

성인형 스틸병에 동반된 폐동맥 고혈압

한양대학교 의과대학 류마티스병원 내과학교실

우진현·장선주·유대현

= Abstract =

A Case of Pulmonary Hypertension in a Patient with Adult-onset Still's Disease

Jin-Hyun Woo, M.D., Sun-Joo Chang, M.D., Dae-Hyun Yoo, M.D.

*Department of Internal Medicine, The Hospital for Rheumatic Diseases,
Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea*

Pulmonary hypertension is one of the serious complications of autoimmune rheumatic disease, and it is becoming an important cause of morbidity and premature death. Pulmonary involvement occurs occasionally in adult-onset Still's disease (AOSD), but pulmonary hypertension has not been previously reported in Korea. We describe a 33-year-old woman with 5-year history of AOSD who presented with pulmonary hypertension, without evidences of pleural or parenchymal involvement of the lung, pulmonary embolism or any other obvious cause. Here, we report an AOSD patient with pulmonary hypertension with review of the literatures.

Key Words: Adult onset Still's disease (AOSD), Pulmonary hypertension

서론

성인형 스틸병(adult onset Still's disease)은 드문 전신성 염증성 질환으로 고열과 관절염, 백혈구 증가

증, 소실성 피부발진, 림프절 종대, 간, 비장 종대 등을 특징으로 하는 질환이다. 성인형 스틸병은 일과성 폐렴, 홍막염, 심낭염 등의 심폐질환을 동반할 수 있으나 급성 호흡곤란 증후군이나 제한성 폐질환, 심낭압전, 심근염으로 발전하는 경우는 매우 드물다

<접수일 : 2007년 2월 10일, 심사통과일 : 2007년 3월 30일>

※통신저자 : 유대현

서울시 성동구 행당동 17번지

한양대학교 의과대학 류마티스병원 내과학교실

Tel: 02) 2290-9202, Fax: 02) 2298-8231, E-mail: dhyoo@hanyang.ac.kr

(1). 폐동맥 고혈압은 전신성 류마티스 질환의 합병증 중 하나로 오른쪽 심장의 과부하와 운동능력 저하, 호흡곤란, 부정맥 등을 야기함으로써 사망의 주요한 원인이 되며 최근 그 중요성이 부각되고 있다. 폐동맥 고혈압은 전신성 홍반성 루푸스나 전신성 경화증, 혼합결합조직병과 비교적 잘 동반되며 류마티스관절염이나 쇼그렌 증후군, 일차성 항 인지질 항체증후군, 피부근염에서는 드물지만 치명적인 합병증으로 동반된 경우가 일부 보고되었다 (2). 성인형 스틸병에서 폐동맥 고혈압이 발생한 경우는 매우 드물어 외국에서 2예가 보고되었으나 (3,4) 우리나라에서 보고된 예는 없었다. 본 저자들은 성인형 스틸병 환자에서 폐동맥 고혈압을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 33세 여자

주 소: 노작성 호흡곤란

현병력: 8년 전 39°C 이상의 발작성 발열과 소실성 피부발진, 다발성 관절통, 인후통을 주소로 내원하였다. 내원 당시 백혈구 21,200/mm³ (중성구 87%), ALT/AST 54/163 IU/L, C-반응단백 5.20 mg/dL, 적혈구 침강속도 50 mm/hour, 혈청 ferritin 5,769 ng/mL로 증가되어 있었으며 류마티스인자와 항핵항체는 음성이었다. 복부 초음파에서 경미한 간비종대 소견을 보였고 골수검사는 특이 소견이 없었으며, 세균 배양검사와 바이러스 항체검사는 음성소견을 보여 성인형 스틸병으로 진단받았다. Prednisolone과 비스테로이드 항염제 및 항 말라리아제를 투여하였으나 반복적으로 발열이 지속되어 cyclosporine 사용 후 발열과 관절통이 호전되었다. 이후에도 간헐적으로 발열과 관절통이 있어 prednisolone과 cyclosporine으로 조절하던 중 내원 3년 전부터 운동 시에 나타나는 약간의 진행성 호흡곤란과 좌위 호흡 증세가 있어 내원하였다. 레이노 현상이나 피부 당김, 쇼그렌 증후군 등의 증상은 동반되지 않았다.

이학적 검사: 내원 당시 혈압은 110/70 mm/Hg, 맥박은 88회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36°C였다. 흉부 청진에서 천명음이나 수포음은 청진되지 않았고 좌흉골연에서 수축기 심잡음이 있었고 심박은 규칙

적이었다. 하지 부종은 없었고 하지에서 심부정맥 혈전증을 의심할만한 소견은 없었다.

검사실 소견: 일반혈액검사에서 백혈구 8,300/mm³, 혈색소 11.8 g/dL, 혈소판 298,000/mm³였으며 동맥혈 검사에서 pH 7.423, PaCO₂ 35.5 mmHg, Pa O₂ 86.8 mmHg, HCO₃ 22.7 mmol/L, SaO₂ 97.2%로 정상소견을 보였다. ALT/AST 13/23 IU/L, C-반응단백 1.79 mg/dL, 적혈구 침강속도 24 mm/hour, 혈청 ferritin 417.2 ng/mL, prothrombin time 10.9초(114%), 항핵항체, 류마티스인자, 항인지질 항체는 음성소견을 보였고 D-dimer는 0.2 mg/L로 증가되어 있는 소견을 보이지 않았으며 혈청 보체는 정상범위였다.

흉부 방사선 사진에서 심장의 크기는 정상이었고 폐동맥의 돌출과 양측 폐문부의 확장 소견을 보였으나 폐실질에 비정상 음영은 관찰되지 않았다(그림 1). 폐기능 검사에서 폐활량은 정상 소견을 보였으나 폐 확산능은 예측치 대비 33.4%로 감소되어 있었다. 심전도에서는 정상 소견을 보였으며, 폐 환기관류 스캔에서 관류 결손은 보이지 않았고 흉부 단층촬영에서 폐색전증을 의심할만한 병변은 관찰되지 않았다. 경흉부 심초음파에서 우심방과 우심실의 확장 소견 관찰되며 심실과 심방 중격은 완전하였고 정상 판막 모양을 보였으며 중등도의 삼첨판 역류와

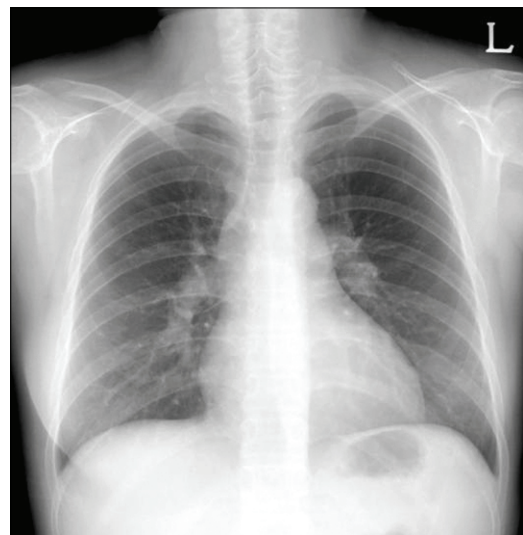


Fig. 1. Chest PA shows enlarged central pulmonary arteries.

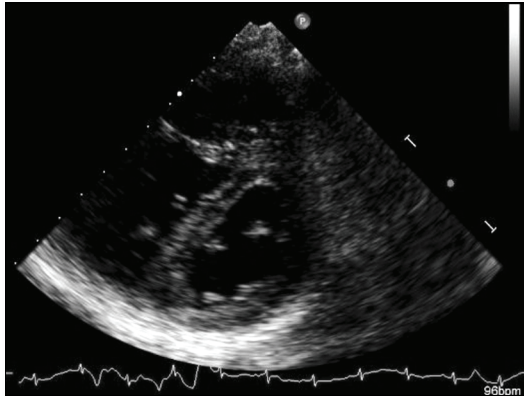


Fig. 2. Transthoracic echocardiography shows D-shape left ventricular cavity.

좌심실이 D 모양으로 관찰되었고 추정 수축기 폐동맥압이 75.3 mmHg로 증가된 소견을 보였다(그림 2). 좌심실 수축기능이나 심실벽의 운동은 정상이었다. 6분간 걷기 검사를 시행하였고 450 m를 보행할 수 있었다.

치료와 경과: Cyclosporine 100 mg/day, prednisolone 20 mg/day, nifedipine 30 mg/day, sildenafil 200 mg/day, methotrexate 10 mg/week를 사용하였다. Warfarin을 이용한 항응고요법을 시행하여 INR은 2~3으로 유지하였고, cyclophosphamide (500 mg/m²/day) 충격요법을 4주 간격으로 시행하였다. 발열 등의 전신증상은 별로 없어 prednisolone은 5 mg/day까지 감량하였으며 다른 치료는 계속 유지하였다. Cyclophosphamide 충격요법을 3차례 후 시행한 6분간 걷기 검사는 450 m에서 600 m로 호전되었으나 여전히 노작성 호흡곤란을 호소하고 경흉부 심초음파에서 추정 수축기 폐동맥압은 75.0 mmHg로 변화가 없었다. 안면홍조와 흉부 불쾌감을 호소하여 sildenafil을 중지하고 beraprost sodium 60 µg/day로 대체하였다. 항응고요법은 6개월 동안 시도하였으나 환자의 순응도가 좋지 않아 중지하였다. 이후 7차례 cyclophosphamide 충격요법을 더 시행하여 총 10차례 시행하였으나 호흡곤란은 계속 진행되고, 심초음파에서 추정 수축기 폐동맥압은 변화가 없었다. Beraprost는 중지하고 iloprost (2.5 µg/회, 3~6회/일) 흡입치료를 시도하였으나, 환자의 순응도가 좋지 않았으며 시작 후 9개월

간 증상의 정도에 따라 필요한 경우에만 간헐적으로 사용하였다. 그러나 호흡곤란(NYHA III/IV)이 진행되고 경흉부 심초음파에서 추정 수축기 폐동맥압이 94.64 mmHg로 상승하는 소견을 보여 bosentan 투여를 계획 중이다.

고 찰

자가면역성 류마티스 질환과 동반된 폐동맥 고혈압의 가장 중요한 원인은 혈관 내피세포의 기능장애와 혈관내피세포와 평활근의 증식에 의한 세동맥의 재형성에 의한 것이다 (5). 안정 시 폐동맥압이 증가하려면 70% 이상의 혈관단면의 감소가 있어야 하며, 이러한 혈관능의 감소는 혈전, 염증, 혈관경련에 의해 발생한다. 이러한 변화는 근본적으로 일차성 폐동맥 고혈압과 자가면역성 류마티스 질환에 의한 폐동맥 고혈압에서 모두 관찰된다. 폐동맥 고혈압 환자의 혈관 조직에서 가장 특징적인 소견인 그물모양병변(plexiform lesion)이 관찰되는데 이는 내피세포와 평활근세포, 근육섬유모세포의 증식에 의한 혈관의 해체로 이루어진다 (6). 이러한 소견은 염증반응이 중요한 역할을 하는데, 혈관주위에서 T 림프구나 대식세포의 무리가 관찰되고 이러한 염증세포에서 IL-1, IL-6 같은 사이토카인이나 혈소판유래 성장인자, 혈관내피세포유래 성장인자 등이 분비됨으로써 혈관의 재형성을 촉진한다 (7).

일차성 폐동맥 고혈압과 자가면역 질환과는 여러 공통점을 가지고 있는데, 일차성 폐동맥 고혈압 환자의 약 40%에서 항핵항체가 양성이며, 레이노 현상이 흔하고, interleukin (IL)-1, IL-6 같은 염증성 사이토카인이 증가하는 것을 예로 들 수 있다 (8). 폐동맥 고혈압은 전신성 경화증이나 전신성 홍반성 루푸스 같은 류마티스 질환에서는 흔히 동반되는 합병증이나 류마티스관절염이나 피부근염, 일차성 쇼그렌 증후군에서는 비교적 드물게 동반된다. 전신홍반 루푸스에서 폐동맥 고혈압의 위험인자로는 질환의 활성도가 높고, 레이노 현상, 류마티스인자나 항 인지질항체가 양성이거나 endothelin-1이 증가되어 있을 경우로 알려져 있다 (9). 그러나 성인형 스틸병은 질환 자체의 발생률이 매우 드물고 병인과 발생과정이 잘 알려져 있지 않으며, 폐동맥 고혈압이 보고된 예

가 전 세계적으로 2예밖에 없어 그 원인이나 위험인자를 정확히 알기는 어렵다.

폐동맥 고혈압의 진단은 안정시 평균 폐동맥압 25 mmHg 이상, 운동 시 30 mmHg 이상이며 이차성 폐고혈압을 일으킬 수 있는 조건들, 예를 들면 만성 폐쇄성 폐질환, 폐 실질의 질환, 좌우단락, 좌심부전, 폐색전증 등이 배제되어야 한다 (10). 진단에서 가장 유용한 방법으로 경흉부 심초음파를 이용할 수 있고 우심도자술을 이용하여 확진할 수 있다. 본 증례는 성인형 스틸병으로 진단되고 5년만에 폐동맥 고혈압이 발생하였으며 폐색전증이나 폐실질의 질환, 좌심 기능부전 등의 다른 원인을 찾을 수 없어 성인형 스틸병과 관련된 염증성 폐혈관 장애에 의한 폐동맥 고혈압이라고 추정하였다.

폐동맥 고혈압의 치료는 일반적으로 저산소증, 색전의 방지, 염증 조절을 바탕으로 한다. 폐동맥 고혈압을 악화시킬 수 있는 흡연은 피해야 하며 산소 포화도가 90% 미만인 경우 가택 산소요법을 시행하여야 한다. 항응고 치료가 폐동맥 고혈압에 도움을 주는 기전은 확실하지 않으나 좁아진 폐동맥에 혈전이 새로 생기는 것을 방지하는 것으로 생각되고 있으며 warfarin을 사용한 경우 혈관확장제에 반응하지 않는 환자에서 3년 생존율을 31%에서 62%로 개선시켰다는 보고가 있다 (11). 염증은 폐혈관 세포의 손상과 기능장애를 일으키는 중요한 원인이므로 부신피질호르몬제 정맥주사나 혈장교환술, cyclophosphamide 등의 적극적인 항염증치료가 필요하며, 전신성 홍반성 루푸스와 동반된 폐동맥 고혈압 환자에서 cyclophosphamide 충격요법이 임상증상과 혈액학적인 호전을 보였다는 보고가 있다 (12). 혈관확장제로는 우선 칼슘통로 차단제를 사용할 수 있으며 우심도자술에서 폐동맥 반응성 검사에서 양성을 보인 경우에만 도움이 되고 폐동맥 고혈압의 진행을 막지는 못하는 것으로 알려져 있다. 이에 비해서 Epoprostenol 등 prostacyclin 유사체는 폐동맥압의 저하, 혈액학적 증상의 개선을 보였으며 생존기간의 연장을 가져왔다. Epoprostenol 정주는 효과는 양호하나 반감기가 짧아서 24시간 정주하여야 하는 불편함이 있으나 흡입 iloprost의 사용으로 순응도가 향상되었다. 경구 prostacycline 유사체인 beraprost가 폐동맥 고혈압 환자의 혈액학적 지표와 생존율을 향상시키는 것으로 알려

져 있으나 약 일 년 후에는 효과가 감소하여 beraprost의 유익한 효과가 시간이 경과할수록 약해진다는 가능성을 시사하고 있다 (13). 다른 제제로 phosphodiesterase 억제제는 산화질소에 대한 폐혈관 반응을 증대시킨다. 제5형 phosphodiesterase 억제제인 sildenafil은 흡입 산화질소 또는 iloprost와의 병용사용으로 폐동맥 폐기압을 감소시키고 폐혈관 작용을 감소시킨다는 보고가 있다 (14). Endothelin-1 (ET-1)은 폐동맥 고혈압의 발병기전에 중요한 역할을 하며 ET-1수용체의 길항제인 bosentan의 사용은 전신성 경화증과 동반된 폐동맥 고혈압에서 운동능력의 향상과 심폐혈류역학의 개선을 가져왔다는 보고가 있다 (15). 지금까지 보고된 다른 증례는 9년간 AOSD로 치료 중인 환자로 전신증상의 재발과 함께 급성으로 폐동맥 고혈압이 발생하여 칼슘통로 차단제와 고용량의 스테로이드를 치료제로 사용하였으나 조절이 되지 않았다. 항 IL-1 길항제인 anakinra를 사용한 다음, 발열이나 관절증상은 호전되었으나 우심부전은 급성 경과를 보이면서 계속 진행되어 사망에 이르렀다 (3). 본 증례는 약물을 계속 투여 중인 상태에서 안정 상태와 재발을 반복하는 성인형 스틸씨병 환자로서 폐동맥 고혈압이 비교적 만성 경과를 보이면서 진행되었다. Cyclophosphamide와 cyclosporine, prednisolone을 이용한 면역억제 치료와 더불어 칼슘통로 차단제와 sildenafil을 사용하였으며, 임상 증상의 호전은 있었으나 폐동맥압의 변화는 초래되지 않았다. Iloprost 흡입제를 시도해 보았으나 환자가 지속적으로 사용하지 않아 임상 경과의 호전을 충분히 관찰할 수는 없었다. 앞으로 ET-1수용체의 길항제인 bosentan의 사용을 계획하고 있다.

류마티스질환에 동반된 폐동맥 고혈압의 예후는 좋지 않으며 조기 사망의 원인이 된다. 그러나 최근 prostacyclin제제나 ET-1 길항제가 치료에 도입된 후 폐동맥 고혈압의 환자의 생존율에 획기적인 증가를 가져왔다. 현재까지 성인형 스틸씨병과 동반된 폐동맥 고혈압 환자에서 예후를 개선할 만한 확립된 선별검사나 조기진단방법은 없으나, 경미한 호흡곤란을 호소하는 환자라도 반드시 폐확산능을 포함한 폐기능검사와 심초음파 등의 검사를 시행해야 할 필요가 있고, 폐동맥 고혈압으로 진단될 경우 적절한 치료를 시행하여 환자의 생존율을 높이는 데 노력해야

할 것이다.

요 약

류마티스질환과 동반된 폐동맥 고혈압은 생존율의 저하와 밀접한 관련이 있으므로 중요한 합병증이나, 성인형 스틸병과 동반된 예는 매우 드물다. 저자들은 진행성 호흡곤란을 주소로 내원한 성인형 스틸병 환자에서 동반된 폐동맥 고혈압을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Decary F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine* 1991;70:118-36.
- 2) Coghlan JG, Handler C. Connective tissue associated pulmonary arterial hypertension. *Lupus* 2006;15:138-42.
- 3) Mubashir E, Ahmed MM, Hayat S, Heldmann M, Berney SM. Pulmonary hypertension in a patient with adult-onset stills disease. *Clin Rheumatol* 2006.
- 4) Zen A, Yamashita N, Ueda M, Asakawa Y, Yoshikawa Y, Funai T, et al. A case of adult Still's disease with pulmonary hypertension. *Ryumachi* 1990;30:45-52.
- 5) Magliano M, Isenberg DA, Hillson J. Pulmonary hypertension in autoimmune rheumatic diseases: where are we now? *Arthritis Rheum* 2002;46:1997-2009.
- 6) Tudor RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994;144:275-85.
- 7) Eddahibi S, Humbert M, Sediame S, Chouaid C, Partovian C, Maitre B, et al. Imbalance between platelet vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor in pulmonary hypertension. Effect of prostacyclin therapy. *Am J Respi Crit Care Med* 2000;162:1493-9.
- 8) Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1628-31.
- 9) Shen JY, Chen SL, Wu YX, Tao RQ, Gu YY, Bao CD, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1999;18:147-51.
- 10) Dantzker DR. Primary pulmonary hypertension. The American experience. *Chest* 1994;105(Suppl):26S-8S.
- 11) Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *New Engl J Med* 1992;327:76-81.
- 12) Sanchez O, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases. *Thorax* 1999;54:273-7.
- 13) 최혜숙, 이상도. 폐동맥고혈압에서 폐혈관계 작용약물. 결핵 및 호흡기 질환 2006; 60: 142-50.
- 14) Wilkens H, Guth A, Konig J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-22.
- 15) Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23.