

베타 용혈성 연구균 감염 후 발생한 반응성 관절염 1례

박동균 · 김영민 · 정사준 · 차성호

경희대학교 의과대학 소아과학교실

= Abstract =

A Case of Child with Poststreptococcal Reactive Arthritis

Dong-Kyun Park, M.D., Young-Min Kim, M.D.
Sa Jun Chung, M.D. and Sung-Ho Cha, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Kyunghee University, Seoul, Korea

The patient with group A beta-hemolytic streptococcal infection and articular disease who does not fulfill the modified Jones criteria for a diagnosis of acute rheumatic fever(ARF) have been classified as poststreptococcal reactive arthritis/arthritis. A 10-year-old girl had presented with fever and arthralgia. She had pain in her left knee for 7 days but no swelling. A throat culture showed no growth but antistreptolysin O titer and C-reactive protein were elevated. A clinical follow up one month later showed neither arthralgia nor sequelae as acute rheumatic fever. Poststreptococcal reactive arthritis/arthritis seems to be part of the disease spectrum of ARF and to prevent subsequent development of ARF and carditis in these patient, it is recommended that antistreptococcal prophylaxis should be administered for 1 year and then could be discontinued if there is no evidence of cardiac involvement.

Key Words : Group A beta-hemolytic streptococcal infection, Acute rheumatic fever, Poststreptococcal reactive arthritis/arthritis

서 론

베타 용혈성 연구균 감염성 반응성 관절염은 A군 베타 용혈성 연구균에 의한 감염 후에 오는 관절염으로, 일부에서는 급성 감염 후 심초음파 상 판막 병변을 일으켜 급성 류마티스 열의 불완전한 형태로 보는 견해도 있다. 급성 류마티스 열은 1960년대 후반과 1970년대 이후 북미에서 사라졌다가 1980년대 중반과 후기에 많은 환자의 발병이 다시 보고되고 있어 계속되는 관심을 필요로 하고 있다. 류

마티스 열로 진단이 되면 최소 10년 이상 항생제 예방요법을 시행하여야 하기 때문에 Jones의 진단 기준에서 심염이 동반되지 않고, 주증상이 한가지인 경우 류마티스 열의 진단은 매우 신중을 기하지 않으면 안 된다. 이에 저자들은 Jones의 진단기준에 만족하지 않지만 베타 용혈성 연구균 감염 후 발생한 반응성 관절염 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

10세의 여자 환아는 평소 건강하게 지내던 중, 내원 7일 전부터 갑자기 발생한 고열과 왼쪽 무릎

책임저자 : 차성호, 경희대학교병원 소아과
Tel : 02)958-8304, Fax : 02)967-1382
E-mail : tcha0319@pednet.co.kr

관절통으로 정형외과의원에서 수일 간 미상의 약을 투여 받았으며 호전 없어 본원 소아과를 방문하였다. 과거력상 정상 자연분만으로 출생하였으며 출생체중은 3.4 kg이었고 특별한 병력이나 가족력은 없었다. 내원 당시 체중 32 kg, 신장 135.5 cm, 혈압 100/75 mmHg, 맥박수 88회/분, 호흡수 25회/분, 체온은 38.9℃였으며 의식은 명료하였다. 흉부 청진상 심잡음은 없었고, 왼쪽 무릎 관절통을 보였으며 관절의 압통이나 부종 등의 특별한 증상은 보이지 않았다. 말초 혈액 검사상 백혈구 8,900/mm³(다핵구 75%, 림프구 13.9%), 혈색소 11.8 g/dL, 헤마토크리트 35.0%, 혈소판 258,000/mm³으로 정상 소견이었고, 혈침 속도(ESR) 58 mm/hr, C-반응단백(CRP) 10.6 mg/dL, antistreptolysin O(ASO) 996 IU/mL로 증가되어 있었으나, 생화학 검사상 protein/albumin 7.1/3.7 g/dL, AST/ALT 18/12 IU/L이었다. Antinuclear antibody(ANA)와 rheumatoid factor(RF)는 음성이었다고, 소변검사는 정상이었다고 인후배양검사는 음성이었다. 심전도나 흉부 방사선 검사상 특이사항은 발견되지 않았으며 심초음파에서도 판막 질환은 발견되지 않았다. 30일간 salicylates(aspirin) 치료 후에 방문하였을 때 검사 소견 중 말초 혈액 검사상 백혈구 6,700/mm³(다핵구 43%, 림프구 44.9%), 혈색소 12.4 g/dL, 헤마토크리트 36.7%, 혈소판

249,000/mm³으로 정상 소견이었고, 혈침 속도(ESR) 9 mm/hr, C-반응단백(CRP) <0.5 mg/dL로 정상화되었으나, ASO 1,056 IU/mL로 증가된 양상 보였고, 고열과 왼쪽 무릎 관절통은 사라진 상태였으며 전신상태 양호하였다. Jones의 진단기준에서 높은 항연구균 항체가로 선행된 A군 연구균 감염의 증거와 2가지 부증상의 만족(관절통, 발열 등의 임상 증상과 혈침 속도 항진, C-반응 단백질 양성의 검사 소견)을 보이고 있었으나 주증상에 해당되는 소견이 없어 류마티스 열로는 진단할 수 없었다.

고 찰

반응성 관절염이란 관절 자체에 일차적인 병소 없이 다른 부위의 질환으로 인하여 한개 이상의 관절에 생기는 염증으로 침범된 관절 내에 원인이 되는 감염균이 발견되지 않을 때를 말한다¹⁾. 주로 소화기계나 비뇨기계의 감염 후에 수일에서 수주 후에 생기며, 이러한 원인균으로 *Shigella flexneri*, *Salmonella*, *Campylobacter*와 *Chlamydia trachomatis* 등이 있다. 연구균 반응성 관절염의 정의는 A군 베타 용혈성 연구균 감염과 관절에 질환이 있으면서 Jones의 진단기준에 완전히 만족하지 않는 경우를 말한다²⁾. 연구균 감염성 반응성 관절염은 일부에서

Table 1. Clinical and Laboratory Characteristics of Poststreptococcal Reactive Arthritis(PSRA), Acute Rheumatic Fever(ARF), and Juvenile Rheumatoid Arthritis(JRA)

	PSRA	ARF	JRA
Antecedent group A streptococcal infection	Yes	Yes	No
Latency period between infection and onset of arthritis	<2 weeks	2~3 weeks	N/A
Arthritis characteristics			
Symmetric	Yes	No	Yes
Migratory	No	Yes	No
Involves small joints	Yes	Rarely	Yes
Involves axial skeleton	Yes	No	Yes
Response to aspirin/NSAIDs	Slow	Prompt	Slow
Duration of arthritis	Protracted	Short	Protracted
Heart involvement			
Pericarditis	Rare	Rare	Yes
Myocarditis/Valvulitis	Up to 6%	50%	No
Association with HLA-DR ^β 1 alleles	DR ^β 1*01	DR ^β 1*16	DR ^β 1*08

Data adapted from Ayoub et al.³⁾

N/A : not applicable, NSAIDs : nonsteroidal anti-inflammatory drugs

는 급성 감염 후 심초음파 상 판막병변을 일으켜 급성 류마티스 열의 불완전한 상태로 보는 견해도 있다²⁾. 특히 최근에는 HLA-DRB1 type이 연구군 감염성 반응성 관절염이나 급성 류마티스 열과 관련이 있는 것으로 밝혀져 있으며, 위에서 언급한 Shigella, Salmonella나 소화기계 장염을 일으키는 균주에 의한 관절염에서(주로 성인) HLA-B27 양성을 나타내는 것과 대비되는 점이라고 할 수 있다. 또한 급성 류마티스 열과 구분해야 하는데 첫째, 급성 류마티스 열에서의 심염의 증거가 없어야 하고, 둘째, 급성 류마티스 열에서 잠복기가 대체로 3~4주인데 반하여 1~2주로 짧으며, 셋째, 급성 류마티스 열이 이동성이고 salicylate에 감수성이 있는 것과 비교하여 더 심하고, 오래가며, salicylate 치료에 반응하지 않으며, 넷째, 소수의 환자에서는 급성 류마티스 열에서는 거의 볼 수 없는 연구군 감염성 사구체 신염을 동반한다는 것이다(Table 1)^{3, 4)}. 그러나 De Cunto 등²⁾의 연구에 의하면, 12명의 연구군 감염성 반응성 관절염으로 진단받은 환자 중에 심염의 증세가 없고, 따라서 이에 예방적 항생제 요법을 받지 않은 경우 1례에서 18개월 후에 판막염증을 동반한 급성 류마티스 열로 진단되었고, 2례에서 반복되는 관절염의 소견을 보였다. 따라서, 연구군 감염성 반응성 관절염을 급성 류마티스 열의 한 형태로 보고 예방적 항생제 치료를 할 것을 권고하고 있다. 또한 Jansen 등⁵⁾의 연구에 의하면, 연구군 감염성 반응성 관절염은 심염을 동반하지 않고, 이동성 관절염의 양상을 보이지 않으며, 특히 관찰된 환자에서 결절성 홍반(erythema nodosum)이나 다형 홍반(erythema multiforme)과 일시적인 간염의 양상이 자주 관찰됨을 보고하였고, 예방적 항생제 치료를 할 것을 권고하고 있다. 또한 Moon 등⁶⁾의 연구에 의하면, 연구군 감염성 반응성 관절염을 심염이 없고, 급성이며, 관절염의 기간이 길며, salicylates이나, 비스테로이드성 소염제(non-steroid anti-inflammatory drug, NSAID)에 즉각적인 호전이 없음을 보고하였다.

한편, Ayoub 등³⁾의 연구에 따르면, 연구군 감염성 반응성 관절염을 잠복기가 짧고, 작은 관절이나 주관절을 침범하며, salicylates이나, NSAID에 즉각적인 호전이 없고, 심염의 빈도가 낮으며, 급성 류

마티스 열에서의 주증상이 없는 경우로 정의하고, HLA-DRB1*16이 급성 류마티스 열에서 나타나는 것과 비교하여, HLA-DRB1*01의 빈도가 증가하며⁷⁾, 약 6%에서 지발형(late onset) 심염이 있었음을 보고하고, 예방적 항생제치료가 적어도 5년 또는 21세까지 지속되어야 한다고 주장하였다. 또한 Trenkner 등⁸⁾의 연구에 의하면, 인체의 정상 균주인 G군에 의한 연구군 감염성 관절염은 잠재성 종양(occult carcinoma)이나 결장피부누공(colocutaneous fistula) 등의 소화기계 이상을 동반하는 경우가 많음을 보고하였다.

연구군 감염성 반응성 관절염의 진단에 있어서 A군 베타 용혈성 연구군에 의한 감염의 증거로 항 연구군 항체가 측정과 A군 연구군의 인두 및 편도 배양, 연구군 항원 신속 검사 등의 방법이 이용되는데 Ayoub 등³⁾의 연구에 의하면 인후 배양 검사에서 48명 중 25명이 양성을 보였고 Visser 등¹⁰⁾의 연구에서 8명 중 2명에서, Jansen 등¹⁰⁾은 41명 중 13명에서 양성을 보였다. 우리나라의 경우 정상 소아의 A군 연쇄구균의 평균 보균율은 11.76±8.72%이며¹¹⁾, 연구군 감염성 반응성 관절염에서 인후 배양 검사에 관한 보고는 없으나 강 등¹²⁾에 의하면 류마티스 열 환자에서 인후 배양 검사시 대부분이 선행하는 인후 감염으로 이미 항생제를 사용하였기 때문에 음성으로 나오며 따라서 A군 베타 용혈성 연구군에 대한 항체를 측정하는 것이 선행하는 A군 베타 용혈성 연구군에 의한 감염이 있었는지를 하는데 더 유용하다고 보고하고 있다.

연구군 감염성 반응성 관절염의 치료에 있어서 치료 방법과 기간에 대한 논란이 많은데 Mackie 등¹³⁾의 연구에서 단기간의 항생제 치료는 효과가 없었으나 항생제 예방요법의 경우 관절 증상의 재발의 경우 24%에서 3%로 감소를 보였고 심염의 발생도 4%에서 1%로 줄었다고 하였으나 예방요법에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다고 보고하였다. Kamphuijn 등¹⁴⁾은 2년간의 예방요법이 안전하다고 주장하였고 Birdi 등¹⁵⁾은 심염의 증거가 없는 경우 1년간 예방요법의 시행을 주장하였다.

요 약

임상적으로 급성 류마티스 열을 진단할 때 Jones 진단기준에 맞지 않는 경우, 특히 관절염이 있고, 이화학적 검사상 A군 베타 용혈성 연구균감염과 관련이 있을 때, 급성 류마티스 열과 연구균 감염성 반응성 관절염의 구분은 치료나 예후를 결정하는데 중요하다. 지금까지의 문헌을 참고한 결과, 연구균 감염성 반응성 관절염으로 진단된 환자 중 소수에서도 심염이 발생했음을 알 수 있고, 따라서 예방적 항생제 요법을 시행함에 있어 1년간 매달 페니실린 예방요법을 시행하고 심염이 발생한 경우에는 급성 류마티스 열로 재분류 후 이에 준해 치료하여야 하겠다. 저자들의 증례는 고열과 왼쪽 무릎 관절통을 주소로 내원한 연구균 감염성 반응성 관절염 환자 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Fink CW. Reactive arthritis. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:58-65.
- 2) De Cunto CL, Giannini EH, Fink CW, Brewer EJ, Person DA. Prognosis of children with poststreptococcal reactive arthritis. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:683-6.
- 3) Ayoub EM, Majeed HA. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:306-10.
- 4) Tutar E, Atalay S, Yilmaz E, Ucar T, Kocak G, Imamoglu A. Poststreptococcal reactive arthritis in children : is it really a different entity from rheumatic fever? *Rheumatol Int* 2002;22:80-3.
- 5) Jansen TL, Janssen M, de Jong AJ, Jeurissen ME. Poststreptococcal reactive arthritis : a clinical and serological description, revealing its distinction from acute rheumatic fever. *J Intern Med* 1999;245:261-7.
- 6) Moon RY, Greene MG, Rehe GT, Katona IM. Poststreptococcal reactive arthritis in children : a potential predecessor of rheumatic heart disease. *J Rheumatol* 1995;22:529-32.
- 7) Ahmed S, Ayoub EM, Scornik JC, Wang CY, She JX. Poststreptococcal reactive arthritis : clinical characteristics and association with HLA-DR alleles. *Arthritis Rheum* 1998;41:1096-102.
- 8) Trenkner SW, Braunstein EM, Lynn MD, Ike RW. Group G streptococcal arthritis and bowel disease : a rare enteropathic arthropathy. *Gastrointest Radiol* 1987;12:265-7.
- 9) Visser H, Speyer I. The diagnostic value of streptococcal serology in early arthritis : a prospective cohort study. *J Rheumatol* 2000;39:1351-6.
- 10) Jansen TL, Janssen M, Traksel R, de Jong AJ. A clinical and serological comparison of group A versus non-group A streptococcal reactive arthritis and throat culture negative cases of post-streptococcal reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:410-4.
- 11) 차성호, 최용목, 양세원, 이동환, 이종국, 홍창호. 1996년도 시행한 한국초등학교 정상 소아의 A군 용혈성 연쇄상구균의 보균율. *소아과* 1998;41:585-92.
- 12) 강현호, 차성호, 이경수, 이상범, 권태찬, 독고영창 등. 전국 13개 종합병원의 10년(1988~1997년)간 소아 급성 류마티열 환자의 임상적 고찰 : 1978~1987년 보고와의 비교. *소아과* 1999;42:1381-91
- 13) Mackie SL, Keat A. Poststreptococcal reactive arthritis : what is it and how do we know? *Rheumatology* 2004:[Epub ahead of print].
- 14) Kamphuisen PW, Jansen TL, de Gendt C, de Jong AJ, Janssen M. Two years of penicillin prophylaxis is sufficient to prevent clinically evident carditis in poststreptococcal reactive arthritis. *J Intern Med* 2001;250:449-52.
- 15) Birdi N, Hosking M, Cluow MK, Duffy CM, Allen U, Petty RE. Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis : diagnostic and treatment practices of pediatric subspecialists in Canada. *J Rheumatol* 2001;28:1681-8.