

## 전신형 연소성 류마티스관절염의 임상 경과에 대한 고찰

한양대학교 의과대학 내과학교실, 류마티스병원 류마티스내과

김지은 · 방소영 · 안상봉 · 임금남 · 김현수 · 엄완식 · 김태환 · 전재범 · 배상철 · 유대현

= Abstract =

### Clinical Features and Course of Systemic Onset Juvenile Rheumatoid Arthritis

Ji Eun Kim, M.D., So Young Bang, M.D., Sang Bong Ahn, M.D., Keum Nam Rim, M.D.,  
Hyun Soo Kim, M.D., Wan Sik Uhm, M.D., Tae Hwan Kim, M.D., Jae Bum Jun, M.D.,  
Sang Cheol Bae, M.D., Dae Hyun Yoo, M.D.

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, The Hospital for Rheumatic  
Disease, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Objective:** Juvenile rheumatoid arthritis (JRA) is classified as polyarticular, oligoarticular, and systemic onset type by clinical symptoms presented during first six months. This study was performed to investigate the clinical features and course of systemic onset JRA.

**Methods:** We performed a retrospective study for patients who were diagnosed as JRA between March 2000 and March 2006 according to the JRA criteria of the International League of Association for Rheumatology (ILAR).

**Results:** Of the 216 JRA patients, 33 patients (11 male/ 22 female) were systemic onset type. Because of insufficient data, 6 patients were excluded. Chief complaints at the time of diagnosis were fever (81.5%) and arthralgia (77.7%). During the disease course, all patients manifested fever and arthritis, rash (59.2%) and splenomegaly (22.2%) also occurred. Most patients had symmetric (81.5%) arthritis, and involved more than five joints (59.3%) including knee and wrist. Anemia, leukocytosis, and thrombocytosis were common laboratory abnormalities. Almost all patients had elevated level of C-reactive protein and erythrocyte sediment rate. Some patients had positive results about immunologic marker such as rheumatoid factor (3.8%), antinuclear antibody (57.7%), and antiperinuclear factor (9.5%). Therapeutic regimens included glucocor-

< 접수일 : 2007년 9월 13일, 심사통과일 : 2007년 10월 17일 >

※ 통신저자 : 유 대 현

서울시 성동구 행당동 17번지

한양대학교 의과대학 내과학교실

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

ticoids (88.9%), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (81.5%), methotrexate (81.5%), and hydroxychloroquine (55.6%). Biologic agents were applied in 5 patients, and 3 showed improvement of disease activity. Combination therapy was introduced in 18.5% of patients, and 63% of patients still required medications.

**Conclusion:** In Korea, systemic onset JRA patients had variable clinical manifestations and chronic course of disease, which often extended into adulthood.

**Key Words:** Juvenile rheumatoid arthritis, Systemic onset

## 서 론

연소성 류마티스관절염은 소아에서 비교적 드물게 발생하는 만성질환 중 하나이다 (1). 16세 이하의 소아에서 최소 6주 이상 다른 이유 없이 관절 종창이 존재하거나, 다음의 사항: 관절압통, 관절운동 제한, 관절운동시 통증, 관절의 온기(warmth) 중 두 가지 이상이 존재할 때 연소성 류마티스관절염이라 정의하며 (2), 발병 후 처음 6개월 내에 나타나는 증상에 따라 크게 다수관절형, 소수관절형, 전신형으로 분류된다 (3).

전신형 연소성 류마티스관절염의 경우, 류마토이드 홍반과 39°C 이상의 고열이 발생하는 것이 특징적이며, 전체 연소성 류마티스관절염 중 약 10%를 차지한다 (4). 이러한 전신형 연소성 류마티스관절염은 관절 증상 이외에 다양한 전신 증상을 나타낼 수 있으며, 성장 저하나 발달 미숙으로 장애를 남기기도 한다 (5).

병태생리에 관해서는 아직 명확하게 밝혀진 바는 없으나, 인터루킨 1, 인터루킨 6, 인터루킨 12, 종양괴사인자 알파 등의 염증성 시토카인이 만성 관절염에서의 염증이나 손상 반응과 관련되어 있다 (6). 인터루킨 1의 경우 전신형 연소성 류마티스관절염에서 발현이 증가, 활성화되어 있으며, 차단 시 질병이 호전되는 양상을 보인다 (7).

이번 연구에서는 전신형 연소성 류마티스관절염의 주된 임상 양상과 치료를 통한 경과를 살펴보고, 기존의 연구 결과와 비교를 통해 최근 국내 전신형 연소성 류마티스관절염의 경향을 파악하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2000년 3월부터 2006년 3월까지 류마티스 병원에서 전신형 연소성 류마티스관절염으로 진단 받았던 환자를 대상으로 하였다. 이들은 1997년 Durban에서 개정된 International League of Associations for Rheumatology (ILAR) 분류 기준에 따라, 최소 6주의 관절염과 최소 2주간 매일 열이 동반되거나 선행했던 환자들에서, 비고정형 홍반성 발진, 전신 림프절병증, 비장비대 혹은 간비대, 장막염 중 한가지 이상이 동반되었을 때 전신형 연소성 류마티스관절염이라 진단되었다. 반면, 감염이나 악성 종양이 의심되는 경우 대상에서 제외하였다.

### 2. 방법

발병 당시와 병의 경과 중 발열, 관절염, 비고정형 홍반성 발진, 림프절병증, 간비대, 비장비대 등의 진단에 특이적인 증상 유무와 근육통, 인후통 등 비특이적인 증상의 동반 여부, 혈액검사 결과, 외래 추적 동안 사용했던 치료약제 및 현재의 치료여부 등에 대해 의무기록을 중심으로 후향 분석을 시행하였다.

## 결 과

### 1. 대상의 특성

2000년 3월부터 2006년 3월까지 연소성 류마티스관절염으로 진단 받은 환자 총 216명을 대상으로 ILAR 분류기준을 적용 시 소수관절형이 92명(42.6%), 다수관절형이 91명(42.1%), 전신형이 33명(15.3%)이었다. 전신형 33명 중 남자 11명(33.3%), 여자 22명으로 남녀 비는 1 : 2였다. 이들 33명 중 최소 3번

이상의 외래 추적관찰과 전혈구 검사를 포함한 혈액 검사를 시행했던 환자는 27명(81.8%)이며, 남자 9명(33.3%)과 여자 18명(66.7%)에 대해 평균  $62.5 \pm 50.4$  개월(3~194개월) 동안 추적관찰을 시행하였다.

대상 환자에서 증상이 발현되었던 평균 나이는  $9.9 \pm 4.1$ 세였으며, 진단받은 평균 나이는  $11.5 \pm 4.1$ 세였다. 발병연령은 3세 미만 1예(3.7%), 3~5세 2예(7.4%), 5~7세 3예(11.1%), 7~9세 5예(18.5%), 9~11세 3예(11.1%), 11~13세 2예(7.4%), 13~15세 7예(25.9%), 15세 이상에서 진단받은 경우가 4예(14.8%)가 있었다(그림 1).

## 2. 임상증상

전신형 연소성 류마티스관절염으로 진단 받기 이전 발병 초기의 주된 임상증상으로는 발열 22예(81.5%), 관절통 21예(77.7%), 피부 발진 7예(25.9%), 인후통 4예(14.8%), 근육통 2예(7.4%)가 있었다.

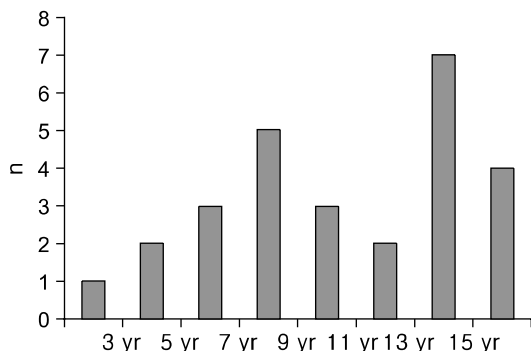


Fig. 1. Age distribution of systemic onset JRA at onset.

Table 1. The changes of clinical manifestations in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis during follow up period

Clinical manifestations	At diagnosis	During follow up
Intermittent high fever	22 (81.5%)	27 (100%)
Arthritis	21 (77.7%)	27 (100%)
Rash	7 (25.9%)	16 (59.2%)
Lymphadenopathy		4 (14.8%)
Hepatomegaly		4 (14.8%)
Splenomegaly		6 (22.2%)
Myalgia	2 (7.4%)	4 (14.8%)

병의 경과 중에 모든 환자에서 발열과 관절염이 확인되었으며, 피부 발진 16예(59.2%), 경부 림프절 병증 2예(7.4%), 살고랑 림프절병증 1예(3.7%), 창자 간막 림프절병증 1예(3.7%), 간비대 4예(14.8%), 비장 비대 6예(22.2%), 근육통 4예(14.8%)가 관찰되었다(표 1). 발열의 양상은 25예(92.6%)에서 1일 1회, 2예(7.4%)에서 1일 2회의 고열이 있었으며, 2예(7.4%)에서 1개월 이상의 발열기간이 지속되었다.

관절 침범 형태는 비대칭형 5예(18.5%), 대칭형 22예(81.5%) 양상을 보였으며 11예(40.7%)에서 5개 미만의 소수관절 침범과 16예(59.3%)에서 5개 이상의 다수관절 침범이 관찰되었다. 증상을 보인 관절부위로는 무릎 15예(55.6%), 손목 15예(55.6%), 발목 14예(51.9%), 손가락 12예(44.4%), 팔꿈치 12예(44.4%), 엉덩이 8예(29.6%), 어깨 6예(22.2%), 발가락 4예(14.8%)로 나타났다(표 2).

## 3. 검사소견

전신형 연소성 류마티스관절염 환자들에 대해 전혈구 검사, 간기능 검사, 젖산탈수효소 검사, 크레아티닌아나제, 적혈구 침강반응 검사, C-반응단백 검사, 페리틴, 류마티스 인자 검사를 시행하였다.

대상환자 27명 모두 전혈구 검사를 시행하였고 이 중에서 20예(74.1%)가 빈혈소견을 보였으며, 16예

Table 2. Characteristics of arthritis in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis

	Patients (%)
Pattern	
Symmetric	22 (81.5%)
Asymmetric	5 (18.5%)
Number of affected joints	
Less than 5	11 (40.7%)
More than 5	16 (59.3%)
Involved sites	
Finger	12 (44.4%)
Wrist	15 (55.6%)
Elbow	12 (44.4%)
Shoulder	6 (22.2%)
Spine	1 (3.7%)
Toe	4 (14.8%)
Ankle	14 (51.9%)
Knee	15 (55.6%)
Hip	8 (29.6%)

(59.3%)에서 백혈구 증가증, 13예(48.1%)에서 혈소판 증가증이 관찰되었다.

간기능 검사를 시행한 25예 중 2예(8.0%)에서 아스파테이트 아미노전이효소(AST)가 증가되었고, 3예(12.0%)에서 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 증가되었다. 간기능 수치가 증가된 4예에서 모두 100 U/L 이하로 정도의 증가 양상을 보였다.

젖산탈수소효소 검사를 시행한 18예에서 200 U/L 이상의 증가소견을 보인 경우는 총 6예(33.3%)인 반면 크레아틴키나제를 측정한 17예 모두에서는 정상범위 내의 수치로 측정되었다.

적혈구 침강반응 검사에서는 총 25예 중 23예(92.0%)에서, C-반응단백 검사에서는 총 26예의 검사 대상 중 24예(92.3%)에서 증가양상이 관찰되었다. 페리틴의 경우 검사를 시행한 21예 중에서 13예(61.9%)가 증가된 소견을 보였다(표 3).

류마티스 인자 검사를 시행한 26예 중 1예(3.8%)에서 양성을 보였으며, 항핵항체 검사는 26예 중 11예(42.3%)에서 음성으로 나타났다. 양성으로 나타난 15예(57.8%)에서의 역가는 약양성 1예(6.7%), 1 : 80 7예(46.7%), 1 : 160 5예(33.3%), 1 : 1280 1예(6.7%), 1 : 2560 이상 1예(6.7%)였다. 이들의 항핵항체 양상은 핵주위 양성 6예(40.0%)에서, 반점 양성 6예(40.0%), 세포질 양성 1예(6.7%), 균질 양성 2예(13.3%)로 확인되었다. Antiperinuclear factor의 경우 시행한 21예 중 2예(9.5%)에서 양성소견을 보였다.

#### 4. 치료 경과

총 27명의 전신형 연소성 류마티스관절염 환자에 서 사용되었던 약물로는 비스테로이드 항염제 22예(81.5%), glucocorticoid 24예(88.9%), methotrexate 22예(81.5%), hydroxychloroquine 15예(55.6%), cyclosporine 11예(40.7%), bucillamine 3예(11.1%), leflunomide 5예(18.5%), infliximab 3예(11.1%), sulfasalazine 7예(25.9%), azathioprine 3예(11.1%), etanercept 4예(14.8%)가 있었다.

병의 경과 중 3예(11.1%)에서 수술을 시행했으며, 그 중 2예에서 고관절 전치술을, 1예에서 발목 윤활 막절제술을 시행하였다.

외래 추적관찰에서 증상이 호진된 환자 중 10예(37.0%)는 투약이 중단된 상태이며, 4예에서는 투여

**Table 3.** Laboratory findings of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis at diagnosis

		Patients (%)
Hemoglobin (g/dL)	Below 12 years old	
	< 7	0
	7 ~ 9	4 (44.4%)
	9 ~ 11	2 (22.2%)
	> 11	3 (33.3%)
	Above 12 years old	
	< 8	3 (16.7%)
	8 ~ 10	6 (33.3%)
	10 ~ 12	5 (27.8%)
	> 12	4 (22.2%)
White blood cell ( $10 \times 3/\text{mm}^3$ )	Below 12 years old	
	4,500 ~ 13,500	5 (55.6%)
	13,500 ~ 20,000	2 (22.2%)
	20,000 ~ 40,000	2 (22.2%)
	Above 12 years old	
	5,000 ~ 10,000	6 (33.3%)
	10,000 ~ 20,000	8 (44.4%)
	20,000 ~ 40,000	4 (22.2%)
	150,000 ~ 450,000	14 (51.9%)
Platelet ( $10 \times 3/\text{mm}^3$ )	> 450,000	13 (48.1%)
AST (U/L)	> 40	2 (8.0%)
	≤ 40	23 (92.0.1%)
ALT (U/L)	> 45	3 (12.0%)
	≤ 45	22 (88.0%)
LDH (U/L)	> 200	6 (33.3%)
	60 ~ 200	12 (66.7%)
Creatine kinase (U/L)	> 165	0 (0%)
	30 ~ 165	17 (100%)
ESR (mm/hr)	> 20	23 (92.0%)
	≤ 20	2 (8.0%)
CRP (mg/dL)	> 0.3	24 (92.3%)
	≤ 0.3	2 (7.7%)
Ferritin (ng/mL)	> 150	13 (61.9%)
	≤ 150	8 (38.1%)

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sediment rate, LDH: lactate dehydrogenase

하는 약물 종류가 감소하였다. 현재 사용되는 약물로는 비스테로이드 항염제 13예(76.5%), methotrexate 10예(58.8%), glucocorticoid 9예(52.9%), cyclosporine 6예(35.3%), etanercept 4예(23.5%), leflunomide 3예(17.6%), bucillamine 2예(11.8%), infliximab 2예(11.8%), hydroxychloroquine 2예(11.8%), azathioprine 1예(5.9%)가

**Table 4.** The changes of medications in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis during follow up

	Initial medication (n=27)	Follow up medication (n=17)
NSAIDs	22 (81.5%)	13 (76.5%)
Glucocorticoid	24 (88.9%)	10 (58.8%)
Methotrexate	22 (81.5%)	9 (52.9%)
Hydroxychloroquine	15 (55.6%)	2 (11.8%)
Cyclosporine	11 (40.7%)	6 (35.3%)
Bucillamine	3 (11.1%)	2 (11.8%)
Leflunomide	5 (18.5%)	3 (17.6%)
Infliximab	3 (11.1%)	2 (11.8%)
Sulfasalazine	7 (25.9%)	
Azathioprine	3 (11.1%)	1 (5.9%)
Etanercept	4 (14.8%)	4 (23.5%)
Surgery	3 (11.1%)	

NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

포함되어 있다(표 4).

약물은 주로 병합되어 사용되었으며, 추적 관찰 기간 동안의 약물력에서 methotrexate와 glucocorticoid를 기본으로 사용한 환자들 19명(70.4%)이었다. Methotrexate와 glucocorticoid에 추가로 병합되었던 약물로는, cyclosporine 9예(33.3%), hydroxychloroquine 9예(33.3%), leflunomide 3예(11.1%), bucillamine 3예(11.1%), etanercept 3예(11.1%), infliximab 2예(7.4%)가 있었다(표 5).

## 고 찰

연소성 류마티스관절염은 소아의 결합조직병 중 비교적 흔한 유병률을 갖는 질환이나 (4,8), ILAR에서 제시한 진단 기준에 맞춰 확진하기가 까다롭고 시간의 흐름에 따라 증상이 변할 수 있기 때문에 증례를 확인하는 주체와 시점에 따라 진단이 달라질 수 있어 다양한 유병률을 보인다 (9). 매년 소아 10만 명당 0.83~22.6명이 연소성 류마티스관절염으로 진단 받으며, 10만 명당 7.7~400명으로 다양한 유병률을 보이지만 (8,10,11), 우리나라에서는 아직까지 유병률에 대한 보고는 없는 상태이다.

이번 연구에 포함된 연소성 류마티스관절염 환자 총 216명 중 33명(15.3%, 남녀비 1 : 2)이 ILAR에 따

**Table 5.** Frequent patterns of combined medication in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis

Basic combination	Combined medication	Patients (%)
MTX+glucocorticoid		19 (70.4%)
	NSAIDs	16 (59.3%)
	Cyclosporine	9 (33.3%)
	Hydroxychloroquine	9 (33.3%)
	Leflunomide	3 (11.1%)
	Bucillamine	3 (11.1%)
	Etanercept	3 (11.1%)
	Infliximab	2 (7.4%)

MTX: methotrexate, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

라 전신형으로 분류되었다. 이는 연소성 류마티스관절염 중 전신형이 10% 정도 차지한다는 보고와는 유사한 결과를 보였으나 (4), 남녀비가 동일하거나 남자에서 좀 더 높은 유병률을 보였던 이전 결과와는 달리 (4,12), 여자에서 높은 유병률을 보였다.

전신형 연소성 류마티스관절염은 관절 증상 외에도 다양한 증상들이 동반되며, 주 증상으로는 발열, 피부 발진, 비장비대, 간비대, 림프절병증, 심막염, 장막염 등이 나타날 수 있다. 39°C 이상의 고열이 하루 1~2회 발생한 뒤 바로 정상체온으로 돌아오는 것이 전신형 연소성 류마티스관절염의 특징적인 발열 양상이며 (4), 이번 연구에 포함된 일부 환자(3예)에서는 증상이 악화될수록 발열 횟수가 잦아지는 양상을 보였다. 발병 초기 22예(81.5%)에서 특징적인 발열이 확인되었으며, 병의 경과 중에 모든 환자에서 발열이 확인되었다.

관절 증상은 관절염, 관절통, 근육통 등의 다양한 양상으로 나타나며 (12), 21예(77.7%)에서 초기 증상으로 관절통을 호소하였으며, 병의 경과 중에는 모든 환자에서 관절염이 확인되었다. 관절염은 대부분 발열 등의 전신 증상과 같이 나타나기도 하지만, 수주에서 수개월, 혹은 수년 후에 나타나는 경우도 있으며 (4), 이번 연구에서 발열과 관절염을 비슷한 시기에 호소한 환자들은 18예(66.7%)였다. 전신형 연소성 류마티스관절염에서 침범하는 관절 수는 다양하게 관찰되며 (3), 이번 연구에서는 주로 5개 이상의 다수 관절을 침범하는 양상으로 무릎, 손목, 발목,

손가락, 팔꿈치 관절 순으로 관절증상을 나타냈으며 이전의 국내 연구 결과와 비슷하게 대칭적인 양상을 보였다 (12).

피부발진은 대개 2~5 mm의 홍역모양 홍반으로 주로 체간과 근위부 사지에 발생하고, 여러 부위로 이동하는 양상을 보이며 발진은 흉터를 남기지 않고 사라지는 특징을 갖는다. 발진을 보인 16예(59.2%)의 환자들 역시 주로 체간과 사지에 분포하며 이동하는 양상을 보였으며, 발열시 발진이 심해지고 시간이 지나면 사라지는 특징을 보였다.

림프절병증은 주로 경부와 액와부에 대칭적으로 관찰되는 양상을 보이며, 이번 연구에서는 경부 2예(14.8%), 상고랑 1예(3.7%), 창자간막 1예(3.7%)로 림프절병증이 확인되었다. 이 중 1예에서는 경부와 상고랑 모두에 림프절병증이 있었으며, 창자간막 림프절병증 1예에서는 다수의 림프절이 관찰되었다.

전신형 연소성 류마티스관절염 진단 기준에 포함되어 있는 장막염의 경우, 약 10~30%의 환자에서 확인되었다는 연구 결과 (12,13)와는 달리 이번 연구에서 장막염 양상은 관찰되지 않았다.

연소성 류마티스관절염에서의 검사 소견은 특징적인 양상을 보이지 않아 진단에 확정적인 역할을 하지 않는다. 전신형 연소성 류마티스관절염 환자의 경우, 혈색소 7~10 g/dL의 정상적혈구 정상색소 빈혈, 다형핵호중구 위주의 백혈구증가증, 혈소판 증가증과 더불어 여러 급성기 반응물질의 증가 양상을 관찰할 수 있다.

이번 연구에서 전혈구 검사를 시행한 27예의 환자 중 20예(74.1%)에서 빈혈이 관찰되었다. 12세 이상의 환자들에서 혈색소 수치가 비교적 낮게 관찰되었으며(표 3), 혈색소 5.5 g/dL의 심한 빈혈도 1예 확인되었다. 호중구 위주의 백혈구증가증이 16예(59.3%)에서 관찰되었으나, 백혈구수 40,000/mm<sup>3</sup> 이상의 심한 백혈구증가증은 관찰되지 않았다. 혈소판 증가증은 병의 활성도와 악화를 예측할 수 있는 지표로 사용되기도 하며 (14), 이번 연구에서는 13예(48.1%)에서 450,000/mm<sup>3</sup>의 혈소판 증가증이 관찰되었으며, 5예에서 600,000/mm<sup>3</sup> 이상의 혈소판 증가가 확인되었다.

적혈구 침강반응의 상승과 C-반응단백 상승은 염증 표지자로서 전신형 연소성 류마티스관절염의 질

병 활성도를 평가하는 도구로 사용되며 (15), 대부분의 환자들에서 관찰되는 검사 소견으로 (4,12), 각각 96%의 환자들에서 증가양상이 관찰되었다. 전신형 연소성 류마티스관절염에서 페리틴의 경우, 질병 활성도와 연관되어 급성기 반응 물질로서 상승될 수 있으며 (16,17), 10,000 ng/mL 이상시 큰포식세포 활성 증후군의 발생을 예측할 수 있는 표지자로서의 역할이 제시되고 있다 (18). 이번 연구의 61.9% 환자들에서 페리틴 증가 양상을 확인할 수 있었다.

연소성 류마티스관절염에서 류마티스 인자 검사의 경우, 류마티스관절염에서보다 양성률이 낮아 발병 초기에는 4% 이하에서 양성 소견이 관찰되며 (4), 이번 연구에서도 이와 유사하게 3.8%의 환자에서만 양성을 확인할 수 있었다. 항핵항체 검사의 경우, IT-1 세포계를 이용하여 간접 면역 형광법으로 시행하였으며, 약 9%의 환자에서 양성을 보였던 이전 결과와는 달리 (4), 약 57.7%의 환자들에서 대개 1 : 160 이하의 낮은 역가를 갖는 균질 혹은 반점 양상으로 관찰되었다. 양성을 보인 15예 중 세포질 양상 1예에서 1 : 2560 이상의 역가와 핵주위 골격 양상 1예에서 1 : 1280의 역가를 보인 것을 제외하고는 1 : 160 이하의 낮은 역가를 관찰할 수 있었다. 이처럼 낮은 역가의 양성률이 높은 이유로는 항핵항체 검사에 통상 사용하는 Hep-2 세포계 대신 IT-1 세포계를 사용하면서 양성률이 높아진 것으로 생각된다 (19,20). 또한, 항핵항체 검사에서 높은 역가를 보였던 2예의 경우, 세포질 양상 1 : 2560 이상의 역가를 보였던 1예에서 antiperinuclear factor가 양성이었으나, 항dsDNA항체 음성, 항카디오리핀항체 음성, 류마티스 인자 음성, ANCA 음성, 항Sm, Ro, RNP항체가 음성으로 다른 자가면역질환을 시사할 만한 검사 소견은 없었다.

Antiperinuclear factor는 류마티스관절염 환자에서 48~92%까지 다양하게 양성률을 나타내고 있어 비교적 진단적 가치가 있는 검사이지만, 연소성 류마티스관절염의 경우 민감도는 낮으나 높은 특이도를 보이며 약 30%의 환자에서 양성으로 나타난다 (21-23). 이는 주로 다수관절형 연소성 류마티스관절염의 환자에서 더 많은 연관성을 보이며, 전신형 연소성 류마티스관절염에서는 전신 홍반 루푸스 환자군이나 다른 자가면역질환을 가진 환자군과 큰 차이

가 없었다 (23). 이번 연구에서 antiperinuclear factor는 구강내 점막세포와 1 : 5로 희석한 혈청을 이용하여 면역형광현미경으로 검사하였으며, 약 10%의 환자에서만 양성 소견을 보여, 이전 결과와 유사하게 전신형 연소성 류마티스관절염에 대한 진단적 검사로서 의미를 부여할 수 없었다 (22,23).

아직까지 전신형 연소성 류마티스관절염 치료에 있어 확립된 치료 원칙은 없으며, 비스테로이드 항염제와 glucocorticoid, methotrexate가 가장 많은 비율로 사용되고 있다. 그 외에 leflunomide와 중양피사인자 억제제가 최근 치료약제로 사용되고 있다. 또한, sulfasalazine의 경우 부작용을 호소한 환자는 없었으며, 증상 호전으로 약물이 중단되면서 중단한 경우가 3예, 사용 도중 증상에 호전이 없어 약물을 교체한 경우가 4예 있었다. 또한, 전신형 연소성 류마티스관절염에 효과가 적고, 대식세포 활성화 증후군이 발생할 수 있으므로 최근 수년 간 새롭게 처방된 예는 없었다 (24).

약물은 주로 병합하여 사용되었으며, 비스테로이드 항염제와 glucocorticoid 각각 한가지만 사용한 2명을 제외하고는 약물 사용시 최소 2가지 이상 병합하였다. 비스테로이드 항염제와 methotrexate, glucocorticoid를 병합했던 약물력이 있는 경우가 27명 중 16명으로 가장 많았으며, 필요시 hydroxycloquine, cyclosporine, leflunomide, bucillamine, azathioprine 등이 추가로 병합되거나 제외되었다.

최근 연소성 류마티스관절염의 병태생리 측면에서 이들의 치료에 생물학적 제제 사용을 시도하고 있으며, 이번 연구에서도 중양피사인자 차단제인 infliximab과 etanercept를 사용한 경우가 5명에서 확인되었다. Infliximab을 사용한 2명의 경우, 1명에서는 적혈구 침강반응의 호전과 약물 감량을 확인할 수 있었으나, 다른 1명에서는 증상과 검사소견이 악화되어 etanercept를 사용한 뒤 적혈구 침강 반응이 호전되었다. Etanercept를 사용한 3명의 경우, 2명에서 약물 감량과 검사 결과의 호전을 확인하였으나, 다른 1명에서는 증상 악화에 의해 추후 infliximab을 추가하였으나 호전 양상을 관찰할 수 없었다. 따라서, 생물학적 제제가 사용된 5예 중, 3예에서 질병의 활성도 평가 척도 중 하나인 적혈구 침강반응 (25)의 감소가 확인되었으며, 4예에서 증상의 호전과 약물 요구

량이 감소되었다.

연소성 류마티스관절염의 경우, 병의 경과 중에 약 45%의 환자들이 수술을 받았고, 그 중 윤활막절제술이 가장 많은 빈도로 시행되며 (1), 이는 관절의 구축과 움직임 제한을 호전시킬 수 있으나 (26) 병의 경과에는 영향을 미치지 못한다 (4). 한 연구에 따르면, 평균 8년의 질병 활성 기간 후 전신형 연소성 류마티스관절염 환자의 약 17%에서 주로 고관절, 슬관절, 어깨관절에 대한 관절성형술을 필요로 했으며, 간혹 관절치환술을 필요로 하는 경우도 있었다 (27,28). 평균 62.5개월 동안 추적 관찰했던 이번 연구에서 3예(11.1%)가 평균 발병 4년 후 수술을 시행받았으며, 그 중 2예(7.4%)에서 고관절 치환술을, 1예(3.7%)에서 윤활막절제술을 시행받아 기존 연구 결과보다는 수술을 필요로 하는 경우가 적었다.

전신형 연소성 류마티스관절염 환자들을 최소 10년 이상 추적관찰 하였을 때, 약 36~38%의 환자에서 완전 관해를 관찰할 수 있었으나 (27,29), 관해 상태로 장기간 지내던 환자들의 20~34%에서 다시 만기 재발하는 경향이 보고되고 있다 (30,31). 이번 연구에서 약 37.0%의 환자들이 증상 호전으로 투약 중단하여 관해로 생각되었으며, 이들 중 재발한 경우는 아직까지 관찰되지 않았다. 약물을 투약중인 17예의 환자 중 4예(14.8%)에서는 비스테로이드 항염제나 glucocorticoid 한가지 만으로 증상이 조절되는 부분 관해로 평가할 수 있으나, 다른 13예에서는 지속적인 약물 투약과 증량이 필요한 상태로 평가되었다.

## 결 론

본 연구에서의 전신형 연소성 류마티스관절염은 전체 연소성 류마티스관절염의 15.3%로, 관절염은 주로 다수 관절을 침범하는 양상을 보였다. 이들의 치료 약제로는 비스테로이드 항염제와 glucocorticoid, methotrexate가 주로 사용되었고, 외래 추적 관찰 중인 환자 중 37.0%가 임상적 관해로 투약을 중단한 상태이며, 14.8%에서 약물 감량, 48.1%에서 약물 지속 혹은 증량이 관찰되었다. 중양피사인자 차단제는 질병활성도의 호전을 일부에서 보여 향후 난치성인 환자의 치료에 시도가 필요하다.

전신형 연소성 류마티스관절염은 16세 이전에 관해가 되지 않는 경우 성인까지 진행될 수 있으며 장애를 유발할 수 있는 만성 질환으로서, 임상양상에 대한 충분한 이해와 적극적인 치료가 중요하다고 사료된다.

## REFERENCES

- 1) Mason TG, Reed AM. Update in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:796-9.
- 2) Brewer EJ Jr, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, et al. Current proposed revision of JRA Criteria. JRA Criteria Subcommittee of the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Section of The Arthritis Foundation. *Arthritis Rheum* 1977;20:195-9.
- 3) Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC, Baum J, Brewer EJ Jr, Fink CW, et al. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:274-81.
- 4) Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al. Kelley's textbook of rheumatology. 7th ed. p. 1579, Philadelphia, W.B. Saunders, 2004.
- 5) Woo P, Wedderburn LR. Juvenile chronic arthritis. *Lancet* 1998;351:969-73.
- 6) Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas D, Bingol G, Antmen B. Cytokine levels in serum of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2001; 20:30-5.
- 7) Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201: 1479-86.
- 8) Schneider R, Passo MH. Juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:503-30.
- 9) Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol* 2002;29:1520-30.
- 10) Danner S, Sordet C, Terzic J, Donato L, Velten M, Fischbach M, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol* 2006;33:1377-81.
- 11) Hanova P, Pavelka K, Dostal C, Holcatova I, Pikhart H. Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive population-based survey in 2002-2003. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24: 499-507.
- 12) 김중곤, 정주영, 윤보영, 한윤수. 연소성 류마티스관절염에 대한 임상적 고찰(I. 전신형). *대한류마티스학회지* 1994; 1: 175-82.
- 13) Baksienė D, Kasparavičienė J, Zebienė M, Putelienė B. Juvenile idiopathic systemic arthritis. *Medicina (Kaunas)* 2003;39:751-5.
- 14) Spiegel LR, Schneider R, Lang BA, Birdi N, Silverman ED, Laxer RM, et al. Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum* 2000;43:2402-9.
- 15) Ramanan AV, Schneider R, Batthish M, Achonu C, Ota S, McLimont M, et al. Developing a disease activity tool for systemic-onset juvenile idiopathic arthritis by international consensus using the Delphi approach. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1574-8.
- 16) Cunha BA. Fever of unknown origin caused by adult juvenile rheumatoid arthritis: the diagnostic significance of double quotidian fevers and elevated serum ferritin levels. *Heart Lung* 2004;33:417-21.
- 17) Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, Southwood T, Leone V, Livermore P, et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R1281-8.
- 18) Hur M, Kim YC, Lee KM, Kim KN. Macrophage activation syndrome in a child with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci* 2005;20: 695-8.
- 19) Kim TY, Chang CS, Kim SY. A new substrate (IT-1) for the antinuclear antibody (ANA) test. *Arthritis Rheum* 1994;37Suppl:s317.
- 20) Kim TY, Chang CS, Kim SY. New autoantibodies (anti-MTOC) detected by macrophage cell line (IT-1) in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38 Suppl:s255.
- 21) el-Gamal Y, Hossny E, Mabrouk R, el-Gamasey T. Antiperinuclear factor in the diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6: 165-9.
- 22) 김신규, 오지하, 서일혜, 김덕연, 장성렬, 유대현 등. 류마티스관절염의 새로운 표지자 항체 Antiperinuclear factor(APF)에 관한 연구. *대한면역학회* 1994; 16: 109-13.



- 23) Nesher G, Moore TL, Grisanti MW, el-Najdawi E, Osborn TG. Antiperinuclear factor in juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:350-2.
- 24) Brooks CD. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28: 845-53.
- 25) Lurati A, Pontikaki I, Teruzzi B, Desiati F, Gerloni V, Gattinara M, et al. A comparison of response criteria to evaluate therapeutic response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and/or anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum* 2006;54:1602-7.
- 26) Iesaka K, Kubiak EN, Bong MR, Su ET, Di Cesare PE. Orthopedic surgical management of hip and knee involvement in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Orthop* 2006;35:67-73.
- 27) Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol* 2002;29:1989-99.
- 28) Wallace CA, Levinson JE. Juvenile rheumatoid arthritis: outcome and treatment for the 1990s. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17:891-905.
- 29) Minden K, Kiessling U, Listing J, Niewerth M, Doring E, Meincke J, et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2256-63.
- 30) Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, Mazzotti J, Cimaz R, Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol* 2000; 27:491-6.
- 31) Zak M, Pedersen FK. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:198-204.