

소아청소년기의 만성 관절염

김 광 남

한림대학교 의과대학 성심병원 소아과학교실

Chronic Arthritis in Childhood

Kwang Nam Kim

Department of Pediatrics, College of Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea

Chronic arthritis, the most common chronic rheumatic disease of childhood, is one of the most frequent chronic illness of children and an important cause of short and long term disability. It is not a single disease, but a group of related, genetically heterogeneous, phenotypically diverse immunoinflammatory disorders that affect the joints and other structures, possibly activated by contact with external antigens. Since its introduction in 1994, the term

Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) has largely supplanted the terms Juvenile Chronic Arthritis and Juvenile Rheumatoid Arthritis. However, it is necessary to understand the older classifications in order to interpret the literature on the subject. Each subtype of JIA is to provide a general introduction

Key Words. JIA, JCA, JRA

서 론

만성 관절염은 소아기에 빈번하게 발생하는 만성 류마티스 질환으로 단기 및 장기간 장애를 유발하는 주요한 원인이 된다. 이는 관절과 그 주위 구조에 영향을 미치며, 다양한 면역염증성 반응(immunoinflammatory response)을 통해 표현형이 활성화된다. 소아 특발성 관절염(Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA)이라는 용어는 1994년에 도입된 이후 소아 만성 관절염(Juvenile Chronic Arthritis, JCA)과 소아 류마티스관절염(Juvenile Rheumatoid Arthritis, JRA)과 같은 용어들을 대신하여 사용되고 있다. 그러나 이 주제에 대한 문헌들을 해석하기 위해서는 이전의 분류들을 이해할 필요가 있다 (1).

만성 소아기 관절염의 분류

(Classifications of Chronic Childhood Arthritis)

소아기의 만성 관절염은 특히 정의와 용어의 모순 때문에 복잡한 연구영역이다. 1970년대에 소아기의 만성 관절염을 분류하기 위해 두 종류의 기준(criteria)이 제안되었다. JRA에 대한 기준은 미국 류마티스 학회(American College of Rheumatology, ACR)의 위원회에 의해 개발되고 입증되었으며, JCA에 대한 기준은 유럽 류마티스 학회(European League Against Rheumatism, EULAR)가 공표했다. 이 두 분류의 모순은 혼란스러웠다. 그래서 국제 류마티스 학회(International League of Associations for Rheumatology)의 소아과 대책위원회(Pediatric Task Force)가 제안한 분류는 소아기 관절염 연구를 촉진하기 위해 국제적으로 합의된 정의(definition) 체계를 제시하고자 했다. 이 3가지 국제분류

<Received : April 25, 2012, Revised : August 30, 2012, Accepted : November 30, 2012>

Corresponding to : Kwang Nam Kim, Department of Pediatrics, College of Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, 896, Pyeongchon-dong, Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea. E-mail : kwangnamkim@naver.com

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.

Table 1. Comparison of EULAR, ACR, and ILAR criteria for classification of chronic arthritis of childhood

Characteristic	ACR	EULAR	ILAR
Onset types	3	6	6
Course subtypes	9	None	1
Age at onset of arthritis	< 16 yr	< 16 yr	< 16 yr
Duration of arthritis	=6 wk	=3 mo	=6 wk
Includes JAS	No	Yes	Yes
Includes JPsA	No	Yes	Yes
Includes inflammatory bowel disease	No	Yes	Yes
Other diseases excluded	Yes	Yes	Yes

ACR: American College of Rheumatology, EULAR: European League Against Rheumatism, ILAR: International League of Associations for Rheumatology, JAS: juvenile ankylosing spondylitis, JPsA: juvenile psoriatic arthritis

Table 2. Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis (JRA)

1. Age at onset < 16 yr
2. Arthritis (swelling or effusion, or presence of two or more of the following signs: limitation of range of motion, tenderness or pain on motion, and increased heat) in one or more joints
3. Duration of disease 6 wk or longer
4. Onset type defined by type of disease in first 6 mo:
a. Polyarthritis: >5 inflamed joints
b. Oligoarthritis (pauciarticular disease): <5 inflamed joints
c. Systemic onset: arthritis with characteristic fever
5. Exclusion of other forms of juvenile arthritis

Modified from Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:274-81

는 Table 1에 비교되어 있다. 이 기준들을 모두 적용할 때 발생하는 문제점은 소아에 대해 입증된 다른 질병들을 배제해야 한다는 것과 세 가지 기준 모두 북유럽 인구에만 기반하고 있다는 사실이다.

소아 류마티스관절염 분류에 대한 ACR 기준

ACR 기준은 광범위하게 사용되고, 개선되었지만(Table 2), 북미 백인 소아에 주로 해당된다. 이 기준은 소아에 대한 연령 제한, 진단에 필요한 질병의 지속기간, 관절염의 특성을 정의하고 있다. 관절염의 발병(onset) 연령이 16세 이하라는 요건은 연령과 관련된 질병의 생물학적 편차보다 임상패턴(practice pattern)에 기반한 기준이었다. 더욱이 6주 동안 하나 이상의 관절에서 관절염이 지속되어 충분히 진단할 수 있다고 할지라도 발병 유형을 결정하기까지 최소 6개월의 질병 지속기간이 필요하다.

발병 유형은 질병의 최초 6개월 동안 존재하는 임상 증상에 의해 결정된다. 소수 관절형(pauciarticular onset)은 4개 이하 관절의 관절염으로 정의되며, 다수 관절형(polyarticular onset)은 5개 이상 관절의 관절염으로 정의된다. 발병 유형을 결정할 때, 각각의 관절은 별도로 계산되며, 경추

Table 3. Criteria for a diagnosis of juvenile chronic arthritis (JCA)

1. Age at onset < 16 yr
2. Arthritis in one or more joints
3. Duration of disease 3 mo or longer
4. Type defined by characteristics at onset:
a. Pauciarticular: <5 joints
b. Polyarticular: joints, rheumatoid factor negative
c. Systemic: arthritis with characteristic fever
d. Juvenile rheumatoid arthritis: >4 joints, rheumatoid factor positive
e. Juvenile ankylosing spondylitis
f. Juvenile psoriatic arthritis

From EULAR Bulletin 4: Nomenclature and Classification of arthritis in children, 1977, Basel, National Zeitung AG

(cervical spine), 손목(carpus), 발목(tarsus)은 제외된다. 각각의 구조는 하나의 관절로 계산한다. 전신형(systemic onset) JRA의 특징은 하나 이상 관절염과 함께 최소 2주 동안 매일 39°C 이상의 고열(매일열, quotidian 혹은 간헐열, intermittent)이 지속된다는 것이다. 전신형 질병이 있는 소아에게는 독특한 발진(rash)이 있으며, 림프절 비대, 간비장비대(hepatosplenomegaly), 심장막염(pericarditis)과 같은 관절 외 증상이 동반된다.

소아 만성 관절염의 분류에 대한 EULAR 기준

1977년 오슬로에서 개최된 소아 류마티스 치료에 대한 EULAR 컨퍼런스에서 소아기에 만성 관절염으로 나타나는 이질적인 집단에 대해 소아 만성 관절염이라는 용어가 제안되었다(Table 3). 이 기준은 ACR 기준과는 다른 3가지 차이점이 있다. 첫째, 관절염은 최소 3개월 동안 존재한다는 점, 둘째, 연소성 강직척추염(juvenile ankylosing spondylitis, JAS), 건선 관절병(psoriatic arthropathy), 만성 염증성 장질환(inflammatory bowel disease)과 연관된 관절병증이 포함되며, 셋째, EULAR 분류에도 JRA라는 용어는 있으나, 여기서 JRA는 류마티스 인자(rheumatoid factor, RF) 양성인 소아에만 적용된다는 점이다. 즉 JRA라는 용어의 제한적 사용이 ACR 기준과의 차이점이다.

Table 4. Proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis (JIA): Durban, 1997

1. Systemic
2. Oligoarthritis
a. Persistent
b. Extended
3. Polyarthritis (rheumatoid factor negative)
4. Polyarthritis (rheumatoid factor positive)
5. Psoriatic arthritis
6. Enthesitis-related arthritis
7. Undifferentiated arthritis
a. Fits no other category
b. Fits more than one category

From Petty RE, Southwood TR, Baum J. Revision of the classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. J Rheumatol 1988;25:1991-4

소아 특발성 관절염의 분류에 대한 ILAR 기준

1993년 ILAR의 소아과 대책위원회는 소아기의 특발성 관절염의 분류를 제안했다(Table 4). 이 분류와 이후 수정된 분류는 질병 범주 내의 동질성(homogeneity)를 달성할 목적으로 개발되었다 (4). 미분화관절염(undifferentiated arthritis)은 어떤 이유로도 다른 범주의 기준을 충족하지 못하거나, 하나 이상의 범주의 기준을 충족시킨다는 조건이 포함되어 있다. 이러한 기준은 다른 기준과 비교하고, 발병기전(pathogenesis)의 새로운 증거를 사용할 수 있을 때 수정할 목적을 갖고 있다 (5).

JRA, JCA, JIA와 같은 용어들은 종종 서로 교체 가능한 동의어처럼 부정확하게 사용되는 경향이 있다. 따라서, 소아 류마티스학의 입문자들은 이러한 명명법(nomenclature)의 차이를 정확히 이해하고 문헌 해석에 주의할 필요가 있을 것으로 생각된다.

발생률(Incidence) 및 유병률(Prevalence)

소아기 만성 관절염은 프랑스에서는 100,000명 당 10명 이하부터 오스트레일리아 연구에서는 100,000명 당 400명으로 다양한 유병률을 보고하고 있다. 이는 대부분 진료소 혹은 병원 자료에 근거하고 있으며, 연구에 따라 다른 분류 기준을 사용하기 때문으로 생각된다. 병원 혹은 진료소 기반으로 한 Danner 등의 연구에 따르면 ILAR 기준으로 16세 이하 아동 100,000명 당 19.8명의 유병률을 보고하였다 (6).

JIA 아형(Subtype)의 비율

유럽과 북미에서 소수성 관절염이 가장 일반적인 아형이며, 이는 환자의 약 50%에 해당한다. RF-양성 다수 관절염은 가장 흔치 않은 아형이다. 기타 유형의 보고된 상대 비율은 상당한 차이가 있다. 소수성 관절염은 유럽이나 북미 지역에 비해 인도, 아시아에서 덜 빈번한 것으로 알려져 있다.

발병 연령(Age at Onset)

관절염은 16세 이전에 시작하는 것으로 임의로 정의되었다. 생후 6개월 이전의 발병은 매우 특이하다. 그러나 발병 연령은 종종 상당히 빨라서 가장 빈번한 발생 연령은 1세에서 3세 사이이다.

성별 비율(Sex Ratio)

북미 및 남미, 유럽, 호주에서는 남아보다 여아가 2배 더 많이 발병한다. 이러한 비율의 뚜렷한 차이는 다른 발병 유형에서도 뚜렷하게 나타난다. 그러나 아시아 일부의 보고에 따르면 남아가 두드러진 경우도 있다. 이것이 생물학적 혹은 문화적 차이를 반영하는지 여부는 불명확하다.

원인(Etiology) 및 발병기전(Pathogenesis)

이 질병의 확실한 원인은 알려져 있지 않지만 다인성(multifactorial)이며 발병 유형이 서로 다른 것으로 알려져 있다. 전신형 관절염의 특징은 특정 자가항체(autoantibody)가 존재하거나 어떤 강력한 유전적 소인(genetic predisposition)이 있는 것도 아니다. 따라서 자가염증성 질환(autoinflammatory disease)이라는 것이 더 적절할 것으로 여겨지고 있다. 자가항체는 소수 관절염과 RF-양성 다수 관절염(IgM형)에 공통적으로 존재하며, 이런 이유로 체액성 면역체계가 질병의 병인론에서 핵심적인 역할을 할 것으로 여겨진다. 반면에 선택적 IgA 결핍증과 저감마글로블린혈증과 같은 면역결핍 상태에서 일반 인구보다 만성 관절염이 의미있게 더 많이 발생하였다는 역설적인 연구결과도 있다.

면역병리 기전(Immunopathogenic Mechanisms)

다수의 관찰에서 면역체계가 병인론에 직접적으로 관여할 것으로 여겨진다. 그 근거로는 첫째, 면역 반응과 관련된 면역이상(altered immunity), 면역조절의 이상(abnormal immunoregulation), 사이토카인 분비, 유전자 다형성 등의 증거가 있다. 둘째, 면역결핍과 만성 관절염 등의 류마티스 질환 사이에 연관관계가 존재한다. 셋째, 관절염의 특징으로, 면역 반응과 염증 사이에는 긴밀한 관계가 존재한다. 그럼에도 불구하고, 면역-유전적으로 결정된 질환인지, 항원-유도성 면역반응인지 여부는 불확실하다.

선천면역(Innate Immunity)

선천면역 체계의 중요성이 인식되기 시작하면서 호중구가 활막염(synovitis)에서 중요한 역할을 한다는 사실은 놀라운 것은 아니다. 염증이 생긴 활액에서 호중구가 과다하게 분비되며, 호중구 과립에 포함된 효소로 인해 결체 조직 구조에 직접적인 손상을 준다 (7). 다형핵 백혈구가 조절되지 않고 활성화되는 것은 관절에 염증이 진행되고 있다는 것이다. 적절하게 조절되지 않는 인터루킨-1 (dysregulated interleukin-1, IL-1)은 전신형(systemic type)의 병인론과 관련이 있다. 더욱이 전신질환과 연관된 IL-1 β 유전

자의 유전적 다형성은 이 질병의 민감성에 기여하는 것으로 보인다. 또한 선천 및 적응 면역체계 사이에도 복잡한 상호관계가 존재한다.

적응 면역(Adaptive Immunity)

적응(후천성) 면역은 B 림프구의 수가 정상적으로 증가되는 것이며, B 세포 활성화(polyclonal B-cell activation)는 관절염이 있는 소아의 고감마글로불린혈증으로 알 수 있다. 이는 발병 유형(onset type)에 좌우되며, 최소한 부분적으로는 비특이적 염증 반응(nonspecific inflammatory response)을 나타낸다.

자가항체(Autoantibody)

항핵항원, 면역글로불린 항원, 기타 항원 등에 대한 자가항체는 관절염이 있는 소아의 혈청에 존재한다. 그러나 자가항체가 질병 병인론에 직접적으로 관여하며 염증 및 조직 손상의 결과로 분비된 에피토프(epitope)에 대한 반응에서 기인한다는 증거는 없다. 이러한 자가면역 현상에는 히스톤(histone)에 대한 자가항체, ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies), 항핵주변(antiperinuclear) 항체, 항keratin 항체, 항RA-33 항체, 항cardiolipin 항체, DEK oncoprotein (IFN- γ 와 연관) 등이 있다. HMG (High Mobility Group) protein에 대한 항체는 JRA에서 HMG-17에 대해, 소수성 관절염에서는 HMG-2 protein에 대해 에피토프(항원결정인자)가 증가한다. 콜라겐 I, II, IV에 대한 자가면역은 몇몇 연구에서 입증되었다. 연골연결단백질에 대한 면역이 주목받고 있으며, 그 결과 gliadin 항체가 발견되었으나 JCA의 celiac disease와의 연관성은 확인되지 않았다. 항CCP (anti-cyclic citrullinated peptide) 항체는 특히 RF-혈청반응 양성 질병에서 보고되었으나, 소아에서는 성인 류마티스관절염 환자만큼 흔하지는 않다 (8).

호르몬 요인(Hormonal Factors)

소아기 관절염의 성비의 현저한 차이와 발생률의 사춘기 이전 혹은 사춘기 이후의 정점은 생식호르몬이 병인론에 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다. Khalkhali-Ellis 등의 연구에서 만성 관절염이 있는 소아와 대조군(aged-matched control)의 남성호르몬(androgen) 수치가 progesterone과 dehydroepiandrosterone (DHEA)에 대해 비슷하다는 것이 입증되었다 (9). 그러나 사춘기 전의 환자에서 17β -estradiol은 감지할 수 없을 만큼 저하되었으며, DHEA의 황산화결합(sulfated conjugate)의 농도도 대조군보다 상당히 낮았다. 테스토스테론(testosterone)은 혈청 수치보다 혈액에서 더 낮았다. 테스토스테론의 혈액내 수치가 가장 낮은 환자는 질병이 가장 오래 지속되는 것을 관찰하였다. 그러므로 연골 퇴화에 대해 보호 효과를 발휘하는 남성호르몬 수치가 낮다는 것은 병인론을 이해하는 데 도움이 된다 (10). 다수의 연구에서 만성 관절염 및 전신홍반루푸스(syste-

mic lupus erythematosus, SLE)에서 혈청 프로락틴 수치가 상승되어 있으며 이는 질병과의 연관성이 있음이 보고되었다. 프로락틴은 뇌하수체 전엽 및 림프구 등의 기타 세포에서 분비되는 데, 이는 내분비 효과뿐만 아니라 세포 증식 및 생존을 향상시킨다. 프로락틴은 만성 관절염 및 항핵항체(ANA) 혈청반응 양성 소아에서 증가되어 있었다. 이 농도는 IL-6 수치와 질병의 만성 경과와 연관관계가 있으며, 치료 약제인 글루코코르티코이드와 하이드록시클로로퀸(HCQ)은 프로락틴 분비를 억제하는 효과를 보였다 (11).

감염(Infection)

감염이 소아에게 관절염을 유발한다는 것은 의문의 여지가 없다. 바이러스 감염으로 인한 관절염은 일반적으로 self-limited 관절염이다.

기본 예방접종 후 관절염의 발생이 보고되었는데, 한 연구에서 홍역/볼거리/풍진 백신 이후, 만성 관절염이 여성에서 많이 발생하였음을 보고하였다 (12).

소아 관절염은 인플루엔자 바이러스 A2H2N2로 인한 주산기 감염과 연관이 있다. 이 독특한 유행병학 연구는 자궁 내(intrauterine) 혹은 신생아의 바이러스 감염으로 인한 질병의 지연발현을 제기하고 있다. 만성 관절염과 parvovirus B19 사이의 연관성에 관한 연구가 있었다. Parvovirus B19 IgG 항체가 소아 관절염 환자의 48%에서 발견되었으나, 대조군에서는 발견되지 않았다. 이는 관절염의 병인론에서 영속성 바이러스의 잠재적 역할을 암시한다. 또 다른 연구에서 parvovirus B19에 대한 IgM 항체가 건강한 대조군과 비교할 때 관절염이 있는 소아에서 더 많다는 것이 입증되었다. 만성 관절염 특히 RF-음성 다수성 관절염, 척추관절염(spondyloarthritis), 소수성 관절염은 인간면역결핍 바이러스(HIV) 감염과 관계가 있었다. Oen 등은 1979년에서 1992년까지 Manitoba 지역에서 기록된 만성 관절염의 발병률의 주기적 패턴이 마이코플라스마 폐렴(Mycoplasma pneumonia)의 감염 발생과 연관관계가 있음을 보고하였다 (13).

심리적 요인(Psychological Factor)

관절염이 있는 소아의 가정에 특히 심리적 스트레스가 흔하다는 것이 잘 알려져 있다. 가족과 아동에 내재하는 심리적 요인은 질병을 유발하는 데, 직접적인 역할을 하지는 않지만 만성 질병의 적응에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 몇몇 연구는 관절염에 대한 면역체계의 적절한 반응 결여를 야기하는 자율 신경계의 조절장애와 연관되어 있으며, 이는 신경내분비 유전자 다형성(neuroendocrine gene polymorphisms)에 의해 영향을 받는다고 주장하였다 (14).

물리적 외상(Physical Trauma)

소아의 만성 관절염은 부모들에 의해 보고되며, 작은 신체적 외상을 동반하게 된다. 그러한 외상은 국소적 요인의

로 작용하나, 이미 염증이 발생했거나 악화된 관절에 대해서는 주의를 할 필요가 있다. 양성 과운동성(Benign hypermobility)과 무통각증(congenital insensitivity to pain)은 모두 외상과 연관되어 있으며 관절염에 걸리기 쉽다. 특정 관절(무릎)에 종종 문제를 일으킨다는 사실은 소아의 체중지지와 연관된 물리적 외상이 만성 염증을 일으킨다고 해석될 수 있다.

유전적 원인(Genetic Background)

소아의 가족성 만성 관절염

쌍둥이에서 만성 관절염의 발현은 광범위하게 연구되었다. 일란성 쌍둥이에서는 44%, 이란성 쌍둥이에서는 4%의 일치율이 보고되었다. 2,000명의 JCA 소아에 대한 연구에서 형제자매 사이의 질병의 발병과 경과 및 임상 징후에 있어 놀라운 일치율을 보여주었다 (15). 형제자매 12쌍둥이 중, 발병 유형이 일치하는 10쌍둥이가 2개의 HLA-DR 항원을 공유하고 있었으며, 나머지 2쌍둥이는 1개의 HLA-DR 항원을 공유하고 있었다.

Class I 항원과의 연관관계

소아 만성 관절염에서 HLA 항원 A2, B27, B35 대립형질(allele)의 빈도가 증가한다고 알려져 있다. A2는 주로 여아의 소수성 질병의 초기 발병과 연관되어 있다. HLA-B27은 남아의 소수성 관절염의 연령(7.3세에 50%, 11.9세에 80%)과 부착부염(enthesitis)과 뚜렷한 관련성을 보였다.

Class II 항원과의 연관관계

Class II 유전적 연관관계는 특정 발병 유형 및 경과 아형과 관련하여, Class I 특수성보다 더욱 복잡하다. 초기 발병 소수성 관절염(DR 5 및 8)과 RF-양성 다수성 관절염(DR 4)에서 가장 뚜렷한 연관관계를 보였다. Class II 유전적 연관관계는 RF-음성 다수성 관절염과 전신성 질병에서 두드러지지 않았다.

이에 추가하여 특정 Class III MHC 유전자의 빈도 증가는 몇몇 모집단의 민감성에 기여하나, 다른 모집단에는 연관관계를 보이지 않았다.

임상 증상(Clinical Manifestations)

전신성 소아 특발성 관절염

전신성 관절염은 소아기에 가장 당황스러운 질병이다. 발병은 불특정적이며, 박테리아 혹은 바이러스 감염, 암, 기타 염증 등이 관절염을 야기시킬 수 있다. 결국 이 질병은 차츰 진행되면서 임상적으로 명확한 진단을 내리게 된다. 한 세기 동안 이 질환은 George Frederic Still의 초기 설명을 인정하여 스틸병(Still's disease)이라는 명칭을 갖고 있다.

정의 및 분류

이 질병 - 국제류마티스학회(ILAR)의 소아 특발성 관절염(JIA)의 기준에서는 전신성 관절염으로, 미국류마티스학회의 분류에 따르면 전신성 소아 류마티스관절염으로, 유럽 류마티스학회 분류에서는 전신성 소아 만성 관절염으로 정의 - 은 소아기의 만성 관절염 중에서도 여러 면에서 독특하다. 관절의 염증 증상과 더불어 관절 외 증상이 가벼운 정도에서 심각한 범위에 이르기까지 다양하게 나타나는 전신성 질병으로 구분한다. ILAR 기준에 근거한 전신성 관절염 진단의 기준과 제외 기준을 Table 5에 정리하였다.

성인발병 스틸병(Adult-onset Still's Disease)

성인발병 스틸병은 1942년에 최초로 보고되었다. 이는 원인이 알려지지 않은 불명열로 나타난다. 성인발병 스틸병의 특징은 소아기에 발병하는 양상과 유사하다. 대식세포 활성화 증후군(macrophage activation syndrome, MAS) 및 고 페리틴혈증(hyperferritinemia)과 밀접한 연관관계가 있으며, 성인발병 스틸병과 적혈구포식성림프조직구증가증(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)에서 glycosylated ferritin의 비율이 매우 낮은 것으로 알려져 있다. Bywaters는 열, 발진, 다수성 관절염, ESR 상승 등 스틸병의 독특한 특징이 있는 14명의 젊은 여성을 보고하였다 (16). 보건성 연구에서 모든 환자들은 남성이었고, 절반은 실제로 소아기에 시작된 전신성 질병의 장기간 관해 이후에 관절염이 악화되는 것을 경험했다. 또한 특징적인 방사선 사진의 변화(pericardial involvement)가 관찰되었다 (17).

Table 5. Systemic juvenile idiopathic arthritis: International League of Associations for Rheumatology (ILAR) diagnostic criteria

Arthritis in any number of joints together with a fever of at least 2 weeks duration that is documented to be daily (quotidian) for at least 3 days and is accompanied by one or more of the following:
Evanescent rash
Generalized lymphadenopathy
Enlargement of liver or spleen
Serositis
Exclusions:
Psoriasis or a history of psoriasis in the patient or a first-degree relative
Arthritis in an HLA B27-positive male beginning after the sixth birthday
Ankylosing spondylitis, enthesitis-related arthritis, sacroilitis with inflammatory bowel disease, Reiter syndrome, or acute anterior uveitis-or a history of one of these disorders in a first-degree relative
The presence of IgM RF on at least two occasions at least 3 mo apart

From Petty RE, Southwood TR, Baum J. Revision of the classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. J Rheumatol 1988;25:1991-4

대식세포 활성화 증후군

(Macrophage Activation Syndrome)

전신형 JIA의 가장 심각한 합병증인 대식세포 활성화 증후군은 2차성 HLH과 매우 유사하며, 사망에 이를 정도로 심각할 수 있다. 이 증후군의 특징은 T 세포와 대식세포가 두드러지게 활성화되어 심각한 전신성 염증 반응을 야기한다는 것이다. MAS는 남아에게 더 일반적이며, 전신형 JIA와 강하게 연관되어 있으며, 질병 경과 중 적어도 7%에서 발생한다 (18). 이는 드물지만 다수성 관절염, 성인발병 스틸병, 전신홍반루푸스와 가와사키병 등 기타 다수의 류마티스 질병에서 보고되었다 (19).

MAS는 특히 Epstein-Barr 바이러스 등 헤르페스 바이러스군의 감염 후에 발생하기도 하였다. 초기에는 금 화합물 (gold compound), sulfasalazine, 비스테로이드성 항염제 (NSAID), HCQ, D-페니실라민 (D-penicillamine), 메토트렉세이트 (methotrexate)와 etanercept 등의 치료 약물이 MAS를 일으킬 수 있다는 주장이 제기되었다 (20). 그러나 MAS와 연관되어 있다고 보고된 약품의 약리학적 특성을 고려하였을 때, 이는 MAS에 민감한 전신형 JIA 소아에서 질병이 조절되지 않아 발생하는 것으로 여겨지고 있다.

MAS는 질병의 활성도가 높을 때 가장 많이 발생하지만, 드물게 질병의 관해 기간을 포함하여 질병의 경과 동안에도 발생한다고 보고되었다. MAS의 임상적 특징은 지속적인 열, 간비장비대, 림프병증, 간기능 부전, 때때로 황달 및 간부전 (liver failure), 뇌병증 (encephalopathy), 자반병 (purpura), 멍 (bruise), 점막출혈 (mucosal bleeding) 등이 빠르게 나타난다. 가장 심각한 경우는 다기관 (multi-organ)으로 발전되어 호흡 장애 (respiratory stress), 신부전 (renal failure), 방향감각장애 (disorientation), 발작, 의식 수준 저하, 저혈압 (hypotension), shock 등으로 진행될 수 있다.

검사 소견은 혈구감소증 (hematocytopenia), 특히 혈소판 감소를 보여준다. 정상 혹은 상승된 호중구 수는 초기 단계에서 볼 수 있다. 일반적으로 간 효소, LDH, 중성지방, 페리틴 등이 상승 되며, 때때로 상당히 높은 페리틴혈증 ($>10,000 \text{ ug/L}$)이 나타나기도 한다. PT와 PTT는 연장되어 있으며, 비타민 K-의존 응고 인자의 수치는 감소되며 D-dimer가 현저히 증가한다. 적혈구 침강속도 (ESR)는 급

격하게 하강하는데, 이는 역설적으로 소모성 혈액응고장애 (consumptive coagulopathy)와 파종성 혈관내응고 (disseminated intravascular coagulation)로 인해 유도된 hypofibrinogenemia와 연관된 것으로 설명된다. 그러나 일반적으로 C-반응 단백질 (CRP)은 상승된다. 혈뇨와 단백뇨뿐 아니라 투석 (dialysis)이 필요한 급성 신부전으로 진행될 수 있다. 뇌척수액은 세포증가증 (pleocytosis)과 단백질 농도의 증가와 같은 소견을 보이지만, 혈액응고장애로 인한 출혈의 위험 때문에 검체를 얻기 어렵다. 골수 혹은 림프절, 간, 비장 등에서 대식세포의 탐식작용이 관찰되어 진단되기도 한다. 그러나 15% 환자에서는 혈구탐식 (hemophagocytosis) 없이도 MAS가 발생할 수 있다. Table 6은 MAS의 주요 임상 및 검사 특징을 나타내고 있다.

전신성 JIA가 있는 환자에서 MAS의 빠른 진단과 치료가 필수적이다. HLH 진단 지침은 MAS 진단에 유효하지 않다. 이러한 지침을 엄격하게 적용하면 사실상 MAS의 진단과 치료를 불필요하게 지연시키며 사망률을 증가시킨다. 임상 및 검사 소견을 주의 깊게 자주 모니터링 하는 것이 절대적인 검사치 보다 더욱 중요하다. 질병 활성도가 높은 전신성 JIA 환자에서 백혈구, 호중구, 혈소판, fibrinogen 등이 급작스럽고 지속적으로 증가 혹은 감소하면, 심한 혈구 감소증과 hypofibrinogenemia 없이도 진단할 수 있다. 최근에 Ravelli가 MAS 진단의 예비 기준을 제시했는데 아직 검증되지 않았다 (21). 이 예비 기준은 임상적 특징 (중추신경계 장애, 출혈, 간비대)과 검사실 소견 (혈소판 $<262 \times 10^9/\text{L}$, AST $>59 \text{ U/L}$, WBC $<4 \times 10^9/\text{L}$, fibrinogen $<2.5 \text{ g/L}$)으로 구성되어 있다. MAS는 전신성 활성 질병이나 혈구 감소증을 유발하고 transaminase 수치를 상승시킬 수 있는 바이러스 감염 및 약물독성과의 감별이 필요하다.

다수성 관절염

정의

최초 발병 6개월 동안 침범된 관절 수가 4개 이상인 소아기 류마티스관절염은 다수성 관절염으로 정의된다. 국제류마티스협회 (ILAR)의 분류에 따르면 다수성 관절염은 RF 검사가 음성이면 RF 음성으로 분류되고, RF가 최소 3개월 이후 2번의 검사에서 양성이면 RF 양성으로 분류된다 (Table 7).

Table 6. The main clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome

Clinical	Laboratory
Unremitting fever	Fall in ESR
Bruising, purpura, and mucosal bleeding	Fall in WBC and platelet counts
Enlarged lymph nodes, liver, spleen	Elevated ferritin
Liver dysfunction (jaundice, liver failure)	Elevated liver enzymes and LDH
CNS involvement (disorientation, seizures)	Elevated triglycerides
Multiple organ failure	Fall in fibrinogen and elevated D-dimers
	Prolonged PT and PTT
	Bone marrow hemophagocytosis

Table 7. ILAR criteria for the classification of the polyarthritis JIA subtype

RF-negative polyarthritis
Arthritis affecting five or more joints during the first 6 months of disease; a test for RF is negative
Exclusions:
Psoriasis or a history of psoriasis in the patient or first-degree relative
Arthritis in an HLA-B27-positive male beginning after the sixth birthday
Ankylosing spondylitis, enthesitis-related arthritis, sacroiliitis with inflammatory bowel disease, Reiter syndrome, acute anterior uveitis, or a history of one of these disorders in a first-degree relative
IgM RF on at least two occasions at least 3 months apart
The presence of systemic JIA in the patient
RF-positive polyarthritis
Arthritis affecting five or more joints during the first 6 months of disease; two or more tests for RF at least 3 months apart during the first 6 months of disease are positive
Psoriasis or a history of psoriasis in the patient or first-degree relative
Arthritis in an HLA-B27-positive male beginning after the sixth birthday
Ankylosing spondylitis, enthesitis-related arthritis, sacroiliitis with inflammatory bowel disease, Reiter syndrome, acute anterior uveitis, or a history of one of these disorders in a first-degree relative
The presence of systemic JIA in the patient

From Petty RE, Southwood TR, Baum J. Revision of the classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. J Rheumatol 1988;25:1991-4

Table 8. Classification of oligoarthritis (ILAR criteria)

Arthritis in four or fewer joints during the first 6 mo of disease
Persistent oligoarthritis: Never more than four joints affected
Extended oligoarthritis: More than four joints affected after the first 6 mo of disease
Exclusions:
Psoriasis or a history of psoriasis in the patient or a first-degree relative
Arthritis in an HLA-B27 positive male beginning after the sixth birthday
Ankylosing spondylitis, enthesitis-related arthritis, sacroiliitis with inflammatory bowel disease, Reiter syndrome, or acute anterior uveitis or a history of one of these disorders in a first-degree relative.
Presence of IgM RF on at least two occasions at least 3 mo apart
Presence of systemic arthritis

From Petty RE, Southwood TR, Baum J. Revision of the classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. J Rheumatol 1988;25:1991-4

소수성 관절염

정의

소수성 관절염은 16세 이전에 시작되어 최소 6주 동안 지속되는, 원인 미상의 만성 염증성 관절염으로 정의된다 (Table 8). 이는 질병 경과 동안 침범된 관절 수가 4개 이하로 지속적(persistent)이거나 혹은 최초 6개월 기간 이후에 침범된 관절의 총수가 4개를 초과하는 확대(extended)되는 형태로 분류할 수 있다. ILAR 분류에는 이러한 기준을 충족하는 환자가 건선이나 건선 가족력이 있거나, HLA-B27 양성인 남아의 경우 6세 이후에 시작되거나, RF에 대해 최소 3개월 이상 간격을 두고, 2번의 검사결과 양성이면 이 범주에서 제외된다. 이러한 제외 기준은 소수성 소아 만성 관절염에 대한 EULAR의 기준 혹은 소수성(pauciarticular) 소아 류마티스관절염에 대한 ACR의 기준에는 적용되지 않는다. 소수성 관절염은 독특하진 않지만 뚜렷한 소아 질병이며, 북미 및 유럽에서 소아의 가장 일반적으로 진단되는 만성 관절염이다. 이러한 분류 기준에서 oligoarticular

(소수성)과 pauciarticular (소수성)이라는 단어는 동일한 의미를 가지며, 각각 그리스어와 라틴어를 기원으로 한다.

검사 소견(Laboratory Findings)

검사 소견이 만성 관절염의 진단에 중요하지만 검사 소견만으로는 확진을 해서는 안된다. 검사 소견은 임상 진단을 입증하기 위해, 염증 정도나 치료의 독성을 모니터링하거나, 질병의 병인론을 좀더 완벽하게 이해하기 위해 도구로 사용할 수 있을 따름이다.

혈액학적 지표(Hematological Indices)

백혈구 증가는 질병 활성도가 높은 소아에서 흔하며, 전신성 질병이 있는 소아의 경우 백혈구 수는 30,000에서 50,000 cells/mm³까지 상승하며, 다형핵 백혈구가 주로 증가한다. 질병이 심각한 경우 혈소판 수는 극적으로 증가한다. 질병이 다년간 진행될 때, 혈소판 증가는 악화에 대한 신호일 수 있다. 혈소판감소증은 비록 드물지만, SLE, 약

물 독성, 대식세포 활성화 증후군으로 발전될 수 있는 질병의 신호일 수 있다.

급성기 반응 물질(Acute Phase Reactants)

급성기 반응 물질은 종종 비정상적이다. ESR은 원칙적으로 혈청 fibrinogen 수치를 반영하기 때문에 유용하다. 그러나 관절염이 있는 소아의 발병 및 악화에 대해 전적으로 신뢰할 수 있는 지표는 아니다. CRP 수치는 염증 반응에 대해 좀더 신뢰할 수 있지만 임상적으로 활성도가 없는 소아에서 CRP가 종종 증가하기도 한다.

보체의 3번째 구성요소(C3)는 급성기 반응 물질과 같이 소아의 혈청에서 종종 증가하기도 한다. 활성화된 형태의 분자(C3d) 또한 증가된다. 이를 통해 소아 관절염의 병인론에 보체 매개 조직 손상이 포함될 수 있다는 것이 알려졌다. 면역 복합체는 전신형 질병과 RF 양성 다수성 관절염 소아의 혈청에서 관찰된다. 면역글로불린의 혈청내 증가는 질병의 활성과 연관관계가 있으며, 급성단계 반응을 반영한다. 매우 심한 고감마글로불린혈증은 질병 활성도가 높은 아이들에게 나타나며, 임상적 증상이 호전되면서 정상으로 돌아온다. 지속적인 고감마글로불린혈증은 임상적 경과가 악화되고 치료 반응이 나쁘다는 중요한 지표이다. 선택적 IgA 결핍증은 JRA가 있는 소아의 4%에 발생한다.

질병의 발병 혹은 지속 연령과 면역글로불린 농도와와의 관련성은 없으며, 만성 관절염이 있는 소아의 86~94%에서 면역글로불린치는 정상이었다 (22).

질병이 활성화된 소아에서 상승된 IgM 수치는 질병 그 자체의 특징이다.

자가항체(Autoantibodies)

류마티스 인자(Rheumatoid factors, RF)

RF는 7세 이전의 아동에게는 특이적이며, 질병의 발병 시 진단에 별로 도움이 되지 않는다. 소아에서 혈청학적인 진단적 유용성에 대한 연구에서 RF는 진단을 위한 보조 도구로 유용하지 않았다.

RF는 나중에 다수성 관절염의 소아에서, 그리고 나이가 더 많고, 유병 기간이 길고, 피하 류마티스성 결절 혹은 관절 미란(erosion)이 있거나, 기능이 더 저하된 경우에 흔하게 발견된다. RF는 특히 HLA-Dw4 (DRB1×0401) 및 Dw14 (DRB1×0404)에 특이성이 있는 경우가 많다.

항CCP 항체는 RF-양성 다수성 관절염이 있는 소아에서 발견된다. Brunner와 Sitzmann은 JIA가 있는 소아, 기타 자가면역 질환이 있는 소아 그리고, 건강한 소아를 대상으로 한 연구에서 관절염이 있는 소아의 경우 항CCP 항체의 발생률이 증가하지 않음을 보고하였다 (23). 소아에서 항CCP 항체의 측정이 진단 혹은 관리에 큰 도움을 주는 것으로 보이지는 않는다.

항핵항체(Antinuclear antibody, ANA)

ANA는 소수성 아형의 어린 여아들에서 특히 흔하며, 전신성 아형의 나이 많은 남아들에서는 가장 낮은 빈도를 보인다. 소수성 관절염 및 포도막염(uveitis)이 있는 소아의 경우 ANA 양성은 65~85%에 이를 정도로 높은 빈도를 보인다. 그러므로 ANA의 존재는 진단에 도움이 되며, 만성 포도막염의 위험이 있는 소아의 식별에 중요하다. 지속적인 ANA 양성은 건강한 소아에서도 발생하며, 또한 자가면역 혹은 류마티스 질병이 없으나 골격계 통증(musculoskeletal complaints)이 있는 상당수의 아동 집단에서 발견된다 (24). 따라서, 관절염의 객관적 증거가 없는 소아에서 ANA 양성의 임상적 의미를 해석할 때에는 주의를 기울여야 한다.

치료(Treatment)

약물관리(Pharmacological management)

소아청소년기의 만성 관절염에서 약물관리에 대한 체계적 접근방식은 안전하면서 단순하고 가장 보수적인 방법으로 시작된다. 초기 치료 방법이 부적절한 경우 다른 치료 방법으로 즉각적으로 변경되어야 한다. 신속하게 염증이 조절되면, 장기적은 후유증을 남기지 않게 된다. NSAID는 환자의 75%에서 초기 치료의 중심 약제이다. 그러나 다음의 3가지 중요한 발전이 근본적으로 현재 치료 접근방식을 바꾸어놓았다 - 관절 내 글루코코르티코이드는 관절 질병 치료에 효과적이라는 것이 입증되었고, 저용량의 메토포트렉세이트 사용이 실질적으로 치료 선택을 바꾸었다. 또한, 항-TNF, 항-IL-1, 항-IL-6 등의 생물학적 제제와 같은 새로운 치료 약제들은 치료효과를 향상시켰으나, 소아를 대상으로 적절한 임상 연구가 부족한 것이 현실이다.

질병이 발생하게 되면, 아동이 회복될 수 있는지, 지속적인 장애와 함께 질병이 계속될 것인지, 성인기에 심각한 기능 손상을 야기할 것인지를 예측하는 것은 일반적으로 불가능하다. 그러므로 모든 소아에게 초기 치료 접근방식이 적극적이어야 한다. 더욱이 치료 전략은 발병 아형에 따른 차이를 인식해야 한다. 질병 경과의 진행 및 예후 지표를 통해 소아의 임상적 치료 반응을 추적하면서 치료 프로그램을 수정하게 된다. 최소 임상적으로 중요한 반응은 최소 3가지 변수가 향상되고 1개 이상의 변수가 30% 이상 악화되지 않는 것이다.

NSAID 단일 치료법은 활성화된 질병의 모든 증거가 사라지고 난 뒤에도 최소 3개월에서 6개월 동안 지속해야 한다. 메토포트렉세이트 치료법은 증상의 호전이 있는 후에도 1년 동안 지속해야 한다. 약물의 급작스런 중단 보다는 2주마다 투약을 감소시키는 방식을 고려할 수 있다 (25). 복합 치료에서 투약의 중단에 대한 합의는 이루어지지 않았다. 질병의 발병 및 경과와 같은 요소들이 적절하게 설계된 과학적 연구의 지침이 상대적으로 결여되어 있기 때문에, 소아 류마티스학자의 경험과 판단은 매우 중요하다.

질병 경과(Disease Course)

소아 청소년기의 만성 관절염의 경과를 질병 아형 분류가 이루어지기 전에 6개월 평가가 필요하기 때문에 특히 초기에 예측할 수 없지만 확진되면 경과를 예측할 수 있다. 초기 시기의 관찰 이후에 예후 및 치료 반응을 측정하는 것이 가능하며, 관리 프로그램의 변경은 이에 기반한다. 전반적인 사망률은 1~4%인데 (26), 유럽에서의 대다수의 사망 원인은 유전분증(amyloidosis)이지만 (27), 북미에서의 사망 원인은 전신형에서는 글루코코르티코이드 치료와 연관된 감염으로 알려져 있다.

참고문헌

- Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6th ed. p. 211-35, Philadelphia, Saunders, 2011.
- European League Against Rheumatism. EULAR Bulletin no. 4: nomenclature and classification of arthritis in children. Basel, National Zeitung AG, 1977.
- Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. J Rheumatol 1995;22:1566-9.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004;31:390-2.
- Fantini F. Classification of chronic arthritides of childhood (juvenile idiopathic arthritis): criticisms and suggestions to improve the efficacy of the Santiago-Durban criteria. J Rheumatol 2001;28:456-9.
- Danner S, Sordet C, Terzic J, Donato L, Velten M, Fischbach M, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. J Rheumatol 2006;33:1377-81.
- Jarvis JN, Jiang K, Frank MB, Knowlton N, Aggarwal A, Wallace CA, et al. Gene expression profiling in neutrophils from children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2009;60:1488-95.
- Avcin T, Cimaz R, Falcini F, Zulian F, Martini G, Simonini G, et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2002;61:608-11.
- Khalkhali-Ellis Z, Moore TL, Hendrix MJ. Reduced levels of testosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in the serum and synovial fluid of juvenile rheumatoid arthritis patients correlates with disease severity. Clin Exp Rheumatol 1998;16:753-6.
- Da Silva JA, Larbre JP, Spector TD, Perry LA, Scott DL, Willoughby DA. Protective effect of androgens against inflammation induced cartilage degradation in male rodents. Ann Rheum Dis 1993;52:285-91.
- Chikanza IC, Kuis W, Heijnen CJ. The influence of the hormonal system on pediatric rheumatic diseases. Rheum Dis Clin North Am 2000;26:911-25.
- Weibel RE, Benor DE. Chronic arthropathy and musculoskeletal symptoms associated with rubella vaccines. A review of 124 claims submitted to the National Vaccine Injury Compensation Program. Arthritis Rheum 1996;39:1529-34.
- Oen K, Fast M, Postl B. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975-92: cycles in incidence. J Rheumatol 1995;22:745-50.
- Donn RP, Farhan A, Stevans A, Ramanan A, Ollier WE, Thomson W; British Paediatric Rheumatology Study Group. Neuroendocrine gene polymorphisms and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2002;41:930-6.
- Clemens LE, Albert E, Ansell BM. Sibling pairs affected by chronic arthritis of childhood: evidence for a genetic predisposition. J Rheumatol 1985;12:108-13.
- van Rossum M, van Soesbergen R, de Kort S, ten Cate R, Zwinderman AH, de Jong B, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in children with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2003;30:825-8.
- Aggarwal A, Bhardwaj A, Alam S, Misra R. Evidence for activation of the alternate complement pathway in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2000;39:189-92.
- Moore TL. Immunopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 1999;11:377-83.
- De Benedetti F, Vivarelli M, Pignatti P, Oliveri M, Massa M, Pistorio A, et al. Circulating levels of soluble E-selectin, P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 in patients with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2000;27:2246-50.
- Foell D, Roth J. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. Arthritis Rheum 2004;50:3762-71.
- Malleson PN, Fung MY, Petty RE, Mackinnon MJ, Schroeder ML. Autoantibodies in chronic arthritis of childhood: relations with each other and with histocompatibility antigens. Ann Rheum Dis 1992;51:1301-6.
- Gutowska-Grzegorzczak G, Baum J. Serum immunoglobulin and complement interrelationships in juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1977;4:179-85.
- Brunner J, Sitzmann FC. The diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. Clin Exp Rheumatol 2006;24:449-51.
- Allen RC, Dewez P, Stuart L, Gatenby PA, Sturgess A. Antinuclear antibodies using HEp-2 cells in normal children and in children with common infections. J Paediatr Child Health 1991;27:39-42.
- Cimaz R, Corona F, Scarazatti M, Cohen E, Bardare M. Methotrexate treatment every other week in patients with juvenile chronic arthritis. Br J Rheumatol 1996;35:1030-1.
- Baum J, Gutowska G. Death in juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1977;20(suppl):253.
- Schuchmann L, Michels H, Renaud M, Renz K. Amyloidosis-a dreaded complication of juvenile chronic arthritis (JCA). (author's transl). Klin Padiatr 1981;193:67-72.