

신장 침범이 동반된 고령의 성인형 스틸병 치험 1예

윤광석¹ · 박 원² · 백지현³ · 한지영⁴ · 정경희² · 임미진² · 주고운² · 권성렬²

인하대학교 의과대학 인하대학교병원 내과¹, 류마티즘센터², 감염내과³, 병리과⁴

A Case Report of Renal Involvement in Adult-Onset Still's Disease over Age 70

Gwang Seok Yoon¹, Won Park², Ji Hyeon Baek³, Jee-Young Han⁴,
Kyong-Hee Jung², Mei-Jin Lim², Kowoon Joo², Seong-Ryul Kwon²

Department of Internal Medicine¹, Rheumatism Center², Division of Infectious Disease,
Department of Internal Medicine³, Department of Pathology⁴, College of Medicine,
Inha University, Inha University Hospital, Incheon, Korea

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a rare systemic inflammatory disease characterized by spiking fever, arthralgia, salmon pink rash, neutrophilic leukocytosis, and multi-organ involvement. Although renal involvement may appear in some cases of adult Still's disease, onset over 70 years of age with renal involvement has not been described. We report a 73-years-old woman whose illness manifested with fever of unknown origin, massive proteinuria, and multiple lymph nodes enlargement. With proteinuria of 2,650 mg/day, a renal biopsy was performed, and histo-

pathological evaluation yielded the diagnosis of chronic glomerulonephritis (CGN). After excluding infectious disease, malignancy, and other rheumatic disease, AOSD was diagnosed with symptoms including fever over 39.0°C for more than a week, leukocytosis, generalized lymphadenopathy, and negative autoantibodies. Proteinuria and fever were improved markedly by high dose glucocorticoids and methotrexate therapy.

Key Words. Adult-onset Still's disease, Renal involvement, Proteinuria

서 론

성인형 스틸병(adult onset Still's disease, AOSD)은 원인 불명의 드문 전신 염증 질환이며 16~35세의 젊은 연령에서 주로 발병한다. 임상양상은 고열(spiking fever), 관절염, 연어반 분홍 발진(salmon pink rash), 호중구증다(neutrophilic leukocytosis), 그리고 다기관 침범(multiorgan involvement)을 특징으로 한다 (1). 성인형 스틸병의 기관 침범에 대한 연구들이 있었으나 신장 침범이 동반된 성인형 스틸병은 드물게 보고되었다. 특히 관절염이 없으며 70세 이상의 고

령에서 1주일 이상 된 39.0°C의 발열, 백혈구 증대, 림프절 병변, 류마티스 인자 음성, 항핵항체 음성, 혈청 ferritin > 10,000 ng/mL로 진단된 경우는 보고된 바가 없다. 우리는 73세의 고령에서 불명열과 단백뇨를 주소로 내원하여 감염, 악성종양 등을 배제한 후 성인형 스틸병으로 진단하고 대량의 단백뇨가 있어 신장 조직 검사를 시행, 만성사구체 신염으로 확인되어 고용량 글루코코르티코이드, 항류마티스 약물(disease modifying anti-rheumatic drugs)로 치험한 1예를 보고한다.

<Received : October 14, 2012, Revised (1st: December 10, 2012, 2nd: December 20, 2012), Accepted : December 21, 2012>
Corresponding to : Seong-Ryul Kwon, Rheumatism Center, Inha University Hospital, 27, Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea. E-mail: rhksr@inha.ac.kr

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

Copyright © 2013 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.

증 례

73세 여자가 3개월 전부터 시작된 열감, 오한, 구강점취 불량 등이 지속되어 인근병원 입원하여 감염증 의심하에 항생제 치료 받았으나 증상 호전 보이지 않고 발열의 원인 찾을 수 없어 본원으로 내원하였다.

과거력으로 고혈압, 당뇨, 일과성 허혈성 발작(transient ischemic attack), 대장암으로 용종 절제술을 받은 적이 있었다. 가족력은 특이 소견 없었다. 관절통과 인후통은 없었다.

신체 진찰은 혈압 145/81 mmHg, 맥박수 93회/분, 호흡수 18회/분, 체온은 39.0°C였다. 경부 림프절이 다발성으로 종대되어 있었고 압통과 부종은 없었다. 피부 발진은 관찰되지 않았고 흉부 청진과 심음은 정상이었다. 복부 진찰에서 간과 비장은 만져지지 않았다.



Figure 1. The chest CT shows paratracheal, paraaortic and subaortic lymph node enlargement.

혈액 검사에서 백혈구 10,020/ μ L (호중구 91%, 림프구 3.4%, 단핵구 2.8%), 혈색소 9.2 g/dL 그리고 혈소판은 219,000/ μ L이었다. 혈청 LDH 873 IU/L (정상범위 106~211 IU/L), C-반응단백(CRP) 4.1 mg/dL, 적혈구침강속도 (ESR) 34 mm/hr, 그리고 ferritin >10,000 ng/mL (정상범위 6-85 ng/mL)로 모두 상승되어 있었고 creatinine 1.0 mg/dL (정상범위 0.3~1.2 mg/dL)로 정상범위 이었으며 MDRD 사구체 여과율은 54 mL/min/1.73 m²로 감소되어 있었다. 생화학 검사는 AST 122 IU/L, ALT 26 IU/L로 상승되어 있었다. 면역학적 검사상 HBs 항원 음성, HBs 항체 양성, HCV 항체 음성, VDRL 음성, 류마티스 인자 6.6 IU/mL (정상범위 0.0~18.0 IU/mL)로 정상범위, 항핵항체 음성, 항호중구 세포질 항체 음성, HIV 항체 음성, Widal test 음성, IgM 항Epstein-Barr 바이러스 항체 음성이었다. 혈액배양 검사, 요배양검사, 객담배양검사는 이상 소견 없었다. 혈청 ferritin은 3회 측정하였고, 모두 >10,000 ng/mL로 정상범위보다 100배 이상 높았다.

단순 요검사에서 단백뇨가 보였고, 24시간 요단백은 2,650 mg/day이었다.

단순 흉부 방사선 X-ray는 정상이었으며, 흉부 및 복부 컴퓨터 단층촬영(Figure 1)에서 다발성(경부, 기관영, 오른 팔머리혈관전, 대동맥 주위, 대동맥 아래, 바깥엉덩)의 림프절 종대 소견이 보였다. 양자 방출 단층촬영에서 중등도의 고대사 이상 병변이 왼쪽 대동맥 주위 림프절, 대동맥 아래 림프절에서 발견되었다.

입원 후 전신 감염 가능성이 가장 높을 것으로 판단하여 경험적 항생제(cefotaxime, levofloxacin)를 투여 하였으나 증상은 호전되지 않았다.

1주일 이상 지속되는 39°C 이상의 고열, 호중구증다, 림프절종대, 간수치 이상 그리고 항핵항체와 류마티스 인자 음성 소견으로 성인형 스틸병의 분류기준 (2)을 충족하였

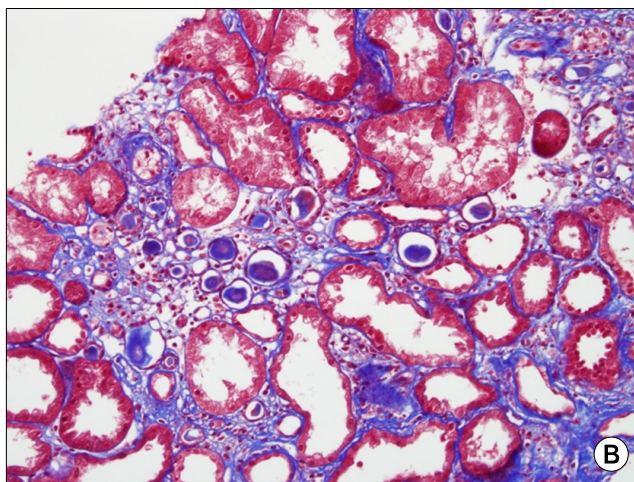
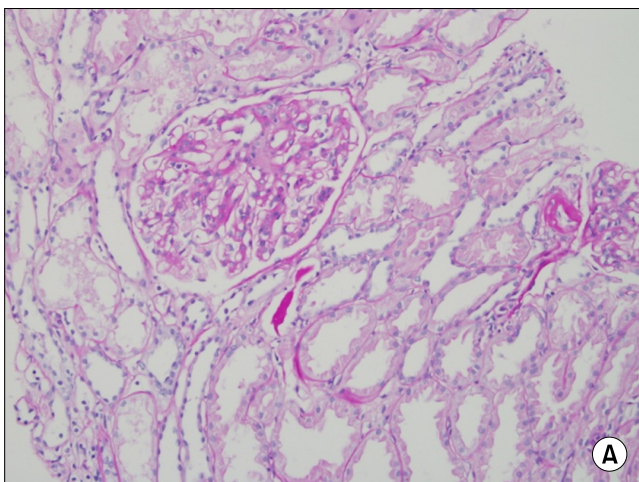


Figure 2. (A) The histologic section of the kidney shows enlarged glomerulus with mild mesangial proliferation and hyaline arteriosclerosis (PAS, $\times 200$). (B) The tubules are focally atrophic and interstitium shows focal fibrosis (masson trichrome, $\times 200$).

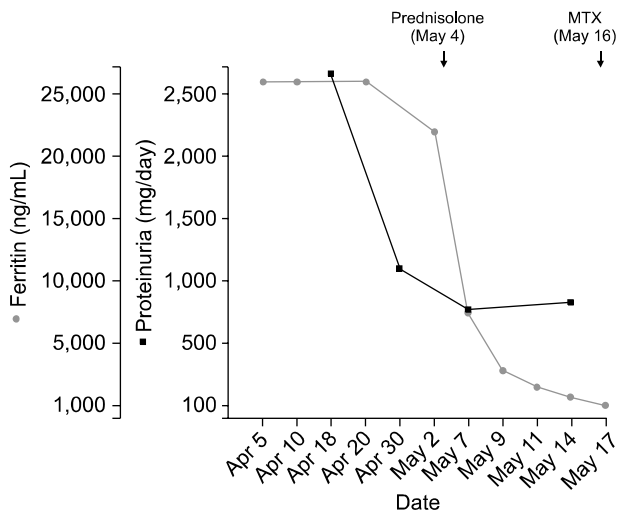


Figure 3. Characteristics of the ferritin and proteinuria under therapy with prednisolone and methotrexate. The horizontal axis: date. The vertical axis: right, ferritin (ng/mL); left, proteinuria (mg/day). Reference ranges: ferritin, 13 ~ 150 ng/mL; proteinuria, 21 ~ 120 mg/day. MTX, methotrexate.

으나, 고령에 처음으로 발병한 점, 관절염이 없는 점, 단백뇨가 있어 감염 및 종양질환의 가능성을 배제할 수 없었다.

감염과 악성을 배제하기 위해 간기능 상승 소견에 대해 간 생검을 시행하였고 경한 소염성 염증, 동굴맥관 확장에 림프세포 침윤과 쿠퍼세포 활성도가 증가되어 있었고, 림프세포 침윤이 동반된 경한 문맥 확장이 보였고 섬유화는 없었다. 이러한 소견으로 전신 질환에 의한 이차적인 반응성 변화 소견을 보였다. 단백뇨 소견에 대해 신장 생검 결과는 사구체 토리(glomerular tuft)가 커져있었고 경한 혈관 사이세포 증식과 국소 유리질세동맥경화가 동반되어 있는 요세관의 국소적 위축과 사이질의 국소 섬유화가 보여 만성사구체신염 소견을 보였다(Figure 2).

흉부 및 복부 컴퓨터 단층촬영과 양자 방출 단층촬영에서 보였던 림프절 이상 병변에 대해 림프종과 같은 종양을 감별하기 위해 림프절 생검과 골수 생검을 고려하였으나 환자는 검사를 거부하였다.

감염, 종양, 류마티스질환으로 인한 관절염 등 타 류마티스질환을 배제한 후 성인형 스틸병으로 진단하였고 단백뇨에 대해서는 성인형 스틸병에 의한 신장 침범으로 판단하였다.

환자는 글루코코르티코이드(prednisolone 30 mg/day)와 methotrexate 7.5 mg/week을 투여 받았고 이후 고열이 호전되었다. 혈중 Ferritin 수치 또한 1,198 ng/mL로 감소하였으며 단백뇨는 850 mg/day까지 감소하였다(Figure 3). 백혈구 6,970/ μ L (호중구 53%), AST 29 IU/L, ALT 14 IU/L, ESR 24 mm/hr, CRP 0.2 mg/dL로 모두 감소하였으며, LDH는 치료 전 1,058 IU/L까지 상승하였다가 치료 후 291 IU/L까지

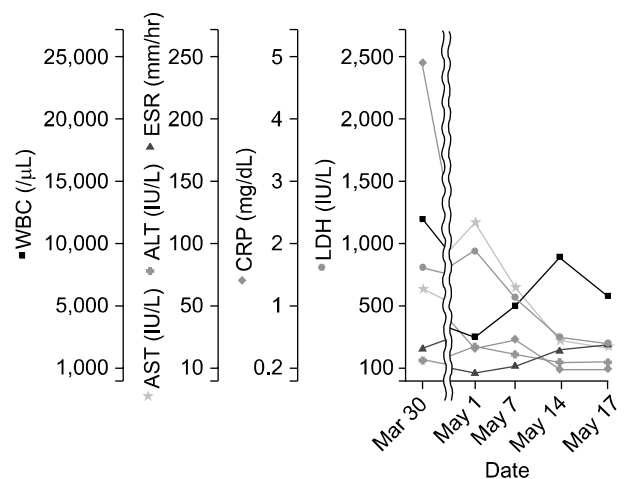


Figure 4. Characteristics of the WBC, AST, ALT, ESR, CRP, LDH.

감소하였다(Figure 4).

환자는 글루코코르티코이드 12 mg/day, methotrexate 7.5 mg/week로 퇴원하였고 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

우리는 신장을 침범한 성인형 스틸병의 한 환자를 증례 보고하였다. 원인 불명열로 1주일 이상 지속되는 39°C 이상의 고열, 호중구증다, 림프절종대, AST/ALT 수치 이상 그리고 항핵항체와 류마티스 인자 음성 소견 등을 바탕으로 성인형 스틸병을 고려하였으나 비특이적인 소견들이었고, 73세의 고령인 나이와 대량의 단백뇨가 동반되어 있어 성인형 스틸병으로 진단하기에는 다른 원인을 배제하는 것이 필요했다. 2012년 일본에서는 전이성 갑상선 유두암을 진단 확인하는 동안 갑자기 발생한 성인형 스틸병양 증상발현(AOSD-like manifestation) 증례 보고가 있으며 (3) 폐암에서 성인형 스틸병과 비슷하게 발현된 부종양 증후군이 보고된 바 있다 (4). 그 외에도 폐렴, 감염성 관절염, 심내막염 등으로 오진된 보고들이 있다. 이처럼 종양, 감염 등의 다른 원인 감별이 필요한 증례였다.

성인형 스틸병의 장기 침범 중 신장 침범의 증례는 몇몇 보고된 바 있다. 2010년 터키에서는 성인형 스틸병에 동반된 막증식성 사구체신염(MPGN)을 infliximab으로 치료한 38세 남자 환자의 예를 보고하였고, 2006년 오스트리아에서는 막증식성 사구체신염이 동반된 41세 남자의 성인형 스틸병 환자를 항류마티스약물 치료 실패 후 infliximab으로 치료한 예를 보고하였다 (5,6). 성인형 스틸병에 단백뇨가 동반되어 신장 생검시 아밀로이드증으로 진단된 경우는 국내에서도 보고되었다 (7). 그러나 신장 생검에서 만성 사구체신염(CGN)으로 밝혀진 성인형 스틸병은 저자들이 아는 한 본 증례가 국내 최초이다.

이 증례는 1주일 이상 된 39.0°C 이상의 발열, 백혈구 증

대, 림프절 병변, 류마티스인자 음성, 항핵항체 음성 등으로 성인형 스틸병의 여러 진단 기준 중 Yamaguchi 등의 진단 기준에 따라 성인형 스틸병을 고려하였으나 비특이적인 소견들이었고, 혈청 ferritin >10,000 ng/mL (정상범위 6~85 ng/mL)이 3회 확인되어 성인형 스틸병을 진단하였다. 혈청 ferritin 상승은 통계적으로 성인형 스틸병의 중요한 징후이다. 혈청 ferritin의 상승(정상범위 최대치의 5배 이상)의 민감도는 Ohta 등의 자료에서는 69%, Ushiyama 등의 자료에서는 74%로 나타나 있다 (8). Fautrel 등은 혈청 ferritin이 정상범위 최대치의 5배 이상 될 경우 민감도를 40%로 제시하였고 이러한 낮은 민감도로 혈청 ferritin 값과 당화 ferritin이 각각 5배 이상, 20% 미만의 결정점을 만족하는 조합일 때 특이도 93% 수준에서 성인형 스틸병으로 진단할 수 있음을 제시하였다. 이 중 당화 ferritin은 관해 이후에도 결정점 이하로 유지되므로 치료 반응을 모니터링 하는데 적합하지 않아 혈청 ferritin이 활성도 표지로 현재 널리 사용되고 있다 (9).

성인형 스틸병에서 림프절 병변은 특징적인 소견 중 하나로 약 65%의 환자에서 보인다. Otkrock 등은 1996년부터 2007년까지의 MEDLINE 데이터베이스를 이용하여 의학 문헌 검색을 하였고 그 결과 성인형 스틸병에서 림프종으로 진행된 단지 2개의 증례만을 발견하였고 Otkrock 등이 3번째 증례를 보고하였다. 3개의 증례 모두 림프절 병변 생검과 골수 생검 모두에서 악성 소견이 보이지 않았고 성인형 스틸병으로 치료 받는 동안 건강하였다. Otkrock 등의 증례의 경우 요통, 호흡곤란, 체중감소의 증상이 10개월 후에 보였고 이후에 악성 림프종으로 진단되었다. 3개의 증례에서 림프종 진단은 평균 16개월이 경과한 후였다 (10).

국내에서 전 등이 발표한 논문에서 12명의 성인형 스틸병 환자의 림프절 병변 병리 소견이 다양한 모습을 보였다. 또한 한 환자에서 병의 진행에 따른 변화를 관찰하기 위해 추가로 조직 검사를 하였을 때 림프절 병변 반응은 동적 스펙트럼(dynamic spectrum) 양상을 보였다. 이처럼 성인형 스틸병에서 조직 검사 소견은 매우 다양하고, 림프종과 구별하기 어렵다 (11).

Mehmet 등이 보고한 증례에 따르면 성인형 스틸병에서 림프절 병변의 병리조직학적 특징이 림프종과 매우 유사하다. 이를 구별하기 위해 온도기울기겔전기영동(temperature gradient gel electrophoresis)을 통해 감별 진단을 하였다. 성인형 스틸병에서 병리조직학적 모양이 림프종과 비슷한 경우에 온도기울기겔전기영동을 이용하는 것이 감별 진단의 한 방법이 될 수 있을 것으로 생각된다.

이처럼 성인형 스틸병에서 조직 검사 소견은 매우 다양하고, 림프종과 구별하기 어려운 경우도 있다. 심지어는 성인형 스틸병에서 진단 시에 생검에서 림프종으로 오진된 경우가 있다. 다른 한편으로는, 성인형 스틸병의 경과 과정에서 림프종이 발생한 경우가 있었으며, 적어도 10개월 이상의 시간이 경과한 후에 발생하였다. 본 환자의 경

우 요통, 호흡곤란, 체중감소 등의 증상이 보이지 않아 림프종의 증거는 부족하였다. 또한 환자의 거부로 림프절 병변의 조직 검사는 시행하지 못하였다.

성인형 스틸병과 림프종과의 관계는 드물게 보고되었지만, 성인형 스틸병 환자는 진단시 림프종을 염두에 두어야 하고 주의 깊은 경과 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

성인형 스틸병의 치료는 비스테로이드성 항염제, 스테로이드, 항류마티스약물 등이 사용된다. 최근에는 항TNF- α 제제, IL-1 차단제 등으로 치료한 연구 결과들이 나오고 있다. 본 환자는 스테로이드와 항류마티스약물에 반응이 극적이었고 추가적인 다른 약물 치료는 필요하지 않았다.

성인형 스틸병은 15~25세와 36~46세의 이점점의 나이 분포를 보인다 (12). Magadur-Joly 등의 연구에서 62명의 평균 나이는 36세였다. Chen 등이 제시한 통계 자료에 따르면 16~35세는 70%를 차지했으며 그 중 Louthrenoo 등의 자료에서는 88%에 달했다. 60세 이상은 61명의 환자 중 단 1명 이었다. 70세 이상의 고령의 환자는 몇몇 보고된 적이 있다 (13). 지금까지 보고된 최고령은 83세 여자로 알려져 있으며 가장 최근에는 2012년에 터키에서 고령과 피부발진, 관절 통증으로 입원하여 성인형 스틸병으로 진단된 83세 환자의 보고가 있다 (14). 본 증례의 환자는 73세로 성인형 스틸병의 평균 나이에서 벗어난 또 하나의 고령 환자이다. 성인형 스틸병에서 관절통 또는 관절염은 80% 이상의 환자에서 동반되는 것으로 알려져 있다. 2008년 Bruno Fautrel이 발표한 조사 논문에 따르면 관절통의 빈도는 95~100%, 관절염의 빈도는 72~100%로 나타나 있다 (15). 본 환자에서는 관절통 또는 관절염이 보이지 않았다는 점이 특이한 점이다.

원인 불명열에서 대량의 단백뇨가 동반되어 있으며 고령인 경우 진단 과정에서 감염, 종양 질환 등을 먼저 고려하고 성인형 스틸병을 제외하고 생각하기 쉬우며, 관절염 또는 관절통이 없는 경우 성인형 스틸병을 고려하기 쉽지 않지만 본 증례처럼 혈청 ferritin이 고농도로 상승되어 있을 경우 신장 침범을 동반한 성인형 스틸병을 항상 염두에 두어야 할 것이다.

요 약

성인형 스틸병은 원인 불명의 매우 드문 전신 염증 질환으로 다기관 침범을 특징으로 한다. 성인형 스틸병은 원인 불명열의 원인 중 하나로 반드시 고려해야 할 질환이다. 대량의 단백뇨가 동반되어 있으며 고령인 경우 성인형 스틸병을 제외하기 쉽지만 본 증례처럼 신장 침범이 동반된 성인형 스틸병을 항상 염두에 두어야 할 것이다. 저자들은 70세 이상의 고령에서 3개월간 39°C의 발열, 단백뇨로 내원하여 혈청 ferritin >10,000 ng/mL 등으로 신장 침범을 동반한 성인형 스틸병으로 진단되어 당질코르티코이드와 항류마티스약물로 발열과 단백뇨를 호전시킨 예를 보고하는 바이다.

References

1. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décary F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:118-36.
2. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-30.
3. Inoue R, Kato T, Kim F, Mizushima I, Murata T, Yoshino H, et al. A case of adult-onset Still's disease (AOSD)-like manifestations abruptly developing during confirmation of a diagnosis of metastatic papillary thyroid carcinoma. *Mod Rheumatol* 2012;22:796-800.
4. Wu N, Li Q, Gu CX, Ahmed T, Yao XP. Paraneoplastic syndrome mimicking adult-onset Still's disease caused by advanced lung cancer: a case report. *BMC Cancer* 2011; 11:487.
5. Babacan T, Onat AM, Pehlivan Y, Comez G, Karakök M. Successful treatment of refractory adult Still's disease and membranous glomerulonephritis with infliximab. *Clin Rheumatol* 2010;29:423-6.
6. Thonhofer R, Soleiman A, Kriessmayr M, Thonhofer U, Wipfler E, Gugg M, et al. Decrease of proteinuria in a patient with adult-onset Still's disease and glomerulonephritis after anti-TNF α therapy. *Scand J Rheumatol* 2006;35:485-8.
7. Oh YB, Bae SC, Jung JH, Kim TH, Jun JB, Jung SS, et al. Secondary renal amyloidosis in adult onset Still's disease: case report and review of the literature. *Korean J Intern Med* 2000;15:131-4.
8. Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima H, Kashiwagi H, et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol* 1990;17:1058-63.
9. Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2001;28:322-9.
10. Otrock Z, Hatoum H, Uthman IW, Taher AT, Saab S, Shamseddine A. Non-Hodgkin's lymphoma in a woman with adult-onset Still's disease: a case report. *J Med Case Rep* 2008;2:73.
11. Jeon Y, Paik J, Park S, Park S, Kim Y, Kim J, et al. Spectrum of lymph node pathology in adult onset Still's disease; analysis of 12 patients with one follow up biopsy. *J Clin Pathol* 2004;57:1052-6.
12. Chen P, Yu S, Chen S, Weng X. Retrospective study of 61 patients with adult-onset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China. *Clin Rheumatol* 2012;31:175-81.
13. Uson J, Pena J, Del Arco A, Barbado F, Vazquez J. Still's disease in a 72-year-old man. *J Rheumatol* 1993;20: 1608-9.
14. Ertugrul B, Gencer P, Ozturk B, Saylak Ersoy O, Sakarya S. Adult-onset Still's disease in an 83-year-old. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:162-4.
15. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Clin Rheumatol* 2008;22:773-92.