

현미경적 다발성 혈관염 2예

아주대학교 의과대학 호흡기내과학교실, ¹병리학교실

송경은, 임승관, 조숙경, 정연무, 최준혁
신승수, 오윤정, 박광주, 황성철, 임현이¹

=Abstract=

Two Cases of Microscopic Polyangiitis

Kyoung Eun Song, M.D., Seung Guan Im, M.D., Sook Kyoung Jo, M.D.,
Youn Mu Jung, M.D., Joon Hyuck Choi, M.D., Seung Soo Sheen, M.D.,
Yoon Jung Oh, M.D., Kwang Joo Park, M.D.,
Sung Chul Hwang, M.D., Hyun Ee Yim, M.D.¹

*Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, ¹Department of Pathology,
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

Microscopic polyangiitis is a systemic small-vessel vasculitis that is primarily associated with necrotizing glomerulonephritis and pulmonary capillaritis. Lung involvement is characterized by a diffuse alveolar hemorrhage. However, rarely central nervous system involvement has been reported to be occurred with the microscopic polyangiitis. Relapse of microscopic polyangiitis are reported to be more frequent than those of polyarteritis nodosa, often after a reduction or discontinuation of the therapy. We would like to report two patients with microscopic polyangiitis. One presented with clinical manifestations of both lung and central nervous system involvements and the other was a case of recurrence during steroid tapering following the steroid pulse therapy. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2003, 55:623-630)

Key words : Microscopic polyangiitis, ANCA, CNS vasculitis, Diffuse alveolar hemorrhage syndrome

Address for correspondence :

Hwang, Sung Chul, M.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ajou University School of Medicine
Suwon, 442-721, Korea

Phone : 82-31-219-5123, 5120 Fax : 82-31-219-5109, 5124 E-mail : schwang@ajou.ac.kr

서 론

현미경적 다발성 혈관염(microscopic polyangiitis)은 면역복합체의 침착 없이 모세혈관, 세동맥, 세정맥에 괴사성 혈관염을 일으켜 주로 국소성 분절성 괴사성 사구체신염(focal segmental necrotizing glomerulonephritis)과 미만성 폐출혈을 유발하는 전신성 혈관염으로 결절성 동맥염(polyarteritis nodosa)과는 달리 종종 폐를 침범하여 폐출혈을 유발하며, 임상적으로 반복적인 폐출혈 및 혈뇨를 일으키는 질환의 감별진단에 반드시 고려해 보아야 한다¹⁻⁴.

폐출혈과 혈뇨의 원인으로 현미경적 다발성 동맥염이 원인인 경우는 매우 드물며 국내에서도 수차례 증례가 보고된 바 있었으나² 중추신경계 증상이 동반된 경우는 없었다. 따라서 저자들은 과거력상 반복적인 현미경적 혈뇨 소견을 보였으며 객혈, 신기능의 급속한 악화 및 중추신경계 증상으로 의식 변화 및 경련중첩증(status epilepticus)의 임상경과를 보인 현미경적 다발성 혈관염 환자 1예와 급속 진행 사구체신염(rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN) 양상의 특발성 괴사성 사구체신염(idiopathic necrotizing glomerulonephritis) 진단 후 스테로이드 감량 치료 중 객혈은 없었으나 폐침윤 및 비특이적 전신 증상의 악화 소견을 주소로 내원한 현미경적 다발성 혈관염 환자 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례 1

환 자 : 유○○, 74세, 여자

주 소 : 혈담

현병력 : 내원 3개월 전부터 기침, 객담이 있었고 내원 3일전부터의 혈담을 주소로 내원하여 시행한 단순흉부방사선촬영상 주로 우하엽에 국한된 폐포경화 소견 관찰되어 입원하였다.

과거력 : 내원 2년 전 및 5개월 전 고혈압, 미세혈뇨 주소로 비뇨기과 내원하여 시행한 신장초음파 및 경정맥요로조영술 검사상 특이 소견 없었다.

가족력 : 특이사항 없음

진찰 소견 : 입원 당시 혈압은 156/64 mmHg, 호흡수는 분당 20회, 맥박은 분당 70회, 체온은 36.2°C였다. 계통학적 문진상 소량의 하얀색 객담, 약 30ml/일 미만의 다갈색 혈담, 운동 시 호흡곤란을 호소하였으며, 육안적 혈뇨, 발열, 오한은 호소하지 않았다. 의식은 명료하였고, 결막은 창백하였으며 흉부청진상 수포음이 우측 하부 폐야에서 관찰되었다. 그 외 사지 및 신경학적 검사에서 특이소견은 없었다.

검사실 소견 : 입원 당시 시행한 말초 혈액 검사상 백혈구 6,850개/mm³, 혈색소 6.1g/dL, MCV 93.1fL, MCH 30.3pg, MCHC 32.6g/dL, 혈소판수 223,000개/mm³였다. 혈청 철 27μg/dL, 페리틴(ferritin) 119 μg/L였다. 생화학검사상 혈중요소질소 35.9 mg/dL, 크레아티닌 3.4 mg/dL, 총단백질 7.4 g/dL, 알부민 4.0 g/dL, ALP 73 U/L, AST 15 U/L, ALT 21 U/L였다. HBsAg 음성, anti-HCV 음성, 면역글로블린 및 혈청 보체치는 정상이었고, 혈청 항핵항체 (anti-nuclear antibody 이하 ANA) 음성, 항사구체기저막항체(anti-glomerular basement membrane antibody 이하 anti-GBM Ab) <10 EU/mL, perinuclear anti-neutrophil-cytoplasmic antibody (이하 p-ANCA) 1175.0 AAU, cytoplasmic anti-neutrophil-cytoplasmic antibody(이하 c-ANCA) 14.0 AAU, 소변검사상 RBC many/HPF 단백질 1+, 24시간 소변의 총단백량은 2629mg, 크레아티닌 제거율 10.2ml/min이었다.

방사선 소견 : 입원시 시행한 단순흉부촬영상 우하엽의 폐포경화 소견을 보였으며(Fig. 1A), 입원 10일째 시행한 흉부 전산화단층촬영상 양측 폐야의 미만성 폐포경화 소견 및 간유리음영이 관찰되었다(Fig. 1B).

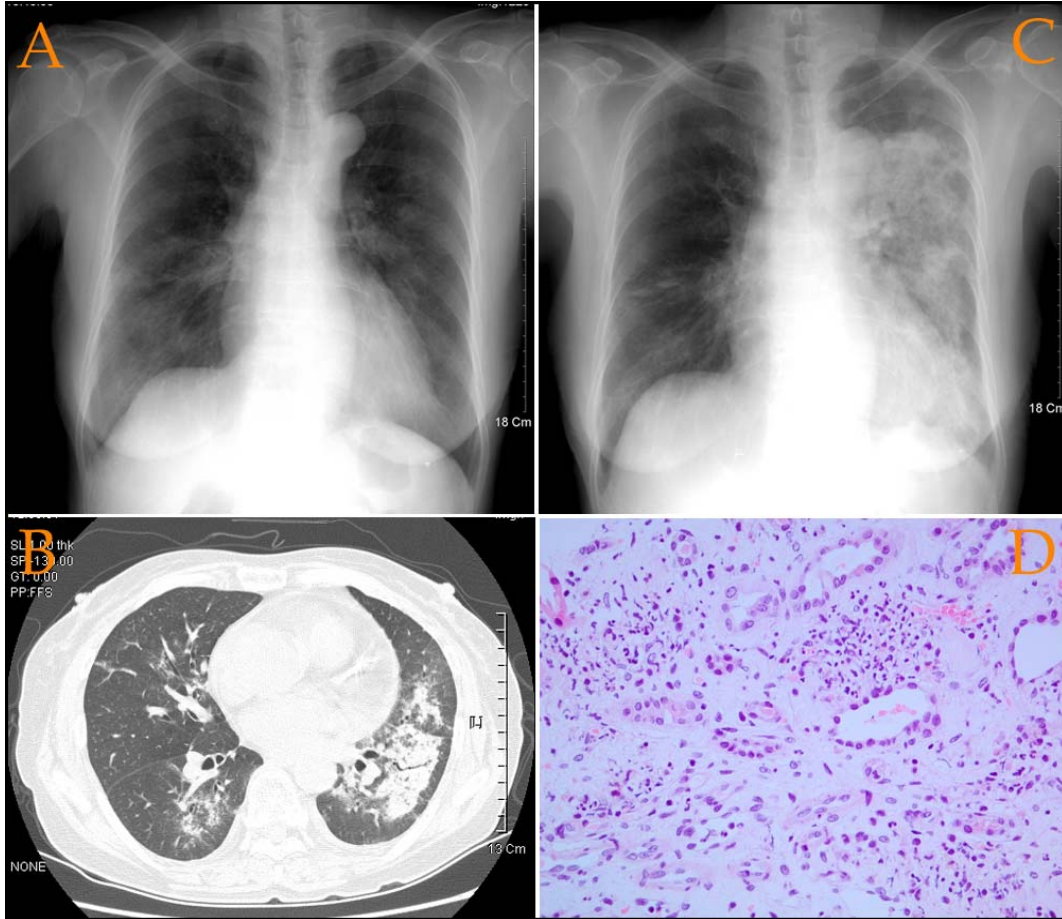


Fig. 1. (patient 1). A: PA chest film shows air space consolidation suggesting a pulmonary hemorrhage in Right lower lung field. B: PA chest film 8days after admission, shows more aggravated air space consolidation. C: Chest CT lung-window setting shows diffuse multifocal air-space consolidation and ground glass opacity in both lung fields sparing subpleural area. D: Renal biopsy shows leukocytoclastic angiitis involving small vessels in medulla. (H&E stain, ×400).

진단 및 임상 경과 : 수혈, 지혈제 및 항생제 투여 등 대증요법 유지하면서 원인 감별위한 검사 진행 하였으며 혈담 및 단순흉부촬영 소견이 호전 중이었으나, 입원 8일째부터 우상엽 폐포경화가 진행하면서(Fig. 1C), 혈담의 증가, 혈색소 수치의 저하가 나타났으며 크레아티닌 수치는 최대 5.0 mg/dL까지 상승되었다. 입원 12일째부터 양측 상지에서 시작하여 전신의 간대성근경련을 보이는 경련중첩증

(status epilepticus)이 지속되고, 말이 어눌해지는 증상(말더듬증), 연하곤란 및 의식의 혼미가 나타났다. 뇌 자기공명영상은 특이 소견 없었고 요추천자 결과 단백질 25mg/dL, 포도당 77mg/dL, 백혈구 0/mm³, 적혈구 0/mm³이었다. 뇌파검사 결과 경증의 대뇌 기능 장애를 시사하는 소견이었다. 임상 소견을 바탕으로 현미경적 다발성 혈관염 의심하에 입원 12일째에 메틸프레드니솔론(methylpred-

nisolone) 1g을 3일간 정주한 후 경구 프레드니솔론(prednisolone)을 유지하였고, 입원 13일째에 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide) 1g을 정주하였다. 입원 14일째부터 간대성근경련 등의 증상은 더 이상 나타나지 않았으며, 증상 및 단순흉부촬영상의 호전이 관찰되었다. 입원 30일째부터 단순 흉부방사선상 양측폐야의 폐포경화 소견은 더 이상 관찰되지 않았다. 입원 31일째에 확진을 위해 신장조직 검사를 시행하였다. 조직검사 결과 신수질의 소혈관에 백혈구 파괴성 혈관염(leukocytoclastic angiitis)의 소견, 총 4개의 사구체 가운데 2개에서 분절성 경화와 사구체 모세혈관의 유착이 관찰되었으며, 면역형광염색상 분절성 Ig M 및 혈청보체 C3의 침착이 mesangium에서 보였으나 극히 소량으로 관찰되었다(Fig. 1D). 입원 44일째 크레아티닌 2.5mg/dL까지 감소하였다. 이후 환자는 특이 증상 호소없이 소변검사상 RBC 2/HPF, 단백질 trace 수준으로 회복되었고, 사이클로포스파마이드는 매 4주 간격으로 총 3회까지 정주로 사용하였으며 현재 경구 프레드니솔론은 감량 복용하면서 4개월째 외래 추적 관찰 중이다.

증 례 2

환 자 : 홍○○, 57세, 남자
주 소 : 발열, 기침, 객담, 오심
현병력 : 내원 3일전부터 발생한 발열, 기침, 객담, 오심을 주소로 본원에서 시행한 단순흉부촬영상 양측성 폐포경화 소견 관찰되어 입원하였다.
과거력 : 내원 6개월 전 고혈압 진단받았으며 4개월 전 육안적 혈뇨 소견을 주소로 인근 내과 의원 방문하여 시행한 생화학검사상 혈청 크레아티닌 수치가 2.1mg/dL로 상승되어 있었고 추적 관찰 중 지속적인 증가 소견 있어 본원 신장내과로 전원되었다. 당시 시행한 신장조직 검사상 면역형광염색과 전자현미경에서 면역복합체 침착 소견은 없었

으며 p-ANCA 양성 특발성 괴사 사구체신염 진단(Fig. 2A)하에 메틸프레드니솔론 1g을 3일간 정주한 후 경구 프레드니솔론을 60mg/일에서 시작하여 내원 당시에는 20mg/일까지 감량 투여 중이었다.

가족력 : 아버지-위암, 어머니-고혈압

진찰 소견 : 입원 당시 혈압은 120/70 mmHg, 호흡수는 분당 22회, 맥박은 분당 123회, 체온은 38.6°C였다. 계통학적 문진상 발열, 기침, 오한, 소량의 노란색 객담, 오심 외에 호흡곤란, 전신쇠약감, 관절통을 호소하였으며 육안적 혈뇨, 객혈은 없었다. 흉부청진상 심잡음이나 분마음은 없었고, 양측 폐야의 호흡음은 정상이었다. 그 외 이학적 검사에서 특이소견은 없었다.

검사실 소견 : 입원 당시 시행한 말초 혈액 검사상 백혈구 8,850개/mm³, 혈색소 10.0g/dL, MCV 88.7 fL, MCH 29.6pg, 혈소판수 222,000개/mm³였다. 생화학검사상 혈중요소질소 63.6 mg/dL, 크레아티닌 4.0 mg/dL, 총단백질 5.4 g/dL, 알부민 2.5 g/dL, ALP 76 U/L, AST 80 U/L, ALT 36 U/L였다. HBsAg 음성, anti-HCV Ab 음성, 면역 글로블린 및 혈청 보체치는 정상이었고, ANA 음성, 한랭글로블린(cryoglobulin) 음성, p-ANCA 1164.0 AAU, c-ANCA 55.0 AAU, 소변검사상 적혈구 many/HPF 단백질 2+이었다. 대기 중 시행한 동맥혈가스 분석 결과 pH 7.516, 이산화탄소분압 31.3 mmHg, 산소분압 40.6mmHg, 중탄산염 25.3 mmol/L, 산소포화도 81.7%였다. 객담 검사상 동정된 균은 없었고, 폐포세척액의 폐포자충(pneumocystis carinii) 검사 음성, 거대세포바이러스 항원 검사(cytomegalovirus antigen assay) 음성이었다.

방사선 소견 : 입원시 시행한 단순흉부촬영상 양측 폐야에 중심성 폐포경화 및 우하엽의 폐포경화 소견을 보였으며(Fig. 2B), 입원 2일째 시행한 흉부 고해상 전산화단층촬영상 간유리음영이 양측 폐야에서 상부 및 중심성으로 관찰되었고, 양측 폐문부와 하측 기관지 양측에 임파선 종대가 관찰되

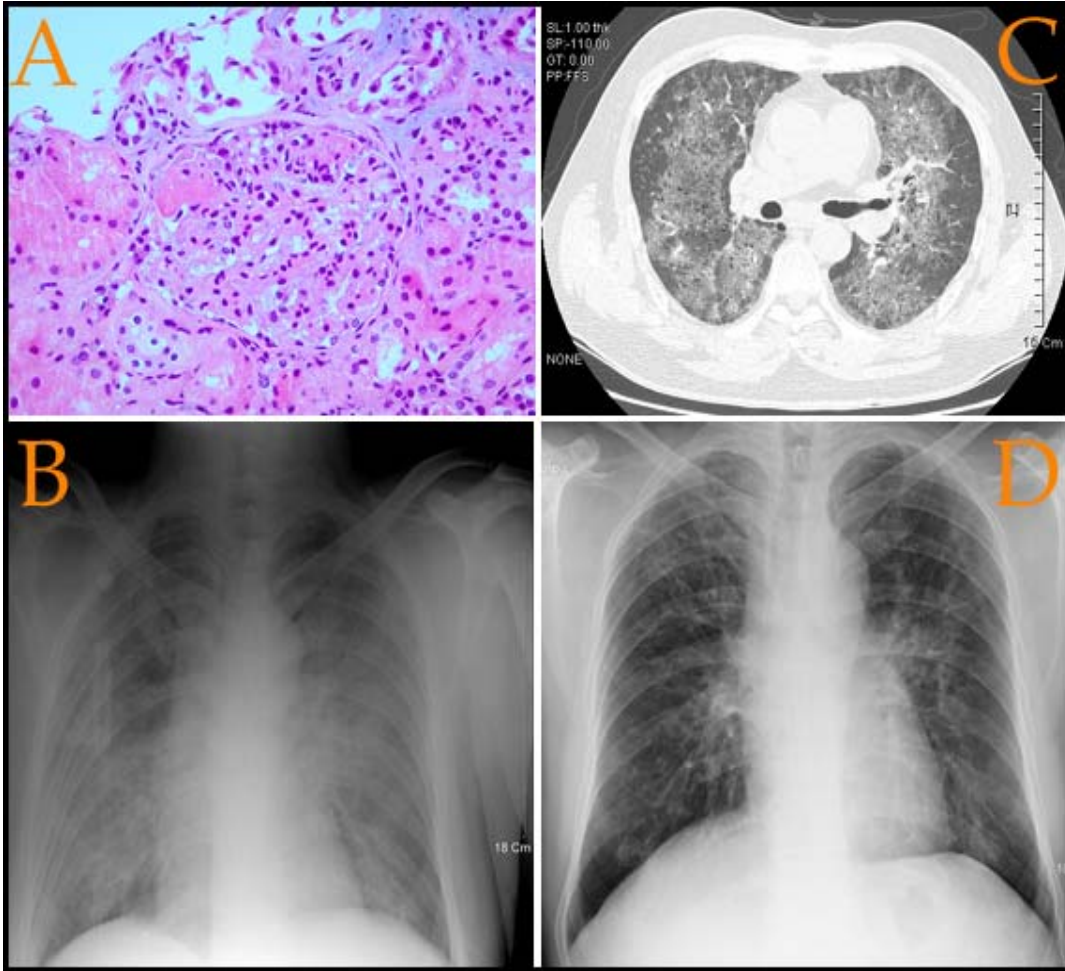


Fig. 2. (patient 2). A: Renal biopsy shows Focal segmental necrotizing glomerulonephritis. (H&E stain, $\times 400$). B: PA chest film shows bilateral ground glass opacity in central portion. C: High resolution Chest CT shows extensive ground glass opacities in the both lungs. D: PA chest film shows progressively improved bilateral ground glass opacities.

었다(Fig. 2C).

진단 및 임상 경과 : 항생제 등 대증요법 유지하면서 기침, 객담 및 발열 증상은 부분적으로 호전되었으나 전신쇠약감 심화, 단순흉부촬영의 악화 소견 관찰되었다. 동정된 감염균이 없고 충분한 항생제 사용에도 불구하고 임상적인 호전의 증거가 없어 감염보다는 특발성 괴사 사구체신염의 전신적인 증상발현인 현미경적 다발성 혈관염 의심하에

입원 27일째에 사이클로포스파마이드 1g을 정주하였다. 이후 단순흉부촬영(Fig. 2D) 및 증상 호전되었으며 소변검사상에서도 단백질 2+, 현미경적 혈뇨는 9/HPF까지 감소된 상태로 사이클로포스파마이드는 매 4주 간격으로 총 3회까지 정주로 사용하였고 현재 경구 프레드니솔론은 감량 복용하면서 3개월째 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

혈관염은 감염, 과민 반응 및 자가면역을 포함하는 다양한 기전에 의해 유발되는 혈관세포 및 그 주변조직에 대한 염증 반응이다. 1948년 Davson 등은 분절성 괴사성 사구체신염을 동반하는 결절성 다발성 동맥염(polyarteritis nodosa)의 현미경적 아형이 존재함을 제안하였다. 1994년 Chapel Hill Consensus Conference에서는 혈관염에서 나타나는 특징적인 소견 등을 제시하고 침범되는 혈관의 크기에 따라 분류하였는데, 중간 크기 이상의 혈관을 침범하는 결절성 다발성 동맥염과 구별하여 소동맥 이하를 침범하는 경우를 현미경적 다발성 혈관염이라고 처음으로 명명하였다. 소동맥 이하 작은 혈관을 침범하며 혈청학적으로 ANCA와 연관성이 높은 질환에는 현미경적 다발성 혈관염, 베게너육아종증(Wegener's granulomatosis), 척-스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome)이 있다^{5,6}.

현미경적 다발성 혈관염은 면역복합체의 침착 없이 모세혈관, 세동맥, 세정맥에 괴사성 혈관염을 나타내는 전신성 혈관염으로 임상적으로는 거의 대부분에서 신장 병변(국소성 분절성 괴사성 사구체 신염, pauci-immune focal segmental necrotizing glomerulonephritis)을 동반하며 근신경계, 피부, 폐, 장관 등을 침범하는 것으로 알려져 있다. 평균 발병 연령은 50세 이상이며, 남녀 비는 1.2-1.8:1로 남자에서 조금 더 흔하다. 대부분의 환자는 혈관염 진단 전에 전신쇠약감, 관절통, 식욕 부진, 체중감소, 발열 등 비특이적인 전신 증상을 경험하며 진단 당시에는 56-76%에서 이 같은 증상이 나타난다. 가장 흔한 증상은 신장 침범에 의한 것으로 빠르게 진행되는 사구체염이 특징이며 약 90%에서 부종, 소변감소증, 미세혈뇨증, 단백뇨 등의 소견이 나타나며 치료하지 않으면 신부전

이 급속하게 발생한다. 이 밖에도 근골격계 이상 증상(65-72%), 폐포출혈, 폐 침윤, 늑막삼출 등의 폐 침범 증상(50%), 위장관 출혈 증상(29%) 등이 있으며, 상기도 증상은 35% 정도로 베게너육아종증과 차이가 있다. 신경계 침범 증상은 약 28% 정도로 다른 ANCA와 연관된 혈관염과 비교하여 발생 빈도가 적은 편이다. 이 중 말초 신경병증은 14-36%, 중추신경병증은 이 보다 드문 약 12% 정도에서 발생하는 것으로 알려져 있으며 질병의 진행상 후기에 대부분 나타난다^{5,7-10}. 중추신경계 혈관염의 진단 역시 확진을 위해서는 뇌나 연수막(leptomeninges)의 조직검사가 필요하겠으나, 일반적으로는 진단에 상응하는 임상 증상 및 신경학적, 이학적 소견과 요추천자, 뇌 전산단층촬영, 뇌자기공명영상, 뇌혈관촬영술 등 비교적 덜 침습적인 진단법을 기본으로 하여 진단한다. 중추신경계 혈관염일 경우 뇌척수액 검사상 일반적으로 단백질 수치의 상승과 중등도의 뇌척수액백혈구증다증 소견 및 일부 IgG 합성증가와 oligoclonal band가 간혹 관찰된다. 방사선학적 검사상 뇌의 피질 혹은 백색질에 분포된 양측성, 다수의 천막위뇌경색(supratentorial infarcts) 소견이 가장 흔하다. 조영증강 소견도 관찰되나 비특이적일 수 있으며, 혈관촬영술상 중간 크기 동맥의 침범을 시사하는 미세동맥류, 협착증 등의 양성 소견을 보인 혈관염 환자군에서도 뇌 전산단층촬영의 35%, 뇌 자기공명영상의 25%에서 정상 소견으로 관찰된다¹¹. 본 증례 1의 경우에도 급속한 질병 악화 소견으로 신부전의 진행 경과 중 경련성 질환 유발 가능성의 약물 사용 내지는 기타 전해질 이상이 관찰되지 않는 상황에서 경련중첩증, 연하곤란, 의식의 혼미 및 말이 어눌해지는 등 신경학적 소견이 나타났으며 뇌파 검사상 전반적인 대뇌 기능 장애를 시사하는 소견이었으나 뇌 자기공명영상 및 요추천자 결과 특이 소견은 관찰되지 않았다.

결절성 다발성 동맥염은 일단 관해가 이루어지면 재발을 잘 하지 않는 경향이 있으나 현미경적 다발성 혈관염은 치료 후 2년 내에 1/3에서 재발한다⁶. 따라서 임상적는 반드시 침범된 혈관의 크기, 장기 침범(폐, 신장)의 유무, ANCA 양성 여부, 간염, 또는 동맥류의 소견을 보이는 비정상적인 동맥촬영술 소견이 있는지 등을 고려하여 두 질환의 감별을 해야 한다. 현미경적 다발성 혈관염은 병리 소견과 혈청학적 소견, 임상양상과 검사실 소견을 종합하여 진단할 수 있는데, 신 조직검사에서는 소동맥과 모세혈관벽에 다핵백혈구와 단핵구의 침윤, 국소성 분절성 괴사성 사구체 신염, 섬유양 괴사를 보이며 간접면역형광현미경 검사상 면역복합체가 관찰되지 않아야 한다. 혈청학적으로 ANCA 양성을 나타내며(p-ANCA 60%, c-ANCA 40%), 이차성 혈관염의 가능성이 확실히 배제되어야 한다. 혈청 보체치는 정상이고, 약 40%의 환자에서 anti-endothelial antibody, anti-cardiolipin antibody 등이 발견되며, ANA나 류마티스 인자(rheumatoid factor) 양성을 보이기도 한다.

ANCA 연관성 전신성 혈관염의 치료는 스테로이드 제제가 주 치료법이며 신장이나 폐 병변이 심한 경우 고용량 스테로이드요법과 사이클로포스파마이드와 아자치오프린(azathioprine)과 같은 세포독성약물의 병합 투여가 권유된다. 현미경적 다발성 혈관염의 5년 생존율은 60%-80%라고 알려져 있으며 초치료 종결후 5년이내에 재발할 확률은 50%이다. 특히 본 증례 2의 경우처럼 관해 후 유지요법 중 스테로이드의 감량이나 중단 과정에서 재발하는 경우가 많고 이러한 재발은 종종 감염에 의해 유도되기도 한다. 주요 사망원인은 혈관염 자체의 활성도가 조절되지 않는 경우, 또는 감염이 병발한 경우이며 환자가 고령이면서 신부전이 있으면 조기 사망의 위험이 증가한다⁹.

요 약

저자들은 급성신부전과 미만성 폐포출혈이 있으면서 중추신경병증이 동반된 현미경적 다발성 혈관염 환자 1예와 특발성 괴사 사구체신염 진단 후 스테로이드 감량 도중 폐침윤이 동반된 전신적인 현미경적 다발성 혈관염의 형태로 재발한 환자 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Davson J, Bell J, Platt R. The kidney in periarteritis nodosa. *Q J Med* 1948;17:175-202.
2. 서창균, 이승현, 김상현, 김경찬, 김민수, 한승범 등. 미만성 폐포출혈 양상을 나타낸 현미경적 다발성 혈관염 1례. *결핵 및 호흡기 질환* 2002;53(2):202-8.
3. 한혜숙, 황준규, 정혁상, 송석호, 주권욱, 박계영 등. 붕소상 폐(Honeycomb Lung) 소견을 보인 현미경적 다발성 혈관염 2예. *결핵 및 호흡기 질환* 2002;52:550-6.
4. 강경호. 폐포출혈증후군. *결핵 및 호흡기질환* 2000;48:671-81.
5. Leonard HC, George D. Chapter 79. Vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibody. In: Shaun R, Edward DH, Clement BS, editors. *Kelly's Textbook of Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001.p.1165-84.
6. Jennette JC, Falk RJ, Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512-23.
7. Dolin P. Polyarteritis nodosa presenting as acute blindness. *Ann Emerg Med* 1994;24:

- 523-5.
8. Loic G, Bernard DG, Ramiro C, Martine G, francois L, Patrice C, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999;42(3):421-30.
9. 박경우, 양해주, 이승우, 김문재, 김준미, 권건호. Microscopic Polyangiitis 1예. *대한내과학회지* 1999;56(1):139-45.
10. 변재원, 이인홍, 정자현, 김기찬, 김태환, 전재범 등. Peripheral neuropathy를 동반한 Microscopic polyangiitis 1예. *대한 류마티스학회지* 2000;7(2):163-7.
11. A. Carolei, S.Sacco. Central nervous system vasculitis. *Neurol Sci* 2003;24:S8-10.
-