무통성 항문출혈로 발현한 현미경적 다발혈관염 1예

대구파티마병원 [1]내과, [2]병리과

한승우[1] · 권혁용[1] · 권종규[1] · 최진우[1] · 이경숙[1] · 손경락[2] · 김건우[1]

Microscopic polyangiitis presenting with painless anal bleeding

Seung Woo Han, M.D.[1], Hyuck Yong Kwon, M.D.[1], Jong Kyu Kwon, M.D.[1], Jin Woo Choi, M.D.[1], Kyung Sook Lee, M.D.[1], Kyung Rak Sohn, M.D.[2], and Gun Woo Kim, M.D.[1]

Departments of [1]Internal Medicine and [2]Pathology, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

Microscopic polyangiitis (MPA) is a systemic vasculitis that is characterized by small-vessel involvement histologically. Although MPA is primarily associated with necrotizing and crescentic glomerulonephritis and pulmonary capillaritis, it often has gastrointestinal (GI) involvement. The most frequent GI symptom in MPA is abdominal pain of an ischemic nature, while GI bleeding is rare. We report a case of MPA that presented with painless anal bleeding, which was initially misdiagnosed as an internal hemorrhoid. The surgical specimen of the anus showed vasculitis of small arteries with fibrinoid necrosis and the renal biopsy showed necrotizing glomerulonephritis with tubular atrophy. To our knowledge, this is the first reported case of anal involvement in MPA. (Korean J Med 77:S1337-S1341, 2009)

Key Words: Microscopic polyangiitis; Gastrointestinal involvement; Glomerulonephritis

서 론

현미경적 다발혈관염은 작은 크기의 혈관을 침범하는 전신성 괴사성 혈관염으로 결절성 다발동맥염과 유사한 증상을 보일 수 있으나, 급성 진행성 사구체신염과 폐침범이 많이 발생하는 특징을 가진다[1)]. 대표적인 항호중구 세포질항체 연관 혈관염으로 거의 모든 장기의 혈관을 침범하여 신장과 폐침범 외에도 피부, 신경, 위장관, 관절 증상 등 다양한 양상으로 발현될 수 있다[1)]. 현미경적 다발혈관염에서 위장관 침범은 연구마다 빈도의 차이를 보이지만 환자의 30~56%에서 발생하며[2)] 위장관 출혈은 매우 드물게 보고된다[3)]. 위장관 출혈은 식도부터 장에 걸쳐 전체 위장관에 발생한 보고가 있으나 항문을 침범한 경우는 보고된 바 없다[4-8)]. 특히 국내에는 현미경적 다발혈관염의 위장관 침범에서 세동맥 이상의 동맥병변이 조직학적으로 증명된 보고가 아직 없다. 저자들은 무통성의 항문출혈로 내원하여 수술조직에서 동맥을 침범한 괴사성 혈관염의 소견을 보인 현미경적 다발혈관염 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남자, 46세

주 소: 무통성의 항문 출혈

• Received: 2009. 4. 5
• Accepted: 2009. 7. 6
• Correspondence to Gun Woo Kim, M.D., Center of Rheumatology, Daegu Fatima Hospital, 576-13 Sinam 4-dong, Dong-gu, Daegu 701-010, Korea E-mail: gunwoo@fatima.or.kr

현병력: 2008년 10월 말 경부터 변볼 때 무통성의 항문출혈이 발생하여 본원 일반외과에서 내치핵으로 진단받고, 2008년 11월 내치핵 절제술을 시행하였다. 술전에 시행한 구불결장경상에는 대장용종 외에는 특이소견은 없었고, 치상선 상방 3~4 cm 부위에 두 개의 내치핵이 관찰되었다. 입원 당시 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL에서 수술 후 2.3 mg/dL로 증가되고, 수술 조직에서 혈관염의 소견이 보여 전과되었다.

과거력: 5년 전 치핵으로 본원에서 치핵절제술을 시행하였다.

가족력 및 사회력: 특이사항은 없었다.

이학적 소견: 전과 당시 활력증후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박 89회/min, 호흡수 16회/min, 체온 37℃였고, 전신상태는 양호하였으며, 의식은 명료하였다. 신체 검사에 호흡음과 심음은 정상이었고, 복부 및 피부 검진에서 이상소견이 관찰되지 않았다.

검사실 및 방사선 소견: 전과 당시 말초혈액 검사에서 백혈구 14,680/mm^3, 중성 백혈구 90.3%, 림프구 9.0%, 혈색소 10.9 g/dL, 혈소판 238,000/mm^3, 적혈구침강속도(Westergren 법) 36 mm/hr, C-반응단백질 0.92 mg/dL였다. 혈청생화학 검사에서 BUN/Cr 22.1/2.67 mg/dL, AST/ALT 32/22 U/L, 혈청 총 단백/알부민 7.1/3.3 g/dL, 총 빌리루빈 0.27 mg/dL, 나트륨 138.5 mg/dL, 칼륨 4.15 mg/dL, C3/C4 91/20 mg/dL였다. 일반 소변 검사에서 비중 1.025, pH 5.5, 알부민(+), 적혈구 20~30/HPF, 백혈구 0~2/HPF였고, 소변 알부민/크레아티닌 비는 270.75 ug/mg였다. 24시간 요검사에서 단백질의 양은 764 mg/day였고, 크레아티닌 청소율은 59 mL/min였다. 면역혈청검사에서 B형 간염 표면항체 및 항원과 C형 간염 항체는 모두 음성이었다. 면역학적 검사에서 항핵항체와 류마티스 인자는 음성이었고, 혈청 항호중구 세포질항체(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)가 핵주위형(perinuclear type)의 양성 소견을 보여 시행한 항골수세포형 과산화효소항체(anti-myeloperoxidase antibody; anti-MPO Ab)가 944 AAU (참고치: <149)였으며 항단백분해효소-3항체는 112 AAU였다.

단순흉부촬영에서 특이소견은 보이지 않았고, 복부 동맥조영술에서도 미세동맥류나 동맥협착 소견은 관찰되지 않았다.

조직 소견: 항문조직 소견을 확인한 결과 작은 크기 동맥과 세동맥 내강에 섬유소성 괴사(fibrinoid necrosis)와 혈관의 전층에 걸친 염증세포의 침윤을 동반한 괴사성 혈관염의 소견을 보였으며 육아종은 관찰되지 않았다(그림 1). 급성 진행성 사구체신염의 경과를 보여 시행한 신조직 검사에서 34개의 사구체 중 네 개에서 반월상 증식 소견과 두 개에서 국소분절 섬유소성 괴사 소견을 보였고, 일부 세관의 내강에 괴사성 조직파편(necrotic debris)을 동반한 세관상피의 위축이 관찰되었다. 면역형광염색에서 IgG와 C3가 약하게 염색되었으며 전자현미경상에 광범위한 발돌기의 융합 소견과 전자-고밀도 침착(electron-dense deposit)이 드물게 메산지움에 관찰되어 면역침착이 드문(pauci-immune) 반월상 사구체신염의 소견을 보였다(그림 2).

치료 및 경과: Chapel Hill 명명법에 근거하여 현미경적 다발혈관염으로 진단 후 methylprednisolone 1 g/day 충격요법을 5일간 시행한 후 고용량 경구 스테로이드(prednisolone 1 mg/kg)로 변경하였고, 경구 cyclophosphamide 2 mg/kg를 병

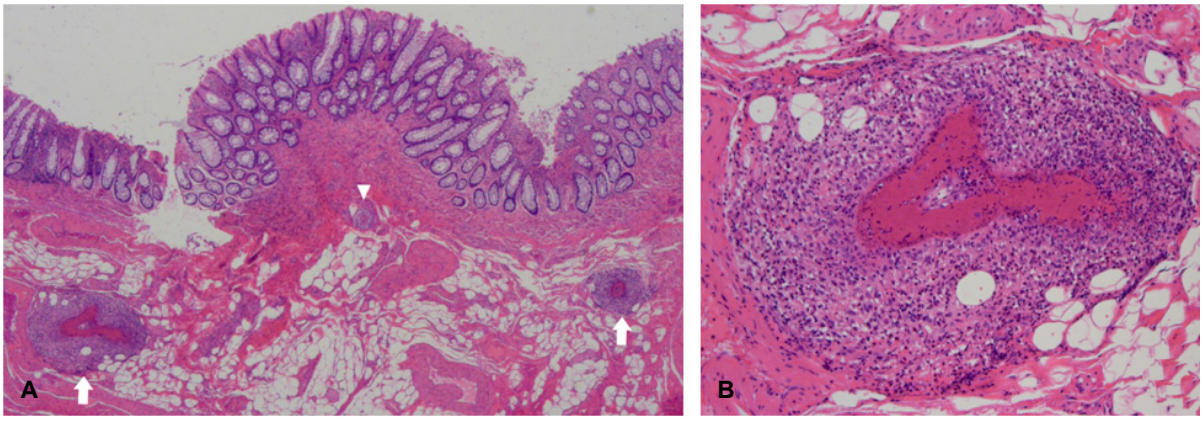

Figure 1. Anal tissue shows inflammatory necrotizing obliterative arteritis of the small arteries (arrows) and arterioles (arrowhead) (H&E, ×20) (A). A higher-power view shows the transmural infiltration of neutrophils mixed with lymphocytes and obliteration of the lumen by necrotic fibrinoid material (H&E, ×200) (B).

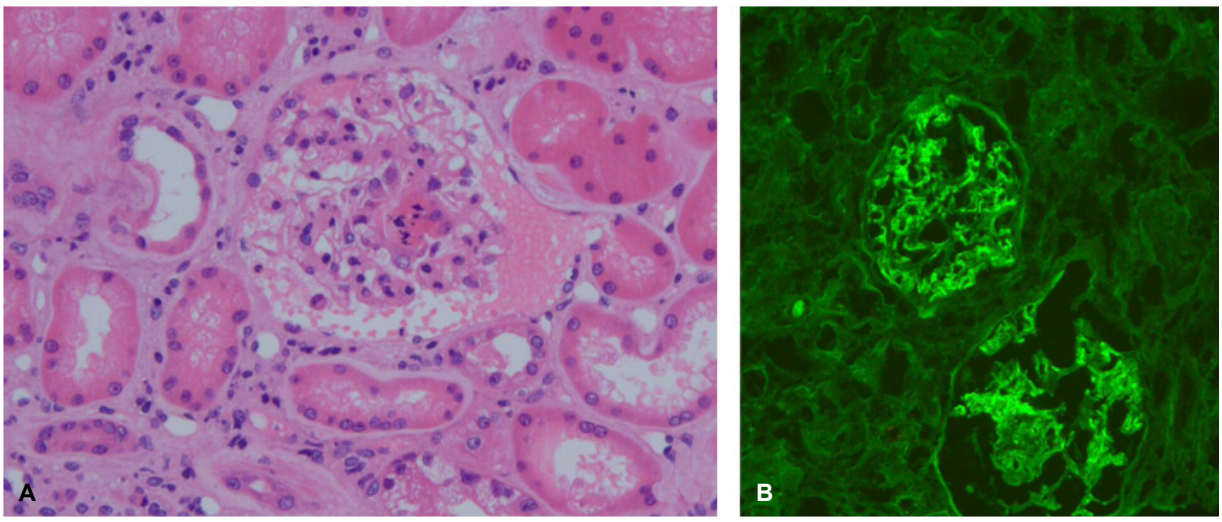

Figure 2. The renal histology shows focal glomerular fibrinoid necrosis with karyorrhexis, which is a hallmark of necrotizing glomerulonephritis, and a minimal interstitial infiltrate with minimal tubular epithelial change (H&E, ×200) (A). Immunofluorescence reveals weak deposition of IgG in a diffuse, segmental fashion (anti-IgG immunofluorescence, ×100) (B).

합 투여하였다. 치료 후 혈청 크레아티닌은 3.2 mg/dL까지 증가하였다가 서서히 감소하여 퇴원하였다. 치료 68일째 시행한 혈청 크레아티닌은 1.0 mg/dL까지 항-MPO 항체도 218 AAU로 감소되었다. 스테로이드를 감량하던 중 치료 90일째부터 기침과 호흡곤란 증세로 시행한 흉부방사선 사진에서 양측 폐야에 음영이 증가된 소견이 관찰되었다. 산소 투여에도 저산소증이 지속되어 기계환기를 시행하였으며, 기관지 폐포 세척배양 검사에서 거대세포바이러스가 배양되어 gancyclovir를 3주간 투여 후 호전되었다. 현재 methotrexate 20 mg/week와 prednisone 15 mg/day을 사용하며 신기능의 악화 소견 없이 외래에서 경과관찰 중이다.

고 찰

현미경적 다발혈관염은 오랫동안 결절성 다발동맥염의 아형으로 알려졌으나 1994년 Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)에서 독립된 질환으로 정의되었다[9]. 이에 따르면 현미경적 다발혈관염은 모세혈관이나 세동맥 혹은 세정맥과 같은 작은 혈관을 침범한 면역복합체 침착이 없는 괴사성 혈관염을 필수 요소로 그리고 괴사성 사구체신염과 폐모세혈관염을 흔히 동반하고 중간 크기의 동맥도 침범할 수 있는 것으로 정의하고 있다[9]. 이전 미국 류마티스 학회의 분류기준에 비해 CHCC 정의는 조직학적 소견을 강조하였으며, 현미경적 다발혈관염의 존재를 알린 장점도 있지만 이를 너무 강조하였다는 비판도 있다. 본 증례는 미국 류마티스 학회의 분류기준에 의하면 특정 혈관염으로 분류되지 않지만(unclassified), CHCC 정의에 따르면 괴사성 사구체신염을 동반하고, 작은 크기의 동맥에 괴사성 혈관염 소견을 보이는 현미경적 다발혈 관염으로 진단할 수 있다. 이처럼 분류기준에 따라 진단이 달라지는 경우가 많은데 한 연구에 의하면 24명의 혈관염 환자를 두 가지 분류기준을 이용하여 진단하였을 때 일치율이 21% (5/24)에 불과하였다[10]. 이 연구에서 CHCC 정의에 의해 현미경적 다발혈관염으로 진단된 9환자 중 미국 류마티스 학회 분류기준에서 베게너 육아종증이 5명, 결절성 다발동맥염이 두 명, 미분류형이 두 명이었다[10]. CHCC 정의는 전신혈관염의 체계적 명명법을 만드는 것이 목표였지만 조직학적으로 구체적인 침범 혈관을 정의하고 육아종이나 호산구증가증 그리고 면역복합체 침착 유무 등도 기술하고 있어 임상에서 혈관염 진단기준으로 유용하게 사용되고 있다. 그렇지만 임상에서 이를 적용할 때 항호중구 세포질항체 양성이나 바이러스 간염 유무 및 조직 침범양상과 같은 여러 가지 요소를 고려해야 할 것이다.

현미경적 다발혈관염의 발생기전은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않지만 환자의 약 60%에서 양성인 항-MPO 항체가 중요할 것으로 추정된다[11,12]. 현미경적 다발혈관염이 심한 산모의 태아에서 출생 48시간 만에 신염과 폐출혈이 발생한 증례와 쥐에 인간 MPO 항체나 항-MPO 림프구를 주입할 경우 사구체신염이 발생하는 것도 항-MPO 항체가 혈관염 발

생에 중요한 역할을 함을 의미한다[13,14]. 이외에도 부착분자나 케모카인 수용체 등 적응 및 선천면역의 여러 과정에 관여하는 단백질의 유전적 다형성이 현미경적 다발혈관염의 발생에 관여하는 것으로 보고되며[15], 다양한 환경요인이 현미경적 다발혈관염의 발생에 관여할 것으로 추정된다.

현미경적 다발혈관염에서 소화관 침범의 빈도는 연구마다 차이가 있으며 복통과 같은 비특이적 증상이 거의 절반 정도에서 나타나고 소화관 출혈도 29%까지 발생하는 것으로 알려져 있다[2]. 그러나 많은 문헌이 CHCC 정의가 발표되기 전에 발표된 것으로 복부증상이 흔한 결절성 다발동맥염과의 구분이 명확하지 못할 가능성이 있다. 최근에 CHCC 정의를 이용한 현미경적 다발혈관염 연구에 의하면 복통을 포함한 위장관 증상은 전체 환자의 31%에서 있었으며, 혈변이나 토혈, 장파열과 같은 심각한 증상은 10% 정도의 환자에 발생하였다[11]. 또 다른 연구에서는 현미경적 다발혈관염 환자의 33%에서 Birmingham 혈관염 활성도 점수에 해당되는 혈변이나 허혈성 복통과 같은 위장관 증상을 보였다[12]. 기존에 알려진 것보다 드물지만 CHCC 정의를 이용한 진단에서 환자의 약 30% 정도에서 허혈성 복통과 혈변 등의 위장관 증상을 보이며, 이는 신장, 피부, 폐, 말초신경 침범을 제외한 현미경적 다발혈관염의 양상 중 가장 높은 빈도이다[11,12]. 특히 위장관 침범에 따른 사망률을 비교하였을 때 생존자에서 위장관 침범이 유의하게 낮아 위장관 침범 유무가 예후에도 중요한 영향을 미친다[12].

원발성 괴사성 혈관염에서 위장관 침범을 조사한 연구에 의하면 복통이 97%에서 동반되어 복통이 없을 경우 혈관염의 위장관 침범이 없을 가능성이 많음을 제시하였다[3]. 그러나 본 증례에서는 허혈성 통증도 없고 육안적으로도 일반 내치핵과 감별되지 않는 환자의 점막 조직에서 혈관염이 증명되었다. 현미경적 다발혈관염이 진단된 경우 복부 증상이 없더라도 무증상의 소화기 침범이 있을 수 있지만[6] 그 빈도에 대한 연구는 아직 없는 실정이다. 현미경적 다발혈관염을 비롯한 항호중구 세포질항체-연관 혈관염에서 위장관 침범은 임상적으로 중요하며, 혈관염이 의심될 경우 증상이 없더라도 위장관 침범의 가능성을 고려하여야 할 것이다.

요 약

현미경적 다발혈관염에서 위장관 출혈은 비교적 드물게 보고되며 특히 항문 출혈은 아직 전세계적으로 보고된 바 없다. 현미경적 다발혈관염에서 위장관 침범은 예후에 중요하며 혈관염이 진단된 경우 증상이 없어도 위장관 침범의 가능성을 고려해야 할 것이다. 저자들은 무통성의 항문 출혈로 내원한 환자에서 항문에 국한된 위장관 침범과 괴사성 사구체신염을 동반한 현미경적 다발혈관염 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 현미경적 다발혈관염; 항문 출혈; 위장관 침범

REFERENCES

1) Jennette JC, Falk RJ. *Small-vessel vasculitis. N Engl J Med 337:1512-1523, 1997*
2) Lhote F, Cohen P, Guillevin L. *Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. Lupus 7:238-258, 1998*
3) Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. *Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. Medicine 84:115-128, 2005*
4) Tsai CN, Chang CM, Chuang CH, Jin YT, Liu MF, Wang CR. *Extended colonic ulcerations in a patient with microscopic polyangiitis. Ann Rheum Dis 63:1521-1522, 2004*
5) Passam FH, Diamantis ID, Perisinaki G, Saridaki Z, Kritikos H, Georgopoulos D, Boumpas DT. *Intestinal ischemia as the first manifestation of vasculitis. Semin Arthritis Rheum 34:431-441, 2004*
6) Komanduri S, Jakate S, Keshavarzian A. *Focal rectal capillaritis: microscopic polyangiitis presenting as painless rectal bleeding. J Clin Gastroenterol 35:157-159, 2002*
7) Ueda S, Matsumoto M, Ahn T, Adachi S, Oku K, Takagi M, Fukui H, Yoshikawa M. *Microscopic polyangiitis complicated with massive intestinal bleeding. J Gastroenterol 36:264-270, 2001*
8) Radaelli F, Meucci G, Spinzi G, Terruzzi V, Imperiali G, Lenoci N, Strocchi E, Sangiovanni A, Terreni N, Quarenghi M, Minoli G. *Acute self-limiting jejunitis as the first manifestation of microscopic polyangiitis associated with Sjogren's disease: report of one case and review of the literature. Eur J Gastroenterol Hepatol 11:931-934, 1999*
9) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG. *Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 37:187-192, 1994*
10) Bruce IN, Bell AL. *A comparison of two nomenclature systems for primary systemic vasculitis. Br J Rheumatol 36:453-458, 1997*
11) Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, Amouroux J, Casassus P, Jarrousse B. *Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients.*

Arthritis Rheum 42:421-430, 1999

12) Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DG. *Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. QJM 98:97-111, 2005*
13) Schlieben DJ, Korbet SM, Kimura RE, Schwartz MM, Lewis EJ. *Pulmonary-renal syndrome in a newborn with placental transmission of ANCAs. Am J Kidney Dis 45:758-761, 2005*
14) Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, Maeda N, Falk RJ, Jennette JC. *Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. J Clin Invest 110:955-963, 2002*
15) Borgmann S, Haubitz M. *Genetic impact of pathogenesis and prognosis of ANCA-associated vasculitides. Clin Exp Rheumatol 22(6 Suppl 36):S79-S86, 2004*