

쯔쯔가무시병 후에 발생한 ANCA 연관 혈관염에 의한 말초성 신경염 1예

강윤¹ · 장희원¹ · 한상훈² · 정수진² · 구남수² · 백지현² · 김창오² · 최준용² · 송영구² · 이사라⁴ · 박용범¹ · 이수곤¹ · 김승민³ · 김준명²
연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 에이즈 연구소², 신경과학교실³, 병리학교실⁴

ANCA-associated Vasculitis after Scrub Typhus

Anti-neutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis is a primary systemic vasculitis that affects the small vessels, and ANCA is involved as the common pathogenesis. Environmental factors such as infectious agents have been considered to play a role in triggering the autoimmunity. We report here on a case of ANCA-associated vasculitis that developed after scrub typhus. A 64-year-old male was admitted because of fever, chills, pain, weakness and hypoesthesia of his calves. He was diagnosed as having scrub typhus based on the findings of an eschar and the positive serum anti-orientia antibody. The fever continued despite the antibiotic treatment. Neurologic symptoms such as numbness, hypoesthesia and weakness began to develop in the hands, feet and calves with a persisting fever. The nerve conduction velocity study revealed mononeuritis multiplex of the superficial peroneal nerve and the median nerve. Microscopic hematuria then additionally developed, and the serology showed a positive myeloperoxidase (MPO) test. A nerve biopsy was conducted on the left superficial peroneal nerve and the result showed non-infectious systemic vasculitis of the medium-small arteries. He was diagnosed as having microscopic polyangiitis along with ANCA associated vasculitis. The fever resolved and the neurologic symptoms began to improve after steroid pulse treatment (methylprednisolone 1 g/day). The neuropathy gradually improved after discharge. We presume that the ANCA-associated vasculitis was triggered by scrub typhus.

Key Words: ANCA-associated vasculitis, Scrub typhus, Tsutsugamushi disease

서론

쯔쯔가무시병은 리켓치아인 *Orientia tsutsugamushi* 감염에 의한 급성 열성 질환이다. 중요한 병리 기전은 혈관염으로 혈관 내피세포의 파괴 및 작은 혈관 주위의 염증 세포 침착으로 이루어진다[1]. 임상 양상으로 발열, 가피, 오한, 두통, 발진과 함께 주위의 림프절 종창이 동반될 수 있으며, 합병증으로 뇌막염, 심근염, 간질성 폐렴 등이 발생할 수 있다[1].

Anti-neutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA) 연관 혈관염은 작은 혈관을 침

Yoon Kang¹, Hui Won Jang¹, Sang Hoon Han², Su Jin Jeong², Nam Su Ku², Ji-Hyeon Baek², Chang Oh Kim², Jun Yong Choi², Young Goo Song², Sarah Lee⁴, Yong-Beom Park¹, Soo-Kon Lee¹, Seung Min Kim³, and June-Myung Kim²

Departments of ¹Internal Medicine, ²The AIDS Research Institute, ³Neurology, and ⁴Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: August 24, 2010

Revised: October 14, 2010

Accepted: October 19, 2010

Correspondence to June-Myung Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine and the AIDS Research Institute, Yonsei University College of Medicine, 250 Seongsan-no, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-1946; Fax: +82-2-393-6884

E-mail: jmkim@yuhs.ac

www.icjournal.org

범하는 전신적 혈관염으로 병리 기전에 ANCA가 관여하며[2] 발열, 근육통, 자반, 간질성 폐렴, 신부전, 말초성 신경염 등을 동반할 수 있다[3]. 전신적 혈관염에 동반된 말초성 신경염은 대개 다발성 단신경염 또는 비대칭적 다발신경염의 양상으로 나타난다[4].

쯔쯔가무시병 후 이차적으로 발생한 자가면역질환으로는 피부근염과[5] 다발성 근염이 보고된 바[6] 있으나 전신적 혈관염에 대한 보고는 없었다. 저자는 쯔쯔가무시병 환자에서 발생한 ANCA 연관 혈관염에 의한 말초성 신경염 1 예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증례

64세 남자가 발열, 오한 및 종아리의 통증, 근력약화, 감각저하로 내원하였다. 내원 17일 전부터 발열이 발생하여 내원 10일 전 타병원에서 왼쪽 종아리 가피로 미루어 쯔쯔가무시병으로 진단받고 doxycycline (200 mg/d)을 복용하였다. 그러나, 내원 9일 전 양 종아리의 근력약화 및 감각저하가 새로 발생하고 발열이 지속되어 타병원에 입원하여 길랑바레증후군 의심 하에 면역 글로블린을 투여 받은 후, 신경학적인 증상은 호전되었으나 발열이 지속되어 본원으로 전원 되었다.

입원 당시 체온은 38.5°C이었고, 왼쪽 종아리에 가피가 관찰되었다. 이학적 검사 상 양측 첫 번째 족지에서 진동 감지가 약간 감소되어 있는 것 외에 특이 소견은 관찰되지 않았다. 혈액검사 상 백혈구 10,180/mm³ (호중구 72.1%, 림프구 8%), 적혈구침강속도 104 mm/hr, C-반응 단백질은 16.6 mg/dL이었다. 피동적혈구 응집법에 의한 *O. tsutsugamushi* 특이 항체는 1:40 이었다. 자가면역 질환에 의하여 발열이 발생할 가능

성을 고려하여 시행한 자가면역 항체 검사에서 P-Anti-neutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA)가 양성 소견을 보였으며, antinuclear antibody, anti-ds-DNA antibody, anti-Jo-1 antibody, C-ANCA는 음성이었다. 소변 검사 상 혈뇨나 단백뇨 등의 이상소견은 관찰되지 않았으며, 혈액, 소변, 객담 배양 검사에서 동정된 세균은 없었다. 신경학적 증상의 원인을 확인하기 위하여 시행한 요추 자기공명영상(MRI) 촬영에서 특이소견이 관찰되지 않았으며, 양전자방출단층촬영(PET-CT) 검사에서도 지속되는 발열의 원인이 될 병변은 관찰되지 않았다.

입원 5일째까지 발열이 지속되며 *O. tsutsugamushi* 특이 항체 검사에서 1:640으로 항체 역가가 증가되어 항생제를 azithromycin (500 mg/d)으로 변경하였다. 입원 10일째에 입원 당시에 시행한 P-ANCA 선별 검사에서 양성 소견이 관찰되어 MPO (myeloperoxidase)에 대한 추가 검사를 시행한 결과 90.4 (정상: <20)로 증가되어 있었다. 발열이 지속되었지만 쯔쯔가무시병에 대하여 충분한 기간 동안 항생제를 투여하였고, 쯔쯔가무시병에 의한 합병증 발생이 의심되지 않았으며, 다른 세균성 감염 질환 발생의 증거가 없어 입원 14일째 항생제 투여를 중단하였다.

입원 16일째, 양 손 첫 번째, 두 번째, 세 번째 손가락의 저림, 근력 약화, 정중신경 분포 부위의 손바닥, 등의 감각 저하, 양 종아리의 저림, 통증, 근력 약화, 종아리와 발등의 감각 저하가 발생하였다. 다시 시행한 소변 검사에서 입원 당시에는 관찰되지 않았던 현미경적 혈뇨가 새로 관찰되었고 단백뇨는 음성이었다. 환자는 도뇨관을 삽입하지 않았으며, 요도에 외상을 일으킬만한 원인은 없었다. 악화된 신경학적 증상에 대하여 신경전도 검사를 시행한 결과(Fig. 1) 왼쪽 앞은종아리신경과 왼쪽 정중신경에 다발성 단신경염 소견이 관찰되어 전신적 혈관염 의심 하에 왼쪽 앞은종아리신경에 대한 생검을 시행하였다. 신경 조직 검사 결과(Fig. 2)에서 전신적 혈관염에 의한 중-소 동맥의 혈관염 소견이 관찰되었고, 광학현미경 상 김자(Giemsa) 염색을 시행하였으나 염색되는 리켓치아는 없었으며, 전자현미경 상에서도 리켓치아는 발견되지 않았다. 임상 양상과 조직 검사, 혈액 검사, 요 검사를 종합하여 ANCA 연관

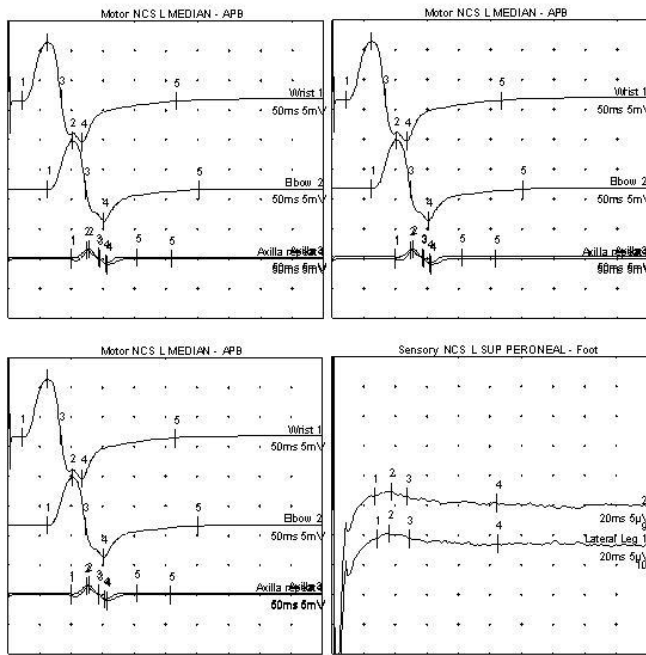


Figure 1. The nerve conduction velocity findings show mononeuritis multiplex; Conduction block and low sensory nerve action potentials are observed on the left median nerve and left superficial peroneal nerve.

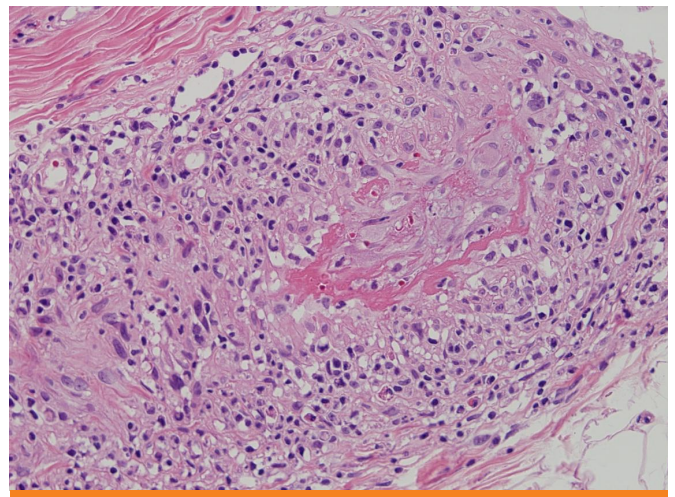


Figure 2. The biopsy of the left superficial peroneal nerve shows non-infectious systemic vasculitis of the medium-small arteries with fibrinoid necrosis (H & E, ×430).

혈관염 중 현미경적 다발성 동맥염에 의한 말초성 신경염 진단 하에 고용량 스테로이드 치료(methylprednisolone 1 g/d)를 시행한 결과 발열이 소실되고 저림, 통증, 근력약화, 감각 저하와 같은 신경학적인 이상 증상이 점차 호전되었다. Methylprednisolone 1 g/d을 3일간 투여한 후 prednisolone 60 mg/d로 감량하였고, cyclophosphamide 50 mg/d를 추가하였다. 지속적으로 발열이 발생하지 않고 신경학적 증상이 모두 호전되어 입원 29일에 cyclophosphamide 100 mg/d로 증량하여 퇴원하였다. 퇴원 2주 후, 외래에서 시행한 요 검사 소견 상 현미경적 혈뇨가 더 이상 관찰되지 않았고, MPO 검사 결과가 45.7 (정상: <20)로 감소되었으며, 퇴원 1달 후에는 MPO가 음성 소견으로 관찰되었다. 현재 발열 및 신경학적 증상 없이 외래에서 추적 관찰 중이다.

고찰

쯔쯔가무시병(tsutsugamushi disease, scrub typhus)은 리켓치아인 *O. tsutsugamushi*에 의한 감염증으로, 가피가 특징적으로 관찰되며, 발열, 오한, 두통, 발진과 함께 주위의 림프절 종창이 동반되는 경우가 흔하다. 진단 방법으로 혈청학적 검사가 가장 많이 이용되며, 일반적으로 발병 3-5일부터 혈청 항체를 측정하여 회복기 혈청에서 항체 역가가 4배 이상 증가될 경우 확진할 수 있다[7]. 본 증례에서 환자는 발열, 가피, 쯔쯔가무시 항체 역가의 상승으로 쯔쯔가무시병이 확진되었다. 하지만, 본 증례에서는 발열이 지속되며 신경염과 현미경적 혈뇨가 새로 발생하였다. 신경전도검사상 다발성 단신경염 소견이 관찰되었고, 신경 조직 검사에서는 전신적 혈관염에 합당한 소견이 관찰되었으며, 혈청학적 검사에서 MPO 양성으로 ANCA 연관 혈관염 중 현미경적 다발성 동맥염으로 진단되었다.

자가면역은 면역체계가 숙주의 조직을 인식하고 공격하며 발생하게 되는데, 이의 발생 기전에는 유전, 연령, 환경 등이 기여하는 것으로 추정된다. 특히 그 중 바이러스, 세균 등의 감염원이 자가면역을 유발하는데 가장 큰 영향을 끼칠 것으로 추정되고 있다[8]. 감염 외에 다른 환경적인 요인으로는 약제, 실리카 등이 거론되고 있다. 본 증례에서 ANCA 연관 혈관염을 유발시키는데 관여하였을 가능성이 있는 환경적 요인으로는 쯔쯔가무시병, doxycycline, azithromycin, 면역글로불린을 고려해볼 수 있다. 먼저 환자의 증상이 발생한 시간적인 관계를 살펴보면, 내원 17일 전부터 발열이 있었고, 내원 10일 전 타병원 외래에 내원, 발열과 가피로 쯔쯔가무시병을 진단 받았으며, 내원 9일 전 신경학적인 증상이 나타났고, 면역글로불린을 투여 후 신경학적인 증상이 일시 소실되었다가 입원 16일째 다시 발생하였다. 내원 전 발생한 신경학적인 증상과 입원 후 발생한 신경학적인 증상은 같은 임상양상이었고, 조직검사서 전신적 혈관염으로 인한 신경염이 확진되어 같은 원인에서 기인한 것으로 판단되었다. 처음 신경학적인 증상이 나타난 시점이 ANCA 연관 혈관염이 활성화되어 임상적인 양상으로 나타나게 된 때로 생각되고 azithromycin과 면역글로불린은 신경학적인 증상이 발생한 이후에 투여된 것으로 유발 요인으로서의 가능성은 떨어질 것으로 생각된다. 그리고 doxycycline이 투여된 다음날부터 신경학적인 증상이 발생하였

는데, 신경학적인 증상은 혈관염으로 인한 신경의 허혈성 손상에 의해 발생하는 것으로, doxycycline이 투여된 지 하루만에 혈관염과 그로 인한 신경 손상이 진행되었다고 보기에는 어려움이 있을 것으로 판단된다. 따라서 쯔쯔가무시병이 ANCA연관 혈관염을 유발시키는데 기여한 환경적 요인으로 가능성이 가장 높을 것으로 생각된다.

쯔쯔가무시병 후 이차적으로 발생한 자가면역질환으로는 피부근염과[5] 다발성 근염[6]이 보고된 바 있다. 2 증례에서 환자는 발열 및 가피로 쯔쯔가무시병을 진단 받았다. Doxycycline (200 mg/d)을 투여 받았으나 근위부 근육의 근력 감소가 진행되고 근효소 수치가 상승하며, 근전도 검사상 활동성의 근염 소견이 관찰되었다. 피부근염의 예에서는 고트론 구진이 관찰되어 피부근염으로 진단되었고, 다발성근염의 예에서는 근 조직검사를 통해 다발성근염이 확진되었다. 2 증례 모두에서 고용량의 스테로이드 치료 시행 후 근력이 호전되었다.

감염증이 자가면역질환을 유발시키는 기전으로 다음과 같은 가설이 알려져 있다. 1) 감염원의 항원과 자가 항원 사이에 분자 모방(molecular mimicry)으로 자가면역을 유발한다. 2) 감염원에 대한 면역반응이 진행되며 직접적인 자가 조직 파괴가 일어나 자가 항원이 노출되고 항원전달세포에 의해 표현되어 자가면역이 개시된다. 3) 감염원에 대한 면역반응으로 생성된 염증성 환경이 비특이적으로 자가 조직을 손상시켜 자가 항원이 유리되어 자가면역이 유도된다. 4) 감염원에 대한 면역반응으로 인한 염증성 환경에서는 단백질분해효소 생성이 증가하고, 항원전달세포의 자가항원 표현이 증가한다[9]. 본 증례에서 발생한 쯔쯔가무시병에 의한 ANCA 연관 혈관염의 정확한 발병 병인에 대해서 명확하게 설명할 수 있는 연구는 보고되어 있지 않지만, 쯔쯔가무시병의 면역 기전에서 분비되는 사이토카인과 *O. tsutsugamushi*에 대한 항체 반응으로 앞에서 설명한 가설이 작용하여 혈관염을 유발하였을 것으로 추정된다.

2004년도에 발표된 생체 내 및 생체 외 실험에 대한 연구에서는 PR3 유전자의 주형가닥에서 encoding된 PR3의 상보적 펩티드(complementary peptide, cPR3)가 PR3-directed autoimmunity와 관련이 있다는 것을 제안하였다[10]. cPR3에 노출되면 PR3와 교차반응하는 항이디오타입 항체가 생성된다. PR3를 encoding하는 유전자의 상보적 염기서열이 *Staphylococcus aureus* 등의 생물에서 발견되었고, 이는 감염원이 분자 모방을 통해 PR3 자가면역을 유발한다는 가설을 뒷받침한다.

Kain 등은 ANCA 연관 혈관염 환자에서 분자 모방이 불충분 면역성 초점 괴사성 사구체신염(pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis)의 진행에 있어 중요한 기전인 것으로 제시하였다[11]. 그러나 이 기전에 주요한 항원은 PR3나 MPO가 아니라, LAMP-2라는 heavily glycosylated type I membrane protein이다. LAMP-2는 말초 혈액의 단핵구가 항원을 제시하고, 혈관 내피에 부착하는 데에 기여하는 역할을 한다. LAMP-2에 대한 항체는 MPO나 PR3 같은 세포질 내의 항원에 대한 항체를 생산하여, LAMP-2가 항원을 표현하는 기능을 변화시킬 것이다[12].

Kain 등이 보고한 바에 따르면, LAMP-2의 에피토프(epitope) 중에 MPO 및 PR3와 동일한 것은 없었지만, P₄₁₋₄₉ 에피토프는 Escherichia

coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis 등 그람 음성균이 숙주에 부착하는 데 필수적인 물질인 type 1 fimbriae의 끝에 위치한 FimH의 72와 80번 사이의 아미노산과 100% 일치하였다[11]. 한 실험에서 인간의 LAMP-2 중 특히 P₄₁₋₄₉ 에피토프를 인지하는 자가면역항체들은 FimH와 교차 반응하였다. 게다가 재조합된 FimH 용합 단백질을 쥐에 면역시켰을 때, 인간 LAMP-2와 교차반응하는 FimH에 대한 항체가 생성되었다. FimH로 면역된 쥐는 쥐의 LAMP-2에 대한 항체를 생산하였고, 인간의 불충분 면역성 초점 괴사성 사구체신염과 유사한 양상을 나타냈으며, 사구체의 15에서 31%는 반월상을 보였다. 게다가 2 마리의 쥐에서는 폐의 출혈성 혈관염 양상이 관찰되었다. Kain 등[11]은 13명의 초점 괴사성 사구체신염 환자 중 9명(69%)에서 FimH를 발현하는 세균(주로 *E. coli*) 감염이 확인된 것을 보고하였다.

쯔쯔가무시병에 의해 유발된 ANCA 연관 혈관염은 아직 보고된 바가 없고, *O. tsutsugamushi*와 ANCA 연관 혈관염 사이의 연관성에 대해서도 잘 알려져 있지 않다. *O. tsutsugamushi*는 ANCA 연관 혈관염을 유발할 수 있는 병원체의 하나로 고려될 수 있으며, 쯔쯔가무시병 환자를 치료할 때 자가면역 질환이 동반될 수 있는 가능성을 항상 염두에 두어야 할 것이다. 쯔쯔가무시병 환자가 신경학적 증상을 보일 때에는 신경 조직검사와 같은 적극적인 진단 방법이 빠른 진단 및 치료에 도움이 될 것이다.

References

1. Seong SY, Choi MS, Kim IS. *Orientia tsutsugamushi* infection: overview and immune responses. *Microbes Infect* 2001;3:11-21.
2. Ozaki S. ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. *Allergol Int* 2007;56:87-96.
3. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004;117:39-50.
4. Gorson KC. Vasculitic neuropathies: an update. *Neurologist* 2007;13:12-9.
5. Jung SJ, Cheon SH, Lee CH, Park YB, Lee SK. A case of dermatomyositis associated with scrub typhus. *Korean J Med* 2007;73(Suppl 3):S1081-4.
6. Woo YS, Jang CR, Jeong SS, Keum DJ, Jang KY, Son CH, Lee SW, Chung WT. A case of polymyositis associated with scrub typhus. *Korean J Med* 2001;61:298-301.
7. Chang WH. Current status of tsutsugamushi disease in Korea. *J Korean Med Sci* 1995;10:227-38.
8. Molina V, Shoenfeld Y. Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity. *Autoimmunity* 2005;38:235-45.
9. Ercolini AM, Miller SD. The role of infections in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol* 2009;155:1-15.
10. Pendergraft WF, 3rd, Preston GA, Shah RR, Tropsha A, Carter CW, Jr., Jennette JC, Falk RJ. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med* 2004;10:72-9.
11. Kain R, Exner M, Brandes R, Ziebermayr R, Cunningham D, Alderson CA, Davidovits A, Raab I, Jahn R, Ashour O, Spitzauer S, Sunder-Plassmann G, Fukuda M, Klemm P, Rees AJ, Kerjaschki D. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008;14:1088-96.
12. Gomez-Puerta JA, Bosch X. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody pathogenesis in small-vessel vasculitis: an update. *Am J Pathol* 2009;175:1790-8.