

류마티스 관절염 환자에서 발생한 신장과 심장을 침범한 유전분증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

권기환 · 이충원 · 신동환* · 정남식 · 이수곤

— Abstract —

A Case of Reactive Systemic Amyloidosis Due to Rheumatoid Arthritis, Involving Heart and Kidney

Ki Hwan Kwon, M.D., Choong Won Lee, M.D.,
Shin Dong Hwan, M.D.*, Nam Sik Jung, M.D., Soo Kon Lee, M.D.

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

Secondary amyloidosis, a serious complication of chronic inflammatory disease, is caused by the deposition of amyloid fibrils in various organs. Because of the decrease in chronic infectious disease due to the use of antibiotics, rheumatoid arthritis has become the most common disease which induces secondary and systemic amyloidosis. We had experienced a case of reactive systemic amyloidosis associated with rheumatoid arthritis especially involving heart and kidney, confirmed by renal biopsy and endomyocardial biopsy. This case was AA type amyloid confirmed by method of permanganate reaction.

Key Words : Secondary amyloidosis, Rheumatoid arthritis, Heart and kidney,
Permanganate reaction

<접수일 : 1998년 5월 2일, 심사통과일 : 1998년 7월 10일>

※통신저자 : 권 기 환
서울특별시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 내과학교실

서 론

항생제가 발달하면서 만성 감염에 의한 만성 염증성 질환의 감소로 류마티스 관절염이 속발성 유전분증과 전신적 유전분증의 가장 흔한 원인으로 보고되고 있으며, 유전분증은 또한 류마티스 관절염의 주요 사망 원인이기도 하다. 침범 장기는 신장, 심장, 위장관등으로 다양한 장기에서 기능 부전을 초래 할 수 있어 예후가 나쁘며, 조기 진단이 필수적이다¹⁰⁾.

외국의 경우 류마티스 관절염 환자에 있어서 속발성 유전분증의 유병률은 진단 방법에 따라서 다르나 5-20%로 보고되고 있으며¹⁰⁾, 국내에서는 류마티스 관절염 환자에서 직장 생검으로 확진한 'AA' type의 유전분증 1예가 보고되었다¹⁾.

저자들은 류마티스관절염 환자에서 심초음파검사, 심내막 조직생검 및 신장 조직생검을 통해 확인한 심장과 신장을 침범한 "AA type"의 유전분증 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 더불어 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 박○숙(여자, 39세)

주 소 : 호흡곤란 및 하지 부종

현병력 : 환자는 내원 2달 전부터 기좌호흡, 야간 호흡곤란이 있으면서 활동 후나 오후에 심해지는 하지 부종을 주소로 내원하였다. 2달 전 외래에서 시행한 흉부 사진상 경한 흉막삼출과 심장비대 소견 보여, 부신피질 홀몬 용량 증량하였으나 증상이 심해져 입원하였다.

과거력 : 10년 전 오른쪽 경부와 양측 겨드랑이, 서혜부에서 촉진되는 다발성 림프절 종대와 발열, 전신 쇠약감으로 내원하여 전신성 홍반성루푸스의 심하에 부신피질홀몬 치료 받던 중, 7년 전 다발성 관절염(양측 무릎, 양측 손목, 양측 근위수지절관절), 양측 수근골 및 중수근골의 근위부에서 다발성 미란과 관절강 협착으로 류마티스 관절염 진단 받았으며, 부신피질홀몬 치료로 관절증상 없이 외래 추적관찰 중이었다. 결핵이나 다른 감염으로 치료받지는 않았다.

가족력 : 가족 중에서 류마티스 관절염이나, 전신성 홍반성루푸스 및 기타 만성 염증성 질환자는 없었으며, 유전분증을 의심할 만한 특이 소견을 가진 사람은 없었다.

이학적 소견 : 입원 당시 혈압은 140/90mmHg, 맥박은 79/min, 체온은 36℃였다. 급성 병색을 보였으며 의식은 명료하였고, 영양 상태는 양호하였다. 안 결막은 창백하였고, 공막황달, 혀의 비대, 갑상선 비대는 관찰되지 않았으나, 구내 건조 현상은 심하였다. 경한 경정맥 확장이 관찰되었고, 입과결은 촉진되지 않았다. 호흡음은 양측 폐야에서 감소되었고, 양측 하폐야에서 경한 수포음이 들렸으며, 심음은 전반적으로 약간 감소되어 있었고 가끔 불규칙한 심음은 있었으나, 심잡음은 없었다. 간과 비장의 크기는 정상이었고, 장 연동음도 정상이었다. 안면 및 하지에 부종이 있었고 특히 하지에서 더욱 심하게 나타났다. 관절통 및 관절 종창은 없었고, 피부 소견과 신경학적 소견도 정상이었다.

검사 소견 : 내원 당시 말초 혈액 검사상 백혈구 8480/mm³, 혈색소 11.6g/dl, 혈소판 29,000/mm³이었으며, 적혈구 침강 속도는 5mm/hr였다. 혈청 화학 검사상 총단백질 6.1g/dl, 알부민은 3.4g/dl였으며, 간기능 검사상 AST/ALT는 18/12IU/L, 총빌리루빈은 0.8mg/dl, LDH는 167IU/L, alkaline phosphatase는 68IU/L, BUN은 16.7mg/dl, 크레아티닌은 1.0mg/dl이었다. 기타 혈청 검사상 항핵항체는 1:160양성(speckled type)이었으나, anti-dsDNA Ab, anti-V₁RNP Ab, anti-SSA Ab, anti-SSB Ab 및 류마티스 인자는 음성이었고 CRP는 정상이었다. 혈청 전기영동 검사상 알부민의 감소 소견외 특이소견은 없었고, LDH는 total LDH와 LDH₁이 증가 소견 보였다. 소변 검사상 적혈구, 백혈구는 관찰되지 않았지만, 24시간 소변 검사상 전체 단백량은 1029mg으로 증가되었고, 24시간 소변 검사상 크레아티닌 제거율은 69ml/min으로 감소 소견 보였다. 혈청 면역 글로부린은 IgG 1040mg/dl, IgA 132mg/dl, IgM 29mg/dl로 IgM만 감소 소견 보였으며, 혈청 면역 전기영동검사상 이상 소견은 없었다. C₃/C₄는 50/18mg/dl로 정상이었다.

흉부 X-선 소견 : 경한 양측성 흉막 삼출 및 양측

허혈소견 보였으며, 심실 비대나 부정맥은 관찰되지 않았다.

심초음파 소견 : 구심성 심근 비후를 동반한 좌심실벽의 전반적인 운동 기능의 장애를 보였으며, 좌심실의 수축기 구출률이 40%로 감소되었다. 심방의 크기는 정상이었으며 좌심실 후벽과 심실중격의 비후 소견 보였으며, 심장 판막은 정상 소견이었으나 경한 심막 삼출 소견을 보였다.

심근 조직 생검 소견 : 세포간질에 결절형 유전분 침착이 congo red염색에서 녹색 복굴절로 관찰되었고, potassium permanganate처리 후 녹색 복굴절이 관찰되지 않아 AA type임을 알 수 있었다.

심도자 소견 : 관상동맥은 협착 없이 정상 소견이었으며, 심실벽 국소성 운동 감소 없이 정상이었다. 좌심실 말기 이완기 압력은 30mmHg로 증가되었으며, 우심실압 및 폐동맥압은 정상이었다.

신장 조직 생검 소견 : 사구체 맥관막(mesangium), 보우만낭, 구심성 세동맥에 균질성 무정형의 호산성물질인 유전분이 침착된 소견 보였으며, 사구체 구조의 변형이 동반되었다. 유전분은 사구체보다는 신세뇨관과 혈관 주변에 주로 침범하였다.

임상 경과 및 치료 : 입원 후 이노제 투여를 포함한 대증요법 및 부신피질호르몬 치료 후 운동시 호흡곤란과 하지부종 증상 호전되었으나 흉부 방사선 소견상 심장크기는 감소하지 않았으며, 심장 초음파검사상 좌심실 구출율도 43%로

Fig. 1, 2. 2D echocardiography revealed moderate global hypokinesia of left ventricle with concentric hypertrophy of interventricular septum and posterior wall. Cardiac chamber dimensions were normal and left ventricular systolic function was reduced (EF=40%).

성 폐울혈소견 보였으며, 심장의 크기는 중등도로 커져 있었다. 양측 폐 상엽의 증가된 폐 혈관 음영으로 폐 정맥압 증가가 의심되었다.

심전도 소견 : 전흉부 유도에서 좌심실 측벽 심근

이노제 투여를 포함한 대증요법 및 부신피질호르몬 치료 후 운동시 호흡곤란과 하지부종 증상 호전되었으나 흉부 방사선 소견상 심장크기는 감소하지 않았으며, 심장 초음파검사상 좌심실 구출율도 43%로

고 찰

유전분증의 발생 기전은 정확히 밝혀져 있지 않으나 Glenner는 면역글로블린의 이상으로 인해 κ -chain과 λ -chain의 분해 또는 파괴에 의해서 일어난다고 하였고⁶⁾, Scheingerg등은 T-cell의 기능 저하가 이 질환을 일으킨다고 하였다¹³⁾. Levie등은 정상인 단백질의 기능장애 때문이라고 주장하였으나, 아직 확실한 기전은 알지 못한다⁸⁾.

대개 원발성은 면역글로블린의 light chain으로 구성되며 (AL), 이는 단일클론성 감마변증(monoclonal gammopathy), 무감마글로블린 혈증(agammaglobulinemia)등과 연관되어 면역 세포성이라는 견해가 있고⁶⁾, 원인 질환이나 동반질환이 없다. 속발성은 급성기 단백질(Acute phase protein)의 일종인 혈청 amyloid A가 주요 구성 성분이므로 만성 염증성 질환이나 만성 감염성 질환에 의해 급성기 단백질이 증가할수록 속발성 유전분증의 위험도도 증가한다³⁾. 원인이 되는 질환에는 결핵, 암종, 다발성골수염, 비노생식기 감염, 폐농양, 폐확장증, 류마티스관절염, 호지킨병, 만성 췌양성 대장염, 방선균증, 제 3기 매독, 심내막염, 백혈병이 있으며, 항생제의 발달로 감염병이

Fig. 3. Polarizing illumination after congo-red staining of endocardial muscle showed typical green birefringence of amyloid fibril.

Fig. 4. After potassium permanganate reaction confirmed amyloid protein 'AA' in congo-red staining by absence of green birefringence.

계속 감소 소견 보였다. 환자는 퇴원 후 prednisolone, methotrexate 치료 받고 있으며, 현재까지 특별한 문제없이 정기적으로 외래 방문하고 있다.

감소함에 따라 류마티스 관절염이 가장 흔한 원인으로 보고되고 있다^{5,7)}.

유전분증은 원발성이 56%, 골수종과 동반된 경우가 26%, 국한성 유전분증이 9%, 속발성이 8%, 그

리고 가족성이 1% 정도 차지한다고 보고되었다⁷. 증상은 침범된 장기에 따라 다르며, 쇠약감, 체중 감소, 관절 종창, 지각이상, 두통 등이 혼란 증상이며, 자반이 안면, 목, 상안검에 나타나기도 하는데 Proctoscopic Palpebral Purpura(PPPP)가 한 특징이기도 하다⁷. 심장은 전신성 유전분증 환자의 대부분에서 침범되며 원발성 유전분증의 90%에서, 속발성 유전분증의 54%에서 침범된다는 보고가 있다³. 남자에게 흔하며 30세 이전에는 드물다고 한다. 심부전, 부정맥, 협심증이나 심근경색증 등의 임상 형태로 나타나는데 이중 심부전이 가장 흔한 증상이다. 유전분은 심근 간질, 관상동맥, 드물게는 심장 판막에 침착 한다. 심근에 침착하면 초기에는 확장기 기능의 장애가 오며, 수축기 기능은 유지되거나 병변이 진행 할수록 수축기 기능장애가 우심실 부전으로 이어진다. 이때 말초성 부종과 복수등의 증상이 발생하게 된다. 심장 전도계에 침범할 경우 35%에서 방실결절 차단이 오며, 심방세동 등이 나타날 수 있다. 흉부 방사선 소견상 심장의 크기는 정상이거나 커져 있고 심전도 소견은 QRS의 전압 감소가 가장 흔하게 나타나며 전기축의 변위가 오기도 하고 V1에서 V4까지 R파 높이가 감소하여 전중격부 심근 경색의 양상을 보이기도 하지만, 초기 진단과 질환의 진행과정을 판단하는데는 심장 초음파가 가장 좋은 방법으로 초기에는 경한 심실벽의 비후만 관찰되나, 진행될수록 심방 확장, 심실간벽 혹은 심실벽의 비후, 좌심실 용적의 감소, 특징적인 granular sparkling, 수축기 구출율의 감소 등이 관찰된다⁴. 그 외에 심실벽 유전분의 양에 비례하여 Tc^{99m}-pyrophosphate scan상 양성이 나타나며, 심도자상에서 이완기 압력의 증가와 심실 변형 없이 수축기 구출과 수축기능의 감소를 관찰 할 수 있다¹⁴. 그러나, 확진은 심근내막의 조직 생검이 필요하며, H-E염색상 분홍색의 균질성 무정형의 섬유와 congo red 염색 후 편광현미경상에서 녹색 복굴절을 관찰해야 한다⁴.

본 예에서는 심전도 소견은 좌심실 측벽 심근허혈 소견 보였으며, 심초음파상에서는 심실 간벽 비후와 좌심실 후벽 비후가 관찰되었으나, 심방 확장은 없었으며 좌심실 구출률 감소 소견 보였다. 심내막 조

직 생검에서는 유전분의 침착과 편광현미경상 녹색 복굴절과, Potassium permanganate전 처치 후 congo red염색 시에 녹색 복굴절을 나타내지 않아 AA type의 유전분임을 알 수 있었다.

신장은 가장 잘 침범 되는 장기로, 병변은 불가역적이며, 대개 사구체 맥관막(mesangium)에서부터 침착 되기 시작하여 진행되면 모세혈관과 섬유아세포에 침착 된다. 임상적으로는 크레아티닌의 증가는 50%에서 진단 당시 발견되며, 경한 단백뇨에서부터 신증후군 증상으로 나타나는데, 진단 당시 단백뇨의 정도와 예후와는 직접 상관관계가 없는 것으로 보고되었고, 사구체의 침착이 심할수록 예후는 불량하지만, 무증상일 수도 있다⁷. AA type의 유전분증의 경우는 42-60%에서 만성 신부전으로 사망하며, AL type의 경우 거의 같으나 진행이 빠르며 골수종 동반시 예후가 좋지 않다⁷. 본예의 경우는 신장 조직 검사상 사구체 간질과 모세혈관벽, 그리고 신세뇨관 기저막에 유전분의 침착이 관찰되었으며 사구체 구조의 변형이 동반되었다. 크레아티닌의 증가는 없었으며 단백뇨는 24시간 뇨중 1029mg으로 증가 되었다.

유전분증의 진단은 생검 조직의 적합한 염색에 의해 결정되는데, 조직 생검을 할 수 있는 장기로는 간, 심장, 신장 등이 이용될 수 있으나, 여러 합병증이 올 수 있으므로 합병증이 적은 피부 또는 직장 생검 그리고 복벽의 피하 지방 천자가 많이 이용된다^{3,10}. 원발성과 속발성을 구별하는데는 조직 표본에서 modified potassium permanganate염색을 하면 도움이 될 수 있으며 속발성에서는 congo red에 대한 친화성이 감소하여 녹색 복굴절을 나타내지 않고 원발성에서는 potassium permanganate에 저항성을 띠게 되어 녹색 복굴절을 나타내어 구별할 수 있다¹⁵.

유전분증의 치료는 아밀로이드의 생성과, 침착을 막고 그것의 흡수 및 분해를 촉진시키는데 있으나 아직까지 만족할 만한 방법은 없고, 기저질환의 치료와 합병증에 대한 보존적 치료에 주력해왔다. 최근에는 alkylating agents, cyclophosphamide, methotrexate, chlorambucil 등이 만성염증성 반응을 억제하고 유전분의 전구 물질인 amyloid A

의 혈청농도를 감소시켜, 병의 진행을 막고 제한적 이나마 치료효과가 있음이 보고되고 있으나 치료방법이 정립되지는 않았다²⁾.

원발성인 경우 대부분 신부전이나, 심부전으로 사망하게 되는데 Kyle등은 평균수명이 12개월이라고 보고하였다⁷⁾. 속발성 유전분증의 경우는 그 원인 질환에 따라 다르나 원발성 유전분증 보다는 예후가 더 좋은 것으로 보고되고 있으며, Kyle등의 보고에 따르면 평균 수명이 24.5개월이었다⁹⁾. 류마티스 관절염에 동반된 속발성 유전분증의 경우 류마티스 관절염의 이환기간이 적어도 2년 이상 평균 16년 정도 지나야 발생하며, 혈액투석등의 발달로 5년 생존율이 42%라는 보고도 있어 예후는 다양하게 보고되고 있다¹¹⁾.

요 약

본예는 39세 여자 류마티스 관절염 환자에서 발생한 속발성 유전분증으로 심장과 신장침범을 심초음파, 심내막 조직 생검 및 신장 조직 생검으로 확진하고 문헌고찰과 아울러 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) 류재춘, 정태기, 김예희 등. 류마티스 관절염 환자에서 동반된 속발성 유전분증 1예. 대한류마티스학회지 1995;49:571-575.
- 2) Berglund K, Thysell H, Keller C. Results, principles and pitfalls in the management of renal AA amyloidosis: a 10-21 year followup of 16 patients with rheumatic disease treated with alkylating cytostatics. J Rheumatol 1993;20:2051-2057.
- 3) Boers M, Croonen AM, Dijkmans BA, Breedveld FC, Eulerinle F, Cats A, Weening JJ. Renal findings in rheumatoid arthritis : clinical aspects of 132 necropsies. Ann Rheum Dis. 1987;46:658-663.
- 4) Cohen AS, Connors LH. The pathogenesis and biochemistry of amyloidosis. J of Pathology 1987;15:1-10.
- 5) Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: Response and survival in 64 patients. Medicine 1991;70:246-256.
- 6) Glenner GG, Tarry WD, Harade M, Isersky C, Page D. Amyloid fibril proteins. Proof of homology with immunoglobulin light chain by sequence analysis. Science 1971;172:1150-1151.
- 7) Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis : Clinical and laboratory features in 229 cases. Mayo Clin Proc 1983;58:665-683.
- 8) Levie G, Zuker-franklin D, Franklin EC. Degradation of serum amyloid A protein by surface-associated enzyme of human blood monocytes. J Exp Med 1978;148:1020-1031.
- 9) Maule WF, Martin RH. Primary cardiac amyloidosis : An angiographic clue to early diagnosis. Ann Inter Med 1983;98:177-180.
- 10) Mutu O, Koota K, Isomaki H. Cause of death in autopsied RA patients. Scand J Rheumatol 1976;5:239-240.
- 11) Obana M, Adachi M, Matsuoka Y, Irimajiri S, Kishimoto H, Fukuda J. Clinical studies on amyloidosis complicated with rheumatoid arthritis with particular reference to nephropathy. Jpn J Med 1990;29:274-281.
- 12) Ogg CS, Carmeron JS, Williams's DG. Presentation and course of primary amyloidosis of the kidney. Clin Nephrol 1981;15:9-13.
- 13) Scheinberg MA, Goldstein AL, Cathcart ES. Thymosin restores T-cell function and reduces the incidence of amyloid disease in casein treated mice. J Immunol 1976;116:156-158.
- 14) Siqueira-Filho AG, Cumha CLP, Tajik AJ, Seward JB. M-mode and two dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. Circulation 1981;63:188-196.
- 15) Wright JR, Calkins E, Humphrey RL. Potassium permanganate reaction in amyloidosis : A Histologic method to assist in differentiation forms of this disease. Lab Invest 1977;36: 274-281.