

유육종증이 동반된 강직성 척추염 1예

서울대학교 의과대학 내과학교실

최병용 · 박영배 · 이정화 · 류희정 · 이은영 · 이윤종 · 이은봉 · 송영욱

= Abstract =

A Case of Ankylosing Spondylitis Accompanying Sarcoidosis

Byoung Yong Choi, M.D., Young Bae Park, M.D., Jung Hwa Lee, M.D.,
Hee Jung Ryu, M.D., Eun Young Lee, M.D., Yun Jong Lee, M.D.,
Eun Bong Lee, M.D., Yeong Wook Song, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Sacroiliitis is a rare manifestation in patients with sarcoidosis and there have been several case reports of ankylosing spondylitis (AS) accompanying sarcoidosis. Recently, the development of sarcoidosis has been reported in AS patients treated with tumor necrosis factor blocker. We described a 27-year-old male patient with AS and histologically proven sarcoidosis who was treated with etanercept without aggravation of sarcoidosis.

Key Words: Ankylosing spondylitis, Sarcoidosis, Etanercept

서론

유육종증은 원인 불명의 만성 육아종성 질환으로 다양한 임상증상을 보이는 전신 질환이며 10~25%에서 관절침범을 보이는 것으로 알려져 있다 (1). 이런 경우, 드물게는 천장관절염(sacroiliitis)이나 수지염(dactylitis)을 보이기도 하여 척추관절병증이나 감

염성 관절염과의 감별이 필요하다 (2-4). 한편, 강직성 척추염과 유육종증이 동반된 증례가 외국에서 보고되어 있으나 (5), 국내에서는 현재까지 유육종증과 강직성 척추염이 동반된 증례가 보고된 바 없다. 이에 저자들은 유육종증에 동반된 강직성 척추염을 진단하고 종양괴사인자 차단제로 치료한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

<접수일 : 2007년 4월 6일, 심사통과일 : 2007년 5월 7일 >

※통신저자 : 송영욱

서울시 중로구 연건동 28

서울대학교 의과대학 내과학교실

Tel: 02) 2040-2234,

Fax: 02) 762-9662,

E-mail: ysong@snu.ac.kr

증 례

환 자: 27세 남자

주 소: 6개월 전부터 시작된 마른기침 및 호흡 곤란과 7년 전부터 시작한 허부 요통

현병력: 내원 6개월 전부터 비염 증상 및 야간에 심해지는 기침, 천명음을 동반한 호흡곤란으로 내원하였다. 외래에서 촬영한 흉부 방사선 촬영에서 양측 폐문부의 비대가 관찰되었다. 또한 7년 전부터 발생한 운동에 의해 완화되고, 조조 경직을 동반한 만성 요통이 있어 진단적 검사를 위해 입원하였다.

과거력 및 사회력: 10갑년의 흡연력이 있었다.

가족력: 어머니와 누나가 기관지 천식의 병력이 있었다.

신체 검진 소견: 내원 당시 혈압은 124/70 mmHg, 맥박은 72회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36.4°C이었고, 의식은 명료하였으며, 결막충혈, 피부 발진, 구강 점막 궤양은 없었다. 경부, 액와부 및 서혜부에서 림프절은 촉진되지 않았으며 흉부 진찰에서 정상 호흡음과 정상 심음이 청진되었다. 복부 진찰에서 특이 소견은 없었다. 근골격계 진찰에서 우측 천장관절의 압통 이외에는 말초 관절에 활막염 소견은 없

었다. Schober 검사에서 3.2 cm, 최대 흡기와 호기에서 흉위 변화는 5 cm, 기립 상태에서 후두부와 벽사이 거리는 7.3 cm이었다. 피부발진은 관찰되지 않았다. Bath ankylosing spondylitis activity index (BASDAI)는 8.02점이었다.

검사 소견: 내원 당시 말초 혈액 검사에서는 백혈구 7,950/mm³, 헤모글로빈 14.5 g/dL, 혈소판 379,000/mm³이었다. 호산구 분획은 19.2%이었고, 절대 수치가 1,450/mm³ (참고치 50~500 mm³)이었다. 적혈구 침강속도 32 mm/hr (참고치 ~20), C-반응단백은 1.76 mg/dL (참고치 0~0.5)이었다. 간 기능과 신 기능, 혈액 응고 검사는 정상이었다. 요 검사 상요 단백 2+이었으나 적혈구 및 백혈구 <1/HPF이었으며 24시간 요 검사에서는 단백질 738 mg/일, 크레아티닌 청소율 105 mL/min, 전기영동검사에서 요 단백질은 모두 알부민이었다. 혈청 IgA는 508 mg/dL (참고치 90~400)이었으며 혈청 안지오텐신 전환 효소는 15.6 U/L (참고치 8~55)이었다. HLA-B27은 양성이었다. 대변 기생충 검사는 음성이었으며, 입원 후 3회 시행한 객담 항산균 도말 및 배양 검사는 모두 음성이었다.

폐 기능 검사: FEV1/FVC 90%, FVC 67%로 경증 제한성 폐기능 장애를 보였고, 메타콜린 기관지 유

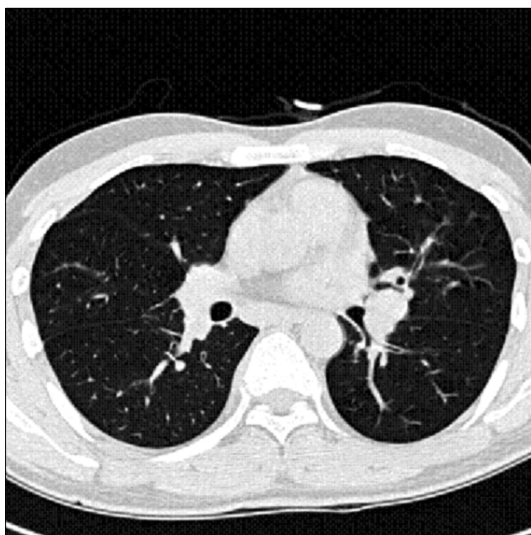


Fig. 1. Chest CT shows bilateral mediastinal lymphadenopathy without lung parenchymal involvement.



Fig. 2. Pelvis AP shows bilateral sacroiliitis, grade 3.

발 검사에서 양성이었다.

방사선 소견: 흉부 전산화단층촬영 검사에서 종격종의 양측 림프절 종대가 관찰된 것 이외에 폐 실질의 이상 소견은 없었다(그림 1). 부비동 단순촬영 및 단층촬영에서 전 부비동의 만성 염증 소견이 관찰되었다. 골반 방사선 검사에서는 양측 천장관절의 미란과 장골면에 골경화 소견이 관찰되었고(그림 2), 요추 방사선 검사에서 인대의 석회화 및 syndesmophyte는 관찰되지 않았으나 요추골의 사각화(squaring)가 관찰되었다. 외부병원에서 시행한 골반 자기공명 영상을 재검토한 결과 양측 천장관절의 증가된 신호강도를 보이고 장골 골수의 부종이 동반되어 활동성 염증 소견을 확인하였다.

병리학적 소견: 진단적 종격동 내시경을 시행하여 얻은 생검 조직에서 비건락성 육아종(non-caseating granuloma)이 확인되었으며(그림 3), 항산균 염색과 PAS 염색에서 결핵균이나 진균이 관찰되지 않았고 결핵균에 대한 중합 연쇄 반응 검사도 음성이었다. 부비동의 비용종(nasal polyposis)에서는 호산구성 침윤이 동반된 만성 염증만이 관찰되었고, 혈관염의 증거는 없었다.

치료 및 경과: 증상이 없는 유육종증과 단백뇨에 대하여서는 경과를 관찰하기로 하였으며 알레르기성 비염 및 부비동염의 치료를 위하여 단기간의 경구 부신피질호르몬을 투여하고 천식에 대하여 흡입용

스테로이드 제제와 기관지 확장제를 사용하였고 호흡기 증상은 호전되었다.

강직성 척추염에 합당한 허부 요통은 비스테로이드성 항염제 및 운동 치료로 증상 조절을 시도하였다. 그러나 안면 부종의 부작용과 효과 부족으로 입원 9개월 후 etanercept를 투여하기 시작하였다. etanercept 치료 시작 당시 BASDAI는 6.1점이었으나 투약 3개월 뒤 평균 2.43점으로 호전되었고 8개월째 투여에도 알레르기성 질환, 유육종증 및 단백뇨의 악화는 관찰되지 않았다.

고 찰

유육종증은 대개 40대 이전에 호발하는 원인 불명의 비건락성 상피양세포성 육아종성 질환으로 1999년에 시행한 국내에서의 유육종증 실태 조사에서 발생률은 인구 1,000명당 13명으로 추정되어 우리나라에서는 비교적 드문 것으로 알려졌다 (6). 유육종증은 90~95%에서 흉부단층촬영 이상으로 발견되며, 호흡곤란, 마른기침, 흉부 불편감 등의 호흡기 증상을 호소하기도 하나 약 반수에서는 증상이 전혀 나타나지 않을 수도 있다. 본 증례에서는 방사선학적 병기상 양측 폐문부 림프절 종대만 관찰되는 제1 병기에 해당하고, 환자의 호흡기계 증상은 알레르기성 부비동염 및 천식 때문인 것으로 생각되어 유육종증은 무증상 상태였던 것으로 판단되었다.

유육종증 환자에서 관절 침범은 일반적으로 급성과 만성으로 구분하며 급성의 다발성 관절염의 형태가 가장 흔하다. 급성의 다발성 관절염은 양측 폐문부 림프절 종대와 결절성 홍반을 동반하고 무릎과 발목 관절 등을 주로 침범하며 다른 유육종증의 증상에 선행하여 나타날 수 있다 (7). 대부분 일시적이어서 평균 3개월 이내 호전되지만 10~15%는 지속되거나 재발하기도 한다. 반면에 단 관절 및 소수 관절염의 형태를 보이는 만성 유육종증 관절염은 급성 관절염보다 유병률은 낮지만 관절의 파괴나 변형이 생길 수 있다 (3). 또한, 척추관절병증 등에서 보이는 천장관절염도 드물게 발생할 수 있는데, 유육종증 환자를 대상으로 연구한 코호트 연구에서 천장관절염은 전체 환자의 6.6%에서 관찰되었다 (8). 하지만, 유육종증의 천장관절염은 스테로이드에 반응

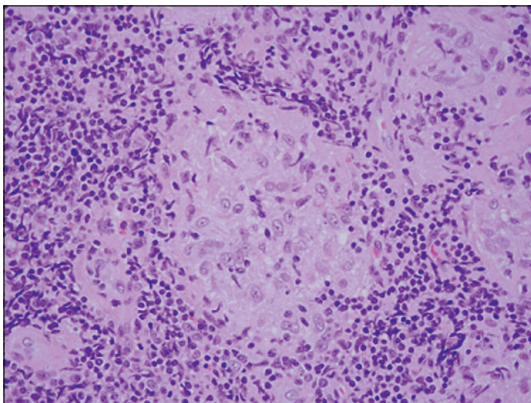


Fig. 3. Pathologic finding of hilar lymph node (H&E stain, ×400) shows non-caseating granuloma. it was negative for acid fast bacilli (AFB) stain and tuberculosis polymerase chain reaction (PCR).

이 좋은 편이므로 유육종증 환자에서 천장관절염의 증상을 놓치거나 천장관절 방사선학적 검사의 필요성을 느끼지 못하여 유병률이 저평가될 수 있다. 또한 유육종증 환자에서 나타나는 천장관절염은 척추관절병증이나 감염, 종양 등과 감별을 해야 하는데, 유육종증에 의한 천장관절염은 조직검사서 비진락성 육아종이 관찰되므로 필요한 경우 조직검사가 진단에 도움이 될 수 있다. 양측 폐문부 림프절 종대와 함께 조직학적으로 유육종증이 확인된 본 증례에서도 말초 관절 침범은 없었으나 염증성 요통을 시사하는 임상상이 있었고 방사선학적으로 양측 천장관절염이 존재하였다. 본 증례에서 천장관절 조직검사를 시행하지는 않았지만 7년간의 증상 지속 기간, HLA-B27 양성 소견, 혈청 IgA 증가와 동반된 단백뇨 및 정상 혈청 안지오텐신 전환 효소 농도 등을 고려하여, 유육종증에 의한 천장관절염보다는 modified New York criteria에 합당한 강직성 척추염으로 판단되었다 (9). 유육종증에서도 드물게 신장 침범이 관찰되는데, 대부분 1,25 dihydroxyvitamin D의 과생성으로 인한 고칼슘뇨증에 의한 경우이므로 본 증례에서 나타난 단백뇨는 유육종증의 신장침범 보다는 강직성 척추염에 동반된 IgA 신증으로 해석되었다.

이전부터 유육종증과 강직성 척추염의 관련성에 대해서 이견이 있었다. 일부에서는 강직성 척추염의 발병 기전이 세균 기원의 항원에 대한 비정상적인 면역 반응이라는 가설과 유육종증의 발병 원인에 만성적인 세균 감염이 관여한다는 가설을 연결하여 두 질환 간의 관련성을 주장하기도 하였다 (4,8). 그러나, 유육종증과 HLA형의 관계에 있어 HLA-B27과의 연관성이 입증되지 않았고 두 질환의 유병률(강직성 척추염의 유병률 1,000명당 1~2명, 유육종증의 유병률 1,000명당 0.04~64명)을 고려할 때, 50년 이상의 기간 동안 두 질환의 동시 발생에 대한 보고가 매우 드물어서 병인론적으로 연관된 질환이라기보다는 우연히 한 환자에서 발생한 것이라는 주장도 있다 (5).

기존 치료에 불응하는 강직성 척추염 환자에서 etanercept를 포함한 중양괴사인자 차단제 치료는 그 유효성이 입증된 치료이지만 etanercept를 투약한 이후에 유육종증이 발생했다는 보고가 있다 (10). 본 증례에서는 아스피린 과민성 천식이 의심되는 환자이므로 비스테로이드성 항염제 사용에 제한이 있었

다. 충분한 용량의 비스테로이드성 항염제 사용에도 불구하고 증상 호전 없이 약제 부작용을 호소하여 중양괴사인자 차단제를 투여하였다. 현재까지 10개월간 etanercept를 투여 받았으나 유육종증 악화의 소견은 없이 강직성 척추염이 호전된 상태를 유지하고 있다.

흥미롭게도 본 증례에서는 기관지 천식, 알레르기성 비염 및 부비동염과 같은 아토피 질환이 확인되었다. 아토피 질환은 제2형 조력 T세포 면역반응에 의해 매개되며, 유육종증은 제1형 조력 T세포 면역반응이 우세한 질환으로 알려져 있다 (11). 한편, 강직성 척추염 환자나 HLA-B27 양성 건강인의 말초혈액 T 림프구는 HLA-B27 음성 건강인과 비교할 때 TNF- α 와 interferon- γ 생산이 감소하고 강직성 척추염 환자의 CD8 양성 T 림프구는 IL-10의 생산이 증가됨이 보고되어 제2형 조력 T세포 면역반응 사이토카인이 우월한 것으로 생각되고 있다 (12). 따라서, 제1형 및 제2형 조력 T세포 면역반응의 관점에서 볼 때 강직성 척추염은 알레르기성 질환의 유병률이 높을 것으로 예상할 수 있는데, 최근 한 연구에서 T helper 1 면역 기전이 증가된 류마티스관절염의 경우 기관지 천식을 비롯한 아토피 질환의 발현이 낮고, 강직성 척추염에서는 약간 증가하는 경향을 보고한 바 있다 (13).

요 약

유육종증은 다양한 장기를 침범하는 만성적 염증 질환으로 근골격계 침범이 약 10%에서 나타나는 것으로 알려져 있으나 천장관절염은 흔하지 않다. 또한 유육종증 환자에서 강직성 척추염이 동반되는 것은 드물게 보고되었으며 중양괴사인자 차단제 치료 후 유육종증의 발생이 보고되기도 하였다. 저자들은 유육종증과 동반된 강직성 척추염 환자에서 중양괴사인자 차단제 투여의 효과를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Pettersson T. Rheumatic features of sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:73-8.

- 2) Griep EN, van Spiegel PI, van Soesbergen RM. Sarcoidosis accompanied by pulmonary tuberculosis and complicated by sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 1993; 36:716-21.
- 3) Kotter I, Durk H, Saal JG. Sacroiliitis in sarcoidosis: case reports and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1995;14:695-700.
- 4) Franco M, Passeron C, Tieulie N, Verdier JF, Benisvy D. Long-term radiographic follow-up in a patient with osteosclerotic sarcoidosis of the spine and pelvis. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;65:586-90.
- 5) Stucki G, Von Felten A, Speich R, Michel BA. Ankylosing spondylitis and sarcoidosis: coincidence or association- Case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1992;11:436-9.
- 6) 김동순, 안종준. 한국의 유육종증 발생 현황. 결핵 및 호흡기 질환 2000; 49: 274-80.
- 7) Lofgren. S Primary sarcoidosis. *Acta Med scand* 1953;145:424-31.
- 8) Erb N, Cushley MJ, Kassimos DG, Shave RM, Kitas GD. An assessment of back pain and the prevalence of sacroiliitis in sarcoidosis. *Chest* 2005;127:192-6.
- 9) Van der Linden S, Valkenbrug HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
- 10) Gonzalez-Lopez MA, Blanco R, Gonzalez-Vela MC, Fernandez-Llaca H, Rodriguez-Valverde V. Development of sarcoidosis during etanercept therapy. *Arthritis Rheum* 2006;55:817-20.
- 11) Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Engl J Med* 1981;305:429-34.
- 12) Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, et al. Low T cell production of TNF α and IFN γ in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2001;60:36-42.
- 13) Rudwaleit M, Andermann B, Alten R, Sorensen H, Listing J, Zink A, et al. Atopic disorders in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:968-74.