

인플루엔자 감염 후 말초 신경병증으로 발현한 결절성 다발성 동맥염 1예

이동화¹ · 한정호¹ · 김미경¹ · 이옥준² · 강귀영¹

충북대학교병원 내과¹, 병리과²

A Case of Polyarteritis Nodosa Manifesting as a Neuropathy Following Influenza Infection

Dong-Hwa Lee¹, Jung-Ho Han¹, Mi-Kyoung Kim¹, Ok-Jun Lee², Kwi Young Kang¹

Departments of Internal Medicine¹ and Pathology², Chungbuk National University Hospital, Cheongju, Korea

Polyarteritis nodosa (PAN) is a necrotizing vasculitis of the medium-sized arteries. The symptoms and signs of PAN include purpuric skin lesions, mononeuritis multiplex, symptoms of mesenteric ischemia, and renal involvement. We report the first case of PAN manifesting as a neuropathy after influenza infection in Korea. A 68-year-old woman had fever, myalgia, hyperesthesia of both hand and foot, and lower extremity weakness. EMG findings showed

severe sensorimotor polyneuropathy, such as multiple mononeuritis. A sural nerve biopsy showed vasculitis and Influenza A (H1N1) were positive. Our patient was treated by glucocorticoid and oral cyclophosphamide, thereafter, symptoms and signs improved. No recurrence has been observed for five months.

Key Words. Polyarteritis nodosa, Influenza infection, Neuropathy

서 론

결절성 다발성 동맥염은 중간 크기의 동맥을 침범하는 괴사성 혈관염으로 Kussmaul과 Maier에 의하여 1866년에 처음 발표되었다 (1). 여러 보고에 따르면 감염, 백신접종 후, 중이염 후, 약물복용 후에 결절성 다발성 동맥염이 발생한 것으로 나타났고 명확한 원인이 없는 경우도 많았다 (2). Human immunodeficiency virus, Parvovirus B19 등 여러 종류의 바이러스 감염이 결절성 다발성 동맥염과 관련이 있는 것으로 알려져 있으며 특히 B형 간염 바이러스는 결절성 다발성 동맥염과 강한 연관성이 있는 것으로 알려져 있다 (3).

신종 인플루엔자 A (H1N1)는 사람, 돼지, 조류 인플루엔자 바이러스가 혼합되어 있는 새로운 형태의 바이러스로 2009년 3월 처음 확인되었고 (4) 전 세계적으로 유행하였

다. 신종 인플루엔자 A (H1N1)의 증상은 발열, 기침, 인후통, 콧물, 오한, 두통, 피로감이 있고 때때로 설사 혹은 구토가 있을 수 있다. 신종 인플루엔자 A (H1N1)과 관련된 합병증으로는 폐렴, 기관지염, 무비동염이 있으며 만성질환을 악화시킬 수 있다.

문헌 고찰에 따르면 인플루엔자 혹은 신종 인플루엔자 백신 접종 후 발생한 혈관염은 드물게 보고되어 있으나 신종 인플루엔자 감염 후 혈관염이 발생한 예는 드물다. 저자들은 신종 인플루엔자 감염 후에 팔, 다리의 감각저하와 근력 약화를 보였던 환자에서 결절성 다발성 동맥염으로 확인된 증례를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환자: 68세 여자

<Received : June 30, 2011, Revised (1st : September 9, 2011, 2nd : October 7, 2011), Accepted : October 8, 2011>

Corresponding to : Kwi Young Kang, Department of Internal Medicine Chungbuk National University Hospital, Gaesin-dong, Cheongju 361-711, Korea. E-mail : kykang@catholic.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2012 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

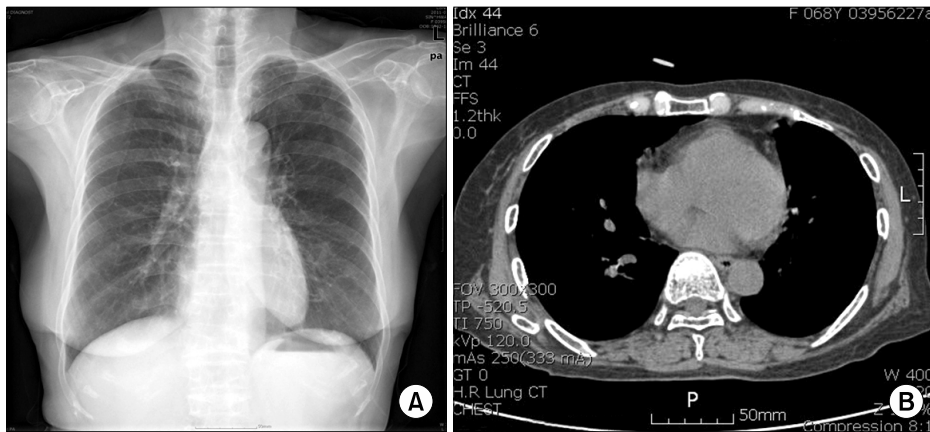


Figure 1. Chest images (A) Chest x-ray is normal without nodule or infiltration, (B) Chest CT shows normal lung and mediastinal structures.

주 소 하루 전부터 심해진 다리 통증과 팔, 다리 근력저하
현병력 2주 전부터 열과 전신 쇠약감, 기침, 가래가 발생하여 타 병원에 입원 하였다. 입원 기간 중 흉부, 복부 전산화 단층촬영에서 이상 없었다. 입원 하여 수액 치료 및 항생제 치료 후 내원 이틀 전부터는 열은 떨어진 상태였으나 내원 하루 전 오른쪽 다리 감각저하와 저린감이 발생하면서 팔, 다리의 근력저하 발생하여 본원으로 전원 되었다.

과거력 및 가족력 평소 기관지 천식이 있어 흡입제를 사용하고 있었고 7년 전 원인불명의 간경화를 진단받았다. 다른 약물이나 음식에 대한 알레르기는 없었고 류마티스 질환의 병력도 없었다. 가족력은 특이사항이 없었다. 환자는 평소 술, 담배도 하지 않았다고 한다.

이학적 검사 급성 병색을 보였으며 활력 징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박수 90회/분, 호흡수 24회/분, 체온 37.0°C였다. 의식 상태는 명료하였다. 흉부 청진에서 호흡음은 깨끗하였고, 심음은 규칙적이며 심잡음은 청진되지 않았다. 복부 촉진에서 간과 비장종대는 없었고, 압통 및 반발통도 없었다. 오른쪽 두번째 손가락이 구부러지지 않았고 손가락 끝에서 무지구까지의 거리는 10 cm이었다. 피부에는 결절 혹은 궤양 등 이상소견은 없었다.

검사실 소견 혈액학적 검사상 백혈구 $6,200/\text{mm}^3$ (호중구 75.1%, 림프구 19.0%, 단핵구 4.2%, 호산구 1.4%), 혈색소 9.9 g/dL, 헤마토크리트 29.0%, 혈소판 $294,000/\text{mm}^3$, 적혈구 침강 속도는 111 mm/hr, C반응단백은 5.06 mg/dL (참고치: 0.03이하)으로 증가되어 있었다. 생화학 검사에서 AST 56 IU/L, ALT 21 IU/L, ALP 203 IU/L, γ -GTP 26 IU/L, 총 단백질 6.7 g/dL, 알부민 2.5 g/dL, 총빌리루빈 0.4 mg/dL, BUN 2.5 mg/dL, 크레아티닌 0.86 mg/dL였다. 소변검사는 albumin -, RBC 1~4/HPF, WBC 1~4/HPF 였다. 소변과 혈액 일반 세균 배양 검사에서 특이 소견은 없었다. B형간염 항원은 음성, 항체는 양성이었다고 C형간염 항체는 음성이었으며 HIV 항체도 음성이었다. 혈청 IgG는 2,332 mg/dL, IgA는 782 mg/dL, IgM은 정상이었다. 혈청 검사에서 류마티스 인자는 465 IU/mL, 항핵항체와 한랭글로불린은 음성, p-ANCA는 1282 AAU (참고치: negative < 150~180 < pos-

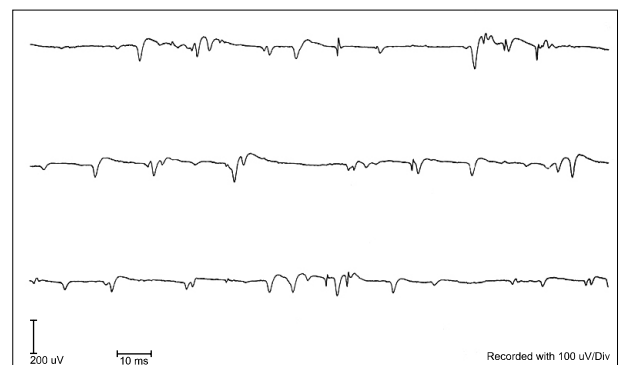


Figure 2. EMG findings showed positive sharp waves and fibrillations in the right abductor pollicis brevis. Electrophysiological findings are in accordance with severe sensorimotor polyneuropathy, such as mononeuritis multiplex.

itive), c-ANCA는 86 AAU (참고치: negative < 150~180 < positive) 였다. 인플루엔자 A (H1N1)은 양성이었다.

방사선학적 소견 입원 당시 흉부 방사선촬영(Figure 1A) 및 흉부 컴퓨터 단층사진(Figure 1B)에서 폐에 결절, 폐실질의 음영증가 등의 이상소견은 없었고 복부 컴퓨터 단층사진에 간경화 소견 및 위 정맥류가 있었고 신장에는 이상소견은 없었다.

신경과적 소견 의식 상태는 정상이었고 뇌신경검사는 이상 소견이 없었다. 운동검사에서는 팔꿈치와 손목은 양쪽 다 근력저하가 4도 정도로 있었고 손가락은 2도 정도였고 하지는 고관절부터 무릎, 발목 모두 근력저하가 4도 정도로 있었다. 감각검사에서는 양 발의 위치감각과 진동감각의 저하가 있었고 양팔과 다리의 저린 감이 있었다. 깊은 힘줄반사는 양쪽 발목관절에서만 나타나지 않았고 다른 부위에서는 정상이었다. 하지저상 검사는 양쪽 모두 70도 였다. 신경전도 검사에서 양쪽 장딴지 신경, 왼쪽 정중신경과 척골신경에서 전도 이상이 있었다. 근전도(Figure 2) 검사에서는 양성예파와 근섬유세동이 손에 있는 대부분의 근육에서 보였다. 이를 종합해 볼 때 중증도의 감각운동신경의 다발성 신경병증 소견을 보이고 있어 신경조직 검사

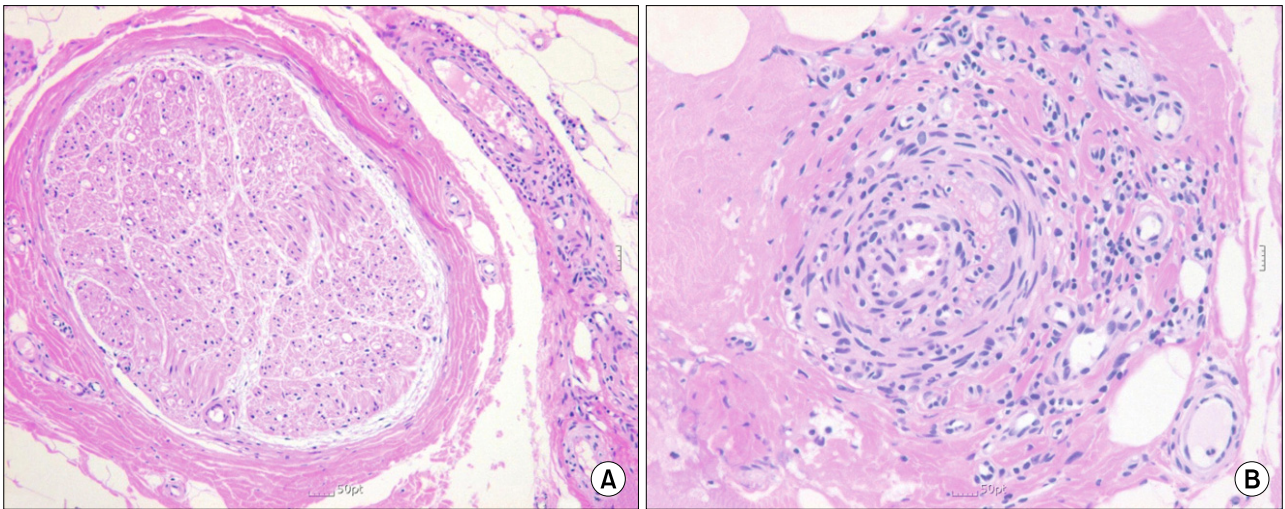


Figure 3. Pathologic findings. (A) Moderate mononuclear inflammatory cell infiltrates are noted in small sized epineurial vessels (H&E, ×200). (B) Some epineurial vessels shows wall thickening and infiltrated with mononuclear inflammatory cells (H&E, ×400).

를 시행하였다.

조직검사(Figure 3): 비복신경에서 조직검사를 시행하였고 병리소견은 신경외막 혈관에 단핵 염증세포 침윤이 있었고 이로 인하여 혈관벽이 두꺼워지며 섬유화되었으며 탈수초화 소견이 보였다. 이는 혈관염성 신경병증에 합당한 소견이었다.

경과: 환자 입원 중에 미열이 지속되면서 팔, 다리 감각, 근력저하 및 저린감 지속되어 입원 후 4일째 되는 날부터 프레드니솔론 1 mg/kg 복용을 시작하였다. 약 복용을 시작하면서 감각이상과 근력약화 증상의 호전이 있어 프레드니솔론을 0.5 mg/kg까지 감량하였다. 신경조직검사에서 혈관염에 의한 신경병증이 진단되었고 당시 프레드니솔론을 사용하면서 입원 당시보다 상지의 감각이상과 근력저하의 호전은 있었으나 다리 감각의 저하, 손가락의 운동제한의 호전은 보이지 않으며 하지 저린감이 악화되어 입원 후 21일째 되는 날부터 시클로포스파마이드도 함께 복용하였다. 이후 환자는 저린감도 많이 감소하였고 혼자 거동도 할 수 있게 되었다. 오른쪽 두번째 손가락에서 무지구까지 거리는 7 cm으로 측정되었다. 환자는 퇴원 이후 증상의 악화는 더 이상 없으며 외래에서 프레드니솔론과 시클로포스파마이드를 복용하고 있다.

고 찰

결절성 다발성 동맥염은 중간 크기의 동맥을 침범하는 괴사성 혈관염으로 면역복합체의 침착은 소량이거나 거의 없다. 어린이를 포함한 모든 연령에서 발생할 수 있으나 주로 50~60대에서 주로 발생하며 대부분의 연구에서 남자가 여자보다 2배정도 많이 발생하는 것으로 알려져 있다. 결절성 다발성 동맥염의 증상은 수주에서 수개월 동안 발생하는 열, 복통, 체중감소, 관절통이 있으며 이러한 증

상이 지속되다가 갑자기 위장관 허혈, 허혈성 피부 궤양, 신장 및 주요 장기의 경색증, 다발성 단일 신경염이 발생할 수 있다 (2).

혈관염을 일으킬 수 있는 원인으로는 감염, 백신접종, 중이염 후, 암페타민, 인터페론 등 다양한 약물이 알려져 있다 (2). 이 중 바이러스로는 B형간염 바이러스와 Parvovirus B19가 잘 알려져 있다. 바이러스에 의한 혈관염은 바이러스의 증식에 의한 직접적인 혈관 손상 또는 면역복합체의 침착과 이에 의한 보체 활성화로 염증반응이 일어나 발생하는 것으로 알려져 있다. B형 간염 바이러스에 의한 혈관염은 1970년 미국과 프랑스의 조사자들에 의해 보고되었는데 (5), 주로 피부에 있는 소혈관의 광범위한 혈관염부터 전형적인 결절성 다발성 동맥염처럼 더 큰 혈관의 혈관염까지 나타날 수 있다. 임상양상은 피부의 홍반, 복통, 고혈압, 신장질환, 뇌경색까지 다양한 혈관염의 증상을 보인다.

인플루엔자 바이러스와 관련된 혈관염도 보고된 것이 있는데 이들 대부분은 인플루엔자 백신 접종 후 발생한 혈관염이었다. 백신 접종 후 발현된 혈관염의 보고는 ANCA가 음성이었고 (6) 다른 증례들 중 ANCA associated vasculitis로 보고된 것은 대부분 Wegener's granulomatosis나 microscopic polyangiitis였다 (7,8). 인플루엔자 바이러스와 연관되어 백신접종이 아닌 감염 후 발생한 혈관염도 보고된 바 있으나 이들은 모두 ANCA가 음성 이었다 (9,10).

인플루엔자 바이러스와 관련된 혈관염 중 국내에 보고된 증례는 3가지가 있는데 모두 백신 접종 후 발생한 경우였다. 2가지 증례는 백신 접종 후 백혈구 파괴 혈관염이 발생한 경우였고 (6,11), 1가지 증례는 백신 접종 후 과민성 혈관염이 발생한 경우였다 (12).

인플루엔자 백신 접종과 관련된 혈관염 중 말초 신경병

증으로 나타난 증례는 2가지가 보고된 것이 있다. 하나는 인플루엔자 백신접종 후 심한 말초 신경병증이 나타난 경우로 B형 간염 바이러스와 관련된 혈관염 이었고 (13), 다른 하나도 마찬가지로 인플루엔자 백신접종 후 말초 신경병증이 나타난 경우였다 (14). 본 환자의 경우와 달리 두 가지 증례 모두에서 ANCA는 음성이었다.

본 증례의 환자에서와 같이 ANCA 양성인 혈관염의 경우 Wegener's granulomatosis, Microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome을 먼저 생각할 수 있다. 이 환자에서는 상기도와 폐, 신장 침범이 전혀 없었고 조직검사 소견에서 육아종이 관찰되지 않았기 때문에 Wegener's granulomatosis를 감별할 수 있고 microscopic polyangiitis는 신경 침범이 드물다는 점과 본 증례에서 폐, 신장, 피부 침범이 없었던 점으로 감별할 수 있었다. 또한 혈액검사 에서 호산구 증가증이 없었으며 조직 검사 결과에서 육아종이나 호산구의 침착은 관찰되지 않았기 때문에 Churg-Strauss syndrome도 감별할 수 있었다. 본 환자에서는 근육통과 위약감이 있었고 다리의 통증이 동반되었으며, 신경전도 검사 결과 다발성 신경병증 소견이 관찰되었고, 비복신경 조직검사 소견에서 작은 크기의 동맥 혈관벽 주위에 단핵 염증세포의 침윤과 혈관벽 비후를 관찰하여 혈관염에 의한 신경병증임을 확인하였다. 이러한 소견은 1990 criteria for the polyarteritis nodosa로 볼 때 결절성 다발성 동맥염 진단에 해당하다고 볼 수 있었다 (15). 말초 신경을 주로 침범하고 다른 장기 침범이 동반되어 있지 않았기 때문에 Non-systemic vasculitic neuropathy (NSVN)의 가능성도 생각해 볼 수 있으나, ANCA가 양성되었던 점과 적혈구 침강 속도가 100 mm/hr 이상으로 증가되어 있던 점으로 보아 NSVN은 감별할 수 있었다. P-ANCA의 경우, Microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome에서 양성 소견을 보이는 경우가 흔하나, 결절성 다발성 동맥염에서도 드물지만 관찰 될 수 있다. 본 환자의 경우, 원인이 명확하지 않은 간경화가 있으면서 p-ANCA가 양성이었으므로 primaty sclerosing cholangitis의 가능성을 고려해 볼 수 있으나, 복부 컴퓨터 단층 검사에서 협착 등의 소견은 관찰되지 않고 정상적인 담도 소견을 보여 감별할 수 있었다.

결절성 다발성 동맥염의 치료는 프레드니솔론이며 1 mg/kg/day의 용량으로 사용하는 것으로 알려져 있다. 하지만 대부분의 경우 시클로포스파마이드와 같은 세포독성제를 함께 사용하며 특히 단백뇨가 하루 1 g 이상 나오는 경우, 질소혈증, 심근병증, 위장관계 침범이 있는 경우, 중추신경계 질환이 있는 경우에 함께 사용한다. 프레드니솔론은 1~2개월 동안 사용 후 4~6개월 동안 서서히 용량을 줄여 나가고 세포독성제는 1~2년 정도 유지하여 사용한다. 이와 같은 치료로 결절성 다발성 동맥염 환자의 80% 가까이 장기간 재발 없이 생존하는 것으로 보고되고 있다 (2).

요 약

저자들은 68세의 여자의 여자가 발열, 전신 쇠약감, 양팔과 다리의 근력저하와 감각이상을 나타내어 신경 조직검사에서 결절성 다발성 동맥염을 보인 증례를 기술하였다. 환자는 프레드니솔론과 시클로포스파마이드 투여 후 증상 호전을 보였고 발병 후 5개월 후까지 증상 악화는 없는 상태이다. 문헌고찰에 따르면 현재까지 국내에서 인플루엔자 백신접종이 아닌 인플루엔자 감염 후 발생한 혈관염의 증례는 없었다. 또한 다발성 결절성 동맥염이지만 피부병변이 없이 말초 신경병증으로 나타난 점에서 흥미로운 증례이다. 최근 신종 인플루엔자의 유행 이후 관심이 높아지고 있기 때문에 인플루엔자 감염 후에 비전형적인 말초 신경병증을 보이는 경우 고려해 보아야 하는 원인이라 생각하여 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Kussmaul A, Maier R. Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. Dtsch Arch Klin Med 1866;1:484-518.
2. Gray SF, Ralph CB, Edward DH, Iain BM, Shaum R, John SS. Kelly's textbook of rheumatology. 8th ed. p. 1453, Philadelphia, Elsevier, 2009.
3. Marc CH, Alan JS, Josef SS, Michael EW, Michael HW. Rheumatology. 5th ed. p. 1525, Philadelphia, Elsevier, 2011.
4. Crum-Cianflone NF, Blair PJ, Faix D, Arnold J, Echols S, Sherman SS, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of an outbreak of novel H1N1 (swine origin) influenza A virus among United States military beneficiaries. Clin Infect Dis 2009;49:1801-10.
5. Trepo C, Thivolet J. Hepatitis associated antigen and periarteritis nodosa (PAN). Vox Sang 1970;19:410-1.
6. Moon HD, Lee HK, Park K, Son SJ. A case of leukocytoclastic vasculitis after influenza vaccination. Korean J Dermatol 2007;45:515-7.
7. Birck R, Kaelsch I, Schnuelle P, Flores-Suárez LF, Nowack R. ANCA-associated vasculitis following influenza vaccination: causal association or mere coincidence? J Clin Rheumatol 2009;15:289-91.
8. Uji M, Matsushita H, Iwata S. Microscopic polyangiitis after influenza vaccination. Intern Med 2005;44:892-6.
9. Jo T, Mizota A, Hatano N, Tanaka M. Frosted branch angiitis-like fundus following presumed influenza virus type A infection. Jpn J Ophthalmol 2006;50:563-4.
10. Shinya K, Makino A, Hatta M, Watanabe S, Kim JH, Hatta Y, et al. Subclinical brain injury caused by H5N1 influenza virus infection. J Virol 2011;85:5202-7.
11. Kim HJ, Park SJ, Kim JH, Na IG, Kim SY. A case of leukocytoclastic vasculitis after influenza vaccination. J Korean Rheum Assoc 2006;13:177-81.
12. Song JH, Chung JW. A case of hypersensitivity vasculitis after influenza vaccination. Korean J Med 2008;74:476-7.

13. Wada Y, Yanagihara C, Nishimura Y, Oka N. Hepatitis B virus-related vasculitis manifesting as severe peripheral neuropathy following influenza vaccination. Clin Neurol Neurosurg 2008;110:750-2.
14. Hull JH, Mead SH, Foster OJ, Modarres-Sadeghi H. Severe vasculitic neuropathy following influenza vaccination. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1507-8.
15. Marc CH, Alan JS, Josef SS, Michael EW, Michael HW. Rheumatology. 5th ed. p. 1524, Philadelphia, Elsevier, 2011.