

## 혼합결체조직병 1예

이화여자대학교 의과대학 피부과학교실  
최유원 · 최혜영 · 명기범

= Abstract =

### A Case of Mixed Connective Tissue Disease

Yoo Won Choi · Hae Young Choi · Ki Bum Myung

Department of Dermatology, College of Medicine, Ewha Womans University

We report a case of mixed connective tissue disease in a 35-year-old woman showing typical laboratory and clinical features. Clinically she suffered from hand edema, arthritis, proximal muscle weakness, loss of hair and Raynaud's phenomenon. FANA revealed a speckled epidermal nuclear staining pattern. Analysis of serum showed anti RNP antibody positive and anti Sm antibody negative. Anti DNA antibody occurred in low titer. The patient showed a prompt reponse to prednisone 0.5mg per body weight without any recurrence.

KEY WORDS : Mixed connective tissue disease · Anti RNP Antibody.

## 서 론

혼합결체조직병은 1972년 Sharp<sup>1)</sup>등이 처음으로 기술한 질환으로 경피증, 전신성 홍반성 루푸스 및 다발성 근염의 증상이 복합되어 나타나면서 추출성 핵 항원(extractable nuclear antigen)에 대한 혈구 응집 항체(hemaagglutinating antibody)가 검출되며 스테로이드 치료에 현저한 호전을 보이고 예후가 좋은 것을 특징으로 하는, 기존의 중북중후군과는 독립된 질환으로 보고되어 왔다.

저자들은 Raynaud현상을 주소로 내원한 35세 여자환자에서 전신 침범의 증후가 없었고 항RNP항체 양성과 반점모양(speckled pattern)의 항핵 항체 검사소견을 보이며 비교적 소량의 스테로이드 전신 투여에 빠른 호전을 보인 혼합결체조직병 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고한다.

## 증 례

환 자 : 윤○○, 35세, 여자.

주 소 : 추위 노출후 나타나는 수지부 청색증과 사지 신축부, 배부, 얼굴에 나타난 자색 발진.

현병력 : 내원 1년전 팔꿈치에 연자색 반이 발생하였으며 그 후 배부, 슬관절 부위, 얼굴로 확산되었고 일부는 위축되는 양상을 보였다. 내원 수 개월전부터 쉽게 피로감을 느끼고 계단 오르기 힘들며 추위 노출후 수지부가 청색으로 변하고 두피 탈모, 수지 부종 및 관절염이 동반되어 왔다.

과거력 : 5년전 류마티드 관절염으로 진단 받고 간헐적으로 약물 복용.

가족력 : 특기사항 없음.

피부 소견 : 두피 모발이 감소되어 있었고 사지 신축부, 배부, 안면부위에 자색 반 및 반점이 관찰되었다

(Fig. 1, 2). 수부 부종과 Raynaud현상이 있었다(Fig. 3).

검사소견 : 내원시 시행한 검사소견에서 일반혈액 검사는 ESR이 63mm/hr로 증가된 것 이외에 이상 소견은 없었고 뇨검사, 일반화학검사, 흉부 X-선 검사,

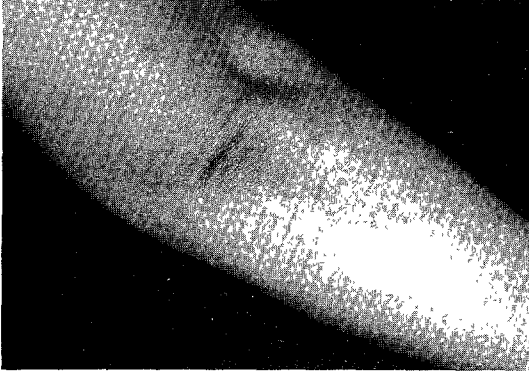


Fig. 1. Erythematous to purplish macules and patches on the elbow.

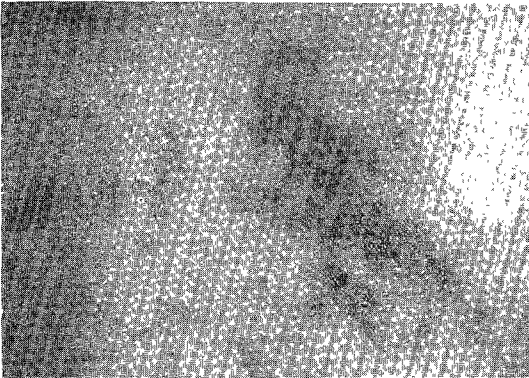


Fig. 2. Erythematous atrophic patches on the back.

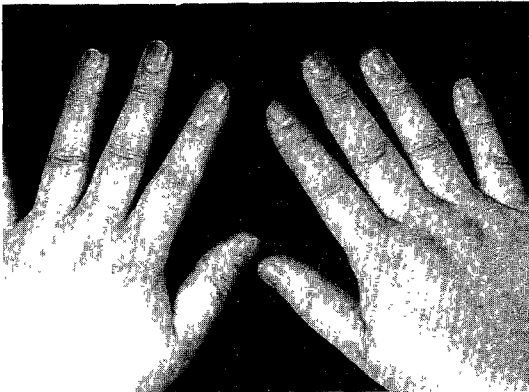


Fig. 3. Raynaud phenomenon and swelling of the hand.

심전도 검사는 음성이거나 정상범위였다. 면역학적 검사에서 항RNP항체는 정량측정은 할 수 없었으나 양성이었고, 항Sm항체, 류마티드 인자와 매독혈청 검사는 음성이었다. 항DNA항체는 11.25IU/ml로 경한

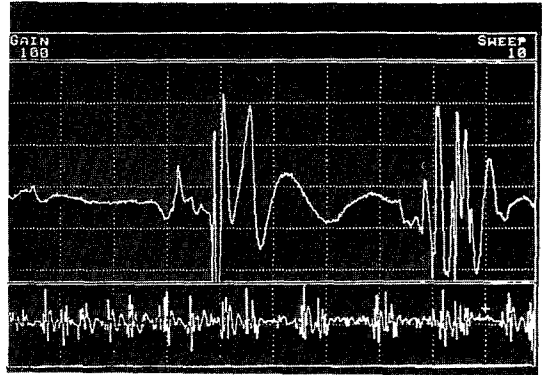


Fig. 4. Short motor unit potential with polyphase in EMG.

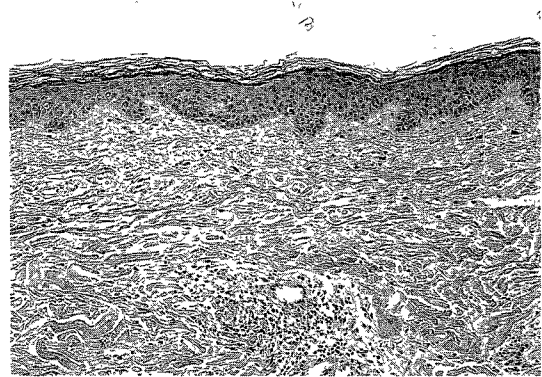


Fig. 5. Skin biopsy from the back shows proliferation or thickening of collagen fibers and mild sclerotic change in the dermis(H & E, X20).

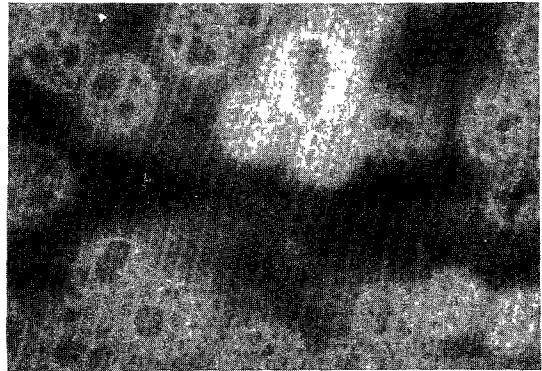


Fig. 6. Speckled epidermal nuclear IgG deposition on direct immunofluorescence.

증가를 보였다. 근전도 검사에서는 9개의 다상전위를 가진 진폭이 감소된 단기전위를 보여 근병증의 소견과 일치하였다(Fig. 4).

병리조직학적 소견 : 배부에서 시행한 병리조직 검사에서 망상진피내 교원 섬유와 과증식 및 다소 경화된 소견을 보였고(Fig. 5) 혈관 주위에 경한 임파구 침윤이 있었다. 형광 항핵 항체검사에서는 1 : 640희석에서 표피의 항핵 IgG가 반점모양으로 침착된 것을 보였으며 염색체는 음성이었다(Fig. 6).

치료 및 경과 : 처음 1개월간 prednisone을 1일 kg당 0.5mg으로 경구 복용하여 재발 증상의 호전을 보였으며 서서히 감량 후 격일 prednisone 7.5mg으로 유지하여 피부병변은 거의 소실되었고 재발의 증후는 없이 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

1972년 Sharp등<sup>1)</sup>은 항 ENA(extractable nuclear antigen) 항체중에서 ribonuclease에 대한 혈구 응집 항원에 대해서 특히 감수성을 보이는 25명의 환자를 대상으로 이들이 전신성 홍반성 루푸스, 경피증, 다발성 근염과 비슷한 임상양상을 보이고 스테로이드 치료에 현저한 반응을 보이며 예후가 좋은 일련의 질환을 혼합결체조직병이라는 독립된 질환으로 처음으로 기술하였다. Sharp등<sup>2)</sup>에 의한 진단기준에 따르면 주증상으로 근염, 폐침범, Raynaud현상, 수부 부종, 항RNP항체 양성 및 항Sm항체 음성을, 부증상으로 두피탈모, 활액막염, 수부부종, 빈혈, 백혈구 감소증, 늑막염, 삼차신경 이상증, 나비모양 홍조, 혈소판 감소증, 경한 근염, 심막염 등이었다. 그 후 Kasukawa등<sup>3)</sup>이 Raynaud현상과 수부부종의 공통 증상, 항 nRNP 항체 양성과 전신성 홍반성 루푸스, 진행성 전신성 경피증, 다발성 근염과 같은 증상을 보이는 경우로 하여 진단기준을 제시하였다. 1989년 Alarcon-Segovia등<sup>4)</sup>은 593명의 환자를 대상으로 하여 앞서 기술된 진단기준에 비하여 단순한 진단기준을 제시한 바 혈청학적으로 항RNP항체가 혈구 응집법으로 1 : 1600 이상이고, 임상적으로 수부부종, 활액막염, 근염, Raynaud 현상, 선단 경화증으로 임상기준 중 세가지 이상에서 양성을 보이는 경우 민감도가 100%이며 임상증상과 함께 RNP항체 양성인 경우 특이도가 99.6%임을 보고하였다. 본 증례의 경우는 수부부종, 활

액막염, 근염 및 Raynaud현상의 임상소견과 항RNP 항체 양성으로 Alarcon-Segovia등의 진단기준에 따라 진단하였다.

1972년 Sharp등<sup>1)</sup>은 혈구응집법으로 항RNP항체 역가를 측정하였는데 ribonuclease에 민감한 다른 항원 때문에 정확히 측정할 수 없는 단점이 있다. ELISA<sup>5)</sup>로 보다 높은 역가를 측정할 수 있지만 저역가의 항Sm항체도 함께 측정되며, 면역 확산법<sup>4)6)</sup>으로는 높은 역가의 ANA와 항RNP항체만을 검출한다는 장점은 있으나 1 : 200정도로 역가 측정 한계가 있다는 것이 단점이다. 최근에는 Western blot analysis<sup>6)7)8)</sup>를 사용한 경우도 보고되고 있다. 본 증례에서는 1 : 64 이상의 항nRNP양성으로 1 : 1600이상의 고역가인지는 시행하지 않았다. 또한 본 증례에서 처음에는 항DNA항체가 31.7IU/ml로 높은 수치를 보였으나 ARA 진단기준에 적합하지 않으므로 SLE는 진단에서 배제할 수 있었고, 보고에 의하면 본 질환에서 항DNA항체는 보통 음성으로 나오나, 약 50%환자에 있어서 20IU/ml이하의 저역가로 검출될 수 있다고 한다<sup>6)9)</sup>. 항RNP항체와 관련된 임상증상은 Raynaud현상(100%), 활액막염(72%), 수부부종(83%), 근염(56%), 두피 탈모(39%), 모세혈관 확장증(22%)이 나타나며 그 밖에 폐질환, 식도 운동성 감소, 신질환, 빈혈, 백혈구 감소증이 나타날 수 있다. 또한 질병과 관련하여서는 혼합결체조직병(100%)에서 고역가의 양성을 보이며, 전신성 홍반성 루푸스(9.5%), 다발성 근염(10%), 류마티드 관절염(7%), 전신성 경화증(5%)에서도 나타나며, 혼합결체조직병의 경우 회복기에서도 그 역가가 계속 유지된다.

항핵 항체 검사가 진단에 매우 중요하며 특히 본 질환에서는 고역가, 고빈도로 검출되고 반점모양의 표피 IgC침착을 보이며 혼합결체조직병 이외에 전신성 홍반성 루푸스에서 30~40%, 경피증의 경우에도 15~20%에서 양성으로 검출된다. 본 증례에서도 반점모양의 항핵 항체 검사소견을 볼 수 있었다.

앞에서 기술된 임상소견, 혈청학적 소견으로 미루어 보아 알 수 있는 바와 같이 혼합결체조직병은 Sharp등이 1972년 처음 기술한 이래 이 질환이 하나의 독립된 결체조직 질환인지에 대한 논란이 많이 있어 왔으며<sup>10)11)</sup> 특히 Nimelstein등<sup>12)</sup>은 혼합결체조직병을 가진 환자의 일부에서는 병이 진행하면서 다른 전형적인 결체조직 질환으로, 특히 진행성 전신성

경화증으로 진행되는 경우가 있음을 보고하였다. 그러나 593명의 환자를 대상으로 한 Alarcon-segovia의 보고에 의해서도 항RNP항체 양성인면서 본 증례에서와 같이 임상기준중 4개 항목에서 양성인 경우는 혼합결체조직병 이외에는 보이지 않았다. 또한 본 증례에서는 전신성 홍반성 루푸스에 대한 ARA진단 기준에 적합하지 않았으며 병리조직소견상 경화된 교원섬유가 관찰되며 수부부종과 Raynaud현상을 보인 점으로 미루어 경피증이 의심되나 경피증의 경우 본 증례에서와 같은 근염의 소견이 없으므로 이를 배제할 수 있다. 그러나 근염과 경피증이 복합된 증복증후군과의 감별질환은 근염과 경피증이 복합되면서 또한 항RNP항체가 양성일 가능성이 Alarcon-segovia의 보고에 의하면 0%이었고, 또한 소량의 스테로이드제에 증상의 현저한 완화를 가져온 점으로 가 능하나 앞으로 이들 결체조직병으로의 진행여부에 대한 추적관찰을 요한다고 하겠다.

소량의 스테로이드 제제에 대해 반응이 좋으며 예후는 비교적 양호한 편이고 특히 항RNP항체 존재시 예후가 더 좋은 것으로 알려져 있으며 고혈압성 폐질환이 있는 경우에는 나쁘다. 본 질환은 드물게 고혈압성 폐질환<sup>13)</sup>, 식도 부전, 간염<sup>14)</sup>, 갑상선염, 무균성 뇌막염, 안면 신경마비와 삼차신경통 같은 신경 질환 및 십이지장 출혈과 동반되어 나타나기도 한다. 사망률은 4~7%로 보고되고 있으며 사인은 주로 폐소동맥의 내피 및 중피의 증식성 변화에 의해 내경이 좁아진 폐고혈압 때문<sup>13)15)</sup>이며, 그 밖에 신부전, 폐질환, 심경색, 뇌출혈, 패혈증등이 있다.

## 결 론

저자들은 35세 여자에서 혈청내 항RNP항체 양성과 반점모양의 항핵 항체 검사소견을 보이며 임상적으로 경피증, 전신성 홍반성 루푸스 및 다발성 근염의 소견을 보인 혼합결체조직병 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고한다.

## References

1) Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al : *Mixed connective tissue disease An apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an ext-*

*ractable nuclear antigen(ENA). Am J Med 1972 : 52 : 148-159*

- 2) Kasukawa R, Sharp GC : *Diagnostic criteria for classification of MCTD. In : Mixed connective tissue diseases and anti-nuclear antibodies. Elsevier, 1987 : 23-32*
- 3) Kasukawa R, Tojo T, Miyawakis, et al : *Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. Mixed Connective Tissue Diseases and Anti-Nuclear Antibodies. Elsevier, 1987 : 41-7 cited from no.2*
- 4) Alarcon-segovia D, Villarreal M : *Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In : Kasukawa R, Sharp GC, eds. Mixed connective tissue diseases and Anti-Nuclear Antibodies. Amsterdam : Elsevier, 1987 : 41-47 Cited from Alarcon-segovia D, ardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. study of 593 patients. J Rheumatol 1989 : 16 : 328-334*
- 5) 이인홍 · 송관규 · 정성수 등 : 복합 교원성 질환 (Mixed connective tissue disease) 18예의 임상적 고찰. 대한 류마티스 학회지. 1994 : 1 : 39-45
- 6) William N, Kelly, Edward D Huns, Shaun Ruddy, Clement B, Sledge : *Textbook of Rheumatology, 3rd ed. 1989 : 1148*
- 7) Hinterberger M, Pettersson I, Steitz JA : *Isolation of small nuclear ribonucleoproteins containing U1 U2 U4 U5 and RNAs. J Biol Chem 1983 : 258 : 2604*
- 8) Ingvar P, Grace W, Elaine S, et al : *The use of immunoblotting and immunoprecipitation of small nuclear ribonucleoproteins in the analysis of sera of patients with mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1988 : 29 : 986*
- 9) Andrea P, Luigi B : *Esophageal involvement in MCTD. J Rheumatol 1991 : 18 : 685*
- 10) Maria A, Jose A, Maldonado C, et al : *Clinical and serologic characteristics of patients with overlap syndrome : Is mixed connective tissue disease a distinct clinical entity ? Medicine 1989 : 68 : 58-65*
- 11) Black C, Isenberg D : *Mixed connective tissue disease-Goodbye to all that. Br J Rheumatol 1992 : 31 : 695-700*
- 12) Nimelstein S, BrodyR S, McShane D, et al : *Mixed connective tissue disease : Subsequent evaluation of the original 25 patients. Medicine 1980 : 59 : 239-248*
- 13) Sullivan W, Hurst D, Harmon C, et al : *A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. Medicine*

1984 : 63 : 92-1073

14) M Tomsic, V Ferlan-Marolt, T Kveder, et al : *Mixed connective tissue thyroiditis. Ann Rheumatol Dis* 1992

: 51 : 544-546

15) 서선교 · 이석중 · 정상립 등 : 혼합결체조직병 1에 대한 피부과 학회지. 1992 : 30 : 932-937