

크론병을 동반한 강직척추염에서 발생한 성인형 스틸병 1예

김유재¹ · 박환성¹ · 김수정¹ · 김성수² · 김용길¹ · 이창근¹ · 유 빈¹

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실¹, 강릉아산병원 내과학교실²

A Case of Adult-onset Still's Disease in a Patient with Ankylosing Spondylitis Complicated with Crohn's Disease

You Jae Kim¹, Hwan Sung Park¹, Su-Jeong Kim¹, Sung-Soo Kim², Yong-Gil Kim¹,
Chang-Keun Lee¹, Bin Yoo¹

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine¹, Seoul, Gangneung Asan Hospital², Gangneung, Korea

Adult-onset Still's disease (AOSD) is an inflammatory disorder of unknown aetiology characterized by a variety of clinical symptoms. AOSD can precede or occur concomitantly with AS and only a few cases of AOSD with AS have been reported. A 21-year-old man presented with spiking fever, sore throat, arthralgia, maculopapular rash, lymphadenopathy, and chronic inflammatory back pain. His laboratory findings showed marked elevations of liver enzyme, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, ferritin, and sacroiliitis (grade 2), which were the main characteristics

of AOSD and AS. Most symptoms except chronic low back pain were improved after treatment with corticosteroid and disease modifying anti-rheumatic drugs. He was then treated with anti-tumor necrosis factor-alpha (anti-TNF- α) agents to control the disease activity of AS and subsequently showed clinical and serological improvement. This is a first case report of AOSD combined with AS in Korea.

Key Words. Adult-onset Still's disease, Ankylosing spondylitis, Sacroiliitis, Crohn's disease

서 론

열은 염증 경과의 기본적인 발현으로 수주 이상 지속되면 서 원인 진단이 어려운 경우 불명열이라 부르며 1961년 Petersdorf와 Beeson 등이 정의한 이후 세분화 되었지만 아직도 불명열의 원인 질환을 밝히는 일은 어려움이 많다 (1). 주요 원인으로 감염, 결체조직질환, 암, 기타 및 미진단 질환이 있으며, 이 중 15~37%를 차지하는 결체조직질환에서 성인형 스틸병(adult onset Still's disease, AOSD)은 그 빈도가 가장 높다 (2,3).

성인형 스틸병은 38.3°C 이상의 고열, 피부 발진, 인두통, 림프절 종대 및 다발성 장기의 침범과 무릎, 손목, 발목의 대칭형 다발성 관절염을 특징으로 하지만, 천장관절염을 동반하는 경우는 매우 드물다 (4). 이에 비해 강직척추염은 천장관절 및 척추의 염증과 강직이 특징인 염증성 관절질환으로 주로 아침에 심해지는 허리와 둔부의 통증을 호소하지만, 관절 외 증상으로 고열이 동반되지는 않는다. 성인형 스틸병에 병발한 강직척추염과 척추관절염은 매우 드물어 외국에서 소수의 증례 보고가 있었으나, 현재까지 국내에서 보고된 바가 없었으므로 이에 저자들은 불명열을 주소로 내원한 21세 남자 환자가 성인형 스틸병에 동반된 강직척추염으로 치료 받은 한 예를 경험하여 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 21세 남자

주 소: 발열, 우측 무릎 관절과 허리 통증 및 피부 발진

<접수일: 2011년 4월 25일, 수정일: 2011년 5월 5일, 심사통과일: 2011년 5월 9일 >

통신저자: 김 성 수

강원도 강릉시 사천면 방동리 415번지
울산대학교 의과대학 강릉아산병원 내과학교실
E-mail: drkiss@korea.com

현병력: 내원 4~5개월 전부터 우측 무릎의 통증과 아침에 심하며 활동 후 감소되는 강직을 동반한 요통이 있었고 아킬레스 힘줄, 발바닥 근막 등에 부착부염의 증상은 동반되지 않았다. 내원 3주 전부터는 40°C 이상의 고열과 인두통을 호소하고 무릎관절 및 허리의 통증이 악화되어 외부 병원 방문하였고, 심전도에서 확인된 V2-6의 ST분절 상승과 심근효소(CK-MB; 16.4 ng/mL, Tn-I; 5.43 ng/mL), 적혈구침강속도(ESR; 107 mm/hr)의 상승으로 류마티스 열을 진단 받아 항생제와 아스피린 치료를 받았으나 발열이 지속되고, 근육통, 허리 통증, 피부 발진, 경부 림프절 종창, 혈청 간수치 상승으로 본원 응급실로 전원 되었다.

과거력: 12년 전 2차례에 걸쳐 부비동염에 대하여 수술을 시행 받았다.

가족력: 부모, 2남매 모두 병력에 대해 특이 사항은 없었다.

사회력: 음주나 흡연은 하지 않았다.



Figure 1. The patient's lower extremity showed petechia like skin rash.

신체 검진 소견: 입원 당시 활력징후는 혈압 110/80 mmHg, 맥박 124회/분, 호흡수 20회/분, 체온 39.1°C 이었다. 의식은 명료하였고 체중감소가 3주 사이에 7 kg정도 있었으며 근육통, 인두통, 마른 기침과 오심, 구토, 식욕 감소의 증상을 동반하였다. 흉부 청진에서 호흡음은 깨끗하였고, 심음이 규칙적이고 심잡음은 들리지 않았다. 복부 촉진 시에 압통이나 방사통은 없었고, 경부 림프절은 커져 있었으나 서혜부의 림프절 종대는 없었으며, 간 비대와 비장 비대는 관찰되지 않았다. 우측 무릎의 종창과 압통 및 국소 열감이 있었으며, 앞굽힘과 후신전의 움직임에 제한을 보이는 강직이 동반된 요통을 호소하고 있었다. 쇼버 검사(Schober test)에서 3 cm, 가슴 팽창(chest expansion)은 4 cm으로 확인되었다. 다리에서 시작되어 전신으로 퍼지는 다발성 출혈점 양상의 발진이 관찰되었고 발열과 함께 나타났다가 열이 호전되면 사라지는 양상을 보였다(그림 1). 그 외 다른 특이 소견은 없었다.

혈액 검사 소견: 내원 당시 일반 혈액 검사에서 백혈구 $11,100/\text{mm}^3$ (호중구 89.6%), 혈색소 11 g/dL, 혈소판 $183 \times 10^3/\text{mm}^3$ 이었으며 적혈구침강속도 30 mm/hr, C-반응단백 7.87 mg/dL로 상승되어 있었다. 혈청 생화학 검사에서 아스파르테이트아미노전달효소(AST) 1,879 IU/L, 알라닌아미노전달효소(ALT) 960 IU/L, 총빌리루빈치 2.4 mg/dL, 단백질 5.3 g/dL, 알부민 2.2 g/dL, LDH 5,384 IU/L, 페리틴 1,137.9 ng/mL (참고치: 20~320 ng/ml)로 이상 소견을 보였다. 심장손상표지는 정상(CK; 61 IU/L, CK-MB; 0.2 ng/mL, Troponin-I; 0.011 ng/mL)이었고, 혈청 검사에서 HBs Ag은 음성, anti-HBs는 양성이었으며, HLA-B27, 류마티스인자, 항CCP항체 및 항핵항체 모두 음성이었다. 혈액 배양 검사와 ASO 정량 검사에서 이상 소견은 없었고 혈청 anti-EBV IgM 양성(equivocal), 혈청 엡스타인-바 바이러스 중합효소연쇄반응(PCR)은 3,000 copies/mL으로 확인 되었다.



Figure 2. (A) Anteroposterior radiograph of the pelvis shows the erosive change and subchondral sclerosis of the bilateral sacroiliac (SI) joints, which is compatible with bilateral sacroiliitis, grade 2. (B) The sacrum CT revealed irregularity of the articular surface of the left SI joint with possible erosions and pseudo-widening of the right SI joint space, and all this is compatible with sacroiliitis.

다.

심전도 소견: 정상 동 결절 리듬, 동성 빈맥

방사선 검사 소견: 흉부 방사선 검사에서 양측에 소량의 흉막 삼출이 관찰되었으나 폐실질의 이상은 없었으며, 흉부 및 복부 컴퓨터단층촬영에서 쇄골상 림프절, 양측 대동맥 주위 림프절, 장간막 림프절 종대가 관찰되었으나 복부 내 주요 장기의 이상소견은 없었다. 천골 단순 방사선 사진 및 컴퓨터단층촬영 검사에서 천장관절의 협착을 동반한 미란과 장골면에 골경화가 관찰되는 2형의 양측성 천장관절염(grade II sacroiliitis) 소견이 관찰되었다(그림 2).

골수검사: 적혈구형성저하증, 조식구의 포식작용이 있었고 엡스타인-바 바이러스 PCR 양성(2,250 copies /mL) 이었다.

치료 및 임상 경과: 발열, 관절통, 발진, 인두통, 림프절종대, 백혈구 증가증, 간수치 상승, 항핵항체와 류마티스 인자 음성을 종합하여 성인형 스틸병을 고려할 수 있었으나 입원 기간 중 혈소판($53,000/mm^3$)과 피브리노겐($130 mg/dL$) 수치가 감소되고, 혈청과 골수에서 엡스타인-바 바이러스가 양성으로 확인되어 만성 활동성 엡스타인-바 바이러스 감염에 의한 다발성 장기 증상의 가능성에 대하여 감별진단 및 배제가 필요하여 피부와 간 조직검사를 추가로 시행하였다. NK-세포의 활성도는 정상이었고 피부와 간조직 검사의 엡스타인-바 바이러스 면역조직화학은 음성으로 확인되어 엡스타인-바 바이러스 감염의 가능성은 낮다고 판단하였고 성인형 스틸병의 가능성을 염두에 두고 환자는 비스테로이드성 항염제(NSAIDs) 사용 후 증상이 모두 호전되어 외래에서 경과 관찰하기로 하고 퇴원을 하였다. 퇴원 다음날부터 다시 고열과 피부 발진이 시작되고, 견관절과 양측 고관절 그리고 허리의 통증이 지속되어 5일 뒤 본원 응급실을 방문하였다. 빈혈(혈색소 $9.3 g/dL$) 및 혈소판 증가증(혈소판 $686 \times 10^3/mm^3$), 혈청 페리틴의 상승($17,684.2 ng/mL$)이 있었으며 혈액암과 감염증을 배제하기 위해 골수검사를 다시 시행 하였으나 이차성 골수 섬유증만 관찰되고 혈청과 골수의 엡스타인-바 바이러스는 모두 음성이었다. 따라서 환자는 Yamaguchi 진단기준에 의하여 일시적인 엡스타인-바 바이러스에 의해서 유발된 성인형 스틸병으로 최종 진단 할 수 있었다. 또한 아침강직이 동반되는 허리 통증과 천장관절부위의 압통, 및 쇼버 검사(Schober test)에서 3 cm, 가슴 팽창(chest expansion)이 4 cm으로 이상 소견을 보여 시행한 천장관절 단순방사선 사진에서 양측성 천장관절염(II/II) 이 확인 되어 개정된 뉴욕 진단기준(Modified New York Criteria)에 의해 성인형 스틸병에 강직척추염이 같이 동반되어 있는 것으로 진단 하였다. 이후 본원에서 추적 관찰하며 비스테로이드성 항염제, 스테로이드(methylprednisolone; 40 mg/일), methotrexate (MTX; 10 mg/주)로 약물 치료를 시작하였다. 성인형 스틸병은 빠른 증상의 호전을 보여 발열, 관절통, 발진, 인두통, 림프절종대, 백혈구증가증, 간수치 상승이 모두 정상화 되었으나, 염증성 허리 통증이 점차 악화되고 적혈구침강속



Figure 3. Colonoscopic findings show diffuse wall thickening and multiple polypoid erythematous elevations with aphthous ulcerations at terminal ileum.

도의 지속적인 상승으로 강직척추염의 활성도를 조절 하기 위하여 adalimumab (40 mg, 2주간격, 피하주사)을 추가 하였으며, 잠복결핵(Quantiferon, T-SPOT.TB)이 양성으로 확인되어 rifampicin (600 mg/일)을 복용하였다. Adalimumab 을 3차례 시행한 이후 새롭게 발생한 발열, 설사, 복부 통증으로 대장 내시경과 소장조형술 검사를 진행하였고 말 단회장, 맹장, 상행결장의 부종과 다발성 궤양소견이 관찰 되어 조직검사를 하였으며 결핵의 증거가 없는(AFB 염색, 결핵 PCR 모두 음성) 활동성 크론병(Crohn's disease)이 동반되어 있음을 확인하였다(그림 3). 이후 환자는 스테로이드(methylprednisolone, 2 mg/일), infliximab (5 mg/kg, 8주 간격, 총 9회 투여), azathioprine (100 mg/일)으로 약물 치료하면서 성인형 스틸병, 강직척추염, 크론병에서 모두 임상적, 혈청학적 관해를 유지하고 있다.

고 찰

성인형 스틸병은 원인불명의 전신성 염증 질환으로 주로 16~35세 사이의 여성에서 호발하여 특징적인 발열, 피부 발진, 관절염, 인두통, 림프절종대 및 다발성 장기를 침범하는 임상증상을 보이고 백혈구와 혈소판, 급성기 반응물질, 페리틴(>1,000 ng/mL)의 상승 및 빈혈과 간기능 이상을 특징으로 한다. 하지만 불명열을 주소로 내원한 환자에서 감염성 질환과 비슷한 임상 증상 및 혈액 소견을 보여 감별 진단에 어려움이 있어 왔고 이에 대하여 여러 문헌에서는 진단에 도움이 되는 기준들을 제시한 바 있다. 2005년 Crispin 등은 관절염, 인두통, 피부 발진, 비장 비대 및 백혈구 증가의 5가지 임상증상에 대하여 각각 점수를 부여하고 총 45점 중에서 30점 이상인 경우 성인형 스틸병으로 진단할 수 있다고 보고하였다 (5). 또한 Fautrel 등은 혈청 페리틴 값과 당화페리틴이 각

각 5배 이상(>5N), 20% 미만(<20%)의 결정점을 만족하는 조합일 때 특이도 93% 수준에서 성인형 스틸병으로 진단 할 수 있음을 제시하였고, 이 중 당화페리틴은 관해 이후에도 결정점 이하로 유지되므로 치료 반응을 모니터 하는데 적합 하지 않아 혈청 페리틴이 활성화도 표지로 현재 널리 사용되고 있다 (6).

성인형 스틸병의 원인은 잘 알려져 있지 않는데 면역학적, 유전적, 환경적 요인에 의한 사이토카인의 활성화로 전신 반응이 일어나는 것으로 생각되며 이번 증례에서처럼 바이러스에 의한 반응성 증후군으로 성인형 스틸병이 촉발되는 경우도 보고 되었다. 유전적으로 취약한 사람에서 미생물 감염에 의하여 면역 체계가 활성화 되는데 주로 풍진, 거대세포 바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 볼거리 등의 바이러스의 감염이 많은 부분을 차지 하는 것으로 생각된다 (7).

관절통 또는 관절염은 발열 다음으로 흔한 증상이며 대개 발열과 같이 시작한다. 대부분 대칭형 다발성 관절염을 호소하는데 흔하게 무릎, 손목, 발목의 관절을 침범하며 특징적으로 수근관관절과 관절주위의 골경화와 연골 손실을 일으키고 드물게 경추의 강직을 보이며 한 개 이상의 뿌리관절(root joint; shoulder or hip)을 동반 할 수 있다 (4). 처음 발현 당시 다발성 관절염이 동반되거나 뿌리관절을 침범한 경우 관해에 도달하는 시간이 길고 만성적인 임상경과를 보여 이들은 불량한 예후 인자로도 알려져 있다. 이에 반하여 천장골염을 동반하는 경우는 매우 드문데, 1971년 Bywaters는 성인형 스틸병을 처음 보고하면서 천장관절염에 대하여 척추염을 동반하지 않은 강직척추염과 유사하지만 강직척추염에서 관찰되는 매우 심한 양측성 천장관절염과는 확연히 구분되는 경미한 천장관절의 반점형 경화증이 일부 환자에서 관찰되었다고 하였다 (8). 소아 특발성 관절염이 천장골염을 17~35%에서 동반하는 것에 반해 (9) 성인형 스틸병에서는 그보다 적게 보고 되고 있는데, 1991년 Pouchot 등은 골반사진을 시행한 31명의 환자 중 4명에서 천장관절의 이상소견을 확인 하였고 (4), 2008년 Singh 등은 14명중 1명에서 천장관절염의 동반을 확인하였다 (10). 천장관절에 대한 평가가 잘 이루어지지 않는 이유는 성인형 스틸병 진단 당시 전신증상에 의해 통증이 가려지거나 비스테로이드성 항염제에 의해 쉽게 호전되기 때문으로 생각된다.

성인형 스틸병에 병발한 강직척추염과 척추관절염은 소수의 외국 문헌에서만 보고 되는 정도로 매우 드문 편이다. 국외 보고된 4예를 살펴보면 전형적인 발열과 연어 홍반성 발진, 인두통, 말초관절염 및 혈청 페리틴의 상승(768~1,993 ng/mL)이 있었으며, 3개월 이상 지속되는 염증성 허리 통증을 호소 하였고 HLA B27은 2예에서 음성으로 모두 우리 환자와 동일한 소견을 보여 주고 있었다 (11).

강직척추염은 염증성 요통, 비대칭성 말초 관절염, 골부착 부염 등의 임상적 특징을 보이는 HLA-B27과 연관된 척추관절염의 하나이다. 인구의 0.1~6%에서 발생하고 정확한 발

병기전은 밝혀지지 않았으나 척추염이 진행됨에 따라 척추의 유동성을 잃게 되며 젊은 나이에 발병할수록 기능 제한이 심해지는 예후를 보인다. 천장관절의 염증은 강직척추염의 특징으로 95% 이상의 환자가 천장관절에 뼈 손상의 변화를 보이므로 방사선 소견은 강직척추염의 진단에 결정적이다 (12). 관절 외 증상으로 포도막염, 결장이나 회장 염증, 대동맥 판막이상, 심장전도차단, 폐병변, 신경 침범 등이 동반될 수 있다고 알려져 있으나, 성인형 스틸병과 다르게 전신 증상으로 고열이 동반되는 경우는 매우 드물다 (13,14). 또한, 이번 증례와 같이 크론병이나 궤양성 대장염 등의 염증성 장질환은 10~15% 정도 동반 되고, 소장과 대장의 무증상 점막 변화까지 포함하면 강직척추염의 60%정도에서 염증성 장질환이 발생하는 것으로 고려 된다.

성인형 스틸병과 강직척추염 모두 활막염을 동반하여 고관절이나 무릎, 발목의 염증 소견이 관찰될 수 있으나 강직척추염에서는 견관절을 제외한 상지의 침범을 거의 동반하지 않는다 (15). 따라서 성인형 스틸병 환자에서 지속적인 염증성 허리 통증을 호소하는 경우 전신 증상에 동반된 비특이적인 척추관절염의 가능성과 함께 강직척추염의 전경화 단계의 가능성을 항상 염두에 두어야 하겠으며, 강직척추염을 포함한 척추관절염에 대한 평가를 일찍 시행하고 적절한 치료를 시작한다면 척추의 기능 제한과 같은 합병증을 감소하는데 기여할 수 있을 것으로 생각한다.

요 약

성인형 스틸병에서 천장관절염의 동반은 드물며 더욱이 강직척추염을 진단받은 환자의 보고가 국내에 없었다. 저자들은 불명열을 주소로 내원한 환자가 성인형 스틸병에 동반된 강직척추염으로 진단 받고 TNF 억제제 치료 이후 관해를 경험하였기에 이에 1예를 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1-30.
2. Zenone T. Fever of unknown origin in rheumatic diseases. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:1115-35.
3. 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.
4. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décary F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:118-36.
5. Crispin JC, Martínez-Baños D, Alcocer-Varela J. Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:331-7.
6. Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2001;28:322-9.

7. Bagnari V, Colina M, Ciancio G, Govoni M, Trotta F. Adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int* 2010;30:855-62.
8. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30:121-33.
9. Carter ME. Sacro-ilitis in Still's disease. *Ann Rheum Dis* 1962;21:105-20.
10. Singh S, Samant R, Joshi VR. Adult onset Still's disease: a study of 14 cases. *Clin Rheumatol* 2008;27:35-9.
11. Akkoc N, Sari I, Birlik M, Pay S, Binicier O, Akar S, et al. Ankylosing spondylitis and spondylarthropathy presenting with a clinical picture of adult onset Still's disease: case series. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1436-7.
12. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-90.
13. Arlet JB, Gentelle S, Grasland A, Pouchot J, Vinceneux P. Febrile form of ankylosing spondylitis. *Rev Med Interne* 2002;23:81-4.
14. del Amo López R, Burgos Díez C, Reina Gallego C. High temperature and ankylosing spondylitis. *Aten Primaria* 2004;33:53.
15. Mathur T, Manadan AM, Hota B, Block JA. Pseudo-septic hip arthritis as the presenting symptom of ankylosing spondylitis: a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:416-8.