

성인형 스틸병

계명대학교 의과대학 가정의학과교실

이동환 · 박정웅 · 현지원 · 김대현 · 서영성[†]

성인형 스틸병(adult onset Still's disease, AOSD)은 원인 미상의 급성 전신성 염증성 질환이다. 임상 증상으로는 고열, 관절통 및 관절염, 고열 시 악화되는 홍반, 간비종대, 림프절 종대 등을 보이고, 검사에서는 백혈구 증가증(특히, 호중구), 간기능 이상, ESR, CRP 및 혈청 ferritin의 증가를 보이며, 류마티스 인자, 항핵항체 등은 음성 소견을 보인다. 저자들은 고열과 근육통으로 내원한 52세 여자에서 스테로이드 복용 후 증상의 급격한 관해를 보인 환자를 경험하였기에 보고한다.

중심 단어: 성인형 스틸병, 백혈구 증가증, Ferritin, 스테로이드

서 론

유년기 류마티스 관절염의 전신형인 스틸병이 성인에서 발생하는 성인형 스틸병(adult onset Still's disease, 이하 AOSD라 함)은 1971년 Bywaters¹⁾에 의해서 처음으로 보고된 질환으로 원인 불명열의 한 원인으로 인정받고 있다. AOSD의 진단은 주로 임상소견을 기초로 이루어지는데 고열, 관절통, 관절염, 심한 근육통, 소실성(evanascent) 피부병변, 체중감소, 인후통, 림프절 종대 및 간비종대의 소견과 백혈구 증가증, 혈청 ferritin의 증가, 항핵항체 음성, 류마티스 인자 음성 등의 검사 소견이 진단하는 데 도움이 된다.²⁻⁴⁾

저자들은 2006년 2월 고열과 근육통으로 내원하여 입원 치료받은 52세 여자 환자에서 임상 증상과 검사실 소견, 그리고 방사선학적 검사를 통해 AOSD 1예를 진단하고 관해하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 윤○○, 52세, 여자

주 소: 고열, 근육통

현병력: 환자는 고혈압 환자로 평소 건강하게 지내던 중 2006년 2월 내원 7일 전부터 발생한 갑작스런 고열과

전신 근육통을 주소로 방문하였다. 발열, 인후통은 내원 전 개인의원 치료에 반응이 없었으며, 근육통은 다소 호전을 보였다. 본원 외래 방문 시에 사지에 가렵지 않은 홍반성 피부발진이 발생하였고, 발열 시에 홍반과 근육통이 악화되는 양상이었다.

과거력 및 가족력: 비흡연가, 비음주자로 5년 전 고혈압을 진단받고 현재 항고혈압제(안지오텐신 수용체 차단제)를 복용 중이며, 5년 전 자궁 근종으로 혈관 색전술을 시행 받았다. 항고혈압제 외에 약물 복용력은 없으며, 알러지 기왕력이나 특별한 여행력도 없었다. 가족력에서는 어머니가 제2형 당뇨병 환자였다.

전신증세: 발열, 전신통, 전신 무력감, 인후통, 경한 기침, 홍반성 발진을 호소하였다.

이학적 소견: 내원 당시 혈압 120/80 mmHg, 체온 38.4°C, 맥박 80회/분, 호흡수 20회/분이었으며 의식은 명료하였다. 사지와 하복부에 홍반성 반점상 피부 병변이 있었고, 인두는 약간 충혈되어 있었으나, 흉부 청진에서 거친 호흡음과 수포음을 들을 수 없었다. 복부 진찰에서 장음은 증가되지 않았고, 압통과 반발통은 없었으며 간, 비장 및 종괴는 촉진되지 않았다.

검사실 소견: 입원 당시 말초 혈액검사에서 혈색소는 12.2 g/dL, 헤마토크리트 37.1%, 백혈구 24,810/mm³, 혈소판 211,000/mm³이었고, 감별혈구 계산에서 림프구 7.1%, 단핵구 1.1%, 중성구 89.6%이었으며, 생화학 검사에서 총단백 6.8 g/dL, 알부민 3.4 g/dL, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, alkaline phosphatase (ALP) 149 IU/L, AST 53 IU/L, ALT 52 IU/L, BUN 15 mg/dL, creatinine 0.8 mg/dL, glucose 136 mg/dL, 칼슘 8.7 mg/dL, 인 3.9 mg/dL로 측정되었다. 소변

접수일: 2006년 3월 15일, 승인일: 2006년 7월 10일

[†]교신저자: 서영성

Tel: 053-250-7263, Fax: 053-250-7071

E-mail: ysseo@dsme.or.kr

검사는 백혈구 11~15개/HPF, 적혈구 2~4개/HPF였으며, 한국형 출혈열 항체, 렙토스피라 항체, 쯔쯔가무시 항체는 모두 음성이었다. 혈침속도는 51 mm/hr로 증가되어 있었고, CRP는 11.5 mg/dL였다. 혈액, 소변, 대변에서 시행한 세균배양검사는 음성이었고, VDRL로 시행한 매독혈청검사에서 음성, Widal 검사에서 H항원만 양성(1:32), ASO 역가는 음성이었다. 류마티스 인자, anti-dsDNA, HIV 항체는 음성이었고, 항핵항체는 speckled 1:20, cytoplasmic 1:40이었다. 말초혈액 도말검사에서 급성 염증 반응 소견을 보였다.

입원 4일 후 추적 혈액검사에서 백혈구 $12,660/\text{mm}^3$, 혈소판 $421,000/\text{mm}^3$, ESR 56 mm/hr, CRP 13.2 mg/dL, 혈청 ferritin은 2000 ng/mL 이상 측정되었고, 입원 9일째 퇴원하였고, 퇴원 6일째 추적 혈액검사에서 백혈구 $10,580/\text{mm}^3$, 혈소판 $355,000/\text{mm}^3$, ESR 46 mm/h, CRP 0.87 mg/dL, 혈청 ferritin은 1,105 ng/mL로 각각 감소하였다.

흉부 단순 방사선 사진에서는 특이 소견 관찰되지 않았고, 단순 복부 촬영에서 두 개의 골반강내 석회화 음영이 관찰되었다. 복부 초음파검사에서 두 개의 석회화된 자궁 근종과 2 cm 크기의 간내 혈관종이 관찰되었다. 복부 컴퓨터 단층촬영에서는 두 개의 간내 혈관종과 비장 비대증 소견이 관찰되었고(그림 1) 좌측 신장에 신결석이 있었으며, 기타 췌장, 담낭 등에는 특이 소견이 없었다. 심장초음파검사에서 심낭삼출이나 이상 운동증은 관찰되지 않았으나, 경도의 좌심실 이완장애를 보였다.

임상 경과: 발열 10일째 입원하였고 발열 조절을 위해 먼저 acetaminophen을 사용하였으나, 발열이 조절되지 않

았다. 입원 3일째부터 정주 항생제(ciprofloxacin)를 사용하였으나, 발열은 지속되었다. 입원 4일째 비스테로이드성 소염제를 사용하면서 발열 곡선에 변화가 생겼으며, 입원 5일째 prednisolone을 하루 30 mg 사용한 후 체온이 급적으로 정상화되고 근육통이 호전되어 경과 관찰하다 입원 9일째 퇴원하였다. 이후 외래 추적관찰하면서 prednisolone을 서서히 감량하고 있는 중이며, 혈청 ferritin, CRP, ESR로 추적 관찰 중에 있다.

고 찰

AOSD는 1971년 Bywater¹⁾가 유년기 류마티스 관절염(juvenile rheumatoid arthritis, Still's disease)의 전신 증상과 관절염을 동반한 14예를 처음으로 보고한 질환으로 고열, 소실성(evanascent) 피부병변과 관절염 등을 특징적으로 나타내었다. 드문 질환임에도 불구하고 전세계적으로 발병 빈도는 증가 추세이며, 보통 남성과 여성의 비율은 비슷하고 16~35세에서 가장 많이 발생한다. 특이한 증상과 검사가 없어 진단이 어려운 경우가 많으며, 불명열의 원인이 되는 다른 질환을 배제한 뒤에 진단을 내릴 수 있으므로 진단 및 치료가 늦어지기 쉽다. 원인 불명열의 약 8%를 차지한다.⁵⁾

AOSD는 원인 미상의 전신성 염증성 질환(systemic inflammatory disease)으로서 고열, 피부 발진, 관절염, 인후통, 간종대, 비종대, 림프절종대, 장막염, 인후통 등의 임상증상과 함께 백혈구 증가증(37% 에서 $2\text{만 이상}/\text{mm}^3$), 혈침속도의 증가, 류마티스 인자 음성, 항핵항체 음성, 혈청 ferritin치 증가 등의 검사실 소견을 특징으로 한다.⁵⁾ 본 질환의 피부 발진은 특징적으로 야간에 발생하는 고열과 동반하여 나타나는 연어 빛의 반점 구진상 발진(salmon colored, evanescent, maculopapular rash)으로 열이 내리면서 사라지는 경향을 보인다. 하지만 이러한 전형적인 피부 병변 외에도 드물게 두드러기와 같은 비전형적인 피부 병변이 나타날 수 있다. AOSD 진단을 위해 제시된 몇 가지 분류기준은 표 1과 같다.

AOSD의 치료로 비스테로이드성 소염제와 부신피질스테로이드제가 일차 치료로 흔히 사용되지만, 일부 환자에서는 반응이 없거나 약물 중단 후 재발되어 대부분의 환자들에서 장기적인 고용량의 부신피질스테로이드 투여가 필요하다. 따라서 비스테로이드성 소염제에 반응이 없는 환자에서 고용량의 부신피질스테로이드 투여에 따르는 심각한 부작용을 줄이기 위해 항류마티스제제 또는 methotrexate 같은 면역억제제가 이차 치료로 사용되지만 결과는 만족스럽지 못한 상태이다.^{5,9)} AOSD의 치료 반응에 대해 보고된 바에 의하면, salicylates 또는



그림 1. 복부 컴퓨터 단층 촬영에서 경도의 비장 비대증(□) 소견을 보임.

Table 1. Classification of AOSD.

Criteria	Yamaguchi et al ⁶⁾	Cush ⁷⁾	Fautrel et al ⁸⁾
Major	Arthralgia > 2 weeks Fever > 39°, intermittent ≥ 1week Typical rash WBC > 10,000 (> 80% Granulocytes)	(2 points) Quotidian fever > 39° Still's (evanescent) rash WBC > 12000/mm ³ + ESR > 40 mm/hr Negative RF and ANA Carpal Ankylosis	Spiking fever ≥ 39° Arthralgia Transient erythema Pharyngitis PMN ≥ 80% Glycosylated ferritin ≤ 20%
Minor	Sore throat Lymphadenopathy and/or splenomegaly abnormal LFTs negative ANA and RF	(1 point) Onset age < 35 years Arthritis Prodromal sore throat RES involvement or abnormal LFTs Serositis Cervical or tarsal ankylosis	Maculopapular rash Leukocytes ≥ 10000/mm ³
Diagnostic combination	Exclusion Criteria Infections Malignancies Rheumatic diseases Diagnosis 5 criteria (at least 2 major)	Probable AOSD: 10 points with 12 weeks observation Definite AOSD: 10 points with six months observation	4 major criteria 3 major + 2 minor

indomethacin 같은 비스테로이드성 소염제만 사용할 경우 약 20%의 환자에서 전신적인 증상과 관절염이 조절되며,¹⁰⁾ 전체 환자의 60~80%가 관해에 이르기 위해 부신피질 스테로이드를 사용해야만 되는데, 대부분 고용량의 부신피질 스테로이드를 장기간 사용해야 하는 경우가 많다.^{9,10)} 그 밖에 항말라리아제, Gold제, penicillamine 등이 사용되고 그 효과들이 일부 보고되어 있으며, 면역억제제인 methotrexate, cyclosporine 등은 고식적 치료에 반응이 없는 AOSD 환자에서 유용한 치료일 뿐 아니라 스테로이드 요구량을 감소시킨다는 일부 보고들이 있다.¹¹⁾ 최근엔 TNF- α 길항제인 infliximab과 면역 글로불린 정주에 대한 연구가 이루어지고 있다.

예후에 나쁜 영향을 미치는 인자로 견관절이나 고관절 침범이 있는 경우, 다발성 관절염, 소아 류마티스 관절염의 병력 등이 제시되고 있다.²⁾ 내원 시 혈청 알부민 농도가 3.5g/dL 미만인 환자에서 재발형이나 만성형의 경과를 보여 예후가 나쁘다고 보고되었다.¹²⁾ 또한 혈침 속도, 백혈구 수 또는 CRP와 같은 급성기 반응물질들처럼 혈청 ferritin 치가 질환의 활성도 유무를 평가하는데 유용하며 치료성과의 판단 및 치료지침을 결정하는데 중요한 역할을 한다고 보고되었다.¹³⁾ 전신 증상은 1년 이

내(평균 9개월) 호전을 보이거나¹⁴⁾ 수년 후 재발을 보일 경우 처음보다 경한 형태로 나타나고,⁵⁾ 관절 증상이 주된 형태인 만성 관절형에서는 더 심한 증상과 관절 파괴를 초래할 수 있다.¹⁴⁾

ABSTRACTS

Adult Onset Still's Disease

Dong Hwan Lee, M.D., Jeung Woong Park, M.D., Ji Won Hyun, M.D., Dae Hyun Kim, M.D., Young Sung Suh, M.D.[†]

Department of Family Medicine, Keimyung University College of Medicine, Daegu, Korea

Adult onset Still's disease (AOSD) is an uncommon acute systemic inflammatory disease of unknown origin. The clinical features include high spiking fever, arthralgia or arthritis, transient maculopapular rash, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, and serositis. The laboratory findings include leukocytosis(neutrophilia), elevation of AST, ALT, ESR, CRP and serum ferritin, and negative

rheumatic factor and anti-nuclear antibody. We report a case of a 52-year old woman whom symptom is subsided after steroid use. (J Korean Acad Fam Med 2007;28: 210-213)

Key words: adult onset Still's disease (AOSSD), leukocytosis, ferritin, steroid

참 고 문 헌

1. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971;30(2):121-33.
2. Cush JJ, Medsger TA Jr, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987;30(2):186-94.
3. Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima H, Kashiwagi H, et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol* 1990;17(8): 1058-63.
4. Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y, Revenant MC, Agneray J, Kahn MF, et al. Serum ferritin and isoferitins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J Rheumatol* 1994; 21(5):890-5.
5. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Decary F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70(2):118-36.
6. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19(3):424-30.
7. Cush JJ. Adult-onset Still's disease. *Bull Rheum Dis* 2000; 49(6):1-4.
8. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(3):194-200.
9. Aydinoglu AO, D'Cruz D, Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. Low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19(3):431-5.
10. Marchesoni A, Ceravolo GP, Battafarano N, Rossetti A, Tosi S, Fantini F. Cyclosporin A in the treatment of adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 1997;24(8):1582-7.
11. 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(5):683-5.
12. 조균석, 유대현, 윤형란, 이인홍, 배상철, 김성운 등. 한국인에서 adult onset Still's disease의 임상과 예후 인자에 관한 연구. *대한류마티스학회지* 1998;5:64-75.
13. 서기현, 안홍준, 차훈석, 김진석, 고은미. Adult onset Still's disease 환자에서 질환의 활동 지표로서의 혈중 ferritin의 역할. *대한류마티스학회지* 1998;5:76-82.
14. Wouters JM, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med* 1986;61(235):1055-65.