

피부 결절성 다발동맥염 3예

단국대학교 의과대학 내과학교실, 울산대학교 의과대학 피부과학교실*,
아주대학교 의과대학 피부과학교실**

방기태 · 허 환* · 김명진 · 이보한 · 배강우 · 김유찬** · 장현규

= Abstract =

Three Cases with Cutaneous Polyarteritis Nodosa

Ki Tae Bang, M.D., Hwan Herr, M.D.*, Myoung Jin Kim, M.D., Bo Han Lee, M.D.,
Kang Woo Bae, M.D., Yoo Chan Kim, M.D.**, Hyun Kyu Chang, M.D.

*Department of Internal Medicine, Dankook University, Cheonan, Department of
Dermatology*, Ulsan University, Gangnung, Department of Dermatology**,
Ajou University, Suwon, Korea*

Systemic polyarteritis nodosa is a necrotizing vasculitis that involves small and medium-sized muscular arteries in the multiple organ systems, whereas cutaneous polyarteritis nodosa (CPAN) is a localized disease characterized by necrotizing vasculitis of small and medium-sized arteries in the skin without life-threatening organ involvement. CPAN is usually limited to skin, muscle, and joints. It is chronic but takes a benign course. The most common cutaneous manifestations include nodules, ulcers and a livedo reticularis pattern on the extremities. We describe three cases with CPAN showing necrotizing vasculitis on the skin without systemic symptoms or visceral involvement. In Korea, most previously published cases with CPAN have shown a good response to a short term of corticosteroids or colchicine administration. However, two of our three patients required another immunosuppressive agent in addition to corticosteroids to manage their intractable skin lesions, and the remaining one showed a good response to a short course of prednisolone. In addition, there was one patient with CPAN having hepatitis B surface antigen, which might be associated with his refractory skin disease.

Key Words: Cutaneous polyarteritis nodosa, Necrotizing vasculitis, Refractory skin disease, HBS Ag

< 접수일 : 2004년 7월 30일, 심사통과일 : 2004년 11월 30일 >

※통신저자 : 장 현 규

충남 천안시 안서동 산 16-5

단국대학교병원 류마티스내과

Tel : 041) 550-3919, Fax : 041) 556-3256, E-mail : hanks22@dankook.ac.kr

서 론

피부 결절성 다발동맥염(cutaneous polyarteritis nodosa)은 전신성 결절성 다발동맥염과는 달리 피부에 있는 중간 크기 혈관의 괴사성 동맥염으로 인해 피부에 국한된 병변을 보이는 질환으로 상하지 또는 체간에 동통성 피하 결절과 그 주위의 자반 및 망상 피반(livedo reticularis)을 임상적 특징으로 하며, 때로 관절통, 근육통, 발열 등의 전신 증상도 동반할 수 있다. 간혹 괴양, 출혈, 혈관 폐쇄에 의한 허혈성 변화 및 괴사가 나타나기도 하고, 대부분 재발과 만성적 경과를 가지나, 일반적으로 양성적인 경과를 취한다^{1,2)}.

그동안 국내에서 보고된 피부 결절성 다발동맥염의 증례들³⁻⁵⁾은 비교적 단기간의 저용량 부신피질 호르몬제 및 colchicine 등에 양호한 경과를 보여 다른 면역 억제제를 투여 받은 환자가 없었으며, 결절성 다발동맥염의 병인에 관련 있을 것으로 생각되는 B형 간염 바이러스 표면 항원이 양성인 증례는 아직 보고된 바 없었다. 저자들은 3예의 전형적인 피부 결절성 다발동맥염 환자들을 경험하였는데, 이 중 2명의 환자는 부신피질 호르몬제 투여만으로 피부 질환이 조절되지 않아 다른 종류의 면역 억제제를 필요 하였으며, 그 중 1에서 B형 간염 바이러스 표면항원이 양성인 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증례 1

환 자: 남자, 40세

주 소: 통증을 동반한 우측 전완의 피부 결절

현병력: 평소 건강하던 환자로 내원 20개월 전에 발생한 통증을 동반한 우측 상지의 피부 결절과 그물 모양의 피부 발진으로 개인 의원에서 치료받았으나 증상이 호전되지 않아 1994년 12월 본원에 내원하였다. 내원 당시 발열감, 피곤함, 식욕 부진, 근육통, 관절통 등과 같은 전신 증상은 나타나지 않았다.

과거력 및 가족력: 특이 사항은 없었으며, 음주나 발병 전 특이 약물을 복용한 병력도 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 생체 징후는 혈압 120/80 mmHg, 심박동수 70회/분, 호흡수 16회/분이었고 만성 병색이었다. 두경부, 흉부 및 복부 진찰상 특이 소견은 없었고 사지 진찰상 우측 전완의 전면에 압통과 발적을 동반한 6×4 cm² 크기의 피부 결절과 그물 모양의 망상 피반이 관찰되는 것 외에 이학적 검사상 특이 소견이 없었다.

검사실 소견: 내원 당시 백혈구 12,070/mm³ (호중구 79%, 임파구 15%), 혈색소 15.9 g/dL, 혈소판 206,000/mm³, 적혈구 침강속도 13 mm/hr, C-반응성 단백질 1.15 mg/dL (정상, <0.5 mg/dL), 총단백 6.7 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, 크레아티닌 1.1 mg/dL, AST/ALT 16/17 IU/L, 총빌리루빈 0.7 mg/dL, HBs 항원 양성, HBe 항원 음성, HBs 항체 음성, C형 간염 바이러스 항체 음성, 항핵항체 음성, 항호중구 세포질 항체(antineutrophil cytoplasmic antibody) 음성, 류마티스 인자 음성, C3 100 mg/dL (정상, 90~180 mg/dL), C4 25 mg/dL (정상, 10.0~40.0 mg/dL)이었으며 소변 검사 및 혈액 응고검사상 특이소견은 없었고, 흉부 방사선 사진과 심전도 검사도 정상이었다.

조직검사 소견: 우측 전완의 피부 조직 검사상 피하층 중간 크기의 혈관에 fibrin과 여러 종류의 염증 세포들의 침윤을 동반한 섬유소양 괴사(fibrinoid necrosis)를 보여 결절성 다발 동맥염에 합당하였다(그림 1A).

임상 경과: 피부 결절성 다발동맥염으로 진단하고 하루에 prednisolone 30 mg (PD)과 colchicine 1.8 mg 등을 투여하였고, 2003년 2월까지 약 8년 이상 피부 증상이 지속적으로 호전과 악화를 반복하여, PD를 하루 5 mg부터 30 mg까지 환자 증상에 따라 조절하였다. 2003년 3월 좌측 상지의 피부 병변이 심해져 PD를 하루 30 mg씩 투여하였고, 증상이 호전되지 않아 dapsone 및 비스테로이드성 항염제 등을 투여했으나 피부 질환이 지속되어, azathioprine을 하루 100 mg 추가한 후 증상이 서서히 호전되었다. 약 4개월 동안 PD를 서서히 감량하여 하루 15 mg까지 감량할 수 있었으나 본인 사정으로 타 병원으로 전원되었다.

증례 2

환 자: 남자, 19세

주 소: 상체에 통증을 동반하는 피부 결절

현병력: 평소 건강하던 환자로 내원 11개월 전부터 시작된 양 하지에 통증을 동반한 그물 모양의 병변과 상체에 통증을 동반한 피부 결절로 개인 의원에서 류마티스 관절염으로 진단 받은 뒤에 치료를 받았으나 증상이 호전되지 않았고, 서울 소재 3차 병원 류마티스 내과에서 혈관염 의심 하에 하루에 PD 30 mg을 한 달 이상 투여 받았으나 증상이 지속되어 2002년 11월 본원에 내원하였다. 내원 당시 발열, 피곤함, 식욕 부진, 근육통, 관절통 등의 전신 증상은 나타나지 않았다.

과거력 및 가족력: 특이 사항이 없었으며, 발병 전 특이 약물을 복용한 병력은 없었다.

이학적 검사: 내원 당시 생체 징후는 혈압 120/80 mmHg, 심박동수 80회/분, 호흡수 16회/분이었고 만

성 병색이었으며, 두경부 진찰상 특이 소견은 없었다. 흉부 진찰상 가슴 전면에 여러 개의 압통을 동반한 땅콩 크기의 작은 피부 결절들이 있었고 복부 진찰상 특이 소견이 없었다. 사지 진찰상 하지 전면에 망상 피반이 관찰되었다.

검사실 소견: 내원 당시 백혈구 $13,190/\text{mm}^3$ (호중구 83%, 임파구 9%), 혈색소 15.1 g/dL, 혈소판 $312,000/\text{mm}^3$, 적혈구 침강속도 12 mm/hr, 총 단백질 8.1 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, AST/ALT 20/27 IU/L, 총 빌리루빈 0.28 mg/dL, 크레아티닌 0.96 mg/dL, CK/LDH 14/243 IU/L이었으며, C-반응성 단백질 1.74 mg/dL, HBs 항원 음성, HBs 항체 양성, C형 간염 바이러스 항체 음성, 항핵항체 음성, 항호중구 세포질 항체 음성, 류마티스 인자 47.3 IU/mL (정상 범위 <15.0 IU/mL)이었고, C3와 C4는 각각 133 mg/dL와 27 mg/dL로 정상범위에 있었다. 또한 소변 검사 및 혈액 응고검사상 특이소견이 없었고, 흉부 방사선 사진과 심전도 검사에서도 정상이었다.

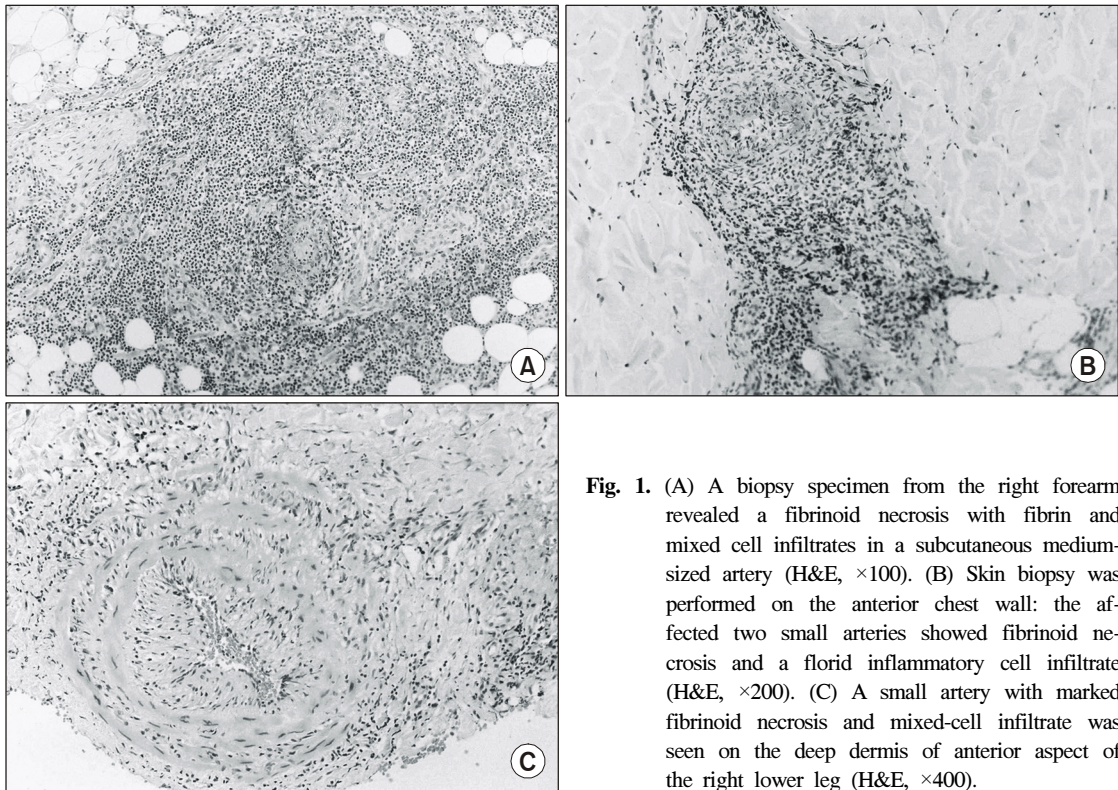


Fig. 1. (A) A biopsy specimen from the right forearm revealed a fibrinoid necrosis with fibrin and mixed cell infiltrates in a subcutaneous medium-sized artery (H&E, $\times 100$). (B) Skin biopsy was performed on the anterior chest wall: the affected two small arteries showed fibrinoid necrosis and a florid inflammatory cell infiltrate (H&E, $\times 200$). (C) A small artery with marked fibrinoid necrosis and mixed-cell infiltrate was seen on the deep dermis of anterior aspect of the right lower leg (H&E, $\times 400$).

조직검사 소견: 상체의 피부 결절에서 시행된 조직 검사상 다수의 소동맥에 섬유소양 괴사와 염증 세포의 침윤이 관찰되어 결절성 다발동맥염에 해당하였다(그림 1B).

임상 경과: 피부 결절성 다발동맥염으로 진단하고 PD를 하루 30 mg 투여한 후 처음에는 증상이 호전되었으나, PD를 20 mg 이하로 감량하면 다시 피부 증상이 악화되어 azathioprine을 하루 100 mg 추가한 후, 수개월 내 피부 결절이 소실되었고 C-반응성 단백 수치도 정상화되어, PD를 서서히 감량하여 현재 PD 하루 5 mg까지 감량하였고, 양호한 상태로 14개월째 외래에서 추적 관찰 중이다.

증례 3

환 자: 여자, 27세

주 소: 양 하지의 통증을 동반하는 피부 결절

현병력: 평소 건강하던 27세 여자 환자로 내원 3주 전부터 시작된 양 하지의 통증을 동반하는 피부 결절을 주소로 2003년 5월 내원하였다. 광과민 반응은 없었고 발열, 근육통, 관절통과 같은 전신적 증상은 호소하지 않았다.

과거력 및 가족력: 특이 사항이 없었으며, 음주나 발병 전 특이 약물을 복용한 병력이 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 생체 징후는 혈압 110/70, 심박동수 80회/분, 호흡수 16회/분이었고 만성 병색이었으며, 두경부, 흉부, 복부 진찰상 특이 소견이 없었다. 사지 진찰상 양측 하지 전면에 압통과 발적을 동반한 7×5 cm² 크기의 피부 결절이 있었으며 그 외 특이 소견이 없었다.

검사실 소견: 내원 당시 백혈구 6,870/mm³ (호중구 65%, 임파구 24%), 혈색소 12.0 g/dL, 혈소판 290,000/mm³, 적혈구 침강속도 2 mm/hr, 총 단백질 7.6 g/dL, 알부민 4.1 g/dL, AST/ALT 12/13 IU/L, 총 빌리루빈 0.21 mg/dL였으며, C-반응성 단백질 0.31 mg/dL, HBs 항원 음성, HBs 항체 음성, C형 간염 바이러스 항체 음성, 항핵항체 음성, 항호중구 세포질 항체 음성, 류마티스 인자 음성이었고, C3와 C4는 각각 116 mg/dL와 31 mg/dL로 정상범위에 있었다. 또한 소변 검사 및 혈액 응고검사상 특이소견이 없었고, 흉부 방사선 사진과 심전도 검사도 정상이었다.

조직검사 소견: 하지 전면의 피부 결절에서 시행한

조직 검사상 소동맥에서 섬유소양 괴사와 염증 세포의 침윤이 관찰되어 결절성 다발동맥염에 해당하였다(그림 1C).

임상 경과: 피부 결절성 다발동맥염으로 진단하고 하루 PD 30 mg에 양호한 경과를 보여, 2개월 동안 PD를 5 mg까지 감량하였고, 그 후 더 이상의 증상이 없어 치료를 시작한 지 4개월째 PD 투여를 중단하였으며, 그 후 8개월간 약물 투약 없이 양호한 상태로 외래 추적 중이다.

고 찰

결절성 다발동맥염은 다양한 기관의 중간 크기 혈관을 침범하는 전신성 혈관염이다. 신장이 가장 흔히 침범되며 다음으로 간, 심장, 소화기, 근골격계, 중추신경계 등을 침범할 수 있으며 신장의 침범은 고혈압과 신부전증 등을 유발할 수 있어 병의 이환율과 사망률의 가장 큰 원인이다. 피부 결절성 다발동맥염은 전신성 결절성 다발동맥염과 달리 내부 장기의 침범 없이 피부와 근육 그리고 관절에 제한된 질환이다. 전신성 결절성 다발동맥염의 20%에서도 피부를 침범하는데 이러한 피부 병변은 피부 결절성 다발동맥염의 피부 병변과 동일하여 피부 병변만으로는 감별할 수 없다^{1,6-8}. 일반적으로 피부 결절성 다발동맥염의 진단은 처음 내원 시 내부 장기의 침범 없이 피부에 국한된 병변에서 조직 검사상 소동맥이나 중간크기 동맥에서 괴사성 동맥염이 관찰되는 경우 가능한데^{1,9}, 본 증례들의 경우 3예 모두 이에 해당하여 피부 결절성 다발동맥염으로 진단할 수 있었다.

피부 결절성 다발동맥염의 가장 특징적인 피부 병변은 주로 사지와 드물게 체간에 생기는 통증을 동반한 염증성 피하 결절이며, 이런 피하 결절의 80%에서 망상 피반이 동반될 수 있다. 또한 50% 가량에서 하지의 궤양을 나타낼 수 있으며, 때로는 발열, 전신쇠약, 식욕부진, 관절통 및 비파괴성 관절염 등의 전신 증상을 동반할 수 있고, 운동성 신경병증을 동반하는 전신성 결절성 다발동맥염과는 달리 피부 결절성 다발동맥염 환자의 50% 가량에서 하지의 감각성 신경병증이 동반될 수 있다. 또한 검사실 소견상 피부 결절성 다발동맥염의 진단에 특이한 검사

소견은 없으나 일부 환자에서 증상이나 병변의 정도와 상응하는 적혈구 침강속도의 증가가 보고되고 있다^{1,2,10}. 본 증례의 경우에는 3명 모두에서 피하 결절이 있었고, 2예에서 망상 피반이 동반되었으며, 피부 궤양, 신경증상 및 전신증상을 동반한 환자는 없었다. 그리고 적혈구 침강속도는 모든 환자에서 정상이었고, 2예에서 C-반응성 단백질이 증가되어 있었다.

결절성 다발동맥염의 원인은 지금까지 확실하게 알려져 있지 않으나 만성 B형 간염 환자에서 발생한 결절성 다발동맥염의 경우, 혈관 내피 세포 내에 HBs 항원, IgM, C3 및 fibrin 등으로 구성된 면역 복합체가 발견되고 혈청 보체 수치가 감소하여 비정상적인 면역 반응이 발병 원인으로 추정되고 있으며, B형 간염 바이러스 외에도 C형 간염 바이러스, 크론씨병, Takayasu 동맥염, 재발성 다발연골염, 연쇄상구균 감염 및 결핵 등도 결절성 다발동맥염의 발병과 관련이 있을 것으로 추정되고 있다^{1,6,11,12}. 특히, HBs 항원은 전신성 결절성 다발동맥염 환자의 7~54%에서 검출된다고 알려져 있으며⁶, 이 경우 질병의 관해가 HBV DNA 증식을 조절하는 치료와 일차적으로 연관 있다는 보고도 있어 B형 간염 바이러스가 결절성 다발동맥염의 병인에 직접 관여할 가능성을 시사한다¹³. 피부 결절성 다발동맥염에서 HBs 항원과 관련된 예가 드물게 보고되고 있으며^{9,14}, 국내에서는 HBs 항원이 양성인 피부 결절성 다발동맥염 환자가 보고되지 않았다. 본 증례들 중 HBs 항원이 양성인 증례 1의 경우 피부 증상이 심한 시기에 검사한 혈청 보체 수치가 정상이어서 HBs 항원이 피부 결절성 다발동맥염의 병인에 관여하였는지는 확실하지 않다.

결절성 다발동맥염의 치료는 일반적으로 초기에 고용량의 부신피질 호르몬제를 사용하고, 주요 장기의 침범이 있거나 부신피질 호르몬제만으로 증상이 조절되지 않는 경우 cyclophosphamide, azathioprine 및 methotrexate 등의 면역 억제제를 추가로 투여하는 것으로 되어 있으며, 최근에는 B형 간염과 연관된 질환의 경우에는 부신피질 호르몬제를 처음 투여하여 염증을 억제한 후 혈장 교환(plasma exchange)과 lamivudine 등의 항바이러스제를 사용하는 방법이 효과적이라고 보고되고 있다. 피부 결절성 다발동맥염의 경우 아직 표준화된 치료법은 없으나 일반적으

로 급성 피부 병변은 중등도 용량의 부신피질 호르몬제에 잘 반응하는 것으로 알려져 있으며, 비스테로이드성 항염제, sulfapyridine, colchicine, methotrexate, dapsone, immune globulin의 정맥 투여 및 tamoxifen 등의 사용으로 호전된 증례들도 보고되고 있다^{1,5,6}.

증례 3의 경우에는 3개월 동안 부신피질 호르몬제의 사용으로 질병이 관해에 도달한 후 8개월간 약물 투여 없이 관해 상태가 유지되었으나, 증례 1에서는 부신피질 호르몬제와 colchicine의 투여에도 불구하고 질병이 8년 이상 호전과 악화가 반복되었고, 최근에는 중등도 용량의 부신피질 호르몬제, 비스테로이드성 항염제 및 dapsone 등의 처방에도 피부 증상이 호전되지 않아 azathioprine을 투여한 후 증상이 호전되었으나 완전한 관해에는 이르지 못하였다. 이 환자에서 HBs 항원이 피부 증상의 중증도와 관련여부는 확실하지 않으나, 일반적으로 HBs 항원 양성인 결절성 다발동맥염의 경우 만성 활동성 간염이 동반되며¹, 이 경우에 국내에서는 항바이러스제의 사용이 의료보험에서 인정되고 있다. 본 환자에서는 활동성 간염이 없어 항바이러스제를 사용하지 않았으나 질병이 지속적으로 조절되지 않는 경우에는 항바이러스제의 사용도 고려해 볼 수 있을 것으로 생각한다. 증례 2에서는 중등도 용량의 부신피질 호르몬제에 반응하지 않던 피부 질환이 azathioprine의 추가 사용으로 질병이 현저히 호전되어, 부신피질 호르몬제에 반응하지 않는 피부 결절성 다발동맥염의 치료에 azathioprine의 추가 투여도 고려해 볼 수 있을 것으로 생각한다.

피부 결절성 다발동맥염은 내부 장기를 침범하지 않으며, 일반적으로 예후가 양호한 질환으로 알려져 있으나 관해되었다가 다시 재발될 수 있고, 피부에만 질환이 있다가 수년 후 전신성 결절성 다발동맥염으로 진행되는 예¹⁵도 드물게 보고되고 있어 먼밀한 경과 추적 관찰이 필요할 것으로 생각한다.

요 약

피부 결절성 다발동맥염은 전신성 결절성 다발동맥염에 비해 비교적 좋은 예후와 임상 경과를 보이는 것으로 알려져 있으며, 국내에서 보고된 피부 결

절성 다발동맥염 증례들도 비교적 단기간 스테로이드 사용으로 모두 양호한 경과를 나타내는 것으로 보고되고 있다. 저자들은 피부 결절성 다발동맥염 증상이 부신피질 호르몬제 사용으로 조절되지 않아 면역 억제제의 사용이 필요했던 2예(이 중 한 예는 HBs 항원 양성)를 포함하여 모두 3예의 피부 결절성 다발동맥염 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Sergent JS. Polyarteritis and related disorders. In: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge CB, eds. *Kelley's textbook of Rheumatology*. 6th ed. p. 1185-95, Philadelphia, WB Saunders, 2001.
- 2) Diaz-Perez JL, Winklemann RK. Cutaneous periarteritis nodosa. *Arch Dermatol* 1974;110:407-14.
- 3) 김영진, 이창우, 박문향. 피부 결절성 다발 동맥염의 임상적 고찰. *대한피부과학회지* 1995;33:225-31.
- 4) 이원우, 황계영, 김덕하, 조경숙. 피부형으로 사료되는 결절성 다발 동맥염 1예. *대한피부과학회지* 1991; 29:557-61.
- 5) Kim CD, Kim BC, Lee KS. A case of cutaneous polyarteritis nodosa. *Ann Dermatol* 2003;15:27-30.
- 6) Valente RM, Conn DL. Polyarteritis: polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. 2nd ed. p. 7.20.1-10, London, Mosby, 1998.
- 7) Pak H, Montemarano AD, Berger T. Purpuric nodules and macules on the extremities of a young woman: cutaneous polyarteritis nodosa. *Arch Dermatol* 1998; 134:231-2.
- 8) Flanagan N, Casey EB, Watson R, Barnes L. Cutaneous polyarteritis nodosa with seronegative arthritis. *Rheumatology* 1999;38:1161-2.
- 9) Whittaker SJ, Dover JS, Greaves MW. Cutaneous polyarteritis nodosa associated with hepatitis B surface antigen. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1142-5.
- 10) Mimouni D, Ng PP, Rencic A, Nikolskaia OV, Bernstein BD, Nousari HC. Cutaneous polyarteritis nodosa in patients presenting with atrophie blanche. *Br J Dermatol* 2003;148:789-94.
- 11) Moreland LW, Ball GV. Cutaneous polyarteritis nodosa. *Am J Med* 1990;88:426-30.
- 12) Soufir N, Descamps V, Crickx B, Thibault V, Cosnes A, Becherel PA, et al. Hepatitis C virus infection in cutaneous polyarteritis nodosa: a retrospective study of 16 cases. *Arch Dermatol* 1999;135:1001-2.
- 13) Janssen HL, van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, Schalm SW, de Man RA. Polyarteritis nodosa associated with hepatitis B virus infection. The role of antiviral treatment and mutations in the hepatitis B virus genome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:801-7.
- 14) Van de Pette JE, Jarvis JM, Wilton JM, MacDonald DM. Cutaneous periarteritis nodosa. Hepatitis B surface antigen-containing immunocomplexes and polymorphonuclear-leukocyte lysosomal enzyme release. *Arch Dermatol* 1984;120:109-11.
- 15) Dewar CL, Bellamy N. Necrotizing mesenteric vasculitis after longstanding cutaneous polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1992;19:1308-11.