

괴저농피증으로 발현한 베게너 육아종증 1예

고려대학교 의과대학 내과학교실

남승주 · 우진현 · 최성재 · 지종대 · 송관규 · 이영호

= Abstract =

Wegener's Granulomatosis Presenting as Pyoderma Gangrenosum

Seung Joo Nam, Jin Hyun Woo, Seong Jae Choi, Jong Dae Ji,
Gwan Gyu Song, Young Ho Lee

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

Wegener's granulomatosis is multi-systemic disease characterized by granulomatous necrotizing vasculitis and it usually affects upper and lower respiratory tracts. Cutaneous manifestation as an initial presentation is unusual and comprises about 15% of cases. The most frequent skin lesions are palpable purpura, papules, ulcerations, vesicles, subcutaneous nodules, necrotizing ulcerations. We report a patient with Wegener's granulomatosis who presents as a pyoderma gangrenosum.

Key Words: Wegener granulomatosis, Pyoderma gangrenosum, Skin Manifestations

서론

베게너 육아종증은 육아종성 염증과 조직의 괴사, 다양한 정도의 혈관염을 특징으로 하며 여러 장기를 침범하는 원인 불명의 전신적인 질환이다. 베게너 육아종증은 주로 코, 부비동, 기관 등의 상기도 이상

으로 발현을 하게 되며 그 외에도 폐 및 신장을 잘 침범하는 것으로 알려져 있다 (1,2). 베게너 육아종증에서 피부 병변은 혈관염에서 보일 수 있는 모든 증상들이 발생할 수 있으나 괴저농피증(pyoderma gangrenosum)으로 발현되는 경우는 드문 경우로 (3,4) 저자들은 괴저농피증으로 진단받고 스테로이드 치료를 하다가 객혈 및 흉부 사진상의 종물이 발생

<접수일 : 2007년 10월 22일, 심사통과일 : 2008년 4월 24일 >

※통신저자 : 이 영 호

서울시 성북구 안암동 5가 126-1

고려대학교 의과대학 류마티스내과

Tel : 02) 920-5645, Fax : 02) 922-5974, E-mail : lyhcgh@korea.ac.kr

하면서 베게너 육아종증을 진단하게 된 사례를 경험 하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 50세 여자

주 소: 양 하지에 통증을 동반한 다발성 결절 및 궤양

현병력: 상기 50세 환자는 내원 2개월 전부터 시작된 양 하지의 다발성 결절 및 궤양으로 타 병원에서 다발성 농양 의심 하에 절개 및 배농술을 시행하고 항생제 처방 후 퇴원하였던 분으로 퇴원 후 하지 병변이 더욱 악화되어 내원함.

과거력: 20년 전 충수염으로 충수절제술, 8년 전 유방암으로 우측 유방절제술과 4년 전 자궁근종으로 자궁절제술을 시행함.

가족력: 특이사항 없음.

진찰 소견: 입원 당시 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 80회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 37.4°C였다. 의식은 명료하였고 두경부 검사, 흉부 및 복부 검사에서 특이소견은 없었다. 양측 하지에 다발성 결절과 점액 분비를 동반한 궤양성 병변이 관찰되었다(그림 1A).

검사 소견: 말초혈액 검사상 혈색소 11.8 g/dL, 헤마토크릿 34.9%, 백혈구 16870/mm³ (호중구 77.4%, 림프구 16.3%, 호산구 0.3%), 혈소판 572,000/mm³,

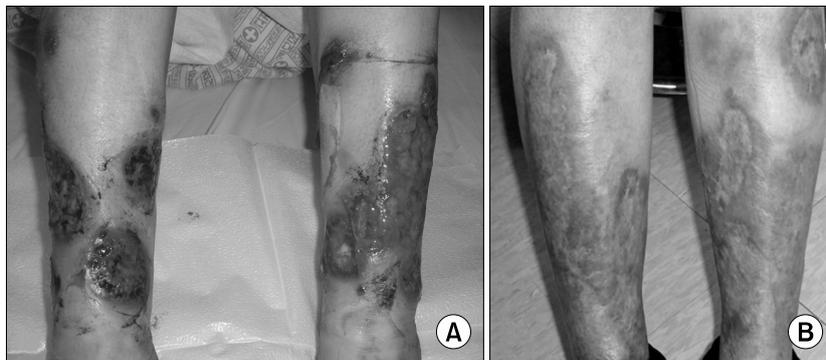


Fig. 1. (A) There are hemorrhagic pustules and multiple deep ulcers surrounded by a purple border with mucous discharge on her lower legs. (B) The skin lesion have showed tendency of wax and wane following disease activity. This photograph shows improvement of skin lesion after administration of immunosuppressants.

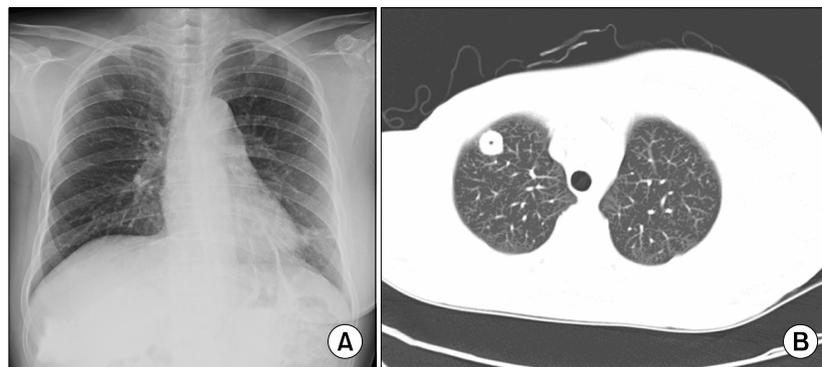


Fig. 2. (A) Chest PA shows nodular density in right upper lobe. (B) Chest CT shows round nodule with central air density in right upper lobe.

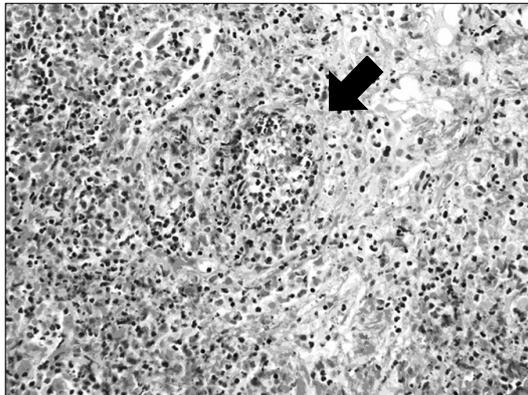


Fig. 3. Lung biopsy ($\times 400$) shows vasculitis (arrow) with histiocyte aggregation and necrosis.

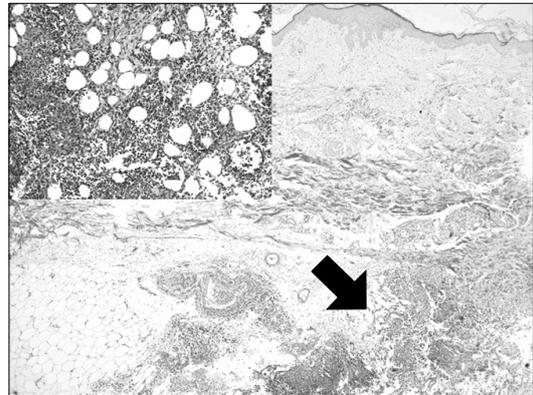


Fig. 4. Skin biopsy ($\times 40$) shows subcutaneous inflammation (arrow) and magnification of this area (inset, $\times 200$) shows neutrophilic infiltration of subcutaneous tissue.

적혈구침강속도는 67 mm/hr (정상치: 0~20 mm/hr), C-반응단백(CRP)은 184 mg/L (정상치: 0~5 mg/L)였다. 소변 검사상 비중 1.015, pH 6.0, 잠혈반응은 보이지 않았고 적혈구 0~1/HPF, 백혈구 1~4/HPF였다. 혈청 생화학 검사상 Na 138 mEq/L, K 4.7 mEq/L, Cl 100 mEq/L, BUN 23.3 mg/dL, creatinine 0.7 mg/dL, calcium 8.3 mg/dL, inorganic phosphorus 3.5 mg/dL, 총단백 6.6 g/dL, 알부민 3.5 g/dL, AST 20 U/L, ALT 10 U/L이었다. 면역혈청 검사에서 FANA 음성이었다고 c-ANCA 양성이었다. 효소면역 측정법 검사에서 ANCA proteinase-3(PR-3)는 1075 AAU/mL로 증가되어 있었고 ANCA myeloperoxidase (MPO)는 15 AAU/mL로 정상범위였다(정상 150 AAU/mL 미만).

방사선학적 소견: 흉부 X-선 검사상 우측 상엽에 결절이 관찰되고 있었고 좌측 하엽에는 선상 무기폐 소견이 관찰되고 있었다. 흉부 CT 소견에서도 우측 상엽에 내부 공동을 포함하는 결절이 관찰되었다(그림 2).

병리학적 소견: 흉부 X-선 상 보이는 결절에 대해서 경피적 세침흡인 및 생검을 시행하였으며 혈관염, 괴사 및 육아종 소견을 보여 베게너 육아종증에 합당한 소견을 보였다(그림 3). 피부 병변에 대해서도 조직검사를 시행하였고 괴저농피증에 합당한 소견을 보였다(그림 4).

치료 및 임상경과: 피부 병변에 대해서 괴저농피

증을 진단하고 prednisolone 30 mg/일 투여 하면서 췌양성 병변이 호전되다가 객혈이 발생하고 흉부 x-ray 상 우상엽에 결절이 관찰되어 조직검사를 시행하여 베게너 육아종증을 진단하게 되었다. Cyclophosphamide 2 mg/kg/일과 prednisolone 1 mg/kg/일 투여하면서 흉부 X-선 상의 병변 및 피부 병변이 호전되는 추세를 보였다. 내원 23일째부터 질 분비물이 증가하고 질로 대변이 나와서 부인과적 신체검사 시행하여 직장-질 누공을 발견하였으며 수술적인 교정은 전반적인 신체조건 및 병의 활성도가 호전되고 나서 시행하기로 하여 약물 치료를 유지하였다. 면역억제제를 투여하면서 요로계 감염에 의한 패혈증에 빠져 면역억제제 투여를 중지하고 항생제 투여하면서 염증은 호전되었으나 피부 병변이 다시 악화되고, 직장-질 누공이 악화되었다. 패혈증이 치료된 후 면역억제제를 투여하면서 병의 활성도가 떨어지고 전반적인 신체 상태가 호전되었고 질 분비물 역시 줄어들었고 피부 병변도 호전되어 퇴원하여 외래 추적치료중이다(그림 1B).

고 찰

베게너 육아종증은 원인이 밝혀지지 않은 만성 괴사성 혈관염의 일종으로 상기도 및 하기도와 신장을 주로 침범하는 질환이다 (1,2,5). 베게너 육아종증의 가장 흔한 발현증상은 상기도 질환으로 70% 이상이

상기도 질환으로 발현하고 궁극적으로 90% 이상이 상기도 질환을 갖게 된다 (2,5,6). 따라서 임상에서 흔히 접할 수 있는 비염, 부비동염, 중이염이 유별나게 오래 지속되거나 전신적인 증상이나 징후가 보이면(관절통, 체중감소, ESR 상승 등) 베게너 육아종증도 반드시 의심해야 한다. 본 증례에서는 임상 경과 중 피부 병변 및 폐 침범을 보였으나 상기도 증상은 특별히 호소하지 않았다.

폐질환도 베게너 육아종증의 주증상이며 45% 정도에서 초기 증상으로 호소하고 임상 경과 중 87%에서 폐의 침범이 발생한다. 주로 기침, 객혈을 호소하며 가장 흔한 방사선학적 소견은 폐침윤(67%)과 결절(58%)이다 (5). 폐결절은 주로 다발성, 양측성이고 공동(cavity)을 동반하기도 한다. 본 증례에서도 피부 병변을 주 증상으로 내원하였다가 흉부 X-선에서 위상염에 폐결절이 발생하고 객혈을 호소하여 조직검사를 시행하고 베게너 육아종증으로 진단하게 되었다.

피부 병변은 베게너 육아종증 환자의 40~50%에서 동반되는 것으로 알려져 있으며 처음 진단 시부터 나타나는 경우는 13~25% 정도이다. 베게너 육아종증에서 나타날 수 있는 피부 병변은 구강 궤양, 피부 궤양, 자색반, 피하 결절, 구진, 수포, 농포, 망상피반(livido reticularis) 등이 있으며 조직학적으로도 다양한 형태의 병변을 보일 수 있으며 베게너 육아종증에 특이적인 피부 병변은 없다 (9,10). 가장 흔한 피부질환은 자색반으로 사지나 몸통에 발생한다 (9). 베게너 육아종증에서 초기에 피부 병변을 주 증상으로 내원하는 경우는 드물며 (4) 본 증례에서는 양 하지의 점액 분비를 동반한 다발성 궤양을 주소로 내원하였고 이학적 검사 및 조직검사상 괴저농피증에 합당한 소견을 보였다.

베게너 육아종증의 치료는 현재 스테로이드 제제와 cyclophosphamide 병합투여가 표준 치료로 확립되어 있다. 처음 진단 시에는 고용량 prednisone 1 mg/kg/day과 cyclophosphamide 2 mg/kg/day로 치료를 시작하고 스테로이드는 병의 활동성이 줄어들 때까지 유지하고 감량하게 되며, cyclophosphamide는 완전 관해가 이루어지고 1년 정도 경과한 후 천천히 감량한다. 스테로이드 및 cyclophosphamide가 치료로 도입된 후로 베게너 육아종 환자의 평균 수명이 5개

월에서 5년 생존율 80% 이상으로 생존율의 향상을 가져오게 되었지만 면역억제제의 사용으로 인한 합병증도 함께 증가하게 되었으며 cyclophosphamide를 장기간 사용하는 모든 환자들은 방광암 및 혈액중양에 대한 지속적인 감시가 필요하다. 현재의 표준치료로 약 90%의 환자에서 뚜렷한 임상적 호전을 보이게 되고 75%정도에서는 완전 관해에 도달하게 된다 (5). 하지만 약 반수에서는 다시 재발을 하고 영구적인 장애(만성신부전, 청력장애, 기관협착, 시력장애 등)를 초래하기도 한다 (5). 방광암, 림프종, 감염 등의 치료 약제에 의한 합병증 역시 심각하여 다른 치료 약제 개발의 필요성이 끊임없이 대두되고 있으며 methotrexate, 면역글로불린(IV immunoglobulin), TNF (tumor necrosis factor) 억제제 등이 환자의 상황에 맞게 새로운 치료제로써 시도되고 있다. 최근에는 CD20에 대한 단클론성 항체인 rituximab이 치료에 반응을 보이지 않는 환자나 재발을 하는 환자에게 사용되어 우수한 관해율을 보이는 것으로 보고되어 새로운 치료제로써의 가능성을 보이고 있다 (7).

괴저농피증은 빠르게 진행되는 만성 특발성 피부병으로 적색구진(erythemaotus papule)으로부터 시작하여 농포(pustule)로 진행하였다가 특징적인 보라색의 가장자리를 갖는 깊은 궤양으로 변하는 피부질환이다. 괴저농피증은 30~50%에서는 특별한 관련질환 없이 발생하는 것으로 알려져 있으나 나머지에서 는 염증창자질환, 혈액중양, 고형종양, 혈관염, 세균/진균/바이러스/기생충 감염, 약제 등 여러 전신 질환이나 원인이 되는 유발인자들과 관련되어 나타나는 것으로 보고된다 (11). 따라서 괴저농피증이 의심되면 약물 및 외상여부, 전신 증상들을 포함한 자세한 병력 청취를 해야 하겠고 온혈구계산, ESR/CRP, 자가 항체 선별검사, 흉부사진촬영, 균 배양 등의 검사실 검사를 통하여 관련된 전신질환의 유무를 확인하는 것이 중요하겠다. 또한 괴저농피증에 특이한 조직소견은 없으나 피부 조직검사를 시행하여 괴저농피증에서 나타나는 소견(중성구의 침윤)을 보이는지 확인할 필요가 있겠고 조직 표본의 면역 형광 검사로 관련된 전신질환의 추정에도 도움을 얻을 수 있겠다. 국내의 괴저농피증 환자에 대한 조사에서도 약 50%가량에서는 전신질환과의 연관성이 있었으며 베체트병, 결핵, 전신홍반루푸스, 철 결핍성 빈혈, 급

성 백혈병, 대장암 등과 관련이 있었다 (14). 베게너 육아종증에서 괴저농피증이 주 증상으로 나타나는 경우는 드물며 외국의 경우 몇몇 문헌에서 증례보고로 발표하고 있다 (3,12). 그러나, 국내에서는 베게너 육아종증의 주 증상으로 피부병변(자색반)을 나타낸 사례보고가 1예 있었으나 (8), 괴저농피증의 경우에는 보고되지 않았다.

본 증례는 양 하지의 궤양성 병변을 주소로 내원하여 괴저농피증으로 진단하고 스테로이드 치료로 호전을 보이다가 객혈 및 흉부 X-선상 이상소견을 보여 베게너 육아종증을 진단한 경우로 cyclophosphamide와 glucocorticoid를 투여 하면서 전신 증상 및 폐결절과 피부 병변의 호전을 보인 경우이다. 베게너 육아종증에서 피부 병변이 주 증상으로 나타나는 경우는 드물지만 피부 병변은 타 장기에 대한 병의 활성도와 비례하므로 임상적 경과관찰에 있어 믿을만한 지표로 삼을 수 있다 (9,13). 본 증례에서도 임상적인 증상이 피부 병변의 상태와 비례하는 경과를 보여 주었다. 또한 ANCA PR-3 수치가 처음 내원시 1075 AAU/mL에서 면역치료 후 375 AAU/mL으로 떨어져서 임상 증상 및 피부 병변의 상태와 비례하는 경과를 보여 주었다. 하지만, ANCA PR-3 수치와 질병 활성도와의 연관성에 대해서는 아직 논쟁의 여지가 있는 상태로 최근 연구에서는 ANCA 수치와 질병 활성도와는 큰 상관성이 없는 것으로 보고되기도 하였다 (15). 따라서 본 증례에서의 ANCA 수치가 반드시 질병의 호전과 연관되어 감소하였다고 판단하기는 어려울 것으로 보인다.

요 약

베게너 육아종증은 주로 상기도 및 폐와 신장을 침범하는 질환으로 대부분 상기도 증상을 주소로 내원하게 되며 피부 병변은 초기 증상으로는 드문 편이다. 본 증례에서는 괴저농피증을 주소로 내원하여 치료 하던 중 폐 침범으로 인한 증상으로 베게너 육아종증을 진단하고 치료하여 피부 병변과 폐 결절 및 전신 증상의 호전을 보였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 1954;6:533.
- 2) Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 1983;98:76.
- 3) Handfield-Jones SE, Parker SC, Fenton DA, Newton JA, Greaves MW. Wegener's granulomatosis presenting as pyoderma gangrenosum. Clin Exp Dermatol 1992;17:197-200.
- 4) Ben Ghorbel I, Dhrif AS, Miled M, Houman MH. Cutaneous manifestations as the initial presentation of Wegener's granulomatosis. Presse Med 2007;36(4 Pt 1):619-22.
- 5) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992;116:488-98.
- 6) Murty GE. Wegener's granulomatosis: otorhinolaryngological manifestations. Clin Otolaryngol 1990;15:385.
- 7) Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. Rheumatology (Oxford) 2006;45:1432-6.
- 8) Oh SW, Kim SC. A Case of Wegener's granulomatosis with severe skin necrosis. Korean J Dermatol 2006;44:892-5.
- 9) Francès C, Du LT, Piette JC, Saada V, Boisnic S, Wechsler B, et al. Wegener's granulomatosis. Dermatological manifestations in 75 cases with clinicopathologic correlation. Arch Dermatol 1994;130:861-7.
- 10) Barksdale SK, Hallahan CW, Kerr GS, Fauci AS, Stern JB, Travis WD. Cutaneous pathology in Wegener's granulomatosis. A clinicopathologic study of 75 biopsies in 46 patients. Am J Surg Pathol 1995;19:161-72.
- 11) Su WP, Davis MD, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. Int J Dermatol 2004;43:790-800.
- 12) Szocs HI, Torma K, Petrovicz E, Harsing J, Fekete G, Karpati S, et al. Wegener's granulomatosis pre-

- senting as pyoderma gangrenosum. *Int J Dermatol* 2003;42:898-902.
- 13) Mock M, Cerottini JP, Derighetti M, Buxtorf K, Livio F, Panizzon RG. Wegener's granulomatosis: description of a case where cutaneous involvement was correlated with elevation of the c-ANCA titer. *Dermatology* 2001;202:347-9.
- 14) Bang DS, Youn MR, Chang SN, Park WH. Clinical analysis of 14 cases of pyoderma gangrenosum. *Korean J Dermatol* 1998;36:780-6.
- 15) Finkelmann JD, Merkel PA, Schroeder D, Hoffman GS, Spiera R, St Clair EW, et al. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 2007;6: 147:611-9.
-