

CASE REPORT

나쁜 예후인자를 가진 현미경다발혈관염에서 발현한 말초신경병의 장기간 기능적 결과: 3년 추적 임상연구

오형근¹, 길효욱², 이지혜³

순천향대학교 의과대학 천안병원 ¹신경과, ²신장내과, ³병리과

Long-Term Functional Outcome of Peripheral Neuropathy in Microscopic Polyangiitis with Poor Prognostic Factors: 3-Year Clinical Follow-up

Hyung Geun Oh¹, Hyo Wook Gil², Ji Hye Lee³

Departments of ¹Neurology, ²Nephrology, and ³Pathology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

Microscopic polyangiitis (MPA) is a systemic small vessel vasculitis with few or no immune deposits and no granulomatous inflammation. Peripheral neuropathy occurs in approximately 20%–30% of patients with MPA. We report a case of a 66-year-old woman who presented with paresthesia and motor weakness of the extremities and rapidly progressive glomerulonephritis. She was later diagnosed with MPA based on the findings of positive perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody along with findings on kidney biopsy. Nerve conduction study showed symmetric sensorimotor polyneuropathy. We followed the patient for 3 years, and she showed good functional outcome after immune-modulating therapy although Five-Factor Score more than 2 at diagnosis.

Keywords: Vasculitis; Neuropathy; Outcome

서론

현미경다발혈관염은 소혈관을 침범하는 전신괴사혈관염으로 항호중구세포질항체(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)가 흔히 관찰되어 Wegener 육아종증, Churg-Strauss 증후군과 함께 항호중구세포질항체연관혈관염(ANCA associated vasculitis)이라 불린다. 주로 콩팥을 침범하여 괴사사구체염을 일으키고, 말초신경도 잘 침범하는데 다발성단일신경병(mononeuritis multiplex) 형태로 잘 나타나며, 폐를 침범하여 폐출혈을 일으킨다[1]. 소화기계 증상은 비특이적인 복통, 오심, 구토 외에 위장관 허혈로 인해 출혈, 궤양, 괴사, 협착을 보일 수 있고 이 경우에 예후가 좋지 않으며, 신장을 침범하는 경우 치료하지 않으면 신기능이 급속도로 악화되

어 신부전에 이를 수 있다. 주로 40–60세 사이의 연령층에 많이 발생하며 남녀 비는 1.5:1이고, 5년 생존율은 60%–80%로 비교적 예후는 좋은 편이나 재발률이 약 50%에 이른다[1].

현미경다발혈관염의 예후를 진단 시점에 예측할 때 Five-Factor Score (1996)를 많이 이용하는데 5개의 항목(proteinuria >1 g/24 hr, creatinemia >140 μmol/L, specific gastrointestinal involvement, specific cardiomyopathy, specific central nervous system involvement) 중 각각에 대해 1점씩을 배정하여 2점 이상이 되면 5년 생존율이 54.1%로 0점일 때의 88.1%에 비해 많이 떨어지게 된다[2].

저자들은 나쁜 예후인자를 가진 현미경다발혈관염에서 발현한 말초신경병의 운동 및 감각기능의 호전 여부를 3년 동안 장기간 추적관찰하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Correspondence to: Hyung Geun Oh

Department of Neurology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea

Tel: +82-41-570-3833, Fax: + 82-41-579-9021, E-mail: oh906@schmc.ac.kr

Received: Nov. 1, 2017 / Accepted after revision: Nov. 28, 2017

© 2017 Soonchunhyang Medical Research Institute

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

증 례

66세 여자 환자는 내원 한 달 전부터 양측 장딴지와 발 부위가 저리고 아팠으며 점차 통증이 근위부로 점차 진행하는 양상이었고 양 하지 부종, 전신 쇠약감, 발열이 간헐적으로 동반되었다. 내원 1 일 전 갑자기 발생한 양측 발 처짐으로 인하여 걸을 수 없어서 타 병원을 경유하여 순천향대학교 천안병원으로 전원되었고 시간이 점차 지남에 따라 상행성으로 진행되는 마비가 있어 이에 대한 평가를 위해 신경과로 진료 의뢰되었다.

과거력에서 8년 전 고혈압, 15년 전 당뇨병을 진단받고 경구 혈당 강하제를 복용 중이며, 특이 가족력은 없었다. 신경학적 검사에서 뇌신경검사는 정상이었고 운동기능검사에서 환자는 혼자서는 일어날 수도 없었고 걸을 수도 없었으며 원위부에서 더 심한 양상으로 양측 하지가 Medical Research Council (MRC) 등급 II로 감소되어 있었고 양측 발목 배굴근력과 발가락의 굴곡근력이 MRC 등급 I로 저하되어 있었다. 감각기능검사에서 양측 무릎 아래로 전 감각에 걸쳐 저하되어 있었으며 심한 통증을 호소하였고 원위부에서 현저하였다. 심부건반사는 상하지에서 모두 소실되었으며 병적 반사는 나타나지 않았다. 양측 하지에서 경골부종 소견이 있었으나 압통이나 발적은 보이지 않았다.

검사실 소견에서 입원 당시 일반혈액검사는 백혈구 13,930/mm³ (호중구: 76.7%, 림프구: 13.6%, 호산구: 2.8%), 혈색소 8.4 g/dL, 혈소판 159,000/mm³, 혈청생화학적 검사에서 적혈구 침강속도 120 mm/hr, high sensitive C-반응성 단백질 153.28 mg/dL, 알부민 2.9 g/dL, 혈당 517 mg/dL, 당화 혈색소 8.1%, 혈중 요소질소 23.8 mg/dL, 크레아티닌 1.7 mg/dL, 알칼리성 인산분해효소 158 IU/L의 소견을 보였다. 방사선 소견에서 단순 골 촬영상 골연화성 병변은 발견되지 않았으며 폐전산화단층촬영에서 육아종 병변 등 이상소견은 없었다.

입원 후 2일째부터 하루에 1, 2차례 체온이 37.9도 이상의 발열이 있었고 이에 대한 뚜렷한 원인이 밝혀지지 않았다. 입원 후 7일째 우측 상지 및 양측 하지에서 시행한 신경전도검사상 우측 정중신경에서 복합근 활동전위의 진폭과 운동신경 전도속도가 모두 저하된 축삭신경병이 있었고 척골신경에서 복합근 활동전위 및 감각신경 활동전위가 형성되지 않았다. 양측 천비골신경 및 장딴지신경에서는 감각신경 활동전위가 형성되지 않았으며 양측 비골신경 및 경골신경의 복합근 활동전위가 형성되지 않았다. 양측 하지 근전도검사상 좌장무지신근, 우전경골근, 양측 내측 비복근에서 경도의 탈신경 전위를 보였으며, 우장무지신근, 좌전경골근, 양측 장비골근에서의 근전도는 정상소견이었다. 추가로 시행한 혈청학적 검사상 항호중구 세포질 항체는 항-MPO 항체인 perinuclear ANCA (P-ANCA)는 43.4 U/mL(정상수치 ≤5)로 양성되었고, 항-PR3 항체인 cytoplasmic ANCA는 음성이었다. 단백질 전기영동검사상 단클론 감마글로불린혈증(monoclonal gammopathy)을 시사하는 소견은 보이지 않았다. 뇌척수액검사에서 뚜렷한 이상소견은 관찰되지 않았다.

입원 10일째 전신 부종, 폐 부종이 동반되고, 혈청생화학적 검사에서 크레아티닌 3.2 mg/dL로 상승, 단백뇨 동반되는 급성 신손상이 동반되어 신생검 및 혈액 투석을 위해 신장내과로 전과되었다. 신생검 시행 후 확인된 조직검사상 사구체의 반수 이상에서 crescent가 보이고 중등도의 요세관간질 신장염이 동반되어 충승달 사구체신염으로 진단하였다(Fig. 1). 추가로 세동맥에 염증이 침윤하는 혈관염이 확인되었고(Fig. 2), 육아종(granuloma)은 관찰되지 않았다. 현미경다발혈관염 진단하에 고용량 코르티코스테로이드(methylprednisolone 1,000 mg, 3일)와 면역억제제(cyclophosphamide 500 mg)를 정맥 내 투여 후 경구 스테로이드(prednisolone 1 mg/kg)로 관해 유도 치료를 시행하였다.

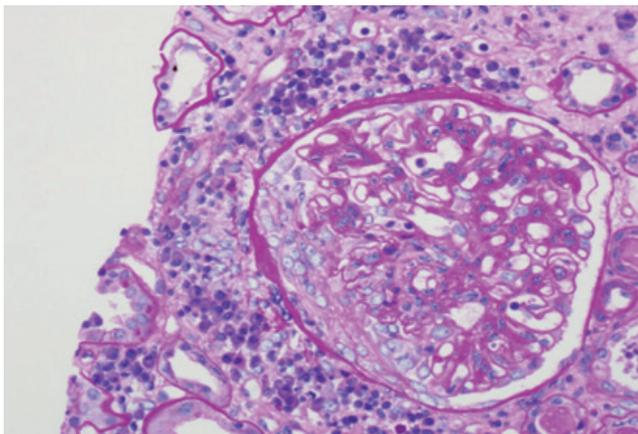


Fig. 1. The renal biopsied section reveals a glomerulus with cellular crescent. There is significant inflammation in the adjacent interstitium (periodic acid-Schiff, ×400).

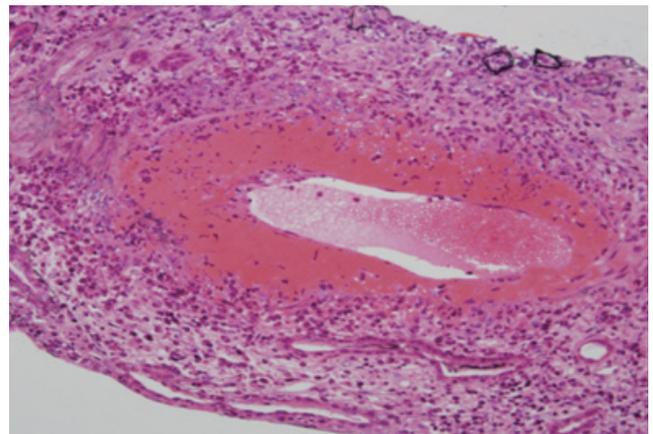


Fig. 2. The interlobar artery shows extensive fibrinoid necrosis of the wall with heavy neutrophilic inflammation in the adventitia (methenamine silver, ×200).

입원 27일째 상부 및 하부 위장관내시경 소견에서 혈관염에 의한 위장관 침범이 의심되는 소견이 추가적으로 확인되었다. 입원 30일째 양측 무릎굴곡이 MRC 등급 III로 하지의 근력저하 소견은 부분적인 호전양상을 보이기 시작하였다. 입원 67일째 우측 상지의 저림증상이 호전되었으며 입원 69일째 시행한 신경전도검사에서 이전 검사와 비교할 때 뚜렷한 호전양상은 보이지 않았다. 입원 93일째 양측 발목 배굴근력과 발가락의 굴곡근력은 아직 회복되지 않았으나 양측 무릎굴곡이 MRC 등급 IV로 하지의 근력저하 소견은 점차 호전을 보였다. 또한 신기능도 점차 호전되어 혈액 투석을 중단하였다. 이후 퇴원하여 신장내과 및 신경과 외래 추적하면서 신경학적 운동 및 감각기능의 호전 여부를 관찰하였다.

입원 시부터 매달 한 번씩 cyclophosphamide 정주 치료 4회 시행 후 P-ANCA는 음전되고 신기능은 호전 추세를 보여 경구 스테로이드를 서서히 감량하면서 아자티오프린(azathioprine 2 mg/kg)으로 2년 동안 관해 유지 치료를 시작하였다.

발병 9개월째 시행한 신경전도검사서 이전 검사와 비교할 때 역시 뚜렷한 호전양상은 보이지 않았으나 발가락의 굴곡근력은 회복되었다. 발병 1년째 시행한 신경전도검사 역시 뚜렷한 호전은 없었으나 양측 발목 배굴근력도 점차 회복되어 타인의 도움을 받고 설 수 있었으며 보조기를 차고 몇 걸음 걷는 것도 가능하였다. 하지만 손발 저림 및 통증은 호전이 없어 진통제 투약이 필요하였다. 발병 1년 6개월에는 양측 발 처짐이 부분적으로 회복되어 보조기 착용 없이 보행기의 도움을 받고 보행이 가능하였고 손발 저림과 통증도 점차 호전을 보였다. 발병 2년 6개월째 시행한 신경전도검사서도 이전과 비교할 때 전기생리학적 호전소견은 보이지 않았으나 양측 발 처짐은 회복되어 보행기를 잡고 혼자 걸을 수 있었고, 젓가락질은 되지 않았으나 숟가락질은 가능할 정도로 근력의 회복을 보였다.

고 찰

본 증례의 환자는 ANCA 양성을 보이고 신생검 시행 후 확인된 조직검사에서 세동맥에 염증이 침윤하는 혈관염을 보여 항호중구 세포질항체연관혈관염으로 분류할 수 있었다. 또한 폐전산화단층촬영에서 Wegener 육아종증에서 보이는 육아종 병변이 없고, Churg-Strauss 증후군의 특징인 말초혈액검사에서 호산구증가가 없어 Chapel Hill Conference 진단기준에 따라 현미경다발혈관염으로 진단하였다[3].

현미경다발혈관염에서 신경계 침범은 20%~30%의 환자에서 동반되고 중추신경계 침범보다는 말초신경병이 비교적 흔하다고 알려져 있다[4]. 60세 전후로 하여 발병을 하며 주로 단계적으로 증상이 악화되고 비대칭적인 다발성단일신경병 양상으로 나타나지만 드물게 원위부에서부터 점차적으로 증상이 악화되며 대칭적인 양

상의 다발신경병 양상으로도 증상이 나타날 수 있다. 대부분의 환자에서 통증이 동반되며 신경전도검사서 축삭신경병이 동반되는 것이 특징이다. 다른 ANCA 연관 혈관염과 비교할 때 현미경다발혈관염에서 초기에 말초신경병으로 발생하는 비율이 높으며 주로 2개월 이내로 타 장기에서의 침범이 동반되기도 한다[5,6].

급격히 악화되는 신부전 및 말초신경병을 시사하는 신경학적 증상 동반 시 이에 대한 감별진단을 위하여 침범한 장기의 조직검사를 고려해 보는 것도 필요하다. 또한 증상이 경미하거나 서서히 진행되는 당뇨병성 신경병에서 갑자기 증상 악화가 있을 경우 다른 급성 말초신경병 등을 고려하고 정확한 진단을 위하여 임상경과의 세심한 관찰이 필요할 것이다.

앞서 언급한대로 현미경다발혈관염의 예후를 진단 시점에 예측할 때 Five-Factor Score (1996)를 많이 이용하는데 2009년에 개정된 Five-Factor Score에서는 5개 항목 중 나쁜 예후와 관련해서 4개 항목(age, renal insufficiency, cardiac involvement, gastrointestinal manifestations)을 선정해서 각 1점씩 배정하였다[7]. 본 증례의 환자는 Five-Factor Score (1996) 2점 이상으로 나쁜 예후가 예측되었고 Five-Factor Score (2009)에서도 3점으로 역시 높은 사망률이 예측되었다. 그러나 현미경다발혈관염을 가진 일본인 환자에서 시행한 연구에서 말초신경병 동반 여부에 따라 5년 생존율에 차이가 없어 말초신경병은 예후 예측인자는 아니라고 하였다[8].

예후에 관해서는 생존율이 중요하게 언급되지만 말초신경병을 동반한 현미경다발혈관염 환자에서 기능적 예후에 대한 연구는 별로 많지 않다. 우리는 말초신경병으로 인해 운동 및 감각기능의 저하가 있던 현미경다발혈관염 환자를 3년 동안 추적관찰하면서 신경학적 기능의 회복과 신경전도검사상의 전기생리학적 이상소견의 호전 여부를 보았다. 적절한 치료 후에도 비록 전기생리학적으로는 호전이 없었으나 임상적으로는 운동 및 감각기능의 호전을 보여 전혀 보행이 불가능했던 환자가 도움을 받고 보행이 가능할 정도로 회복된 것을 관찰하였다. 나쁜 예후인자를 가진 현미경다발혈관염 환자라도 빠른 진단과 적절한 치료는 말초신경병으로 인한 상하지 마비의 회복에 좋은 결과를 가져올 수 있다는 점을 시사한다고 할 수 있다.

REFERENCES

1. Greco A, De Virgilio A, Rizzo MI, Gallo A, Magliulo G, Fusconi M, et al. Microscopic polyangiitis: advances in diagnostic and therapeutic approaches. *Autoimmun Rev* 2015;14:837-44.
2. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: a prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:17-28.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature

- of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
4. Zhang W, Zhou G, Shi Q, Zhang X, Zeng XF, Zhang FC. Clinical analysis of nervous system involvement in ANCA-associated systemic vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(1 Suppl 52):S65-9.
 5. Hattori N, Mori K, Misu K, Koike H, Ichimura M, Sobue G. Mortality and morbidity in peripheral neuropathy associated Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2002;29:1408-14.
 6. Cattaneo L, Chierici E, Pavone L, Grasselli C, Manganelli P, Buzio C, et al. Peripheral neuropathy in Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:1119-23.
 7. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:19-27.
 8. Abe Y, Tamura N, Yang KS, Matsuoka J, Kon T, Yamaji K, et al. Predictive factors for mortality in elderly Japanese patients with severe microscopic polyangiitis: a retrospective single-center study. *Mod Rheumatol* 2017; 27:315-9.