

무혈관 골괴사로 발현된 결절성 다발성 동맥염의 1예

대전선병원 내과¹, 대전중앙병원 류마티스내과²

김수민¹ · 박보형¹ · 강유진¹ · 박미희¹ · 송주경²

= Abstract =

A Case of Avascular Necrosis of Bone as the Initial Manifestation of Polyarteritis Nodosa

Soo Min Kim¹, Bo Hyung Park¹, Yu Jin Kang¹, Mi Hui Park¹, Ju Kyoung Song²

*Department of Internal Medicine, Daejeon Sun General Hospital¹,
Division of Rheumatology, Taejon Choongang General Hospital², Daejeon, Korea*

We describe a 28-year old man in otherwise apparently good health, in whom pain in his left knee joint caused by avascular necrosis led to a diagnosis of polyarteritis nodosa (PAN). The angiogram showed multiple microaneurysmal and thrombotic lesions, notably in the renal, mesenteric and tibial arteries. A skin biopsy of the upper dermis of the left thigh with an erythematous skin rash showed the infiltration of mononuclear leukocytes in the perivascular area. During hospitalization, he was diagnosed with chronic hepatitis B, and was treated with lamivudine, and corticosteroid, azathioprine to control the PAN. The knee joint pain improved progressively, and the patient could walk normally after several months. This case is an unusual presentation because the initial manifestation of PAN was avascular necrosis.

Key Words: Polyarteritis nodosa, Avascular necrosis

서론

무혈관 골괴사는 다양한 원인에 의해 골의 일정

부위에 혈류의 장애가 생기고 골이 괴사에 빠지는 현상을 의미한다 (1). 그 원인으로 외상이 흔하고 그 외 자가면역성 류마티스 질환, 혈전병, 고지혈증, 고세병, 겸상적혈구 빈혈증, 헤장염, 염증성 장질환, 스

<접수일 : 2009년 5월 7일, 수정일 (1차 : 2009년 6월 4일, 2차 : 2009년 6월 9일, 3차 : 2009년 6월 22일)
심사통과일 : 2009년 6월 24일>

※통신저자 : 송 주 경

대전시 대덕구 법동 285-3

대전 중앙병원 류마티스내과

Tel : 042) 670-5575, Fax : 042) 631-8260, E-mail : songsari75@cnuh.co.kr

테로이드, 술, 흡연, 임신 등이 있으나 특별한 원인이 없는 경우도 많다 (2). 골괴사와 관련된 류마티스 질환으로 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE), 류마티스관절염, 레이노 증후군, 항인지질 증후군, 전신성 혈관염 등이 있으며, 대부분은 치료 목적으로 사용된 스테로이드의 합병증과 연관된 것이다. 이 중 SLE는 질병 자체의 특성으로도 골괴사가 발생할 수 있고 그 빈도도 비교적 흔하여 다양한 연구 결과 및 자료를 제공하고 있다 (3).

결절성 다발성 동맥염(Polyarteritis nodosa, PAN)은 흔치 않은 전신 괴사성 혈관염으로 중형 혹은 소형 동맥에 염증을 일으키고 혈관벽의 손상이나 미세동맥류의 발생으로 여러 장기를 침범하여 허혈이나 괴사를 일으킬 수 있다. 그러나 PAN의 골격계 침범과 관련된 골괴사의 발병율이나 위험 요인 등에 대한 연구 자료는 거의 보고된 바가 없다.

저자는 28세 남자에서 외상력, 약제 복용력, 기저 질환이 없이 발생한 골괴사로 결절성 다발성 동맥염으로 진단을 받은 매우 드문 증례를 경험하였기에 처음으로 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 28세 남자

주 소: 좌측 슬관절 통증 및 반복적인 좌측 넓적다리 부위의 피부 발진

현병력: 평소 건강하게 지내던 중 5년 전 좌측 슬관절에 통증이 발생하였고 3개월 전부터 양측 종아리에 근육통과 저림이 발생하였고 이로 인한 보행장애가 있어 입원하였다.

과거력: 고등학교 때 비활동성 B형 간염 보균자로 진단을 받았으며, 2주 전에 발생한 전신의 피로로 타 병원을 방문하여 시행한 검사상 간수치의 상승으로 간장제를 복용하고 있었다. 그 외 고혈압, 당뇨, 폐결핵, 수술력 등은 없었다.

사회력: 음주 및 흡연은 하지 않았다.

가족력: 아버지가 만성 B형 간염으로 치료 중이다.

이학적 소견: 입원 당시 혈압 120/70 mmHg, 맥박 72회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 37.1°C였으며, 만성 병색을 보였고 의식은 명료하였다. 결막 및 공막은 정상이었으며 구강 궤양이나 레이노 현상, 경정맥 확

장 및 경부 림프절 비대 소견은 없었다. 청진에서 천명음, 심잡음은 없었고 장음은 정상이었으며, 간, 비장 및 신장은 촉진되지 않았다. 피부는 따뜻하고 건조하였고 좌측 넓적다리에 피부 발진이 있었다. 좌측 슬관절에 부종과 압통이 있었으나 가동범위 제한이나 관절 변형은 없었으며, 신경학적 검사에서 특이 소견은 없었다.

검사 소견: 일반 혈액 검사에서 백혈구 $6,160/\text{mm}^3$, 혈색소 13.1 g/dL, 헤마토크리트 38.5%, 혈소판 $409,000/\text{mm}^3$ 이었으며, 혈청 생화학 검사에서 AST/ALT 12/17 IU/L, 총빌리루빈 0.3 mg/dL, BUN/Cr 7.4/1.0 mg/dL, 총단백/알부민 7.3/3.9 g/dL, Na 141 mmol/L, K 4.2 mmol/L, Cl 105 mmol/L, CK 56 IU/L, LDH 262 IU/L 이었고 혈액 응고 검사에서 PT 1.12 INR, aPTT 38.9 초로 이상 소견 없었다. 적혈구침강속도 59 mm/hr, C-반응성 단백 2.79 mg/dL로 증가되어 있었다. 소변 검사에서 단백뇨나 혈뇨는 없었다. HBs 항원 양성, 항HBs 항체 음성, HBe 항원 양성, 항HBe 항체 음성, 항HBc 항체 양성이었으며 HBV DNA 정량검사는 $100,000 \times 10^3$ pg 이상으로 만성 B형 간염의 증식기 단계였다. 기타 항HCV 항체, 항HIV 항체, VDRL은 음성이었고 항핵항체는 1 : 40, homogeneous 형태였다. 항호중구 세포질 항체, 루프스 항응고인자, 항cardiolipine 항체, 항혈소판 항체, cryoglobulin은 모두 음성이었다.

방사선학적 소견: 단순 슬관절 방사선 사진에서 골미란이나 골절, 관절 변형 등의 소견은 없었다. 전신 뼈스캔에서 양측 경골, 특히 좌측의 상부에서 방사선 동위원소의 섭취 증가가 관찰되었다(그림 1). 자기공명영상에서는 상부 경골의 관절면이 불규칙하게 변형되어 있었고 골피질의 괴사성 변화가 동반되어 있었으며, 불균일한 저신호 강도가 관찰되어 골괴사로 진단을 하였다(그림 2). 원인 평가를 위해 혈관조영술을 시행하였고 신동맥 및 장간막동맥의 가지에서 다발성 미세동맥류가 확인되었다(그림 3). 정강이뼈 동맥의 근위부 쪽에도 미세동맥류 및 혈류 감소가 있으면서 주변의 분지 형성이 증가되어 있었으며, 골괴사가 발생한 좌측 슬관절 주위의 혈관의 분포상태도 발달되어 있었다.

병리조직학적 소견: 평소 피부 발진을 호소하는 좌측 넓적다리의 진피에서 조직검사를 시행하였고 생

검 소견상 혈관 주위로 많은 단백 백혈구들의 침착이 관찰되었다(그림 4).

기 타: 양측 하지 부위의 근육통과 저린 증상에 대한 평가를 위해 시행된 근전도 및 신경전도검사상 신경뿌리병증, 말초신경병증, 근육병증 등의 소견은 관찰되지 않았다. 좌측 슬관절의 관절천자에서 흡인되는 관절액은 없었다.

치료 및 경과: 환자는 슬관절의 무혈관 골괴사로 인한 허혈성 통증을 호소하고 있었고 양쪽 종아리에도 근육통 및 저림으로 보행 장애가 있었다. 골괴사를 유발할 만한 외상력, 약제 복용력, 기저 질환 등은 없었으며, 경과 중에 원인 미상의 미열이 간헐적으로 있었고 적혈구침강속도와 C-반응성 단백 수치들이 증가된 상태를 유지하였다. 또한 피부 발진이

반복되었고 생검 결과는 허혈을 일으킨 원인으로 혈관염의 가능성을 의심하게 하였다. 항호중구 세포질 항체와 cryoglobulin은 음성이었고 HBs 항원, HBe 항원, 항HBc 항체, HBV DNA는 모두 양성인 검사 소견을 바탕으로 PAN 의심 하에 혈관조영술을 시행하였다. 신동맥, 장간막동맥에서 다발성 미세동맥류 및 혈류 감소가 있었고 정강이뼈 동맥의 근위부에서도 같은 소견을 보였다. B형 간염과 관련된 PAN으로

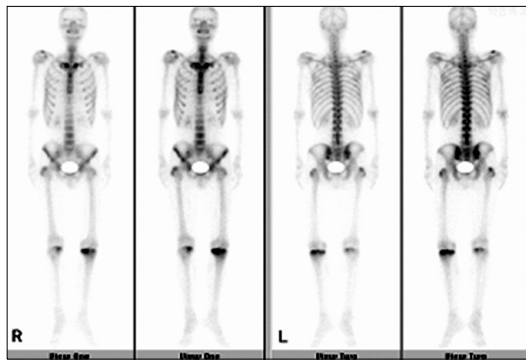


Fig. 1. Whole body bone scan showing increased uptake lesion in the left and right upper tibia, indicating osteonecrotic changes.



Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the left knee. The coronal view of the proton image shows an irregular articular margin with bone cortical necrotic changes and diffuse low signal intensity in the upper tibia.

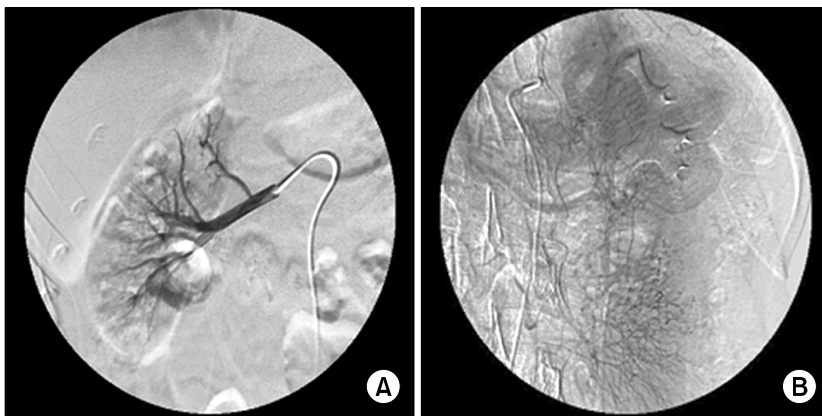


Fig. 3. Angiography. Renal angiography showing a multiple microaneurysm in the renal artery branches (A). Mesenteric angiography showing a multiple microaneurysm in the mesenteric vessels, mainly jejunal loop (B).

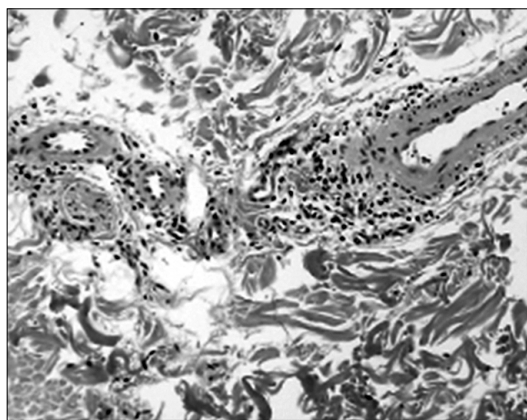


Fig. 4. Skin biopsy. Infiltration of many inflammatory cells at the perivascular area of the upper dermis (H&E stain $\times 100$).

진단을 하였고 혈관염에 의한 골괴사로 판단을 하였다. 고용량의 스테로이드와 azathioprine을 투여하였으며 항바이러스 제제인 lamivudine을 병합하였다. 투약 한 달 후 검사수치는 정상화 되었으며, 통증 척도는 9점에서 2점으로 감소하였고 정상적인 보행을 할 수 있게 되었다. 이후 외래에서 스테로이드 용량을 점차 감량하여 현재 하루 5 mg으로 유지하고 있다. 현재 환자는 오심, 구토, 복통 등의 소화기 증상이나 단백뇨, 고혈압 등의 주요 장기를 침범한 소견이 없이 좋은 경과를 보이고 있으며, 지속적으로 면밀하게 경과를 관찰 중이다.

고 찰

PAN은 전신 괴사성 혈관염의 일종으로 1866년 Kussmaul과 Maier가 처음 보고하였으며, 주로 중형 혹은 소형 동맥에 염증과 섬유소양 괴사를 일으키면서 단독 혹은 여러 장기의 동시 침범이 가능한 질환이다. 매우 드문 질환으로 병태 생리에는 혈관염이 주요할 것으로 추측되며, PAN의 HBs항원 양성율은 7~54%까지 보고되었다 (4). 대부분 비특이적인 증상을 보이고 흔히 피부, 위장관, 신장, 말초신경, 골격근 등을 침범한다. PAN의 특징적인 혈청학적 소견이 없으므로, 침범된 부위의 조직 생검에서 특징적인 섬유소양 괴사성 혈관염을 발견하거나 신장,

장간막 등의 혈관조영술에서 동맥류를 증명함으로써 진단할 수 있다. 본 증례는 1990년 미국 류마티스 학회의 PAN 분류 기준을 충족시키고 있다.

골괴사의 위험 인자는 외상, 류마티스 질환, 동맥 경화증, 혈전정맥염, 고지혈증, 혈관염, 스테로이드, 흡연, 술 등이 있다 (2). 류마티스 질환에서 발생하는 골괴사의 대부분은 치료 목적으로 사용된 스테로이드의 합병증과 연관된 것이 많고 SLE는 질병 자체의 특성으로도 골괴사가 발생할 수 있어 2.8~40%의 높은 발생율을 보인다 (3,5). Gladman 등은 SLE 환자에서 스테로이드 사용이 골괴사의 발병 위험도를 18배 증가시킨다고 보고하였다 (6). 최근 SLE 연구들에서 골괴사 위험 인자로 쿠싱양적 습관, 레이노 현상, 혈관염, 항인지질 증후군, 관절염, 홍수, 중추신경침범, 편두통, 고혈압, 흡연 등을 보고하였다 (7).

본 증례는 28세 건강한 젊은 남자에서 다른 위험 요인은 없이 PAN에 의한 혈관벽 손상과 미세동맥류 등으로 인해 골괴사가 발생한 경우이다. 다른 종류의 혈관염에서 골괴사가 발생한 경우, 항인지질 증후군, 레이노 현상, 응고병증, 혈전증, 지질 대사 이상 같은 혈액공급부전을 초래할 만한 다른 원인이 동반된 경우가 많았으나, 본 증례에서는 이러한 소견들도 찾아볼 수 없었다. SLE 환자를 대상으로 한 연구들에서 혈관염이 골괴사의 위험 인자임은 거듭 보고되어지고 있으나 (5,7), 혈관염의 세부 형태나 침범 장소 등에 대한 상세한 기술은 없다. 또한 PAN과 관련된 골괴사의 발생율이나 위험 요인, PAN에서 스테로이드 사용과 관련된 자료 역시 보고된 바가 없다. 이처럼 PAN의 골괴사 발생율이 낮은 상황에서 첫 임상 증상이 단관절의 골괴사 형태로 발현된 본 증례는 매우 드문 경우이다.

PAN의 초기 증상은 보통 발열, 체중감소, 다리 압통, 복통, 피부발진, 관절통 등이고 침범 장기와 관련된 증상이 나타날 수 있다. 골격근을 침범하는 경우는 51% 정도이고 대부분 관절통 및 관절염의 증상을 보인다. 또한 허혈과 관련된 증상을 보일 수 있고 하지 근육통, 압통, 파행 등이 첫 증상으로 나타나 PAN을 진단한 증례들은 보고된 바가 있으나 (8,9), 골괴사까지 진행된 경우는 아니었다. PAN에서 보이는 괴사의 형태는 피부궤양, 손톱주름 경색, 손

가락 혹은 발가락의 괴저와 같이 말초나 피부쪽에 생기는 경우가 대부분이며 (10), 관절쪽에 괴사가 발생한 경우는 드물 뿐 아니라 첫 증상으로 나타난 경우는 보고된 바가 없다.

PAN을 포함한 모든 혈관염은 조기 진단이 경과나 예후에 중요하지만 비특이적인 증상과 혈청학적 소견으로 진단이 늦어지는 경우가 흔하다. PAN의 5년 생존율은 치료하지 않은 경우 15% 미만이지만, 초기에 부신피질 호르몬이 쓰이면서 50~60%로 증가되었고 (11,12) 최근 세포독성제 및 면역억제제를 병합 투여하면서 80%까지 향상되었다 (12). B형 간염과 관련된 PAN의 치료는 아직 뚜렷하게 정립되어 있지는 않다. 스테로이드 및 면역 억제제가 혈관염의 치료이지만, 이것이 바이러스의 증식을 가능하게 하고 항원의 증가로 인해 혈관염을 악화시킬 수 있다. Guillevin 등은 115명의 B형 간염과 관련된 PAN 환자에게 lamivudine을 포함한 항바이러스 치료를 병합한 군이 면역억제제 및 스테로이드만 사용한 군보다 생존율 및 경과가 좋았음을 보고하였고 (13), 이외 몇몇 증례에서도 lamivudine이 효과적인 치료임을 보고하였다 (14). 또한 Shibolet 등은 면역 억제 치료를 받은 B형 간염 보균자에게 예방적 lamivudine의 사용을 권고하고 있다 (15). 그러나 아직 lamivudine의 사용에 대하여는 정립된 바가 없어 논란의 여지가 있다. 저자들은 간헐적 미열, 적혈구침강속도와 C-반응성 단백의 상승, 피부 발진, B형 간염의 기왕력, 위험 요인이 없이 발생한 골괴사 등을 보인 환자에서 혈관염의 가능성을 염두에 두고 원인 질환을 평가하였다. 그 결과 PAN을 조기 진단할 수 있었고 스테로이드와 azathioprine 등의 적극적인 치료를 초기에 시작하였다. 이후 2년째 경과 관찰 중으로 현재까지 주요 장기를 침범한 소견 없이 좋은 경과를 보이고 있다.

요 약

본 증례는 슬관절에 국한되어 무혈관 골괴사가 첫 임상 증상으로 나타났고 이로 인해 PAN을 진단하게 되었으며, 혈류 장애나 골괴사를 일으킬 만한 다른 원인은 없었다는 면에서 기존에 발표된 증례들과 분명한 차별성이 있다. 또한 본 증례를 통하여 명확하

지 않은 전신적인 증상이나 발열이 있는 모든 환자에서 장기 허혈의 증상이 동반되어 있다면, PAN을 포함한 혈관염의 가능성을 의심하고 신속한 접근이 이루어져야 함을 알 수 있었다.

참고문헌

- 1) Dubois EL, Cozen L. Avascular bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus. JAMA 1960;174:966-71.
- 2) Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. Semin Arthritis Rheum 2002;32:94-124.
- 3) Abeles M, Urman JD, Rothfield NF. Aseptic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. Relationship to corticosteroid therapy. Arch Intern Med 1978; 138:750-4.
- 4) Sergeant JS, Lockshin MD, Christian CL, Gocke DJ. Vasculitis with hepatitis B antigenemia: long-term observation in nine patients. Medicine (Baltimore) 1976;55:1-18.
- 5) Mont MA, Glueck CJ, Pacheco IH, Wang P, Hungerford DS, Petri M. Risk factors for osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1997;24:654-62.
- 6) Gladman DD, Urowits MB, Chaudhry-Ahluwalia V, Hallet DC, Cook RJ. Predictive factors for symptomatic osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2001;28:761-5.
- 7) Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Risk factors for avascular bone necrosis in systemic lupus erythematosus. Br J Rheumatol 1998;37:895-900.
- 8) Heron E, Fiessinger JN, Guillevin L. Polyarteritis nodosa presenting as acute leg ischemia. J Rheumatol 2003;30:1344-6.
- 9) Hall C, Mongey AB. Unusual presentation of polyarteritis nodosa. J Rheumatol 2001;28:871-3.
- 10) Choi SW, Lew S, Cho SD, Cha HJ, Eum EA, Jung HC, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa presented with digital gangrene: a case report. J Korean Med Sci 2006;21:371-3.
- 11) Cohen RD, Conn DL, Ilstrup DM. Clinical features, prognosis and response to treatment in polyarteritis. Mayo Clin Proc 1980;55:146-55.
- 12) Leib ES, Restivo C, Paulus HE. Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. Am

- J Med 1979;67:941-7.
- 13) Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E, et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. Medicine (Baltimore) 2005;84:313-22.
- 14) Auguet T, Barragan P, Ramirez R, Quer JC, Sirvent JJ, Richart C. Lamivudine in the treatment of hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. J Clin Rheumatol 2007;13:298-9.
- 15) Shibolet O, Ilan Y, Gillis S, Hubert A, Shouval D, Safadi R. Lamivudine therapy for prevention of immunosuppressive-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen carriers. Blood 2002;100:391-6.
-