

용혈성 빈혈을 동반한 성인형 스틸병 치료 경험 1예

정진규 · 김용준 · 변창규 · 이상엽 · 이성원 · 정원태

동아대학교 의과대학 동아대학교병원 내과 동아대학교 의과대학 내과학 교실

A Cases of Adult Onset Still's Disease with Hemolytic Anemia

Jin Kyu Jung, Yong Jun Kim, Chang Kyoo Byon, Sang Yeob Lee, Sung Won Lee, Won Tae Chung

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Dong-A University, Pusan, Korea

Adult onset Still's disease (AOSD) is a systemic inflammatory disorder of unknown etiology. AOSD is characterized by fever, arthralgia, salmon-colored skin rash, hepatosplenomegaly and its laboratory abnormalities include leukocytosis, elevated liver enzyme, negative auto-antibody, and hyperferritinemia. The clinical course varied and severe complicated conditions, such as hemoph-

gocytic syndrome, and disseminated intravascular coagulation, occurred occasionally. Such a complication is accompanied with hemolytic anemia and lead to be a fatal course. We report the first case of AOSD with hemolytic anemia, which improved with high dose steroid therapy.

Key Words. Adult onset still disease, Hemolytic anemia

서 론

성인형 스틸병(Adult onset Still's disease)은 원인 불명의 전신 염증 질환이다. 진단 기준은 여러 가지가 있으나 그 중에서 Yamaguchi 등이 제시한 진단 기준이 널리 사용되고 있다 (1). 성인형 스틸병의 증상 및 경과는 다양하며, 치료가 늦어지는 경우 심각한 부작용이 발생할 수 있고 (2,3), 특히 식혈증후군(hemophagocytic syndrome)과 파종성 혈관내 응고증(disseminated intravascular coagulation, DIC)이 합병증으로 동반되는 경우는 예후가 불량한 것으로 알려져 있다 (4,5). 그러나 이런 심각한 부작용이 동반되지 않고 단독으로 용혈성 빈혈과 성인형 스틸병이 발현한 경우는 국내에서 보고된 적이 없다. 이에 저자들은 불명열로 입원하여 용혈성 빈혈과 성인형 스틸병이 같이 발현된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 54세 여자

주소: 고열, 관절통, 피부 발진

현병력: 내원 1주전부터 발열, 오한, 근육통, 관절통, 피부 발진이 지속되어 타병원에서 해열제 등을 처방받아 복용 하던 중 증상 호전을 보이지 않고 전신 무력감이 심해져 본원으로 내원하였다.

과거력: 특이 소견 없음

가족력: 특이 소견 없음

사회력: 개인 사업

신체검진 소견: 혈압 정후는 혈압 90/60 mmHg, 맥박수 102회/분, 호흡수 32회/분, 체온은 39.0°C이었다. 급성 병색 소견을 보였고 의식은 명료한 상태였으며, 신경학적인 이상 소견은 없었다. 결막은 창백했고 공막에 약한 황달이 있었으며, 연어 빛깔 피부 발진이 가슴 부분에서 관찰되었고,

<Received : August 8, 2011, Accepted : August 30, 2012>

Corresponding to : Won Tae Chung, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Dong-A University, Dongdaesin-dong 3-ga, Seo-gu, Pusan 602-715, Korea. E-mail : wtchung@dau.ac.kr

ISSN: 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.

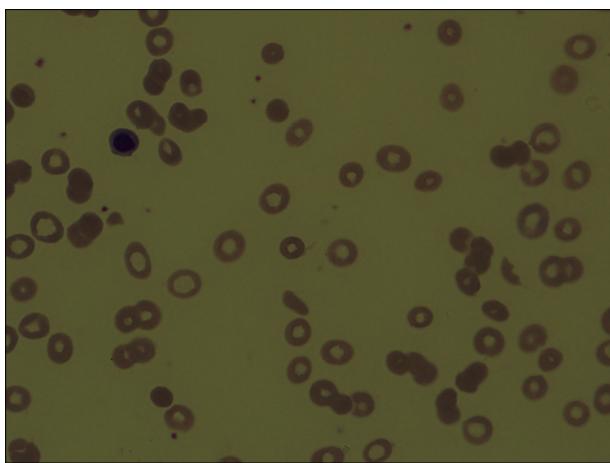


Figure 1. Peripheral blood shows polychromasia and schistocytes (Wright-Giemsa stain, $\times 1,000$).

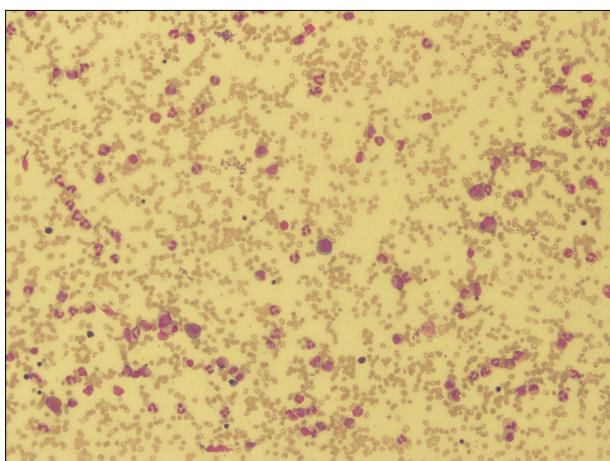


Figure 2. Bone marrow aspiration shows a slight increase in the number of myeloid precursors. The marrow is slightly hypocellular (Wright-Giemsa stain, $\times 200$).

경부 림프절은 만져지지 않았다. 흉부 청진 소견에서 양측 폐에서 약한 수포음이 들렸고, 심음은 정상이었다. 복부 진찰에서 간과 비장은 만져지나, 압통이나 반발통은 없었다.

혈액검사 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 $35,430/\text{mm}^3$ (호중구 86%, 힘프구 6%, 단핵구 6%), 혈색소는 5.0 g/dL , 평균적혈구용적 83.2 fL , 평균적혈구혈색소 31.1 pg , 평균적혈구혈색소농도 37.3 g/dL , 헤마토크리트 13.4%, 혈소판 $219,000/\text{mm}^3$, 망상적혈구 1.16%, immature reticulocyte fractionation 6.8%, 적혈구 침강속도 52 mm/hr , C-반응 단백 23.3 mg/dL 이었다. 생화학적검사에서 혈액요소질소 13 mg/dL , 크레아티닌 1.3 mg/dL , AST 268 IU/L, ALT 273 IU/L, ALP 633 IU/L, LDH 1344 U/L, iron $26\text{ }\mu\text{g/dL}$, TIBC 208 ug/dL, ferritin $>2,000\text{ ng/mL}$ 였으며 요검사에서 RBC 20-29 /HPF, WBC 0-2 /HPF이 보였다. 항핵항체, 류마티스 인자, 항ds-DNA IgG 항체는 음성이었다. 혈액배양검사, 요

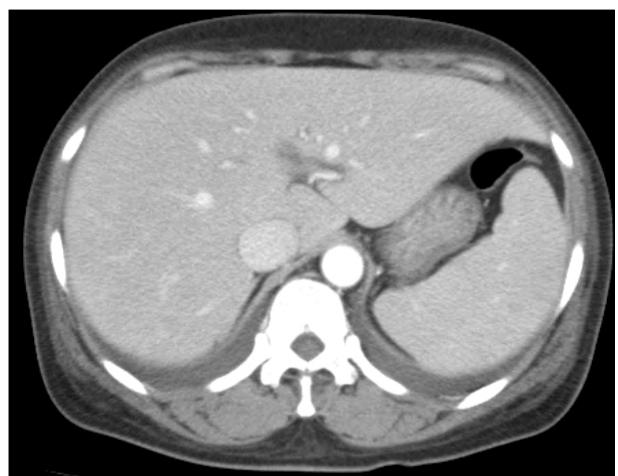


Figure 3. Abdomen CT shows hepatosplenomegaly.

배양검사, 객담배양검사, 진균배양검사, 결핵균검사에서 이상이 없었다. 엠스타인-바 바이러스(Ebstein-Barr virus), 거대세포바이러스(cytomegalovirus), 항클라미디아트라코마티스(anti-chlamydia trachomatis) IgG, 주폐포자충 효소연쇄반응(pneumocystis carinii PCR), 사슬알균 폐렴균 항원(streptococcus pneumoniae Ag), 레지오넬라 항원(legionella Ag), 미코플라즈마 항체(mycoplasma Ab), 저온응집소 검사(cold agglutinin test), 아스페르길루스 항원(aspergillus Ag), Rickettsia typhus, Rickettsia tsutsugamushi Ab, Leptospira Ab, Korean Ab, Widal test, VDRL, stool paracytology는 음성이었다.

Haptoglobin 193.8, 발작성 야간 혈색소뇨증 검사(CD55/CD59 test)는 음성이었고 과종성 혈관내 응고검사 패널(DIC panel)에서 PT 11.7, aPTT 23.3, Fibrinogen 379.7, Antithrombin III 91.7, FDP 32.0, D-Dimer 12.54으로 FDP, d-dimer만 증가를 보였다. 말초혈액도말검사에서 다염성, 분열적혈구가 관찰되었다(그림 1). 간접 Coombs 검사(indirect Coombs test) 양성, 직접 Coombs 검사(direct Coombs test) anti-IgG, anti-C3c 양성으로 항체동정 검사에서 범응집이 관찰되었다.

골수검사 소견: 경도의 골수성 과다 증식(myeloid hyperplasia)과 저세포성 골수(hypocellular marrow)였고 염색체 검사에서 정상이었다(그림 2).

방사선검사 소견: 단순 흉부 방사선 사진은 정상이었으며, 복부 컴퓨터 단층촬영에서 간과 비장 비대 및 좌측 대동맥 주변의 임파선이 커져 있었다(그림 3). 흉부 컴퓨터 단층촬영에서 경미한 폐부종과 심장의 비대를 동반한 양측 흉수가 보였다.

치료 및 경과: 입원 후 전신 감염으로 판단하여 경험적 항생제를 투여하였다. 그러나 전신적인 발열이 지속되고, 혈액배양검사에서 균 검출이 되지 않아서, 감염 내과와 협진 후 항생제를 교체하면서 치료를 하였으나, 발열이 지속되었다. 발열은 하루 한번 저녁과 야간에 38°C 이상 주기적

으로 나타났으며, 환자는 열이 날때 양측 손목과 양측 무릎의 관절통을 호소하였고, 환자의 가슴과 목 주변에 연어색 피부 발진이 관찰되었다.

저자들은 하루 한번 정상 체온을 보이면서 1주일 이상 지속된 38°C 이상의 발열, 다발성 관절통, 연어색 피부 발진, 백혈구 증가증, 간기능 이상, 비장 비대 등을 바탕으로 성인형 스틸병을 의심하였으나, 임상 증상의 악화와 동반하여 반복되어 나타나는 용혈성 빈혈에 대해선 설명하지 못하여, 확정적으로 성인형 스틸병으로 진단을 하지는 못하였다. 그러나 관찰 결과 식혈증후군이나 파종성 혈관 내 응고증 때 발생하는 용혈성 빈혈과 임상 증상에서 차이가 있고, 환자의 검사 결과에서 식혈증후군이나 파종성 혈관 내 응고증으로 볼 수 없어, 성인형 스틸병에 동반된 용혈성 빈혈로 판단하고 고용량 스테로이드(prednisolone 60 mg/day)를 투여하였으며, 이후 더 이상 발열과 용혈성 빈혈이 나타나지 않고 호전을 보였다. 환자는 고용량의 스테로이드를 유지한 후 퇴원하였고, 외래에서 감량하여, 추적 관찰 중이다.

고 찰

성인형 스틸병의 원인은 정확히 알려져 있지 않으나 면역학적, 유전적, 환경적 요인에 의한 사이토카인의 활성화로 전신 반응이 일어나는 것으로 알려져 있으며 미생물 감염에 의해 면역체계가 활성화되고, 주로 거대세포바이러스, 앱스타인-바 바이러스, 볼거리, 풍진 등의 바이러스 감염으로 인한 경우가 많다고 알려져 있으나 원인을 알지 못하는 경우가 대부분이다 (6).

성인형 스틸병의 진단기준은 여러 가지가 있으나 그 중에서 가장 흔히 임상에서 사용되는 Yamaguchi 기준에 의하면, 일주일 이상 간헐적으로 지속되는 발열, 2주 이상 지속되는 관절통, 연어 빛깔의 발진, 말초혈액 백혈구 10,000/mm³ 이상(증성구 80% 이상)의 4가지 대항목과 인후통 혹은 림프절 병증, 비장비대, 간 기능 이상, 류마티스 인자와 항핵항체 음성의 4가지 소항목 중에서 대항목 2개 이상을 포함한 5개 이상의 항목을 만족해야 하며 종양, 감염 그리고 다른 류마티스 질환이 배제된 경우 성인형 스틸병으로 진단을 할 수 있다. 본 예는 이러한 Yamaguchi 기준에 근거하여 성인형 스틸병으로 추정하였으나, 용혈성 빈혈이 동반되어 초기에는 성인형 스틸병으로 진단을 내리는데 어려움이 있었다 (1,7,8).

성인형 스틸병은 비교적 양호한 예후를 보이는 질환으로 알려져 있으나 일부 환자에서는 여러 장기를 침범하여 치명적일 수 있으며, 식혈증후군과 파종성 혈관 내 응고증 등이 동반 되는 경우는 예후가 불량한 것으로 알려져 있다 (3,4,9).

성인형 스틸병의 치료는 보통 비스테로이드성 항염제를 일차 약제로 투여하는데, 이것만으로 조절되지 않거나 간독성이 나타나는 경우, 또는 심낭염이나 기타 합병증 발생

시에는 스테로이드를 투여하는 것이 권장된다. 그 외에도 추가로 methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine 등의 항류마티스제를 복합적으로 투여하여 스테로이드 경감 효과를 볼 수 있으며, azathioprine, cyclosporine, cyclophosphamide 등의 면역억제제도 유지 요법으로 사용될 수 있다. 최근 연구에서는 인터루킨-1에 대한 길항제를 사용하는 것이 보고되어 있으나, 실제 임상에서는 많이 사용되지 않는다 (10).

일반적으로 성인형 스틸병의 치료는 비스테로이드성 항염제를 우선적으로 사용한다. 하지만 임상에서는 비스테로이드성 항염제를 투여하기 곤란한 경우가 많아서 스테로이드를 처음부터 사용하기도 한다. 대부분의 성인형 스틸병은 저용량 혹은 중등도의 스테로이드를 사용하면 호전을 보인다. 그러나 본 예에서는 용혈성 빈혈이 있어서, 처음부터 시험적으로 비스테로이드성 항염제를 투여하기가 임상적으로 어려워서 스테로이드를 사용하였다 (11,12).

성인형 스틸병의 합병증으로 발생한 식혈증후군과 파종성 혈관 내 응고증에 대한 보고는 많이 있지만 이런 합병증을 동반하지 않고, 용혈성 빈혈만을 동반하는 성인형 스틸병의 증례는 현재까지 국내에서 보고된 바가 없다. 성인형 스틸병에 동반된 식혈증후군과 파종성 혈관 내 응고증은 예후가 극히 불량하며, 치료로는 고용량의 스테로이드 충격요법을 시행한다. 하지만 본 증례에서는 고열 발생과 동시에 반복적으로 혈색소의 감소를 보이는 용혈성 빈혈만이 있었다.

용혈성 빈혈은 1945년 Coombs 등에 의해 항 글로불린 검사가 시행된 이후로 그 기전이 밝혀지기 시작하였다 (13). 그 분류로서는 자가항체의 종류에 따라 온식(warm induced) 및 냉식형(cold induced)으로 분류되며, 원인에 따라 원발성 및 이차성 자가면역성 용혈성 빈혈로 구분되며, 약물에 의한 경우에는 이차성 자가면역성 용혈성 빈혈에 포함된다. 온식 자가항체는 주로 IgG에 의해 발생하며 원인으로 만성 림프성 백혈병, 비호지킨 림프암(Non-Hodgkin's lymphoma), 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus), 무감마 글로불린혈증(agamma globulinemia)과 같은 면역결핍성 질환, 난소종양과 같은 악성 종양, 결핵, 거대세포바이러스 감염, 궤양성 대장염과 같은 만성 염증성 질환에서도 온식 자가항체에 의한 자가면역성 용혈성 빈혈이 많이 발생하는 것으로 보고되고 있으며 대부분 원인을 모르는 경우가 많다. 냉식 자가항체에 의한 자가면역 용혈성 빈혈은 주로 IgM이 관련된 것으로 알려져 있고 원인으로는 대부분 원발성으로 발생하며, 이차적인 원인질환으로 알려진 것은 미코플라즈마 감염, 전염성 단핵구증(infectious mononucleosis), 거대세포바이러스, 앱스타인-바 바이러스, 볼거리 등이 있다. 약물에 의한 자가면역성 용혈성 빈혈은 penicillin, cephalosporin, tetracycline, rifampin, quinine, alpha-methyldopa 등이 있을 수 있다 (14,15).

본 증례에서 성인형 스틸병에 동반하여 용혈성 빈혈이

발생한 기전은 명확하지 않다. 그러나 입원 전 환자가 바이러스에 감염되어, 이로 인하여 자가 면역성 용혈성 빈혈이 발생되었을 가능성이 있지만, 입원 후 시행한 바이러스 감염에 대한 여러 가지 검사에서 음성을 보였으며 그 외 혈액배양검사, 진균, 객담, 결핵검사 등에서도 감염의 증거를 찾을 수 없었으므로 저자들이 알지 못하는 바이러스 감염이나, 검사를 시행하지 않은 바이러스 또는 진균 감염일 가능성도 배제하기 어렵다고 본다.

또 입원 초기부터 경험적으로 사용한 항생제(penicillin, cephalosporin계열)가 모두 용혈성 빈혈의 원인이 될 수 있으므로 약물에 의한 용혈성 빈혈의 가능성도 있을 것으로 추정한다. 저자들은 식혈증후군과 파종성 혈관 내 응고증을 감별하기 위하여 여러 차례 반복하여 말초혈액도말검사, 파종성 혈관 내 응고검사 패널 등 혈액검사 그리고 골수검사를 시행하였으며, 검사 결과에서 본 증례에 동반된 용혈성 빈혈이 식혈증후군과 파종성 혈관 내 응고증에 의한 것이 아님을 판단할 수 있었다.

지금까지 성인형 스틸병의 임상 증상에서는 대부분 용혈성 빈혈이 동반된 경우는 식혈증후군이나 파종성 혈관 내 응고증이 합병증으로 발현한 경우는 많지만, 용혈성 빈혈만이 동반된 성인형 스틸병 보고는 국내에는 없다. 향후 성인형 스틸병에 대한 임상 증상과 병리 기전에 대한 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

요약

성인형 스틸병은 진단기준에 따른 임상 소견과 검사 결과를 바탕으로 다른 질환들을 배제한 후에 진단할 수 있으며, 때때로 여러 가지 합병증을 나타낼 수 있다. 특히 용혈성 빈혈의 양상을 가지는 식혈증후군과 파종성 혈관 내 응고증이 동반되는 경우 진단이 늦어지게 되면 치명적인 결과를 가져올 수 있다. 본 증례에서는 용혈성 빈혈만을 동반한 성인형 스틸병에서 고용량 스테로이드 사용으로 임상 증상을 호전시킨 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

- 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.
- Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30:121-33.
- Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décarie F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:118-36.
- Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:564-72.
- Kumakura S, Ishikura H, Umegae N, Yamagata S, Kobayashi S. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Med* 1997;102:113-5.
- Bagnari V, Colina M, Ciancio G, Govoni M, Trotta F. Adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int* 2010;30:855-62.
- Mert A, Ozaras R, Tabak F, Bilir M, Ozturk R, Ozdogan H, et al. Fever of unknown origin: a review of 20 patients with adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol* 2003;22: 89-93.
- Wouters JM, van der Veen J, van de Putte LB, de Rooij DJ. Adult onset Still's disease and viral infections. *Ann Rheum Dis* 1988;47:764-7.
- Omagari K, Matsunaga Y, Yamashita H, Nishiyama H, Hazama H, Oda H, et al. Successful treatment with cyclosporin in adult-onset Still disease manifesting as acute hepatitis with marked hyperferritinemia. *Am J Med Sci* 2003;326:148-51.
- Kötter I, Wacker A, Koch S, Henes J, Richter C, Engel A, et al. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2007;37:189-97.
- van de Putte LB, Wouters JM. Adult-onset Still's disease. *Baillieres Clin Rheumatol* 1991;5:263-75.
- Masson C, Le Loët X, Lioté F, Renou P, Dubost JJ, Boissier MC, et al. Adult Still's disease. Part II. Management, outcome, and prognostic factors. *Rev Rhum Engl Ed* 1995;62:758-65.
- Coombs RRA, Mourant AE, Race RR. A new test for the detection of weak and incomplete Rh agglutinins. *Br J Exp Pathol* 1945;26:255-66.
- Karasawa M. Autoimmune hemolytic anemia. *Nihon Rinsho* 2008;66:520-3.
- Pirofsky B. Clinical aspects of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 1976;13:251-65.