행하였고 p -값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

III 결과

1. 소아기 류마티스 관절염의 감별진단

관절 증상으로 본원에 내원하여 소아기 류마티스 관절염의 진단 기준에 맞지 않아 본 연구에서 제외된 환아들은 51명으로 다른 류마티스 질환 13명(26%), 감염 연관성 관절염 31명(61%), 골 종양 3명(6%) 등이었고 질환으로는 일과성 활막염이 22명(43%), 소아기 강직성 척추염 5명(10%), 화농성 관절염 5명(10%)의 순이었다(Table 2).

Table 2. Differential diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis

	No. of cases (n=51)	%
Rheumatic disease		
Juvenile ankylosing spondylitis	5	10
Systemic lupus erythematosus	2	4
Dermatomyositis	2	4
Scleroderma	1	2
Polymyositis	1	2
Polyarteritis nodosa	1	2
Fibromyalgia	1	2
Infection-related arthritis		
Transient synovitis	22	43
Septic arthritis	5	10
Acute rheumatic fever	2	4
Reactive arthritis	1	2
Tuberculous arthritis	1	2
Bone tumor		
Leukemia	2	4
Neuroblastoma	1	2
Others		
Immunodeficiency syndromes	2	4
Synovial chondromatosis	1	2
Avascular necrosis	1	2

2. ACR 분류와 ILAR에 따른 환아들의 분류

소아기 류마티스 관절염 환아들의 분류는 Table 3과 같다. ACR 에서의 전신형(n=49)과 류마티스 인자 양성 다수관절형(n=9)은 모두 변함없이 ILAR 기준으로 분류되었고 본 연구에서 ILAR 분류기준 중 건선 관절염은 한례도 관찰되지 않았다. ACR에서 소수관절형 류마티스 관절염(pauciarticular JRA)으로 분류된 환아 63명 중 37명(58.7%)이 ILAR에서 소수관절형(oligoarticular JIA)으로 분류되었고(31명이 지속형, 6명이 확장형), 15명(23.8%)이 착부염 관련 관절염(enthesis related arthritis), 15명(11%)이 기타 관절염(other arthritis)로 분류되었다(10명이 어떤 기준도 부합하지 않는 경우, 1명이 두개 이상의 진단기준을 만족하는 경우). 착부염 관련 관절염 15명 중 2명이 관절염과 착부염이 동시에 있는 경우였고, 13명이 HLA-B27 양성인 8세 이상의 남아였다. 기타 관절염 중 어떤 기준도 부합하지 않는 10명의 경우는 모두 류마티스 인자가 양성으로 ILAR 소수관절형의 기준에서 제외되었고 HLA-B27 양성과 천장골의 압통이 있었던 여자 환아 1명은 착부염 관련 관절염과 지속형 소수관절형의 두가지 진단 기준에 모두 해당되어 두개 이상의 진단기준을 만족하는 경우로 분류되었다.

ACR에서 류마티스 인자 음성 다수관절형 류마티스 관절염(polyarticular JRA)으로 분류된 환아 15명 중 11명(73.3%)이 ILAR에서 류마티스 인자 음성 다수관절형(polyarticular JIA)으로 분류되었고, 4명(26.7%)이 기타 관절염 중 두개 이상의 진단기준을 만족하는 경우로 분류되었다. 기타 관절염 중 두개 이상의 진단기준을 만족하는 4명 중 3명은 HLA B-27 양성인 8세 이상의 남아에서 다수관절을 침범한 경우였고, 1명은 8세 이상의 남자 환아로 전방 포도막염과 다수 관절이 침범된 경우였다.

Table 3. The classification of patients according to ILAR and ACR criteria

	Proposed ILAR Classification Criteria								
	Systemic	Oligo(P)	Oligo(E)	Poly RF+	Poly RF-	ErA	Other(N)	Other(M)	Total
ACR criteria									
Systemic	49	-	-	-	-	-	-	-	49(36%)
Pauci	-	31	6	-	-	15	10	1	63(46.4%)
Poly RF+	-	-	-	9	-	-	-	-	9(6.6%)
Poly RF-	-	-	-	-	11	-	-	4	15(11%)
Total	49(36%)	31(22.8%)	6(4.4%)	9(6.6%)	11(8.1%)	15(11%)	10(7.4%)	5(3.7%)	136(100%)

pauci: pauciarticular; poly: polyarticular; RF: rheumatoid factor; oligo(P): persistent oligoarthritis; oligo(E): extended oligoarthritis; ErA: enthesitis related arthritis; other(N): not fit any other category; other(M): more than one category

3. 환아들의 특성

환아들의 일반적인 특징은 Table 4와 같다. 전체 남녀 비는 1.2:1 이었고 여아의 경우 3세와 8세경에 발병이 높았으나 남아의 경우에는 8-10세 사이에 발병률이 높았으며 전체적으로도 3세 이전과 8-10세 사이에 이점점 분포양상(bimodal distribution)을 보였다(Figure 1). 유형별로는 전신형의 경우 1.1:1로 비슷하였고 지속형 소수관절염의 경우 2:1, 착부염 관련 관절염의 경우 15:0, 두개 이상의 진단 기준을 만족하는 기타 관절염 4:1로 남아에서 많이 발생하였으며 확장형의 소수관절염에서 1:5, 류마티스 인자 양성 다수관절염 1:8, 류마티스 인자 음성 다수관절염 3:8, 어떤 기준도 부합하지 않는 기타 관절염의 경우 3:7로 여아에서 많이 발생하였다. 발병에 계절적인 차이는 보이지 않았으며 전체 발병 연령은 평균 7.9±4.0세였고 착부염 관련 관절염과 두개 이상의 진단 기준을 만족하는 기타 관절염의 경우에는

모두 8세 이상에서 발생하였다. 증상 발현 후 진단까지 걸린 기간은 평균 5개월이었고 평균 유병기간은 4.2±3.9년이었다.

Table 4. Patient characteristics

	M : F	Median Age, yrs(range)	Duration until Diagnosis, yrs(range)	Median Disease Duration, yrs(range)
Systemic	26:23	6.7(0.8-14.8)	0.2(0.1-5)	3.2(0.4-10)
Oligoarthritis(P)	20:11	7.2(1.5-13.8)	0.3(0.2-6)	4(0.6-20)
Oligoarthritis(E)	1:5	9.8(2.5-15.9)	0.5(0.2-2)	9.8(3-25)
Polyarthritis RF+	1:8	9.5(3-13.5)	1.4(0.2-9)	9.1(1-25)
Polyarthritis RF-	3:8	7.3(2.8-12.7)	0.5(0.2-3)	3.4(0.3-7)
ErA	15:0	11.3(8-15.9)	0.3(0.2-0.8)	4.1(1-10)
Other arthritis(N)	3:7	7.0(1.5-13.8)	1.3(0.2-6)	2.8(1-10)
Other arthritis(M)	4:1	12.3(9.1-15)	0.2(0.2-0.4)	3.2(1-5)
Total	73:63	7.9(0.8-15.9)	0.5(0.2-9)	4.2(0.3-25)

oligo(P): persistent oligoarthritis; oligo(E): extended oligoarthritis; RF: rheumatoid factor; ErA: enthesitis related arthritis; other(N): not fit any other category; other(M): more than one category

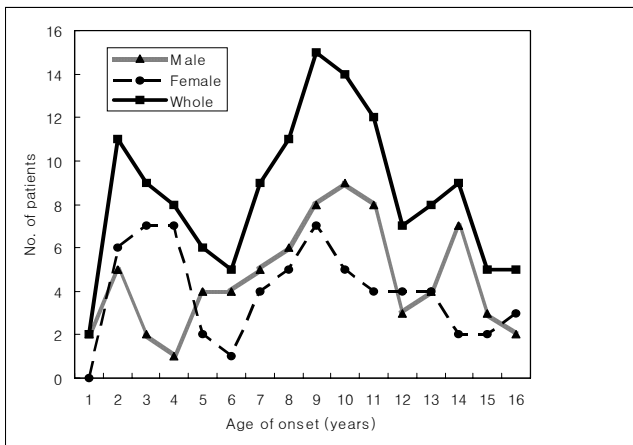


Figure 1. Age distribution of juvenile rheumatoid arthritis

4. 임상 증상

환자들의 진단시 관절 외 임상 증상은 Table 5와 같다. 전신형의 경우 특징적인 발열 양상은 100%에서 관찰되었고 미열의 경우에는 전체적으로 28명(21%)에서 나타났다. 피부 발진은 전신형에서 26명(53%)으로 높게 나타났다. 소수관절형과 다수관절형에서도 일부 관찰되었다. 전신형의 경우 특징적인 임상 양상은 입파선 종대 19명(39%), 간종대 18명(37%), 비종대 12명(25%), 심막염 5명(10%), 늑막염 3명(6%), 복막염 2명(4%), 범발성 혈관내 응고증 2명(4%)의 순으로 나타났다.

Table 5. Clinical manifestations of the patients at diagnosis

	Systemic (n=49)	Oligo(P) (n=31)	Oligo(E) (n=6)	Poly RF+ (n=9)	Poly RF- (n=11)	ErA (n=15)	Other(N) (n=10)	Other(M) (n=5)	Total (n=136)
Mild fever	0	4(13%)	3(50%)	6(67%)	5(46%)	5(33%)	4(40%)	1(20%)	28(21%)
High spiking fever	49(100%)	0	0	0	0	0	0	0	49(36%)
Rash	26(53%)	2(7%)	2(33%)	1(11%)	2(18%)	0	0	0	33(24%)
Lymphadenopathy	19(39%)	3(10%)	0	0	1(9%)	0	0	0	23(17%)
Hepatomegaly	18(37%)	1(3%)	0	0	0	0	0	0	19(14%)
Splenomegaly	12(25%)	1(3%)	0	0	0	0	0	0	13(10%)
Pleuritis	3(6%)	0	0	0	0	0	0	0	3(0.2%)
Pericarditis	5(10%)	0	0	0	0	0	0	0	5(4%)
Peritonitis	2(4%)	0	0	0	0	0	0	0	2(1.5%)
DIC	2(4%)	0	0	0	0	0	0	0	2(1.5%)

DIC: disseminated intravascular coagulation

5. 침범 관절의 양상

침범 관절의 양상, 발병시 침범 관절 수 및 방사선 소견은 Table 6과 같다. 전체적으로 관절의 대칭적 침범은 61명(47%), 비대칭적 침범은 69명(53%)이었다. 침범된 관절 수에 따른 분포를 보면 전신형의 경우 6명(12.2%)에서

는 특징적인 관절 증상이 나타나지 않았고 34명(69.3%)에서는 4개 이하 소수 관절의 침범이었으며 9명(18.3%)에서는 5개 이상의 다수 관절이 침범되었다. 전체적으로 1개의 관절이 침범된 경우가 23명(16.9%), 2개의 관절이 침범된 경우가 33명(24.3%), 3개의 관절이 침범된 경우가 14명(10.3%), 4개의 관절이 침범된 경우가 27명(19.9%), 5-9개의 관절이 침범된 경우가 21명(15.4%), 10-14개의 관절이 침범된 경우가 5명(3.7%), 15개 이상의 관절이 침범된 경우가 7명(5.1%)이었다. 방사선 검사는 104명(82%)에서 시행하였는데 전체적으로는 정상인 경우가 33%(34/104), 1단계가 47%(49/104), 2단계가 20%(21/104)였고, 관절의 파괴가 심한 2단계의 빈도는 류마티스 인자 양성 다수관절형이 63%(5/8), 확장형 소수관절형이 40%(2/5), 류마티스 인자 음성 다수관절형이 33%(3/9)의 순으로 나타났다.

Table 6. Involved joints and radiologic findings

	Systemic (n=49)	Oligo(P) (n=31)	Oligo(E) (n=6)	Poly RF+ (n=9)	Poly RF- (n=11)	ErA (n=15)	Other(N) (n=10)	Other(M) (n=5)	Total (n=136)
Patterns at onset									
Symmetric	21/43(48%)	14(45%)	4(67%)	3(33%)	7(64%)	2(13%)	8(80%)	2(40%)	61(47%)
Asymmetric	22/43(52%)	17(55%)	2(33%)	6(67%)	4(36%)	13(87%)	2(20%)	3(60%)	69(53%)
No. of involved joint at onset									
0	6(12.2%)	-	-	-	-	-	-	-	6(4.4%)
1	8(16.3%)	5(16.1%)	3(50%)	-	-	6(40%)	-	1(20%)	23(16.9%)
2	12(24.5%)	15(48.4%)	-	-	-	2(13%)	4(40%)	-	33(24.3%)
3	6(12.2%)	6(19.4%)	-	-	-	2(13%)	-	-	14(10.3%)
4	8(16.3%)	5(16.1%)	3(50%)	-	-	5(34%)	6(60%)	-	27(19.9%)
5-9	7(14.3%)	-	-	6(66.7%)	7(63.6%)	-	-	1(20%)	21(15.4%)
10-14	1(2%)	-	-	1(11.1%)	1(9.1%)	-	-	2(40%)	5(3.7%)
15-20	1(2%)	-	-	1(11.1%)	-	-	-	1(20%)	3(2.2%)
>21	-	-	-	1(11.1%)	3(27.3%)	-	-	-	4(2.9%)
Radiologic stage									
Normal	14/38(37%)	9/21(43%)	1/5(20%)	2/8(25%)	2/9(22%)	3/10(30%)	1/8(12.5%)	2/5(40%)	34/104(33%)
Stage I	20/38(53%)	9/21(43%)	2/5(40%)	1/8(13%)	4/9(45%)	5/10(50%)	6/8(75%)	2/5(40%)	49/104(47%)
Stage II	4/38(10%)	3/21(14%)	2/5(40%)	5/8(63%)	3/9(33%)	2/10(20%)	1/8(12.5%)	1/5(20%)	21/104(20%)

진단시 이환된 관절의 수를 보면 전체적으로 가장 많이 침범된 관절은 슬관절로 81명(60%)이었고, 그 다음으로 족관절 54명(40%), 손목관절 32명(24%), 중수지절관절(metacarpophalangeal joint) 24명(18%), 근위지골간관절(proximal interphalangeal joint) 24명(18%), 고관절 24명(18%) 순이었다. 지속형 소수관절형은 슬관절(81%), 발목관절(35%), 고관절(19%)로 55%에서 비대칭적으로 하지의 주관절을 침범하였고 확장형 소수관절형은 슬관절(83%), 중수지절관절(50%), 고관절(33%)로 수지관절의 침범도 빈번하게 나타났다. 류마티스 인자 음성 다수관절형에서는 근위지골간관절의 침범이 73%였고 류마티스 인자 양성 다수관절형에서는 발목관절(78%), 슬관절(67%)등의 주관절도 침범하였지만 근위지골간관절(67%), 중수지절관절(44%)로 수지관절의 침범이 빈번하였다(Table 7).

Table 7. Sites of affected joints at onset

	Systemic (n=49)	Oligo(P) (n=31)	Oligo(E) (n=6)	Poly RF+ (n=9)	Poly RF- (n=11)	ErA (n=15)	Other(N) (n=10)	Other(M) (n=5)	Total (n=136)
Knee	23(47%)	25(81%)	5(83%)	6(67%)	5(45%)	9(60%)	3(30%)	5(100%)	81(60%)
Ankle	16(32%)	11(35%)	0	7(78%)	4(36%)	7(47%)	6(60%)	3(60%)	54(40%)
Wrist	12(24%)	2(6%)	1(17%)	5(56%)	5(45%)	1(7%)	4(40%)	2(40%)	32(24%)
MCP	8(16%)	0	3(50%)	4(44%)	4(36%)	3(20%)	0	2(40%)	24(18%)
PIP, finger	3(6%)	3(10%)	1(17%)	6(67%)	8(73%)	1(7%)	1(10%)	1(20%)	24(18%)
Hip	5(10%)	6(19%)	2(33%)	3(33%)	2(18%)	3(20%)	1(10%)	2(40%)	24(18%)
Elbow	10(20%)	0	0	4(44%)	4(36%)	0	0	1(20%)	19(14%)
Shoulder	7(14%)	0	0	2(22%)	2(18%)	0	1(10%)	2(40%)	14(10%)
Neck	7(14%)	0	1(17%)	1(11%)	1(9%)	0	0	0	10(7%)
Spine	5(10%)	0	0	0	0	0	0	2(40%)	7(5%)
DIP, finger	1(2%)	0	1(17%)	2(22%)	2(18%)	0	0	1(20%)	7(5%)
IP, toe	2(4%)	0	0	0	3(27%)	1(7%)	0	1(20%)	7(5%)
MTP, toe	3(6%)	0	0	0	0	2(13%)	1(10%)	0	6(4%)
Sacroiliac	0	0	1(17%)	0	0	2(13%)	0	1(20%)	4(3%)
Achilles	0	0	0	0	0	1(7%)	0	0	1(0.7%)
Rib	1(2%)	0	0	0	0	0	1(10%)	0	2(1.5%)
TM	0	1(3%)	0	0	0	0	0	0	1(0.7%)

PIP: proximal interphalangeal; DIP: distal interphalangeal; IP: interphalangeal; MTP: metatarsophalangeal; TM: temporomandibular

6. 검사실 소견

환아들의 검사실 소견은 Table 8과 같다. 백혈구 증다증은 전신형의 경우에만 20명(41%)으로 관찰되었고, 빈혈은 전체적으로 79명(58%)에서 나타났으며 이 중 전신형의 경우가 38명(78%)으로 가장 높은 빈도로 나타났다. 혈소판 증가는 전체적으로 49명(36%)에서 관찰되었고, 이 중 전신형에서 27명(55%)으로 가장 높은 빈도로 나타났다. SGOT/SGPT의 증가는 전신형에서 21명(43%)으로 가장 높게 나타났고 ASO는 전체적으로 37명(41%)에서 증가되어 있었다. 혈침 속도는 100%의 환아에서 모두 증가되어 있었고 C-반응 단백은 95명(70%)에서 증가되어 있었다. 혈침속도의 증가 기간은 평균 2.1년이었고 확장형 소수관절형은 5.8 ± 5.9 년, 류마티스 인자 양성 다수관절형은 4.6 ± 6.4 년이었으며 전체적으로 108명(79%)에서 정상화 되었다. C-반응 단백질의 증가 기간은 평균 1.3년으로 치료시에 혈침속도보다 평균 7개월정도 먼저 정상화되는 소견을 보였다. C-반응 단백질은 현재 시점에서 116명(85%)에서 정상 소견을 보여 8명(6%)에서는 혈침속도가 여전히 증가되어 있는 상태였다. 항핵 항체는 전체적으로 45명(33%)에서 양성 소견을 보였고 발병시부터 양성인 경우가 31명(69%)이었고 추적기간 중 양성으로 나타난 경우가 14명(31%)이었다(Table 9). 항핵 항체는 1:40이 31명(69%)으로 가장 많았고 유형별로는 균질형(homogenous)이 22명(49%)으로 가장 많았다. 추적 관찰중에 다른 유형으로 바뀐 경우가 14명(31%)이었고 치료 중에 역가가 감소한 경우가 68%(25/37), 음성으로 전환된 경우가 54%(20/37)였다. 항핵 항체는 여아($p < 0.0001$), HLA-B27 음성군($p = 0.007$)과 혈침속도가 지속적으로 증가되어 있는 환아군($p = 0.01$)에서 양성률이 유의하게 높았다.

Table 8. Laboratory findings of the patients

	Systemic (n=49)	Oligo(P) (n=31)	Oligo(E) (n=6)	Poly RF+ (n=9)	Poly RF- (n=11)	ErA (n=15)	Other(N) (n=10)	Other(M) (n=5)	Total (n=136)
Leukocytosis	20(41%)	0	0	0	0	0	0	0	20(15%)
Anemia	38(78%)	11(36%)	4(67%)	5(56%)	5(46%)	9(60%)	3(30%)	4(80%)	79(58%)
Microcytic & hypochromic	26(53%)	7(23%)	2(33%)	1(11%)	4(36%)	5(33%)	2(20%)	3(60%)	50(37%)
Thrombocytosis	27(55%)	6(19%)	1(17%)	2(22%)	3(27%)	3(20%)	5(50%)	2(40%)	49(36%)
OT/PT elevation	21(43%)	1(3%)	0	0	2(18%)	2(13%)	0	1(20%)	27(20%)
Increased ASO	13/34(38%)	4/18(22%)	2/4(50%)	2/5(40%)	4/7(57%)	7/10(70%)	4/9(44%)	1/3(33%)	37/90(41%)
ESR (mm/hr)	54±23	33±25	52±18	49±27	46±19	49±28	30±16	60±15	46±25
Duration of increased ESR (yrs)	1.8±1.9	1.2±1.5	5.8±5.9	4.6±6.4	1.7±1.3	2.4±2.4	1.4±2.0	2.3±1.6	2.1±2.9
Normalized ESR	40(82%)	28(90%)	4(67%)	4(44%)	10(91%)	11(73%)	8(80%)	3(60%)	108(79%)
Increased CRP	45(92%)	12(39%)	5(83%)	7(78%)	7(64%)	11(73%)	3(30%)	5(100%)	95(70%)
CRP(mg/dL)	8.9±8.2	1.2±2.3	3.6±2.8	2.0±2.9	5.3±11.7	3.7±3.9	4.4±9.7	2.4±1.0	5.0±7.3
Duration of increased CRP (yrs)	1.3±1.9	0.3±0.9	3.3±5.8	3.3±6.8	0.6±1.0	1.4±2.4	0.6±1.3	2.0±1.9	1.3±2.7
Normalized CRP	42(86%)	29(94%)	5(83%)	6(67%)	10(91%)	12(80%)	9(90%)	3(60%)	116(85%)
ANA(+)	15(31%)	11(36%)	3(50%)	5(56%)	4(36%)	1(7%)	4(40%)	2(40%)	45(33%)
RF(+)	2(4%)	0	0	9(100%)	0	2(13%)	10(100%)	0	23(17%)
Normalized RF	2/2(100%)	0	0	2/9(22%)	0	1/2(50%)	7/10(70%)	0	12/23(52%)
HLA-B27(+)	3/17(18%)	2/13(15%)	0/2(0%)	-	0/2(0%)	13/13(100%)	1/6(17%)	4/4(100%)	23/57(40%)

ASO: anti-streptococcal O titer; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; ANA: antinuclear antibody; RF: rheumatoid factor

류마티스 인자는 전신형에서 2명(4%)에서 양성이었으며, ILAR 분류에서 류마티스 인자가 양성인 경우에는 소수관절형에서 제외되므로 기타관절염 중 어떤 기준도 부합하지 않는 경우 10명이 모두 류마티스 인자 양성이고 착부염 관련 관절염에서는 2명(13%)에서 양성 소견을 보였다. 류마티스 인자는 전체적으로 52%(12/23)에서 정상화 되었고 전신형의 경우 100%(2/2), 류마티스 인자 양성 다수관절형의 경우 22%(2/9), 착부염 관련

관절염 50%(1/2), 기타 관절염(어떤 기준도 부합하지 않는 경우) 70%(7/10)였다. 류마티스 인자가 양성인 군에서 여아가 많았고(p=0.014), 골 미란(erosion)을 포함한 관절의 파괴성 변화를 보였으며(p=0.046) 심한 관절의 구축을 유발하였다(p=0.017). 또한 혈침속도(p=0.016) 및 C-반응 단백(p=0.019)이 지속적으로 증가되어 있었고 다발성 관절염의 질병 경과(p=0.068)와 관해 및 비활동성으로 전환되는 비율이 적은 경향을 보였다(p=0.067).

Table 9. Antinuclear antibody

	Systemic (n=15)	Oligo(P) (n=11)	Oligo(E) (n=3)	Poly RF+ (n=5)	Poly RF- (n=4)	ErA (n=1)	Other(N) (n=4)	Other(M) (n=2)	Total (n=45)
Onset of ANA(+)									
Initial	8(53%)	10(91%)	1(33%)	3(60%)	3(75%)	1(100%)	4(100%)	1(50%)	31(69%)
During F/U	7(47%)	1(9%)	2(67%)	2(40%)	1(25%)	0	0	1(50%)	14(31%)
ANA titer									
1:40	11(73%)	8(73%)	2(67%)	3(60%)	0	1(100%)	4(100%)	2(100%)	31(69%)
1:80	1(7%)	0	0	0	0	0	0	0	1(2%)
1:160	2(13%)	1(9%)	0	1(20%)	3(75%)	0	0	0	7(16%)
1:320	0	0	1(33%)	0	0	0	0	0	1(2%)
1:640	1(7%)	2(18%)	0	1(20%)	1(25%)	0	0	0	5(11%)
ANA type									
Centromere	1(7%)	1(9%)	0	0	0	0	0	0	2(4%)
Homogenous	5(33%)	5(46%)	0	2(40%)	3(75%)	1(100%)	4(100%)	2(100%)	22(49%)
Nucleolar	1(7%)	2(18%)	1(33%)	0	0	0	0	0	4(9%)
Speckled	8(53%)	3(27%)	2(67%)	3(60%)	1(25%)	0	0	0	17(38%)
Type change	5(33%)	2(18%)	1(33%)	2(40%)	4(100%)	0	0	0	14(31%)
Decreased titer	8/12(67%)	9/10(90%)	2/3(67%)	1/4(25%)	2/4(50%)	-	2/2(100%)	1/2(50%)	25/37(68%)
Normalized titer	6/12(50%)	8/10(80%)	2/3(67%)	1/4(25%)	0/4(0%)	-	2/2(100%)	1/2(50%)	20/37(54%)

HLA-B27은 57명(42%)의 환아에서 시행하였고, 이중 40%(23/57)의 환아에서 양성이었고 ILAR 분류 기준상 8세 이상의 HLA-B27 양성인 경우에 착부염 관련 관절염이 되고, 또한 착부염 관련 관절염의 진단 기준과 다른 또 하나의 기준을 만족한 경우 기타 관절염(두개 이상의 진단기준을 만족하는 경우)으로 분류되어 이들 두가지 경우에는 100%에서 HLA-B27 양성 소견을 보였다. HLA-B27 양성률은 10세 이상($p=0.009$), 남자($p=0.038$), 항핵 항체 음성군($p=0.007$)에서 유의하게 높았고, HLA-B27이 양성일 경우 관해 및 비활동성으로 전환되는 비율이 적은 경향을 보였다($p=0.056$).

또한 전체적으로 12명에서 다른 HLA typing을 시행하였으며(Table 10), A2가 75%(6/8), B52가 38%(3/8), Cw3이 50%(4/8), DR1이 30%(3/10), DR8이 30%(3/10), DQ6이 50%(2/4)였다.

Table 10. HLA typing of the 12 patients

ILAR Classification	Age	Sex	A	B	C	DR	DQ
1. Systemic, oligoarticular	9	M	2, 24	52, 62	W3, W4	-	-
2. Systemic, oligoarticular	3.2	F	2, 33	51, 44	W1, -	9, -	2, -
3. Systemic, polyarticular	5	M	2, 33	51, 57	W3, -	12, -	7, -
4. Systemic, oligoarticular	12	F	2, 33	35, 57	W3, -	13, 15	6, -
5. Systemic, oligoarticular	0.8	M	31, -	14, 27	-, -	14, 6	-
6. Systemic, oligoarticular	14.5	M	21, 24	54, 60	W1, -	-	-
7. Systemic, oligoarticular	1.4	M	-	27, -	-	1, 8	-
8. Oligoarthritis, persistent	5.5	F	2, 31	51, 35	W4, -	8, -	-
9. Oligoarthritis, persistent	9	F	-	-	-	8, 16	-
10. Polyarthritis RF+	5.5	M	2, 24	52, 13	W3, -	15, 12	6, -
11. Polyarthritis RF-	12.7	M	-	-	-	1, 7	-
12. ErA	11.5	M	-	27, -	-	1, 3	-

7. 안과적 합병증

안과적 합병증은 6명(4%)에서 발생하였고 녹내장이 1명, 급성 포도막염이 5명이었다. 급성 포도막염은 남아가 2명, 여아가 3명으로 성별의 차이는 없었고($p=0.53$), 항핵 항체의 발현 유무와도 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.33$). 포도막염의 발병시기는 관절염 발병후 3개월에서 3.5년으로 다양하였으며 5명 모두 국부 스테로이드 제제 사용 후 완치되었고 녹내장이 있었던 환아는 사망한 경우였다.

Table 11. Ocular manifestations of the patients

Case	ILAR	Onset age	Sex	Ocular manifestation	Uveitis onset (yrs)	ANA	RF	HLA B-27	Ocular outcome
1	Systemic	6.8	F	Glaucoma	-	(-)	(-)	(-)	Death
2	Oligoarthritis(P)	2.8	F	Acute uveitis	3	(+)	(-)	-	Improved
3	Oligoarthritis(P)	6.9	M	Acute uveitis	0.3	(-)	(-)	-	Improved
4	Oligoarthritis(E)	2.5	F	Acute uveitis	3.5	(-)	(-)	-	Improved
5	Polyarthritis RF+	12	F	Acute uveitis	2	(+)	(+)	-	Improved
6	Other arthritis(M)	12	M	Acute uveitis	0.6	(+)	(-)	-	Improved

8. 치료

시행한 치료는 Table 12와 같다. 비스테로이드성 항염제만으로 치료한 경우가 37명(27%), 비스테로이드성 항염제와 스테로이드를 같이 사용한 경우가 26명(19%), 비스테로이드성 항염제와 methotrexate(MTx)를 같이 사용한 경우가 22명(16%), 비스테로이드성 항염제와 스테로이드, MTx를 같이 사용한 경우가 39명(29%)이었고 호전유도 항류마티스 제제도 12명(9%)에서 사용하였다.

비스테로이드성 항염제는 naxen(naproxen)이 103명(76%)으로 가장 많이

사용하였고, aspirin은 과거에 25명(18%) 사용하였으나 이후 다른 비스테로이드성 항염제로 대체되었고, piroxicam(COX-2 억제제)도 20명(15%)에서 사용되었다. 사용한 비스테로이드성 항염제의 수는 전체적으로 1가지만 사용한 경우가 101명(74%)였고, 2가지 이상 사용한 경우가 35명(26%)이었다.

Table 12. Treatment

	Systemic (n=49)	Oligo(P) (n=31)	Oligo(E) (n=6)	Poly RF+ (n=9)	Poly RF- (n=11)	ErA (n=15)	Other(N) (n=10)	Other(M) (n=5)	Total (n=136)
NSAID	7(14%)	17(55%)	0	1(11%)	2(18%)	5(33%)	4(40%)	1(20%)	37(27%)
NSAID+ PL	19(39%)	5(16%)	0	0	0	2(13%)	0	0	26(19%)
NSAID+ MTx	2(4%)	6(19%)	1(17%)	2(22%)	3(27%)	3(20%)	4(40%)	1(20%)	22(16%)
NSAID+ PL+ MTx	19(39%)	2(7%)	2(33%)	4(44%)	6(55%)	2(13%)	2(20%)	2(40%)	39(29%)
NSAID+ DMARD	0	1(3%)	2(33%)	0	0	2(13%)	0	1(20%)	6(4%)
NSAID+ DMARD+ MTx	0	0	0	1(11%)	0	0	0	0	1(0.7%)
NSAID+ DMARD+ PL+ MTx	2(4%)	0	1(17%)	1(11%)	0	1(7%)	0	0	5(4%)
Duration of Tx, yrs	2.2±2.2	2.9±4.0	7.1±4.7	5.1±5.9	3.3±1.8	3.6±2.5	1.4±1.0	2.6±1.4	3.0±3.4
NSAID									
Naxen	37	23	4	7	10	9	10	3	103(76%)
Aspirin	14	4	0	3	1	3	0	0	25(18%)
Piroxicam	5	4	1	2	2	3	0	3	20(15%)
Indomethacin	8	0	1	0	1	4	0	0	14(10%)
Trimax	0	5	1	0	1	1	0	0	8(6%)
Pontal	3	0	0	1	0	0	0	0	4(3%)
Relafen	0	1	0	0	0	1	0	1	3(2%)
Brufen	2	0	0	0	0	0	0	0	2(1.5%)
No. of NSAID									
1	34(70%)	27(87%)	5(83%)	5(56%)	8(73%)	10(67%)	10(100%)	2(40%)	101(74%)
2	10(20%)	2(6.5%)	1(17%)	4(44%)	2(18%)	4(27%)	0	3(60%)	26(19%)
3	5(10%)	2(6.5%)	0	0	1(9%)	1(6%)	0	0	9(7%)

NSAID: nonsteroid anti-inflammatory drug; PL: prednisolone; MTx: methotrexate; DMARD: disease modifying antirheumatic drug; Tx: treatment

9. 치료 결과

환자들의 치료결과를 보면 Table 13과 같다. 전체적으로 관해(remission) 및 비활동성(inactive)인 환아는 68%(93명)였고, 활동성(active) 및 지속성(stable)인 환아는 31%(42명)였으며 전신형의 경우 한 환아에서 발치 후 다발성 두경부 농양 및 패혈증으로 사망하였다. 치료 결과가 관해 및 비활동성인 비율이 전신형 76%(37/49), 지속형 소수관절형 87%(27/31)로 높았으나 확장형 소수관절형의 경우 33%(2/6), 류마티스 인자 양성 다수관절형의 경우 33%(3/9)로 낮았다. 관해가 될 경우 관해될 때까지의 기간은 평균 1.6 ± 1.4 년이었고, 심한 관절의 구축은 확장형 소수관절형에서 33%(2/6), 류마티스 인자 양성 다수관절형에서 33%(3/9)로 높은 소견을 보였다. 최근 관찰 시점에서 관절의 기능적 분류를 시행한 결과 전체적으로는 기능적 분류 I이 73.5%(100명), II가 16%(22명) III가 9%(12명), IV가 1.5%(2명)였고 기능적 분류 III, IV도 확장형 소수관절형에서 33%(2/6), 류마티스 인자 양성 다수관절형에서 33%(3/9)로 높았다.

Table 13. Treatment outcome of 136 patients

	Systemic (n=49)	Oligo(P) (n=31)	Oligo(E) (n=6)	Poly RF+ (n=9)	Poly RF- (n=11)	ErA (n=15)	Other(N) (n=10)	Other(M) (n=5)	Total (n=136)
1. Active	4(8%)	1(3%)	1(17%)	4(45%)	0	1(7%)	1(10%)	0	12(9%)
2. Stable	7(14%)	3(10%)	3(50%)	2(22%)	6(55%)	5(33%)	1(10%)	3(60%)	30(22%)
3. Inactive	9(18%)	11(35%)	2(33%)	2(22%)	2(18%)	3(20%)	2(20%)	1(20%)	32(23%)
4. Remission	28(58%)	16(52%)	0	1(11%)	3(27%)	6(40%)	6(60%)	1(20%)	61(45%)
5. Death	1(2%)	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7%)
Duration until 3+ 4, yrs	1.4±1.5	1.4±1.1	3.2±1.7	1.2±1.1	2.4±1.7	2.5±1.6	1.0±1.0	2.0±0.7	1.6±1.4
Severe contracture	1(2%)	1(3%)	2(33%)	3(33%)	2(18%)	2(13%)	1(10%)	0	12(8.8%)

Table 14. Functional classes for 136 patients at onset and present

	Systemic (n=49)	Oligo(P) (n=31)	Oligo(E) (n=6)	Poly RF+ (n=9)	Poly RF- (n=11)	ErA (n=15)	Other(N) (n=10)	Other(M) (n=5)	Total (n=136)
At onset									
Class I	10(20%)	1(3%)	0	0	0	0	0	0	11(8%)
Class II	32(65%)	25(81%)	3(50%)	4(44%)	3(27%)	10(67%)	8(80%)	4(80%)	89(66%)
Class III	7(15%)	4(13%)	3(50%)	4(44%)	7(64%)	5(33%)	2(20%)	1(20%)	33(24%)
Class IV	0	1(3%)	0	1(12%)	1(9%)	0	0	0	3(2%)
At present									
Class I	39(80%)	27(87%)	4(67%)	3(33%)	7(64%)	10(67%)	8(80%)	2(40%)	100(73.5%)
Class II	8(16%)	3(10%)	0	3(33%)	2(18%)	3(20%)	1(10%)	2(40%)	22(16%)
Class III	1(2%) ¹	1(3%)	2(33%)	2(22%)	2(18%)	2(13%)	1(10%)	1(20%)	12(9%)
Class IV	1(2%)	0	0	1(11%)	0	0	0	0	2(1.5%)

¹ on death

10. 치료 약제의 합병증

치료 약제의 합병증을 보면 Table 15와 같다. 아스피린은 과거에 많이 사용하였고 16%에서 급성 간염이 나타났으며 naxen을 사용한 103명 중 1명(1%)에서 다형 홍반이 나타났다. 스테로이드 제제는 70명에서 사용하여 12명(17%)에서 쿠싱 증후군이 발생하였고 골다공증이 9명(13%), 위궤양 5명(7%), 성장지연 4명(6%), 무혈관성 궤사 2명(3%)이었다. MTx는 68명에서 사용하였는데 3명(5%)에서 구강내 점막염이 발생하였다. 스테로이드 제제나 MTx를 사용한 경우 93명 중 14명(14%)에서 감염이 발생하였고 진균 감염이 5명, 결핵이 3명, 봉와직염이 3명, 패혈증이 1명, 대상포진 1명, 세균성 장염 1명이었다.

Table 15. Complications of treatment

	No. of cases(%)
Aspirin(n=25)	
Hepatitis	4(16%)
Naxen (n=103)	
Erythema multiforme	1(1%)
Prednisolone(n=70)	
Cushing syndrome	12(17%)
Osteoporosis	9(13%)
Gastric ulcer	5(7%)
Growth retardation	4(6%)
Avascular necrosis	2(3%)
MTx(n=68)	
Mucositis	3(5%)
Prednisolone or MTx(n=93)	
Fungal infection	5(5%)
Tuberculosis	3(3%)
Cellulitis	3(3%)
Sepsis	2(2%)
Herpes zoster	1(1%)
Bacterial enteritis	1(1%)

11. 예후

가. 일반적 예후 인자

관해(remission) 및 비활동성(inactive)인 환아군 93명(68%)과 활동성(active) 및 지속성(stable)인 환아군 42명(31%)사이에 활동성 혹은 지속성의 상태로 갈수 있는 위험인자를 분석한 결과 10세 이상인 경우($p=0.003$), 여자($p=0.003$), 발병시 다수관절을 침범한 경우($p<0.0001$), 소수관절로 발병하여 다수관절로 진행한 경우($p=0.001$), 천장관절염이 있는 경우($p=0.009$), 치료시작 후 6개월 이상 관절 증상이 지속되는 경우($p<0.0001$), 방사선 검

사상 관절의 파괴성 변화가 보이는 경우($p < 0.0001$), 재발하는 경우 ($p < 0.0001$), 내원시 빈혈이 있는 경우($p = 0.024$), 내원시 C-반응 단백질이 증가해 있는 경우($p = 0.001$), 혈침 속도와 C-반응 단백질이 지속적으로 증가해 있는 경우($P < 0.0001$), 항핵 항체의 역가가 1:160이상인 경우($p = 0.015$), 항핵 항체가 음성이 되지 않는 경우($p = 0.015$)였고 류마티스 인자가 양성인 경우 ($p = 0.067$)와 HLA-B27이 양성인 경우($p = 0.056$)에도 활동성 및 지속성인 환아군에서 많은 경향을 보였다. 수지관절을 침범한 경우에는 두 군간에 유의한 차이는 보이지 않았다($p = 0.487$).

나. 관절의 파괴성 변화

방사선 검사는 104명(82%)에서 시행하였는데 20%(21/104)의 환아에서 관절의 파괴성 변화를 보였고, 관절의 파괴성 변화는 여성($p = 0.036$), 발병시 다수관절을 침범한 경우($p < 0.005$), 소수관절로 발병하여 다수관절로 진행한 경우($p = 0.003$), 치료시작 후 6개월 이상 관절 증상이 지속되는 경우 ($p < 0.0001$), 재발하는 경우($p = 0.003$), 혈침 속도와 C-반응 단백질이 지속적으로 증가해 있는 경우($P < 0.0001$), 항핵 항체의 역가가 1:160이상인 경우 ($p = 0.002$), 류마티스 인자가 양성인 경우($p = 0.046$)에서 유의하게 높은 소견을 보였다. HLA-B27 양성률은 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다 ($p = 0.308$).

다. 소수관절에서 다수관절로의 진행

발병 후 첫 6개월간 소수관절을 침범한 경우가 97명(71%)이었고, 이 중에서 다수관절로 진행한 경우가 12명(12%)이었는데 전신형이 1명, 확장형 소

수관절형이 6명, 착부염 관련 관절염이 4명, 기타 관절염(어느 한 진단 기준도 만족하지 않는 경우)이 1명 이었다. 두 군간에 다수관절로 진행되는 위험인자를 분석한 결과 수지 관절을 침범한 경우($p=0.028$), 치료시작 후 6개월 이상 관절 증상이 지속되는 경우($p<0.0001$), 혈침 속도와 C-반응 단백질이 지속적으로 증가해 있는 경우($P<0.0001$), HLA-B27이 양성인 경우($p=0.032$)는 다수관절로 진행한 군에서 유의하게 높았으나 2개 이상의 소수관절을 침범한 경우($p=0.34$)와 상지관절을 침범한 경우($p=0.44$)에서는 유의한 차이가 없었다.

라. ACR과 ILAR의 예후 인자 비교

(1) 전신형

ACR에서 전신형으로 분류되었던 환자 49명은 ILAR 분류상 모두 전신형으로 동일하게 분류되었고 관해(remission) 및 비활동성(inactive)인 환자 37명(76%)과 활동성(active) 및 지속성(stable)인 환자 12명(24%) 사이에 활동성 혹은 지속성의 상태로 갈수 있는 위험인자를 분석한 결과 발병시 다수관절을 침범한 경우($p=0.0029$), 관절을 대칭적으로 침범한 경우($p=0.045$), 6개월 이상 특징적인 발열이 지속되는 경우($p=0.0001$), 혈침 속도와 C-반응 단백질이 지속적으로 증가해 있는 경우($P<0.0001$), 재발하는 경우($p=0.002$), 발병 후 6개월 후에도 전신 증상을 가라앉히기 위해 스테로이드 체제를 사용하는 경우($p=0.004$)에 활동성 및 지속성인 환자군에 유의하게 많았고, 방사선 검사상 관절의 파괴성 변화가 보이는 경우($p=0.065$), 고관절을 침범한 경우($p=0.087$), 치료 후 항핵 항체의 역가가 감소하지 않는 경우($p=0.067$)에도 활동성 및 지속성의 환자군에 많은 경향을 보였다. 반면 발병시 나이

($p=0.544$), 임파선 종대($p=0.358$), 수지관절을 침범한 경우($p=0.201$), 치료 6개월 후 혈소판 수의 정상화($p=0.142$)에는 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

(2) 소수관절형

ACR에서 소수관절형(pauciarticular JRA)으로 분류된 환아들은 63명으로 관해 및 비활동성인 환아 46명(73%), 활동성 및 지속성인 환아 17명(27%)이었고 ILAR에서 소수관절형(oligoarticular JIA)분류된 환아들은 ACR 분류에서 류마티스 인자가 양성인 경우와 8세 이상 HLA-B27 양성인 남아가 제외되어 37명으로 관해 및 비활동성인 환아 29명(78%), 활동성 및 지속성인 환아 8명(22%)이었다(Table 16). 두가지 분류법에서 활동성 혹은 지속성의 상태로 갈수 있는 위험 인자를 분석한 결과 두 분류에서 소수관절로 발병하여 다수관절로 진행한 경우, 치료시작 후 6개월 이상 관절 증상이 지속되는 경우, 방사선 검사상 관절의 파괴성 변화가 보이는 경우, 재발하는 경우, 혈침 속도와 C-반응 단백질이 지속적으로 증가해 있는 경우였고 ACR 분류에서는 10세 이상인 경우($p=0.008$)와 내원시 C-반응 단백질이 증가해 있는 경우($p=0.004$)도 활동성 및 지속성인 환아군에 유의하게 많았다. ILAR 분류에서 10세 이상인 경우와 내원시 C-반응 단백질이 증가해 있는 경우에는 두 군간에 유의한 차이가 없었고 항핵 항체의 역가가 1:160이상인 경우($p=0.019$)에 활동성 및 지속성인 환아군에 유의하게 많았으며, 여자인 경우($p=0.055$)에도 활동성 및 지속성인 환아군에 많은 경향을 보였다.

Table 16. Comparison of poor prognostic factors between ACR and ILAR in oligoarticular type

ACR	Variables	P-value	ILAR	Variables	P-value
Pauciarticular JRA(n=63)	Onset age > 10 years	0.008	Oligoarticular	Onset age > 10 years	0.078
	Polyarticular extension	0.006	JIA(n=37)	Female	0.055
	Chronic course	<0.0001		Polyarticular extension	0.013
	Bony destruction	0.029		Chronic course	0.004
	Relapse	<0.0001		Bony destruction	0.028
	Increased ESR on F/U	<0.0001		Relapse	0.014
	Increased CRP on F/U	<0.0001		Increased ESR on F/U	<0.0001
	Increased CRP at onset	0.004		Increased CRP on F/U	0.007
	ANA > 1:160	0.052		Increased CRP at onset	0.109
				ANA > 1:160	0.019

(3) 다수관절형

ACR에서 다수관절형(polyarticular JRA)으로 분류된 환아들은 24명으로 관해 및 비활동성인 환아 10명(42%), 활동성 및 지속성인 환아 14명(58%)이었고 ILAR에서 다수관절형(polyarticular JIA)분류된 환아들은 ACR 분류에서 8세 이상 HLA-B27 양성인 남아가 제외되어 20명으로 관해 및 비활동성인 환아 8명(40%), 활동성 및 지속성인 환아 12명(60%)이었다. 두가지 분류법에서 활동성 혹은 지속성의 상태로 갈수 있는 위험 인자를 분석한 결과 두 분류에서 치료시작 후 6개월 이상 관절 증상이 지속되는 경우(p=0.006), 빈혈이 있는 경우(p=0.011), 재발하는 경우(p=0.005)였고 ACR 분류에서 방사선 검사상 관절의 파괴성 변화가 보이는 경우(p=0.067), 혈침 속도가 지속적으로 증가해 있는 경우(p=0.079)도 활동성 및 지속성인 환아군에 많은 경향을 보였다. ILAR 분류에서는 내원시 혈소판이 증가해있는 경우(p=0.055)도 활동성 및 지속성인 환아군에 많은 경향을 보였다.

IV 고찰

소아기 류마티스 관절염은 1897년 Still이 어른과는 다른 임상양상을 가진 소아의 관절염을 보고한 이래 많은 연구가 되어 왔지만 확실한 원인은 밝혀지지 않았고 면역병리학적인 연구가 진행되어 치료에 도움을 주고 있지만 아직도 진단과 치료에 문제점을 가지고 있는 질환이다. 소아기 류마티스 관절염은 소아의 결체 조직 질환 중에서 가장 흔하고 발병율은 인구 10만 명당 0.83-22.6명으로 다양하며⁹ 발병에 계절적인 차이는 없는 것으로 보고 되고 있는데¹⁰ 국내의 정확한 보고는 없는 실정이다.

소아기 류마티스 관절염은 여러 가지 면에서 어른의 류마티스 관절염과 차이가 있는데 성인에서는 ACR에서 제시한 기준에 따라 (1) 조조 강직 (morning stiffness) (2) 3개 이상의 관절 부위의 관절염 (3) 손 관절의 침범(적어도 1군데 이상) (4) 대칭적 관절염 (5) 피하 결절 (6) 류마티스 인자 (7) 특징적인 방사선 소견 중 적어도 4가지를 만족할 때 진단하나 소아에서는 16세 이전에 발병하고 1개 이상의 관절에서 확실한 관절염이 6주 이상 지속되며 발병 후 첫 6개월간의 임상 양상에 따라 전신형, 소수관절형, 다수관절형으로 나뉘게 된다.¹¹ 또한 소아에서는 전신증상 및 만성 포도막염이 흔하고 큰 관절을 주로 침범하며 피하결절과 류마티스 인자의 양성률은 낮으나 항핵 항체의 양성률이 높고 성장 장애가 나타나는 것이 특징이다.¹²⁻¹³

이러한 소아기 류마티스 관절염의 분류에 있어서는 과거에 미국(ACR)과 유럽(EULAR)의 두가지 분류법이 사용되었는데 세계적으로 통용되며 또한 더욱 균일한 범주로의 통일이 필요하게 되어 1994년 ILAR(International League of Associations for Rheumatology) 위원회에 따른 새로운 분류법이 제시되었고 이후 수정을 거쳐 1997년에 Durban에서 “juvenile idiopathic

arthritis(JIA)” 라는 용어가 채택되었다.⁵ 본 연구에서도 이 분류기준을 사용하여 기존의 ACR분류에 의한 질병의 경과 및 예후와 비교하였다. 서양에서와는 달리 건선 관절염은 한 레도 관찰되지 않았고 ACR의 소수관절형 (pauciarticular JRA)에서 HLA-B27양성인 8세 이상의 남아는 ILAR에서 소수관절형(oligoarticular JIA)의 제외 기준이 됨과 동시에 착부염 관련 관절염의 진단기준의 하나가 되므로 착부염 관련 관절염으로 분류되나 착부염 관련 관절염의 다른 진단기준을 만족하는 경우(관절염 혹은 착부염이 있고 천장골의 압통 혹은 척추의 염증성 통증, 전방 포도막염이 있는 경우)에는 동시에 소수관절형(oligoarticular JIA)의 진단기준도 만족하게 되므로 기타관절염 중 두가지 이상의 진단기준을 만족하는 경우로 분류되었다. 또한 ACR의 다수관절형(polyarticular JRA)에서 HLA-B27 양성인 8세 이상의 남아는 ILAR에서 착부염 관련 관절염과 다수관절형(polyarticular JIA)의 진단기준을 동시에 만족하게 되므로 기타관절염 중 두가지 이상의 진단기준을 만족하는 경우로 분류되었다.

소아기 류마티스 관절염을 세군으로 나누어 아형별 발생빈도를 보면 외국에서 Kobayashi 등¹⁴은 전신형이 62%, 다수관절형이 24%, 소수관절형이 14%로, 국내에서 오 등¹⁵은 소수관절형이 62%, 다수관절형이 27%, 전신형이 11%로 다양하게 보고하고 있고 최근 ILAR에서 제시한 기준에 따른 아형별 발생빈도를 보면 Krumrey-Langkammerer 등¹⁶은 전신형 17%, 소수관절형 27%, 류마티스 인자 양성 다수관절형 3%, 류마티스 인자 음성 다수관절형 26%, 착부염 관련 관절염 6%, 건선 관절염 5%, 기타 관절염 16%로, Hofer 등¹⁷은 전신형 17%, 소수관절형 35%, 류마티스 인자 양성 다수관절형 2%, 류마티스 인자 음성 다수관절형 15%, 착부염 관련 관절염 7%, 건선 관절염 4%, 기타 관절염 20%로 보고하였다. 본 연구에서는 ACR 분류에 의하면 소수관절형 46%, 전신형 36%, 다수관절형 18%로 소수관절

형이 가장 많았고, ILAR 분류에 의하면 전신형 36%, 소수관절형 27%, 류마티스 인자 양성 다수관절형 7%, 류마티스 인자 음성 다수관절형 8%, 착부염 관련 관절염 11%, 건선 관절염 0%, 기타 관절염 11%로 외국과 비교하여 전신형의 빈도가 높고 류마티스 인자 음성형 다수관절형과 건선 관절염의 빈도가 낮았다.

소아기 류마티스 관절염의 발병연령은 외국 보고에 의하면 모든 연령군에서 발병할 수 있으나 Laaksonen¹²은 1-4세와 9-14세경에 두 번의 최고 빈도를 보인다고 하였고, Sullivan¹⁸은 여아에서는 1-3세에 호발하고 남아의 경우에는 2세와 9세경에 2번 정도 최고 빈도를 보인다고 하였다. 본 연구에서는 가장 어린 발병 연령은 8개월이었고 여아의 경우 3세와 8세경에 발병이 높았으나 남아의 경우에는 8-10세 사이에 발병률이 높았으며 전체적으로도 3세 이전과 8-10세 사이에 2번 최고 빈도를 보였다.

성비는 전체적으로는 남녀 비율이 1:2 정도로 여아에서 흔하게 나타나고 전신형의 경우에는 남녀 비가 비슷하거나¹⁹ 남아에서 더 많이 발생하며²⁰ 소수관절형과 다수관절형의 경우에는 여아에서 더 많이 발생하는 것으로 보고되고 있다.⁴ 본 연구에서는 남녀비가 전신형의 경우 1.1:1로 비슷하였고 ACR 분류상 소수관절형의 경우 1.6:1로 남아에서 약간 많았고 다수관절형의 경우 1:2로 여아에서 더 많이 발생하였다. ILAR 분류상으로는 지속형 소수관절염의 경우 2:1, 착부염 관련 관절염의 경우 15:0, 두개 이상의 진단 기준을 만족하는 기타 관절염 4:1로 남아에서 많이 발생하였으며 확장형의 소수관절형에서 1:5, 류마티스 인자 양성 다수관절형 1:8, 류마티스 인자 음성 다수관절형 3:8, 어떤 기준도 부합하지 않는 기타 관절염의 경우 3:7로 여아에서 많이 발생하였다.

원인 및 발병기전으로는 바이러스 감염, 자가면역, 외상, 정신적 스트레스, 면역유전학적인 요소 등이 제기되고 있으나 아직 불분명한 상태로 단일 질

환이 아닌 다양한 원인의 질환군으로 생각된다.²¹ 그러나 최근 여러 연구에서 몇몇 주 조직적합 항원이 소아기 류마티스 관절염의 유전적 위험인자로 연구되고 있는데, HLA-B27이 가장 먼저 소아기 류마티스 관절염과 관련된 것으로 보고되었다. 이는 주로 소아기 후반의 소수관절형과 연관되어 ILAR 분류상의 착부염 관련 관절염과 상관 관계에 있고¹ 어린 나이에서는 관절염의 이환을 보호하나 소아기 후반에서는 위험성을 증가시키는데 본 연구에서도 10세 이상의 남자 환아에서 HLA-B27 양성률이 높았다. 또한 Murray 등²²은 HLA-A2, DR8, DR5를 가질 경우 어린나이에 소수관절형의 관절염에 이환될 확률이 높다고 하였는데 최근 이러한 유전학적인 연구들이 진행되고 있다.

병리학적인 소견은 관절 활막의 비대가 일어나고 활막하 조직의 부종 및 혈관 내피세포의 증식, 림프구와 형질세포(plasma cell)의 침윤이 관찰되며 판누스(pannus)가 형성되고 관절 연골과 인접한 골의 미란성 파괴가 일어나게 되는데 관절 연골은 재생이 불가능하므로 파괴성 변화가 진행되면 심한 기능적인 불구를 초래하게 된다.²³

소아기 류마티스 관절염의 임상 양상으로는 어른처럼 조조강직, 야간 통증이 일어날 수도 있지만 어린아이의 경우에는 대화가 불가능하여 아이를 자세히 관찰하거나 부모에게 질문하여 정보를 얻어야 하는 경우도 있다. 특히 보채는 것이 증가하거나 잘 걸으려고하지 않거나 관절을 보호하는 자세를 취할 경우에 의심해야 하며 또한 통증을 호소하지 않더라도 관절 운동시 압통이 있을 수 있다.²⁴ 관절염은 소수관절형에서는 주로 무릎, 발목, 주(elbow)관절 등 큰 관절을 비대칭적으로 침범하며 발병시 고관절은 거의 침범하지 않고 다수관절형이나 전신형의 경우에는 큰 관절 뿐만 아니라 손발의 작은 수지관절도 대칭적으로 잘 침범하며 다수관절형의 반수에서 경추를 침범하고 측두하악 관절의 침범이 상대적으로 흔하다.²¹ 본 연구에서

ILAR 분류상 지속형 소수관절형과 착부염 관련 관절염, 기타 관절염 중 어느 한 기준도 만족하지 않는 경우에는 무릎, 발목 등의 큰 관절을 주로 침범한 반면 확장형 소수관절형과 다수관절형의 경우에는 큰 관절 뿐만 아니라 수지관절의 침범도 빈번하였다. 또한 소수관절형(oligoarticular JIA)의 경우 8명에서 고관절이 침범되었는데 7명이 내원시에 침범되어 외국의 경우와 차이를 보였다. 다수관절형 중에서는 2명 만이 경추를 침범하였고 환축추 아탈구(atlantoaxial subluxation)는 관찰되지 않았다.

포도막염은 소아기 류마티스 관절염 환자의 10-20%에서 발생하고 모든 형에서 발생할 수 있으나 소아 초기에 발병한 소수관절형 여아에서 흔하고 이들은 대개 만성적 경과를 취한다고 한다.²⁵ 반면 소아 후기에 발병한 HLA-B27 양성, 항핵 항체와 류마티스 인자가 음성인 남아는 급성의 경과를 나타낸다.²⁶ 본 연구에서는 만성 포도막염은 없었고 급성 포도막염이 5명에서 관찰되어 외국의 경우와는 달리 포도막염의 빈도가 낮았다. 포도막염을 제외한 관절 외 증상은 전신형의 경우에 빈번하며 발열, 피부 발진, 임파선 종대, 간비종대, 늑막염, 심낭염, 복막염등이 나타날 수 있는데²⁷ 이중 늑막염, 심낭염, 복막염 등의 장막염은 스테로이드 제제만으로 모두 치료되었다.

검사 소견으로는 백혈구 증가, 빈혈, 혈소판 증가, 간기능 이상, ASO titer 증가, 혈침 속도 및 C-반응 단백질의 증가, 항핵 항체와 류마티스 인자가 나타난다. 특히 빈혈은 만성 질환과 철 결핍에 의한 것으로 전신형에서 심하고 소수관절형에서 경하게 나타난다. 항핵 항체는 성인의 류마티스 관절염과는 달리 소아에서는 높게 나타나고 양성률은 다양하게 보고되고 있으나 40%정도로 균질형이나 과립형이 많고 역가는 대개 1:256이하로 낮거나 중등도 이하이다.²⁸ 항핵 항체의 빈도는 어린 여아에서 증가하여 소수관절형, 포도막염이 있는 경우에 65-85%까지 높게 보고되고 소아기 후반의 남아에

서는 빈도가 낮다.²⁹ 또한 이전의 여러 연구에서 항핵 항체의 역가 및 종류와 질병의 활성도의 연관성을 규명하지 못하였는데²⁸ 본 연구에서는 항핵 항체의 역가가 1:160 이상인 경우 불량한 예후를 보였으며 항핵 항체의 종류와 질병의 활성도 사이에 유의한 관계는 보이지 않았다.

류마티스 인자는 성인의 류마티스 관절염에서 80%이상의 높은 양성률을 보여주고 있으나 소아에서는 처음 발병 시 4%미만에서 양성이고 Cassidy 등⁴은 소아기 후반에 발병시, 고연령군에서, 여자에서, 항핵 항체가 양성인 경우, 피하 류마티스 결절이 있는 경우에 양성률이 높고 류마티스 인자가 양성일 경우 관절의 미란(erosion), 다발성 관절염의 질병 경과, 관절의 기능적 분류가 나쁘다고 하였다. 본 연구에서도 류마티스 인자가 양성인 군에서 여아가 많았고($p=0.014$), 골 미란(erosion)을 포함한 관절의 파괴성 변화를 보였으며($p=0.046$) 심한 관절의 구축을 유발하였다($p=0.017$). 또한 혈침 속도($p=0.016$) 및 C-반응 단백($p=0.019$)이 지속적으로 증가되어 있었고 다발성 관절염의 질병경과($p=0.068$)와 관해 및 비활동성으로 전환되는 비율이 적은 경향을 보였다($p=0.067$). 그러나 나이와 항핵 항체와는 연관성이 없었다.

HLA-B27의 양성률은 외국 보고에 의하면 9-15%정도로 보고되고 있으나⁴ 국내 보고에 의하면 54% 정도로 외국 보다 높게 보고되며¹⁵ 본 연구에서도 40%로 높게 나타났다. Cassidy 등⁴의 연구에서 HLA-B27의 양성률은 소아기 후반에 발병시, 남아에서, 류마티스 인자가 양성인 경우, 손목 관절 침범시, 골 미란이 있는 경우에 높았고 항핵 항체와 만성 포도막염, 천장 관절염과 유의한 연관성은 없다고 하였다. 본 연구에서 HLA-B27 양성률은 10세 이상($p=0.009$), 남자($p=0.038$), 항핵 항체 음성군($p=0.007$)에서 유의하게 높았고, HLA-B27이 양성일 경우 관해 및 비활동성으로 전환되는 비율이 적은 경향을 보였다($p=0.056$). 그러나 다른 인자와는 통계학적으로 유의한

연관성을 보이지 않았다.

소아기 류마티스 관절염의 관절 부위 방사선 소견으로는 초기에 관절 삼출, 연부 조직의 종창, 골다공증, 골막염(periostitis)등이 나타나고 후기에 골 미란, 관절면의 침식, 관절강의 축소, 아탈구(subluxation), 경화(ankylosis)등이 일어날 수 있으며 또한 성장 장애로 인한 소견, 압박 골절 등이 관찰될 수 있다.³⁰

감별 질환으로 일과성 활막염, 화농성 관절염, 소아기 강직성 척추염, 다른 결체 조직 질환, 악성 종양 등이 있으며 이 중에서 악성 종양은 관절 보다 뼈 자체에 압통이 있고 일반 혈액 검사상 백혈구 및 혈소판 감소가 오고 LDH가 증가하는 소견을 보일 수 있지만³¹ 본 연구에서 일반 혈액 검사상 정상인 경우에 골수 검사에서 백혈병이 진단된 경우가 2명 관찰되어 감별 진단으로 항상 염두에 두어야 하겠다. 소아기 류마티스 관절염의 치료는 관절통을 없애주고 관절 변형을 예방하는데 있고 이는 여러 전문 분야의 팀 접근법(multidisciplinary team approach)으로 이루어 지는데 특히 치료 원칙은 가장 단순하고 가장 안전하며 가장 보존적인 방법으로 치료한다는 것이다.²¹ 전통적인 비스테로이드성 항염제가 대부분의 소아기 류마티스 관절염 환자에서 일차적으로 사용되는데 과거에는 aspirin이 주로 사용되었으나 근래에는 다른 비스테로이드성 항염제로 대신해 가고 있고 최근에는 COX-2 억제제도 사용되고 있다.³² COX-2 억제제의 경우 아직 소아에서 완전히 연구되지 않았고 신독성과 혈전증의 부작용이 완전히 규명되지 않은 상태이나 본 연구에서 20명에서 사용하여 부작용은 관찰되지 않았다. 스테로이드 제제는 2차 약제로 사용하며 저용량과 고용량으로 사용할 수 있다.⁹ 저용량의 경우 다른 치료에 반응하지 않는 심한 다수관절형 환어나 다른 2차 약제 사용 후 치료 효과를 얻을 때 까지 보조적으로 사용하며 고용량의 경우에는 전신형에서 생명을 위협하는 전신 증상이 비스테로이드성

항염제로 조절되지 않을 때 사용한다. 본 연구에서도 심한 전신형 한 명에서 정맥 methylprednisolone 충격 요법(pulse therapy)으로 성공적으로 치료되었다. 그러나 전신형을 제외한 경우에는 저용량이라 하더라도 부작용 때문에 매우 신중하게 사용하여야 한다.

Methotrexate(MTx)는 활동성 관절염이 지속될 경우 2차 약제로 사용될 수 있으며 Giannini등이 소아기 류마티스 관절염 환자에서 처음 사용하였고 10 mg/m²/wk 용량으로 시작하여 치료 2-4개월 후 효과가 있었는데 이 용량은 대개 부적절하여 치료 2-4개월 후 1 mg/kg/wk로 부작용 없이 증량할 수 있다.³³ 이후 여러 연구에서 MTx는 확장형 소수관절형에서 반응이 가장 좋고 전신형에서는 반응이 뚜렷하지 않으며 MTx는 관절 연골의 파괴 속도를 늦추는 것으로 보고하였다.³⁴⁻³⁶ 본 연구에서도 2차 약제로 MTx를 사용하였는데 전체적으로 68명의 환자에서 MTx를 사용하여 35명(52%)의 환자에서 관해 및 비활동성에 속하였고 유형별로는 확장형 소수관절형 4명과 전신형 23명에서 사용하여 두 군 모두 약 50%의 환자에서(확장형 소수관절형 2명, 전신형 12명) 관해 및 비활동성에 속하였다. 부작용으로 MTx의 간독성에 대한 장기적인 효과는 Hashkes 등이 >3000-4000 mg/1.73m² 이상 투여받은 경우에 간 조직 검사를 시행하여 심각한 정도의 섬유화는 없었지만 1-2단계의 간 손상이 있었고 간 기능 이상과 비만이 위험 인자로 보고하여³³ MTx를 투여받는 경우 4-8주 마다 일반 혈액 검사 및 간효소, 알부민 검사를 정기적으로 시행해야 할 것으로 생각된다. 본 연구에서 간 기능 이상은 한명도 관찰되지 않았다. 또한 MTx를 투여받는 환자에서 수두에 걸릴 경우 심하고 때로는 치명적인 합병증이 발생할 수 있어 MTx나 다른 면역억제제를 사용하기 전에 수두 항체를 검사하여 항체가 검출되지 않을 경우 MTx를 투여하기 적어도 4주 전에 백신 접종을 하는 것을 고려하여야 한다.⁹

Sulfasalazine도 2차 약제로 소아기 후반에 발병한 소수관절형과 척추염이 있는 경우 효과가 좋은 것으로 보고되고 있고³³ 최근에는 tumor necrosis factor(TNF) 억제제인 infliximab과 etanercept도 불응성의 소아기 류마티스 관절염의 치료로 좋은 효과를 보고하고 있다.³⁷ 또한 자가 조혈 모세포 이식도 약물 치료로 불응성인 소수의 환아들에게서 완치의 가능성을 제시하고 있다.³⁸

소아기 류마티스 관절염 환아의 치료 결과 및 예후에 대한 평가는 질병의 분류법, 환자 선택 방법, 추적기간의 차이, 평가 방법의 차이, 관해의 정의에 대한 견해의 차이 등으로 서로 다른 결과가 보고되기도 한다. 관절 기능에 대한 평가로는 전통적으로 Steinbrocker 분류가 사용되며 CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) score로 관절의 기능을 더욱 정확하게 측정할 수 있다. 과거의 장기 추적 연구에서는 23-48%의 환아들이 Steinbrocker 분류 III, IV에 속하였으나 최근에는 9-17%로 더 나은 결과를 보고하고 있는데 이는 고관절 성형술같은 수술의 발전과 MTx의 사용에 의해 기능적 결과가 향상되었기 때문으로 생각된다.³⁹ 본 연구에서는 1982년 Dequeker 등⁸이 Steinbrocker 기준을 수정한 분류법으로 관절 기능을 평가하였는데 10.5%의 환아에서 Steinbrocker 분류 III, IV에 속하였고 확장형 소수관절형과 다수관절형에서 높은 빈도로 나타났다.

예후는 소아기 류마티스 관절염의 발병시 유형보다는 질병의 경과와 연관된 것으로 생각되는데 중요하게 생각되는 불량한 예후 인자로 전신형은 전신 증상이 지속되고 첫 6개월간 다수관절을 침범하는 경우⁴⁰, 소수관절형은 발병 후 2년 내에 다수관절로 진행되는 경우, 다수관절형은 류마티스 인자가 양성인 경우, 관절의 파괴성 변화가 있는 경우로 보고되고 있다.⁴ 본 연구에서는 불량한 예후인자로 관절의 파괴성 변화와 활동성 및 지속성인 상태로 예후를 평가하여 보았을 때 관절의 파괴성 변화는 여성($p=0.036$), 발

병시 다수관절을 침범한 경우($p < 0.005$), 소수관절로 발병하여 다수관절로 진행한 경우($p = 0.003$), 치료시작 후 6개월 이상 관절 증상이 지속되는 경우($p < 0.0001$), 재발하는 경우($p < 0.003$), 혈침 속도와 C-반응 단백질이 지속적으로 증가해 있는 경우($P < 0.0001$), 항핵 항체의 역가가 1:160이상인 경우($p = 0.002$), 류마티스 인자가 양성인 경우($p = 0.046$)에서 유의하게 높은 소견을 보였다. 또한 활동성 혹은 지속성의 상태로 갈수 있는 위험인자를 분석한 결과 10세 이상인 경우($p = 0.003$), 여자($p = 0.003$), 발병시 다수관절을 침범한 경우($p < 0.0001$), 소수관절로 발병하여 다수관절로 진행한 경우($p = 0.001$), 천장관절염이 있는 경우($p = 0.009$), 치료시작 후 6개월 이상 관절 증상이 지속되는 경우($p < 0.0001$), 방사선 검사상 관절의 파괴성 변화가 보이는 경우($p < 0.0001$), 재발하는 경우($p < 0.0001$), 내원시 빈혈이 있는 경우($p = 0.024$), 내원시 C-반응 단백질이 증가해 있는 경우($p = 0.001$), 혈침 속도와 C-반응 단백질이 지속적으로 증가해 있는 경우($P < 0.0001$), 항핵 항체의 역가가 1:160이상인 경우($p = 0.015$), 항핵 항체가 음성이 되지 않는 경우($p = 0.015$)였고 류마티스 인자가 양성인 경우($p = 0.067$)와 HLA-B27이 양성인 경우($p = 0.056$)에도 활동성 및 지속성인 환아군에서 많은 경향을 보였다.

이러한 소아기 류마티스 관절염의 예후는 ACR과 ILAR 기준을 비교하여 보았을 때 분류 기준에 의한 유형보다는 질병의 경과가 더 중요한 영향을 미치는 것으로 나타났다.

소아기 류마티스 관절염의 사망률은 미국에서 0.3%정도로 낮지만 같은 나이의 표준화 사망률 보다는 높고 사망의 약 2/3는 전신형에서 발생한다.⁴⁰ 전신형에서 사망의 주요 원인은 대식세포 활성화 증후군(macrophage activation syndrome), 면역억제 치료에 의한 감염, 심장 합병증으로 특히 대식세포 활성화 증후군은 치명적일 수 있으므로 심한 다발성 장기 침범이 있기 전에 빨리 인식하여 치료하는 것이 결과를 향상시킬 수 있다.⁹

V 결론

본 연구를 통해 ILAR 분류에 따른 소아기 류마티스 관절염의 임상 양상과 경과 및 예후를 평가하였다. 질병의 초기에 불량한 예후 인자를 예측하는 것은 어렵지만 불량한 예후는 소아기 류마티스 관절염의 발병시 유형보다는 질병의 경과와 연관된 것으로 나타났는데 치료 후에도 질병의 활성이 지속되는 경우, 소수관절로 발병하여 다수관절로 진행되는 경우, 관절의 파괴성 변화가 있는 경우였다. 최근 유전학적인 연구와 싸이토카인(cytokine)과 같은 면역학적인 연구가 진행되어 새로운 치료제가 개발 및 적용되고 있으며 자가 조혈 모세포 이식의 발달로 약물 치료에 불응성인 소아기 류마티스 관절염에서 적용하여 시행되고 있다. 따라서 불량한 예후인자를 가진 경우 관절 기능의 보존과 질병의 진행에 따른 합병증을 예방하기 위해 더욱 적극적인 치료가 필요할 것으로 생각되며 국내에서 한국인의 소아기 류마티스 관절염의 예후 향상을 위하여 다기관 공동 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고 문헌

1. Petty RE. Classification of childhood arthritis: a work in progress. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998;12(2):181-90.
2. Brewer EJ, Bass JC. Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1973;23:712-9.
3. Wood PH. Nomenclature and classification of arthritis in children. In: Munthe E, editor. *The care of rheumatic children*. Basel (Switzerland): European League Against Rheumatism; 1978. p. 47-50.
4. Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC. A study of classification criteria for a diagnosis for juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29(2):274-81.
5. Petty R, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991-4.
6. Graham TB, Lovell DJ. Outcome in pediatric rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:434-9.
7. Cassidy JT, Martell W. Juvenile rheumatoid arthritis: clinicoradiologic correlations. *Arthritis Rheum* 1977;20(Suppl):207-11.
8. Dequeker J, Mardjuadi A. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;9:909-15.
9. Rayfel S, Murray HP. Juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:503-30.
10. Feldman BM, Birdi N, Boone JE, Dent PB. Seasonal onset of systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1996;129(4):513-8.

11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
12. Laaksonen AL. A prognostic study of juvenile rheumatoid arthritis analysis of 544 cases. *Acta Paediatr Scand* 1966;166:1-163.
13. 임창빈, 차성호, 김윤택, 안돈희, 손근찬. 소아 류마티양 관절염에 대한 임상적 관찰. *대한 의학 협회지* 1984;27(6):561-9.
14. Kobayashi T, Tanaka S, Maeda M, Okubo H, Matsuyama T, Watanabe N. A study of prognosis in 52 cases with juvenile rheumatoid arthritis. *Acta Paediatr Jpn* 1993;35:439-46.
15. 오광택, 정성수, 유태석, 이제경, 송용호, 정자현등. 소아기 류마티스 관절염의 임상적 특성에 관한 연구. *대한 류마티스 학회지* 1997;4(2):121-30.
16. Krumrey-Langkammerer M, Hafner R. Evaluation of the ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(11):2544-7.
17. Hofer MF, Mouy R, Prieur AM. Juvenile idiopathic arthritides evaluated prospectively in single center according to the Durban criteria. *J Rheumatol* 2001;28(5):1083-90.
18. Sullivan DB. Juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1978;21(Suppl):34.
19. Alepa FP. Juvenile rheumatoid arthritis. *Primary care* 1984;11:243-58.
20. Calabro JJ. Juvenile rheumatoid arthritis. A general review and report of 100 patients observed for 15 years. *Semin Arthritis Rheum* 1976;5:257-98.
21. Cassidy JT. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Textbook of Rheumatology*. 4th ed.

Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1993. p.1189-1208.

22. Murray KJ. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthritis Rheum* 1999;42(9):1843-53.
23. Wynne-Roberts CR, Anderson C, Turano AM. Light- and Electron-microscopic findings of juvenile rheumatoid arthritis synovium: Comparison with normal juvenile synovium. *Semin Arthritis Rheum* 1978;7:287.
24. Hagglund KJ, Alberts KR, Cassidy JT, et al. Predicting pain among children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1995;8:36.
25. Chylack LJ. The ocular manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977;20(Suppl):1242-8.
26. Giannini EH, Malagon CN, Kerckhove CV. Longitudinal analysis of HLA associated risks for iridocyclitis in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1394-7.
27. Calabro JJ. Juvenile rheumatoid arthritis. Mode of onset as key to early diagnosis and management. *Postgrad Med* 1981;70:120-33.
28. Rosenberg AM. The clinical associations of antinuclear antibody in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopath* 1988;49(1):19-27.
29. Cassidy JT, Sullivan DB, Petty RE. Clinical patterns of chronic iridocyclitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977;20:224.
30. Christel W, Paul B, Marylin R. Radiologic mimics of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Radiol* 2001;31:315-26.
31. Cabral DA, Tucker L. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999;134:53-7.

32. Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002;109(1):109-15.
33. Giannini EH. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med* 1992;326(16):1043-9.
34. Halle F, Prieur AM. Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9(3):297-302.
35. Ravelli A, et al. The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1999;135(3):316-20.
36. Woo P, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(8):1849-57.
37. Lahdenne P, Honkanen V. Infliximab versus etanercept in the treatment of severe juvenile chronic arthritis (JCA). *Arthritis Rheum* 2000;43(Suppl):381.
38. Wulffraat NM, Kuis W. Treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(5):929-31.
39. Wallace CA, Levinson JE. Juvenile rheumatoid arthritis: outcome and treatment for the 1990s. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17(4):891-905.
40. Schneider R, et al. Prognostic indicators of joint destruction in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1992;120:200-5.

Abstract

Disease course and prognostic factors of juvenile rheumatoid arthritis

Jae Il Shin

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Dong Soo Kim)

To assess the disease course and prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis(JRA), we performed a retrospective study of 136 patients referred to our institution between 1990 and 2000. Patients were classified with respect to the ILAR criteria and prognostic factors were evaluated according to the different subtypes. Poor outcome measures were persistent disease, joint destruction and physical disability. There were 73 males and 63 females and the mean follow up period was 5 years(range 2-25).

Predictors of persistent disease in the systemic onset type were polyarticular involvement($p=0.0029$), symmetric arthritis($p=0.045$), and the presence of active systemic disease at 6 months, as characterized by fever($P=0.0001$), the need for corticosteroids($p=0.004$), high erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein($p<0.0001$). A poor outcome in the oligoarticular onset type correlated with polyarticular extension ($p=0.013$), joint erosion($p=0.028$), chronic arthritis(duration > 6 months,

p=0.004), relapse(p=0.014), high antinuclear antibody titers(> 1:160, p=0.019), persistently high erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein(p<0.0001). Polyarticular extension was associated with chronic arthritis(duration > 6months, p<0.0001), persistently high erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein(p<0.0001), involvement of small joints at disease onset(p=0.028), and positive HLA-B27(p=0.032). Predictors of persistent disease in the polyarticular type were chronic arthritis(duration > 6months, p=0.004), relapse (p=0.014), and the presence of anemia at disease onset(p=0.011).

The risk of joint destruction correlated with sex(female > male, p=0.036), polyarticular involvement(p<0.005), polyarticular extension (p=0.003), chronic arthritis(duration > 6months, p<0.0001), persistently high erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein(p<0.0001), high antinuclear antibody titers(> 1:160, p=0.002), relapse(p=0.003), and positive rheumatoid factor(p=0.046).

In conclusion, factors predictive of severity in JRA were identified and prognosis was related more to the disease course than the onset type of JRA. So early diagnosis and more aggressive treatment of patients with poor prognostic features could improve functional outcome.

Key words : juvenile rheumatoid arthritis, disease course, prognosis