

항호중구 세포질 항체(ANCA) 양성으로 진단된 Wegener 육아종증 3예

제명대학교 의과대학 내과학교실

허정숙 · 이수형 · 박성배 · 김현철

병리학교실

박 관 규 · 이 상 숙

과 함께 보고하는 바이다.

서 론

증례

증례 1

환자 : 전○○, 여자 22세.

주소 : 육안적 혈뇨.

현病력 : 입원 4년전 전신성 부종이 관찰되어 약을 복용하며 지냈으며 입원 2년전 기침, 객담, 흉통, 전신쇠약감으로 시내 모병원에서 공동을 가진 결핵으로 진단받았으나 항결핵제를 3개월간 복용한 후 임의로 치료를 중단하였다. 입원 4개월전부터 기침과 농성객담, 전신쇠약감, 하지에 반점 구진상 수포 및 농포가 발생하였고 1주일후 발열, 오한, 양측 옆구리 통증, 육안적 혈뇨가 발생되었다. 입원 2주전부터는 발열, 오한, 인후통, 기침, 농성객담, 객혈, 흉통이 발생되었으며 입원 2일전부터는 객혈, 흉통, 혈뇨가 더욱 심해져 입원하였다.

이학적 소견 : 입원 당시 혈압은 100/60 mmHg, 맥박수 82회, 호흡수 22회, 체온은 37°C였다. 의식은 명료하였고 안면부종은 없었다. 결막은 창백해 보였고 구강내 궤양이 관찰되었다. 청진상 폐에서 수포음은 들리지 않았으며 심장에 잡음도 들리지 않았다. 복부 촉진상 간, 비장은 촉지되지 않았고 복수도 없었다. 양측 늑골척추 각 부위에 경한 압통이 있었으며 양측 하지에 다발성의 흉반성 반점과 가피가 형성된 결절이 관찰되었다.

검사실 소견 : 입원 당시 시행한 말초혈액검사상 혈색소 9.0 g/dl, hematocrit 26.9%, 백혈구수 9,630/mm³, 혈소판수 249,000/mm³이었고 혈구침강속도는 32 mm/hr였다. 뇨검사상 비중이 1.015, pH 8.5, 단백뇨(+)이었다.

Wegener 육아종증은 상·하기도의 괴사성육아종, 사구체신염, 전신의 작은 혈관을 침범하는 원인미상의 복합 임상증후군으로서 1931년 Klinger¹⁾가 처음으로 부검에서 비장 육아종, 동맥염 및 사구체병변이 있고 심한 파괴성 부비동염과 신장염 및 뇨독증을 가진 환자를 보고하였다. 1936년 Wegener²⁾는 결절성 동맥주위염 (periarteritis nodosa)과 분명히 구별되는 비, 부비강, 후두 및 폐에 괴사성 육아종이 있고 특이한 육아종성 신장염을 동반한 환자 3예를 보고함으로써 이질환을 새로운 임상질환으로 확립시켰다.

1970년대 초기 치료하지 않은 이들 환자의 평균생존기간이 5개월밖에 안되는 치명적인 질환이었으나³⁾ cyclophosphamide가 이 질환의 치료에 사용되어 극적 호전됨이 알려지면서 본 질환은 cyclophosphamide 투여로 영구적 혹은 장기간의 관해가 가능한 질환으로 인식되고 있다^{4~6)}.

최근 각종 혈관염에서 흔히 검출되는 항호중구 세포질 항체(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)는 특히 Wegener 육아종증 환자에서 특이하게 높게 나타나며 치료후 그 수치가 감소함이 알려지고 있어 Wegener 육아종증의 진단과 치료에 대한 반응의 지표로서 점차 보편화되어 사용되는 추세에 있다^{7~15)}. 저자들은 최근 폐출혈과 괴사성 사구체신염, ANCA 양성을 보인 Wegener 육아종증 3예를 경험하였기에 문헌고찰

침혈반응(+)였고 강화대시야하에서 적혈구 다수, 백혈구 2개, 뇨침사검사상 적혈구 원주는 관찰되지 않았다. 혈청 전해질은 Ca 9.5 mg/dl, PO₄ 4.7 mg/dl, Na 139 mEq/L, K 3.8 mEq/L, Cl 100 mEq/L, BUN 18 mg/dl, 혈청 creatinine 1.5 mg/dl, glucose 92 mg/dl, cholesterol 167 mg/dl, 혈청 총단백질 7.1 g/dl (albumin 3.0 g/dl), 총 bilirubin 1.0 mg/dl, alkaline phosphatase 55 U/L, SGOT 14 U/L, SGPT 15 U/L였다. 혈청 철 7 µg/dl, 총철결합능은 216 µg/dl였다. 1일 총뇨단백배설량은 1.2 g, creatinine 청정율은 분당 22.6 ml였다. 혈청 학적 검사에서는 ASO titer 50 unit, CRP 8.0 mg/dl, Rheumatoid factor (+), VDRL (-), ANA (-), HBsAg (+), HBeAg (+), Anti-HBs (-), Anti-HBe (-), cryoglobulin (-)였으며 C3 105 mg/dl, C4 36.7 mg/dl였다. C-ANCA 치는 양성이었다.

수차례 실시한 객담 도말검사에서 결핵균은 증명되지 않았고 객담 배양검사에서 *Candida albicans*, alpha hemolytic streptococci가 다수 배양되었다.

흉부 X-선 소견 : 입원 당시 우폐상야에 주위벽이 두꺼

운 공동이 있었고 양측폐하야에 경계가 분명치 않는 폐침윤이 관찰되었으며 (Fig. 1A & 1B) 13병일째에는 좌폐상야에 다발성의 작은 공동이 생기면서 양폐 전체에 반점상 침윤이 확장되어 있었다 (Fig. 2).

신생검 : 사구체는 국소적인 세포증식이 있었으며 일부 모세혈관내 섬유성 혈전이 있었으며 그 주위에는 상피성 crescent 형성을 보여주었다 (Fig. 3).

피부생검 : 진부상부의 혈관이 파괴되어 fibrin 삼출과 함께 다해 백혈구의 심한 침윤을 보여 소위 전형적인 leukocytoclastic angitis의 소견을 보여주었다 (Fig. 4).

치료 및 경과 : 입원 당시부터 미열이 지속되었으며 객혈, 기침, 농성객담, 흉부 X-선상 결절성 폐침윤과 우폐상야에 공동이 있어 객담의 결핵균 도말검사를 여러번 시행하였으나 결핵균이 증명되지 않았다. 입원 5일 후부터 오한과 발열이, 10일째부터는 호흡곤란, 저산소혈증이 발생하였으며 이때부터 흉부 X-선상 다발성의 공동과 혈뇨, 새로운 피부발진이 생겨 포도상구균 폐렴의 가능성을 배제할 수 없어 입원 11일째부터 vancomycin 1일 2g을 추가하였다. 입원 12일째 흉부 X-선상 결절성 폐침윤이 전폐로 확산되고 저산소증, 호흡곤란, 빈혈이 더욱 심해져 스테로이드 충격요법을 실시하였다. 이때부터 흉부 X-선상 결절성 폐침윤과 공동이 극적으로 줄어들면서 호흡곤란, 객혈, 혈변등의 증상도 호전되었다. 입원 26일째 경피적 신생검 실시하였으며 입원 28일째 BUN 92 mg/dl, 혈청 creatinine 3.7 mg/dl로 경한 신부전과 안면부종, 하지부종이 관찰되었으며 이뇨제

Fig. 1A. Chest film showing a poorly defined area of consolidation and thick-walled cavities (arrow) in right upper lung-field.

Fig. 1B. CT scan showing a solitary thick-walled irregularly cavitated lesion.

Fig. 2. Chest PA reveals multiple air space consolidations with cavities (arrows) in right upper and left lung fields. Massive bilateral pneumonic consolidation is also present.

Fig. 3. Focal segmental glomerular hypercellularity, thrombosis, and epithelial crescent formation (H&E, $\times 200$).

사용 후 안면 및 하지부종은 소실되었으나 경한 신부전은 지속되었다. 신생검 소견과 C-ANCA(+) 소견으로 Wegener 육아종증으로 진단하고 cyclophosphamide 총격요법을 실시한 뒤 입원한지 40일만에 퇴원하였다.

Fig. 4. Leukocytoclastic vasculitis in the upper dermis, showing circumferential destruction of the vessel wall by massive insudation of fibrin, admixed with polymorphs (H&E, $\times 200$).

퇴원 1달 후 외래에서 시행한 검사상 신기능은 정상으로 회복되어 있었다.

증례 2

환자 : 조○○, 여자 16세.

주소 : 핍뇨.

현病력 : 입원 8개월 전 결막충혈, 광과민증, 간헐적인 발열, 오한이 나타났으며 입원 2개월 전부터는 전신쇠약감, 손목과 발목에 관절통이 발생하였다. 입원 1개월 전부터 안면부종, 구토, 복통이 있었으며 입원 10일 전부터 복부팽만감과 식욕부진, 오심, 구토가 있었고 입원 3일 전부터 구강내 케양, 핍뇨, 복통이 지속되어 입원하였다.

이학적 소견 : 입원 당시 혈압은 90/60 mmHg, 맥박수 84회, 호흡수 20회, 체온은 36.4°C였다. 경한 안면부종이 있었고 결막은 충혈이 있었으며 입술, 혀바닥에 케양과 수포형성이 관찰되었다. 청진상 폐와 심장에는 이상 소견이 없었고 복부는 경한 복수와 압통이 있었다. 하지부종이 경미하게 관찰되었다.

검사실 소견 : 입원 당시 시행한 밀초혈액검사상 혈색소 6.6 g/dl, hematocrit 20.9%, 백혈구수 12,000/mm³, 혈소판수 543,000/mm³ 이었으며 eosinophil이 10% 관찰되었고 혈구침강속도는 25 mm/hr였다. 뇨검사상 비중이 1.012, 단백뇨(+), 강화대시아하에서 적혈구 다수, 백혈구 8개 관찰되었다. 혈청 전해질은 Na 128 mEq/L, K 6.6 mEq/L, Cl 101 mEq/L, Ca 8.7 mg/

dl, PO₄ 8.5 mg/dl, BUN 126 mg/dl, 혈청 creatinine 15 mg/dl, 혈청 cholesterol 170 mg/dl, 혈청 총단백질 6.1 g/dl (albumin 2.3 g/dl), alkaline phosphatase 203 U/L, SGOT 18 U/L, SGPT 22 U/L였다. 혈청학적 검사에서 ASO titer 125 unit, CRP 9.5 mg/dl 이 상, Rheumatoid factor (+), ANA (-), VDRL (-), C3 110 mg/dl, C4 31.2 mg/dl였다. C-ANCA치는 양성이었다.

치료 및 경과 : 입원당시 이미 심한 신부전이 있었으며 혈액투석치료후 오독증세는 호전이 있었으나 입원 2일째부터 혈성 설사, 구토, 심한 복통이 발생하여 ampicillin 투여후 입원 6일째부터는 설사가 없어졌으나 미열, 핍뇨가 지속되었다. 입원 10일째부터 흉부 X-선상 폐침윤이 전폐에 확산되면서 11일째부터는 호흡곤란, 객혈이 발생하여 응급 혈액투석치료를 시행하였으나 심한 객혈은 그대로 지속되었으며 의식 혼탁, 장출혈로 인해 입원한 지 12일만에 환자는 사망하였다.

증례 3

환자 : 김○○, 여자 53세.

주소 : 객혈.

현병력 : 입원 20년전부터 한달에 1~2번 마른기침과 객혈을 해왔으며 입원 9개월전부터 식욕부진, 약뇨증, 다뇨증이 나타났다. 입원 2개월전부터 발열, 오한, 요량 감소, 식욕부진, 구토, 전신쇠약감이 심해졌으며 객혈과 화농성의 비루(rhinorrhea)가 나타났으며 입원 1주 전부터는 복부팽만과 안면부종, 하지부종이 동반되어 입원하였다.

이학적 소견 : 입원당시 혈압은 130/90 mmHg, 맥박 수 82회, 호흡수 20회, 체온은 38.2°C였다. 안면부종이 관찰되었으며 결막은 창백하였고 편도는 충혈되고 커져 있었다. 폐청진상 양쪽 폐하부에 미세한 수포음이 청진되었고 심장에서는 grade II 수축기 잡음이 들렸다. 복부는 약간 팽만되어 있었으며 양쪽 척추각의 압통이 있었으며 하지에 부종이 있었다.

검사실 소견 : 입원당시 시행한 말초혈액검사상 혈색소 7.8 g/dl, hematocrit 25%, 백혈구수 9,300/mm³, 혈소판수 369,000/mm³ 이었다. 뇨검사상 비중이 1.009, pH 5.0, 단백뇨(++) 강화대시야 하에서 적혈구 다수, 백혈구 30, 뇨침사 검사상 과립상원주가 2개 관찰되었다. 혈청 전해질검사에서 Ca 8.6 mg/dl, PO₄ 6.9

mg/dl, Na 131 mEq/L, K 4.3 mEq/L, Cl 86 mEq/L, BUN 99 mg/dl, creatinine 11.5 mg/dl, cholesterol 166 mg/dl, 혈청 총단백질 6.3 g/dl (albumin 2.4 g/dl), 총 bilirubin 0.7 mg/dl, alkaline phosphatase 265 U/L, SGOT 24 U/L, SGPT 23 U/L였다.

혈청학적 검사에서는 ASO titer 125 unit, CRP 10.4 mg/dl 이상, Rheumatoid factor (+), ANA (-), VDRL (-), LE cell (-), cryoglobulin (-), C3 85 mg/dl, C4 29.8 mg/dl, Hantan Ab (-), Leptospira Ab (-) 였고 C-ANCA치는 양성이었다. 여러번 시행한 혈액 및 소변 배양검사에서 균이 자라지 않았으며 객담 균 배양 검사에서도 특이할 만한 소견이 없었다.

흉부 X-선 소견 : 입원당시 우폐상야에 국소적인 반점상 침윤이 있었으며 15병일째 촬영한 흉부 X-선 사진에서는 양폐 전반에 걸친 심한 폐염상의 침윤이 새로이 나타났다.

신생검 소견 : 사구체 병변은 국소성 분절성 병변으로 침번된 사구체내 분절의 수와 정도가 매우 다양하였다. 사구체는 mesangial cell의 증식과 다핵백혈구의 침윤으로 세포증식이 심했다(Fig. 5). 모세관 내강은 흔히 혈전으로 막혀 있었고 분절성 괴사가 관찰되었다. 분절성 사구체경화 주위에 상피성 crescent가 동반되어 있었다(Fig. 6).

치료 및 경과 : 입원당일부터 발열이 계속되었고 입원 3일째 심한 요독증과 폐부종으로 인해 응급 혈액투석을 시행했으며 입원 4일째 초음파 감시하에 경피적 신생검을 실시하였다. 호흡곤란, 객혈이 더욱 심해져 제 6병일

Fig. 5. Glomerulus showing focal segmental necrosis and necrosis with cellular proliferation (H&E, $\times 200$).

Table 1. Clinical Manifestation

Data	Case 1	Case 2	Case 3
Sex/Age	F/22	F/16	F/53
Chief complaint	Gross hematuria Hemoptysis	Oliguria	General weakness Hemoptysis
Clinical manifestation			
Coughing	+	-	+
Sputum	+	-	+
Dyspnea	+	+	+
Chest pain	+	-	+
Purulent rhinorhea	-	-	+
Fever	+	+	+
Hemoptysis	+	+	+
Hematuria	+	+	+
Anemia	+	+	+
General weakness	+	+	+
Oral ulcer	+	+	+
Arthralgia	+	+	-
Skin rash	+	-	-
GI symptom	+	+	+
Neurologic symptom	-	-	-
Conjunctivitis	+	+	+
Rhinitis	+	-	-
Tonsillitis	-	+	-

Fig. 6. Partial crescent formation in the urinary space with parital collapse of glomerular tuft (H&E, $\times 200$).

제부터 스테로이드 총격요법을 실시하였다. 스테로이드 총격요법 후 발열은 소실되었고 전신증상도 다소 호전되었으나 입원 17일째 객혈, 호흡곤란이 다시 심해지고 흉부 X-선상 간질성 침윤이 양폐 전역에 확산되고 저산소 혈증이 심해져 제 18병일째 인공호흡기를 사용하였다. 호흡곤란증은 악화되었으며 전신부종, 심한 요독증, 저혈압으로 인해 지속성 정·정맥혈액여과법(Continuous Veno-Venous Hemofiltration)을 3회 실시하여 호흡곤란, 폐부종이 다소 호전되었으나 그후 저혈압과 계속되는 심한 객혈로 인해 환자는 30병일에 사망하였다.

고 찰

Wegener 육아종증은 상·하기도의 괴사성 육아종, 사구체신장염, 작은 혈관을 침범하는 원인미상의 전신성 혈관염을 특징으로 하는 상당히 드문 질환^{1,2)}이다. 병인은 현재까지 잘 알려져 있지 않으나 과민성 면역반응 내지는 면역이상이 관련되어 있다고 추정되어 왔으나⁵⁾ 최근 Wegener 육아종 환자의 혈청내에 항호중구세포질 항체가(ANCA)가 특이하게 나타날 뿐만 아니라 치료후 역자가 떨어진 후 재발시 다시 상승하는 점 등은 다형핵백혈구의 기능이상이 이 질환의 병인에 깊숙히 관여함을 시사하고 있다^{7~15)}.

본 질환은 남녀 모든 연령에서 발생하나 남녀비는 1.6:1로 남자에서 약간 많고 호발연령은 40대에서 50대 사이의 장년층이다⁵⁾. 본 증은 흑인에 비해 백인에서 발생빈도가 높고 지역, 직업, 과민성 병력과는 무관한

것으로 알려지고 있다⁵⁾. 초기증상은 대부분이 상기도나 하기도에서 시작되며 비염, 부비동염, 비폐색, 중이염, 청력 저하 등의 증상이 혼하여 그외 비출혈, 인후염, 치육염등이 나타나며 기침, 객담, 호흡곤란, 흉통, 객혈 등의 하기도 증상은 1/3예에서 나타난다^{4,5,16~22)}. 그외 고열, 빈혈, 체중 감소, 관절통, 식욕부진, 피부발진, 고환염등이 나타난다. 침범장기는 폐, 부비동, 신장, 관절, 비인두, 귀, 눈, 피부 등의 순서로 침범되나 전신 어느 장기나 침범될 수 있으며 임상증상은 침범된 장기의 기능부전으로 인해 나타난다^{3~5,16~23)}. 가장 흔히 침범되는 상기도 및 폐는 90% 이상에서 침범되나 6%에서는 상기도에 어떠한 병변도 관찰되지 않는다²⁴⁾.

저자들이 경험한 3예의 임상적 특성은 Table 1과 Table 2와 같다. 3예 모두 여자였으며 1예가 50대, 나머지 2예는 10대 및 20대였다. 3예 모두에서 혈뇨, 객혈, 발열, 전신쇠약감이 있었으며 관절통은 3예중 2예에서 관찰되었고 장기별로는 신장, 폐, 눈, 구강은 3예 모

Table 2. Organ System Involvement

Organ	Case 1	Case 2	Case 3
Lung	+	+	+
Kidney	+	+	+
Joint	-	+	-
Skin	+	-	-
Nose	+	-	-
Eye	+	+	+
Ear	-	-	-
Heart	-	-	-
Nervous system	-	-	-

Table 4. Immunologic Manifestations

Data	Case 1	Case 2	Case 3
C-reactive protein	↑↑	↑↑	↑↑
Antinuclear antibody	-	-	-
Rheumatoid factor	+	+	+
HBsAg	+	-	-
Cryoglobulin	-	-	-
VDRL	-	-	-
ANCA	+	+	+
Anti-GBM antibody	-	-	-
Serum complement (mg/dl)			
C3	105	110	85
C4	36.7	31.2	29.8

*ANCA = Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies

Table 3. Laboratory Data

Data	Case 1	Case 2	Case 3
Hemoglobin (gm/dl)	9.0	6.6	7.8
W.B.C. (/mm ³)	3630	12000	9300
Platelet (/mm ³)	249000	543000	369000
ESR (mm/hr)	32	25	26
Urinalysis			
Protein	++	+	++
RBC/HPF	many	many	many
WBC/HPF	2	-	30
Urine protein (g/24hr)	12	ND	0.7
Blood chemistry			
BUN (mg/dl)	18	126	93
S. creatinine (mg/dl)	1.5	15.0	11.5
Total protein	7.1	6.1	6.3
Albumin (gm/dl)	3.0	2.3	2.4
Globulin (gm/dl)	4.1	3.8	3.9
Ccr (ml/min)	22.6	ND	0.8

ND= Not determined

두에서 침범되었으며 피부 및 관절이 각각 1예에서 침범되었고 부비동이나 중이, 심장, 신경계 침범은 한 예도 없었다.

검사실소견으로 전예에서 적혈구 침강속도의 증가가 있으며 말초혈액검사상 백혈구수는 대부분이 정상이며, 4,000/mm³ 이하의 백혈구 감소증²⁴⁾, 혈소판 감소증은 드물며 활동성인 환자에서는 혈소판 증가증이 흔히 나타난다^{5,24)}. 대다수에서 중등도 이상의 빈혈이 있으며 노검사소견상 전예에서 단백뇨, 혈뇨가 나타나며 소수의 환자에서는 급속한 신기능감소로 인해 핍뇨 및 신부전증을

초래하기도 한다²⁴⁾. 류마토이드인자가 60%에서 양성으로 나오며 소수환자에서 순환면역복합체 및 한랭글로불린이 관찰되고 있다.

저자들이 경험한 3예의 검사실소견은 Table 3과 같다. 3예 모두 중등도이상의 빈혈과 적혈구 침강속도의 증가가 있었으며 백혈구감소증은 3예중 1예서만, 혈소판수는 오히려 1예에서 증가하였다. 노검사상 3예 모두 단백뇨와 혈뇨가 있었으며 생화학검사상 저단백혈증 및 고글로불린증이 있었다. 입원당시 신기능은 3예중 2에서 심한 감소가 있었다.

최근 원인미상의 전신성 혈관염의 조기진단과 치료에 대한 반응의 유용한 지표로서 점차 보편화되어 사용되고 있는 ANCA는 활동성의 Wegener 육아종증에서 매우 특이하게 높게 나타나며 이 질환의 활동성과 밀접한 상관이 있음이 알려지고 있다^{13~15,23~27)}. Cohen Tervaert 등¹⁴⁾은 활동성 Wegener 육아종증의 진단에 있어 ANCA는 민감도 93%, 특이도가 97%나 되는 우수한 진단법이라 하였다. 저자들의 3예의 면역학적 이상소견은 Table 4와 같으며 3예 모두에서 CRP의 심한 증가, 류마토이드인자가 양성이었으며 ANA, VDRL, 한랭글로불린은 모두 음성이었다. 혈청보체는 모두 정상이었다. 3예 모두 항 사구체 기저막 항체는 음성이었으며 ANCA는 모두 강한 양성을 나타내었다.

흉부 X-선상 특징적인 소견으로는 양측성, 다발성, 결절성 폐침윤으로서 공동 형성을 잘한다. 폐침윤은 대부분 경계가 불분명하며 시간에 따른 변화가 심하며 공

Table 5. Radiographic Findings

	Case 1	Case 2	Case 3
Multifocal parenchymal infiltration	+	+	+
Diffuse pulmonary hemorrhage	+	-	-
Reticulonodular density	+	+	+
Cavitating nodule	+	-	-
Air-bronchogram	+	+	+
Pleural effusion	-	-	+

동의 벽은 흔히 두터워져 있다²⁰). 늑막삼출은 20%에서 관찰되며 폐문부선병증(hilar adenopathy)이나 석회침착은 매우 드물다. 이러한 흉부 X-선 소견은 폐결핵과 아주 유사하여 폐결핵이 많은 우리나라에서는 폐결핵 병변을 가진 환자가 항결핵제 치료에 반응하지 않고 급속히 악화되는 경과를 취할 시 본 질환의 진단을 한번쯤 고려해야 한다. 본 예의 흉부 X-선 소견을 요약하면 Table 5와 같다. 3예 모두에서 양측성 다발성 결절 및 폐침윤 및 air-bronchogram 소견들을 보였으며, 공동은 3예중 1예에서, 늑막삼출은 1예에서 관찰되었다.

Wegener 육아종의 병리조직학적 소견은 괴사성 육아종성 혈관염으로서 작은 동맥이나 정맥에 유섬유소괴사(fibrinoid necrosis)가 주로 나타나며 혈관주위에 다형핵백혈구의 침윤이 특징적이다^{6,24}.

Wegener 육아종의 진단은 어디까지나 임상병리학적 진단이므로 특징적인 임상상과 생검조직에서 특징적인 괴사성 육아종성 혈관염이 나타나면 진단이 이루어진다. 육아종성 병변의 발현은 드물며 생검부위에 따라 다르고 폐, 상기도에서는 높은 빈도로 나타나나 그외 부위에서는 드물며 특히 신장에서는 국소성 괴사성 사구체신염으로 나타난다^{24,29}.

1990년 개정한 미국 류마티즘협회³⁰에서는 Wegener 육아종증의 진단을 위해 다섯가지 진단기준을 제시하였는데 첫째, 뇨이상소견(RBC>5개), 둘째, 흉부 X-선상 결절, 공동, 폐침윤 등과 같은 이상소견, 셋째, 구강 궤양 및 비분비, 넷째, 생검상 육아종성 병변, 다섯째, 객혈로써 이 5가지중 2개이상 만족시 Wegener씨 육아종증 진단의 민감도 87%, 특이도가 93.6%가 된다고 하였다. 저자들의 3예모두에서 4가지 진단기준을 만족하였다.

본증과의 감별진단은 결절성다발동맥염, 전신성홍반성낭창, 결핵, 전균질환, 유육종증, 중앙성육아종(midline granuloma), Goodpasture증후군, 악성임파종등이며 특히 Goodpasture증후군에서는 폐침윤, 객혈이 있고 사구체 신장염 등이 있어 임상상이 Wegener 육아종증과 매우 유사하므로 반드시 감별이 필요하다. 저자들의 3예 모두 임상적으로 Goodpasture증후군과 유사하였으며 신생검을 시행하였던 2예 모두 Goodpasture증후군에서 특정적인 면역형광현미경소견이 관찰되지 않았고 혈청에서 항 사구체 기저막 항체 모두 음성으로 나타났으며 3예 모두 ANCA 양성으로 나타나 Wegener 육아종증으로 진단된 경우였다.

1970년대초 치료하지 않은 Wegener 육아종증 환자의 수명은 평균 5개월로써 치명적인 질환이었다³¹. 스테로이드가 본 질환의 치료에 사용된 후 예후가 다소 호전되기 시작했으며 cyclophosphamide^{6,6,23,24}가 본 질환의 치료에 사용됨으로써 이 질환의 예후가 급격히 향상되어 현재까지 특히 신장 침범이 있는 경우 가장 우수한 치료제로 인정되고 있다. Fauci 등²⁴의 85예 가운데 79 예(93%)에서 완전관해가 이루어졌으며 치료지속기간은 임상적 관해가 일단 일어나면 질병없는 기간이 1년이상 될 때 까지 재발 유무를 조심스럽게 관찰한 후 치료를 중단할 수 있다고 하였다. Hoffman 등³⁶은 치료후 50%에서는 1년내에 관해가 일어났으며 20%에서 2년이상의 치료가 필요했다고 하였다.

스테로이드는 급성기나 전격성인 경우에 cyclophosphamide의 보조요법으로 사용하며 그외 chlorambucil이나 azathioprine이 이 질환의 치료에 효과적이라는 보고도 있으나³¹ 일반적으로 cyclophosphamide의 심한 부작용으로 더이상 계속 사용할 수 없을 경우에 한해 사용할 것으로 권장되고 있다³². Cyclophosphamide의 장기복용은 백혈구 감소증, 출혈성 방광염 등의 심각한 부작용을 초래하므로³³ 최근 cyclophosphamide 대량을 간헐적으로 주사하는 소위 cyclophosphamide 충격요법이 이 질환의 장기치료에 효과적인 것으로 알려지고 있다^{34~36}.

본 증의 예후는 70년대초 극히 불량하여 발병후 평균 생존기간은 4~5개월이었으나³¹ 현재는 초기진단으로 신손상이 심하지 않은 초기에 치료를 시작하면 거의 대다수에서 완전 관해가 이루어진다. Wegener 육아종증 환자가 진단 10년내에 말기신부전으로 진행할 위험도는 신

Table 6. Treatment & Outcome

	Case 1	Case 2	Case 3
Hemodialysis	—	# 5	# 6
Ventilator	—	—	+
Steroid pulse therapy	Yes	No	Yes
Cytoxin therapy	Yes	No	No
Duration of follow-up	40 days	11 days	30 days
Outcome	Alive	Died	Died

장염의 소견이 있는 경우 10%이며, 치료시작전 이미 신장염이나 요독증이 있는 경우 33%, 급속진행성 사구체신염에서는 50%정도 된다고 한다³²⁾. 진단시 이미 신질환이 있는 경우 사망이나 신부전으로 빠질 위험도는 5년에 17%, 10년에 33% 정도이며 급속진행성 신염이나 1일 단백뇨가 2.5g 이상시는 첫 3년내 만성신부전에 빠질 위험이 높다³²⁾. 항호중구항체의 유형이 세포질형이거나 또는 핵주변부위형이나에 따른 예후에는 차이가 없다³⁶⁾. 치료에 대한 환자의 예후는 1년내 생존율이 고식적요법으로는 20% 가량되고 스테로이드 사용시 34% 가량되며, cyclophosphamide 첨가시는 80%이상 된다고 한다³²⁾. 처음 진단시 이미 비가역적인 신부전이 있으면 cyclophosphamide 치료로 임상적 관해를 얻은 후 신장이식을 성공적으로 시행할 수 있다^{37,38)}. 본증의 주요사인은 신부전 그외 폐부전, 전신성 출혈 및 이차성감염증, 악성종양으로 보고되어 있다^{3,36)}.

저자들이 경험한 3예의 치료 및 경과는 Table 6과 같다. 입원당시 심한 신부전이 있었던 2예는 수차례의 혈액투석과 함께 스테로이드 충격요법을 하였으나 사망하였으며 입원당시 신기능이 정상이었던 1예는 스테로이드 충격요법으로 폐침윤이 호전되었으며 cyclophosphamide 치료로 신기능도 호전되었다. 저자들이 경험한 2예의 사인은 폐부전과 신부전이었다.

요약

Wegener씨 육아종은 상·하기도의 괴사성육아종, 사구체신염, 전신의 작은 혈관을 침범하는 복합임상증후군으로서 최근 이 질환에서 항호중구세포질항체(anti neutrophil cytoplasmic antibody)가 특이하게 나타나고 있어 이 질환의 진단과 치료에 대한 반응의 지표로서

널리 이용되고 있다.

저자들은 최근 임상적으로 Goodpasture 증후군과 흡사한 중독한 폐출혈과 괴사성 사구체신염을 나타낸 환자에서 ANCA 양성을 나타낸 Wegener씨 육아종 3예를 경험하였다. 3예 모두 여자환자였으며 임상증상으로 3예 모두에서 혈뇨, 객혈, 발열, 전신쇠약감이 있었으며 3예중 2예에서 관절통이 관찰되었다. 침범된 장기별로는 신장, 폐, 눈, 구강은 3예 모두 침범되었으며 피부 및 관절이 각각 1예에서 침범되었고 중이, 심장, 신경계 침범은 한 예도 없었다. 검사실소견에서 3예 모두에서 중등도이상의 빈혈, ESR 증가, 단백뇨, 혈뇨, 혈청글로불린상승이 있었고 3예중 2예에서 신부전증이 있었다. 혈청학적 이상소견은 3예 모두에서 Rheumatoid factor 와 ANCA가 양성이었고 3예 모두 항 사구체 저지막 항체 및 항핵항체(ANA)가 음성이었고 혈청보체치도 모두 정상이었다. 흉부 X-선 소견으로는 3예 모두에서 양폐에 다발성의 반점상 및 결절성 침윤이 심하였으며 공동 및 늑막침출은 각각 1예에서 관찰되었다.

치료로는 3예중 2예에서는 혈액투석치료를 필요로 하였으며 이중 1예는 인공호흡기 치료를 필요로하는 중증환자였다. 3예중 2예에서 스테로이드 충격요법을 받았으며 이 가운데 1예에서 극적반응이 있었으나 다른 1예는 치료에 대한 반응이 없었다. 입원당시 이미 심한 신부전이 있었던 2예는 각종 치료에도 불구하고 사망하였고 입원당시 신기능이 정상이었던 1예는 스테로이드 충격요법으로 폐침범이 극적 호전되어 생존하였고 그후 cyclophosphamide 치료로 신기능도 정상으로 회복되었다.

= Abstract =

Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) Positive Wegener's Granulomatosis (WG) Mimicking Goodpasture's Syndrome

Jeong Sook Heo, M.D., Soo Hyeong Lee, M.D.
Sung Bae Park, M.D. and Hyun Chul Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung
University Hospital, Taegu, Korea

Kwan Kyu Park, M.D. and Sang Sook Lee, M.D.

Department of Pathology

WG is a syndrome characterized by necrotizing

granulomatous lesions in the upper and lower respiratory tracts, glomerulonephritis, and a generalized vasculitis involving both arteries and veins. Recently ANCA has been reported to be a highly specific test for the diagnosis of WG. We have experienced three patients with ANCA positive WG whose initial clinical presentation mimicked Goodpasture's syndrome. All three patients were female with mean age of 30 years (16-53). The major presenting signs and symptoms were hemoptysis, fever, general weakness, gastrointestinal symptoms, and conjunctivitis. Persistent rhinorrhea was seen in only one patient. All patients had lung, renal, and eye involvement, but none of the patients had signs of ear, heart or nervous system involvement. All three patients had moderate anemia, elevated ESR and urinary abnormality.

One patient had leukopenia, and no patient had thrombocytopenia. All three patients were positive for rheumatoid factor and ANCA. None were positive for antinuclear antibody, anti-GBM antibody, or cryoglobulin. Serum complement levels were normal in all three cases. Radiographic studies of chest showed multiple bilateral patches and nodular infiltrates in all three patients. Cavitation was seen in one case and pleural effusion in one case. Two patients were treated with steroid pulse therapy, one of them showed dramatic improvement, the other patient expired due to progression of underlying illness. One patient whose renal function was normal at the time of admission recovered, but the other two patients who required hemodialysis treatment expired.

In conclusion, earlier diagnosis of WG facilitated by ANCA tests may help reduce the higher morbidity and mortality seen in this type of patient.

Key Words: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) Wegener's granulomatosis, Necrotizing vasculitis

REFERENCES

- 1) Klinger H: *Grenzformen der periarteritis Nodoso*. Frankfurt Ztschr Path 42:455, 1931
- 2) Wegener F: *Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen*. Verh Deutsch Ges Path, 29:202, 1936
- 3) Walton EW: *Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis)*. Br Med J 2:265, 1958
- 4) Fahey JL, Leonard E, Churg J: *Wegener's granulomatosis*. Am J Med 17:168, 1954
- 5) Fauci AS, Wolff SM: *Wegener's granulomatosis: Studies in eighteen patients and a review of the literature*. Medicine 52:535, 1973
- 6) Hollander D, Manning RT: *The use of alkylating agents in the treatment of Wegener's granulomatosis*. Ann Intern Med 67:393, 1967
- 7) Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ: *Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis*. Am J Path 5:135, 1989
- 8) Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al: *Autoantibodies against neutrophils and monocytes: Tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis*. Lancet 1:425-9, 1985
- 9) Gross WL, Ludemann G, Kiefer G, Lehmann H: *Anticytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis*. Lancet 1:806, 1986
- 10) Falk RJ, Jennette JC: *Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis*. NEJM 25:318, 1988
- 11) Ludemann G, Gross WL: *Autoantibodies against cytoplasmic structures of neutrophil granulocytes in Wegener's granulomatosis*. Clin Exp Immunol 69: 350, 1987
- 12) Ewert BH, Jennette JC, Falk RJ: *The pathogenic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies*. Am J Kidney Dis 18:188-95, 1991
- 13) Gross WL, Schmitt WH: *Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated disease*. Am J Kidney Dis 18:175-9, 1991
- 14) Cohen Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS, et al: *Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies*. Arch Intern Med 149:2461, 1989
- 15) Speeks U, Wheatley CL, McDonald TJ, Rohrbach MS, De Remee RA: *Anticytoplasmic autoantibodies in the diagnosis and follow-up of Wegener's granulomatosis*. Mayo Clin Proc 64:28-36, 1989
- 16) Cassan SM, Coles DT, Harrison EG, Jr: *The concept of limited forms of Wegener's granulomatosis*. Am J Med 49:366, 1970
- 17) McDonald TJ, De Remee RA, Rochester MN: *Wegener's granulomatosis*. Laryngoscope 93:220, 1983
- 18) Reza MJ, Dornfeld L, Goldberg LS, Bluestone R, Pearson CM: *Wegener's granulomatosis: Long-term*

- follow-up of patients treated with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 18:501, 1975
- 19) Horn RG, Dale DC: *Wegener's granulomatosis*. *Ann Int Med* 81:513-525, 1974
- 20) Carington CB, Liebow AA: *Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's type*. *Am J Med* 41:497, 1966
- 21) Landman S, Burgener F: *Pulmonary manifestations in Wegener's granulomatosis*. *Am J Roen* 122:750, 1974
- 22) Blatt IM, Lawrence M: *Otologic manifestation of fatal granulomatosis of respiratory tract*. *Arch Otol* 73:639, 1961
- 23) Wolff SM, Fauci AS, Horn RG, Dale DC: *Wegener's granulomatosis*. *Ann Intern Med* 81:513, 1974
- 24) Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM: *Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years*. *Ann Int Med* 98:76, 1983
- 25) Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB: *Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: Possible arbovirus aetiology?* *Br Med J* 285:606, 1982
- 26) Fauci AS, Haynes BF, Katz P: *The spectrum of vasculitis: Clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations*. *Ann Intern Med* 89:660, 1978
- 27) Appel GB, Gee B, Kashgarian M, Hayslett JP: *Wegener's granulomatosis. Clinical-pathologic correlations and longterm course*. *Am J Kidney Dis* 1:27, 1981
- 28) Maguire R, Fauci AS, Doppman JL, Wolff SM: *Unusual radiographic features of Wegener's granulomatosis*. *Am J Roen* 130:233, 1978
- 29) Grotz W, et al: *Crescentic glomerulonephritis in Wegener's granulomatosis: Morphology, therapy, outcome*. *Clin Nephrol* 35(6):243-51, 1991
- 30) Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al: *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis*. *Arthritis Rheum* 33:1101, 1990
- 31) McIlvanie SK: *Wegener's granulomatosis: Successful treatment with chlorambucil*. *JAMA* 2:197, 1966
- 32) Balow JE: *Renal vasculitis*. *Kidney Int* 27:954, 1985
- 33) Stillwell TJ, Benson RC Jr, De Remee RA, McDonald TJ, Weiland LH: *Cyclophosphamide-induced bladder toxicity in Wegener's granulomatosis*. *Arthritis Rheum* 4:31, 1988
- 34) Steppat D, Gross WL: *Stage-adapted treatment of Wegener's granulomatosis. First results of prospective study*. *Klin Wochenschr* 67:666, 1989
- 35) Haubitz M, Frei U, Bunkhorst R, Koch KM: *Cyclophosphamide pulse therapy in Wegener's granulomatosis*. *Nephrol Dial Transplant* 6:531-535, 1991
- 36) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al: *Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients*. *Ann Int Med* 116:488, 1992
- 37) Fauci AS, Balow JE, Braum R, Chazen J, Steinman T, Monaco AP, Wolff SM: *Successful renal transplantation in Wegener's granulomatosis*. *Am J Med* 60:437, 1976
- 38) Steinman T, Jaffe BF, Monaco AP, Wolff SM, Fauci AS: *Recurrence of Wegener's granulomatosis after kidney transplantation*. *Am J Med* 68:458, 1980