

전신성 홍반성 루푸스 환자에서 발생한 재발성 다발성 연골염

계명대학교 의과대학 내과학교실

권기민 · 도주호 · 권두영 · 김병상 · 김현철 · 박재호

A case of Systemic Lupus Erythematosus coexistent with Relapsing Polychondritis

Ki min Kwon, M.D., Ju ho Do, M.D., Du young Kwon, M.D., Byung Sang Kim, M.D.,
Hyun chul Kim, M.D., Jae ho Park, M.D.

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

= Abstract =

Relapsing polychondritis is an episodic and often progressive inflammatory disorder of unknown cause affecting predominantly the cartilage of ears, nose and tracheobronchial tree, as well as other proteoglycan-rich structures such as eye, heart, blood vessels and inner ear. Relapsing polychondritis can present with many other rheumatic disorders, such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, Behcet's disease and vasculitis. Recently we have experienced a case of relapsing polychondritis patient who presented with systemic lupus erythematosus. Relapsing polychondritis occurring in a systemic lupus erythematosus patient have never been reported in the Korean literature.

Key word: Relapsing polychondritis, Systemic lupus erythematosus

서 론

재발성 다발성 연골염은 연골조직의 반복적인 염증반응과 연골파괴를 특징으로 하는 드문 질환이다. 발생부위는 귀와 코의 탄성연골, 말초관절의 유리연골, 척추부위의 섬유연골, 기관지의 연골 등 모든 종류의 연골을 침범할

수 있으며 눈, 심장, 혈관, 신장, 내이 등 proteoglycan이 풍부한 다른 조직도 침범한다. 재발성 다발성 연골염은 단독으로 발생하기도 하나 약 30%에서 다른 류마티스질환과 동반되어 발생하는 것으로 알려져있다(Gilliland, 1998). 그러나 전신성 홍반성 루푸스와 동반된 재발성 다발성 연골염은 아직 국내에 보고된

바 없다. 저자들은 7년전 전신성 홍반성 루푸스를 진단받은 환자에서 발생한 재발성 다발성 연골염 1예를 경험하였기에 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

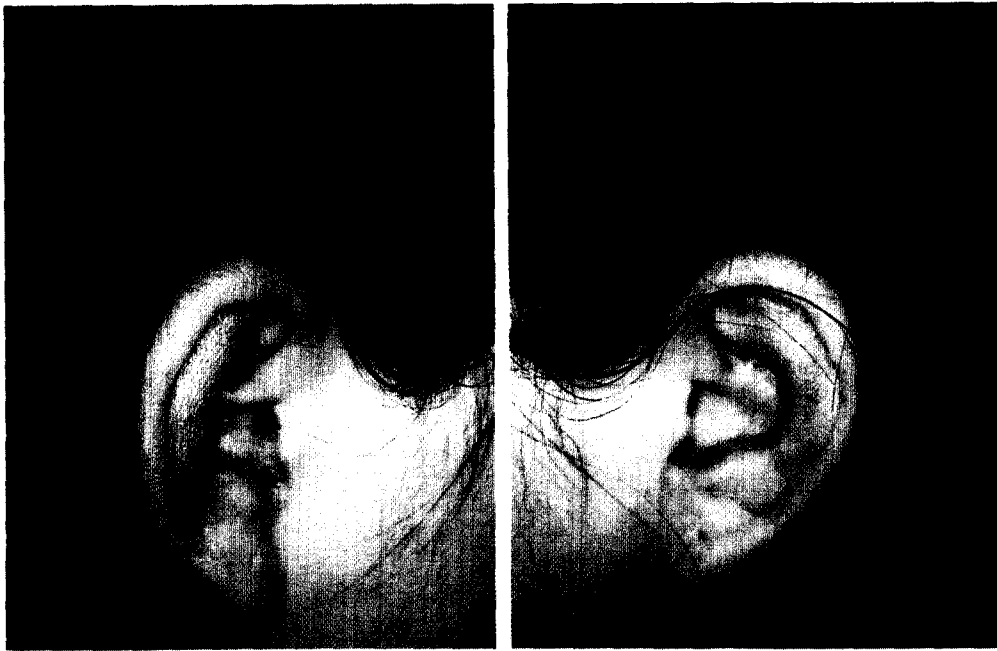
증 례

- 환 자: 임 O O, 28세 여자
- 주 소: 양측 이개의 통증
- 현병력: 내원 7년전 전신부종과 호흡곤란으로 내원하여 신장조직검사에서 루푸스 신염(WHO class IIb, mesangial lupus nephritis, mesangial hypercellularity (+))을 진단받았다. 이후 정기적으로 외래에서 추적관찰하며 prednisolone과 hydroxychloroquine 치료를 받고 임상증상의 호전을 보였으며 최근 1-2년간은 특별한 증상없이 비교적 건강하

게 지내왔다. 내원 2개월전 전신부종의 악화가 있어 내원하여 시행한 요검사상 24시간 총 요단백량 6.5g, anti-dsDNA 1:286.81 IU/mg으로 증가되어 있었다.

1일 60mg의 고용량 prednisolone과 cyclophosphamide pulse 치료를 시작하였고 내원 1주전 갑작스런 양측 이개의 통증 및 열감, 종창이 발생하여 입원하였으며 내원당시 2차 cyclophosphamide pulse 치료를 받은 상태로 1일 15mg의 prednisolone을 복용하고 있었다.

- 과거력 및 가족력: 특이사항 없었다.
- 이학적 소견: 내원당시 활력징후는 혈압이 110/70mmHg, 심박수는 78회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36.8℃이었고 의식은 명료하였다. 두경부는 쿠싱양 증후군을 보였으나 창백하거나 황달을 보이지는 않았으며



(A)

(B)

Fig. 1. Photograph shows typical features of both auricular chondritis(A: Right ear B: Left ear) - Swelling of the cartilaginous portion of the ear is seen. Earlobes are spared since they do not contain cartilage. The overlying skin has a beefy red color.

양측 이개에 압통 및 종창을 관찰할 수 있었다(Fig 1). 청진상 심음과 호흡음에 이상 소견은 없었고 복부에서 간이나 비장은 만져지지 않았으며 이동탁음도 없었다. 배부 및 사지에서 늑척추각 압통이나 부종은 없었다. 건선을 비롯한 다른 피부질환의 증거도 없었다.

- 검사소견 : 내원당시 전혈구 검사상 백혈구 $7560/\text{mm}^3$, 혈색소 9.8 g/dl , 헤마토크리트 28.1% , 혈소판 $303,000/\text{mm}^3$ 이었고, 혈구침 강속도는 65 mm/hr , C-반응성단백은 1.39 mg/dl 로 증가되어 있었다. 일반화학검사에서는 총단백/알부민 $5.4/2.7 \text{ g/dl}$, ALP/AST/ALT $41/14/8 \text{ IU/L}$, BUN/Cr $20/0.8 \text{ mg/dl}$, Na/K $140/4.1 \text{ mEq/L}$ 으로 가벼운 저알부민 혈증 외에는 정상소견을 보였다. 혈중보체

검사는 C3 30.7 mg/dl , C4 7.7 mg/dl 로 감소되어 있었고 anti-dsDNA는 15.77 IU/mg 으로 2개월전의 286.81 IU/mg 보다 감소되어 있었으며, 소변검사에서는 단백뇨(4+)가 관찰되었다. 심전도 검사 및 흉부사진에서는 특이소견이 없었다.

- 조직검사소견 : 내원당시 시행한 이개의 조직검사소견상 연골 세포간질의 호염기성 염색의 소실과 이개연골주위에 염증세포의 침윤을 보여 연골염으로 진단하였다 (Fig 2).
- 치료 및 경과 : 이학적 검사상 양측 이개에 압통이 있었고 발적과 종창을 관찰할 수 있었으나, 열이나 백혈구증다증의 소견은 전혀 보이지 않아서 감염에 의한 것보다는

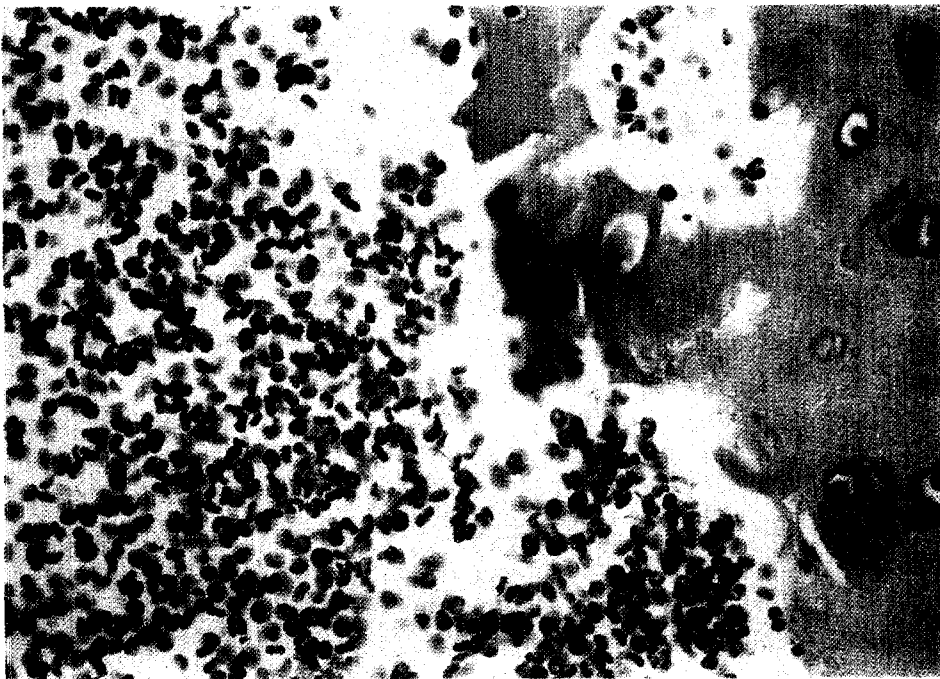


Fig. 2. Ear, auricle, right, incisional biopsy: There is loss of basophilic staining of the cartilage matrix accompanied by mild perichondral lymphocytes infiltration (H&E $\times 200$).

다른 원인을 먼저 고려하였다. 연골조직이 없는 이수(ear lobe)는 전혀 침범치 않아 자가면역질환에 동반될 수 있는 연골염을 먼저 고려하였고, 오른쪽 이개에 대한 조직 검사상 연골조직에 대한 임파구의 침윤을 보이는 전형적인 연골염의 소견을 보였다. Damiani *et al*(1979)의 진단기준에 따라 양측 이개 연골염으로 발현된 재발성 다발성 연골염으로 진단하였고, prednisolone 치료를 용량변화없이 그대로 사용하며 관찰하였다. 1주일 후 임상증상이 호전되었으며, 전혀 흔적을 남기지 않았다. 현재까지 재발은 없었으며 다른 재발성 다발성 연골염의 임상증상없이 전신성 홍반성 루푸스를 치료하며 외래에서 추적관찰중이다.

고 찰

재발성 다발성 연골염은 연골조직의 반복적인 염증반응과 연골파괴를 특징으로 하는 드문 질환이다. 병인은 아직 잘 밝혀져 있지 않으며 40-60세에 주로 발생하고 발생빈도의 남녀 차이는 없다. 발생부위는 귀와 코의 탄성연골, 말초관절의 유리연골, 척추부위의 섬유연골, 기관지의 연골 등 모든 종류의 연골을 침범할 수 있으며 눈, 심장, 혈관, 신장 그리고 내이 등 proteoglycan이 풍부한 다른 조직도 침범한다.

발병기전은 잘 알려져 있지 않으나 대체로 두가지 설로 요약된다. 첫째 면역반응에 의한 것으로 이는 염증부위에서 Ig G, A, M 등의 면역글로블린과 C3같은 보체의 침착을 관찰할 수 있으며 환자의 혈청에서 type II collagen에 대한 항체가 발견된다(Foidart *et al*, 1978; Terato *et al*, 1990). 특히 type II collagen을 면역주사한 쥐의 혈청에서 type II collagen에 대한 항체가 발견되었고, 이개 연골염이 발생되었으며 이

염증부위에서 면역복합체의 침착을 발견함으로써 type II collagen에 대한 면역반응이 중요한 역할을 함이 밝혀졌다. 한편 세포성 면역반응도 조직손상을 일으키는데 관여하며 몇몇환자에서는 type IX, type X 그리고 type XI collagen에 대한 체액성 및 세포성 면역반응이 일어남이 밝혀졌고(Cremer *et al*, 1981; McCune *et al*, 1982) HLA DR4와의 연관성도 제시되었다(Lang *et al*, 1993). 둘째로는 염증반응에 의해 연골세포 및 백혈구로부터 분비된 단백분해 효소에 의한 연골기질의 파괴이다.

임상증상은 이개연골염이 85%로 가장 흔하며 보통 첫 증상으로 나타난다. 갑작스러운 이개의 발적과 종창을 동반한 통증이 특징이다. 감별해야될 질병으로는 감염에 의한 귀의 염증성 연골염으로 이는 연골조직이 없는 이수(ear lobe)는 침범치 않는 것으로 감별할 수 있다. 그외 외상, 곤충에 물린 경우, 햇볕에 과다노출된 경우 또는 극심한 추위에 노출된 경우 등과 감별해야 한다. 중이와 내이를 침범할 수도 있으며 이 경우 청각상실, 어지러움증, 운동실조 등의 증상을 보인다. David *et al*(1998)은 약 46%의 환자에서 병의 진행과정중 청각기능의 손상이 나타났다고 보고하였다. 임상경과는 매우 다양하여 이개연골염이 일시적으로 발생하였다가 며칠에서 몇 주가 지속된 후 저절로 호전되는 경우도 있으나 만성적으로 진행할 수도 있다. 두 번째로 흔한 임상증상은 관절통으로 약 50-80%에서 나타난다. 특징적으로 골변형이나 골미란이 없으며 류마티스 인자가 음성이다. 주로 중수지관절, 근위부 지골간관절, 슬관절 등을 침범하며 발목관절, 손목관절, 중족지절관절, 주관절 등도 침범할 수 있다. 코의 연골염은 약 55%에서 나타나며 안장코 등 코의 변형을 보일 수 있다. 기관지를 침범할 경우 후두개와 상부기관지가 가장 흔하다. 신목

소리, 인후통, 기침, 호흡곤란 등을 호소할 수 있으나 심한 경우 연골의 염증에 의한 부종으로 기도가 폐쇄되며 이 경우 기관지 절개술로 기도를 확보하지 않으면 사망에 이를 수 있는 응급상황이다. 호흡기계의 침범은 가장 위험한 것으로 재발성 다발성 연골염의 사망원인중 10-50%를 차지한다. 안구증상으로는 결막염, 각막염, 공막염, 포도막염 등의 증상을 보일 수 있다. 안구증상과 관절증상이 동반될 경우 반응성 관절염, Reiter씨 증후군과 같은 척추관절 병증과의 감별이 필요하다. 심장을 침범하는 경우는 드물지만 재발성 다발성 연골염에 의한 사망원인중 두번째로 흔한 것으로 대동맥 판막류, 승모판막류, 대동맥류, 심근염, 심낭염, 발작성 심방빈맥 그리고 방실전도장애 등을 보일 수 있다. 17-39%에서 피부증상을 보일 수 있으며 신장침범시 사구체신염이 가장 흔하고 그 외 사구체화증, IgA 신증 그리고 세뇨관 간질성신염 등을 일으킨다.

진단은 특징적인 임상증상으로 가능하며 McAdam *et al*(1976)은 1)양측성 이개연골염, 2)골미란이 없고 류마티스 인자가 음성인 재발성 다발성 관절염, 3)코의 연골염, 4)결막염, 각막염, 공막염, 포도막염 등의 안구증상, 5)기관지 연골의 침범, 6)각각신경성 청각상실, 이명, 현훈 등과 같은 와우 또는 전정기관의 기능이 상증상과 같은 6가지의 진단기준을 제시하였고 이중에서 3가지 이상을 만족하고 조직검사상 연골염소견을 보이는 경우 재발성 다발성 연골염으로 진단하자고 하였다. 그러나 재발성 다발성 연골염은 수 년에 걸쳐 만성적인 경과를 보이며 이러한 임상증상이 동시에 발현되지 않고 간헐적으로 나타날 수 있으므로 진단에 어려움이 많아 Damiani *et al*(1979)은 새로운 진단기준을 제시하였는데 아래 세 문항중 어느 하나라도 만족하면 재발성 다발성

연골염으로 진단할 수 있다고 하였다. 즉, 1) 조직검사결과에 상관없이 McAdam의 징후가 3개이상, 또는 2)조직검사상 연골염소견을 보이고 McAdam의 징후가 1개이상, 또는 3)dapsone과의 동반사용에 상관없이 스테로이드에 반응하는 2개이상의 다른 부위에 발생한 연골염이 그것이다. 우리가 경험한 환자의 경우 조직검사로 연골염으로 확진된 소견과 양측이개의 연골염증상으로 Damiani의 진단기준을 만족하였다.

진단에 필수적인 검사실 소견은 알려진 바 없으며, 급성기에는 혈구침강속도, C-반응성단백 등이 증가하고 빈혈, 백혈구증가증, 혈소판증가증 등을 보인다. 본 증례에서도 혈구침강속도와 C-반응성단백의 현저한 상승 및 빈혈을 보였다. 다른 결체조직질환을 동반치 않을 경우 보통 항핵항체 및 류마티스인자는 음성이며 type II collagen에 대한 항체가 약 20%에서 발견된다. Wegener씨 육아종증, Cogan씨 증후군, Reiter씨 증후군 등과의 감별이 필요한데 이들은 특징적인 이개의 침범이 없다.

재발성 다발성 연골염의 약 1/3에서 류마티스 관절염이나 췌그렌 증후군, 베체트씨 병, 혈관염 등의 자가면역질환이나 갑상선 질환, 췌양성 대장염, 당뇨병, 임파선암, 급성 백혈병 등과 동반되어 나타난다. 전신성 홍반성 루푸스에 동반된 경우는 매우 드물고 외국에서도 몇몇의 증례만 보고되어 있다(Peter *et al*, 1980). 그러나 아직 국내에서는 전신성 홍반성 루푸스와 동반된 재발성 다발성 연골염의 보고가 없었다.

치료는 경한 염증의 경우 약물치료로 비스테로이드성 항염제가 사용될 수 있다. 그러나, 급성기이거나 호흡기계, 심혈관계, 신장 등의 중요 장기침범 그리고 혈관염 등의 경우 1일 40-60mg의 고용량 prednisolone을 사용하고 임상

적 호전을 보임에 따라 점차 감량하여 1일 10-15mg으로 유지한다. 스테로이드는 비록 병의 진행을 막을 수는 없으나 재발빈도 및 이환기간을 줄이고 증상을 경감시킨다. 그러나 종종 스테로이드를 감량하는 중에 연골염의 악화를 보일 수도 있는데, Park *et al*(1996)은 prednisolone을 감량할때 methotrexate를 함께 사용함으로써 임상적으로 좋은 결과를 보여 methotrexate의 스테로이드 절약효과가 있음을 보고하였다. 스테로이드에 반응없는 경우에는 cyclophosphamide, cyclosporine, azathioprine 등의 면역억제제를 사용해 볼 수 있으며 dapsone(Martin *et al*, 1976), anti-CD4 단클론 항체(van der Lubbe *et al*, 1991; Choy *et al*, 1991) 등이 효과가 있다는 보고도 있다. 기도폐쇄의 경우 스테로이드 주사 pulse치료가 필요하며 심한 성문하 지역을 침범한 기도폐쇄로 호흡곤란시 응급 기관지 절개술로 기도를 확보해야만 한다. 광범위하게 기도를 침범한 경우에는 기관지에 스텐트를 삽입함으로써 임상적 호전을 보일 수 있다. 대동맥판막역류 등 판막질환시 판막치환술이 도움이 될 수 있다. Manna *et al*(1985)은 재발성 다발성 연골염에 동반된 대동맥판막역류증 환자의 1/3에서 판막치환술이 필요하였다고 보고하였다.

예후는 임상경과가 다양하여 예측키 어려우나 Michet *et al*(1986)는 5년 생존율 74%, 10년 생존율 55%로 보고하였다. 그러나 약물치료 및 호흡기계와 심장혈관계 합병증에 대한 수술적 치료의 향상으로 점차 나은 생존율을 보이고 있는 추세이다.

요 약

재발성 다발성 연골염은 연골조직의 반복적인 염증반응과 연골파괴를 특징으로 하는 드

문 질환이다. 귀와 코의 탄성연골, 말초관절의 유리연골, 척추부위의 섬유연골, 기관지의 연골 등 모든 종류의 연골을 침범할 수 있으며 눈, 심장, 혈관, 신장 그리고 내이 등 proteoglycan이 풍부한 다른 조직도 침범할 수 있다. 단독으로 발생할 수도 있으나 약 30%에서 다른 류마티스질환과 동반되어 발생하는 것으로 알려져 있으며, 전신성 홍반성 루푸스와 동반된 재발성 다발성 연골염은 아직 국내에 보고된 바 없다. 저자들은 7년전 루푸스 신염을 진단받은 환자에서 발생된 재발성 다발성 연골염 1예를 경험하였기에 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Choy EH, Chikanza IC, Kingstey GH, Panayi GS: Chimeric anti-CD4 monoclonal antibody for relapsing polychondritis[Letter]. *Lancet* 1991; 338:450.
- Cremer MA, Pitcock JA, Stuart JM, Kang AH, Townes AS: Auricular chondritis in rats. An experimental model of relapsing polychondritis induced with type II collagen. *J Exp Med* 1981;154:535-540.
- Foidart JM, Abe S, Martin GR, Zizc TM, Barnett EV, Lawley TJ: Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. *N Engl J Med* 1978; 299:1203-1207.
- Gilliland BC: *Harrison's Principles of internal medicine 14th ed.* New York, McGraw-Hill, 1998, pp. 1951-1953.
- Lang B, Rothenfusser A, Lanchbury JS, Rauh G, Breedveld FC, Urlacher A: Susceptibility to relapsing polychondritis is associated with HLA-DR4. *Arthritis Rheum* 1993;36:660-664.

- Manna R, Annese V, Ghirlanda G, *et al*: Relapsing polychondritis with severe aortic insufficiency. *Clin Rheumatol* 1985;4:474-480.
- Martin J, Roenigk HH, Lynch W, Tingwald FR: Relapsing polychondritis treated with dapsone. *Arch Dermatol* 1976;112:1272-1274.
- McAdam LP, O' Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM: Relapsing polychondritis-prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine* 1976;55:193-215.
- McCune WJ, Schiller AL, Dynesius-Trentham RA, Trentham DE: Type II collagen-induced auricular chondritis. *Arthritis Rheum* 1982; 25:266-273.
- Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS, O' Fallon WM: Relapsing polychondritis-survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med* 1986;104:74-78.
- Park J, Gowin KM, Schumacher HR: Steroid sparing effect of methotrexate in relapsing polychondritis. *J Rheumatol* 1996;23(5):937-938.
- Small P, Frenkiel S: Relapsing polychondritis-A feature of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1980;23(3):361-363.
- Terto K, Shimozuru Y, Katayama K, Takemitsu Y, Yamashita I, Miyatusu M: Specificities to antibodies to type II collagen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1493-1500.
- Trentham DE, Christine H: Relapsing Polychondritis. *Ann Intern Med* 1998;129(2):114-121.
- Van der Lubbe PA, Miltenburg AM, Breedveld FC: Anti-CD4 monoclonal antibody for relapsing polychondritis[Letter]. *Lancet* 1991;337:1349.