

## 성인형 스틸병과 유사한 임상양상을 보인 다발성 골 결핵 1예

서울특별시 서울의료원 내과

조진경 · 김민성 · 신진호 · 정연상 · 김준완 · 최재필 · 최병용

### A Case of Musculoskeletal Tuberculosis Mimicking Adult-Onset Still's Disease

Jin Kyeong Cho, Min Sung Kim, Jin Ho Shin, Yeon Sang Jeong, Joon Wan Kim, Jae Phil Choi, and Byoong Yong Choi

Department of Internal Medicine, Seoul Medical Center, Seoul, Korea

A 46-year-old man was admitted to our hospital because of a fever of unknown origin. The patient had a skin rash, arthralgia, and hepatosplenomegaly. Laboratory tests showed leukemoid leukocytosis, a high serum ferritin level (31,200 ng/mL), and abnormal liver function tests. He was initially diagnosed with adult-onset Still's disease (AOSD). However, imaging studies incidentally detected a cold abscess involving the 11th thoracic vertebra. A biopsy of the abscess revealed histologically granulomatous caseous necrosis, positive for *M. tuberculosis* by polymerase chain reaction. We present a patient with musculoskeletal tuberculosis (TB) that clinically mimicked AOSD. In TB-endemic countries, extrapulmonary TB should be included in the differential diagnosis of AOSD. (Korean J Med 2014;86:785-790)

**Keywords:** Fever of unknown origin; *Mycobacterium tuberculosis*; Osteoarticular; Still's disease; Adult-onset

#### 서 론

성인형 스틸병(adult-onset Still's disease)은 1,000,000명 당 1.5명의 빈도로 발생하는 드문 자가면역 질환이지만 원인불명열( fever of unknown origin)로 내원한 환자의 약 5%를 차지하는 것으로 알려져 있다[1]. 임상적으로 성인형 스틸병은 일주일 이상 지속되는 39°C 이상의 고열과 피부의 반점구진 발진(maculopapular rash), 2주 이상 지속되는 관절통과 백혈구증가증을 주된 소견으로 보이면서 인두통(sore throat), 간

기능 장애, 임파선 종대 또는 간비장비대가 나타날 수 있다. 류마티스 인자(rheumatoid factor) 및 항핵항체(anti-nuclear antibody)가 음성이면서 혈청 페리틴(ferritin)이 상승하지만 현재까지 특이적인 진단 검사법이 없다. 따라서 이 질환의 임상적 진단을 위해서는 중양이나 감염성 질환과 같이 유사한 임상 증상을 보일 수 있는 질환들이 반드시 배제되어야 한다.

일반적으로 폐외 결핵(extrapulmonary tuberculosis)은 원인 불명열의 가장 흔한 원인으로 알려져 있으며[2] 폐외 결핵은

Received: 2013. 8. 13

Revised: 2013. 9. 25

Accepted: 2013. 10. 16

Correspondence to Byoong Yong Choi, M.D.

Division of Infection and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Seoul Medical Center, 156 Sinnae-ro, Jungnang-gu, Seoul 131-865, Korea

Tel: +82-2-2276-7812, Fax: +82-2-2276-7820, E-mail: atom9752@hanmail.net

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

국내 결핵 환자의 11-17%를 차지한다[3]. 우리나라와 같이 결핵의 발병률이 높은 지역에서는 원인불명열의 감별 진단으로 반드시 폐외 결핵의 가능성을 감별할 필요가 있다. 국내의 한 대학 병원 연구에서도 원인불명열의 원인 가운데 결핵이 가장 흔한 감염성 질환으로 보고한 바 있으나 비감염성 질환에서는 성인형 스틸병이 원인불명열의 가장 흔한 원인으로 조사되었다[4]. 이 때문에 원인불명열의 진단 과정에서 두 질환을 감별하는 것이 중요하겠다.

저자들은 피부 발진과 관절염이 동반된 원인불명열을 주소로 내원한 환자를 성인형 스틸병으로 의심하였으나 이후 다발성 골결핵으로 최종 진단한 증례를 보고하는 바이다.

## 증례

**환자:** 46세 남자

**주소:** 원인불명열 및 전신 오한감

**현병력:** 내원 4개월 전부터 전신 오한을 동반한 발열과 함께 사지의 피부 발진이 발생하였다. 피부 발진은 수주 안에 저절로 소실되었으나 발열과 오한 증상은 야간에 간헐적으로 지속되었다. 내원 2개월 전부터는 좌우 대칭으로 무릎과 중수지 및 근위지 관절의 통증이 발생하였다. 관절통은 비스테로이드 항염증제(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)를 복용하고 호전되었으나 발열과 오한 증상이 악화되어 내원하였다.

**과거력 및 가족력:** 특이사항 없음.

**이학적 소견:** 내원 당시 생체 활력 징후는 혈압은 140/80 mmHg, 맥박은 105회/분, 호흡 수 20회/분, 체온은 39.2°C였다. 급성 병색 소견에 의식은 명료하였으며 신경학적 이상은 보이지 않았다. 결막 창백 및 황달은 관찰되지 않았고 인후부의 염증이나 경부 림프절 종대, 아침강직(morning stiffness)은 없었다. 흉부 검진에서는 이상 소견이 없었으나 복부 촉진에서 간비장비대가 관찰되었다. 우측 2, 3번째 중수지관절 및 근위지관절의 종창이 있었으나 관절 압통은 없었다. 내원 당시에는 피부 발진이 없었으며 척추나 뼈의 타진 압통 역시 관찰되지 않았다.

**검사실 소견:** 내원 당시 말초혈액 검사에서 백혈구 26,500/ $\mu$ L (호중구 95.8%), 헤모글로빈 10.5 g/dL, 혈소판 324,000/ $\mu$ L이었으며 이후 백혈구증가증이 지속적으로 관찰되었다. 간 기능 검사에서 AST/ALT 52/37 IU/L로 경한 상승 소견을 보였

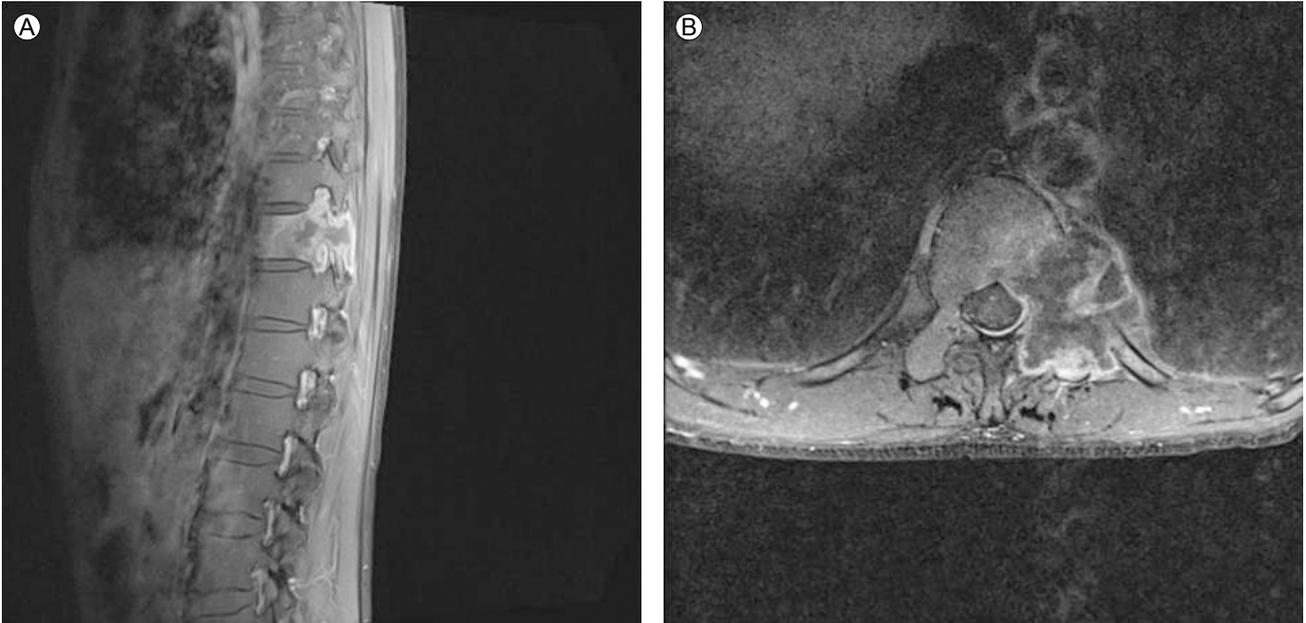
으나 다른 생화학 검사 결과들은 정상 범위였다. 항핵항체와 류마티스인자는 음성 소견을 보였다. 적혈구침강속도(erythrocyte sediment rate, ESR)는 120 mm/hr, C-반응단백질(C-reactive protein, CRP)은 12.03 mg/dL로 상승하였으며 혈청 페리틴(ferritin)도 31,206 ng/mL로 증가되어 있었다.

소변 검사에서 백혈구 11-20/HPF, 적혈구 1-2/HPF로 관찰되었으나 소변 및 혈액 배양 검사에서 동정되는 세균은 없었다. 3회 반복 시행한 객담 항산균 도말 및 배양 검사에서도 음성이었으며 VDRL과 위달 검사(Widal test)는 음성 소견을 보였다. 대변의 기생충 검사 역시 음성이었다.

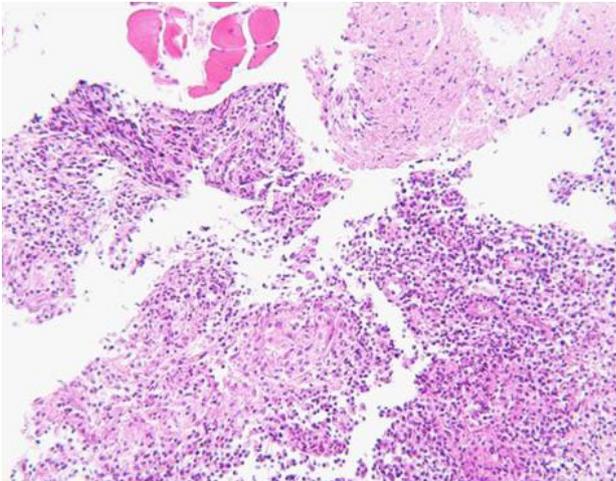
**영상의학적 소견:** 단순 흉부 방사선 사진에서 양측 폐 상부의 비활동성 결핵 소견이 의심되었으나 다른 특이 병변은 관찰되지 않았다. 복부 초음파에서는 간비장비대 이외의 특이 소견은 없었다. 식도경유 심장 초음파(transesophageal echocardiography)에서도 증식 심내막염(vegetative endocarditis)의 소견은 관찰되지 않았다. 손과 무릎의 방사선 사진에서는 관절미란의 증거는 없었으나 우측 2, 3번째 중수지 관절에 국한된 연부 조직 종창이 관찰되었다.

**임상경과 및 치료:** 39°C 이상의 발열이 매일 반복하였으며 구진홍반(papuloerythematous) 형태의 피부 발진이 사지에 발생하였으나 발열과 무관하게 수일 이내에 저절로 소실되었다. 반복되는 고열과 피부 발진, 중수지 관절 등의 관절염, 백혈구증가증과 간비장비대, 항핵항체와 류마티스 인자의 음성 등의 소견으로 임상적으로 성인형 스틸병을 의심하여 NSAID를 투약하였다. 그러나 피부 발진이 체간과 사지에 다시 나타났으며 AST/ALT의 상승이 진행되어 경구 프레드니솔론(prednisolone)을 15 mg/day로 대체 투약하였다. 환자는 투약 5일 만에 발열, 피부 발진 및 관절통 등의 증상이 소실되었으며 ESR과 CRP의 수치가 정상 범위 이내로 감소하였다. 혈청 페리틴 역시 2,743 ng/mL로 감소하였다.

불명열의 원인 감별을 위해 시행한 인터페론 감마 분비 검사(Quantiferon-TB Gold In-Tube<sup>®</sup>)가 양성으로 확인되어 시행한 흉부 고해상 컴퓨터 단층촬영 검사에서 11번 흉추 좌측 다리부(pedicle)와 그 주위 연부조직의 병변이 우연히 발견되었다. 이에 흉추 자기공명영상 촬영을 시행하였으며 11번 흉추 좌측 다리부 및 늑골척추간 관절의 광범위한 파괴와 함께 그 주위 연부 조직의 농양이 관찰되었다(Fig. 1). 영상에서 확인된 농양에 대하여 초음파 유도 세침 흡인을 통해 얻은 검체에서 M. tuberculosis PCR이 양성을 나타냈으며 조직 검사



**Figure 1.** Gadolinium-enhanced T1WI sagittal view (A) and axial view (B) of thoracic spine MRI showed ‘moth-eaten’ osteolytic lesion of the T11 vertebra and left paravertebral abscess formation at the T11 level.



**Figure 2.** Microscopic findings of paravertebral abscess showed chronic granulomatous inflammation with caseous necrosis (H&E, × 200).

에서 치즈 괴사(caseous necrosis)를 동반한 육아종을 확인하였다(Fig. 2).

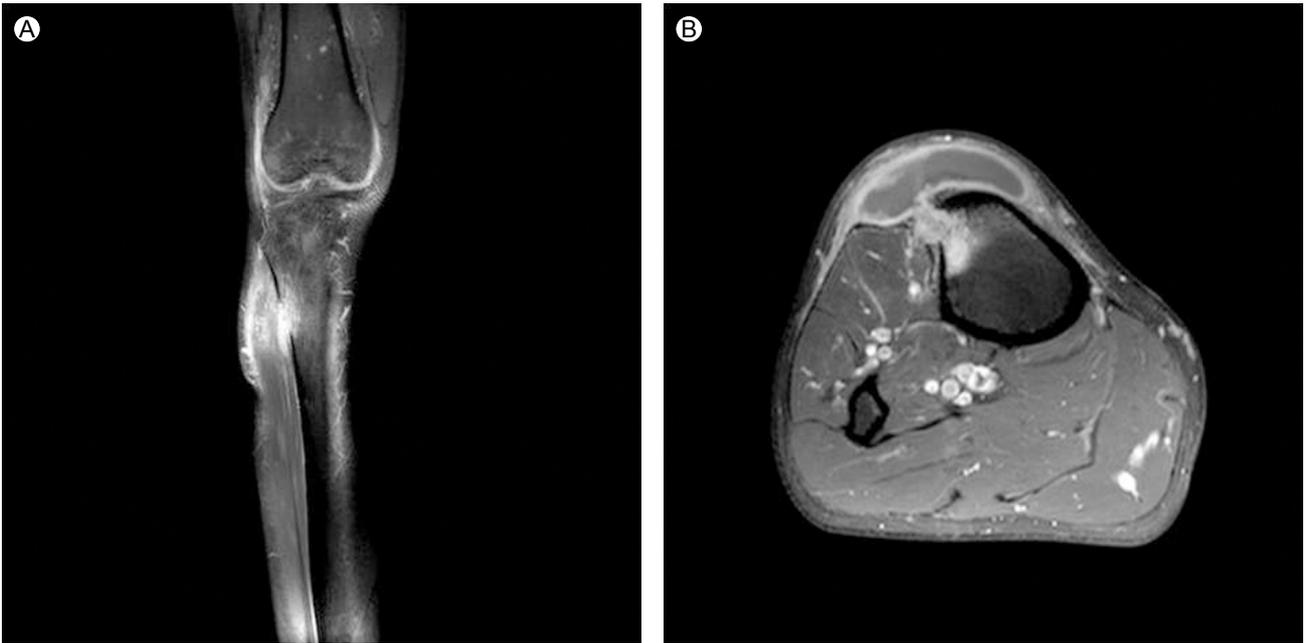
이에 환자를 흉추 결핵으로 진단하였고 경구 프레드니솔론을 중단하고 항결핵약을 투약하였다. 이후 농양에서 흡인한 검체에서는 *M. tuberculosis*이 배양 동정되었으며 투약 하였던 항결핵약제에도 모두 감수성을 보였다. 항결핵약제의 사용으로 중수지관절 등의 종창은 일주일 이내에 소실되



**Figure 3.** Papuloerythematous skin rashes on the right lower extremity were fixed, itching, and resolved spontaneously.

었으나 발열과 전신 오한 등의 증상은 지속되었다. NSAID를 재투약하였으나 전신 증상의 호전이 없어 경구 프레드니솔론을 10 mg/day로 다시 투약하였다.

항결핵약제 투약 2개월 뒤 환자는 우측 무릎의 관절통을 호소하였으며 우측 하지에 소양감을 동반한 구진홍반 형태의 피부 발진이 발생하였다(Fig. 3). 무릎의 방사선 사진에서는 이상 소견이 관찰되지 않았으나 혈액 검사에서 ESR과 CRP



**Figure 4.** Gadolinium-enhanced T1WI sagittal view (A) and axial view (B) of lower extremity MRI. These showed rim-enhancing fluid collection in the subcutaneous fat layer of the anterolateral aspect of the right proximal leg, and fistula tract and fluid collection in the medullary cavity of the proximal tibia.

가 재상승하였다. 우측 경골(tibia) 근위부의 종창과 압통이 있어 우측 하지의 자기공명영상 촬영을 시행하였고 그 결과 우측 전방 경골 근위부의 파괴와 주위 연부조직 농양이 관찰되었다(Fig. 4). 농양에 대해서 초음파 유도 세침 흡인을 시행하였고 항산균 도말 검사와 M. tuberculosis PCR에서 양성으로 확인되었다. 약제 감수성 결과는 이전과 동일하여 항결핵약제를 그대로 유지하였는데, 피부 발진은 수일 이내에 저절로 소실되었다.

추적 영상 검사에서 흉추 결핵 병변은 호전되었으나 경골 병변은 항결핵약제의 14개월 투약에도 불구하고 지속되어 추가적인 농양의 수술적 제거(surgical debridement)를 시행하였다. 농양의 수술적 제거 이후에 ESR, CRP 및 백혈구 수치가 완전히 정상화되었으며 총 21개월 동안 항결핵약제를 투여한 끝에 흉추와 경골 병변이 모두 호전되어 현재 항결핵 약제 종료 후 외래 추적관찰 중에 있다.

## 고 찰

국내에서 골관절 결핵은 전체 결핵 환자의 약 3%의 빈도로 비교적 드물지만 폐외 결핵에서는 흉막과 림프절 침범

다음의 빈도로 발생하는데[3], 골 결핵이 가장 호발하는 부위는 척추로서 전체 골관절 결핵의 절반 가량을 차지한다. 다발성 골 결핵은 동시에 2부위 이상에서 발생한 골 결핵으로 정의하며 병변의 수는 평균적으로 4-6부위이며 골결핵의 11% 정도까지 보고되고 있는데[5], 주로 면역 기능이 저하된 경우에 발병하지만 정상 면역 상태에서 발생하기도 한다. 골결핵에서 가장 흔한 증상은 침범 부위의 국소 통증 및 종창이지만, 골 결핵은 국소 통증이나 염증 징후가 뚜렷하지 않은 저온 농양(cold abscess)의 형태로 진행하거나 전신피로나 미열 같은 비특이적인 전신 증상으로만 발현할 수 있기 때문에 진단이 지연될 수 있다. 본 증례에서도 내원 당시 흉추의 통증이나 타진 압통과 같은 국소 증상이 뚜렷하지 않았기 때문에 원인불명열의 원인으로 처음에 골 결핵의 가능성을 생각하기 어려웠다.

본 증례에서는 발열과 오한 같은 전신 증상 이외에도 관절염과 피부 병변이 있었다. 결핵 환자에서 관절 증상은 세가지의 형태로 구분할 수 있는데, 대표적인 것이 결핵균의 초감염 당시 혈행성(hematogenous)으로 관절에 파종되어 잠복 결핵으로 있다가 재발성 결핵으로 발병하는 경우이다. 결핵성 관절염은 주로 고관절이나 슬관절과 같은 체중 부하

관절에 많이 발생하는 반면 상지에서는 드물게 나타난다[6]. 류마티스 관절염과 달리 대개 단일 관절에서 발생하는 경향이 있으며 전신 증상이 없는 경우도 드물지 않다. 다음으로 관절의 직접적인 결핵균 침범으로 발생한 것이 아닌 반응성 관절염(reactive arthritis; Poncet disease)의 형태가 있다. 결핵의 반응성 관절염은 주로 무릎이나 발목 및 손목 관절 등을 침범하는 다발성 관절염의 형태로 나타나며 대개 결핵성 림프절염과 같은 폐외 결핵에 동반해서 잘 발생하는 것으로 알려져 있다[7]. 마지막으로 피라진아미드(pyrazinamide)와 같은 항결핵약제의 부작용으로 관절통이 발생할 수 있다. 한편 성인형 스틸병에서 관절통은 발병 초기부터 27-100%의 빈도로 나타나며 발열이 있는 동안 악화된다. 주로 무릎, 손목, 손가락, 발목의 손으로 대칭성 다발성 관절염으로 나타나는 경우가 많지만 비대칭 소수 혹은 단일 관절염의 형태로도 발생할 수 있다[1]. 본 증례에서 내원 당시 있었던 중수지 관절 등의 관절염을 처음에는 성인형 스틸병의 증상으로 간주하였으나 환자를 골 결핵으로 최종 진단함에 따라 관절염의 원인에 대한 재고가 필요하였다. 일반적으로 결핵성 관절염과 결핵의 반응성 관절염은 모두 항결핵약제의 사용으로 호전되지만 결핵성 관절염이 느리게 반응하는 것에 비해 반응성 관절염은 수일 이내에 호전되는 것으로 알려져 있다[7]. 본 증례에서는 항결핵약제의 사용으로 중수지관절의 종창이 일주일 이내에 호전된 것으로 보아 골 결핵에 동반된 반응성 관절염으로 보는 것이 타당할 것으로 사료된다.

결핵 환자에서 피부 소견 역시 결핵균이 피부에 직접 침범한 형태와 피부 이외에서 발생한 결핵의 피부 면역 반응으로 나눌 수 있다[8]. 전자에는 결핵성 궤양(tuberculosis chancre), 피부 결핵(Scrofuloderma), 급성 좁쌀 결핵(acute military tuberculosis) 및 보통 루푸스(lupus vulgaris) 등이 속하며 후자에는 결절 홍반(erythema nodosum)이 대표적이다. 본 증례에서 피부 발진은 결절 홍반이 아닌 주로 홍반성 구진의 형태면서 소양감을 동반하기도 하였다. 발열 기간 동안 피부 발진이 발생하였으나 발열에 상관없이 비교적 고정적인 형태로 존재하였으며 자연적으로 소실되기도 하였다. 성인형 스틸병에서의 피부 발진은 연어 색깔(salmon-pink)의 반점구진 형태이면서 발열이 있을 때에만 나타났다가 해열되면 사라지는 것을 특징으로 하기 때문에[1] 본 증례에서 관찰된 피부 발진과 구분이 된다. 피부 발진의 원인이 결핵의 피부 면역 반응일 수도 있겠으나 피부 발진이 NSAID를 투약한 직후에

발생하기도 하여 약물 발진(drug eruption)의 가능성도 배제할 수 없다.

본 증례에서는 21개월간의 장기적인 항결핵약제의 사용으로 골 결핵의 임상적 완치가 가능하였다. 골 결핵에 대한 항결핵약제의 투약 기간은 아직 정립되지 않았으며 침범 부위에 따라 다양하게 제시되었다[7]. 일반적으로 9-12개월 이상의 항결핵제 사용이 추천되는데, 골조직으로의 낮은 약제 투과율을 극복하고 대사적으로 비활동성인 균주까지 완전히 제거하는 데 지속 투약이 효과적일 것으로 여겨지기 때문이다. 본 증례의 환자는 흉추 결핵으로 진단받고 항결핵약제를 투약하였으나 2개월 만에 경골 근위부를 침범한 새로운 병변이 발견되었다. 이들 병변에서 동정된 균은 투약한 항결핵약제에 대해 내성이 없었으나 추적관찰에서 경골을 침범한 결핵 병변이 진행되는 양상을 보여 수술적 배농을 시도하였다. 골 결핵 환자에서 4-6개월간 항결핵약제를 유지했음에도 불구하고 병변이 호전되지 않는다면 다약제내성 결핵을 의심해야 하며 수술적 치료는 항결핵약제에 반응하지 않고 병변이 진행하거나 신경 손상의 증거가 있을 경우에 고려할 수 있겠다.

성인형 스틸병의 임상 양상을 보이더라도 최종적으로는 감염 질환이나 종양 혹은 다른 류마티스 질환으로 진단될 수 있기 때문에 성인형 스틸병으로 진단하기 위해서는 이들 질환이 모두 배제되어야 한다. 본 증례에서는 백혈병 모양 백혈구 증가증(leukemoid leukocytosis)과 함께 혈청 페리틴의 과도한 상승이 있었다. 혈청 페리틴은 급성기 반응 물질(acute phase reactant)의 하나로서 급성 혹은 만성 염증성 질환에서 상승할 수 있는데, 성인형 스틸병에서는 혈청 페리틴이 다른 원인의 발열 질환에 비해 훨씬 증가하는 것으로 알려져 있다[9]. 그러나 혈청 페리틴의 과도한 상승은 성인형 스틸병에 특이적인 검사법은 아니며 과도하게 높은 혈청 페리틴 값이 간 결핵이나 혈구탐식증후군 등에서도 나타난 보고가 있다[10]. 본 증례에서는 간 조직 검사나 골수 검사를 시행하지는 않았다. 그러므로 성인형 스틸병의 진단에는 특이적인 검사법이 없기 때문에 특징적인 임상 양상과 함께 결국 배제 진단(diagnosis of exclusion)이 중요하겠다.

## 요 약

저자들은 전신 오한, 피부 발진과 관절통 등을 동반한 원

인불명열 환자에서 성인형 스틸병으로 의심하였으나 흉추와 경골을 침범한 골 결핵으로 최종 진단된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심 단어:** 불명열; 골관절 결핵; 성인형 스틸병

## REFERENCES

1. Cagatay Y, Gul A, Cagatay A, et al. Adult-onset Still's disease. *Int J Clin Pract* 2009;63:1050-1055.
2. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.
3. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis: Korean Guidelines for Tuberculosis. 1st ed. Changwon: Korea Centers for Disease Control and Prevention, 2011.
4. Kee SY, Jo YM, Kim JY, et al. Etiology of adult patients with fever of unknown origin (FUO) observed in a university hospital in Korea from 1998-2003. *Infect Chemother* 2005; 37:127-132.
5. Hong L, Wu JG, Ding JG, et al. Multifocal skeletal tuberculosis: experience in diagnosis and treatment. *Med Mal Infect* 2010;40:6-11.
6. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician* 2005;72:1761-1768.
7. Kroot EJ, Hazes JM, Colin EM, Dolhain RJ. Poncet's disease: reactive arthritis accompanying tuberculosis: two case reports and a review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:484-489.
8. Bravo FG, Gotuzzo E. Cutaneous tuberculosis. *Clin Dermatol* 2007;25:173-180.
9. Lian F, Wang Y, Yang X, Xu H, Liang L. Clinical features and hyperferritinemia diagnostic cutoff points for AOSD based on ROC curve: a Chinese experience. *Rheumatol Int* 2012;32:189-192.
10. Manoj EM, Srigrishna R, Ragunathan MK. Hepatic tuberculosis presenting with extreme hyperferritinemia masquerading as adult-onset Still's disease: a case report. *J Med Case Rep* 2012;6:195.