

만성 B형 간염 보균자에서 간염의 급성 악화와 동반된 다발성 관절염 1예

강동훈 · 서영일 · 김울빈 · 김호중 · 임수영 · 한지숙 · 송수희 · 임수경 · 김현아

한림대학교 성심병원 내과

A Case of Polyarthritis Associated with Reactivation of Chronic Hepatitis B Virus Infection

Dong Hoon Kang, Young Il Seo, Rul Bin Kim, Ho Joong Kim, Soo Young Lim,
Ji Suk Han, Su Hee Song, Soo Kyung Lim, Hyun Ah Kim

Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea

Hepatitis viruses (hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus) have been associated with development of inflammatory arthritis. Approximately 400 million people worldwide have chronic HBV infection. HBV infection is the one of the most common causes of liver disease, and the prevalence of HBV infection in Korea is almost 6%. Arthritis in patients with HBV can be encountered in two settings: as a rheumatoid arthritis (RA)-like, acute, self-limited polyarthritis during the pre-symptomatic phase of acute hepatitis B, or, more rarely, as arthritis oc-

curring in the context of HBV-associated polyarthritis nodosa (PAN). In both cases, the pathogenesis of arthritis is attributed to the deposition of immune complexes containing viral antigens (HBsAg or HBeAg) and their respective antibodies (anti-HBs and anti-HBe) in synovial tissues. Here we report on a case of polyarthritis associated with reactivation of chronic hepatitis B virus infection with a review of the literature.

Key Words. Chronic hepatitis B, Immune complex, Polyarthritis

서 론

B형 간염 바이러스(hepatitis B virus)는 이중 나선형 구조로 된 DNA 바이러스로 간질환의 중요한 원인이다. 혈액, 성교 및 출산 시에 산모를 통해 신생아로 전염되고, 신생아 때 감염된 경우 약 90%는 만성 간염으로 진행된다. 백신이 개발됨에도 B형 간염은 만성 바이러스 감염의 가장 흔한 원인으로, 무증상 보균자에서부터 생명을 위협하는 간경화(liver cirrhosis), 말기 간질환 및 간외 증상(extrahepatic symptom)까지 다양하게 나타날 수 있다 (1-3). B형 간

염에서의 관절염은 급성 간염의 전조기에 류마티스관절염 처럼 손, 무릎, 발목 관절 등의 다발성 관절염의 형태로 나타날 수 있고, 드물지만 B형 간염 바이러스의 항원과 항체의 순환 면역복합체(circulating immune complex)의 활막조직(synovial tissue) 침착에 의한 결절다발동맥염(polyarteritis nodosa, PAN)으로 발생할 수 있다 (4,5). 또 B형 간염의 류마티스 증상은 간 섬유화(hepatic fibrosis)와 간염 바이러스 부하(viral load)에 연관이 있다고 하였다 (6). 우리나라는 B형 간염 보균이 6% 정도의 높은 유병율을 보이고 있

<Received : June 25, 2012, Revised (1st: August 10, 2012, 2nd: September 5, 2012, 3rd: September 26, 2012), Accepted : September 27, 2013>

Corresponding to : Hyun Ah Kim, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, 896, Pyongchon-dong, Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea. E-mail : kimha@hallym.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.

어 다발성 관절염을 보이는 환자에서 관절염의 원인으로 B형 간염에 대한 감별이 필요하다.

만성 B형 간염환자에서 급성 간염의 악화와 연관된 다발성 관절염 증상을 보인 환자에 관하여 국내에 보고된 적이 없어 임상적 특징과 경과를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 33세 남자

주 소: 양측 어깨 통증과 운동제한, 우측 두 번째 손허리 손가락 관절(metacarpophalangeal joint)의 통증을 동반한 부종과 운동제한, 좌측 무릎 통증

현병력: 만성 B형 간염 보균자로 환자는 내원 2주 전부터 몸살기 있으면서 관절통이 발생했고, 점차 악화되었다. 내원 3일 전부터 발생한 양측 어깨통증과 운동제한, 우측 두 번째 손허리 손가락 관절 부위의 통증을 동반한 부종과 운동제한, 좌측 무릎 통증을 주소로 내원하여 말초 신경근병(peripheral neuromyopathy) 의심하에 신경과에 입원하였다. 근전도(electromyography), 신경전도(nerve conduction velocity) 검사 시행하였으나 특이소견 보이지 않고, 관절염 증상 지속되어 류마티스 내과로 전과되었다.

과거력: 만성 B형 간염 보균자이고, 고혈압, 당뇨, 폐결핵, 천식, 자가면역 질환 등은 없었다. B형 간염으로 평소 6개월 간격으로 꾸준히 혈액검사와 간 초음파 검사를 시행해 왔다.

가족력: 어머니, 친형 모두 B형 간염 보균자

신체검사 소견: 내원 당시 혈압은 110/70 mmHg, 맥박수 80 회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8°C이었고 의식은 명료하였다. 두경부에서 결막 창백이나 공막황달 소견은 없었고, 림프절 종대는 만져지지 않았다. 흉부 검사에서 양측 폐야의 악설음이나 천명은 없었고, 복부는 간 비장 종대 없고, 장음은 정상적으로 들렸다. 관절 운동 검사에서 좌측 어깨는 통증과 함께 내전(adduction)과 외전(abduction)에 운동범위의 제한을 보였고, 우측 어깨 관절은 전혀 움직일 수 없었다. 우측 두 번째 손허리 손가락 관절(metacarpophalangeal joint)은 부종 및 압통이 관찰되었고 주먹을 쥐기 어려워하였다. 좌측 무릎은 부종은 없이 통증만 호소하고 있었고 조조 강직은 명확하지 않았으며 다른 관절의 증상 호소는 없었다. 피부에 발진 및 다른 특이 증상은 없었다.

검사실 소견: 일반혈액 검사, 혈액응고 검사는 정상 범위였고, 적혈구 침강속도(ESR) 38 mm/hr (정상범위: 0~10)이었다. 생화학 검사는 AST 66 IU/L (정상범위: 0~38), ALT 139 IU/L (정상범위: 0~43), ALP 413 IU/L (정상범위: 0~250) 외 정상 범위였으며, 요검사에서 단백뇨나 혈뇨는 관찰되지 않았다. HBsAg는 음성, anti-HBe에는 양성 반응을 보였고, HBV-DNA 5,590,000 IU/mL (정상범위: 0~20), 면역혈청 검사에서 CRP 93 mg/L (정상범위: 0~5) 보였다. 류마티스 인자(Rheumatoid factor), 항핵항체 검사(antinuclear antibody test), anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP)

antibody, HLA-B27, anti-dsDNA, antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) 모두 음성이었고, 보체 C3, C4, 면역글로불린 IgG, IgA, IgM 정상 범위였다. 종양표지자 검사 alpha-fetoprotein (AFP), 내분비 검사 T3, free T4, TSH 모두 정상 범위였다.

방사선 소견: 단순 방사선 검사에서는 양측 폐야에 특이 소견 보이지 않았다. 골 스캔(Bone scan)에서는 양측 어깨와 좌측 무릎에서 방사성 동위원소 섭취가 증가한 소견 보였다(Figure 1).

임상경과 및 치료: 환자는 만성 B형 간염 보균자로 내원 6개월 전 검사에서 AST 39 IU/L, ALT 80 IU/L, HBV-DNA 305,000 IU/ml였다. 다른 약물복용 없이 지내왔던 환자로 2주 전부터의 몸살기 있으면서 관절염 증상 점차 악화되어 혼자서는 식사도 하지 못하는 상태였다. 간염의 급성 악화로 항바이러스제인 엔테카비어(Entecavir) 0.5 mg 복용 시작하였고, 관절염 조절 위해 비스테로이드성 소염제(aceclofenac), 마약성 진통제(tramadol)를 복용하면서 관절 증상은 호전되었다. 하지만 양측 어깨 관절(shoulder joint)의 통증과 운동제한은 지속되어 추가로 가장 심한 통증과 운동제한을 보인 우측 어깨 관절에 트리암시놀론(triamcinolone)을 주사하였다. 이후 증상은 뚜렷하게 호전되어 퇴원하였고, 12일 후 외래 추적 관찰에서 우측 두 번째 손허리 손가락 관절의 부종 없는 정도의 압통 외에 다른 증상 호소는 없었다. 약 3개월 동안 항바이러스제와 소염진통

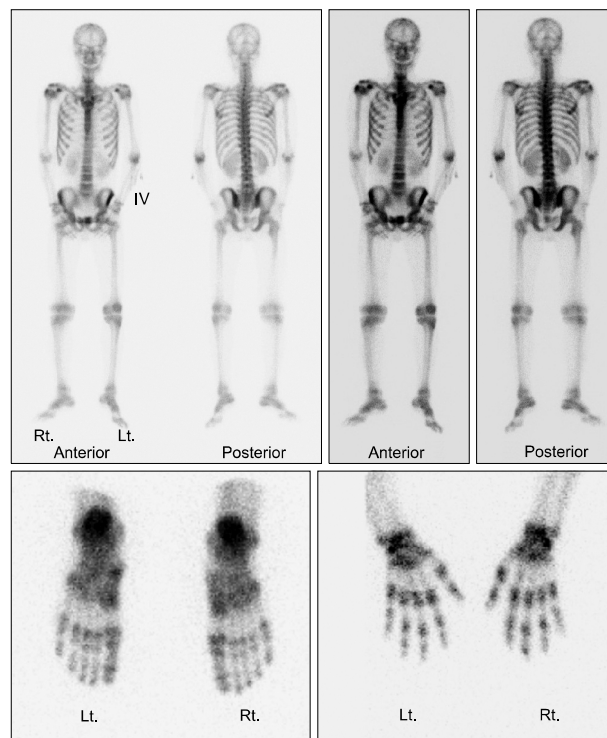


Figure 1. Bone scan: increased radioisotope uptake in bilateral shoulders, and left knee.

제 복용 후 증상 및 AST, ALT, HBV-DNA 호전되었고, 소염진통제 포함한 모든 약물 복용을 중단한 상태에서 후유증 없이 일상생활이 가능해졌다.

고 찰

바이러스성 관절염(viral arthritis)의 흔한 원인은 B형 간염바이러스(hepatitis B virus), C형 간염 바이러스(hepatitis C virus), 사람 면역결핍 바이러스(HIV), parvovirus B19, human T-cell lymphotropic virus-I, alphavirus 등이 있다. 바이러스성 관절염의 증상으로는 관절통, 강직과 부종이 있고, 특징적인 증상은 원인 바이러스의 종류에 따라 다르게 발생한다 (1). 간염 바이러스와 관절염 증상 사이의 인과관계, 진단 및 치료는 아직 확립되지 않았으나, B형 간염에서 항원 혈청의 지속이 면역 복합체의 형성을 통해 만성 관절염을 일으킬 뿐 아니라 간 질환의 악화시 관절 증상도 악화시킨다는 보고가 있었다 (7-9).

2001년 배성권 등은 근골격계 증상으로 류마티스 내과를 방문한 환자 중 B형 간염 양성인 72명에서 79%, C형 간염 양성인 15명에서 78%의 다발성 관절염을 보인다고 보고하였다 (10). 질환별 분류에서는 류마티스관절염이 41%로 가장 많았고, 섬유근통 13%, 쇼그렌 증후군 7%, 전신성 홍반성 루푸스 3% 등 다양한 질환을 보였다. 류마티스 인자는 48%, 항핵항체는 21%에서 양성되었고, 한랭글로불린은 모두 음성이었다. 그리고, 간염바이러스 감염이 다양한 근골격계 질환을 보였으나 어떤 특정 질환과의 관련성은 없다고 하였다. 주로 항류마티스 약물과 스테로이드로 평균 7~8개월 치료하였고, 이에 따른 간 효소 수치 변화에 영향을 주는 요소에 관한 보고로, 결론적으로 스테로이드와 2종류 이상의 항류마티스 약물의 사용이 간 효소치 증가와 연관이 있다고 하였다. 본 증례는 다발성 관절염을 주소로 내원하였으나 류마티스 인자 및 항핵항체 음성이면서 특별한 류마티스 질환으로 분류되지 않았고, 약 3개월 동안 항바이러스제와 비스테로이드성 소염제로만 치료하여 간염이 조절되고 난 후로 증상이 호전되어 기 보고된 경우들과는 차이를 보였다.

Wands 등은 B형 간염 양성인 6명의 환자를 4개월에 걸쳐서 관찰하고 B형 간염과 관절염의 면역적 발병기전(pathogenesis)을 보고하였다 (11). HBsAg 양성의 간염 환자 6명 중에서 다발성 관절염, 발진 등의 간외 증상(extrahepatic manifestation)이 있는 환자 3명과 이런 증상이 없는 환자 3명의 혈청에서 분리된 한랭 단백질(cryoprotein)을 분석해서 B형 간염항원(HBsAg)과 항체, 보체성분(complement component) C3, C4, C5, 면역글로불린(immunoglobulin) IgG, IgA, IgM으로 이루어진 순환 면역복합체를 확인하였다. 특히 관절염이 있는 간염 환자에서 확인한 순환 면역복합체에는 보체와 면역글로불린 모두 많은 양이 발견되고, 관절염의 증상이 호전됨에 따라서 그 양이 감소한다고 하였다. 반면에 관절염의 합병증이 없는 간염 환자에서는 IgA와 보

체 성분이 발견되지 않았고, 관절염이 있는 환자와 비교해서 총 단백 비율이 더 낮았다. 이를 통해서 B형 간염 환자에서 발진, 관절염, 혈관 부종이 동반될 때 순환 면역복합체가 중요한 역할을 하고 이 물질의 농도, 구성에 따라 증상 발현에 차이를 보인다고 주장하였다.

2001년 Csepregi 등은 B형 간염 바이러스와 rheumatoid arthritis (RA)의 연관성에 관하여 3가지 증거를 통해 제한하였다. 다발성 관절염(polyarthritis)은 면역복합체의 작용을 통해 급성 B형 간염의 간외 증상으로 나타날 수 있고, 재조합 B형 간염 백신(recombinant hepatitis B surface vaccine)을 투여하는 것이 류마티스관절염을 유발할 수 있다고 하였다. 그리고 American College of Rheumatology (ACR)의 류마티스관절염에 대한 진단 기준을 만족하는 B형 간염 연관 다발성 관절염 환자 3인에게 항바이러스제 치료를 하였을 때 효과가 있다고 하였다 (12).

2010년 Aydeniz 등은 B형과 C형 간염에서 근육통, 관절통 등의 류마티스 증상이 간 섬유화 정도 및 바이러스 부하와 연관이 있다고 보고하였다. 36명의 만성 B형과 C형 간염환자를 대상으로 간생검(liver biopsy)을 시행하였고, Knodell의 섬유화 단계와 조직학적 활성 지수(histologic activity index)에 따라 점수를 구분하였다. 결과적으로 만성 B형과 C형 간염에서의 류마티스 증상은 간의 염증 및 바이러스 부하와 통계학적으로 유의하게 밀접한 연관이 있다고 발표하였다 (6,13).

2009년 이주현 등은 B형 간염 환자의 급성 악화 후 발생한 피부 결절다발동맥염과 류마티스관절염에 대하여 보고하였다 (14). 결절다발동맥염은 소 혈관과 중간 크기의 혈관을 침범하는 괴사성 동맥염으로 드문 질환이다. 병인은 잘 알려지지 않았지만 B형 간염 바이러스와 관련되어 면역 복합체에 의한 기전으로 발생한다는 보고가 있었다. 임신 후 간염의 급성악화와 함께 피부 결절다발동맥염 진단되고, 이후 다발성 관절염 있으면서 류마티스 인자 양성인 류마티스관절염이 함께 나타난 경우였다.

급성 다발성 관절염과 관절통을 보이는 환자의 원인에 대한 감별에서 반드시 B형 간염의 악화와 동반된 바이러스성 관절염을 고려하는 것은 환자의 치료와 임상 의사의 안전을 위해 중요하다 (15). 특히 우리나라의 높은 B형 간염 유병율을 생각하면 B형 간염 환자에서 비정상적으로 상승하는 간 효소(liver enzyme), 황달 등 악화증상과 동반된 다발성 관절염이 있는 경우 다른 류마티스 질환과의 감별이 꼭 필요하다고 할 수 있겠다 (2).

만성 B형 간염환자에서 간염의 악화와 동반되는 다발성 관절염은 보고가 드물고, 근골격계 증상과 간염 바이러스 사이의 인과 관계에 대한 정확한 기전이 확인되지 않은 상태로 추후 연구를 통한 병리 기전 확립이 필요하다.

요 약

만성 B형 간염환자에서 간염의 급성 악화와 동반되어 다

발성 관절염이 발생한 바이러스성 관절염 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

1. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Virally associated arthritis 2008: clinical, epidemiologic, and pathophysiologic considerations. *Arthritis Res Ther* 2008;10:215.
2. Kwon SY, Lee CH. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Korean J Hepatol* 2011;17:87-95.
3. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.
4. Vassilopoulos D, Manolakopoulos S. Rheumatic manifestations of hepatitis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:91-6.
5. Han SH. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2004;8:403-18.
6. Aydeniz A, Namiduru M, Karaoglan I, Altindag O, Yagiz E, Gursay S. Rheumatic manifestations of hepatitis B and C and their association with viral load and fibrosis of the liver. *Rheumatol Int* 2010;30:515-7.
7. Siegel LB, Gall EP. Viral infection as a cause of arthritis. *Am Fam Physician* 1996;54:2009-15.
8. Inman RD. Rheumatic manifestations of hepatitis B virus infection. *Semin Arthritis Rheum* 1982;11:406-20.
9. Willson RA. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:4-16.
10. Bae SK, Song JS, Park W. Musculoskeletal manifestations and factors elevating hepatic enzyme in patients with hepatitis B and C viral infection. *Korean Journal of Medicine* 2001;60:32-9.
11. Wands JR, Mann E, Alpert E, Isselbacher KJ. The pathogenesis of arthritis associated with acute hepatitis-B surface antigen-positive hepatitis. Complement activation and characterization of circulating immune complexes. *J Clin Invest* 1975;55:930-6.
12. Csepregi A, Nemesanszky E, Rojkovich B, Poor G. Rheumatoid arthritis and hepatitis B virus: evaluating the pathogenic link. *J Rheumatol* 2001;28:474-7.
13. Csepregi A, Rojkovich B, Nemesanszky E, Poór G, Héjjas M, Horányi M. Chronic seropositive polyarthritis associated with hepatitis B virus-induced chronic liver disease: a sequel of virus persistence. *Arthritis Rheum* 2000;43:232-3.
14. Lee JH, Kim M, Lee JS, Chang SH, Yoon BY, Lee YW. A case of rheumatoid arthritis and cutaneous polyarteritis nodosa in chronic hepatitis B with acute exacerbation. *Inje Medical Journal* 2009;30:69-76.
15. Pease C, Keat A. Arthritis as the main or only symptom of hepatitis B infection. *Postgrad Med J* 1985;61:545-7.