

백혈구 감소증이 동반된 성인형 스틸병 1예

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스 내과학교실

이형숙 · 정재욱 · 신도현 · 송현주 · 최정희
서유진 · 남동호 · 박해심 · 서창희

= Abstract =

A Case of Adult-onset Still's Disease Associated with Leukopenia

Hyoung Suk Lee, M.D., Jae Wook Jung, M.D., Do Hyun Sin, M.D.,
Hyun Ju Song, M.D., Jeong Hee Choi, M.D., Yoo Jin Suh, M.D.,
Dong Ho Nahm, M.D., Hae Sim Park, M.D., Chang Hee Suh, M.D.

*Department of Allergy-Rheumatology, Ajou University
School of Medicine, Suwon, Korea*

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a multi-systemic inflammatory disorder characterized by high spiking fever, evanescent salmon-colored rash, arthralgia or arthritis, leukocytosis and the involvement of various organs. However, leukopenia is rarely associated with AOSD. It may be due to hemophagocytic syndrome, which usually present with acute febrile illness, pancytopenia, hepatosplenomegaly, and hyperferritinemia. We report a case of 28-year-old man with AOSD and leukopenia. There is no evidence of other causes of cytopenia and hemophagocytosis in bone marrow examination. Leukopenia can be the initial presentation of AOSD.

Key Words: Adult-onset Still's disease, Leukopenia

서론

성인형 스틸병(adult-onset Still's disease; AOSD)은

비교적 드문 질환으로 고열, 소실성 피부병변, 관절
통 혹은 관절염, 백혈구 증다증 및 다발성 전신 장
기 침범을 특징으로 하는 염증질환이다¹⁻³⁾. 성인형
스틸병에서 백혈구 감소증은 매우 드물며, 이 경우

<접수일 : 2002년 9월 26일, 심사통과일 : 2002년 12월 2일 >

※통신저자 : 서 창 희

경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스 내과

Tel : 031) 219-5118, Fax : 031) 219-5154, E-mail : chsuh@ajou.ac.kr.

에 식혈증후군(hemophagocytic syndrome)과 동반되어 나타나는 것으로 보고되었다^{4,5)}. 백혈구 감소증이 동반된 AOSD는 매우 드물며 국내에서는 보고된 예가 없다. 저자들은 2002년 1월에 고열과 경부 림프절 종대, 그리고 다발성 관절통을 주소로 내원하여 AOSD로 진단받고 치료받은 28세 남자 환자 1예에서 백혈구 감소증이 동반되었던 것을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남자, 28세

주 소: 고열과 다발성 관절통

현병력: 28세 남자 환자는 평소 비교적 건강히 지내던 중 1997년부터 매년 1주일 정도 고열을 경험하였으나 별다른 치료 없이 회복되었고, 2001년 12월 초에는 양측 경부 림프절 종대가 동반된 고열이 호전되지 않아 외래 경부 감염내과에 입원하였다. 발열은 대개 밤이나 새벽에 한 차례씩 있었고 오한과 전신통을 동반하였으며 경부 림프절 조직 검사 후 경과 관찰 중 증상 호전되어 퇴원하였다. 외래 추적 관찰 중 다시 다발성 관절통 및 고열을 주소로 2002년 1월 류마티스 내과에 입원하였다.

과거력: 특이소견은 없었다.

가족력: 특이소견은 없었다.

문진소견: 전신통, 다발성 관절통, 오한, 발열, 두통, 인후통, 기침, 객담을 호소하였다.

신체검진소견: 내원 당시 활력 징후는 혈압 120/80

mmHg, 맥박 78회/분, 호흡 19회/분, 체온 39.5°C이었다. 급성 병색을 보였고, 의식은 명료하였다. 두경부 검사 시 양측 편도의 발적 및 종창이 관찰되었고, 양측 경부에서 1.5~2 cm의 다발성 임파선 종창이 촉진되었으며 압통은 없었다. 흉부 진찰에서 호흡음은 정상이었고, 심박동은 규칙적이고 심잡음은 들리지 않았다. 복부 촉진상 간과 비장은 촉진되지 않았으며, 장음은 정상이었다. 우측 견관절, 주관절, 양측 완관절, 족관절, 종족 지관절에 압통이 있었고 양측 완관절, 족관절에 종창이 있었다.

검사소견: 입원 시 말초 혈액검사에서 혈색소는 12.1 g/dl, 헤마토크리트 36.3%, 백혈구 2910/mm³, 혈소판 179,000/mm³이었고, 감별 혈구 계산에서 림프구 51.7%, 단구 5.1%, 중성구 38%이었으며, 생화학적 검사에서는 AST/ALT가 67/138 U/L로 증가된 소견 이외에 모두 정상이었고, 추적 검사결과는 표 1과 같다. 혈청 전해질은 정상이었고, ferritin은 414 µg/L로 증가되어 있었다. 소변 검사는 정상이었고, CEA는 정상, 면역학적 검사상 류마티스 인자 및 항핵항체는 음성이었으며, 적혈구 침강속도는 45 mm/hr, C-반응단백(CRP)은 3.64 mg/dl이었다. 혈청 IgG 1,910 mg/dl, IgA 528 mg/dl, IgM 114 mg/dl이었고, B형 간염 바이러스 표면 항원, C형 간염 바이러스 항체, 거대세포 바이러스 항체, 포진 바이러스, EBV, HIV 항체 등은 모두 음성이었으며, ASO, 혈액 배양도 음성이었다. 말초혈액 도말검사에서 백혈구 감소증 소견이 관찰되었고, 골수 조직검사상 세포 충실성은 정상이었으며, M/E ratio와 거대핵세포가 경도

Table 1. Laboratory results of presented case during the course of disease

	Admission (December 2001)	2 weeks later	Readmission (January 2002)	After steroid therapy	Normal values
Hemoglobin (mm/L)	13.9	14.4	12.1	15.2	11.7~17.1
Leukocytes ($\times 10^9/L$)	2.81	6.78	2.91	11.44	3.90~9.69
Platelets ($\times 10^9/L$)	108	252	179	229	134~387
AST/ALT (units/L)	35/17	33/69	67/138	27/36	5~40/8~41
Total Bilirubin (umol/L)	0.3	0.4	0.3	0.5	0.2~1.2
Albumin (g/L)	3.9	4.1	3.7	4.3	3.3~5.2
Ferritin (ug/L)	377	239	414	93	30~233
ESR (mm/hr)	22	38	45	4	0~10
CRP (mg/dL)	2.4	1.6	3.6	<0.4	0.0~0.8

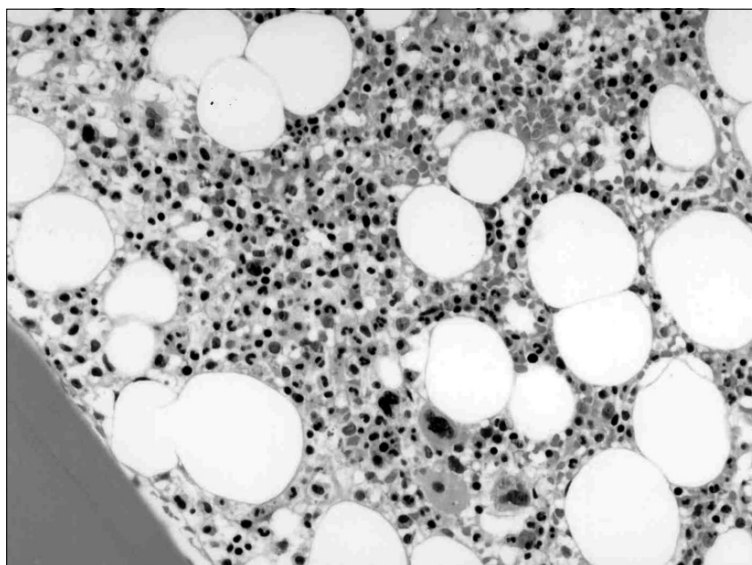


Fig. 1. Overall 50~60% cellularity marrow showing slightly increased M/E ratio and megakaryocytes with full maturation of myeloid series and focal serous degeneration.

로 증가된 소견(그림 1)을 보였다.

방사선소견: 양측 수족관절(그림 2), 골반 및 요추 X선 사진상 특별한 소견은 없었다. 전신 골스캔 사진상 양측 견관절, 주관절, 우측 완관절의 섭취 증가를 보였다. 복부 전산화단층촬영 및 흉부 X선 사진에서 특별한 소견은 없었다.

조직검사소견: 좌측 경부 임파선 조직 검사 결과 저배율에서는 부피질부위에 경계가 명확한 괴사(necrosis)가 관찰되었고, 고배율에서는 괴사내부에 핵과괴 조각들(karyorrctic nuclear debris)이 현저하게 관찰되었으나, 괴사 주변부는 면역아세포(immunoblast) 및 조직구(histiocyte)와 같은 대세포(large cell)로 둘러싸여 있어 아급성 괴사성 염증소견을 보였다.

치료 및 경과: AOSD 진단받고 prednisolone 40 mg으로 치료를 시작하여 증세 호전 후 퇴원하였으며, 퇴원 후 prednisolone 15 mg까지 줄였으나 다발성 관절통 재발하여 현재 prednisolone 15 mg과 methotrexate 주 1회 17.5 mg 복용하면서 추적 관찰하고 있다.

고 찰

AOSD는 1971년 Bywaters에 의해 처음 보고된 이래로 원인이 확실히 밝혀지지 않은 매우 드문 질환

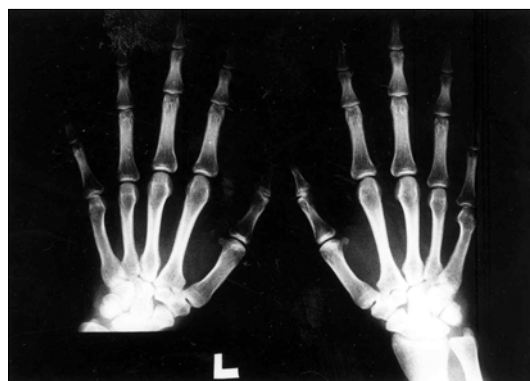


Fig. 2. There is no definitive evidence of joint swelling or marginal erosion or bony destructive change in bones of hand.

으로 고열, 소실성 피부병변, 관절통, 관절염, 백혈구 증가증 및 다발성 전신 장기 침범을 특징으로 하는 염증질환이다. AOSD의 진단은 확진을 위한 검사가 없어 특이도, 민감도, 정확도가 타 기준에 비해 높은 Yamaguchi의 진단 criteria가 가장 널리 사용되고 있다. Yamaguchi 등에⁶⁾ 의하면 1) 일주일 이상 지속되는 39°C 이상의 고열, 2) 2주 이상 지속되는 관절통, 3) 전형적인 연어색의 반점구진성 발진, 4) 말초혈액

백혈구 $10,000/\text{mm}^3$ 이상(과립구 80% 이상) 등의 대항목(major criteria)과 1) 인후통, 2) 입파선염, 비장비대, 3) 간침범, 4) 류마티스인자와 항핵항체 음성 등의 소항목(minor criteria) 중에서 대항목 2개 이상을 포함한 5개 이상의 항목을 만족하고, 감염, 종양, 또는 다른 류마티스 질환 등이 배제되면 진단할 수 있다.

진단에 있어서 발열은 특징적인 소견이다. 본 증례에서는 내원 당일부터 38.5°C 에서 40°C 에 이르는 quotidian fever 양상으로 주로 저녁 늦게 나타났으며 경험적 항생제에 반응하지 않았고, 빈호흡, 빈맥 소견이 보이지 않았으며 감염의 병소가 될 만한 부위를 신체검진으로 찾을 수 없었다. 배양 검사(혈액 2회, 객담, 소변, 분변)상 음성 소견을 보여 패혈증을 배제할 수 있었다. 발열 시 체간과 사지에 호발하는 연어빛 내지는 분홍빛의 반점진상의 피부발진은 관찰되지 않았으며 보고에 따르면 특징적인 피부발진은 환자의 87%에서 보이는 것으로 알려져 있다^{7,8)}.

관절염 혹은 관절통은 AOSD 환자의 86%에서 동반된다^{8,9)}. 주로 대칭성, 다발성 양상으로 슬관절, 완관절, 중수지관절, 근위지관절 등을 침범하며 특히 고관절에 심한 손상을 준다고 보고되었다. 본 증례에서는 우측 견관절, 주관절, 양측 완관절, 족관절, 종족 지관절에 관절통을 호소하였고 이학적 검사 결과 압통 및 종창이 관찰되었다.

입파선 비대는 44%에서 보고되며 주로 경부와 하악골하의 입파선이 흔히 침범되며 약간의 압통이 동반된다. 입파선 조직 검사 결과 형질세포와 다형핵 백혈구가 침윤된 반응성 증식을 보인다^{7,8)}. 본 증례에서는 입원 당시부터 양측 경부의 다발성 입파선 비대를 볼 수 있었으며 조직 검사 결과 아급성 괴사성 염증 소견이 관찰되었다. 경부입파선 조직 검사 결과 아급성 괴사성 염증 소견 시 Kikuchi's disease를 포함하여 전신성 홍반성 낭창, 단순 포진성 입파선염, 입파종을 감별해야 하는데, 조직검사 소견상 악성 입파종을 의심할 만한 비전형적인 세포가 관찰되지 않았고, 문진 및 신체검진 소견, 혈청학적 검사에서 전신성 홍반성 낭창, 단순 포진성 입파선염을 의심할 수 있는 소견은 없었다. 약 일주일 내내 지속되는 미열과 함께 주로 경부 입파절의 입파선염으로 나타나는¹²⁾ Kikuchi's diseases는 일반적으로 3개월 이내에 저절로 좋아지는 경과를 보이나, 본 환자에

서는 스테로이드 치료 후 증세의 호전이 있다가 감량 도중에 관절염이 재발한 것으로 배제할 수 있었다. 이학적 소견과 초음파 검사에서 비종대는 관찰되지 않았다.

간종대와 간기능 이상 소견이 각각 25%와 35%에서 나타나고 이는 활성화된 기존의 질환 때문인 것으로 생각되며 기존 질환이 조절되면 정상화된다⁸⁾. 본 증례에서는 1차 입원 시 SGOT/SGPT는 정상이었으나 2차 입원 후 5일째 $67/138$ IU/L까지 증가하였고 steroid therapy 이후 다시 정상화되는 소견을 보였다.

근육 침범으로는 전신적인 근육통이 질병의 초기에 간혹 관찰된다^{8,10)}. 본 증례에서도 입원 당시부터 전신통을 호소하였으나, 근육 효소치(CK)는 정상이었다.

혈액학적 소견으로 환자의 80~90%에서 말초혈액 백혈구 증가가 나타나며 정적혈구 정색소 빈혈을 보인다^{7,8,10)}. $400,000/\text{mm}^3$ 이상의 혈소판 증가가 관찰될 수 있으며, 혈청 ferritin은 79%에서 증가되어 있고 평균치는 $1,200$ ng/ml이며⁷⁾, AOSD에서 특징적으로 증가되는데 질병의 활성도와 진단의 표지자 및 치료의 반응도를 볼 수 있는 지표가 된다고 보고되고 있다^{7,10)}. 활성기의 AOSD의 혈청 ferritin의 증가는 세망 내피계(reticuloendothelial system)의 활성화와 관련이 있을 것으로 추측되고 있다. 본 증례의 말초 혈액 검사에서 혈색소는 12.1 g/dl, 헤마토크리트 36.3%, 백혈구 $2910/\text{mm}^3$, 혈소판 $179,000/\text{mm}^3$ 이었고, 감별 혈구 계산에서 림프구 51.7%, 단구 5.1%, 중성구 38%로 오히려 질병의 활성기에 백혈구 감소를 보였고, 임상증상 호전 및 혈청 ferritin의 감소와 함께 백혈구 수치는 정상으로 회복되었다(표 1). Hemophagocytic syndrome과 동반된 AOSD 환자의 경우 골수 검사상 적혈구, 혈소판 및 백혈구를 탐식하고 있는 성숙 조골구가 관찰되며⁵⁾, 주로 범혈구 감소증(pancytopenia)의 형태로 나타난다. Hemophagocytosis를 동반한 AOSD 환자의 혈청 ferritin은 매우 증가되는 것으로 보고되었다⁴⁾. 본 증례에서는 혈청 ferritin의 최고치도 $414\mu\text{g/L}$ 로 비교적 크게 증가하지 않았고 골수 검사에서 hemophagocytosis 소견은 관찰되지 않았다.

백혈구 감소증을 제외하고는 Yamaguchi와 Ohta가⁶⁾ 제안한 발열, 관절통의 대항목 중 2가지 이상 그리고 인후통, 간기능 이상, 림프절 종대, 류마티스 인자와 항핵항체 음성을 소항목으로 하여 포함 5가지

이상 양성일 때를 기준으로 하여 본 증례가 AOSD의 진단기준에 합당함을 확인하였다. 일반적으로 백혈구 감소증의 원인으로는 크게 골수에서의 생성 감소, 말초에서의 파괴 증가를 들 수 있는데 본 증례의 경우 골수 조직 검사에서 세포 충실성은 정상이었고, 오히려 M/E ratio와 거대핵세포가 정도로 증가된 소견 보여 생성 감소에 의한 원인은 배제할 수 있었다. 후천적인 말초 파괴의 원인으로 류마티스관절염, 전신성 홍반성 낭창 등의 자가 면역성 질환과 aminopyrine, α -methyl dopa 등 hapten으로 작용하는 약의 복용, antineutrophil antibody 존재 및 HIV 등의 바이러스 감염¹³⁾ 들 수 있는데, 약물 복용의 경력은 없었고, 면역학적 검사 결과 류마티스 인자 및 항핵항체는 음성, B형 간염 바이러스 표면 항원, C형 간염 바이러스 항체, 거대세포 바이러스 항체, 포진 바이러스, EBV, HIV 항체 등은 모두 음성이었으며, ASO 음성, 배양 검사 모두 음성이었다. 신체 검진 및 복부 전산화촬영에서 간이나 비장종대도 관찰되지 않아서 말초 울혈(sequestration) 또한 배제되었다. 본 환자에서 발열과 함께 나타나는 특징적인 발진이 없고, 관절 증상이 늦게 나타났으며, leukopenia와 함께 ferritin이 비교적 크게 증가되어 있지 않아서 진단이 다소 지연되었다. 최근에는 exclusion criteria 없이 대항목에 1) 발열, 2) 관절통, 3) 일시적 홍반, 4) 인후염, 5) 80% 이상의 다형핵 백혈구 수치, 6) 20% 미만의 glycosylated ferritin의 6개 항목을 포함시키고, 10,000/mm³개 이상의 백혈구 증가증을 특징적 발진과 함께 소항목에 포함시켜 AOSD 진단에 있어 기존의 Yamaguchi의 진단 criteria보다 높은 특이도를 보였다는 보고가¹¹⁾ 있어 새로운 진단 criteria의 필요성이 제시되기도 하였다.

요 약

AOSD의 진단은 확진을 위한 검사가 없어 주로 진단 criteria를 이용한 임상소견을 기초로 하여 이루어지게 되는데 대부분 백혈구 증가증을 보이는 것으로 보고되어왔다. 백혈구 감소증이 동반된 AOSD는 매우 드물며, 국내에서는 보고된 예가 없다. 저자들은 고열, 경부 림프절 종대, 그리고 다발성 관절염을 주소로 내원하여 AOSD로 진단받고 치료받은 28세

남자 환자 1예에서 백혈구 감소증을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) 조균석, 유대현, 윤형란, 이명호, 이제경, 심승철 등. 한국인에서 adult onset Still's disease의 임상상과 예후 인자에 관한 연구. 대한류마티스학회지 1998;5:64-75.
- 2) 이은봉, 송영욱. Adult onset Still's disease 22예의 임상적 고찰. 대한류마티스학회지 1995;2:52-9.
- 3) Bywaters EG. Still's disease in the adult. Ann Rheum Dis 1971;30:121-33.
- 4) Kumakura S, Ishikura H, Munemasa S, Adachi T, Murakawa Y, Kobayashi S. Adult onset Still's disease associated hemophagocytosis. J Rheumatol 1997; 24:1645-8.
- 5) Coffernils M, Soupart A, Pradier O, Feremans W, Neve P, Decaux G. Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemophagocytic syndrome. J Rheumatol 1992;19:1425-7.
- 6) Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashowagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol 1992;19:424-30.
- 7) Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashowagi H, et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. J Rheumatol 1990;17:1058-63.
- 8) Reginato AJ, Schumacher HR Jr, Baker DG, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. Semin Arthritis Rheum 1987;17:39-57.
- 9) Esdaile JM, Tannenbaum H, Hawkins D. Adult Still's disease. Ann J Med 1980;68:825-30.
- 10) Schwarz-Eywill M, Heilig B, Bauer H, Breitbart A, Pezzutto A. Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity. Ann Rheum Dis 1992;51:683-5.
- 11) Fortrel B, Zing E, Golmard J-L, Moel GL, Bissery A, Rioux C, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult onset Still's disease. Medicine 2002;81:194-200.
- 12) Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: An analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. Semin Diagn Pathol 1988;5:329-45.
- 13) Sim TC, Galdman AS. Defects in neutrophils: an overview. Allergy Proc 1991;12:31-6.