

전신성 홍반성 루푸스 환자에서 병발된 Coxsackievirus B3 심근염 1예

성균관대학교 의과대학 내과학교실,¹ 삼성서울병원 심장혈관센터²

송봉근¹ · 임병관² · 김민형¹ · 신성철¹ · 정재홍¹

김동희¹ · 김정환¹ · 박건우¹ · 고은미¹ · 전은석²

A Case of Superimposed Viral Myocarditis in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus

Bong Geun Song, MD¹, Byung-Kwan Lim, MSC², Min Hyung Kim, MD¹, Sung Chul Shin, MD¹,

Jae Hong Jung, MD¹, Dong Hee Kim, MD¹, Jeong Hwan Kim, MD¹

Keon Woo Park, MD¹, Eun-Mi Koh, MD, PhD¹ and Eun-Seok Jeon, MD, PhD²

¹Department of Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul,

²Samsung Medical Center, Cardiac and Vascular Center, Seoul, Korea

ABSTRACT

Lupus myocarditis is usually treated using immunosuppressive agents, such as high-dose corticosteroids, azathioprine and cyclophosphamide. Viral myocarditis and enteroviruses have been identified as the most common causative agents of myocarditis in lupus patients. Although immunosuppressive therapy has an important role in the treatment of lupus myocarditis, it is not recommended in patients with infectious or post-infectious viral myocarditis, and supportive care is very important in these patients. A 25-year old female patient, with systemic lupus erythematosus, was admitted due to severe dyspnea, and diagnosed as having heart failure. She recovered 7 days after supportive care for heart failure, without Immuno-suppression. Her sera neutralized coxsackievirus B3 (CVB3) in neutralization test, with the horse anti-CVB3 antibody (Ab, ATCC V030-501-560) used as a positive control. The titers for the neutralizing Ab in her sera were 4 times higher than that of the standard control ATCC Ab. (Korean Circulation J 2003;33(12):1147-1150)

KEY WORDS : Myocarditis ; Coxsackievirus ; Systemic lupus erythematosus.

서론

전신성 홍반성 루푸스는 전신적인 자가 면역 질환으로 환자의 9%에서 심근염을 일으키는 것으로 알려져 있으며, 절대 안정과 더불어 고용량의 스테로이드나 면

논문접수일 : 2003년 5월 13일

심사완료일 : 1999년 7월 7일

교신저자 : 전은석, 135-710 서울 강남구 일원동 50

성균관대학교 의과대학 내과학교실

전화 : (02) 3410-3448 · 전송 : (02) 3410-3849

E-mail : esjeon@smc.samsung.co.kr

역 억제제를 병용해서 치료해야 한다고 알려져 있다.¹⁾ 바이러스 심근염은 엔테로바이러스가 가장 흔한 원인으로 알려져 있으며,²⁻⁵⁾ 심부전에 대한 보존적인 치료가 주된 치료로 전신성 홍반성 루푸스에 의해 발생하는 심근염과는 대조적으로 스테로이드나 면역 억제제의 사용은 추천되지 않는다.²⁾

저자들은 전신성 홍반성 루푸스 환자에서 상기도 증상의 발현 직후 급성 심부전이 발생한 환자에서 고용량의 스테로이드나 면역 억제제의 투여 없이 보존적인 치료만으로 좋은 치료 경과를 보이고, Coxsackievirus B3

(CVB3)에 대한 neutralization antibody test³⁾로 바이러스 심근염이 진단된 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 최○○, 여자 25세.

주 소 : 호흡 곤란(NYHA functional class III).

현병력 : 1996년 관절염과 쉽게 멍이 드는 증상을 주소로 본원 류마티스 내과 외래 방문하여 전신성 홍반성 루푸스(SLE : systemic lupus erythematosus)로 진단 받고, 이후 본원 류마티스 내과 외래 방문하면서 prednisolone, hydroxychloroquine, azathioprine을 규칙적으로 복용 중인 환자로 내원 10일전 기침, 인후통, 호흡곤란(NYHA Fc III), 전신 부종이 발생하여 개인 병원 방문하여 상기도 감염 진단하에 치료 받던 중 증상이 악화되어 본원으로 전원되었다.

과거력 : 특이 사항 없음.

가족력 : 특이 사항 없음.

사회력 : 흡연력, 음주력 없음.

진찰소견 : 내원시 혈압은 110/80 mmHg, 맥박수는 90회/분, 호흡수는 18회/분, 체온은 36.5℃였고, 급성 병색을 보이지 않았다. 결막은 창백하지 않았고, 경정맥 확장 소견은 없었다. 심 청진상 좌측 전 흉부에서 Grade II의 범 수축기 심 잡음이 들렸으며, 흉부 청진상 양 폐야에서 천명음이나 수포음은 들리지 않았고, 간 비대

소견이나 비장 비대 소견이 없었다. 양측 하지에 Grade II의 함요 부종이 있었다. 말초 청색증과 곤봉지상을 보이지 않았다.

검사실 소견 : 입원시 말초 혈액 검사상 혈색소는 14.0 g/dL, 백혈구는 6290/mm³(중성 다핵구 69%), 혈소판은 200,000/mm³이었다. ESR 3 mm/hr, CRP 1.5 mg/dL이었다. 혈액 응고 검사상 PT 1.19(INR), aPTT 34초이었다. Anti-ds DNA antibody 221 IU/mL, C3 54.3 mg/dL, C4 8.08 mg/dL이었다. Anti-cardiolipin antibody와 Lupus anti-coagulant는 음성이었고, Thrombin time은 정상이었다. CK 94 IU/L, CK-MB 1.06 ng/mL, LDH 581 IU/L 이었다. N-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP)는 입원 시 9377 pg/mL이었다. 심전도 검사상 불완전 우각 차단과 V1에서 V6까지 T파의 역위가 관찰되었다(Fig. 1). 흉부 방사선 검사 상 심비대 소견이 관찰되었다(Fig. 2A).

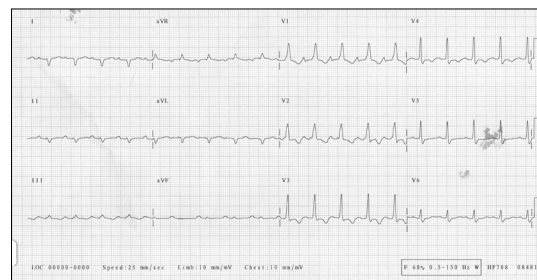


Fig. 1. Electrocardiography at admission showed sinus tachycardia, low voltage and incomplete right bundle branch block with T-wave inversion in leads V1-V6.

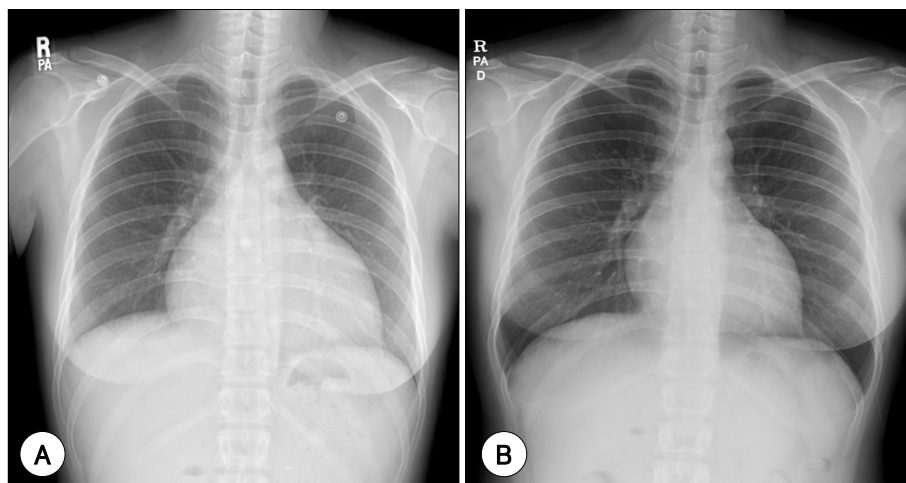


Fig. 2. Chest radiography showed mild cardiomegaly at admission (A). At 4 months after admission (B), the heart size decreased with conventional treatment for congestive heart failure.

심초음파 검사 상 좌심실 내경은 정상이었으나, 구출률이 15~20% 정도로 좌심실 전체 벽 운동 저하가 동반된 심한 좌심실 수축기 기능 이상이 관찰되었고, Color Doppler에서 중등도의 승모판 역류와 삼첨판 역류가 관찰되었다. 또한, 좌심실 내에 1.8×1.1 cm 크기의 혈전과 1.1×0.9 cm 크기의 혈전이 관찰되었다. 소량의 심낭 삼출이 관찰되었다.

임상 경과 및 치료 : 입원 후 심부전의 원인으로 기저 질환인 SLE보다 바이러스 심근염에 동반된 심부전으로 생각하여 일단 azathioprine의 투여를 중지 하였고, 유지 용량(10 mg)의 prednisolone과 hydroxychloroquine만 계속 투여하였다.

심부전의 치료를 위해 metoprolol 12.5 mg을 하루에 두 번, spironolactone 12.5 mg을 하루에 한 번, furosemide 60 mg을 하루에 두 번, captopril 6.25 mg을 하루에 세 번 투여하였으며, 3일 후 호흡곤란은 NYHA Fc III에서 NYHA Fc II로 호전되었다. 입원 당시 검사한 NT-proBNP는 9377 pg/mL으로 현저히 증가되어 있었으나, 입원 5일 후 2843 pg/mL로 감소하였다. 입원 시 시행한 심초음파상에서 확인된 좌심실 내 혈전에 대해서는 heparin 지속 정주 후 warfarin으로 바꾸어서 치료 하였고, 치료 7일 후 심초음파로 추적 관찰한 결과 좌심실 전체 벽 운동 저하와 심박출량의 호전은 관찰되지 않았으나, 혈전은 거의 없어진 소견을 보였고, 흉부 방사선 촬영에서 심비대 소견은 변화가 거의 없었다. 3주 후 심초음파로 추적 관찰한 결과 심박출량은 입원 시 20%에서 35%로 호전되었으며, 좌심실 수축기 내경은 53 mm에서 47 mm로 감소하였고, 좌심실 이완기 내경은 59 mm에서 56 mm로 감소하였다. 2개월 후 시행한 NT-proBNP는 1629 pg/mL으로 감소하였고, 4개월 후 시행한 흉부 방사선 촬영에서 입원시 관찰되었던 심비대 소견은 현저히 호전되었다(Fig. 2B).

입원 당시 시행한 세균 배양 검사는 음성이었고, ATCC (American type culture collection) 항체 및 CVB3 (Woodruff strain of CVB3)를 이용한 바이러스 중화항체검사에서 환자 혈청내의 중화항체효소의 역가는 입원 6일 후 혈청에서 입원 1일 후 혈청에 비해 2배 이상 증가하였으며, CVB3 표준중화 항체인 ATCC(V030-501-560) 표준항체보다 8배 이상 증가되어 있어(Fig. 3), 입원 시 발생한 환자의 심부전 증상은 CVB3 바이러스에 의한 심근염 때문임을 알 수 있었다.

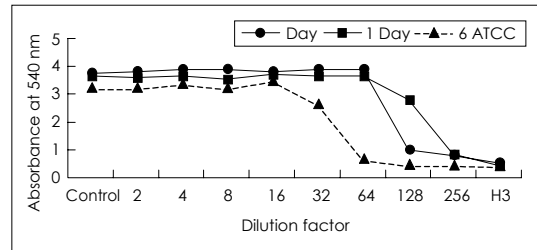


Fig. 3. Result of neutralization test. 100 PFU of Coxsackievirus B3 (H3 variant of Woodruff strain) was incubated for 30 minutes before HeLa cell infection, with serially diluted horse anti-CVB3 Ab (ATCC V030-501-560) and patient's serum of 1st and 7th hospital day. The titers of neutralization Ab in patient's sera were higher than that of standard CVB3 neutralization Ab.

고 찰

SLE에 동반된 심근염의 진단에는 임상적으로 설명할 수 없는 발열, 호흡곤란, 심계항진, 발열과 비례하지 않는 심 빈맥, 심 비대, 경정맥 확장, 심잡음, 부정맥, 심전도 이상 소견이 발생하는 경우 의심할 수 있으나, 대부분의 경우 확실한 진단을 위해 심내막 생검이 필요하다.¹⁾ 그러나 심 내막 생검은 생검 부위에 따라 위 음성이 나올 위험이 있으며, 아직까지 SLE에서 심근염의 진단에 대한 민감도와 특이도가 알려져 있지 않다.¹⁾ SLE 환자에서 심근염이 동반되는 경우 치료는 절대 안정과 더불어 고용량의 스테로이드 정주 요법이 일반적으로 사용되며, 이후 고용량의 경구 스테로이드를 1~2주 더 사용해야 한다. 일부에서는 azathioprine이나 cyclophosphamide 혹은 면역 글로불린의 사용이 유의했다는 보고도 있다.¹⁾

바이러스 심근염의 진단이 과거에는 주로 임상상에 근거하여 이루어졌으나, 최근에는 심내막 생검을 통해 조직학적인 진단이 가능해 졌으며, 생검된 심근 조직에서 바이러스 유전자를 증명하거나 면역 염색을 통해 바이러스의 막 단백질을 확인하여 증명할 수 있다. 또한, 환자의 혈청에서 바이러스에 특이적인 중화항체를 증명하여 진단할 수 있다. 이러한 다양한 진단법의 발달로 인해 바이러스 심근염의 체계적인 진단이 가능하게 되었다.²⁻⁵⁾ 바이러스 심근염의 주된 치료는 보존적인 치료로 심부전의 증상이 동반되는 경우 이뇨제나 베타 차단제나 안지오텐신 전환 효소 억제제 등을 사용하며, SLE에 의한 심근염과는 대조적으로 스테로이드나 면역 억제제의 사용이 추천되지 않고, 일부에서는 항 바이러스 백신이나 항 바이러스 약물이 효과가 있었다는 보고가 있었다.²⁾

본 증례의 환자에서 심근염의 표준적인 진단법이라는 심내막 생검을 시행하지 못하였으나, 병력상 이전까지 정상적인 활동을 하던 환자에게 상기도 감염 증상이 발현된 후 갑자기 심한 급성 심부전이 발생했다는 점과 기존 유지 용량의 스테로이드를 그대로 사용하고, 면역억제제인 azathioprine을 중단했음에도 불구하고, 심부전에 대한 일반적인 치료를 통해 증상이 단기간에 완화되었고, NT-proBNP 수치의 감소가 관찰되어 SLE에 의한 심근염보다 바이러스 심근염에 보다 합당한 임상상을 보였다. ATCC(American Type Culture Collection) 표준 항체 및 CVB3(Woodruff strain of CVB3)를 이용한 중화항체검사에서 환자 혈청내의 중화항체효소의 역가가 입원 6일 후 혈청에서 입원 1일 후 혈청에 비해 2배 이상 증가하였고, 그 역가가 표준중화항체인 ATCC V030-501-560) 표준항체보다 8배 이상 증가되어 있어 임상상과 검사소견을 종합하여 CVB3에 의한 바이러스 심근염으로 확진할 수 있었다.

심실 내에 보였던 혈전들은 SLE 환자에서 혈전의 발생을 유발시킬 수 있는 Lupus anti-coagulant와 Anti-cardiolipin antibody는 음성으로 확인되어 그 기전에 대해 정확히 알 수 없었으나,⁶⁾⁷⁾ 기저 질환인 SLE과 연관된다고 생각된다.

요 약

본 증례는 SLE에 병발된 바이러스 심근염 환자로 면역

억제제를 투여하지 않고, 침상 안정과 고식적인 심부전 치료만으로 회복된 환자의 증례로 바이러스 심근염의 전형적인 임상상과 콕사키 바이러스에 대한 표준 항체를 이용한 혈청학적 검사를 이용하여 콕사키 바이러스 심근염으로 진단하였다.

중심 단어 : 심근염 ; 콕사키 바이러스 ; 전신성 홍반성 루푸스.

REFERENCES

- 1) Wijetunga M, Rockson S. Myocarditis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2002;113:419-23.
- 2) Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000;343:1388-98.
- 3) Seong IW, Choe SC, Jeon ES. Fulminant coxsackieviral myocarditis. *N Engl J Med* 2001;345:379.
- 4) Tracy S, Wiegand V, McManus B, Gauntt C, Beck M, Chapman N. Molecular approach to enteroviral diagnosis in idiopathic cardiomyopathy and myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1688-94.
- 5) Sung BY, Lim BK, Kim YC, Lee MS, Kim JH, Yang HW, Choe SC, Seong IW, Kang SK, Hwang ED, Lee Y, Jeon ES. A case of histologically confirmed coxsackieviral myocarditis supported by a left ventricular assist device. *Korean Circ J* 2000;30:1275-80.
- 6) Nihoyannopoulos P, Gomez PM, Joshi J, Loizou S, Walport MJ, Oakley CM. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation* 1990;82:369-75.
- 7) Bijl M, Brouwer J, Kallenberg GG. Cardiac abnormalities in SLE: Pancarditis. *Lupus* 2000;9:236-40.