

전신성 홍반성 낭창과 동반된 시신경염 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 안과학교실*

서정훈 · 신석균 · 이루다 · 고원기 · 노현진
강신욱 · 김순현* · 이호영 · 한대석 · 최규현

서 론

전신성 홍반성 낭창은 자가 면역 항체에 의해 조직과 세포에 손상을 초래하는 질환으로, 90% 이상 여성에서 발생하고 주로 가입 연령에서 호발한다. 임상증상은 피로감, 고열, 피부반점, 광과민성, 탈모증, 관절염, 심장염, 중추 신경 질환, 혈관염, 빈혈, 백혈구 감소증, 심막염. 그리고 늑막염 등이¹⁾ 있다. 전신성 홍반성 낭창환자에서 안과적 증상은 크게 4가지로 분류되는데, 안검피부질환, Sjögren's syndrome, 망막혈관질환, 안신경질환 등이다. 이중 안신경질환으로는 시신경염을 들 수 있는데, 전신성 홍반성 낭창과 함께 나타나는 시신경염은 매우 드문 것으로 되어있다¹¹⁾. 시신경염이 동반되는 환자에서는 중추신경계 낭창의 증상이나 중후가 선행될 수 있으며, 루푸스의 활동도를 반영하는 여러 지표들의 급격한 변화와 동반될 수도 있다. 시신경염이 발생하는 기전으로는 시신경 자체에 순환하는 면역복합체의 침착이 신경계혈관 등과 같은 미세혈관에 염증반응을 일으켜서 허혈성 신경손상을 일으키거나, 중추신경계 루푸스의 치료중에 발생한 부작용 등으로 설명이 가능하겠지만 어느 한 가지 보다는 복합적인 기전에 의한다고 보는 것이 보다 합리적이다. 저자 등은 1997년 7월 20일 연세대학교 의과대학 신촌세브란스병원 신장내과에서 루푸스 신염 과 중추 신경계 루푸스로 입원 치료 중이던 18세 여자 환자에서 시신경염에 의한 양안의 급격한 시력 저하가 발생하여 완전한 맹안이 되었다가 치료후 정상 시력을 회복한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자 : 이○경, 여자, 18세

주 소 : 기과 호흡 및 전신 부종

현병력 : 환자는 1995년 10월 17일 전신부종, 관절통, 나비모양의 홍조, 전신무력감을 주소로 본원에 내원하여 검사 소견상 혈액검사에서 혈색소 8.7 g/dl, 백혈구 2,300/mm³ 및 혈소판 107,000/mm³, 적혈구 침강속도 60 mm/hr, HBs Ag 양성, Anti-HBc Ab 양성, IgG 3,050 mg/dl, C₃ 10mg/dl, C₄ 6mg/dl이하, 항핵항체의 양성 (1:40, homogeneous), anti-DNA의 양성(1:10), 혈청 알부민 3.0g/dl, 혈청 크레아티닌 0.6mg/dl 소견과 일반 요검사상 단백질 30 mg/dl 및 24시간 요검사상 단백뇨 1,305 mg/24hr가 관찰되어 전신성 홍반성 낭창 및 낭창성 심장염 진단하에 고용량 스테로이드(prednisolone 1mg/Kg) 투여 후 전신상태 호전되어 퇴원하였다. 퇴원 후 스테로이드 감량하며 외래 추적관찰 중 1996년 2월에는 전신 부종을 주소로 내원하여 신생검상 Diffuse proliferative lupus nephritis (WHO class IV, activity index 11/12, chronicity index 1/24) 진단받았으며, prednisolone 60 mg으로 증량하여 투여 하였고 증상 호전되면서 낭창의 활동도가 감소함에 따라서 스테로이드 감량하며 외래 추적 관찰하였다. 이후 전신 부종의 호전과 악화가 반복되어 1996년 10월과 1997년 2월에 cytoxan을 각각 750 mg, 500 mg 정맥투여하였고, 1997년 6월에 스테로이드 충격요법(solumedrol 1.0g IV×3일)을 시행하였으며, 이후 스테로이드 내복하며 지내던 중 4일전부터의 기과 호흡 및 전신 부종을 주소로 본원에 내원하였다.

과거력 : 특이 소견 없음

가족력 : 특이 소견 없음

접 수 : 1998년 5월 15일
봉 과 : 1998년 8월 25일

이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 170/100mmHg, 맥박은 61회/분, 호흡수는 18회/분, 체온은 35.7°C였다. 의식은 명료하였고 만성 병색을 보였으며, 피부에 점상출혈이 관찰되었다. 두경부 검사상 결막은 창백하였고 안면에 협부발진, 광과민성 및 구강내 궤양은 관찰되지 않았다. 흉부 진찰시 호흡음은 깨끗하였고 심잡음은 청진되지 않았으며 복부는 부드러웠고 약간 팽만되어 있었으며 종괴는 만져지지 않았다. 양측하지에 중등도의 부종이 관찰되었으며 관절통은 없었고 신경학적 검사는 정상이었다.

검사실 소견 : 입원당시 혈액 검사상 백혈구 7,340/mm³(다형핵구 84%, 림파구 7%, 단핵구 6%), 혈색소 7.2g/dl, 헤마토크릿 20.6%, 혈소판 105,000/mm³이었고, 칼슘 7.9mg/dl, 인 7.8mg/dl, 혈당 96mg/dl, 혈중 요소질소 133mg/dl, 크레아티닌 3.8mg/dl, 단백질 5.2g/dl, 알부민 3.1g/dl, 콜레스테롤 390mg/dl, 중성지방 540mg/dl, AST 26IU/L, ALT 32IU/L, Na 140mmol/L, K 5.2mmol/L, 염소 109mmol/L였다. 면역혈청 검사상 항핵항체 1:40(homogenous)으로 양성, anti-DNA 1:10으로 양성, anti-Sm 음성이었고, 특수 화학 검사상 C₃ 24mg/dl, C₄ 37mg/dl, Haptoglobin은 12mg/dl이하였으며, 적혈구 침강속도 25mm/hr, CRP 0.76mg/dl였다.

방사선학적 소견 : 흉부 X-선상 경한 심비대 외에는 특이 소견 없음

치료 및 경과 : 혈중 요소질소가 상승되어 입원당일과 다음날까지 2차례 혈액투석을 실시하였으며, 입원 3일째 전간발작 보였고 당시 시행한 혈청 전해질 검사 및 뇌전산화 단층 촬영상 정상소견 보여, 중추신경계 낭창의 심하에 면역억제제 충격 요법(cytoxan 1000mg) 및 고용량 스테로이드 요법(Dexamethasone 5mg×16일)을 시행하였고, 항경련제로 Dilantin을 투여하였다. 이후 소변량의 감소 및 폐부종 소견있어 규칙적인 혈액투석을 시행하였으며, 입원 9일째 백혈구 감소증이 관찰되어 G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)투여하였고 입원 12일째 폐렴 소견있어 Sulperazone 1.0g 및 Amikacin 250mg을 하루에 두차례 정맥주사 하였다. 입원 18일째 전간발작 보이면서 경련중적상태가 지속되었고 질병 활동도를 보기위해 시행한 혈액 검사상 백혈구 18,020/mm³, 혈색소 8.0g/dl, 헤마토크릿 25.2%, 혈소판 59,000/mm³, CRP 4.7mg/dl, 적혈구 침강속도 65mm/hr, C₃ 58mg/dl, C₄ 27mg/dl, 항핵항체 1:40 양성, anti-DNA

1:10 양성이었으며, 뇌 전산화단층 촬영상 정상소견을 보였다. 스테로이드 충격 요법 및 혈장반출법을 시행하

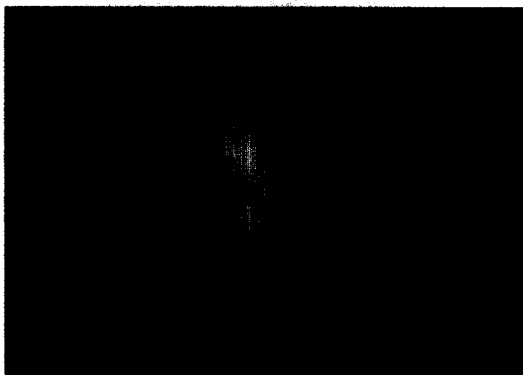


Fig. 1. Right fundus showed intraretinal hemorrhage at supero-temporal vascular arcade and mild to moderate disc edema.

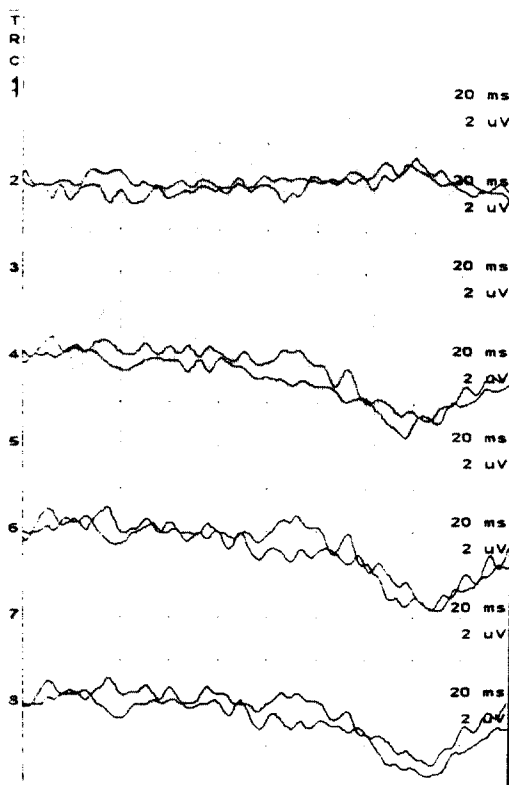


Fig. 2. VEP of both eyes showed abnormal finding due to absent FSVEP. This suggested disconnection of the optic nerve pathways.

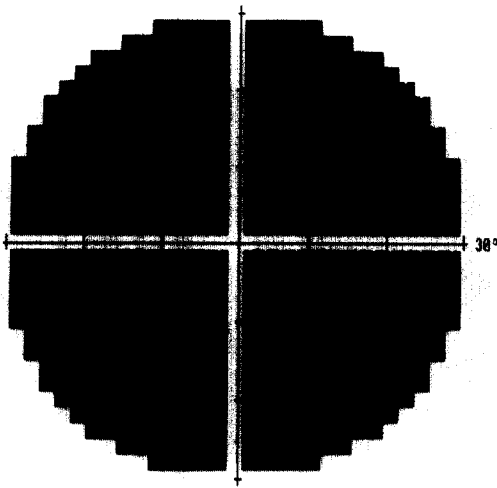


Fig. 3-2. Visual field test of left eye showed near total blindness.

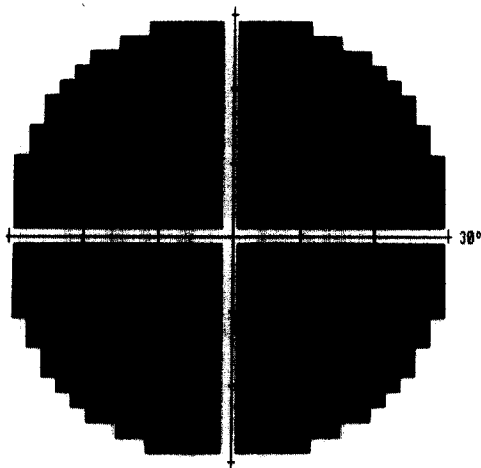


Fig. 3-1. Visual field test of right eye showed total blindness.

었고, 항경련제 투여중 입원 19일째까지 2차례 혈장반출법 시행후 전간발작은 소실되었다. 입원 22일째 양안에 급격한 시력 저하를 보였고 안과적 진찰소견으로는 각각시력이 우안에서 안전광각변별불능 상태였으며 좌안에서 안전광각변별 상태였고, 안운동은 정상이었으며, 홍채반응은 둔감되어 있었고, 세극등 검사상 전안부는 정상이었으며, 안압도 정상이었다. 안저 검사상 우안에 미

세한 망막 출혈 및 경도의 유두부종소견 있었고(Fig. 1) 좌안에는 특이 소견없었으며, 평면시야계 검사는 시력소실로 실시할 수 없었고, 시각유발전위도 검사(Fig. 2)는 양안에서 모두 반응이 없어 시신경 기능 부전이 의심되었으며 이는 전신성 홍반성 낭창에 따른 시신경염으로 생각되었다. 경련중적상태시 이미 혈장반출법 및 스테로이드 충격요법을 시행하였으므로 치료는 고용량 스테로이드 유지요법을 시행하며 경과 관찰하였다. 이후 시력이 점차 회복되어 입원 31일째 안검사 시행하였고, 이때 각각 시력은 우안 0.1, 좌안 0.1이었으며, 평면시야계 검사상 우안은 전체 시야에서 암점이 관찰되었고(Fig. 3-1), 좌안도 거의 모든 시야에서 암점이 관찰되었으며(Fig. 3-2), 시각유발전위도 검사에서 여전히 양안에 FSVEP(Flash shift visual evoked potential) 및 PSVEP(Pattern shift visual evoked potential) 이없어 시신경계의 손상소견을 보였다. 입원 38일째 추적 검사에서 우안의 시력은 0.3¹, 좌안의 시력은 0.3²로 회복되었고 평면시야계 검사상 양안에서 모두 시야의 호전을 보였으며(Fig. 4-1,4-2), 시각유발전위도 검사상 PSVEP는 잠복기(latency)의 지연소견 보였으나 FSVEP는 양안에서 모두 나타나 시신경계가 온전함을 시사하였다(Fig. 5).

고 안

전신성 홍반성 낭창은 인체의 여러 장기를 침범하는 자가면역 질환으로 발병원인은 자세하게 밝혀지지 않았으며 유병율은 인구 10만명당 12.6에서 50.8명이고, 발병율은 매년 인구 10만명당 1.8에서 7.6명이다²⁾. 호발 연령은 연구자들마다 다양하나 주로 15에서 44세에 빈발하고³⁾ 성별 분포는 여성에서 90%이상에서 빈발한다. 전신성 홍반성 낭창의 진단을 위해 1982년 미국에서 수정된 11가지의 기준이 제시되었고, 이중 4가지 기준을 충족시키면 전신성 홍반성 낭창이라 진단을 붙일 수 있다고 하였다⁴⁾. 본 증례에서는 안면부위 홍반, 관절염, 신장병변, 빈혈, 백혈구 및 혈소판 감소 등의 혈액질환, 항핵항체 양성, LE cell 양성(처음 진단시에는 음성이었음), 전간 발작 및 시신경염을 관찰할 수 있었다. 전신성 홍반성 낭창에서 중추신경계 질환을 일으키는 경우는 약 39%이고^{5, 6)} 시신경염을 일으키는 경우는 1% 정도로 매우 드문 것으로 생각되며⁹⁾ 외국 문헌에는 몇 개의 증례만이

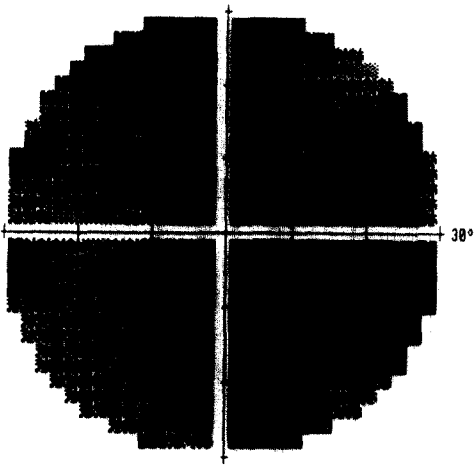


Fig. 4-1. Visual field test of right eye showed improvement of visual field.

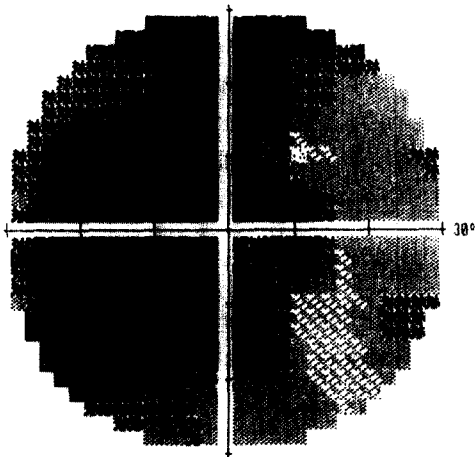


Fig. 4-2. Visual field test of left eye showed improvement of visual field.

보고되었고, 국내 문헌에서는 1994년 대한 안과학회지에 박 등이 처음으로 증례보고를 하였다⁸⁾. 또한 전신성 홍반성 낭창과 합병된 시신경염은 대부분 단안에 오고 양안을 침범하는 경우는 더욱 드문 것으로 되어있다⁸⁾. Estes와 Christian 등¹⁰⁾은 150명의 전신성 홍반성 낭창 환자 중 3명(2%)에서 시신경염을 관찰할 수 있었고, Feinglass 등⁶⁾은 140명의 환자 중 1명(0.7%)에서 시신경염을 관찰할 수 있었으며, Hochberg 등⁵⁾은 150명의 환자 중 2명(1.3%)에서 시신경염을 관찰할 수 있었고, Gold

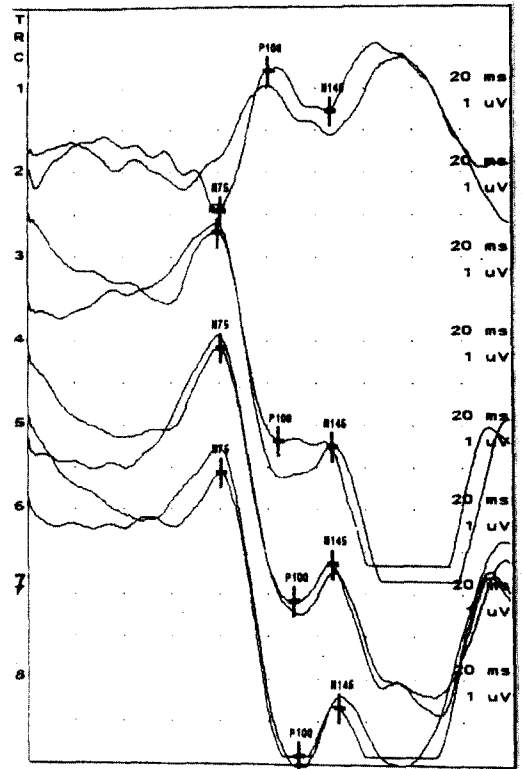


Fig. 5. FSVEP of both eyes were present. This suggested intact optic nerve pathways and significant improvement compared with previous study.

등⁷⁾은 1372명의 환자에서 구후시신경염을 단 1예만 관찰했다고 보고했다. 전신성 홍반성 낭창과 관련된 시신경 병변에는 유두부종을 동반하는 전시신경염 및 구후시신경염이 있지만 대개는 구후시신경염이다¹¹⁾. 전신성 홍반성 낭창의 중추신경계 병변에서 보이는 조직병리 소견은 소혈관의 폐쇄에 기인한다¹²⁾. 또한 시신경이 침범된 경우 조직병리 소견은 수초 탈락에서부터 신경섬유의 괴사에 이르기까지 다양하여^{8, 13, 16)} Hackett¹³⁾, April과 Vanssonenberg 등¹⁶⁾이 발표한 증례에서는 수초의 손실 및 시신경의 괴사가 모두 관찰되었다. 그러나 이들 증례의 경우 다른 기전에 의한 발병 가능성을 완전히 배제할 수는 없었다. 실제로 비슷한 상황이 당뇨병에서 나타날 수 있으며 이때에 당뇨병성 뇌신경장에도 소동맥의 폐쇄에 기인한다¹⁹⁾. 그러나 당뇨병에서의 소혈관 병변은 대사장애에 의한 것이고 자가면역질환은 아니다. 또한 Hackett 등¹³⁾은 전신성 홍반성 낭창과 합병되는 시

신경염의 발병 기전은 전신성 홍반성 낭창의 전신성 염 증성 혈관 병변을 반영하는 혈관염에서 기인한다고 하였으며, Levine과 Ward는¹⁴⁾ 이러한 혈관염이 시신경의 퇴행성 변화를 일으킨다고 하였다. Jabs 등⁹⁾은 수초의 탈락만 있는 경우는 소동맥 폐쇄에 의한 허혈성 질환의 경한 형태라 하였고, 시각유발전위도 검사에서 수초탈락이 있는 경우에는 잠복기만 증가한다고 하였으며 시신경 손상의 경우 진폭의 감소를 보인다고 하였다. 전신성 홍반성 낭창과 합병된 시신경염에서는 급격한 시력저하를 일으키면서 양안 모두 침범하는 경우는 드물고 시력에 대한 예후는 매우 불량한 것으로 되어있다.^{9, 13, 15, 16)} 전신성 홍반성 낭창에서 사용되는 치료로는 스테로이드 제제, 면역억제제, 말초혈관장애 개선제의 투여, 혈장분출법 등이 사용되고 있다.^{17, 18)} 본 증례에서는 신장 및 중추 신경계 낭창으로 입원 치료받던 18세 여자환자가 양안에 급격한 시력저하를 보였고 안구의 통증은 없었다. 전신성 홍반성 낭창에서 갑작스런 시력장애는 드물게 보고되고 있으며 대부분 혼수상태의 말기환자에서 보이는 일시적 흑내장이었고 몇몇의 경우는 피질맹이었으며 이때 홍채반응은 정상이었다.^{13, 15)} 양안에서 모두 형광안저촬영검사 및 세극등검사는 정상이었고, 형광안저촬영에서 망막의 변화가 별로 없었다는 것은 시력장애의 원인이 황반의 병변이나 중심동맥 혈전 등이 아님을 시사하며¹³⁾ 유두부종이 정도로 관찰되었던 것으로 보아 구후 시신경염임을 알 수 있다. 또한 시각유발전위도 검사에서 전혀 반응이 없어 양안의 시신경 기능 부전이 의심되었으며 단순히 수초 탈락에 의한 병변이 아닌 시신경 괴사까지 진행된 것으로 생각된다. 그러나 혈장분출법, 스테로이드 충격 요법, 고용량 스테로이드 유지요법을 시행한 지 약 40일후 추적관찰에서 상당한 시력의 호전을 보여 스테로이드에 반응하는 경한 허혈상태일 가능성도 배제할 수 없을 것으로 보인다. 뇌척수액 검사는 시행하지 않았으나 Hackett등¹³⁾이 보고한 바에 의하면 단순히 시신경염만 있을 경우에는 정상소견이었고, 척수의 병변이 동반된 경우에 수액세포증다증 및 단백질의 증가를 볼 수 있었다고 한다. 앞서 언급했듯이 문헌고찰을 통해 보면 시력 회복에 대한 예후는 매우 불량하나 본 증례에서는 상당한 시력의 호전을 보였고 Hackett 등¹³⁾의 보고에서와 같이 주변시야부터 회복을 보여 중심암점을 남기는 것을 볼 수 있었으며, 이런 형태의 시력 손상은 축삭의 기능이 온전한 탈수초에 의한 것이라기 보다는 축

삭 자체가 손상되었음을 시사한다. 본 증례에서 치료는 스테로이드 충격 요법, 혈장분출법 및 고용량 스테로이드 유지요법을 시행하였는데 1992년 발표된 시신경염의 스테로이드 치료 결과를 보면 methylprednisolone 정맥 주사후 prednisone 경구투여한 집단이 위약을 투여받은 집단보다 시력회복 속도가 빨랐고 6개월 후의 시력회복 정도가 약간 더 나왔음을 보였다.¹⁸⁾ 그러나 이 연구에서 다발성 경화증 외에 다른 전신질환을 보인 환자들은 제외되었으므로 자가면역 신경질환에 그 치료결과를 직접적으로 적용할 수는 없을 것으로 생각된다. 따라서 전신성 홍반성 낭창에 합병된 시신경염의 보다 적절한 치료방법이 연구되어야 하겠다.

요 약

전신성 홍반성 낭창과 함께 나타나는 시신경염은 매우 드문 것으로 되어있다. 저자 등은 최근 전신성 홍반성 낭창 및 중추신경계 낭창으로 입원 치료를 받던 18세 여자 환자에서 양안에 급격한 시력장애가 있어 시행한 시각유발전위도 검사상 시신경염 소견을 보여 스테로이드 충격요법 및 혈장분출법으로 치료한 후 시력의 호전을 보인 환자 1예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

=Abstract=

A Case of Optic Neuritis in Systemic Lupus Erythematosus

Jung Hoon Suh, M.D., Sug Kyun Shin, M.D.
Lu Tha Lee, M.D., Won Ki Ko, M.D.
Hyun Jin Noh, M.D., Sin Wook Kang, M.D.
Soon Hyun Kim, M.D., Ho Young Lee, M.D.
Dae Suk Han, M.D. and Kyu Heon Choi, M.D.

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

Systemic lupus erythematosus(SLE) is a disease of unknown etiology in which tissues and cells are damaged by pathogenic autoantibodies and immune complexes. Optic neuritis in SLE is very rare and the prevalence can be estimated to be approximately 1% of the patients of SLE. The main pathogenesis of optic neuritis with SLE is

that of a vaso-occlusive disease in small vessels and the histopathologic appearance has varied from demyelination to definite vascular disease with axonal necrosis. The visual outcome of optic neuritis in SLE has often been poor. The treatments of optic neuritis in SLE are intravenous methylprednisolone, immunosuppressive agents and plasmapheresis. The authors experienced a case of lupus nephritis and CNS lupus which was complicated by optic neuritis in 18-year-old female patient who complained of sudden visual disturbance of the both eyes. After treatment with plasmapheresis and systemic corticosteroid, her visual deficit was gradually recovered.

Key Words : Optic neuritis, Systemic lupus erythematosus, CNS lupus

REFERENCES

- 1) Anthony SF, Eugene B, Kurt JI, Jean DW, Joseph BM, Dennis LK, Stephen LH, Dan LL: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th p. 1874, New York, McGraw-Hill, 1998
- 2) Michet CJ Jr, Mckenna CH, Elveback LR, Kaslow RA, Kurland LT: *Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979*. *Mayo Clin Proc* 60:105, 1985
- 3) Siegel M, Lee SL: *The epidemiology of systemic lupus erythematosus*. *Semin Arthritis Rheum* 3:1, 1973
- 4) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ: *The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum* 25:1271, 1982
- 5) Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WB, Provost TT, Stevens MB: *Systemic lupus erythematosus: A review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets*. *Medicine* 64:285, 1985
- 6) Feinglass EJ, Arnett FC, Dorsch CA, Zizic TM, Stevens MB: *Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: Diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease*. *Medicine* 55:323, 1976
- 7) Gold DH, Morris DA, Henkind P: *Ocular findings in systemic lupus erythematosus*. *Br J Ophthalmol* 56:800, 1972
- 8) 박동훈, 구한모, 정성근 : 전신성 홍반성 낭창과 동반된 시신경염과 중심망막정맥 폐쇄 증 1예. *대한안과학회지* 35:116, 1994
- 9) Jabs DA, Miller NR, Newman SA, Johnson MA, Stevens MB: *Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus*, *Arch Ophthalmol* 104:564, 1986
- 10) Estes D, Christian CL: *The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis*. *Medicine* 50:85, 1971
- 11) Ryan SJ, Schachat AP, Murphy RB, Patz A: *Retina, Vol II. 1st p. 457, St. Louis, Mosby, 1989*
- 12) Johnson RT, Richardson EP: *The neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus: A clinical-pathological study of 24 cases and review of literature*. *Medicine* 47:337, 1968
- 13) Hackett ER, Martinez RD, Larson PF, Paddison RM: *Optic neuritis in systemic lupus erythematosus*. *Arch Neurol* 31:9, 1974
- 14) Levine RA, Ward PA: *Experimental acute immunologic ocular vasculitis*. *Am J Ophthalmol* 95:794, 1970
- 15) Mavrikakis M, Anastasiou-Nana M, Kalaitzidou C, Papageorgiou C: *Optic neuritis and Jaccoud's syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus*, *Scand J Rheumatol* 12:367, 1983
- 16) April RS, Vansonnenberg E: *A case of neuromyelitis optic (Devic's syndrome) in systemic lupus erythematosus: Clinicopathologic report and review of the literature*, *Neurology* 26:1066, 1976
- 17) Dutton JJ, Burde RM, Klingele TG: *Autoimmune retrobulbar optic neuritis*. *Am J Ophthalmol* 86:530, 1982
- 18) Beck RW, Cleary PA, Anderson, Jr. MM, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, Buckley EG, Corbett JJ, Kupersmith MJ, Miller NR, Savino PJ, Guy JR, Trobe JD, McCrary, III JA, Smith CH, Chrousos GA, Thompson HS, Katz BJ, Brodsky MC, Goodwin JA, Atwell CW: *A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis*. *N Engl J Med* 326:581, 1992
- 19) Weber RB, Daroff RB, Mackey EA: *Pathology of oculomotor nerve palsy in diabetics*. *Neurology* 20:835, 1970