

크론씨 병에 동반된 Goodpasture 증후군 1예

순천향대학교 의과대학 내과학교실, ¹진단방사선과교실, ²병리학교실

김지연, 배준용, 정은정, 김양기, 이영목, 김기업, 어수택, 황정화¹, 진소영², 이동화²

A Case of Goodpasture's Syndrome Combined with Crohn's Disease

Ji-Yon Kim, M.D., Jun-Yong Bae, M.D., Eun-Jung Jung, M.D., Yang-Ki Kim, M.D., Young Mok Lee, M.D.,
Ki-Up Kim, M.D., Soo-taek Uh, M.D., Jung-Hwa Hwang, M.D.¹, So-Young Jin, M.D.², Dong-Wha Lee, M.D.²

Division of Respiratory & Allergy Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Radiology¹
and Department of Clinical Pathology², Soonchunhyang University, School of Medicine, Seoul, Korea

A 29-year-old male patient was admitted due to his general weakness and poor oral intake for several months. He was diagnosed as having Crohn disease 16 years ago and total colectomy was performed 10 years ago. On the 3rd day after admission, gross hematuria and sudden hemoptysis combined with diffuse infiltration were noted on chest X-ray. His symptoms and the diffusely increased lung opacities improved with administering high-dose steroid therapy. Later, anti-GBM antibody was found to be positive on the laboratory findings. We report here on a rare case of Goodpasture syndrome combined with prolonged Crohn disease along with a review of literature.

(*Tuberc Respir Dis* 2006; 61: 384-388)

Key word: Goodpasture syndrome, Crohn disease, anti-GBM antibody

서 론

Goodpasture 증후군은 원인 불명의 병인을 가진 드문 질환으로 전형적으로 젊은 남자에서 주로 일어나며, 혈뇨와 신증후군 이하의 단백뇨를 보이는 사구체 신염, 폐출혈 및 항사구체 기저막 항체 양성 소견을 보이는 임상 증후군이다. Goodpasture 증후군은 급속히 진행되는 질환으로 조기에 진단을 하여 조기에 치료방법을 결정하는 것이 질병의 예후와 큰 연관성을 가진다. 크론씨 병을 포함하는 염증성 장 질환에서 보이는 폐질환의 임상 증상은 여러 형태로 나타날 수 있다. 크론씨 병과 Goodpasture 증후군이 어떠한 연관성이 있는지는 현재까지 알려져 있지 않지만, 크론씨 병에서 실제로 혈관염에 의한 폐 합병증을 보이는 경우는 드문 것으로 알려져 있다. 이에 저자는 국내에는 아직 보고가 없는 크론씨 병의 진단 및 장기간의 치료

중 발생한 Goodpasture 증후군 1예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 29세 남자, 성○○

주 소: 전신 쇠약감

현병력: 29세 남자가 수개월간 지속된 전신 쇠약감과 식욕부진을 주소로 내원하였다.

과거력: 환자는 16년 전 본원에서 항문 누공과 농양으로 크론씨 병을 진단 받고, 항문주위농양에 대한 수술을 3차례 시행하였고, 10년 전 전대장 절제술을 시행하였다. 20년 전 위상염의 폐결핵을 진단받고 6개월간 항결핵 치료 후 완치 받았으며, 17년 전 장결핵 의심 하에 3개월간 항결핵 치료를 받는 도중 크론씨 병을 진단 받고 투약을 중단하였다(Figure 1, 2).

진찰소견: 생징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박 80 회/min, 호흡수 18 회/min, 체온 36.6℃로 보였으며, 매우 흥분된 모습을 보였고 안면은 창백하였다. 육안적 혈뇨와 청진에서 양측 폐야에서 라음이 들렸다.

검사실 소견: 일반 혈액검사에서 백혈구 6,400/mm³, 혈색소 1.2 g/dl, 헤마토크릿 3.9%, 혈소판 153,000/mm³, 대개중 동맥혈가스검사 결과 pH 7.544,

Address for correspondence : **Soo-taek Uh, M.D.**
Department of Internal Medicine, Soonchunhyang
University, School of Medicine, 657, Hannam-Dong,
Yongsan-Ku, Seoul 140-743, Korea
Phone: +82-2-709-9482, Fax: +82-2-709-9554
E-mail: uhs@hosp.sch.ac.kr
Received : May. 18. 2006
Accepted : Aug. 14. 2006

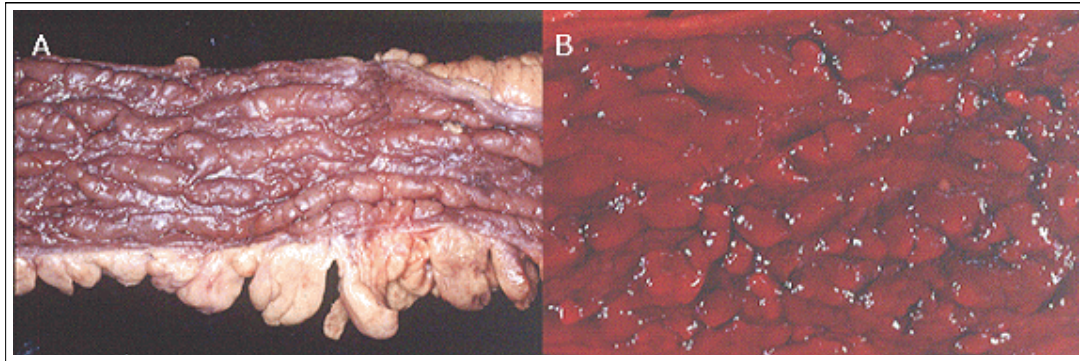


Figure 1. Surgical specimen of intestine. Multiple cobble stone and longitudinal ulcers are noted, and also skip areas locate between ulcer (arrow).

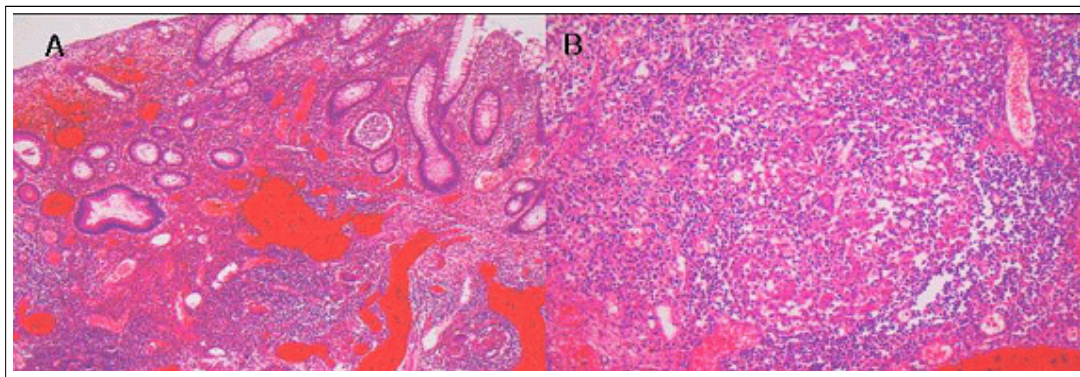


Figure 2. Histologic finding of intestine. Lymphoid hyperplasia and multiple non-caseating granulomas are shown.

PCO₂ 29.5 mmHg, PO₂ 75.0 mmHg, HCO₃ 24.8 mmol/L, 일반 화학검사에서 BUN/Cr 63/2.0 mg/dl, AST/ALT 126/98 U/L, Na/K/Cl 135/4.4/102 mmol/L, 일반 요검사에서 적혈구 many/HPF(비정형 적혈구 40%), 백혈구 5-9/HPF, 요단백 3+, 24시간 요검사에서 전체부피 1150 ml/day, Urea nitrogen 1.5 g/day, Creatinine 0.2 g/day, 총단백 625 mg/day, 혈액응고 검사에서 PT/aPTT 14.2 sec/80.5%(INR 1.23) 로 측정되었다. 환자의 객담 배양, 결핵균 도말 및 배양에서 특이소견이 없었으며, 검사실 소견에서는 항사구체 기저막 항체가 양성이었다. 자가면역질환 감별을 위해 시행한 항핵항체(ANA:anti-nuclear antibody) 및 류마티스 인자(RF:rheumatoid antibody)는 음성이었으며, 항호중구 세포질 항체(ANCA: antineutrophilic cytoplasmic antibody)는 양성이었다. 또한 단

순 흉부촬영에서 양측 하폐야로 음영의 증가와 흉수가 관찰되었다.

치료 및 임상경과: 내원 1일째 농축 적혈구 2 pint, 2일째 농축 적혈구 2 pint, 3일째 농축 적혈구 3 pint 투여하여 혈색소 9.5 g/dl, 헤마토크릿 26.9% 로 상승하였다. 내원 2일째 시행한 심초음파에서 박출계수 (ejection fraction) 32% 및 4방의 확장, 특히 좌심실 확장 소견 보였으며, 수혈과 관련된 급성 폐 손상 (transfusion related acute lung injury)으로 생각되어 보존적 치료를 하였다. 환자는 내원 3일째부터 선홍색 객혈을 보였으며 심한 호흡곤란을 호소하고 흥분된 모습을 보여 인공호흡기를 사용하여 보존적 치료를 하였으나, 지속적인 혈뇨와 객혈이 있어 항사구체 기저막 항체 검사를 시행하였다. 내원 7일째 다시 다량의 객혈을 보였고 심한 호흡곤란을 호소하며 단순 흉

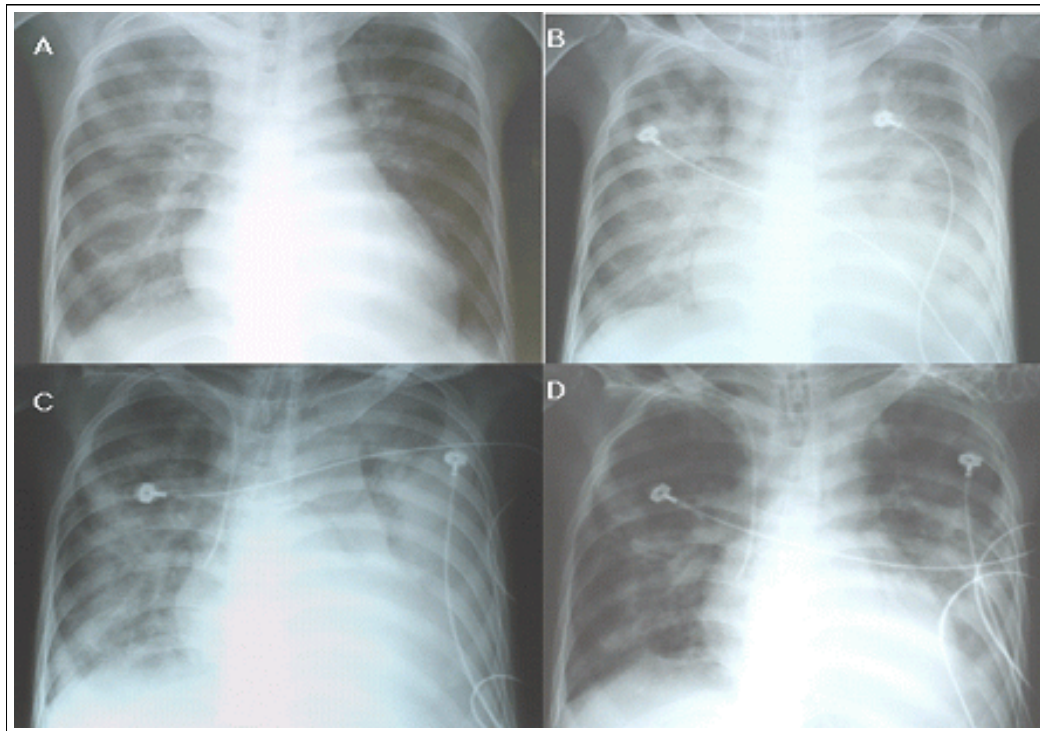


Figure 3. Serial follow up of chest X-ray. A: At admission, diffuse hazy infiltration was noted on right lung field. B: Two days after admission, more aggravated and newly developed haziness wereas noted on right and left lung fields, respectively. C: Seven days after admission, increased haziness wereas still noted on both lung fields. D: 18 days after admission, haziness slightly improved with steroid therapy.

부촬영에서 양 폐야의 음영 증가를 보여 기관지내시경을 시행하였고, 기관지내 병변은 없이 다량의 혈액이 관찰되었고 좌상엽에서 간헐적인 출혈이 관찰되었다. 내원 10일째부터는 kg당 10 mg의 고용량 methylprednisolone을 투여하였으며, 내원 12일째 단순 흉부 촬영에서 폐부종이 호전되고 호흡곤란이 감소되어 methylprednisolone의 용량을 점차 줄여나갔고, 내원 15일째부터는 간헐적인 객혈을 보이다가 점차 빈도가 감소하여 methylprednisolone 투여 12일 후에는 객혈이 관찰되지 않아 methylprednisolone의 용량을 kg당 0.5 mg까지 감량하였다. 이후 10일 경과 후에 다시 객혈을 보여 methylprednisolone 고용량 치료를 시행하여 호전을 보여 kg당 1 mg까지 감량 하였으나, 수일 경과 후 원내 폐렴이 발생하여 항생제 치료에 반응하지 않고 점차 진행하여 패혈증으로 사망하였다 (Figure 3).

고 찰

Goodpasture 증후군은 폐출혈과 증식성(proliferative) 사구체 신염을 특징으로 하는 질환으로, 항사구체 기저막 항체의 존재가 밝혀짐으로써 이를 포함하여 3주징(triad)이 진단의 기초가 되었으며¹, 자가면역 질환 의 일종으로 생각되고 있다². 20-30대에 호발하고 남자에서 여자보다 2배의 발생률을 보이며³, 코카시안(Caucasian)에서는 보고가 많으나 국내에서는 현재까지 6예만 보고되고 있다. 또한 염증성 장질환과 Goodpasture 증후군이 동반되어 있는 보고는 전 세계적으로, 궤양성 대장염과 동반되어 있는 Goodpasture 증후군 한 예⁴ 및 크론씨 병의 추적관찰 중 발생한 anti-GBM nephritis 한 예⁵만이 있을 뿐이다. 그러나 국내에서는 이 증례와 같이 크론씨 병에 동반된 Goodpasture 증후군은 보고된 바가 없다.

Goodpasture 증후군의 진단은 폐출혈과 사구체 신염 및 90% 이상에서 양성을 보이는 혈액이나 신장 및 폐 조직에서 항사구체 기저막 항체 (anti-glomerular basement membrane antibody)를 증명해야 한다. 따라서 항사구체 기저막 항체를 가려낼 수 있는 특이도 및 민감도가 동시에 높은 검사법이 필수적인데 수년 전까지만 해도 신장 조직검사를 통해 진단을 내렸으나 최근 연구에서 순환 항사구체 기저막 항체 검사의 민감도가 94.7-100%, 특이도가 90.9-100%에 이르는 것으로 보고되고 있어⁶, 미만성 폐출혈과 신부전이 있는 경우에는 순환 항사구체 기저막 항체가 있는 경우만으로도 진단이 가능하다. 본 환자의 경우 신장 조직검사는 시행하지 못하였으나 객혈, 혈뇨, 폐침윤 등의 임상소견 및 순환 항사구체 기저막 항체 양성 소견을 보여 Goodpasture 증후군으로 진단이 가능하였다.

원인 불명의 자가면역질환으로 알려져 있는 염증성 장 질환에서 장외 임상증상을 나타내는 빈도는 21%에서 41%까지 다양하게 보고되고 있으며, 신체 어느 곳이라도 침범이 가능하나 폐 및 신장의 침범은 드물어 전 세계적으로 폐의 침범은 400예 정도가 보고되었다^{7,8}. 크론씨 병에서 장외 증상이 발현되는 기전은 순환 면역 복합체 (circulating immune complex) 및 보체(complement)의 침착에 의한 가설이 있는데, 폐 증상의 발현에 대해서 정확한 자가면역학적 기전이 밝혀지지는 않았으나 폐와 장의 태생학적 기원이 유사해서 항원성을 공유한다는 공유항체 가설(shared antigen theory)과⁷, 사이토카인 및 장에서 감작된 림프구가 다른 장기 점막에 염증반응을 일으켜 폐 증상이 나타나는 것으로 추측하고 있다⁸. 이상과 같이 크론씨 병과 Goodpasture 증후군 모두가 자가면역질환의 연장선상에 있다고 하여 두 질환이 같은 스펙트럼의 질환으로 볼 수는 없으며, 그리고 두 질환이 우연히 발병했는지도 현재로서는 밝힐 수 없다. 따라서 추후 이러한 증례가 많아지게 되면 두 질환의 관계가 정립되어질 것으로 생각된다.

간접 면역 형광법에 의해서 ANCA를 c-ANCA (cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody), p-ANCA (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody), a typical-ANCA로 분류할 수 있으며, 베

게너 육아종증(Wegener granulomatosis), Microscopic polyangitis 및 Churg-Strauss syndrome과 같은 혈관염의 감별진단에 이용할 수 있다. 결체조직 질환에서 ANCA 양성률은 30%, atypical-ANCA 양성률은 11-39%라고 보고되어 있다⁹. 염증성 장질환에서 p-ANCA의 양성률은 궤양성 대장염에서 66%, 크론씨 병에서 15%로 보고되고 있으며¹⁰, 이는 면역학적 질환과 관련성은 있으나 혈관염과는 관련성이 없는 대부분 atypical-ANCA로 알려져 있다. 간접 형광면역법과 효소면역측정을 종합하여 이용하면 결체조직 질환 환자에서 혈관염을 진단하는데 있어 특이도는 99.5%에 이른다⁹. 본 환자의 경우 ANCA의 subtype까지 확인하지 못하여 이를 확인할 수는 없으나, ANCA 양성이 Goodpasture 증후군과 관련하여 나타난 혈관염의 표시자로서 나타난 것인지 혹은 염증성 장질환과 관련하여 나타난 atypical-ANCA 양성인지를 구분하기는 어려울 것으로 생각된다.

Goodpasture 증후군의 초기 치료로는 혈장 교환술과 고용량의 스테로이드와 면역억제제의 혼합 치료가 추천되며, 치료 시점이 적절한 경우 급격하게 임상증상의 호전을 보인다^{6,11}. 본 환자의 경우 중증의 빈혈로 인하여 3일 동안 농축 적혈구 7 pint 투여 후에 발생한 호흡곤란 및 폐부종의 소견을 보여 백혈구 항체에 의한 수혈 관련된 급성 폐손상 (transfusion related acute lung injury)¹²으로 생각되어 보존적 치료를 시행하였으나, 반응을 보이지 않았다. 처음에 methylprednisolone 사용 후 호전을 보였으나 감량을 진행하는 도중 수일 만에 재발이 되어 다시 고용량의 methylprednisolone을 투여하였으나 결국 원내 감염에 의한 폐렴으로 사망하였다.

16년 전 크론씨 병으로 진단 받고 전신 쇠약감과 식욕부진을 주소로 내원하여 시행한 검사에서 Goodpasture 증후군으로 진단한 예를 국내에서 처음으로 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

Goodpasture 증후군은 원인 불명의 병인을 가진 드문 질환으로 질병의 경과가 급속히 진행하므로 조기

에 진단을 하여 조기에 치료방법을 결정하는 것이 질병의 예후와 큰 연관성을 가진다. 크론씨 병에서 혈관염에 의한 폐 합병증을 보이는 경우는 드물어 국내에는 이와 관련된 보고가 없었으며, 17년 전 항문 누공과 농양으로 크론씨 병으로 진단 받고 10년 전 전대장절제술을 시행한 이후 추적 관찰하는 도중 발견된 Goodpasture 증후군 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Brenner BM, Rector FC. The Kidney. 7th ed. Philadelphia: WD Saunders; 2004.
2. Lerner RA, Glasscock RJ, Dixon FJ. The role of antiglomerular basement antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J Exp Med* 1967;126: 989-1004.
3. Levy JB, Tunner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long term outcome of antiglomerular basement membrane disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001;134:1033-42.
4. Plaisier E, Borradori L, Hellmark T, Wattiaux MJ, Flageul B, Mougenot B, et al. Anti-glomerular basement membrane nephritis and bullous pemphigoid caused by distinct anti-alpha 3(IV)NC1 and anti-BP180 antibodies in a patient with Crohn disease. *Am J Kidney Dis* 2002;40:649-54.
5. Hibbs AM, Cizman BB, Guttenberg M, Goldberg B, Meyers K. Ulcerative colitis in a renal transplant patient with previous Goodpasture disease. *Pediatr Nephrol* 2001;16:543-6.
6. Sinico RA, Radice A, Corace C, Sabadini E, Bollini B. Anti-glomerular basement membrane antibodies in the diagnosis of Goodpasture syndrome: comparison of different assays. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:397-401.
7. Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:104-15.
8. Kuzela L, Vavrecka A, Prikazska M, Drugda B, Hronec J, Senkova A, et al. Pulmonary complications in patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1714-9.
9. Merkel PA, Polisson RP, Chang Y, Skates SJ, Niles JL. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue disease. *Ann Intern Med* 1997;126:866-73.
10. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul D, Cortot A, Grandbastien B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* 1998;42:788-91.
11. Kelly PT, Edward EF. Goodpasture syndrome: molecular and clinical advances. *Medicine* 1994;73:171-85.
12. Mason. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 4th ed. Saunders; 2005.