

## 싸이클로스포린으로 치료한 파종성 혈관내 응고증과 다발성 장기침범으로 발현한 성인형 스틸병 2예

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

심 은 진 · 이 유 현 · 이 지 수

= Abstract =

### Two Cases of Adult Onset Still's Disease with Disseminated Intravascular Coagulation and Multiple Organ Involvement Treated with Cyclosporine

Eun Jin Shim, M.D., You-Hyun Lee, M.D., Jisoo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

Adult onset Still's disease (AOSD) is a systemic inflammatory disorder of unknown etiology and pathogenesis. It is characterized by spiking fever, evanescent skin rash, arthralgia or arthritis, hepatosplenomegaly and laboratory abnormalities including neutrophilic leukocytosis, abnormal liver function tests and raised levels of serum ferritin. Coagulation abnormality is a rare presenting feature but it might be life threatening when associated with hepatopathy and hematologic abnormalities. We report two cases of AOSD with disseminated intravascular coagulation and multiple organ involvement, which improved with glucocorticoid and cyclosporine combination therapy.

**Key Words:** Adult onset Still's disease, Multiple organ failure, Disseminated intravascular coagulation, Cyclosporine

### 서론

성인형 스틸병은 비교적 다양한 형태로 나타나는

질환으로 진단이 어려우며 분류 기준 또한 몇 가지  
제시되어 왔으나 확실히 정립된 것은 아직 없다.  
Yamaguchi 등의 분류 기준 이 비교적 널리 사용되  
고 있는데(1), 주 기준에는 39°C 이상의 고열, 관절

<접수일 : 2006년 9월 11일, 심사통과일 : 2007년 2월 20일>

※통신저자 : 이 지 수

서울시 양천구 목동 911-1번지

이화여자대학교 의과대학부속 목동병원 류마티스내과

Tel: 02) 2650-6164, Fax: 02) 2655-2076, E-mail: leejisoo@ewha.ac.kr

염과 관절통, 스틸 발진(연어 빛깔의 특징적 발진), 백혈구 증가( $>10,000/\text{mm}^3$ )의 소견이 포함되고, 그 외 기준으로는 류마티스 인자와 항핵항체의 음성 소견, 인후통, 비장비대, 림프절병증, 간 기능 이상 등이 포함된다. 성인형 스틸병은 감염이나 악성 종양, 기타 류마티스성 질환 등을 배제한 후에야 진단을 내릴 수 있으며 불명열이 있을 때 반드시 감별해야 하는 질환 중 하나이다. 적절한 치료를 받는 경우에 예후는 비교적 양호한 것으로 알려져 있으나, 파종성 혈관내 응고와 간, 폐, 중추 신경계 등의 중요 장기를 침범하는 합병증이 유발될 경우 감염증이나 다른 전신 침범형 결체조직질환과 감별이 어렵고 진단이 늦어지게 되는 경우 치명적인 결과를 가져올 수 있다 (2). 저자는 파종성 혈관내 응고증과 간과 중추 신경계 이상을 동반한 다발성 장기 침범의 소견을 보인 성인형 스틸병 환자로 진단하고, 스테로이드와 사이클로스포린(cyclosporine) 병합 요법으로 치료한 2예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

### 증례 1

**환 자:** 61세 여자

**주 소:** 내원 1일 전 발생한 의식 저하

**현병력:** 환자는 2년 전부터 타병원에서 혈청음성 류마티스관절염을 진단받고 메토포렉세이트(methotrexate), 레플루노마이드(leflunomide), 트리암시놀론(triamcinolone)을 복용 중이었으며, 당뇨병으로 메트포르민(metformin)과 레파글리나이드(repaglinide)를 복용하던 중 내원 1달 전 무릎관절의 인공관절치환술을 받기 위해 입원하였으나 관절 증상의 악화와 원인을 알 수 없는 고열로 수술을 받지 못하고 퇴원한 적이 있다. 이후 발열과 관절염의 악화 소견 없이 지내다 1일 전부터 의식이 저하되었다. 의식저하는 저혈당 증상에 의한 것으로 판단하고 포도당 용액 투여 후 회복되었으나, 이후 하루 1~2회  $38^{\circ}\text{C}$  이상의 발열이 지속되었고, 입원 6일 후 갑자기 의식저하의 증상이 재발하였다.

**가족력:** 특이 사항 없음.

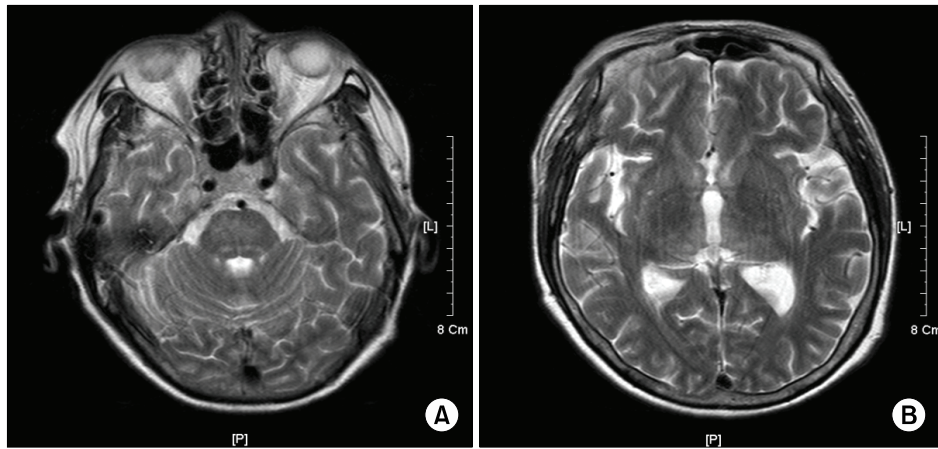
**이학적 소견:** 혈압은 200/120 mmHg, 맥박수와 호흡수는 각각 분당 92회, 26회였고, 체온은  $38.8^{\circ}\text{C}$ 였

다. 의식은 혼미한 상태였으며 운동성 실어증(motor aphasia)이 동반되었고 그 외의 다른 신경학적인 이상 소견은 없었다. 결막은 창백했고 공막에 황달은 없었으며, 피부에 발진은 없었고 경부 림프절은 촉진되지 않았다. 흉부 청진 소견에서 호흡음과 심음은 정상이었고 복부 진찰상 간과 비장은 커져 있지 않았다. 손목과 무릎관절에 경도의 압통과 종창이 관찰되었다.

**검사실 소견:** 혈색소는 7.6 g/dL, 헤마토크리트 23.3%, 백혈구  $2,400/\text{mm}^3$ , 혈소판  $60,000/\text{mm}^3$ 로 감소되어 있었고, 망상 적혈구 0.6%, 혈액도말 소견에서 이상 소견은 관찰되지 않았다. ESR은 14 mm/hr였으나, CRP는 11.7 mg/dL로 증가되어 있었고, PT INR 1.0 (NR, normal range: 0.9~1.15), aPTT 27.3 sec (NR: 24.8~36.2), fibrinogen 132 mg/dL (NR: 196~391), FDP 20  $\mu\text{g/mL}$  (NR:  $<5$ )이며 D-dimer는 9,088  $\mu\text{g/L}$  (NR:  $<246$ )로 상승되어 있었다. 생화학 검사상 sodium 129 mEq/L (NR: 135~145), glucose 102 mg/dL (NR: 80~109), BUN 46 mg/dL (NR: 5~23), creatinine 1.8 mg/dL (NR: 0.5~1.4), SGOT 153 IU/L (NR:  $<40$ ), SGPT 42 IU/L (NR:  $<40$ ), ALP 3,497 IU/L (NR: 40~250), LDH 2,890 U/L (NR: 50~400), iron 160  $\mu\text{g/dL}$  (NR: 60~190), ferritin 39,826 ng/mL (NR: 5~204)였으며 요 검사는 이상 소견 없었다. 항핵항체는 양성 소견(homogenous, 1 : 80)을 보였고, ANCA 및 류마티스 인자, anti ds-DNA antibody는 음성이었다. 뇌척수액과 골수 조직 검사에서 이상 소견은 없었다. 혈액, 요, 뇌척수액의 배양 검사는 음성이었고 Ebstein-Barr virus, Cytomegalovirus, parvovirus 등의 바이러스 혈청 검사에서 최근 감염 소견을 시사하는 바는 없었다.

**방사선학적 소견:** 단순 흉부 방사선 사진에서 특이소견 보이지 않았으며, 복부 전산화 단층 촬영에서 왼쪽 폐에 소량의 늑막 삼출이 보였다. 뇌 자기 공명영상에서 출혈 소견 보이지 않았으며 비대칭적이나 전반적인 뇌 피질 하 부위에 고강도 신호를 나타내는 뇌증(encephalopathy) 소견을 보였다(그림 1).

**치료 및 경과:** 혈압은 약물로 조절되었고 의식은 회복되었으나 실어증은 지속되었다. 입원 8일째 식도에서 위에 이르는 다발성 궤양으로 토혈이 발생하였다. 중추신경계 침범과 간과 신장 기능 장애, 파종



**Fig. 1.** Brain MRI (T2-weighted image) shows bilateral asymmetric high signal intensity at pons (A), temporal lobe (B), occipitoparietal subcortical area, and thalamus.

성 혈관내 응고증, 고페리틴혈증을 동반한 성인형 스틸병을 의심하여 입원 10일째부터 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 125 mg을 하루 1회 정맥 주사하였고 투여 3일 후 실어증이 소실되고 의식을 회복하였다. 입원 17일째 메틸프레드니솔론을 62.5 mg으로 감량하고 싸이클로스포린 100 mg/day 경구 투여를 시작하였으며 입원 27일째 ferritin 5,234 ng/mL, SGOT 16 IU/L, SGPT 39 IU/L, ALP 199 IU/L로 감소하고, 헤모글로빈 9.4 g/dL, 백혈구 5,200/mm<sup>3</sup>, 혈소판 154,000/mm<sup>3</sup>, CRP <0.3 mg/dL로 호전되었으며, 늑막 삼출의 소견도 호전되어 디플라자코트(deflazacort) 48 mg/day와 싸이클로스포린 100 mg 유지하며 입원 30일째 퇴원하였다. 퇴원 후 환자는 병원을 방문하지 않았고 경과를 알 수 없는 상태이다.

## 증례 2

**환 자:** 40세 여자

**주 소:** 3일 전부터 발생한 발진을 동반한 발열과 관절통

**현병력:** 3개월 전 발열, 전신 피부 발진, 백혈구 증가, 복부 림프절 종대와 경미한 간기능 이상으로 입원하였으나 균 배양 검사 및 림프절 조직 검사에서 발열의 원인을 찾지 못하고 비스테로이드성 항염제를 사용 후 호전되어 퇴원한 적이 있는 환자로, 투약을 지속하며 외래 관찰 중 3일 전부터 발열 및

다발성 관절통과 발진이 발생하여 내원하였다.

**가족력:** 특이 사항 없음

**이학적 소견:** 활력 징후는 혈압이 110/60 mmHg, 맥박수 분당 90회, 호흡수 분당 20회, 체온은 38.7°C였다. 얼굴을 포함한 전신에 반점구진양 발진이 관찰되었으며 발열 시 악화되나 해열 후에도 지속되는 양상이었고 소양증이나 통증은 동반하지 않았다. 결막은 창백하였고 공막엔 황달 소견이 보였다. 흉부 청진 소견에서 호흡음과 심음은 이상 소견이 없었고 복부 소견상 간이 3횡지 촉진되었으며 양측 상하지에 압통이나 부종은 없었다.

**검사실 소견:** 우측 무릎 관절의 부종의 확인을 위해 시행한 관절천자에서 백혈구 7,800/mm<sup>3</sup>, 호중구 82%로 염증성 관절염 소견을 보였다. 혈액 검사에서 혈색소는 9.3 g/dL, 헤마토크리트 27.1%, 백혈구 7,600/mm<sup>3</sup> (중성구 39.4%), 혈소판 27,000/mm<sup>3</sup>로 감소 소견을 보였다. 혈액 응고 검사는 PT INR 1.07, aPTT 27.9 sec, fibrinogen 189 mg/dL, FDP 20 µg/mL, D-dimer 494 µg/L였다. ESR 29 mm/hr, CRP 4.7 mg/dL로 상승되어 있었고, 생화학 검사에서 SGOT 435 IU/L, SGPT 281 IU/L, ALP 3,497 IU/L, LDH 2,204 U/L, total bilirubin 3.5 mg/dL, direct bilirubin 2.6 mg/dL, ferritin 36,650 ng/mL로 증가된 소견 있었으며 ANCA, 류마티스 인자 및 항핵항체는 음성 소견을 보였다. 골수 조직 검사는 정상 소견이었고, 혈액

및 요 배양 검사에서 균 및 바이러스는 동정되지 않았다.

**방사선학적 소견:** 관절 부위의 단순 방사선 촬영에서 이상 소견은 없었으며 복부 초음파에서 비장종대(13.5 cm)가 관찰되었다.

**치료 및 경과:** 발열, 관절염, 비장종대, 간 기능 이상 및 류마티스 인자와 항핵항체 음성의 소견을 보이고 고페리틴혈증을 나타내어 성인형 스틸병으로 진단하고, 메틸프레드니솔론 125 mg을 정주하고 발진, 발열, 관절염 증상은 호전되었으며 입원 5일째 싸이클로스포린 100 mg 경구 투여를 시작하였다. 증상 호전되고, 혈액 검사에서 ferritin 82.7 ng/mL를 비롯한 혈소판, 간기능 수치, ESR, CRP 등이 모두 정상 소견을 보여 디플라자코트 30 mg과 싸이클로스포린 150 mg을 사용하며 퇴원하였고, 디플라자코트 6 mg으로 감량하고 싸이클로스포린 100 mg 유지 치료를 하며 1년간 재발 없이 외래 추적관찰 중이다.

## 고 찰

성인형 스틸병은 비교적 양호한 예후를 보이는 질환으로 알려져 있으나 일부 환자에서는 여러 장기를 침범하며 치명적일 수 있다. 성인형 스틸병의 주요 장기를 침범하는 심각한 증상으로 간질환, 폐질환, 파종성 혈관내 응고증, 중추신경계 질환이 발생할 수 있으며 이런 증상은 한 환자에서 동시에 나타날 수 있다 (2,3). 증례 1에서는 성인형 스틸병으로 관절염을 보이는 환자에서 간질환, 파종성 혈관내 응고증, 중추신경계 침범 소견을 보였으며, 증례 2는 비전형적인 전신발진과 간기능 이상, 파종성 혈관내 응고증을 보였다. 간 기능 이상은 성인형 스틸병 환자의 76%에서 동반되며 대부분의 경우 아스피린을 포함한 비스테로이드성 항염제 투여에 의한다고 할 수도 있으나, 질병 자체의 활성도에 의해서도 간기능 이상이 발생할 수 있다 (4). 증례 1, 2 모두 전신증상의 악화와 함께 간기능 이상이 발생하여 약물 유발성보다는 질병 자체의 활성도에 의한 것으로 생각된다. 파종성 혈관내 응고증은 성인형 스틸병에서 흔하게 오는 임상양상은 아니며 현재까지 국내에서 2예, 국외에서 10예 내외로 보고되고 있다 (4-7). 성인형 스틸병에서 파종성 혈관내 응고증의 발생은 질

병의 활성도, 약물, 면역학적 기전이나 간 기능 이상, 혈청 알부민 감소와 관련이 있는 것으로 알려져 있다 (8). 파종성 혈관내 응고증이 발생하는 경우 대개는 신체 내 여러 장기의 손상이 동시에 일어나 진단과 치료가 늦어지면 치명적이다 (4). 혈액탐식증후군은 성인형 스틸병과 임상 양상이 비슷하며 파종성 혈관내 응고증의 소견을 보일 수 있어 감별이 필요하며 본 증례 모두에서 골수 검사로 배제하였다. 중추신경계의 침범은 10% 미만으로 매우 드물며, 무균성 수막염, 뇌간성 출혈, 수막뇌병증, 감각운동 말초신경병 등이 생길 수 있고 스테로이드에 반응이 좋은 것으로 알려져 있다 (4,9). 성인형 스틸병에서 실어증을 동반한 경우가 1예 보고된 바 있으며 (10), 본 증례 1에서는 실어증을 동반한 뇌병증이 고용량 스테로이드 치료 후에 합병증 없이 신속히 호전되어 성인형 스틸병으로 인한 합병증으로 생각되었다.

성인형 스틸병의 진단은 특이한 지표가 알려져 있지 않고, 임상적인 소견으로 진단하게 되므로 특히 다발성 장기 침범을 보이는 경우 감염과 같은 다른 전신성 질환을 제외한 후에야 진단이 가능하다. 진단 기준에 속하지는 않으나 혈청 ferritin과 헴 산화효소(Heme oxygenase-1)의 증가는 대부분의 성인형 스틸병 환자에서 관찰되는 소견으로 활성도를 예측할 수 있고 치료 반응도를 반영하는 것으로 알려져 있다. 성인형 스틸병에서는 페리틴이 5,000 ng/mL 이상 높게 상승하는 양상이 관찰되어, 임상적으로 다른 질환과 감별이 어려운 다발성 장기 침범이 동반된 성인형 스틸병의 경우 진단에 도움이 되는 지표로 사용될 수 있다 (11,12). 혈청 페리틴 증가는 세망내피계(reticuloendothelial system, RES)에서 싸이토키인 활성화나 간세포의 손상으로 인한 것으로 보이며 혈청 내에 증가하며 철분대사와는 관련이 없는 것으로 생각되어진다 (13). 반면에 당화 페리틴(glycosylated ferritin)은 당화 시스템이 포화됨으로써 성인형 스틸병에서 오히려 감소하는 양상이 보이므로 페리틴 증가와 함께 특이적 지표로 사용될 수 있음이 제시되어, Fautrel 등은 당화 ferritin의 감소를 포함시키는 새로운 진단 기준을 제안하기도 하였다 (13,14). 임상 양상으로만 진단이 어려울 때 페리틴과 당화 페리틴 수치가 진단에 도움이 될 수 있다. 페리틴 이외에 interleukin-18 (IL-18)은 면역학적 기



전에 의한 조직 손상과 관련된 싸이토카인으로서 IL-18의 과생성이 성인형 스틸병의 병리기전과 관련이 있는 것으로 알려져 있다 (2). 혈청 IL-18은 혈청 페리틴과 상관 관계를 보이며 성인형 스틸병의 활동성과 병리 기전과 관련이 있는 것으로 보여 감별진단에 추가적 지표로 사용될 수 있을 것으로 보인다 (2).

성인형 스틸병의 치료는 아스피린을 포함하는 비스테로이드성 항염제가 효과적이라고 알려져 있다. 그러나 실제 임상에서는 대부분의 환자에서 스테로이드의 부가적 투여가 필요하며 46%에서는 유지용량이 필요한 것으로 보고되었다 (15). 파종성 혈관내 응고증을 동반한 경우 스테로이드와 증상에 따라 헤파린 등의 항응고 치료를 할 수 있다 (6,8). 고용량 스테로이드의 사용에 적절한 반응을 보이지 않을 경우 메토크세이트와 같은 항류마티스약제를 사용하기도 하나, 간기능 악화나 골수 억제 소견을 보이고 있는 환자에서는 사용에 주의를 요한다 (7,13). 싸이클로스포린은 T 림프구 활성화의 초기 단계에 작용하여 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  등의 싸이토카인을 억제하여 효과를 나타내는 약물로, 골수억제 작용이 적고 간독성이 있는 환자에서 사용 가능하며 스테로이드에 잘 반응하지 않는 혈액암식증후군에서 좋은 효과를 보였고 파종성 혈관내 응고증을 동반한 성인형 스틸병에서도 효과가 있었다는 보고가 있다 (6,16). 본 증례에서도 성인형 스틸병과 동반된 파종성 혈관내 응고증과 다발성 장기 손상에 스테로이드와 병용 투여하며 좋은 결과를 얻을 수 있었다. 다발성 장기 침범을 동반한 성인형 스틸병의 경우 조기 감별 진단과 신속한 면역억제제의 투여가 예후에 큰 영향을 미칠 수 있다.

## 요 약

성인형 스틸병은 진단 기준에 따라 임상 소견과 검사 결과를 종합하여 다른 질환들을 배제한 후에 진단할 수 있다. 성인형 스틸병은 중요 장기를 침범하여 간질환, 폐질환, 파종성 혈관내 응고, 중추신경계 질환과 같은 여러 가지 합병증을 나타낼 수 있으며, 감염증과 감별이 어렵고 진단이 늦어지게 되면 치명적인 결과를 가져올 수 있다. 본 증례와 같이

다발성 장기 부전과 파종성 혈관내 응고증을 나타내는 환자에서 성인형 스틸병을 반드시 감별해야하며, 고용량 스테로이드와 면역 억제제의 사용으로 환자의 예후를 호전시킬 수 있으므로 신속한 진단과 치료가 중요하다.

## REFERENCES

- 1) Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-30.
- 2) Kadar J, Petrovicz E. Adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:663-76.
- 3) Reginato AJ, Schumacher HR, Baker DG, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum* 1987;17:39-57.
- 4) Andres E, Kurtz JE, Perrin AE, Pflumio F, Ruellan A, Goichot B, et al. Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities. *Hepatogastroenterology* 2003;50:192-5.
- 5) 장영광, 박현용, 김성후, 박성우, 홍판표. Adult onset Still's disease에서 파종성 혈관내 응고와 다발성 장기 부전이 동반된 1예. *대한류마티스학회지* 1998; 5: 262-8.
- 6) Park JH, Bae JH, Choi YS, Lee HS, Jun JB, Jung SS, et al. Adult-onset Still's disease with disseminated intravascular coagulation and multiple organ dysfunctions dramatically treated with cyclosporin A. *J Korean Med Sci* 2004;19:137-41.
- 7) Aellen P, Raccaud O, Waldburger M, Chamot AM, Gerster JC. Still's disease in adults with disseminated intravascular coagulation. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1991;80:376-8.
- 8) Van de Putte LB, Wouters JM. Adult-onset Still's disease. *Baillieres Clin Rheumatol* 1991;5:263-75.
- 9) Denault A, Dimopoulos MA, Fitzcharles MA. Meningoencephalitis and peripheral neuropathy complicating adult Still's disease. *J Rheumatol* 1990;17: 698-700.
- 10) Bruckle W, Eisenhut C, Goebel FD. Cerebral involvement of adult onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 1992;11:276-9.
- 11) Kirino Y, Takeno M, Iwasaki M, Ueda A, Ohno S,

- Shirai A, et al. Increased serum HO-1 hemophaocytic syndrome and adult onset Still's disease; use in the differential diagnosis of hyperferritinemia. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R616-24.
- 12) Ramirez C, Rubio C, Fernandez de la Puebla RA, Aguilera C, Espejo I, Fuentes F. Clinical significance of increased serum ferritin levels. *Med Clin* 2004; 122:532-4.
- 13) Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:564-72.
- 14) Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine* 2002;81:194-200.
- 15) Masson C, Le Loet X, Liote F, Renou P, Dubost JJ, Boissier MC, et al. Adult Still's disease. Part II. Management, outcome, and prognostic factors. *Rev Rhum Engl Ed.* 1995;62:758-65.
- 16) Omagari K, Matsunaga Y, Yamashita H, Nishiyama H, Hazama H, Oda H, et al. Successful treatment with cyclosporin in adult-onset Still disease manifesting as acute hepatitis with marked hyperferritinemia. *Am J Med Sci* 2003;326:148-51.
-