

전신홍반루푸스에서 발생한 만성 염증성 수초탈락성 다발성 신경병증

서울대학교 의과대학 내과학교실

문기원 · 송영욱 · 송 란 · 윤찬영 · 고재기 · 김진현 · 이은영 · 이은봉

= Abstract =

A Case of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus

Ki Won Moon, Yeong Wook Song, Ran Song, Chan Young Yun, Jae Ki Koh,
Jin Hyun Kim, Eun Young Lee, Eun Bong Lee

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

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is characterized by symmetrical weakness, impaired sensation, absent or diminished tendon reflexes, an elevated cerebrospinal fluid protein level and nerve-conduction studies that show demyelination. The occurrence of CIDP in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) has been rarely reported. We experienced a case of a 33 year-old woman with SLE and she presented with fever, abdominal pain, a tingling sensation of both of her hands and feet, and symmetrical weakness in both the proximal and distal extremities. Her symptoms had persisted for over 1 months before she visited our department. The CSF examination showed an elevated protein level and the nerve conduction studies revealed demyelination. Her symptoms showed minimal improvement with high dose steroid and immunoglobulin therapy, but she responded to cyclophosphamide therapy.

Key Words: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, Systemic lupus erythematosus

<접수일 : 2009년 3월 12일, 수정일 (1차 : 2009년 3월 31일, 2차 : 2009년 6월 30일) 심사통과일 : 2009년 7월 1일>

※통신저자 : 송 영 욱

서울시 중로구 연건동 서울대학교병원 110-744

서울대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 02) 2072-2234, Fax : 02) 2072-9662, E-mail : ysong@snu.ac.kr

서 론

만성 염증성 수초탈락성 다발성 신경병증(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)은 2개월 이상 지속되는 대칭적 근력약화와 함께 감각이상, 심부건 반사의 감소 및 소실, 뇌척수액 검사에서 단백질의 증가, 신경전도검사에서 수초탈락을 시사하는 소견을 특징으로 하는 질환이다. HIV 감염 혹은 C형 간염과 같은 감염성 질환, 하시모토 갑상선염, 다발성 경화증, 중증 근무력증과 같은 자가면역 질환과 연관되어 발병한 예들이 알려져 있으나 전신홍반루푸스에서 발생하는 경우는 드물게 보고되어 왔다. 저자들은 전신홍반루푸스 환자에서 발생한 만성 염증성 수초탈락성 다발성 신경병증을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 33세 여자

주 소: 발열과 복통, 양측 상지와 하지의 감각이상 및 통증, 근위부와 원위부의 대칭적 근력약화

현병력: 14년 전에 발열, 범혈구 감소증, 자가면역성 빈혈, 항핵항체(ANA) 양성, 단백뇨, 항 dsDNA 항체의 증가, 항 cardiolipin 항체의 양성 소견을 보여 본원에서 전신홍반루푸스로 진단받고 경구 스테로이드(prednisolone 5 mg/day)와 항말라리아제(hydroxychloroquine 300 mg/day)를 복용하던 환자로 내원한달 전부터 점진적으로 근위부와 원위부의 대칭적 근력약화가 발생하였다. 복용하던 약을 자의로 중단하고 보름 전부터 일주일간 한약(십전대보탕)을 복용해 오다 내원 5일전부터 시작된 발열과 복통을 주소로 내원하였다. 내원 후 7일째부터 양측 상지와 하지의 감각이상 및 통증을 호소하였고 근력약화가 점차 진행하였다.

과거력 및 가족력: 특이 소견 없음.

진찰 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 130/90 mmHg, 맥박 78회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.0°C이었다. 흉부 청진에서 심음은 규칙적이고 이상 잡음은 들리지 않았으며 호흡음은 깨끗하였고 수포음은 들리지 않았다. 복부 촉진 시에 종괴는 만져지지 않았고 압통

이나 방사통은 없었으며 간비종대는 관찰되지 않았다. 내원 당시 양측 상하지 모두에서 grade IV의 근력을 보였다. 내원 후 7일째부터 양측 손바닥과 발바닥에서 이질통(allodynia)이 관찰되었고 근위부와 원위부의 대칭적 근력약화는 점차 진행하여 내원 후 20일째에는 양측 상하지 모두에서 grade III의 근력을 보였다. 양측 상하지의 심부건 반사가 모두 저하되어 있었고 병적반사는 나타나지 않았다. 뇌신경검사는 정상이었고 배뇨 및 배변기능의 이상도 보이지 않았다.

검사 소견: 내원 당시 일반 혈액 검사에서 백혈구 2,390/mm³ (호중구 56.9%, 림프구 25.5%, 호산구 0.3%), 혈색소 14.4 g/dL, 혈소판 108,000/mm³이었으며 적혈구 침강속도는 9 mm/hr, C-반응단백은 0.54 mg/dL이었다. 혈청 생화학 검사에서 AST 1,473 IU/L, ALT 1,227 IU/L, 총 빌리루빈 1.5 mg/dL, BUN 11 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, 요산 2.9 mg/dL, 총단백질 7.6 mg/dL, 알부민 3.7 mg/dL 이었다. 소변검사에서는 알부민 2+, 적혈구 5~9/HPF, 백혈구 5~9/HPF이었다. 갑상선 기능 검사는 정상이었고 혈청학적 검사에서 IgM anti-HAV, HBsAg, anti-HCV, anti-HIV는 모두 음성이었다. 면역학적 검사에서 항 dsDNA 항체는 16.3 IU/mL (참고치: 0~10 IU/mL), C3, C4는 각각 88 mg/dL (참고치: 70~150 mg/dL), 18 mg/dL (참고치: 10~35 mg/dL) 이었다. CK는 60 IU/L (참고치: 20~270 IU/L), LDH는 192 IU/L (참고치: 100~225 IU/L), myoglobin은 21.7 ng/mL (참고치: 14.3~65.8 mg/mL)로 정상이었다. 내원 당시 측정된 Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) 점수는 11이었다. 내원후 20일째 시행한 간기능 검사에서 AST 46 IU/L, ALT 118 IU/L, 소변검사서 알부민 ±로 간효소치와 단백뇨는 감소하였다. 혈청 IgM anti-GM1은 2.8 U (참고치: ≤800 U), IgG anti-GM1은 7.9 U (참고치: ≤800 U)으로 정상이었다. 내원후 25일째 시행한 뇌척수액 검사에서 적혈구와 백혈구는 관찰되지 않았으나 단백질은 134 mg/dL로 증가되어 있었다.

조직검사 소견: 내원 당시 급성 독성 간염 혹은 자가면역성 간염을 의심하여 경피적 간생검을 시행하였다. 간조직검사 결과 간문맥에서 경도의 염증세포 침윤과 섬유화가 관찰되었으며 세포질내 담즙을

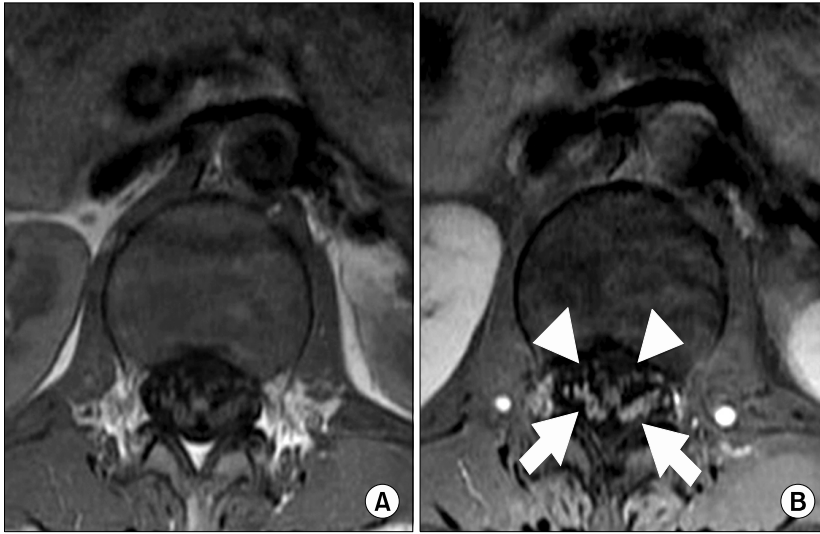


Fig. 1. Axial T1-weighted MRI scans of the lumbar spine before (A) and after (B) the administration of gadolinium revealed strong enhancement of the ventral (arrow heads) and dorsal nerve roots (arrows).

체 소견이 관찰되었다. 내원 5일째 시행한 근생검에서는 다양한 크기의 근섬유와 함께 국소다발적인 근섬유의 괴사가 관찰되었으나 근섬유의 변성과 재생, 위축이나 염증세포의 침윤은 관찰되지 않았다.

신경전도검사 소견: 내원 당시 시행한 신경전도검사와 근전도 검사에서는 경추(C5-7)와 요추(L3-S1)의 신경근병증(radiculopathy)과 활동성 근병증 소견을 보였다. 신경학적 증상과 근력 약화가 지속되어 내원 후 30일째 재시행한 신경전도검사서 양측 정중운동신경의 전도속도가 감소되어 있었고 F파 반응은 양측 정중신경과 양측 후경골신경, 우측 비골신경에서 잠시(latency)가 지연되어 있었다.

영상검사 소견: 내원 후 25일째 시행한 척수 자기공명영상에서 gadolinium 조영 후에 양측 척수 신경근이 뚜렷하게 조영되는 소견을 보였고 이러한 소견은 요천부에서 두드러지게 나타났다(그림 1). 뇌 자기공명영상에서는 특이소견이 관찰되지 않았다.

치료 및 경과: 내원 당시 한약을 복용한 약물력과 간효소수치의 상승, 간생검 소견 및 근생검 소견을 통해 급성 독성 간염과 루푸스 근병증으로 생각하였고 prednisolone을 1 mg/kg으로 증량하여 투여하였다. 하지만 신경학적 증상이 새롭게 발생하고 근력약화가 계속 진행되어서 뇌와 척수의 자기공명영상, 뇌척수액 검사, 신경전도검사를 시행하였다. 근력약화가 2개월 이상 점진적으로 지속된 점, 감각이상 동반된 점, 심부진 반사가 감소된 점, 뇌척수액 검사

에서 세포수 증가 없이 단백질이 증가되어 있는 점, 척수 자기공명영상, 내원 후 30일째 시행한 신경전도검사 결과를 종합해 볼 때 만성 염증성 수초탈락성 다발성 신경병증으로 생각되었다. 내원 후 31일째부터 한 달 간격으로 면역글로불린을 총 네 차례 투여하였으나 증상 호전이 경미하여 혈장교환술을 권유하였으나 환자가 거부하였다. 이에 cyclophosphamide 정주를 시작하였으며 4주 간격으로 총 6회 시행하였다. cyclophosphamide 투여 이후 근력은 상하지 모두 grade IV로 점진적으로 호전되는 소견을 보였고 이질통도 감소하였으나 양측 상지와 하지의 감각이상은 발병 후 1년째에도 호소하였다. 발병 후 1년째인 현재 일일 prednisolone 15 mg, hydroxychloroquine 300 mg, gabapentin 900 mg, nortriptyline 10 mg으로 복용중으로 루푸스 증상의 악화 없이 환자는 외래에서 추적 관찰중이다.

고 찰

만성 염증성 수초탈락성 다발성 신경병증(CIDP)의 정확한 병리 기전은 밝혀져 있지 않으나 면역억제제에 대한 반응, 염증성 변화가 동반된 조직학적 소견 등으로 보아 자가면역질환의 하나로 알려져 있다(1). 또한 CIDP 환자중 일부가 혈장교환술에 반응하는 점, 수초신경섬유에서 면역글로불린과 보체 침착이 관찰되는 점, 뇌척수액에서 oligoclonal IgG가 검

출되는 점으로 보아 자가항체가 발병에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다 (2). 이중 말초신경의 수초 혹은 세포막의 주요 구성 성분인 강글리오시드 (ganglioside)가 항체의 주 표적으로 알려져 있으며 항강글리오시드 항체인 anti-GM1이 Guillain-Barre 증후군 및 CIDP의 발병에 관여한다는 보고가 있었다 (3). Sindern 등은 CIDP가 동반된 전신홍반루푸스 환자에서 혈청의 anti-GM1과 anti-GM3 항체가 증가되어 있음을 보고하였고 이러한 항체의 증가가 질병의 발병과 연관되어 있을 가능성을 시사하였다 (4). 하지만 본 증례에서는 혈청 IgM과 IgG anti-GM1은 증가되어 있지 않았다.

CIDP는 임상 양상 및 신체 검진, 신경전도검사, 뇌척수액 검사, 신경 조직검사 결과를 토대로 진단할 수 있는데, 현재 널리 쓰이고 있는 CIDP의 진단 기준에는 American Academy of Neurology (AAN) (5), Saperstein (6), Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) group (7) 등이 제시한 진단기준이 있다. 이중 AAN이 제시한 진단기준이 널리 쓰이고 있지만 특이도가 너무 높아서 CIDP 환자의 1/3~2/3만이 AAN의 전기진단학적 기준을 만족시킨다 (8). 또한 AAN의 진단기준은 뇌척수액 검사와 신경 조직 검사를 필수 기준으로 제시하였지만 Saperstein, INCAT group은 이를 필수 기준(mandatory criterion)이 아닌 지지 기준(supportive criterion)으로 제시하였다 (2). CIDP의 진단에 신경 조직 검사가 필수 항목인지에 대해서는 현재 논란의 여지가 있다. Bosboom 등은 21명의 CIDP 환자와 13명의 chronic idiopathic axonal polyneuropathy (CIAP) 환자의 장딴지 신경(sural nerve) 조직 검사의 탈수초화, 축삭변성 및 재생, 염종의 정도를 비교하였는데 대부분의 경우 양군간에 차이가 없었다 (9). 따라서 일반적으로 신경 조직 검사는 임상 양상 및 신체 검진, 다른 비침습적 검사로도 CIDP를 진단할 수 없을 때 시행하도록 권고하고 있다. 본 증례에서는 신경 조직 검사를 시행하지 않아도 Saperstein과 INCAT group이 제시한 진단기준은 만족시켰기 때문에 조직 검사를 시행하지 않았다. 방사선학적 검사는 진단 기준에는 포함되어 있지 않지만 진단에 보조적인 수단으로 이용할 수 있다. 그 중 척수 자기공명영상이 유용한 검사로 알려져 있는데 CIDP의 전형적인 소견은 본

증례에서처럼 gadolinium으로 조영 증강했을 때 척수의 신경근과 근위부 신경에 고신호 강도가 관찰된다 (2).

전신홍반루푸스에서 CIDP가 발생한 예는 1948년 Sedgwick 등에 의해 처음으로 보고되었다 (10). 그동안 전세계적으로 제한된 숫자의 증례보고가 있었고 국내에서는 2008년에 1례가 보고된 바 있다 (11). 2008년에 보고된 증례의 경우에는 근력 약하나 운동 기능 소실 없이 감각이상만을 호소하였다. 하지만 본 증례의 경우에는 처음에 근위부와 원위부의 점진적인 근력 약화를 호소하였고 후에 신경 증상이 나타났다. 항말라리아제나 스테로이드에 의한 약물에 의한 근병증도 생각해 볼 수 있으나 환자가 한달 이상 약을 중단하였음에도 불구하고 근력 약화가 점차 진행한 점으로 볼 때 가능성이 낮으며 루푸스 근병증도 감별질환으로 고려할 수 있으나 근육 효소 수치가 정상이었고 신경증상이 동반되었으며 뇌척수액 검사와 두번째 시행한 신경전도검사, 척수 자기공명영상의 결과를 고려해 볼 때 CIDP로 진단하는 것이 더 타당하다고 생각되었다. Guillain-Barre 증후군의 가능성도 생각해 볼 수 있으나 Guillain-Barre 증후군의 경우 대개 증상의 악화가 4주 이내에 멈추고 그로부터 2~4주 후부터는 회복이 시작된다는 점으로 볼 때 배제할 수 있다 (12). 전신홍반루푸스와 CIDP가 동반된 경우 대부분 피부와 근골격계 침범이 나타나고 약 반수에서는 심각한 내장 기관 침범을 보인다. 모든 경우에서 ANA는 양성을 보이고 반수에서 항 Sm, ds-DNA, RNP, cardiolipin 항체의 양성 소견을 보인다 (13).

CIDP의 치료로는 고용량 스테로이드, 면역글로블린, 혈장교환술 등이 알려져 있다 (14). 하지만 전신홍반루푸스가 동반된 경우 현재까지 정립된 치료법은 알려져 있지 않다. Vina 등은 전신홍반루푸스가 동반된 6명의 CIDP 환자를 대상으로 면역글로블린에 좋은 반응을 보이는 예후 인자들을 분석하였는데 CIDP 발현 1년 이내에 치료를 받은 경우, 상지와 하지의 근력 차이가 적은 경우, 상지에서 심부건 반사가 저하된 경우, 정중 운동 신경의 신경 전도 속도가 감소된 경우, 심한 내장 기관 침범이 있는 경우, 항 Sm, ds-DNA, RNP 항체에 양성 소견을 보이는 경우였다 (13). 본 증례에서는 치료가 비교적 빠르게 이루어졌고, 상지에서 심부건 반사가 저하되었으며

정중 운동 신경의 신경 전도 속도가 감소된 점 등으로 보아 면역글로불린 치료에 좋은 반응을 보일 것으로 기대했으나 증상 호전은 경미한 수준이었다. 오히려 면역 억제제에 좋은 반응을 보였는데 이와 같은 소견은 다른 증례에서도 관찰되었다. Sindern 등은 스테로이드 치료 후 재발한 경우에 cyclophosphamide로 성공적으로 치료한 예를 보고하였고 (4) 이 등은 면역글로불린에 경미한 반응을 보인 환자에서 면역 억제제 투여 후 호전을 보인 예를 보고하였다 (11). 전신홍반루푸스 환자에서 CIDP가 동반된 경우 어떠한 치료가 가장 적절한지에 대해서는 계속적인 연구가 필요할 것으로 생각되며 본 증례에서처럼 고용량 스테로이드와 면역글로불린에 반응이 없는 경우 cyclophosphamide를 포함한 면역 억제제를 사용하는 것이 치료의 한 방법이 될 수 있을 것이라 사료된다.

요 약

만성 염증성 수초탈락성 다발성 신경병증은 2개월 이상 지속되는 대칭적 근력약화와 함께 감각이상, 심부건 반사의 감소 및 소실, 뇌척수액 검사에서 단백의 증가, 신경전도검사에서 수초탈락을 시사하는 소견을 특징으로 하는 질환이다. 치료로는 고용량 스테로이드, 면역글로불린, 혈장교환술, 면역 억제제 등이 알려져 있으나 아직까지 정립된 치료법은 없다. 저자들은 전신홍반루푸스 환자에서 발생한 만성 염증성 수초탈락성 다발성 신경병증을 경험하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Rezania K, Gundogdu B, Soliven B. Pathogenesis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Front Biosci* 2004;9:939-45.
- 2) Koller H, Kieseier BC, Jander S, Hartung HP. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:1343-56.
- 3) Takigawa T, Yasuda H, Terada M, Haneda M, Kashiwagi A, Saito T, et al. The sera from GM1 ganglioside antibody positive patients with Guillain-Barre syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy blocks Na⁺ currents in rat single mye-

- linated nerve fibers. *Intern Med* 2000;39:123-7.
- 4) Sindern E, Stark E, Haas J, Steck AJ. Serum antibodies to GM1 and GM3-gangliosides in systemic lupus erythematosus with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Acta Neurol Scand* 1991;83:399-402.
- 5) Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 1991;41:617-8.
- 6) Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, Barohn RJ. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2001;24:311-24.
- 7) Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50:195-201.
- 8) Sander HW, Latov N. Research criteria for defining patients with CIDP. *Neurology* 2003;60 8 Suppl 3: 8-15S.
- 9) Bosboom WM, van den Berg LH, Franssen H, Giesbergen PC, Flach HZ, van Putten AM, et al. Diagnostic value of sural nerve demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 2001;124:2427-38.
- 10) Sedgwick RP, Von Hagen KO. The neurological manifestations of lupus erythematosus and periarteritis nodosa; report of ten cases. *Bull Los Angel Neuro Soc* 1948;13:129-42.
- 11) Rhee WI, Lee JA, Shin CH, Lee JY. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in patient with systemic lupus erythematosus: a case report. *J Korean Acad Rehabil Med* 2008;32:112-5.
- 12) Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 2005;366:1653-66.
- 13) Vina ER, Fang AJ, Wallace DJ, Weisman MH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in patients with systemic lupus erythematosus: prognosis and outcome. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35:175-84.
- 14) European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst* 2005; 10:220-8.