

1형 나반응을 동반한 근결핵양나 1례*

계명대학교 의과대학 피부과학교실

노 용 지 · 최 윤 애 · 이 규 석 · 송 준 영

=Abstract=

A Case of Borderline Tuberculoid Leprosy with Type 1 Reaction

Yong Ji Ro, MD; Yoon Yae Choi, MD; Kyu Suk Lee, MD; Joon Young Song, MD

*Department of Dearmatology,
Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

Reactions are acute or subacute hypersensitivity states that complicated the existing active and, more often, the treated infection. A modern description of reactions in Hansen's disease will include 3 types such as Type 1 reaction, erythema nodosum leprosum, and Lucio's phenomenon. Type 1 reaction occurs in patients suffering from borderline leprosy during the first six months of treatment. Characteristic symptoms are nerve pain concomitantly with muscle paralysis, rapid swelling & erythema of some or all of the skin lesions and edema of face, hands & feet. It is generally considered that this type of reaction is a delayed hypersensitivity phenomenon in which antigen from breaking down bacilli reacts with T lymphocytes. Our case was sixty five year old woman who had multiple erythematous, swollen lesions on the both hands, feet and face, and suffered from paresthesia, dyshydrosis and mild tenderness on that sites 1 year ago. The symptoms were more aggravated 20 days ago. General symptoms were accompanied such as fever, malaise, fatigue, loss of appetite. Family and past history was non contributory. And we tried many tests, skin smear and skin biopsy and then concluded final diagnosis was borderline tuberculoid leprosy with type 1 reaction. We had treated this patient with 20-40mg of prednisolone, 100mg of dapson, 200mg of clofazimine and 600mg of rifampicin daily for a week, and then, had transfered to special leprosy clinic in the mild improved state.

Now we present a case of borderline tuberculoid leprosy with type 1 reaction with references.

Key Words: Leprosy, Type 1 reaction

서 론

나반응은 나병을 치료하는 동안 혹은 치료받지 않은 상태에서 나타나는 급성 과민성 나병 합병증으로 세가지로 대별 되어지는데 각각은, 1형 나반응(up grading, down grading), 2형 나반응(Erythema

nodosum leprosum, ENL) 그리고 Lucio's phenomenon이다¹⁾. 1형 나반응은 중간형나에서 호발하며 치료 첫 6개월에서 잘 생긴다. 특징적인 증상들로는 신경통 및 근육마비, 안면부 및 수족부의 부종, 병변의 현격한 홍반과 부종들을 볼 수 있다. 2형 나반응은 나종형나에서 dapson 치료 3개월에서 3년 사이에 호발하며 홍반성 결절들이 전신에 대칭성으로 나타난다. 그리

* 이 논문은 1990년 계명대학교 을중연구비 및 동산의료원 조사 연구비로 이루어졌음.

고 Lucio's phenomenon은 치료받지 않은 환자에서 나타나며 이는 미만성 비결절성의 병변을 보여주고 주로 나중형 나에서 유발된다. 나반응으로 인해 신경손상이나 눈에 침범되어 증상이 나타날때 부신피질ホルモン제를 시급히 사용하여 손상의 영구화를 막아 주거나 신속한 호전을 가져와야 한다¹³⁾. 그러나 우리나라는 아직까지 나병의 신환자가 다수 발생하며 나반응으로 인하여 불구가 되는 경우가 가끔 나타나는 안타까운 현실에 있다. 본원 피부과학 교실에서 효과적으로 치료한 1형 나반응을 동반한 근결핵양나 1례를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자 : 이 ○○ 나이 : 65 성별 : 여자

주 소 및 기간 : 안면부의 홍반성 부종과 양측 수족부에 현격한 부종 및 동통.

현병력 : 내원 약 1년 전부터 수부, 족부, 안면부에 다수의 홍반성 병변과 수족부의 감각이상, 발한장애를 나타내었으며 내원 약 20일 전부터 병변부에 급격한 부종이 생기면서 신경통이 동반되었다(Fig 1-3).

과거력 및 가족력 : 특이사항 없었음.

피부소견 : 양측 수부, 족부, 안면부에 홍반성 병변 및 부종을 나타내었으며 병변부는 다소 반짝거리는 양상을 보였다. 가장자리는 약간 융기되었고 중심부는 경미하게 함몰되었으며 부분적으로 표피탈락의 소견도 보였다(Fig 4).

전신이학적 소견 : 발열, 피로감, 무력감 및 식욕

부진등 전신증상을 동반하였다.

일반검사 소견 : 일반혈액 검사, 요검사, 분변검사, 일반화학 검사 그리고 흉부 X-선 검사 등은 정상범위 혹은 특이소견 없었다.

피부 도말검사 : 나균에 대한 피부도말 검사는 치료 초기에는 음성 이었으나 치료경과중 양성(++)으로 나타났다.

병리조직학적 소견 : H & E 염색상 진피전반에 걸쳐 상피양 세포와 다핵 거대세포로 구성된 다수의 육아종성 병변이 산재함을 볼 수 있었고(Fig 5-6) AFB 염색상 소수의 붉게 염색되는 bacilli가 보였다



Fig 2. Erythematous, edematous and swollen lesions of both hands and forearms.



Fig 1. Erythematous and edematous lesions of the face.



Fig 3. Erythematous, edematous and swollen lesions of feet.



Fig 4. Erythematous and edematous lesions which were slightly elevated in the periphery and depressed centrally with mild desquamation.

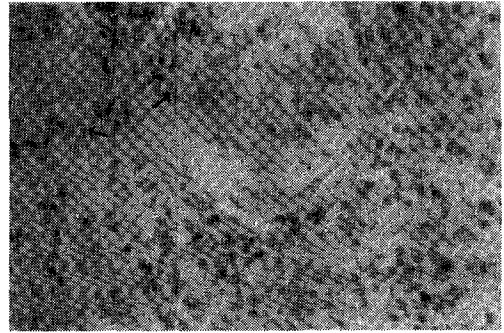


Fig 7. Small rod shaped *M. leprae* bacilli were shown in the dermis (AFB stain, x 400).

100mg, clofazimine 200mg, rifampicin 600mg을 1주일간 투여한 후 증상의 호전을 보였으며, 그 이후 환자는 나병 특수기관으로 이송되어 계속적인 치료를 받아 피부병변 및 신경통등 임상증상의 현격한 호전을 가져왔다.

고 찰

나병의 나반응에 대한 현대적인 기술은¹⁾ 크게 세 가지 즉 1형 나반응, 2형 나반응(ENL) 그리고 lucio's phenomenon으로 대별 되어지며 각각의 임상적 양상 또한 특이하다. 1형 나반응은 중간형 나 환자들이 있어 치료 첫 6개월에 호발하며 특이한 임상 양상으로는 신경통이 주된 증상으로 나타나며, 이때 촉진시 압통이 유발되고 때때로 비후된 신경이 만져지기도 한다. 신경 침범은 요골신경이 흔하며 손목 및 손가락의 내측에 동통이 나타난다. 신경 침범에 의한 운동장애가 동반되기도 하는데 요골신경 침범시 외곡수지, 슬와신경 침범시 족하수 제7 중추신경 침범시 안면마비등이 유발된다. 즉각적인 치료가 제공되어 질때 이러한 장애들은 회복 가능하나 적절한 치료를 받지 못한경우 영구화 되어질 수 있다. 1형 나반응의 또 다른 임상 양상은 병변의 급격한 홍반과 부종으로 병소는 윤이나게 보이고 호전될 때 표피 탈락이 일어나기도 한다. 안면부, 수부, 족부등에 심한 부종이 역시 유발되어지며, Kar²⁾등은 나성 결절홍반 유사한 결절성 발진이 나타나며 2형 나반응에서 나타나는 고열, 피로감, 오심과 구토, 비출혈, 관절통등도 나타난다고 보고 하였다. 1형 나반응의 병리발생 기전은 나균의 파괴로 인해 생긴 항원과 T-림프구의 반응으로 인한 지연 과민반응에 의해 유발되는 것으로 알려져 있다. 세포매개 면역에 의해 1형 나반

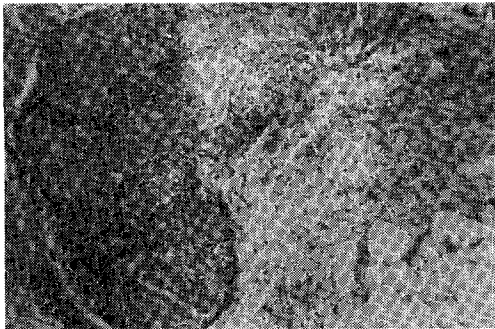


Fig 5. Multiple granulomas were shown in the dermis(H & E stain, x 40).

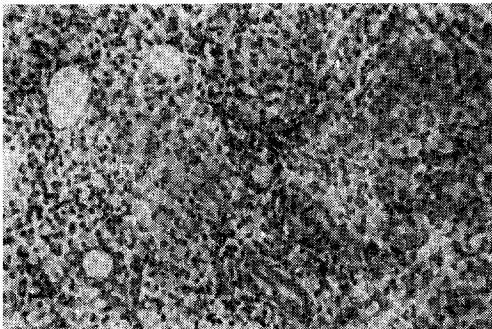


Fig 6. A granuloma was consisted of epithelioid cells, lymphohistiocytes, foreign body giant cells (H & E stain, x 100).

(Fig 7).

치료경과 : 하루에 prednisolone 20-40mg, dapsone

응은 다시 두가지 형태로 나누어 지는데, 치료로 인해 세포매개 면역이 증가할 때 상행성(upgrading) 혹은 가역(reversal) 반응이라 하고 다음과 같은 경로를 거치게 된다: LL-BL-BB-BT-TT. 반면에 세포매개 면역이 감소할때 하행성(down grading) 반응이라 하며 TT-BT-BB-BL-LL의 경로를 거치게 된다. 1형 나반응의 조직학적 소견은³⁾ 육아종 주위로 경도의 미만성 세포의 부종을 나타내며 진피 전반에 섬유아 세포의 증식, 거대 세포 출현등을 나타낸다. 심한 경우 피부의 궤사와 궤양이 나타나며 중국에는 피부와 신경의 섬유화 변화를 보여주게 된다. 신경통은 부종과 육아종에 의해 신경내 압력이 증가하게 되고 팽창된 신경이 뼈 혹은 건막의 tunnel에 포위 되면서 유발되어 지고 드물게 농양 형성에 있어 생길 수도 있다. 2형 나반응은 1912년 Dr. M. Murata에 의해 나경 결절 홍반(erythema nodosum leprosum)이라고 불리웠으며¹⁾ 나중형나의 환자에서 잘 생긴다. 이는 Dapsone 치료 후 3개월에서 3년에 호발하며 환자의 치료 상태는 좋은 것으로 되어있고 도말 검사상 granular(dead) bacilli가 관찰 되어진다. 임상 양상으로는 신경통과 운동마비가 흔하나 대부분 중등도 이하이며 1형 나반응 보다 치료 하기가 쉽다. 이것은 조직학적으로 1형 나반응과는 달리 세포 반응에 의한 신경내 부종이 심하지 않기 때문이다. 그러나 Malaviya등은⁴⁾ 통증이 유발된 신경에서 중성구의 침착으로 신경 농양이 형성되면 예외적으로 심한 통증이 유발 되기도 한다고 보고하고 있다. 조직소견으로 Murphy 등은⁵⁾ capillaries, venules 그리고 small to medium sized artery and vein에 궤사성 혈관염의 소견을 보인다고 하였고, Anthony등은⁶⁾ 병변부의 미세구조 변화를 관찰한 결과 혈관의 전반적인 손상을 볼 수 있으며, 혈관벽에 면역 복합체의 침착을 나타낸다고 보고하였다. 피부 병변으로 맑은 홍반성 결절들이 양측성 그리고 대칭적으로 나타나며 압력을 가할때 압통이 생기며 주위 피부 보다는 다소의 온감이 있다. 이러한 병변들은 Tuberculosis, Sarcoidosis, Acute rheumatism시 나타나는 결절 홍반과 구분해야 한다. 그외에 동반 되어지는 증상으로 Jaundice⁷⁾, Rapid progressive glomerulonephritis, myeloid leukemoid reaction⁹⁾, 발열, 피로감등이 있다. 발생기전은 보체 관여하의 항원-항체반응으로 humoral antibody response라 하겠다.

Andreoli등은⁹⁾ M. leprae와 soluble M. leprae 항원에서 나타나는 phenolic glycolipid에 대한 circula-

ting antibody level을 검사한 결과 ENL 반응 중 현저히 감소하였으며 회복시 증가하는 것을 보고 하였다. 2형 나반응의 악화 요인으로 간헐적인 세균성 감염, 수술, 스트레스, 임신과 출산, potassium iodide의 섭취 등을 들 수 있다.

마지막으로 Lucio's phenomenon으로 나중형 나의 미만성 비결절성 형태로서 주로 치료받지 않은 환자에서 유발되어지고 Mexico 등지에서 자주 볼 수 있다. 이 미만성 나는 1852년 Mexico의 Alvarado와 Lucio에 의해 'Lepra manchada'로 기술되어졌고 1948년 Latapi와 Zamora¹⁰⁾에 의해 전세계에 알려졌다. 1978년 Rea와 Levan¹¹⁾은 다음과 같이 기술하였다. "Lucio's phenomenon clinically consisted of subtle acute inflammatory lesions that evolved into hemorrhagic infarcts, which, in turn, progressed to crusted erosions or frank ulceration that healed with atrophic scar". Rea등¹²⁾ Lucio's phenomenon이 임상적, 병리 조직학적 그리고 치료에 있어서도 1형 및 2형 반응과 완전히 구분되어지는 것으로 보았고 발생 기전은 나균의 무한한 번식에 의해 숙주의 방어기전이 약화된 것으로 보고하였다.

본 증례의 경우 양측 수족부 및 안면부에 발한장애 및 이상감각을 동반한 홍반성 병변이 내원 1년 전부터 있었으며 내원 약 20일 전부터 급작스럽게 병변부에 홍반성 부종이 심해지면서 신경통이 동반되었다. 그리고 나균에 대한 피부도말 검사상 치료 초기에는 음성 소견을 보였으나 치료 경과 중 양성을 나타내었다. 이로인해 저자들은 특징적인 1형 나반응 중 하행성반응을 동반한 근결핵양나로 진단할 수 있었다.

나반응의 치료는¹³⁾ 1형 나반응의 경우 대량의 부신피질 호르몬제 투여가 필요하며 일반적으로 60-80 mg의 PDN을 하루에 투여한다. 반응의 진행은 투여 24-48시간 내에 조절된다. 만약 효과가 만족스럽지 못하다면 용량을 증가시키거나 하루 1회 이상 주기도 한다. 신경을 침범한 경우 손상된 감각 및 운동 신경을 회복시키기 위해 수개월에 걸쳐 부신피질 호르몬제를 투여하여야 하며 치료 초기에 clofazimine 300mg을 하루에 투여하는 것이 효과적이다. 치료 수 주후부터 clofazimine 용량을 감량하여 하루 100mg까지 줄인다. 이때 항나제는 계속해서 사용한다. 2형 나반응의 치료는 부신피질 호르몬제와 항나제가 필요하며 부신피질 호르몬제의 사용이 장기화되어 질때 clofazimine을 사용하기도 한다. Sehgal등은¹⁴⁾ clofazimine을

투여 치료후 factor B, C3 level의 현격한 증가와 C3 d의 감소를 나타내는 것으로 보아 clofazimine이 complement modulating activity가 있다고 보고 clofazimine이 2형 나반응의 특효약이라 주장하기도 했다. 그러나 아직까지 치료의 선택은 thalidomide로 알려져 있고 100mg을 하루에 4회 투여하며 48시간내에 반응의 진행은 조절된다. 다음 2-3주에 걸쳐 감량하며 재발시 치료를 다시 시작한다. Thalidomide 치료후 X-ray spectrophotometry를 이용하여 병변부의 iron 농도를 측정한 결과 현격한 증가를 보였다¹⁵⁾. 또 기형성 효과로 인해 임신부에서는 사용하지 않는다. Miller등은¹⁶⁾ Cyclosporin A를 사용하여 임상 및 조직학적으로 효과가 있었으며, Wallach등은¹⁷⁾ 혈장교환 혹은 신선 냉동 혈장의 주입요법으로 급격한 호전을 가져왔다고 보고하였다.

본 증례의 경우 치료경과는 하루에 prednisolone 20-40mg, dapsone 100mg, clofazimine 200mg, rifampicin 600mg을 1주일간 투여하여 증상의 호전을 가져온 뒤 나환자 특수기관으로 이송하여 치료하였다. 치료 약 1개월 후 신경통은 소실되었고 병변부는 현저히 호전되어 정상생활이 가능해졌으며 계속적인 외래 방문으로 추적 관찰되고 있다.

요 약

나환자에 있어 1형 나반응은 신경통 및 근육마비, 병변부의 현격한 부종과 홍반, 안면과 수족부의 부종을 특징으로 하는 질환으로 세포매개 면역의 증감에 따라 상행성 반응과 하행성 반응으로 구분되어 진다. 저자들은 65세의 여자 환자에서 안면부 및 양측 수족부에 심한 홍반성 부종 및 신경통등의 증상이 갑자기 악화되어 발생하였고 피부 병변부의 나균도말 검사상 양성을 보인 1형 하행성 반응을 동반한 근결핵양나 1례를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. William HJ: Reactional states in hansen's disease. *Star* 1983; Jan-Feb: 1-3.
2. Kar HK, Saxena AK: Type 1 lepra reaction in borderline leprosy with unusual clinical presentation. *Indian J Lepr* 1987; 59(2): 219-222.
3. Moschella & Hurley: *Dermatology* ed 2: WB

- Saunders 1985, 954-955.
4. Malaviya GN, Mukherjee A, Ramu G: Roles of surgical decompression in Ulnar neuritis in Leprosy. *Lepr India* 1982; 54(1): 123-129.
5. Murphy GF, Sanchez NP: Erythema nodosum leprosum: nature and extent of the cutaneous microvasular alteration. *J AM Acad Dermatol* 1986; 14(1): 59-69.
6. Anthony J, Vaiday MC, Dasgupta A: Ultrastructure of skin in erythema nodosum leprosum. *Cytobios* 1983; 36(141): 17-23.
7. Kumar B, Singh S, Kaur S: Jaundice occurring as a complication of ENL. *Lepr India* 1980; 52(4): 586-90.
8. Chaudhary SD, Sen R, Jain VK, et al: Leukemoid reaction in erythema nodosum leprosum in a leprosy patient. *Indian J Lepr* 1988; 60(4): 572-576.
9. Andreoli A, Brett SJ, Draper P, et al: Changing in circulating antibody levels to the major phenolic glycolipid during erythema nodosum leprosum in leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobac Dis* 1985; 53(2): 211-217.
10. Latapi F, Zamora AC: Clinical evaluation of lucio's phenomenon. *Int J Lepr* 1948; 16: 421-426.
11. Rea TH, Levan LE: Clinical manifestation of lucio's phenomenon. *Arch Dermatol* 1978; 14: 1023-1028.
12. Rea TH: Clinical and histopathological findings of lucio's phenomenon in the leprosy patients. *Lepr Revi* 1979; 50: 107-111.
13. Robert R Jacobson: Hansen's disease drug in use. *Star* 1990; Mar/Apr: 1-5.
14. Sehgal VN, Sharma V, Sharma VK: The effect of anti reactional drugs on the complement components in the type II, erythema nodosum leprosum, reaction. *Br J Dermatol* 1988; 119(2): 255-258.
15. Sheskin J, Gorodetsky R, Weinreb A, et al: Iron content of Skin before and after thalidomide treatment of lepra reaction. *Dermatologica* 1981; 163(2): 145-150.
16. Miller RA, Shen JY, Rea TH, et al: Treatment of chronic erythema nodosum leprosum with cyclosporin A produces clinical and immunohistologic remission. *Int J Lepr Other Mycobac Dis* 1987; 55(3): 441-449.
17. Wallach D, Bussel A, Koch P, Pennec J, et al: Plasma exchange in severe erythema nodosum leprosum. *Int J Artif Organs* 1986; 9(3): 183-188.