

## 원발담도경화증에 병발된 전신경화증, 전신홍반루푸스 중복증후군 1예

인제대학교 의과대학 내과학교실

윤보영 · 송화영 · 이주현 · 김경아

= Abstract =

### A Case of Primary Biliary Cirrhosis in Association with an Overlap Syndrome of Systemic Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus

Bo Young Yoon, Hwa Young Song, Ju Hyun Lee, Kyung Ah Kim

*Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea*

Primary biliary cirrhosis (PBC) is a slowly progressive autoimmune disease of the liver that is related to anti-mitochondria antibody and the disease is characterized by portal inflammation and immune-mediated destruction of the intrahepatic bile ducts. Several autoimmune diseases, such as hypothyroidism, Sjogren syndrome and systemic sclerosis (SSc), occur with increased frequency in patients with PBC. However, there are a few reports of a possible connection between systemic lupus erythematosus (SLE) or autoimmune hemolytic anemia (AIHA) and PBC. A 52-year-old female was admitted with fatigue and dyspnea that she had suffered with for the past month. She had suffered from jaundice for 2 weeks before admission. Many of the clinical manifestations and laboratory findings suggested the diagnosis of PBC with SSc of the limited type and AIHA. She was treated with methylprednisolone pulse therapy and ursodeoxycholic acid. We consequently diagnosed her as having SLE, as she satisfied the 4 relative diagnostic criteria-arthritis, AIHA, positive antinuclear antibody and positive antiphospholipid antibodies.

**Key Words:** Primary biliary cirrhosis, Systemic sclerosis, Autoimmune hemolytic anemia, Systemic lupus erythematosus

<접수일 : 2009년 8월 26일, 수정일 : 2009년 9월 10일, 심사통과일 : 2009년 9월 10일 >

※통신저자 : 윤 보 영

경기도 고양시 일산서구 대화동 2240

인제대학교 일산백병원 내과

Tel : 031) 910-7200, Fax : 031) 910-7219, E-mail : byyoon@paik.ac.kr

## 서 론

자가면역 용혈빈혈(autoimmune hemolytic anemia)은 적혈구 표면의 항원에 대한 자가항체 IgG가 생성되어 적혈구를 파괴하는 질환으로 용혈이 있고 직접 쿼검사(direct Coombs' test) IgG나 C3가 양성이면 진단할 수 있다 (1). 그 원인은 불명인 경우도 많지만 약물, 면역결핍증, 림프종과 같은 혈액종양, 자가면역질환 등이다. 자가면역 용혈빈혈은 전신홍반루푸스의 중요한 진단분류기준이며 항인지질증후군에서 나타날 수 있고 그 외 자가면역질환에서는 증례 보고 정도로 드물게 나타난다.

원발담도경화증은 주로 여자에서 발생하는 자가면역질환으로 간내 담도의 염증과 파괴를 일으키고 섬유화, 간경화, 간 기능부전으로 서서히 진행되는 질환이다 (2). 90~95% 환자에서 혈청검사를 했을 때 항 미토콘드리아 항체가 존재하며 임상증상이 나오기 수년 전부터 검출된다. 원발담도경화증은 다른 자가면역질환과 병발하는 경우가 많은데 주로 전신경화증, 쇼그렌증후군이 흔하다. 그러나 원발담도경화증에 전신홍반루푸스가 동반되는 경우는 드물다. 지금까지 원발담도경화증에 쇼그렌증후군과 전신홍반루푸스가 동반된 보고는 있었으며 (3-5), 최근 원발담도경화증에 전신, 전신경화증, 전신홍반루푸스, 쇼그렌증후군이 함께 있는 드문 증례가 보고 되기도 했다 (6). 저자들은 원발담도경화증, 전신경화증에 자가면역 용혈빈혈로 시작된 전신홍반루푸스가 중증된 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 52세 여자

**주 소:** 호흡곤란

**현병력:** 3년 전부터 주로 겨울철 찬물에 손이나 발을 담글 때 손발이 저리고 손가락, 발가락 마디의 피부색깔이 하얗게 변하는 레이노현상이 있어 왔고 전신 피부색깔은 2년 전부터 다소 노란 빛을 띄었다고 한다. 한 달 전부터 피곤함, 어지러움 및 운동시 호흡곤란이 생겼으며, 2주 전부터는 소변이 붉어지

고 전신 피부색깔이 노랗게 변하고 가려움증을 호소하였으며 집 안에서 거동이 어려울 정도의 호흡곤란으로 입원하였다.

**과거력:** 간염의 과거력이 없었으며 수혈이나 장기이식을 받았거나 유산을 한 적도 없었다.

**가족력:** 간질환 및 연부조직 질환과 관련된 가족력은 없었다.

**약물력, 사회력:** 최근 별다른 약물이나 한약을 복용한 적 없었고 담배는 피운 적이 없으며 매주 맥주 2~3병 정도의 음주력이 있었다.

**신체검사 소견:** 내원 당시 활력 징후는 혈압 100/60 mmHg, 체온 37.6°C, 맥박수 80회/분, 호흡수 19회/분이었다. 급성 병색에 결막은 창백하였고 공막은 노란 빛을 띄었으며 경흉부 및 복부 진찰에서 특이 소견 없었고 양손가락의 손톱 및 혈관이 육안으로도 확장된 것을 관찰할 수 있었고 손가락 말단이 짧고 딱딱하였으나 궤양은 없었다. 손목 아래 손, 얼굴, 발목 아래 발의 피부가 두꺼워져 있었으며 modified Rodnan skin score (7)는 총 10점이었다. 구강궤양은 없었으며 얼굴이나 몸에 발진은 없었고 압통이 있거나 부어있는 관절은 없었다.

**검사실 소견:** 총빌리루빈 4.7 mg/dL, 간접 빌리루빈 2.1 mg/dL, 알부민 3.7 g/dL, 혈소판 90,000/mm<sup>3</sup>, AST/ALT 73/11 IU/L, ALP 205 IU/L,  $\gamma$  GTP 148 IU/L, PT 13.4초(정상 12.1~15.0)로 Child-Pugh class A에 해당하였다. HBsAg/Ab 음성, HCV Ab 음성, HIV Ab 음성, 항 미토콘드리아 항체 양성이었다.

신체검사 소견 상 원발담도경화증과 전신경화증이 같이 있음을 의심하고 자가항체를 검사하였다. 항핵항체 양성(1 : 640, speckled type), 항 centromere 항체 양성, 항 Scl-70 항체 음성으로 피부경화의 분포와 자가항체를 보아 전신경화증 제한형으로 진단하였다.

혈액검사에서 혈색소 5.2 g/dL, 헤마토크리트 22%, 백혈구 3,480/mm<sup>3</sup>, 혈소판 90,000/mm<sup>3</sup>, LDH 635 IU/L, 그물적혈구 16.9% 었다. 소변검사에서 protein (trace), urobilinogen (+), bile (+), blood (++) , RBC 1-4/HPF였다. 말초혈액도말 검사에서 구형적혈구증(spherocytosis)과 다염색성(polychromasia)이 관찰되었고(그림 1) 직접 및 간접 쿼검사 IgG/C3d 모두 양성이었으며 골수 도말 및 조직검사 상 정상적혈모구(normoblast)

가 과증식된 것 외의 이상 소견은 없어 용혈빈혈을 확인하였다(그림 2).

원발담도경화증과 전신경화증에서 용혈빈혈은 매우 드문 경우이므로 다른 자가면역질환의 중복상태를 검사하기로 하였다. 항 dsDNA 항체 음성, 항 Sm 항체 음성, 항 Ro/La 항체 음성, 항 RNP 항체 음성, 류마티스인자 음성, VDRL 양성, 항 인지질항체 IgM 3.6 MPL/mL (정상 <5), IgG 16.6 GPL/mL (정상 <5), 항 Cardiolipine 항체 IgM 14.7 MPL/mL (정상 <15), IgG 19.7 GPL/mL (정상 <15), 루푸스 항응고

인자 음성, CH50 23.4 mg/mL (정상 23~46), C3 60 mg/dL (정상 90~180), C4 12 mg/dL (정상 10~40) 이었다.

**식도위십이지장경 소견:** 출혈 흔적이 없는 1도 정도의 식도정맥류 및 위 전정부 정맥류가 관찰되었다(그림 3).

**방사선 소견:** 흉부 및 단순 복부 단순방사선촬영에서 특이 소견 없었으며 복부골반 컴퓨터단층촬영에서 간 표면에 경도의 결절성 변화 및 비장 종대가 확인되었다(그림 4). 컴퓨터단층촬영에서 보이는 폐 하부에는 간질성 폐질환이나 장간막의 비후 및 흉강 삼출은 없었다.

**심전도, 심초음파 소견:** 심전도는 정상 동성 리듬 이었고 경흉부 심초음파에서는 미미한 삼첨판막 역류 소견 외 심낭삼출 등 특이한 점은 발견되지 않았다.

**치료 및 경과:** 원발담도경화증과 전신경화증이 합병된 환자에서 자가면역 용혈빈혈이 생긴 것으로 진단하고 3일 동안 methylprednisolone 1 g/day 충격요법을 시행하였으며 이 후 prednisolone 1 mg/kg를 1주일 동안 투여 후 10주에 걸쳐 20 mg/day까지 투여 용량을 감량하였다. 원발담도경화증에 대해 ursodeoxycholic acid도 동시에 투여하였다. 첫 스테로이드 투여 11주 후 환자는 임상적으로 황달이 사라졌으며 혈색소 12.7 g/dL, 백혈구 4,510/mm<sup>3</sup>, 혈소판 114,000/mm<sup>3</sup>, 총빌리루빈 1.1 mg/dL, AST/ALT

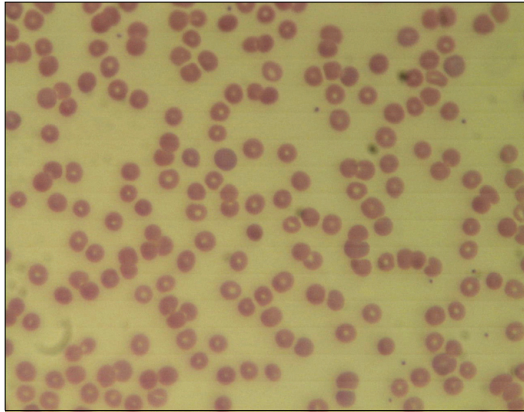


Fig. 1. Spherocytosis and polychromasia are shown on the peripheral blood smear (Wright-Giemsa stain, ×400).

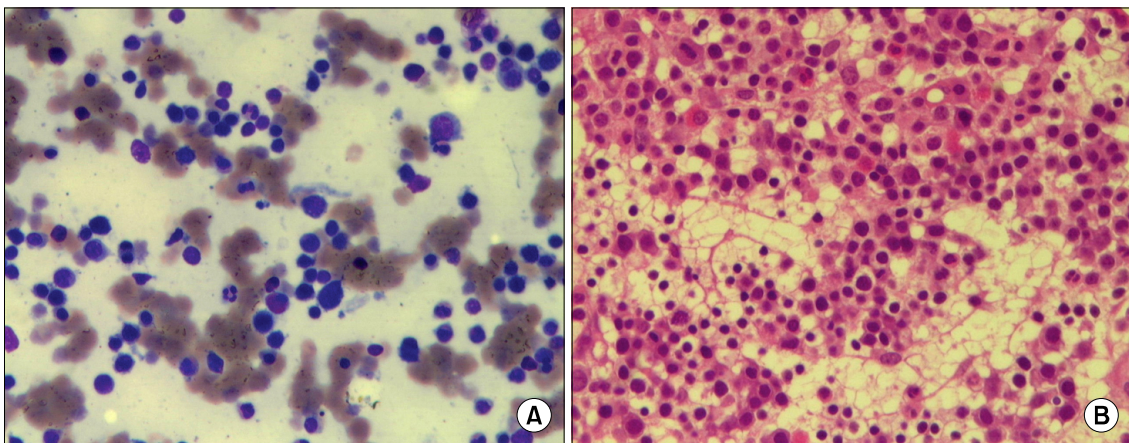
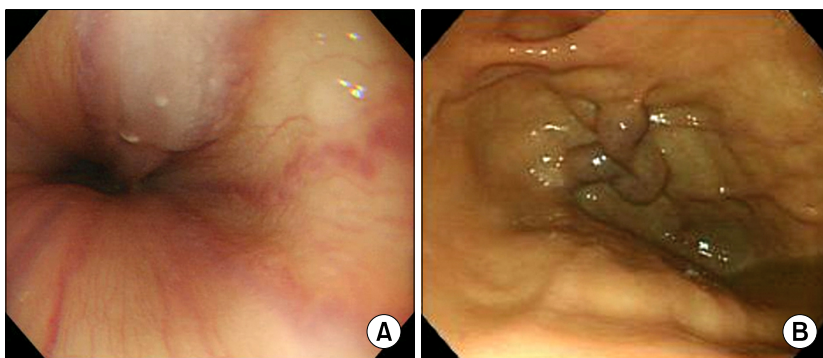


Fig. 2. Bone marrow aspiration smear (Wright-Giemsa stain, ×400) (A) & biopsy (H-E stain, ×400) (B) Revealed hypercellularity with normoblastic hyperplasia.



**Fig. 3.** The endoscopic findings show esophageal varix (A) and fundal varices (B) in the stomach.



**Fig. 4.** The abdominal CT scan shows characteristics of early liver cirrhosis, including enlarged left and caudate lobes and the minimal surface nodularity of the liver.

25/26 IU/L,  $\gamma$  GTP 141 IU/L, ALP 146 IU/L였다. 이후 추가로 prednisolone 투여 용량을 7.5 mg/day까지 줄였으나 용혈빈혈이 재발하였고 다시 고용량 스테로이드를 투여하고 cyclosporine 100 mg/day를 시작하여 prednisolone 5 mg/day까지 줄일 수 있었다. 레이노현상에 대하여 니페디핀과 beraprost를 사용하고 있었으나 손가락 끝에 궤양과 동맥폐쇄가 발생하여 입원하였으며 iloprost 주사와 헤파린을 사용하여 호전되어 와파린으로 바꾸어 퇴원하였다. 처음 용혈빈혈이 시작된 지 1년 2개월 만에 prednisolone 5 mg 격일까지 줄였는데 줄인 후 심한 관절통을 호소하였고 양쪽 손목, 손허리손가락관절, 무릎관절의 압통과 부종이 관찰되었다. 류마티스인자와 항 CCP 항체는

음성이었고 용혈빈혈, 항핵항체 양성, 항인지질항체 양성과 함께 관절염이 발생하여 전신홍반루푸스의 진단분류기준을 만족한다고 판단하였다. 비스테로이드항염증제에 호전이 없어 prednisolone 5 mg/day로 증량하고 항말라리아제제를 추가하고 호전되어 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

원발담도경화증은 항 미토콘드리아 항체 양성, 6개월 이상의 간기능 검사의 이상(특히 알칼리인산분해효소의 상승), 간조직 검사를 통하여 확진할 수 있으나 두 가지를 만족하더라도 추정 진단할 수 있다 (2). 대부분의 간전문의는 간조직검사는 병기를 파악하고 예후를 보는데 도움이 되며 진단을 위해서는 필요하지 않다고 주장한다 (2). 본 증례의 환자는 비장이 커지고 정맥류가 관찰되는 등 간경화 소견이 나타나 간조직 검사를 시행하지 않았다. 원발담도경화증에 쇼그렌증후군, 전신경화증 등의 자가면역질환과 고지혈증, 갑상샘기능저하증, 골다공증이 잘 동반된다.

원발담도경화증과 한 가지 이상의 다른 자가면역질환이 같이 있는 경우는 드물지 않으나 전신홍반루푸스가 동반되는 경우는 드물다 (8). 증례 보고에 따르면 루푸스는 대부분 원발담도경화증이 진단된 이후에 나타나는 것으로 보고 되었으며 그 이유는 아직 알려져 있지 않다 (6). 국내에서도 Lee 등이 원발담도경화증과 쇼그렌증후군, 전신홍반루푸스의 진단분류기준을 동시에 만족하는 환자를 보고하였다 (5). Lee 등은 광과민성, 백혈구감소증, 항인지질항체 양

성, 항핵항체 양성으로 루푸스 진단분류기준을 만족한다고 하였으며 전신홍반루푸스라고 확정적으로 기술하지 않았다. 이는 루푸스의 고유한 증상 및 징후가 적었고 백혈구감소증은 쇼그렌증후군에 의한 것으로도 설명이 가능하기 때문이라고 생각되었다. 본 증례는 처음에는 혈액학적 이상(자가면역 용혈빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증), 항인지질항체 양성, 항핵항체 양성으로 세 가지를 만족하여 루푸스라고 진단할 수는 없는 상태였다. 그러나 자가면역 용혈빈혈은 루푸스의 특이적인 징후라고 할 수 있어 저자들은 루푸스의 진단분류기준을 동시에 만족하지 않지만 시간이 지나면 진단기준을 만족할 가능성이 높다고 생각하여 지속적으로 추적하였다.

또한 원발담도경화증에서도 자가면역 용혈빈혈이 증례 보고되어 있고 (9) 전신경화증에서도 자가면역 용혈빈혈이 증례 보고되어 있어 (10) 기존에 진단된 질환에 의해 생긴 용혈빈혈의 가능성도 배제할 수는 없다. 또 한가지 가설은 항인지질증후군에서도 용혈빈혈의 보고가 있어 (11) 항인지질항체가 존재하는 이 환자에서 앞으로 진단을 만족하는 증상인 혈전증이 반복적으로 발생한다면 항인지질증후군이 진단될 수 있다고 생각하였다. 이상의 가설들은 루푸스가 발생할 가능성에 비해 확률이 떨어지고 더 드문 예라고 할 수 있어 저자들은 루푸스의 새로운 증상이 나오는지 지속적으로 추적하였다.

용혈빈혈이 처음 생긴 지 1년 2개월 후 스테로이드를 줄이자 관절염이 나타났고 류마티스인자와 항 CCP 항체가 음성이었으므로 루푸스에 의한 관절염이라고 판단하였다. 이로써 관절염, 혈액학적 이상(자가면역 용혈빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증), 항핵항체 양성, 항인지질항체 양성으로 전신홍반루푸스 진단기준을 만족하였다. 그 외에도 경과 중 구강궤양이 나타났으나 와파린을 쓰고 있어서 큰 의미를 두지는 않았다. 최종적으로 저자들은 본 증례를 원발담도경화증에 전신경화증과 전신홍반루푸스가 중복된 것으로 진단하였다.

한 환자에서 자가면역질환의 중복이 나타나는 일에 대한 기전과 자가항체의 연관성에 대한 연구는 많지 않다. 왜 류마티스관절염-전신홍반루푸스(rhupus), 전신경화증-근염(sclerodermatomyositis), 복합교원질증후군(mixed connective tissue disease, MCTD)처럼 비

교적 흔히 나타나는 중복이 있고 전신홍반루푸스-전신경화증과 같이 드문 중복이 존재하는 지에 대한 설명이나 이론은 충분하지 않다 (12). 다른 류마티스 질환들과 혼한 중복이 나타나는 쇼그렌증후군을 보면 이차 쇼그렌증후군과 루푸스가 같이 있을 때와 일차 쇼그렌증후군 단독일 때 감별이 어렵다. 일차 쇼그렌증후군의 중요한 생 외 징후들인 혈청 글로블린 상승, 과글로블린 자반증, 항 Ro/La 항체 및 류마티스인자 상승은 모두 루푸스에서도 볼 수 있기 때문이다 (13). 따라서, 자가면역질환들의 분류 자체가 인위적이며 중복 자체가 자가면역의 자연스러운 결과일 가능성이 있다. 이는 자가항체나 임상증상을 공유하기 때문이며 공유가 흔히 있는 질환군에서 중복이 잘 일어나고 공유면역(shared autoimmune)이라는 개념도 나오고 있다 (12-14). 그러나, 어떻게 자가면역 감상생 질환, 자가면역간염, 원발담도경화증, 다발경화증 같은 비류마티스 자가면역질환이 류마티스 질환과 한 환자에서 동시에 나타날 수 있는 지에 대한 설명은 더 어렵고 질환 간의 공통된 병인이나 상호관계는 적어 보인다 (13).

자가면역질환의 발생을 예측하기 위해 자가항체를 검사하는 것은 어느 정도 유용성이 인정되는 것으로 보인다 (15). 병의 발병 이전 자가항체를 조사해보면 질환 발생 전에 자가항체가 나타난다는 보고들이 있다. 전신홍반루푸스의 발생 전에 항핵항체, 항 Ro/La 항체, 항인지질항체가 긴 시간 선행할 수 있다고 되어 있는 반면 항 Sm 항체, 항 RNP 항체는 발병에 임박하여 나오는 것으로 알려져 있고 항 dsDNA 항체는 그 사이 정도 된다고 알려져 있다. 또한, 항 centromere 항체는 전신경화증이나 CREST 증후군이 생기기 수년 전에 나타난다고 한다. 이는 자가항체가 면역반응의 결과물일 수도 있지만 질병의 원인이 될 수 있다는 것을 시사한다.

원발담도경화증 환자의 9~30%에서 항 centromere 항체 양성을 보이며 전신경화증(대부분은 전신경화증 제한형)의 22~25%에서 양성으로 나타난다. 반면 전신경화증 환자의 25% 정도에서 항 미토콘드리아 항체가 양성인 나온다. 원발담도경화증과 전신경화증이 동시에 있는 환자는 각각의 질환만 있는 환자에 비해 더 높은 항 centromere 항체 양성율을 보인다. 그러나 centromere 항원과 미토콘드리아 항원 사

이에 교차반응은 없는 것으로 알려져 있으며 앞에서 언급했듯이 자가면역기전 측면에서 두 질환의 관련성은 아직 잘 밝혀져 있지 않다.

항인지질항체는 인지질 또는 인지질에 결합하는 단백질의 다양한 조합을 인식하는 다양한 범위의 특이도와 친화력을 보이는 자가항체 군을 통틀어 일컫는다. 항인지질항체는 항인지질증후군을 일으키는 병인 항체이며 전신홍반루푸스에 항 dsDNA 항체, 항 Sm 항체와 함께 특이도가 높은 항체로 1997년 개정된 전신홍반루푸스의 진단분류기준에 속한다. 자가면역 용혈빈혈, 혈소판감소증 뿐 아니라 신장염 또한 항인지질증후군의 일부라는 보고가 있어 항인지질항체가 전신홍반루푸스에서 항인지질증후군 외 루푸스를 일으키는 또 다른 병인으로 작용할 가능성을 시사한다 (1).

본 증례는 원발담도경화증에는 비교적 흔하다고 알려진 전신경화증을 진단 한 후 중복지 증후군으로 알려진 전신홍반루푸스가 시차를 두고 진단되어 전신경화증과 전신홍반루푸스의 중복지증후군으로 진단하였으나 혼하지 않은 두 질환의 중복지전을 설명하기는 어렵다. 앞으로 자가면역 질환들 간의 중복지가 일어나는 발병기전이나 질환 간 상호작용에 대한 연구가 더 필요하리라 생각된다.

## 요 약

저자들은 원발담도경화증과 전신경화증이 진단된 환자에서 자가면역 용혈빈혈로 시작된 전신홍반루푸스가 중복지 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- 1) Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
- 2) Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:1261-73.
- 3) Seki S, Tanaka K, Fujisawa M, Shiomi S, Kuroki T, Harihara S, et al. A patient with asymptomatic primary biliary cirrhosis in association with Sjogren's syndrome developing feature of systemic lupus erythematosus. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1986;

83:2445-9.

- 4) Cabanillas Núñez Y, Rodríguez Vidigal FF, Soria Corón R, Díaz Rodríguez E, Bueno Jiménez C. Triple autoimmune association in man: Sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosus and primary biliary cirrhosis. *An Med Interna* 1996;13:407.
- 5) Lee CG, Chang HK, Kim SY, Kang HH, Kim DJ, Chang CK, et al. A Case of Primary Biliary Cirrhosis in Association with Sjögren's Syndrome Developing Features of Systemic Lupus Erythematosus. *JKRA* 2001;8:59-63.
- 6) Wielosz E, Majdan M, Zychowska I, Jeleniewicz R. Coexistence of five autoimmune disease: diagnostic and therapeutic difficulties. *Rheumatol Int* 2008;28: 919-23.
- 7) Clements P, Lachenbruch P, Seibold J, Wigley FM. Inter- and intra-observer variability of total skin thickness score (modified Rodnan) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22:1281-5.
- 8) Schifter T, Lewinski UH. Primary biliary cirrhosis and systemic lupus erythematosus. A rare association. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:313-4.
- 9) Nakasone H, Sakugawa H, Fukuchi J, Miyagi T, Sugama R, Hokama A et al. A patient with primary biliary cirrhosis associated with autoimmune hemolytic anemia. *J Gastroenterol* 2000;35:245-9.
- 10) Katsumata K. A case of systemic sclerosis complicated by autoimmune hemolytic anemia. *Mod Rheumatol* 2006;16:191-5.
- 11) Gurudu SR, Mittal SK, Shaber M, Gamboa E, Michael S, Sigal LH. Autoimmune hepatitis associated with autoimmune hemolytic anemia and anticardiolipin antibody syndrome. *Dig Dis Sci* 2000;45:1878-80.
- 12) Rodríguez-Reyna TS, Alarcón-Segovia D. Overlap syndrome in the context of shared autoimmunity. *Autoimmunity* 2005;38:219-23.
- 13) Alarcón-Segovia D. Shared autoimmunity: A concept for which the time has come. *Autoimmunity* 2005; 38:201-3.
- 14) Rodríguez-Reyna TS, Alarcón-Segovia D. The different faces of shared autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2006;5:86-8.
- 15) Lyons R, Narain S, Nichols C, Satoh M, Reeves WH. Effective use of autoantibody tests in the diagnosis of systemic autoimmune disease. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1050:217-28.