

식혈증후군이 동반된 성인형 스틸병 2예

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 진단검사의학교실*

김현숙 · 박근우 · 김수경 · 김지영 · 박성훈 · 신진향 · 김상경* · 최정윤

= Abstract =

Two Cases of Adult Onset Still's Disease with Concomitant Hemophagocytic Syndrome

Hyun-Sook Kim, M.D., Keun-Woo Park, M.D., Soo-Kyoung Kim, M.D.,
Ji-Young Kim, M.D., Sung Hoon Park, M.D., Jin-Hyang Shin, M.D.,
Sang-Gyung Kim, M.D.*, Jung-Yoon Choe, M.D.

Departments of Internal Medicine and Laboratory Medicine,
The Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea*

Adult onset Still's disease is an rare inflammatory disease with the characteristic of fever, skin rash, arthralgia or arthritis, lymphadenopathy, leukocytosis and multiple systemic organ involvement. Its accurate pathogenesis has not been elucidated yet. Its clinical manifestation is also very diverse, from relatively mild symptoms to severe complications such as concomitant infection, liver failure, disseminated intravascular coagulation, myocarditis, adult respiratory distress syndrome, which may lead to death in some cases. Particularly, concomitant hemophagocytic syndrome is rare complication that could induce a fatal outcome. Thus it is important to diagnose early and start treatments. Until now, it has been reported in only one case of adult onset Still's disease in Korea. Here, we report two female cases of adult onset Still's disease with concomitant hemophagocytic syndrome.

Key Words: Adult onset Still's disease (AOSD), Hemophagocytic syndrome

< 접수일 : 2006년 12월 11일, 심사통과일 : 2007년 2월 20일 >

※통신저자 : 최 정 윤

대구시 남구 대명 4동 3056-5

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 053) 650-4577, Fax : 053) 629-8248, E-mail : jychoe@cu.ac.kr

서 론

성인형 스틸병은 발열, 피부 발진, 관절통, 관절염, 림프절 종대, 백혈구 증가증 및 다발성 전신장기 침범을 특징으로 하는 염증성 질환이다. 정확한 발병 기전은 아직 밝혀지지 않았고 빈도는 정확히 알 수 없으나 매우 드물어 10만 명당 0.16명으로 성별 차이는 없는 것으로 보고된 바가 있다 (1). 임상 양상과 경과 또한 매우 다양하여 비교적 가벼운 증상에서부터 감염, 간부전, 과중성 혈관 내 응고증, 심근염, 성인형 호흡곤란 증후군 등의 심각한 합병증이 동반되어 사망에 이르는 경우도 있다 (2). 특히 식혈증후군(hemophagocytic syndrome)이 동반된 경우는 드물지만 범혈구 감소증의 형태를 나타내어 치명적인 결과를 가져올 수 있기 때문에 조기에 병을 진단하고 치료를 시작하는 것이 중요하며, 국내에서 유사 환자의 보고가 일례 있었다 (3).

저자들은 식혈증후군이 동반된 성인형 스틸병 2예를 경험하였기에 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증례 1

환 자: 34세 여자

주 소: 발열, 피부 발진, 양쪽 손목의 통증 및 부종
현병력: 16년 전 다발성 관절통(주로 양쪽 손목), 발열, 피부 발진을 주소로 인근 병원에 입원하여 류마티스 질환이라는 얘기를 듣고 치료하여 호전되었다. 그 후 1년에 2~3차례 정도 주로 과로 후에 발생하는 발열, 피부 발진, 인후통이 있었으나 특별한 치료 없이 저절로 호전되는 양상을 보였다. 내원 5일 전부터 발열, 피부 발진, 양쪽 손목의 관절통, 인후통이 있어서 급성 인후염으로 진단받고 항생제 치료를 받았으나 증상 호전이 보이지 않아 전원되었다.

과거력 및 가족력: 특이 사항 없음.

사회력: 사무직

이학적 소견: 내원 당시 혈압은 100/60 mmHg, 맥박은 60회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 38.5°C이었다. 의식은 명료했고 급성 병색 소견을 보였으며 열

굴, 몸통, 상지에 연어 빛깔의 피부 발진이 관찰되었다(그림 1). 간비대, 비장비대, 림프절 종대는 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 2,500/mm³ (호중구 43.8%), 혈색소 12.3 g/dL, 혈소판 114,000/mm³였고, 적혈구 침강속도는 40 mm/hr, C-반응단백은 10.8 mg/L로 증가 소견을 보였다. 혈청 생화학 검사상 SGOT/SGPT 159/85 IU/L, LDH 1,453 IU/L, ferritin 1,101 ng/mL로 증가된 소견 이외는 특이 소견 없었으며 기타 전해질 검사, 소변검사, 바이러스 혈청 검사 모두 이상 소견이 없었다. 혈액과 소변 배양검사서 균은 검출되지 않았고 류마티스 인자 51 IU/mL, 항핵항체, 항-CCP 항체, 항-SSA/SSB 항체, 항-dsDNA 항체, 항-RNP 항체는 음성이었다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선 검사상 특이 소견 없었고, 손목 단순 방사선 사진에서 양측 손목 관절에서 미란성 변화가 관찰되었다. 복부 컴퓨터 전산화 단층촬영에서는 비장비대와 비장 주위의 림프절 종대 이외에는 다른 이상소견은 관찰되지 않았고 경흉부 심장초음파 검사에서도 특이 소견은 없었다.

경 과: Yamaguchi 등이 제안한 분류 기준을 (4) 만족하는 성인형 스틸병으로 진단하고 prednisolone 5 mg과 비스테로이드성 항염제, methotrexate 7.5 mg/week를 투여 후 증상 호전을 보여 경과 관찰하던 중 입원 7일째 고열과 함께 전신 근육통을 심하게 호소하면서 전신에 연어 빛깔의 피부 발진이 다시 발생하였다. 당시 혈압은 100/60 mmHg, 맥박은 98회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 40.4°C로 빈맥, 발열 이외에는 특이 소견 없었으나 말초 혈액 검사에서 백혈구 800/mm³ (호중구 35%), 혈색소 8.9 g/dL, 혈소판 60,000/mm³로 범혈구 감소증이 관찰되었고, 적혈구 침강속도는 44 mm/hr, C-반응단백은 39.8 mg/L로 증가되었다. 혈청 생화학 검사상 SGOT/SGPT 1,111/271 IU/L, LDH 3,461 IU/L, total bilirubin 2.4 mg/dL로 이전보다 증가되었고 ferritin은 781 ng/mL이었다. 추적 복부 컴퓨터 전산화 단층촬영에서도 비장비대와 비장 주위에 림프선 종대 이외에 다른 소견은 관찰되지 않았고 경흉부 심장초음파 검사에서도 특이 소견이 없었다. 범혈구 감소증에 대해 시행한 골수천자 검사에서 양성 조직구(benign histiocyte)의 증가와 백혈구와 적혈구의 식혈(hemophago-



Fig. 1. Faint salmon-colored rashes on the neck, trunk (A), and face (B).

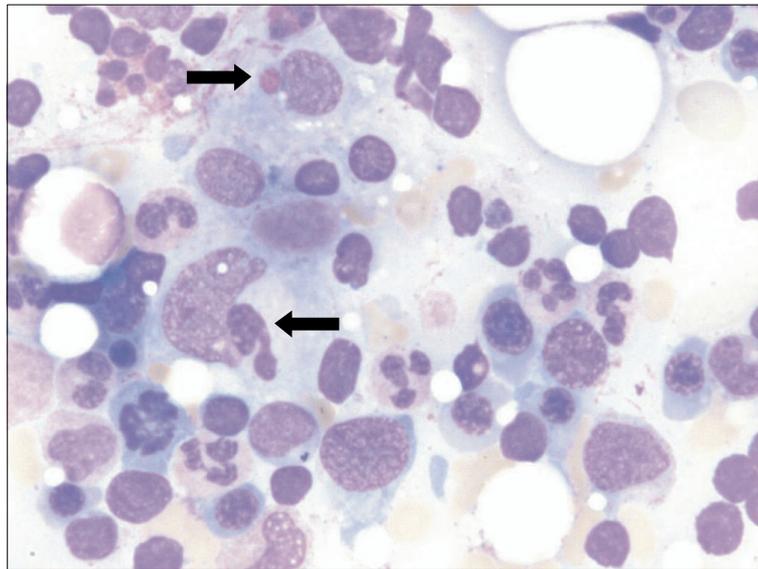


Fig. 2. Bone marrow aspiration reveals histiocytes phagocytizing red blood cells and neutrophils ($\times 400$).

cytosis) 소견을 확인하였다(그림 2). 식혈증후군이 동반된 성인형 스틸병으로 진단하고 예방적 항생제와 더불어 스테로이드 1 g 경정맥 충격요법, 면역글로블린 정주(400 mg/kg/day)를 실시하였다. 치료 다음 날부터 발열, 근육통, 피부 발진 등의 증상이 호전되었고 혈액 검사상의 이상 소견도 호전 양상을 보였다. 치료 4일째부터 cyclosporine (2 mg/kg/day)이 추가되었고, 6일째부터 면역글로블린 정주는 중단하고

스테로이드 감량을 시작하였다. 치료 16일째 퇴원하여 3개월이 지난 현재 완전히 회복되었고 prednisolone 2.5 mg/day, cyclosporine (2 mg/kg/day), methotrexate 7.5 mg/week로 외래 추적관찰 중이다.

증례 2

환 자: 45세 여자

주 소: 발열, 피부 발진, 우측 무릎의 관절통, 전

신 근육통

현병력: 특별한 과거 병력이 없던 환자로 내원 3 주 전부터 발열, 피부 발진, 우측 무릎의 관절통, 전신 근육통이 발생하여 외래에서 항생제 치료를 받았으나 호전을 보이지 않아 입원하였다.

과거력 및 가족력: 특이 사항 없음.

사회력: 가정주부

이학적 소견: 내원 당시 혈압은 120/70 mmHg, 맥박은 86회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 39.5°C였다. 의식은 명료했고 급성 병색 소견을 보였으며 전흉부와 하지에 연어 빛갈의 피부 발진이 관찰되었다. 피부 발진은 발열이 호전됨에 따라 소실되는 양상이었으며, 간비대, 비장비대, 림프절 종대는 관찰되지 않았다. 우측 무릎에 경한 압통을 호소하였으나 열감과 부종은 없었다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 19,200/mm³ (호중구 88.9%), 혈색소 11.3 g/dL, 혈소판 472,000/mm³였고, 적혈구 침강속도는 75 mm/hr, C-반응단백은 84.4 mg/L로 증가 소견을 보였다. 혈청 생화학 검사상 SGOT/SGPT 69/62 IU/L, LDH 1,247 IU/L로 증가된 것 외에는 특이 소견 없었으며 기타 전해질 검사, 소변검사, 바이러스 혈청 검사 모두 이상 소견이 없었다. Ferritin도 126 ng/mL로 정상 수치를 나타냈다. 혈액과 소변 배양검사에서 균은 검출되지 않았고 항핵항체, 류마티스 인자, 항-CCP 항체, 항-SSa/SSb 항체, 항-dsDNA 항체, 항-RNP 항체는 음

성이었다. 우측 무릎 관절 활액 검사상 백혈구 30,000/mm³ (과립구 80%)로 증가 소견을 보였으나 균은 배양되지 않았다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선 검사상 특이 소견 없었고, 무릎 단순 방사선 사진에도 특이 소견은 관찰되지 않았다. 복부 컴퓨터 전산화 단층촬영에서는 비장비대 이외는 특이 소견은 없었다. 경흉부 심장 초음파 검사와 뼈 동위원소 검사에서도 특이 소견은 없었다.

경과: 입원 후 7일간 경험적 항생제를 사용하였으나 증상 호전은 보이지 않았고 시행한 검사에서도 발열의 원인으로 여겨지는 소견을 보이지 않아, Yamaguchi 등이 제안한 분류 기준을 (4) 만족하는 성인형 스틸병으로 진단하고 prednisolone 30 mg과 비스테로이드성 항염제를 투여하였다. 치료 다음날부터 증상이 호전되는 소견을 보여 경과를 관찰하던 중 치료 5일째 다시 고열과 함께 전신 근육통, 피부 발진이 발생하였다. 당시 혈압은 100/60 mmHg, 맥박은 98회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 40.4°C로 이전과 변화 없었으나 말초 혈액 검사에서 백혈구 22,800/mm³ (비정형 림프구 52%), 혈색소 12.1 g/dL, 혈소판 179,000/mm³로 백혈구 증가증이 나타나고 말초혈액 도말검사상 비정형 림프구가 다수 관찰되었다(그림 3A). 적혈구 침강속도 120 mm/hr, C-반응단백 193 mg/L, SGOT/SGPT 1,108/195 IU/L, LDH 10,300 IU/L, ALP 1,325 IU/L, γ -GTP 300 IU/L, fer-

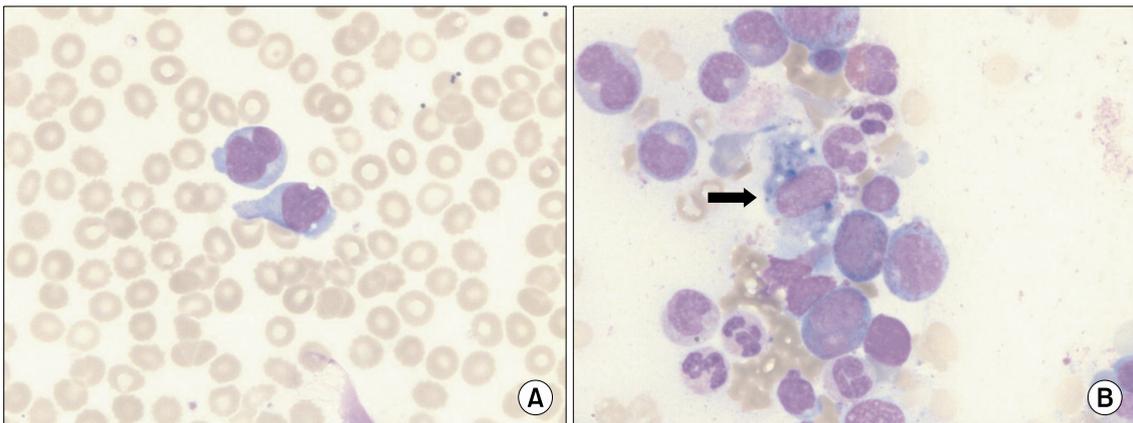


Fig. 3. Atypical lymphocytes in peripheral blood smear ($\times 400$) (A) and phagocytizing histiocyte (arrow) in bone marrow aspirates ($\times 400$) (B).

ritin 832 ng/mL로 증가하였고 total bilirubin은 0.8 mg/dL로 정상소견을 나타내었다. 간 기능 악화로 인해 실시한 간 조직 생검에서는 특이 소견 보이지 않았으나, 말초 혈액 도말검사에서 비정형 림프구로 인해 실시한 골수천자 검사에서 양성 조직구의 증가와 혈소판 식혈 소견을 확인하였다(그림 3B). 식혈 증후군이 동반된 성인형 스틸병으로 진단하고 스테로이드 1 g 경정맥 충격요법, cyclosporine (2 mg/kg/day) 경구 투여를 시작하였다. 치료 다음날부터 발열, 근육통, 피부 발진 등의 증상이 호전되었고 혈액 검사상의 이상 소견도 호전 양상을 보였다. 치료 6 일째부터 스테로이드 감량을 시작하였고, 치료 10 일째 퇴원하여 2개월이 지난 현재 증상은 회복되었고 간 기능 수치도 점차 호전되고 있으며 prednisolone 20 mg/day, cyclosporine (2 mg/kg/day), methotrexate 7.5 mg/week로 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

식혈증후군은 대식세포(macrophage)와 T세포의 부적절한 증식과 활동성의 증가로 인해서 골수, 비장과 같은 세망내피계(reticuloendothelial system)에서 대식세포의 조혈간세포(hemopoietic stem cell) 식작용(phagocytosis)이 특징적으로 나타나는 드문 질환이다. 원인으로서는 가족성이나 일차적으로 생기기도 하지만 대부분의 경우 Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus 등의 바이러스 감염, 약물, 혈액학적 악성종양, 자가 면역 질환 등에 이차적으로 생긴 reactive hemophagocytic syndrome (RHS)으로 알려져 있다 (5,6). RHS의 발생기전은 아직 명확하지는 않지만 과도한 면역 반응을 조절하지 못하는 것이 주된 원인인 것으로 알려져 있다. 일부 연구에서 RHS 환자에서 NK 세포와 세포독성(cytotoxic) T세포의 활동성이 감소하는 것을 확인할 수 있는데 (7), 이것은 NK 세포와 T세포의 세포독성기능에 관여하는 perforin의 감소와 관계가 있다 (8). 이렇게 세포독성기능이 손상되면 감염된 세포를 제거하지 못하고 계속된 항원의 자극이 생기게 되고 결국 림프구와 대식세포의 지속적인 증식과 활성을 일으켜서 TNF- α , interleukin (IL)-6, IL-8, IL-18을 분비해서 발열, 응고 장애, 간기능 장애를 일으키고 골수 안의 식혈현상을 초래할

수 있다 (8). RHS은 골수에서 양성 조직구의 증식과 식혈현상이 특징적인 소견으로 임상양상이나 검사결과를 보고 RHS의 가능성을 고려할 수는 있지만 골수검사를 통해서만 확진을 내릴 수 있다. 자가 면역 질환인 성인형 스틸병에서의 식혈증후군 동반 역시 보고되고 있고 심각한 합병증으로 치명적인 결과를 가져올 수 있기 때문에 조기에 병을 발견하고 일찍 치료를 시작하는 것이 중요하다 (9-11).

성인형 스틸병과 동반된 RHS의 유병률에 대한 자료는 부족하지만, 최근 50명을 대상으로 시행한 연구에 의하면 성인형 스틸병에 동반된 RHS의 유병률이 12% 정도로 성인형 스틸병 환자에서 RHS이 발생한 경우가 의외로 많은 것을 알 수 있다 (11). 그러나 실제로 보고가 되는 경우는 많지 않은데 그 이유는 RHS의 증상과 검사결과가 성인형 스틸병과 유사할 시에는 골수 검사를 하지 않는 경우가 많고, 골수 검사를 하여도 정확한 진단이 내려지지 않는 경우가 있는 것과 관계가 있을 것으로 여겨진다. 따라서 성인형 스틸병 환자에서 혈구 감소증이 있거나 심각한 간기능 장애, 응고 장애 등이 동반된다면 RHS의 가능성을 먼저 고려하여 조기에 골수 검사를 시행하고 RHS의 진단이 내려지면 조기에 치료를 시작하여야 한다고 생각된다. 증례 2의 경우에서도 일반적인 RHS의 범혈구 감소증의 형태가 아닌 간기능 장애가 주 증상으로 나타나서 골수 검사를 하지 않았으면 RHS의 진단이 어려웠을 것으로 여겨진다.

성인형 스틸병의 치료는 비스테로이드성 항염제, 전신성 스테로이드, DMARD (disease modifying anti-rheumatic drug) 등이 통상적으로 사용되며, 이러한 치료에 반응이 없을 때에는 면역글로블린 정주, 최근에는 infliximab, etanercept 등의 TNF 길항제의 사용이 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다 (2,12,13). RHS이 동반된 경우에서 아직까지 대규모의 전향적, 이중맹검검사로 연구된 치료법은 없지만 대부분의 연구에서는 고용량의 스테로이드를 일차 치료제로 투여했을 때 효과가 있었다. 면역글로블린 정주의 효과도 보고되고 있는데 면역글로블린 정주의 투여 방법은 치료 효과에 영향을 끼치지 않았으나 투여 시점은 영향을 끼쳐서 RHS의 초기 몇 시간 내에 투여했을 때 효과가 있다는 보고가 있다 (14). 그리고 cyclosporine도 RHS이 동반된 성인형 스틸병에서 효

과가 있다고 하며 국내에서도 유사한 경우의 cyclosporine에 대한 유용성이 보고된 바 있다 (3).

증례 1의 경우에는 처음부터 범혈구 감소증과 임상증상으로 RHS이 동반된 성인형 스틸병의 가능성을 의심하여 조기 진단과 함께 고용량 스테로이드와 면역글로블린 정주, cyclosporine을 즉시 투여하였고 그 후 환자의 증상, 검사결과가 빠르게 호전되어 현재 완전 관해가 된 상태이다. 반면에 증례 2에서는 성인형 스틸병이 보다 진행된 후에 RHS의 양상을 보여서 진단이 늦었고 초기에 적절한 치료가 이루어지지 않았다. 더구나 환자가 치료에 잘 협조하지 않아 조기 퇴원하여 현재 외래에서 경과관찰 중인데, 증상은 회복되었지만 혈액검사상 간기능 수치와 백혈구 증가증은 아직 악화와 호전을 반복하고 있어서 현재 상태에서 조금 더 경과 관찰 후 완전 관해가 어려우면 TNF 길항제의 투여를 고려하고 있다.

요 약

식혈증후군이 동반된 성인형 스틸병은 드물지만 치명적인 결과를 가져올 수 있기 때문에 초기에 병을 진단하고 일찍 치료를 시작하는 것이 중요하며, 저자들은 골수 검사로 식혈 증후군이 확진된 성인형 스틸병 2예를 경험하였기에 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH, Penne YL, Masson C, Renou P, et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis* 1995;54:587-90.
- 2) Efthymiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:564-72.
- 3) Park JH, Bae JH, Choi YS, Lee HS, Jun JB, Jung S, et al. Adult-onset Still's disease with disseminated intravascular coagulation and multiple organ dysfunctions dramatically treated with cyclosporine A. *J Korean Med Sci* 2004;19:137-41.
- 4) 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.
- 5) Kumakura S, Ishikura H, Umegae N, Yamagata S, Kobayashi S. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Med* 1997;102:113-5.
- 6) Amenomori M, Migita K, Miyashita T, Yoshida S, Ito M, Eguchi K, et al. Cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome in a patient with adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:100-2.
- 7) Egeler RM, Shapiro R, Loechelt B, Filipovich A. Characteristic immune abnormalities in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:340-5.
- 8) Grom AA. Natural killer cell dysfunction: a common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? *Arthritis Rheum* 2004;50:689-98.
- 9) Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre MH, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum* 2003;49:633-9.
- 10) Kumakura S, Ishikura H, Munemasa S, Adachi T, Murakawa Y, Kobayashi S. Adult onset Still's disease associated hemophagocytosis. *J Rheumatol* 1997;24:1645-8.
- 11) Arlet JB, Le TH, Marinho A, Amoura Z, Wechsler B, Papo T, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1596-601.
- 12) Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B, Club Rhumatismes et Inflammation. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005;64:262-6.
- 13) Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, Efthymiou A, Katsilambros N, Sfrikakis PP. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol* 2004;23:45-9.
- 14) Emmenegger U, Frey U, Reimers A, Fux C, Semela D, Cottagnoud P, et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol* 2001;68:4-10.