

레이노 현상에 의한 수지 괴사로 진단된 원발쓸개관간경화 1예

황윤우 · 윤 환 · 강종식 · 이상아 · 이우제 · 이기업 · 박종열

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

The Primary Biliary Cirrhosis Presenting with Raynaud's Disease and Digital Necrosis

Jenie Yoonoo Hwang, Hwang Yoon, Jong Sik Kang, Sang Ah Lee, Woo Je Lee,
Ki-Up Lee, Joong Yeol Park

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine,
Seoul Asan Medical Center, Seoul, Korea

Necrosis of the upper extremity occurs rarely in type 2 diabetic patients compared to lower extremity necrosis. We report a 69-year-old woman with type 2 diabetes mellitus who presented with necrosis of the left 5th finger tip. The patient had primary biliary cirrhosis accompanied by necrosis of the fingertip due to severe Raynaud's phenomenon. Primary biliary cirrhosis (PBC) is a typical autoimmune disease, which can in rare cases be accompanied by autoimmune symptoms including sicca symptom and Raynaud's phenomenon. Furthermore, autoimmune diseases, such as systemic sclerosis, rheumatoid arthritis and

undifferentiated connective tissue disease (UCTD) can be associated. Although every type of vascular etiology should be considered as a cause of digital necrosis, Raynaud's phenomenon is usually not considered in diabetes. We report this case of finger tip necrosis due to severe Raynaud's phenomenon accompanied by PBC and UCTD in a diabetic patient.

Key Words. Primary biliary cirrhosis, Undifferentiated connective tissue disease, Raynaud's phenomenon, Necrosis, Fingers, Diabetes mellitus

서론

당뇨병은 말초신경증과 말초혈관 질환의 유발인자로, 일반인에 비해 하지 괴사의 위험율을 7배 이상 증가시킨다고 잘 알려져 있으나 (1), 상지 괴사는 하지 괴사에 비하여 굉장히 드물어서 만성신부전으로 투석하는 환자, 혹은 폐혈증에 의한 수지 괴사 정도만이 보고되어 있다 (2,3). 수지 괴사는 버거씨 병, 말초혈관 질환, 색전증, 감염, 레이노 현상, 약물 등에 의해 생길 수 있으며, 레이노 현상이 여성에서 가장 흔한 원인으로 알려져 있다 (4). 레이노 현상은

혈관 수축에 의하여 혈액 순환이 되지 않아 피부색이 변하는 현상으로, 심한 경우 손가락이나 발가락에 궤양이 발생하고 더 진행하면 말단부가 괴사되기도 한다. 이러한 증상의 레이노 현상은 대부분 이차성으로 전신성 경화증, 쇼그렌 증후군, 다발근육염, 미분화 결체조직질환 등도 나타날 수 있고, 전신성 경화증에 동반된 레이노 현상에 의한 수지 괴사가 가장 많이 보고 되었다 (5).

원발쓸개관간경화는 중년 이후의 여성에게 호발하는 대표적인 자가 면역성 질환 중 하나로 항미토콘드리아 항체 (antimitochondrial antibody, AMA) 양성과 간내 담도의 점진적 파괴가 특징이다 (6). 흔하진 않지만 류마티스 증상이 동반될 수 있고, 이 중 레이노 현상이 동반되는 경우는 약 30% 정도라고 알려져 있다 (7). 다른 자가 면역 질환이 동반될 수 있는데, 미분화 결체조직질환도 그 중 하나로 원발쓸개관간경화 환자의 약 7%에서 동반된다고 보고된 바

<접수일 : 2010년 9월 7일, 수정일 (1차 : 2010년 9월 28일, 2차 : 2010년 10월 5일), 심사통과일 : 2010년 10월 13일 >

통신저자 : 박 종 열

서울시 송파구 풍납동 388-1

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

E-mail : jypark@amc.seoul.kr

있다 (7). 원발췌관간경화에 동반된 레이노 현상에 의한 수지괴사는 원발췌관간경화와 전신성 경화증이 동반된 경우 드물게 보고되었으며, 이러한 경우 Reynolds 증후군으로 명명되고 있다 (8). 하지만 현재까지 국내에서 원발췌관간경화에서 동반된 수지 괴사가 보고된 바는 없다.

이에 저자들은 당뇨병으로 치료받던 60대 여자 환자가 수지 원위부 괴사를 주소로 내원하여, 원발췌관간경화와 동반된 심한 레이노 현상에 의한 것으로 밝혀진 증례를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 69세, 여자

주소: 3주 전 발생한 수지 통증

현병력: 내원 3주 전에 별다른 외상 없이 왼쪽 5번째 손가락의 말단부에 색조 변화 및 통증이 발생하였고, 내원 3~4일 전부터는 괴사가 발생하여 내원하였다.

과거력: 내원 7년 전 피로감으로 개인 의원 방문하여 간기능 검사 결과 이상이 있다는 말과 함께 제 2형 당뇨병을 진단받은 후 당뇨병에 대한 약물치료를 시작하였으나 간기능 이상에 대해서는 더 이상의 검사나 치료를 받지 않았다. 5년 전부터 추위에 노출되면 손가락 끝에 색조 변화와 통증이 있었으나 검사나 치료를 받지 않고 지냈다고 한다. 2년 전에는 사지의 저린감, 안구 건조와 구내 건조, 피로감이 지속되어 본원에서 검사를 받았다. 당시 양안 모두 Schirmer's test는 9 mm으로 정상이었고, 구강 건조는 병력

상 일시적인 증상으로 판단하여 생검은 진행하지 않았다. 간기능 검사 결과 이상에 대하여 추가 검사를 시행하기로 하였으나 이후 환자는 병원을 방문하지 않았다. 수술을 받은 적은 없었고 경구 혈당강하제 외에 복용하던 약물은 없었다.

가족력: 부모는 노환으로 사망하였고 4남매 중 남자 형제(셋째)가 당뇨병이 있었다. 그 외 다른 병력을 가진 가족은 없었다.

사회력: 주부였으며 음주나 흡연은 하지 않았다.

진찰 소견: 혈압 108/65 mmHg, 맥박 74회/분, 호흡 18회/분, 체온 36.5°C이었다. 공막은 깨끗했으며 사지의 맥박은 잘 촉진되었다. 피부는 약간 두꺼운 편이었으나 주름은 잘 관찰되었다. 좌측 5번째 수지 원위부에 부종, 발적 및 검은 색으로의 색조 변화가 관찰되었으며 압통을 동반하였다 (그림 1). 그 외 다른 특이 소견은 없었다.

혈액 검사 소견: 내원 2년 전 시행한 혈액 검사 소견은 표 1과 같다. 당시 검사 상 아스파르테이트아미노전달효소(AST), 알칼리인산분해효소(ALP), 감마글루타밀 전이효소(γ -GT)가 상승되어 있었고 바이러스 감염의 증거는 없었다. 항핵항체가 1 : 640로 양성이었으나 항미토콘드리아 항체 검사는 시행하지 않았다. 내원 시에 시행한 혈액 검사 결과 역시 표 1과 같다. 당화혈색소는 6.1%였고, 8시간 미세알부민뇨는 3.2 ug/min로 정상범위였다. 아스파르테이트 아미노전달효소, 알라닌아미노전달효소(ALT)는 정상상한치의 3~4배 정도씩 상승해있었으며, 알칼리인산분해

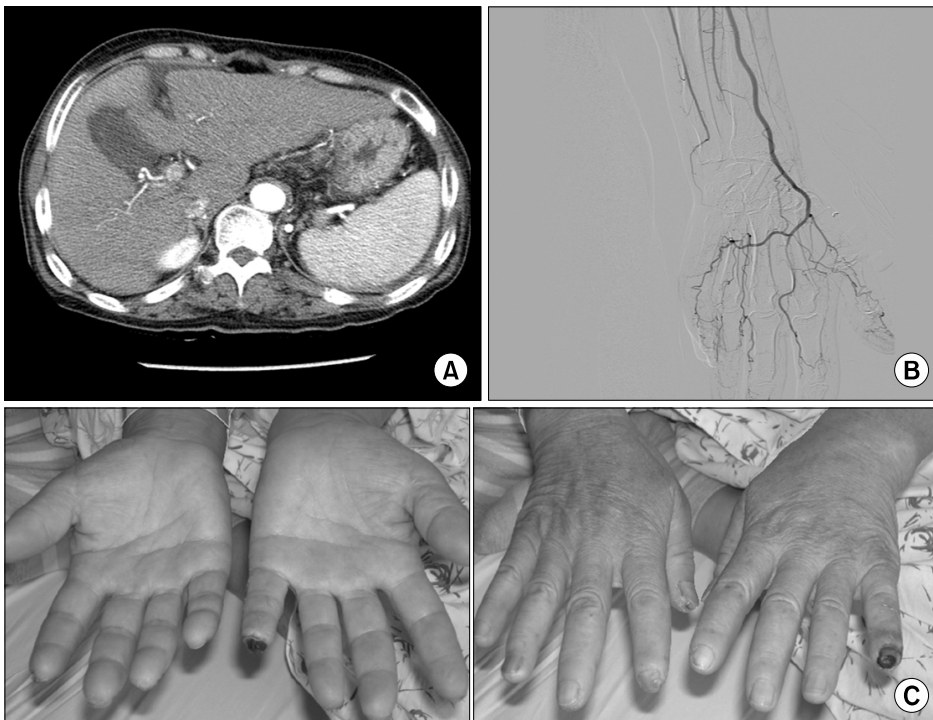


Figure 1. Computed tomography of the upper abdomen (A) showed cirrhosis of the liver and splenomegaly. An angiogram of the left hand (B) revealed slightly decreased blood flow in the palmar branch of the left ulnar artery with smooth tapering, which suggests a normal variant of palmar circulation. (C) The patient's left 5th finger tip was swollen and showed necrotic changes.

Table 1. Laboratory findings on the admission and 2 years prior to admission

Test	2 yrs PTA	Admission	Reference value
Rheumatoid factor (IU/ml)	15.2	16.1	0~15
ANA titer	1 : 640 discrete speckled type	1 : 640 discrete speckled type	<1 : 40
Anti-SSA (Ro) (S/C ratio)	Negative	Negative	Negative
Anti-SSB (La)	Negative	Negative	Negative
Anti-Mitochondrial Ab.	Not done	1 : 160	Negative
Anti-Smooth Muscle Ab.	Negative	Negative	Negative
Anti-LKM 1 Ab.	Not done	Negative	Negative
Anti-Scl-70 Ab.	Negative	Negative	<1 : 2
HBsAg	Negative	Negative	Negative
HCV RNA (IU/mL)	< 12	< 12	< 12
PT (%)	106.1	86.1	70~140
Albumin (g/dL)	3.4	3.1	3.3~5.2
AST (IU/L)	119	146	0~40
ALT (IU/L)	25	94	0~40
ALP (IU/L)	317	213	40~120
r-GT (IU/L)	451	223	8~35
ANCA	Negative	Negative	<1 : 20 negative
Total bilirubin (mg/dL)	0.9	0.9	0.2~1.2
Anti-RNP Ab.	Negative	Negative	Negative
HbA1c (%)	6.3	6.1	4~6.4
IgG (mg/dL)	Not done	1,690	<1,600
8 hr microalbumin (ug/min)	1.3	3.2	0~18
Anticardiolipin IgG (GPL/mL)	36	Not done	<21
Anticardiolipin IgM (MPL/mL)	25	Not done	<21

PTA, prior to admission; PT, prothrombin time; Anti-LKM 1 Ab, anti-liver/kidney microsome 1 antibody

효소과 감마글루타밀 전이효소는 정상 상한치의 5배 이상으로 상승되어 있었다. 면역혈청학적 검사에서 항미토콘드리아 항체가 양성(1 : 160)으로 확인되었고, 항중심절항체(anti-centromere antibody)는 시행되지 않았다.

방사선 검사 소견: 내원 당시 시행한 수지 엑스선 검사에서 왼쪽 5번째 손가락 말단 부위의 연부조직 결손이 관찰되었고 뼈스캔 상 연부 조직에 국한된 염증이 관찰되었다. 상지 혈관 전산화 단층 촬영과 혈관 조영술에서 좌측 자동맥 손바닥 가지(palmar branch of ulnar artery)의 정상 변이 소견 이외 다른 이상 소견은 관찰되지 않았다(그림 1). 복부 초음파검사와 복부 전산화단층촬영에서는 간경화와 정도의 간 비대증이 관찰되었다(그림 1).

기타 검사: 안과적 검사상 양안의 백내장이 관찰되었으며 그 외 당뇨병 망막병증의 증거 등의 이상소견은 관찰되지 않았다. 족관절-상완혈압비(ankle-brachial index)는 오른쪽 1.15, 왼쪽 1.18로 정상이었다. 신경전도속도 검사에서 당뇨병성 말초 신경병증을 시사하는 소견은 없었다.

병리 검사: 간생검을 시행한 결과 중증의 문맥 주위 염증, 담관 손상과 세관 증식, 비전락 육아종 및 문맥 주위 섬유화가 관찰되어 원발쓸개간간경화 2기로 진단되었다.

치료 및 임상경과: 담즙 울체형 간기능 이상과 항미토콘드리아 항체 양성, 간 조직검사 소견을 종합하여 원발쓸개

관간경화 제 2기로 진단되었다. 항핵항체가 양성이고 레이노 현상이 있으면서 안건조의 증상이 있으나 다른 자가면역 질환의 진단기준을 충족시키지 못하므로 미분화 결체조직 질환이 의심되었다. 수지 괴사의 원인을 규명하기 위하여 시행한 여러 검사에서 말초혈관질환이나 색전증 등의 증거는 없었고 수년간 지속된 레이노 현상만이 두드러져, 수지괴사는 심한 레이노 현상에 의한 것으로 판단하였다. 수지 괴사로 인하여 스테로이드는 당분간 사용하지 않고 ursodeoxycholic acid (UDCA) 400 mg을 하루 두 번 복용하면서 경과 관찰하기로 하였다. 수지 괴사 병변은 자가 절단될 것으로 판단하고 우선 수술 없이 경과 관찰하기로 하여 칼슘길항제와 진통제를 투여하며 퇴원하였으나 이후 환자는 다시 외래를 방문하지 않았다.

고 찰

수지 괴사는 레이노 현상 외에도 버거씨 병, 말초혈관 질환, 색전증, 감염, 약물 등에 의해 생길수 있다. 최근 한 연구에서 수지 괴사로 내원한 환자를 대상으로 원인을 분석했을 때 남성은 동맥경화증에 의한 경우가 가장 흔하고 여성은 레이노 현상에 의한 괴사가 가장 많았다 (4). 본 증례는 여성이며 흡연력이 없었고, 기저 질환으로 당뇨병이 있었으나 미세혈관합병증인 망막병증이나 신병증의 증거가

없고 당화혈색소 6.1%로 비교적 잘 조절되던 환자로 여러 검사에서 혈관 질환의 증거도 없었다. 그외 감염도 없었으며 경구 혈당강하제 외에는 약물 복용력도 없이 내원 수년 전부터 지속된 레이노 현상만이 특징적이었다. 이러한 점으로 볼 때 본 증례의 수지 괴사 원인은 레이노 현상에 의한 것으로 생각된다.

원발췌개관간경화는 담즙울체형 간수치 이상과 항미토콘드리아 항체 양성, 간 조직검사상 관찰되는 만성 담관염의 소견 세가지 중 2가지 이상을 만족하면 진단할 수 있으며 (8), 본 증례의 경우 위의 세가지 소견을 모두 만족하여 원발췌개관간경화를 진단 받았다. 항핵항체 양성은 원발췌개관간경화에서 40~50%까지 관찰되며 (9), 레이노 현상은 20% 내외에서 관찰된다. 원발췌개관간경화에 다른 자가면역성 질환의 동반이 가능함은 잘 알려져 있으며, 전신경화증이 가장 흔하고 미분화결체조직질환이 그 다음으로 7% 정도로 두 번째 빈도였다 (10). 본 증례의 경우 항핵항체 양성이고, 레이노 현상이 관찰되나 다른 결체조직질환의 진단기준을 만족시키지 못하였기 때문에 미분화결체조직질환의 동반이 의심되었다. 그러나, 본 환자에서 미분화결체조직질환을 따로 진단 내릴 수 있는지에 대하여는 고찰이 필요하다. 원발췌개관간경화 환자에서 항핵항체 양성인 경우 자가면역성 간염 중첩증인 경우가 40%정도 (9)이나 본 환자에서는 자가면역성 간염 중첩증의 소견이 없었고, 구강 건조증, 안건조증, 레이노 현상이 모두 함께 한 환자에서 관찰될 확률은 높지 않아 원발췌개관간경화에서 미분화결체조직질환이 동반되었을 가능성이 있겠다. 그러나 원발췌개관간경화 단독으로도 충분히 이러한 현상이 관찰될 가능성이 있어, 임상적으로 미분화결체조직질환을 진단내리기는 쉽지 않겠다.

미분화결체조직질환은 임상적으로 전신적 류마티스 질환이 의심되나 다른 결체 조직 질환의 진단 기준에 부합되지 않는 경우를 말하며, 항핵항체 양성이면서 관절통, 관절염, 레이노 현상, 건조 증상(sicca symptom)과 같은 임상 증상 중 한가지 이상의 증상이 관찰될 때 진단할 수 있다 (10).

다른 결체조직질환을 배제하고자 우선 쇼그렌 증후군의 진단 기준을 살펴보면 (11), 본 환자는 간헐적인 건조안과 구강 건조증이 있었으나 3개월 이상 매일 지속되지 않았고 식사를 하기 힘들거나 인공누액을 사용한 적은 없어 증상 기준을 만족하지 않으며 Schirmer's test가 정상이었으며 SSA/SSB도 모두 음성이었다. 비록 병리학적 검사와 침샘 기능에 대한 검사가 시행되지 않았으나 진단 기준 여섯 개중 세가지 이상을 만족할 수 없으므로 쇼그렌 증후군으로 진단될 수는 없다. 전신성경화증의 진단 기준은 임상

양상으로만 이루어져 있으며 (12), 본 환자에서는 주기준이나 무기준에 해당하는 항목이 전혀 없다. 한 연구에서 원발췌개관간경화에 동반된 미분화결체조직질환 환자에서 항중심혈관계가 흔하게 발견되었고, 이후 국한성 전신경화증으로 진행할 가능성이 높다고 제시하였으나 (7), 항중심혈관계가 양성이나 전신경화증으로 진단되지 않은 환자에서의 수지 괴사는 한 예가 보고된 적 밖에 없어서 매우 드물다고 할 수 있다 (14). 따라서 향후 수년 후 전신성경화증으로 진행할 가능성에 대하여 고려해야 하며, 수지 괴사로 미분화 결체조직 질환이 진단된 경우의 증례 보고가 많지는 않아 (15) 추적 관찰이 필요할 것으로 보인다.

본 증례의 경우 오랜 기간 레이노 현상이 지속되었으나 적절한 진단과 치료가 이루어지지 않아 수지 괴사가 발생한 경우이다. 조기에 추위를 피하도록 교육하고 칼슘길항제를 사용하였다면 수지 괴사까지 진행하지 않았을 가능성이 높아 정확한 병력 청취와 신체 검사가 중요함이 다시 한번 강조되어야 하겠다. 또한 수지 괴사로 내원한 고령의 당뇨병 환자에서도 말초동맥 질환이 아닌 다른 원인을 의심해볼 필요가 있음을 알 수 있으며, 특히 여성 환자에서는 레이노 현상이 원인일 가능성이 높음을 상기해야겠다. 마지막으로, 원발췌개관간경화에서 자가면역질환의 동반이 드물지 않고, 드물게는 수지 괴사에까지 이를 수 있다는 것이 본 증례의 교훈이라 하겠다.

요 약

당뇨병 환자에서의 수지 괴사는 매우 드물게 나타나며, 수지 괴사의 원인으로 혈관 질환, 감염, 약물, 심한 레이노 현상 등을 고려해봐야 한다. 특히 흡연이나 약물 복용력이 없는 여성 환자의 경우 레이노 현상이 원인일 가능성이 높으므로 수지 괴사로 내원하는 환자, 특히 여성 환자의 경우 레이노 현상에 의한 수지 괴사를 감별진단에 포함시켜야 하겠다. 원발췌개관간경화에 동반된 류마티스 질환은 다양하게 나타날 수 있으며, 조기의 적절한 치료와 추적 관찰이 필요할 것이다.

참고문헌

1. Elliott J, Tesfaye S, Chaturvedi N, Gandhi RA, Stevens LK, Emery C, et al; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 2009;32:1896-900.
2. Cebesoy O, Baltaci ET. Acute gangrene that developed in the fingers of the hand with arteriovenous fistule in a chronic hemodialysis patient. *J Natl Med Assoc* 2006; 98:1707-9.
3. Rajakannu M, Kumar RS, Kate V, Ananthakrishnan N.

- Necrotising soft tissue infection of fungal origin in two diabetic patients. *Mycoses* 2006;49:434-5.
4. Abdallah M, Hamzaoui S, Larbi T, Bouslama K, Harmel A, Ennafaa M, et al. Etiological profile of digital necrosis of the upper limbs: analysis of 25 cases. *J Mal Vasc* 2010;35:12-6.
 5. Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med* 2002;347:1001-8.
 6. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:1261-73.
 7. Marasini B, Gagetta M, Rossi V, Ferrari P. Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1046-9.
 8. Thorel JB, Deshayes P. Digital necrosis disclosing Reynolds' syndrome (primary biliary cirrhosis and scleroderma) with Gougerot-Sjögren syndrome. *Nouv Presse Med* 1981;10:2295-6.
 9. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-213.
 10. Sherlock S, Scheuer PJ. The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1973;289:674-8.
 11. Mosca M, Tani C, Bombardieri S. Defining undifferentiated connective tissue diseases: a challenge for rheumatologists. *Lupus* 2008;17:278-80.
 12. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al; European Study Group. Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.
 13. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
 14. Bolster L, Taylor-Gjevre RM, Nair B, Gjevre JA. Digital gangrene associated with anticentromere antibodies: a case report. *J Med Case Reports* 2010;4:189.
 15. Sabán J, Rodríguez-García JL, País JR, Mellado N, Muñoz E. Raynaud's phenomenon with digital necrosis as the first manifestation of undifferentiated connective tissue syndrome. *Dermatologica* 1991;182:121-3.