

장천공이 동반된 Churg-Strauss 증후군 1예

순천향대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²영상의학교실, ³병리학교실, ⁴외과학교실

박정훈¹, 정윤석¹, 김양기¹, 이영목¹, 황정화², 김기업¹, 김동원³, 어수택¹, 김재준⁴

A Case of Churg-Strauss Syndrome with Interstitial Perforation

Jung Hoon Park, M.D.¹, Yun Seok Jung, M.D.¹, Yang Ki Kim, M.D.¹, Young Mok Lee, M.D.¹, Jung Hwa Hwang, M.D.², Ki-Up Kim, M.D.¹, Dong Won Kim, M.D.³, Soo-Taek Uh, M.D.¹, Jea Jun Kim, M.D.⁴

Departments of ¹Internal Medicine, ²Radiology, ³Pathology, ⁴Surgery, School of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea

Churg-Strauss syndrome (CSS) or allergic granulomatous angiitis is a rare syndrome that is characterized by hypereosinophilic systemic necrotizing vasculitis affecting small- to medium-sized arteries and veins. In general, it occurs in individuals with pre-existing allergic asthma. When CSS appears in patients, it has the following characteristics: eosinophilia of more than 10% in peripheral blood, paranasal sinusitis, pulmonary infiltrates, histological proof of vasculitis with extravascular eosinophils, and mononeuritis multiplex or polyneuropathy. Therapeutic trials dedicated to Churg-Strauss syndrome have been limited due to the rarity of this disorder and the difficulty in making a histological diagnosis. Proper treatment of patients with CSS is not widely known. In this case study, we report on our experience with an unusual patient case, characterized by purpura and a perforation of the small intestine after inadequate steroid therapy.

Key Words: Churg-Strauss syndrome, Asthma, Intestinal perforation, Eosinophilic infiltration

서 론

Churg-Strauss 증후군(Churg-Strauss Syndrome) 또는 알레르기 육아종증은 기관지천식, 부비동염, 말초혈액의 호산구 증가, 말초신경병증, 이동성 폐침윤 및 혈관벽 육아종 형성을 특징으로 하는 전신성 혈관염이다¹. 이 질환은 특발성으로 발생한다고 알려져 있으나 최근 항중성구 세포질항체(anit-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)와의 관련성이 알려지면서 자가면역질환으로 추정되고 있다². Churg- Strauss 증후군은 폐, 심장, 소화기, 근육신경계, 피부, 신장 등의 다양한 장기를 침범할 수 있으며,

폐와 피부 다음으로 세 번째로 흔히 침범하는 장기가 소화기이다³. 소화기 증상으로 복통과 설사가 가장 흔히 관찰되며, 식도 궤양, 급성 담낭염, 충수 돌기염, 허혈성 대장염, 소장 점막 등의 궤양 등 다양한 형태로 나타날 수 있다. 소장과 대장, 또는 식도, 담낭 및 대장을 동시에 침범한 예가 드물게 보고되었으며, 장천공(intestinal perforation)을 동반할 수 있다⁴. 우리나라에서도 1998년 처음 보고된 후 추가로 3예가 더 보고되었다^{4,8}. 알레르기성 천식으로 치료 중이던 젊은 남자에서 전신에 발생한 자반, 호산구증가증으로 Churg-Strauss 증후군으로 진단 후 부신피질 호르몬제로 치료 중 발생한 장 천공을 경험하였기에 보고한다.

Address for correspondence: **Ki-Up Kim, M.D., Ph.D.**
Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Soonchunhyang University, 22, Hannam-dong, Yongsan-gu,
Seoul 143-740, Korea
Phone: 82-2-709-9027, Fax: 82-2-792-5812
E-mail: kukim@hosp.sch.ac.kr

Received: Mar. 11, 2009

Accepted: May. 7, 2009

증 례

환 자: 25세, 남자

주 소: 일주일간의 근육통과 상, 하지의 자반증

현병력: 2년 전 기관지천식, 알레르기성 비염, 상악동

부비동염을 진단 후 천식조절 흡입제 및 속효성기관지확장제로 증상 조절 중 호전과 악화가 반복되었다. 1개월 전 기침, 흰색의 객담과 MRC (Medical Research Council) Grade 3의 호흡곤란으로 내원하여 말초혈액 내 호산구 증가(10%), 흉부 전산화단층촬영에서 양폐의 침윤성 병변이 있어 기관지폐포세척술로 호산구의 증가(21%)를 확인하여 호산구성 폐렴으로 치료받은 병력이 있었다.

환자는 내원 일주일 전부터 전신 근육통과 사지의 말단부터 중심부로 진행되는 자반이 발생하여 입원하였다.

과거력: 6년 전 결핵 진단 및 완치판정 받았다.

가족력: 특이사항 없었다.

사회력: 판매직으로 5갑년의 흡연력과 간헐적인 음주력 이외 특이사항 없었다.

신체검사 소견: 내원하였을 때, 혈압 136/84 mmHg, 맥박 분당 92회, 호흡수 분당 24회, 체온 37.6°C다. 급성 병색이 있으나 의식은 명료하였고 심박동수는 규칙적이었으며, 심잡음은 들리지 않았다. 흉부 및 복부 진찰소견에서 이상소견은 관찰되지 않았다. 신경학적 이상소견은 관찰되지 않았으나 등과 양 팔과 양 다리에서 자반이 관찰되었으며, 환자의 피부는 스치기만 해도 심한 통증을 호소하였다.

검사 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 5,200/mm³ (호중구 53%, 호산구 17%, 림프구 16%), 혈소판 283,000/μL, C-반응단백 20 mg/dL, 총 Ig E 1,474 IU/mL이었으며, 신기능 및 간기능 검사는 정상 범위였다. 입원 시 동맥혈 가스 분석 검사에서 pH 7.467, PaCO₂ 40.6 mmHg, PaO₂ 63.0 mmHg, Bicarbonate 28.7 mEq/L, 산소포화도 93.3%였다. 항핵항체(antinuclear antibody) 및 ANCA는 음성이었다.

영상의학소견: 단순흉부방사선 사진에서 양측의 흉수가 관찰되며 우측 폐 하부에서 폐경화와 증가된 간질음영이 관찰되었다(Figure 1). 흉부 전산화단층촬영에서 기관지 확장과 기관지벽의 비후가 관찰되며 다양한 크기의 다발성 반점형 경화가 양측 폐에서 보였다(Figure 2).

심장검사소견: 심전도 검사에서 이상이 없었고, 심장초음파검사서 심기능의 이상은 없었다.

비침 및 객담 세포검사, 폐활량검사: 호흡기 분비물에 대한 세포검사는 비침내 호산구 13.3%, 객담내 호산구 39.3%로 증가되어 있었다. 폐활량검사는 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC) 38%, 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume of 1 second, FEV₁) 46%, 노력성 폐활량 대 1초간 노력성 호기량 비(FEV₁/FVC) 95%였다.

피부조직 병리검사 소견: 표피의 과각화 및 적혈구의 혈관 밖 유출이 있었으며, 진피의 표층부 및 심층부에 섬유소의 침착(deposition of fibrin)과 다발성으로 세정맥과

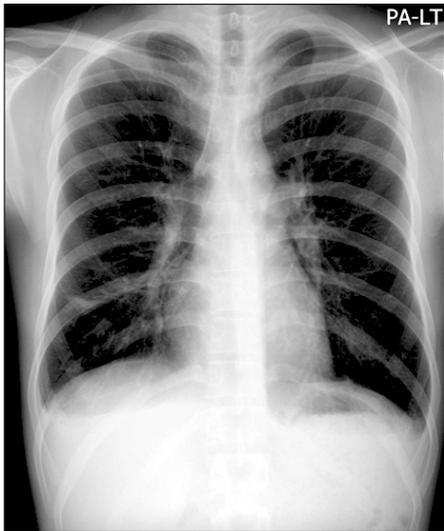


Figure 1. Chest radiography from 25 years old patient shows bilateral pleural effusion, patchy consolidation and increased interstitial marking of right lower lung field.

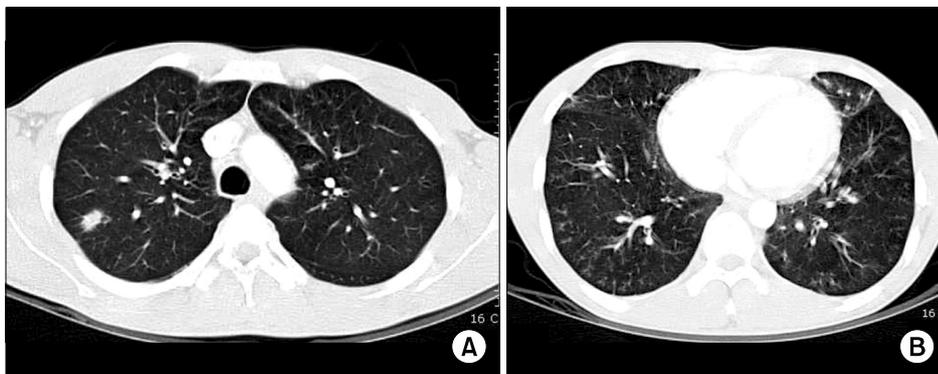


Figure 2. Computed tomography from the presented patient, there are multiple, variable-sized, nodules, or nodular airspace consolidation in both lungs (A). At lower area of lung shows mild bronchial dilatation, bronchial wall thickening and tiny centrilobular branching opacities (B).

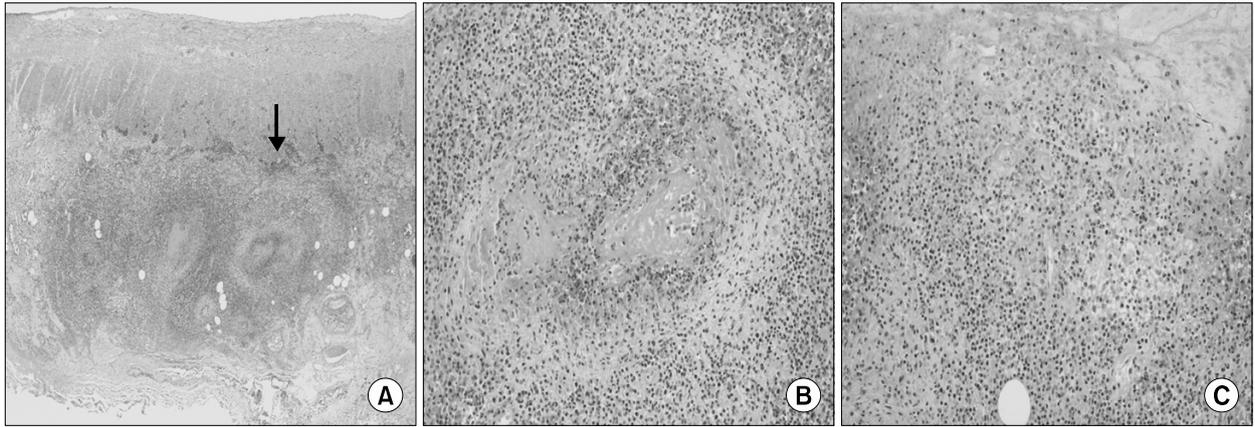


Figure 3. Photography from purpura, which was stained by hematoxylin and eosin (H&E), shows epidermal hyperkeratosis and extravasated erythrocytes beneath of epidermis (arrow, A, $\times 40$). Magnified pictures from same patient shows leukocytoclastic vasculitis with granuloma formation at the perivascular area of dermal area (B, $\times 100$), and marked neutrophils and eosinophils were infiltrated at dermal area (C, $\times 200$).

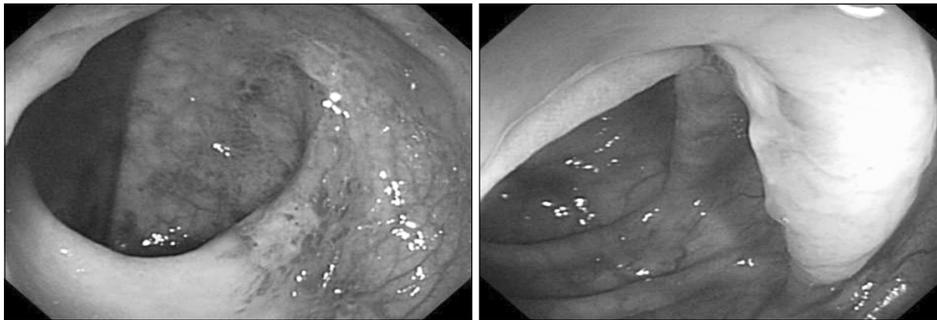


Figure 4. Colonoscopic findings from the presented patient who had abdominal pain and diarrhea, shows multiple ulceration and mucosal edema. Findings of biopsy are eosinophilic infiltration and edema at the small and medium sized vessels.

혈관주위로 호중구와 호산구의 침윤이 있어 백혈구 파괴성 혈관염(leukocytoclastic vasculitis) 및 호산구 침윤(eosinophilic infiltration)의 소견이었다(Figure 3).

임상경과: 병력과 영상의학적 소견, 혈중 호산구 증가, 자반에서 시행한 피부조직 병리 검사에서 다발성의 호산구성 혈관염 소견으로 Churg-Strauss 증후군으로 진단하였으며 고용량 메틸프레드니솔론(250 mg/day) 투여를 하였다. 내원 3일째부터 사지 통증의 소실을 포함한 증상의 호전을 보여 감량 중, 7일째 지속되는 복통과 설사가 있어 대장내시경을 하였다. 대장내시경에서 장 전체에 부종과 다수의 궤양이 관찰되어(Figure 4) 조직검사를 하였으며 대장의 작은 혈관과 중간 크기의 혈관 주위의 호산구 침윤이 관찰되어 Churg-Strauss 증후군의 소화기계 침범을 확인하였다. 고용량 메틸프레드니솔론(250 mg/day) 치료를 다시 시작하여 증상의 호전을 보여 빠르게 감량하여 경구용 스테로이드 30 mg으로 전환하여 퇴원하였다.

외래에서 2주 동안 프레드니솔론 10 mg으로 감량하면서 유지하던 중 오심, 구토, 급성 경련성 복통, 압통 및 반발압통을 호소하였고, 복부 단층촬영에서 횡경막하 자유공기(subphrenic free air)를 확인하여 장천공에 의한 복막염으로 개복술을 시행하였다. 수술장 소견은 다발성 괴사를 동반한 자반성 병변이 소장 전반적으로 산재되어 있어 분절 절제 및 문합을 하였으며 대장의 이상은 관찰되지 않았다. 절제된 소장의 조직병리 검사에서 소장 점막과 혈관 주위로 호산구의 침윤이 관찰되었다(Figure 5). 수술 후 고용량 메틸프레드니솔론 다시 투여하였으며 약 2개월 후 증상이 호전되어 퇴원 후 메틸프레드니솔론 8 mg을 유지하며 경과 관찰 중이다.

고 찰

1951년 Churg와 Strauss가 조직 내 호산구 침윤, 괴사성

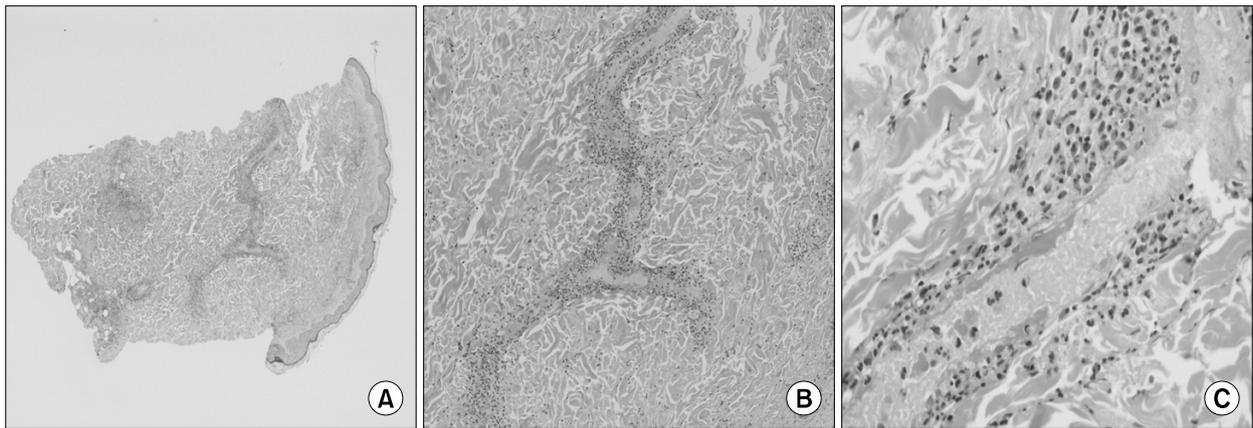


Figure 5. Specimen from resected small intestine were combined with ulcerated area, perivascular infiltration of inflammatory cells and fibrin thrombus and fibronoid necrosis (A, H&E stain, $\times 40$; B, H&E stain, $\times 100$). Magnified finding of perivascular area showed marked infiltration of eosinophils and neutrophils which were compatible with eosinophilic leukocytoclastic vasculitis (C, H&E stain, $\times 200$). Some other area showed granulation tissue with hemorrhage (not shown).

혈관염 및 혈관의 조직의 육아종 형성 등의 3가지 병리학 적 특징을 가지며 기관지 천식과 말초 혈액의 호산구 증가 증을 보인 환자를 처음 기술하면서 Churg-Strauss 증후군 으로 불리게 되었다¹. 역학과 원인에 대해서 현재까지 명확하게 밝혀지지 않았다. 최근 항중성구세포질항체와의 관련성, 알레르기성 특징, T 림프구 및 면역반응이 확인되면서 자가면역성질환의 하나로 알려져 있으며, Vaglio 등이 HLA-DR B4와의 관련성에 대해서 제시하면서 유전과의 관련성이 밝혀졌다^{2,9}.

Churg-Strauss 증후군의 임상양상은 세 단계로 나뉘지며, 첫 단계인 전구기는 20~30대에 아토피성 질환, 알레르기성 비염, 천식으로 나타나며 수년간 지속될 수 있으며, 두 번째 단계는 호산구증가증과 조직 침윤이 특징적으로 나타나는 호산구 침윤단계로 말초혈액에서 호산구 증가가 보이고, 여러 장기, 특히 폐나 소화기계에 침윤이 관찰된다. 세 번째 단계는 혈관염 단계로 30~40대에 발현되며, 생명을 위협할 정도로 중간 및 작은 혈관에 전신적으로 혈관염이 발생하고, 때때로 혈관 내외로 육아종이 나타난다. 혈관염 단계는 발열, 체중감소, 피로감 등의 비특이적인 증상이 선행한다¹⁰. 본 환자에서는 약 2년간 알레르기성 비염, 부비동염, 그리고 천식으로 치료 받은 병력으로 보아 전구기가 지나면서 혈액 내 호산구 증가 및 소화기 및 피부의 호산구침윤 단계로 진행된 것으로 판단되었다.

Churg-Strauss 증후군은 다양한 분류체계가 보고되고

있다. 이 중 미국 류마티스 학회에서는 6가지의 기준을 제시했다¹¹. 천식, 호산구혈증($>10\%$), 단일 또는 다발성 신경병증, 이동하는 또는 일시적인 폐음영, 급성 또는 만성 부비동염, 조직에서 호산구 축적을 보이는 혈관이 포함된 생검이다. 이 중 4가지 이상을 만족할 경우 진단에 85%의 민감성, 99.7%의 특이성을 보인다. 본 증례에서는 천식과 부비동염, 호산구혈증(12%), 방사선학적 폐음영, 호산구 축적을 보이는 혈관이 포함된 생검 소견을 보여 진단에 합당한 소견이다.

Churg-Strauss 증후군에서 소화기 증상은 호흡기, 피부 증상에 이어 세 번째로 흔하다. Churg과 Strauss는 1951년 13예의 증례 보고에서 12예가 복통, 설사가 있었으며, 1예는 소화성 궤양에 의한 천공으로 사망하였다고 보고하였으며¹, 이후 연구에서 소화기 침범은 37~62%에서 복통을 비롯한 설사, 장출혈로 나타나며 심한 복통이 동반된 경우에는 장폐쇄, 허혈성 장염, 궤양 및 장천공의 가능성을 고려해야 한다^{7,10,12}. 이 질환의 위장관 침범의 병리학적 특징은 혈관염으로 나타난 장간막 허혈에 의해 이차적으로 발생하는 궤양과 호산구의 위장벽 침윤으로 특징적인 조직병리 소견은 괴사성 혈관염, 호산구의 조직침윤 및 혈관 외 육아종의 형성이다^{13,14}. 이 중 창자간막 혈관염(mesenteric vasculitis)에 의한 창자간막 허혈로 궤양, 출혈, 장 천공 등을 유발하게 된다. 본 증례의 경우 복통, 설사, 오심, 구토 증상으로 대장 내시경을 시행하였고, 전반적인 점막 부종, 홍반성 변화, 다발성 궤양이 관찰되었

으며, 병리 조직검사서 호산구의 침윤을 동반한 혈관염 소견을 보여 고용량 스테로이드로 치료를 시작하여 증상의 호전으로 스테로이드를 감량하여 투약하던 중 복통 및 자유공기음영으로 장천공이 의심되어 시행한 개복술에서 소장 피사에 의한 천공으로 확인되었다. 병리 조직검사서 호산구 침윤을 동반한 혈관염 소견을 보여 혈관염에 의한 허혈로 인해 천공이 발생되었을 것으로 추정할 수 있었다. 또한 이전의 보고는 주로 대장을 침범한 케양성 대장염의 보고와 장 천공의 경우 소장에 국한된 보고가 있었으나 본 증례의 경우 대장의 침범과 소장을 동시에 침범이 확인된 예였다.

Churg-Strauss 증후군의 일차적 치료는 전신적 부신피질호르몬제이다. 천식이 있을 때는 흡입성 부신피질호르몬제로 같이 치료해야 한다. 전신적 부신피질호르몬제는 0.5~1.5 mg/kg 용량으로 6~12주 또는 병이 완전히 사라질 때까지 유지한다. 치료반응에 대한 감시나 재발은 호산구수나 적혈구침강속도를 확인하면서 알 수 있다. 성공적인 치료 후에 발생하는 재발은 드물지만 치료의 조기 중단은 재발을 유발할 수 있다. 본 증례에서는 임상적으로 Churg-Strauss 증후군이 확인되었으나 환자의 경과가 예상보다 좋은 것으로 판단되어 조기에 스테로이드를 감량하였으나 이에 의한 악화로 인한 장천공이 유발되었을 것으로 판단되었다. 조절이 되지 않는 환자는 면역억제제, 또는 고용량 정맥 면역 글로불린에 반응할 수 있다¹². 기타 치료법으로 부신피질호르몬제와 인터페론 알파 조합 치료, 또는 혈장교환술이 있다.

예후는 명확하게 알려지지 않았으나 부신피질호르몬제 치료 후 1년 생존율이 90%, 5년 생존율이 62%로 알려져 있으며 치료 후 의미 있는 사망률의 감소를 보였다¹². Guillevin 등¹⁵은 Churg-Strauss 증후군 환자에서 나쁜 예후를 나타내는 인자로 하루 1 g 초과 의 단백질, 신장기능 이상(혈청 크레아티닌 1.4 이상), 심장 침범, 중추 신경계의 침범 및 소화기계 침범 등을 제시하였다.

Churg-Strauss 증후군 환자들의 가장 흔한 사망 원인은 심장의 침범이지만 소화관 침범을 동반한 경우 예후가 좋지 않다. 사망환자의 8%에서 장간막 경색, 장천공, 장폐색 등의 소화관 침범이 원인이었다¹². 따라서 Churg-Strauss 증후군을 진단받은 환자에서 소화기 증상을 호소하는 경우 소화관 침범 여부에 대한 검사를 시행하는 것이 좋을 것으로 판단되며, 충분한 기간의 치료 또는 증상이 완전히 소실될 때까지 치료가 필요하다.

요 약

천식조절 중이던 환자에서 임상증상과 조직검사를 바탕으로 진단된 Churg-Strauss 증후군을 진단하고 치료 중 발생한 장천공을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951;27:277-301.
2. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: update on clinical, laboratory and therapeutic aspects. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006;23:3-12.
3. Kurita M, Niwa Y, Hamada E, Hata Y, Oshima M, Mutoh H, et al. Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatous angiitis) with multiple perforating ulcers of the small intestine, multiple ulcers of the colon, and mononeuritis multiplex. *J Gastroenterol* 1994;29:208-13.
4. Jung SH, Kim KH, Nam SM, Park HC, Chu HK, Whang IS, et al. A case of Churg-Strauss syndrome with manifestations of esophageal ulcer, acute acalculous cholecystitis and ischemic colitis. *Korean J Med* 1993;45:369-75.
5. Kim JH, Yoon KY, Shin YM. Churg-Strauss syndrome with multiple small bowel perforation. *J Korean Surg Soc* 1998;54:148-52.
6. Kim YB, Choi SW, Park IS, Han JY, Hur YS, Chu YC. Churg-Strauss syndrome with perforating ulcers of the colon. *J Korean Med Sci* 2000;15:585-8.
7. Oh MJ, Ji SH, Lim DH, Min TH, Lee BJ, Choi DC, et al. A case of intestinal perforation in Churg-Strauss syndrome patient. *Korean J Med* 2004;67:208-12.
8. Lee YK, Choi KW, Lee CY, Kim Hs, Kim KH, Kim YH. A case of Churg-Strauss syndrome associated with small bowel perforation following high dose systemic steroid intravenous injection. *Korean J Dermatol* 2008;46:950-4.
9. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, Grasselli C, Zanetti A, Pesci A, et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2007;56:3159-66.
10. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:65-81.
11. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA,

- Arend WP, et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-100.
12. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome: clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26-37.
 13. Chumbley LC, Harrison EG Jr, DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome): report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1977;52:477-84.
 14. Kaneki T, Kawashima A, Hayano T, Honda T, Kubo K, Koizumi T, et al. Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatous angiitis) presenting with ileus caused by ischemic ileal ulcer. *J Gastroenterol* 1998;33:112-6.
 15. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: a prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:17-28.
-