

근염을 동반하지 않은 항합성효소증후군(Antisynthetase Syndrome)과 전신홍반루푸스의 중첩증후군 1예

건국대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과

고순영 · 서태호 · 이승민 · 장윤미 · 김해림 · 이상현

= Abstract =

Overlap Syndrome of Amyopathic Antisynthetase Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report

Soon-Young Ko, M.D., Tae-Ho Seo, M.D., Seung-Min Lee, M.D.,
Yun-Mi Jang, M.D., Hae-Rim Kim, M.D., Sang-Heon Lee, M.D.

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea*

Interstitial lung disease (ILD) with autoantibodies against antisynthetase may occur in the absence of clinically apparent myositis. We report 58-year-old woman who initially presented with dyspnea. The patient showed positive immunologic markers reflecting systemic lupus erythematosus, destructive polyarthritis, Raynaud's phenomenon, and ILD. There is no proximal muscle weakness in her symptoms. This syndrome was confirmed by positive antibodies to Jo-1. For the early diagnosis of this syndrome, the possibility of this syndrome including other connective tissue disease should be considered in patients presenting with symptoms related to ILD and positive anti-nuclear antibody.

Key Words: Antisynthetase syndrome, Anti-Jo-1 antibody, Interstitial lung diseases, Systemic lupus erythematosus

<접수일 : 2007년 5월 22일, 심사통과일 : 2007년 7월 11일>

※통신저자 : 이 상 현

서울시 광진구 화양동 4-12번지
건국대학교병원 류마티스내과

Tel : 02) 2030-7541, Fax : 02) 2030-7748, E-mail : shlee@kuh.ac.kr

본 연구는 과학기술부/한국과학재단 우수연구센터육성사업의 지원(R11-2002-098-05007-0)으로 수행되었음.

서 론

합성효소(Synthetase)는 단백질 합성시 tRNA의 아세틸화를 촉매하는 역할을 하는 중요한 효소이며, 이러한 합성효소에 대한 자가항체로 항Jo-1 (anti-histidyl-tRNA synthetase) 항체, 항PL7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) 항체, 항PL12 (anti-alanyl-tRNA synthetase) 항체, 항OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) 항체, 항EJ (anti-glycyl-tRNA synthetase) 항체, 항KS (anti-asparaginy tRNA synthetase) 항체, 항Wa 항체 등 7 가지 종류가 현재까지 알려져 있다 (1,2). 항Jo-1 항체는 1980년 다발성근염과 간질성폐질환(interstitial lung disease, ILD)이 있었던 John P라는 환자의 혈청에서 최초로 동정이 되어 항합성효소항체 중 가장 처음 알려졌다, 항합성효소항체 중 가장 흔하게 관찰되는 자가항체로 염증성 근염 환자에서 주로 발견된다 (2,3). 각 질환별로는 다발성근염 환자의 10~40%, 피부근염 환자의 2~10%, 중첩증후군(overlap syndrome) 환자의 3~8%에서 양성을 보인다 (2-4). 항합성효소증후군(Antisynthetase syndrome)은 이러한 합성효소에 대한 자가항체가 존재하면서 염증성 근염, 간질성폐질환, 다발성 관절염, mechanic's hand, 레이노현상 등을 특징으로 하는 증후군으로, 1990년 Marguerie 등이 항Jo-1 항체가 양성인 29명의 환자들에 대한 후향적 연구를 통해 이 증후군에 대한 정의를 처음 제시하였으며 단독으로 나타날 수도, 다른 류마티스 질환과 중첩되어 나타날 수도 있다 (2).

저자들은 임상적으로 근염을 동반하지 않은 간질성폐질환으로 내원한 중년 여성을 전신홍반루푸스와 항합성효소증후군이 동반된 중첩증후군으로 진단하고 치료한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

58세 여자가 3년 전부터 시작되고 1년 전부터 악화된 운동시 호흡 곤란과 마른 기침으로 내원하였다. 내원 당시 레이노현상과 다발성 관절통, 안구건조, 구강건조 증세를 호소하였으나 근위부 근력 저하나 근육통은 호소하지 않았다. 과거력상 10년 전



Fig. 1. Shortening of digits with deformity of distal interphalangeal joints was showed on both hands.

타병원에서 간질성폐질환을 진단받았으나 특별한 치료 없이 지내왔고, 5년 전 고혈압 진단받고 경구 혈압강화제 투약 중인 상태였다.

내원 당시 신체 검사상 혈압은 140/80 mmHg, 맥박수 80회/분, 호흡수 20 회/분, 체온 36.8°C이었다. 흉부 청진시 양측 폐야 전반에 걸친 수포음이 들렸다. 사지 관찰시 양측 원위손가락뼈사이 관절에 변형을 동반한 관절병증을 관찰할 수 있었다(그림 1).

검사실 소견으로 말초혈액 검사에서 백혈구 $10,400/\text{mm}^3$, 혈색소 13.4 g/dL, 혈소판 $170,000/\text{mm}^3$ 이었으며, 적혈구침강속도 50 mm/hr, C반응 단백 0.52 mg/dL이었다. 생화학적 검사에서 AST 29 IU/L, ALT 12 IU/L, 총단백질 7.4 g/dL, 알부민 3.6 g/dL, 혈중요소질소 17.7 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL, 크레아티닌키나아제 36 IU/L, 젖산탈수소효소 707 IU/L이었으며, 소변 검사에서 pH 6.0, 비중 1.010, 요단백 2+ 소견을 보였다. 류마티스인자는 83 IU/mL로 양성이었으나 항CCP 항체는 음성이었고, C3와 C4는 각각 60.7 mg/dL과 11.8 mg/dL로 C3가 감소되어 있었다. IgG와 IgM은 1907 mg/dL과 366.7 mg/dL로 상승된 소견을 보였다. 항핵항체는 1 : 160 (diffuse and speckled pattern), 항Sm 항체 양성, 항dsDNA 항체 8.30 IU/mL (정상 < 7.0 IU/mL), 항Jo1 항체 양성, 항Ro 항체 양성, 항RNP 항체 양성 소견을 보였다. 손의 단순촬영에서 관절주위 골감소증, 관절강 협착, 주로 원위손가락뼈사이 관절의 변형을 동반한 골미란 소견이 관찰되었다(그림 2). 내원 당시 동맥혈가



Fig. 2. Simple radiographs of both hands show that periarticular osteopenia, joint space narrowing, erosion with destruction in both distal interphalangeal joints.

스분석 상 pH 7.47, pCO_2 30.8, pO_2 58.7, HCO_3^- 22.4, 산소 포화도 91.9% 소견 보였으며, 폐기능 검사에서 FEV1 0.94L (56%), FVC 1.03L (45%), FEV1/FVC 91%, TLC 1.49L (43%), DL_{CO} 4.3 mL/mmHg/min (27%) 소견을 보여 제한성 폐질환이 심함을 알 수 있었다. 심전도에서 우심비대 소견을 보였으며, 심초음파상 RVSP 80~90 mmHg으로 폐심장(cor pulmonale)에 부합하는 소견을 보였다. 흉부 단순촬영에서 심장비대와 양측 폐야 전체에 침윤 소견이 보였고, 고해상도 전산화단층촬영에서 양측 폐야에 기포(bulla)와 양측 폐야 전체에 간질성 섬유화와 벌집모양(honeycomb) 소견이 보였다(그림 3). Schirmer 검사에서 양쪽 눈에서 5분 동안 3 mm 이하의 눈물 분비 감소 소견 보였으며, 타액선 스캔상 귀밑샘과 턱밑샘에서 방사선 추적자(radiotracer) 섭취 소견이 거의 보이지 않아 이차성 쇼그렌증후군이 동반됨을 시사하였다.

이상으로 저자들은 간질성폐질환, 관절염, 레이노 현상 등의 임상 소견과 항Jo-1 항체 양성소견으로 임상적인 근염을 동반하지 않은 항합성효소증후군을 진단하였다. 이와 더불어 항핵항체, 항dsDNA 항체와 항Sm 항체 양성, 단백뇨, 관절염, 보체치 저하 등으

로 전신홍반루푸스를 진단하여 항합성효소증후군과 전신홍반루푸스가 병발된 중첩증후군으로 최종 진단 하였다. 또한 구강건조증, 안구건조증, Schirmer 검사 결과와 침샘스캔 소견, 류마티스인자 양성 등으로 이차성 쇼그렌증후군이 병발했음을 예측하였다.

먼저 간질성폐질환에 대한 치료로 경구 프레드니솔론 50 mg/day 투여와 동시에 사이클로포스파마이드 충격 요법을 2회 시행하였으나, 환자는 치료 도 중 폐기능 장애가 악화되고 폐부종을 동반한 심부전으로 사망하였다.

고 찰

항합성효소증후군의 병리에 대해선 아직까지 정확한 기전이 알려져 있지는 않고 있으나 크게 2가지 가설이 제시되고 있다. 첫째 가설은 Coxsackie 바이러스와 같은 바이러스의 RNA와 histidyl-tRNA synthetase (Jo-1)가 숙주에서 복제를 하는 동안 근육 세포내에서 복합체를 형성하는 과정을 통해 자가항체 생성에 대해 면역 관용을 획득할 수도 있다는 것이며, 두 번째 가설은 면역학적 가설로 특이적인 CD8+ T세포의 증식과 관련이 있을 것이라고 보는 견해가

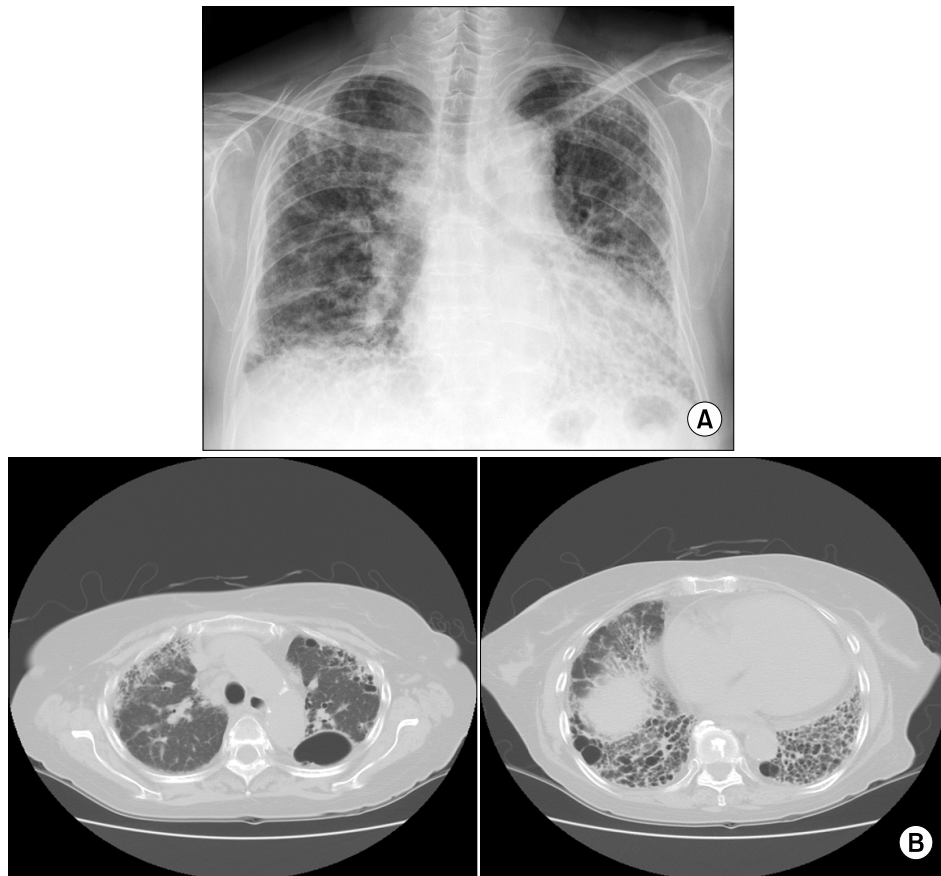


Fig. 3. Plain radiography of chest (A) and high resolution computed tomography of lung (B) demonstrate interstitial infiltrates, bullae and the honeycombing appearance on whole lung fields.

있다 (2).

항합성효소증후군 환자에서 보이는 관절 증상과 증세에는 다발성 관절통, 관절 파괴성 다발성 관절염, 변형을 동반한 관절병증 등 여러 가지 형태가 있다. 이러한 관절 증상은 항Jo-1 증후군 환자의 90%에서 나타나며 대부분 양측 말단부에 다발성 관절염 형태로 나타난다. 현재까지 이러한 관절병증은 항Jo-1 항체를 동반하는 환자 이외의 다른 합성효소에 대한 항체를 가진 환자에서는 보이지 않는 것으로 보아 항Jo-1 증후군이 특이적인 관절병증과의 연관 관계가 있는 것으로 보인다 (5). 본 증례의 환자에서도 양측 원위손가락뼈사이 관절에 변형을 동반한 관절병증을 관찰할 수 있었는데 류마티스인자는 양성이나 류마티스관절염의 임상적 증거가 미약하고

항CCP 항체가 음성인 점 등으로 류마티스관절염의 가능성은 배제되었다.

항합성효소항체를 가지고 있는 근염 환자에서 간질성폐질환을 나타내는 빈도가 약 70%로 매우 높은데, 이러한 경우 환자의 예후가 불량한 것으로 알려져 있다 (4,6). 대부분의 환자에서는 특징적인 피부 근염이나 다발성근염의 근육 증상을 나타내어 진단이 어렵지 않지만 일부 환자의 경우 임상적으로 현저한 근염을 동반하지 않는 경우가 드물게 발생한다. 이러한 경우 대개 간질성폐질환과 관련된 호흡기 증상만을 가지고 환자가 내원하게 되는데 항합성효소증후군을 의심을 하지 않게 되면 질환이 상당히 진행될 때까지 진단을 하지 못하게 되는 경우가 있다 (7). 일반적으로 결체조직 질환에 의한 간질성폐

질환의 경우 스테로이드 또는 면역억제제 치료에 반응이 좋고 (4), 간질성폐질환의 경우 조기 선별이 치료 성적에 영향을 미치므로, 임상적으로 근염을 동반하지 않았더라도 이상과 같은 소견이 있는 경우 간질성 폐질환을 동반한 항합성효소증후군의 가능성을 고려할 것을 권유하고 있다 (4,7).

항합성효소증후군을 보이는 환자들 중 5~8%에서 중첩증후군으로 나타나는데, 류마티스관절염, 전신홍반루푸스, 전신성경화증, 쇼그렌증후군 등과 중첩된 예가 보고되고 있다 (2,8). 항RNP 항체가 양성인 경우 우선 혼합결합조직병(mixed connective tissue disease)을 고려해 볼 수 있으나 일차성 쇼그렌증후군과 전신홍반루푸스 환자의 일부에서도 이 항체가 관찰이 되며, 다른 자가 면역 질환의 면역학적 표지자들과 혼재되어 나타날 경우 이 자가항체는 레이노 현상(57%), 부어오른 손(27%), 근염(10%) 등의 임상상과 보다 밀접한 관련이 있을 것으로 보고 있다 (9-11). 본 증례의 경우 환자가 호소하는 전신홍반루푸스의 주관적인 증상은 없었으나 혈청학적 검사에서 항핵항체, 항dsDNA 항체와 항Sm 항체 양성, 단백뇨, 관절염, 보체치 저하 등으로 전신홍반루푸스를 진단하였다. 그리고 레이노 현상, 간질성폐질환, 변형을 동반한 다발성 관절염, 항Jo-1 항체 양성으로 항합성효소증후군을 진단하였으며, 근전도나 근육생검은 시행하지 않았으나 근력 저하 등의 임상 증상이 없고 혈중 크레아티닌치료가 정상 소견을 보여 임상적으로 근염을 동반하지 않은 것으로 간주하였다.

본 증례의 환자와 같이 근염이나 피부발진 등 뚜렷한 동반 증상 없이 간질성폐질환에 의한 호흡기 증상만으로 내원하는 환자의 경우에도 그 원인에 대한 검사를 적극적으로 시행해야 하며 특히 항핵항체 양성인 환자의 경우 동반된 다른 결합조직 질환에 대해서도 염두 해두고 반드시 검사를 진행해야 한다. 특히 진단이 조속히 내려질수록 환자에게 즉각적인 치료를 시행할 수 있고, 이는 환자의 예후에 큰 영향을 미치므로 자가면역 질환의 증상이 없더라도 간질성폐질환이 있는 환자에서 항핵항체가 양성인 경우에는 조기 진단을 위해 항Jo-1 항체를 포함한 면역학적 검사 등을 반드시 시행되어야 할 것으로 보인다.

요 약

항합성효소증후군은 항Jo-1 항체가 양성이면서 간질성폐질환, 염증성 근염, 레이노현상, 피부 증세 등을 나타내는 질환이다. 임상적으로 근염이 나타나지 않으면서 항합성효소증후군은 흔하지 않다. 저자들은 제한성 폐질환으로 내원한 중년 여성에서 항Jo 1 항체 검사를 통해 이 질환을 확진하였으며, 여러 자가항체들을 통해 이 질환이 전신홍반루푸스와 병합된 중첩증후군임을 확인하였다. 근염이나 뚜렷한 자가면역에 대한 임상 증상이 없는 환자에서도 간질성폐질환과 항핵항체 양성을 보이는 경우 항합성효소증후군의 가능성에 대해 반드시 고려해 볼 필요가 있다.

REFERENCES

- 1) 김재규, 유대현, 송용호, 정자현, 노성민, 오영배 등. 특징적인 Mechanic's hand를 동반한 antisynthetase 증후군 2예. 대한류마티스학회지 1999; 6: 178-84.
- 2) Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Cherin P. Antisynthetase syndrome. Joint Bone Spine 2003;70:161-8.
- 3) Nishikai M, Reichlin M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system. Arthritis Rheum 1980;23:881-8.
- 4) Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. Semin Arthritis Rheum 1996;26:459-67.
- 5) Delbrel X, Schaefferbeke T, Lifermann F, Dehais J. Arthropathy associated with anti-Jo-1 antibody. Joint Bone Spine 2001;68:166-9.
- 6) Sauty A, Rochat T, Schoch OD, Hamacher J, Kurt AM, Dayer JM, et al. Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies. Eur Respir J 1997;10:2907-12.
- 7) Plastiras SC, Soliotis FC, Vlachoyiannopoulos P, Tzelepis GE. Interstitial lung disease in a patient with antisynthetase syndrome and no myositis. Clin Rheumatol 2007;26:108-11.
- 8) Vazquez-Abad D, Rothfield NF. Sensitivity and specificity of anti-Jo-1 antibodies in autoimmune dis-

- eases with myositis. *Arthritis Rheum* 1996;39:292-6.
- 9) Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Font J. The overlap of Sjogren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:246-55.
- 10) Ramos-Casals M, Nardi N, Brito-Zeron P, Aguiló S, Gil V, Delgado G, et al. Atypical autoantibodies in patients with primary Sjogren syndrome: clinical characteristics and follow-up of 82 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:312-21.
- 11) Hochberg MC, Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
-