

# 연쇄알구균 감염에 의한 급성 인후염 후 반응성 관절염 1예

성균관대학교 의과대학 내과학교실

박은하 · 도연실 · 양정채 · 강미라 · 서현주 · 정숙인 · 손준성 · 기현균 · 오원섭 · 백경란 · 송재훈

## A Case of Poststreptococcal Reactive Arthritis

Eun-Ha Park, M.D., Yeun Sil Do, M.D., Jeong-Chae Yang, M.D., Mira Kang, M.D., Hyun Joo Suh, M.D., Sook-In Jung, M.D.  
Jun Seong Son, M.D., Hyun Kyun Ki, M.D., Won Sup Oh, M.D., Kyong Ran Peck, and Jae-Hoon Song, M.D.

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Poststreptococcal reactive arthritis (PSRA) is associated with recent streptococcal infections. However, PSRA is distinct from acute rheumatic fever by its clinical manifestations: non-migrating arthritis, erythema nodosum or erythema multiforme, and transient elevation of serum transaminases. We experienced a 33-year-old man who presented with fever, arthritis of both knees and ankles, and erythema nodosum on extensor surfaces of lower legs which developed 6 days after the onset of pharyngitis symptoms. Blood and urine cultures were negative. Throat culture was negative for group A  $\beta$ -hemolytic streptococcus. The ASO titers increased up to 2080 IU/mL in sequential monitoring. The result of bone scan was compatible to arthritis of both knees and ankles. There were no signs or symptom of carditis. He showed clinical improvement with anti-inflammatory drugs (naproxen 1,000 mg/day and prednisolone 7.5 mg/d). PSRA should be included in the differential diagnosis of patients presenting with arthritis combined with fever.

**Key Words :** Poststreptococcal reactive arthritis, Streptococcal infection, Rheumatic fever

## 서 론

응성 관절염 1예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

연쇄알구균 감염후 반응성 관절염(poststreptococcal reactive arthritis, PSRA)은 반응성 관절염 중의 하나로서 연쇄알구균 감염과 관련되어 있으나 급성 류마티스열과는 구별되는 질환이다(1). PSRA는 발열을 동반한 관절통 환자에서 감별해야 할 질환 중 하나로 국내에는 안 등에 의해 1예가 보고되었다(2). 류마티스열과의 임상적 차이 및 발병기전의 차이에 관하여는 아직 명확히 밝혀진 바가 없고, 정립된 치료방법이나 이후 심근염 예방을 위한 항생제요법에 대해서도 정립되어 있지 않다. 저자들은 급성 인후염 후 발열과 다발성 관절염 및 피부홍반을 주소로 내원한 환자에서 진단된 연쇄알구균 감염 후 반

## 증례

**환자 :** 남자 33세

**주소 :** 내원 6일 전 발생한 발열과 양측 발목의 관절통 및 다발성 홍반

**현병력 :** 평소 건강하게 지내던 33세 남자로, 내원 12일 전 인후통과 발열로 인근 의원에서 상기도 감염으로 치료받고 호전되었다(당시의 이학적 소견이나 투약된 약제의 이름은 확인할 수 없었다). 내원 6일 전부터 발열과 양측 발목의 관절통이 시작되었고, 3일 전부터 양측 슬관절 관절통이 발생하였고 사지의 신근축 피부에 다발성의 구진성 홍반이 발생하였고 홍반이 체간에도 발생하여 본원 응급실로 내원하였다.

**과거력 :** 내원 3년 전 급성 충수돌기염으로 수술받은 것 외에 다른 병력은 없었다.

접수 : 2004년 8월 3일, 승인 : 2004년 10월 23일  
교신처 : 백경란, 서울시 강남구 일원동 50번지  
삼성서울병원 감염내과  
Tel : 02)3410-0329, Fax : 02)3410-0041  
E-mail : krpeck@smc.samsung.co.kr

**사회력** : 흡연력은 없었으며, 일주일에 소주 반 병 정도의 음주력이 있었다.

**가족력** : 직계 가족내에 특이 병력을 가진 사람은 없었다.

**이학적 소견** : 내원 당시 혈압은 126/77 mmHg, 맥박수 86회/min, 체온 38.4°C, 호흡수 18회/min 이었으며 의식은 명료하였다. 양측 발목관절의 발적 및 열감을 동반한 종창, 심한 압통과 운동제한을 보였으며, 양측하지와 둔부에 압통을 동반하는 3-7 cm 크기의 흉반성 결절이 다수 관찰되었다(Figure 1A). 흉부 청진상 비정상적인 수포음 등은 들리지 않았고 심음은 정상이었고 심잡음은 들리지 않았다. 복부 진찰 소견에서 간, 비종대나 압통은 없었다. 림프절종대는 관찰되지 않았다.

**검사 소견** : 혈액 검사상 백혈구 8,810/mm<sup>3</sup>, 혈색소 12.7 g/dL, 혈소판 303,000/mm<sup>3</sup> 였고 호중구는 71.5%였다. 생화학적 검사상 Total Bilirubin 0.8 mg/dL, AST 89 U/L, ALT 139 U/L, ALP 165 U/L, BUN 7.6 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL이었다. ESR 88 mm/hour, CRP 12.75 mg/dL, antistreptolysin-O (ASO) titer가 677 IU/mL (정상<64 IU/mL)로 증가된 소견 보였다. 혈액 응고 검사는 PT 87% (INR1.1), aPTT 42.4초로 정상이었다. ANA, RA factor, ANCA, VDRL, anti-HIV 항체 검사는 모두 음성 소견을 보였다. 관절액 흡인 검사는 시행하지 못하였다. 인후배양에서는 정상 세균총만이 동정되었고, 4회 이상의 혈액배양 검사에서 혐기성, 호기성 세균이 모두 배양되지 않았으며, 소변과 객담 배양검사상에서도 자란 균은 없었다. 심전도 검사와 심초음파 검사도 모두 정상으로, 방실차단(AV block)이나 심근염 소견 등을 보이지 않았다.

**방사선 소견** : 양측 슬관절과 발목 관절의 X-ray상에

서 특이소견 없었고, 흉부 X-ray상에서도 발열의 원인이 될 만한 폐침윤이나 심비대는 관찰되지 않았다. 삼상골스캔에서 양측 발목 관절과 슬관절의 혈류와 혈액풀이 증가되었으며, 지연영상에서 양측 발목관절의 섭취 증가와 양측 슬관절의 경미한 섭취증가가 관찰되었다(Figure 2).

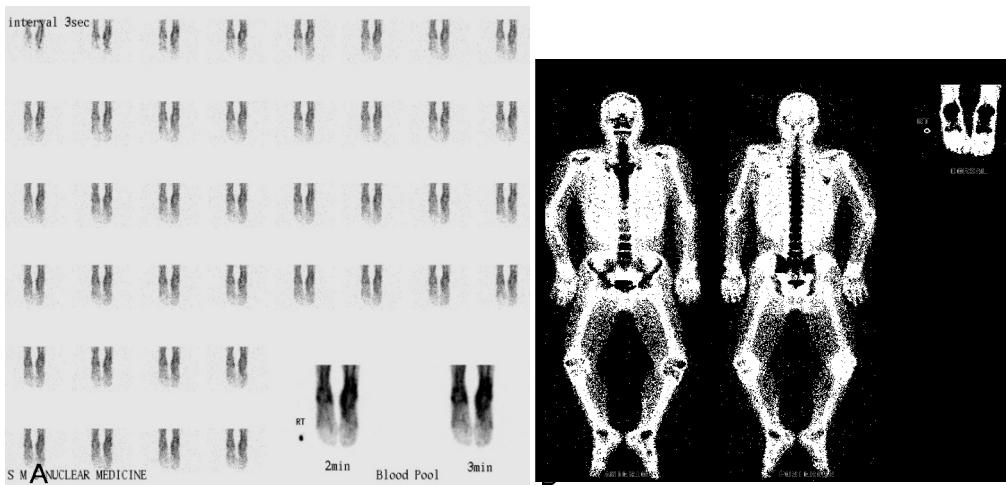
**치료 및 경과** : 제 3병일에 시행한 간기능 검사상 총 빌리루빈 1.4 mg/dL, AST/ALT 81/160 IU 였고, 제 6병 일에는 총 빌리루빈은 1.2 mg/dL로 감소하였으나, AST/ALT 241/493 IU로 상승되었다. 간염 바이러스 검사와 간 초음파 검사상 특이소견 없었다. 추적 검사상 백혈구 증가 소견은 보이지 않았고, 혈액과 소변배양 검사에서 검출된 균은 없었다. 제 10병일에 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, AST/ALT 109/376 IU로 감소된 소견 보였으나 추적 검사한 ASO titer가 2080 IU/mL로 크게 증가된 소견을 보였다. 좌하지 신근면의 흉반 부위에서 시행한 피부조직검사에서 결절홍반(erythema nodosum)으로 진단되었다 (Figure 1B). 상기도 감염으로 치료받았던 과거력과 대칭적으로 급성 발현한 비이동성 관절염, 선행한 A군 연쇄알구균의 증거인 ASO titer의 연속적 상승 등의 임상양상 및 검사소견을 고려하여 PSRA로 진단하고 제 11병일부터 naproxen 1,000 mg/day을 투여하기 시작하였고, 제 18병일부터 prednisolone 7.5 mg/day을 추가하였다. 제 19병일부터 관절의 종창과 통증이 감소하고 증세의 호전 보여, 제 22병일에 퇴원하였다. 퇴원 후 외래를 방문하지 않아서 추적경과는 관찰할 수 없었다.

## 고 찰

1959년 Crea는 A군 연쇄알구균 감염후 관절염이 있으나 급성 류마티스열 진단을 위한 Jones criteria를 만족하



**Figure 1.** Skin lesions of the patient. A) Erythema nodosum were found on both legs. B) Skin biopsy of the patient was compatible to erythema nodosum: upperdermal perivascular lymphocytic infiltration, lobular and septal panniculitis, negative AFB stain ( $\times 400$ ).



**Figure 2.** Triphase bone scan shows A) increased blood flow and blood pool, and B) increased radio-uptake on both knees and ankles.

지 못하는 환자들을 최초로 보고하였고, 이를 성홍열성 관절염(scarlatinal arthritis)이라 명명하였다(3). 1982년 Goldsmith와 Long은 A군 연쇄알구균 감염 후 생긴 관절 염이나 Jones Criteria를 만족하지 못하는 12명의 환자들을 모아서 보고하였으며, 이 질환군을 연쇄알구균 감염후 반응성 관절염(PSRA)이라 처음으로 명명하였다(4).

그 이후 급성 류마티스 열(Acute rheumatic fever, ARF)과 구별되는 PSRA 환자들의 임상적 특징에 관한 연구들이 계속 되었다. 연쇄알구균 감염 후 관절염이 발생하기까지 잠복기간의 경우, 급성 류마티스 열은 2~4주 이후인데 반해 PSRA는 2주 이내로 짧고 관절염이 대칭적인 경우가 더 많으며 비이동성이고, 급성 류마티스 열에서는 거의 없는 축골격계나 소관절 침범이 비교적 흔하고, aspirin이나 NSAID치료에 대한 반응이 좋지않아 지연성, 재발성 관절염을 보인다. 심근염의 발생 빈도는 PSRA와 ARF에서 각각 6%와 50% 가량으로 반응성 관절염 환자에서 훨씬 낮았다(5). 또한, 급성 류마티스 열은 소아, 남자에서 더 흔한 반면, PSRA는 성인, 여자에서 더 호발하는 경향을 보이며, 급성 류마티스 열에서 보이는 윤곽성 홍반(erythema marginatum) 보다 PSRA에서는 결절 홍반(erythema nodosum)이나 다형성 홍반(erhytema multiforme) 가 빈번하게 나타난다. 또한 PSRA에서는 류마티스 열에서는 드문 piecemeal necrosis와 담즙 정체성 간염이 종종 관찰된다(6).

1997년 Ayoub 등에 의해 제안된 PSRA의 대략적인 진단기준을 살펴보면(7), 첫째, 대칭적, 혹은 비대칭적으로 급성 발현한 비이동성 관절염으로, 지연성 혹은 재발성 경과를 취하며 salicylate나 NSAID에 잘 반응하지 않는

다. 둘째, 선행한 A군 연쇄알구균 감염의 증거가 있다. 셋째, 급성 류마티스 열의 다른 주요증상이 없다. 넷째, 급성 류마티스 열의 진단을 위한, 개정된 Jones criteria를 만족하지 못한다는 것이다.

본 증례의 경우 상기도 감염 12일 후 발생한 양측 발목 및 슬관절의 대칭적 비이동성 관절염 증상이 내원 6일 전부터 제 19병일까지 지속되었는데 naproxen 투여 1주일 후까지 관절염의 증상이 호전되지 않았다가 prednisolone 투여 2일 후에 관절종창과 통증이 호전되는 양상을 보였다. 선행한 A군 연쇄알구균 감염의 증거로, 인후배양에서는 균이 동정되지 않았으나 ASO titier가 제 1병일 677 IU/mL로 증가되어 있었으며, 제 11병일에는 2080 IU/mL로 더욱 증가된 소견을 보였다. A군 연쇄알구균 감염 진단시 인후배양이 표준 방법이지만 이에 속 발되는 후유증인 경우 인후염을 알고난지 2~3주 이후므로 배양 양성율이 낮아 혈청학적 검사가 더 많이 이용된다. 또한 인후배양에서 A군 연쇄알구균이 분리되더라도 단순 보균자인지 진성 감염자인지를 감별할 수가 없으므로 반드시 혈청학적 검사가 필요하다. 이중 임상적으로 가장 많이 이용되는 것이 ASO titer이며 ASO는 감염후 약 1달 후 최고치에 달하여 6개월 내지 1년에 걸쳐 정상으로 돌아오게 된다(8). 본 증례에서는 급성 류마티스 열의 주 진단기준인 심염이나 무도증, 피하결절, 윤곽성 홍반, 이동성 다발성 관절염에 모두 해당되지 않았으며, 심 전도상 PR간격의 연장도 보이지 않아, 개정된 Jones criteria를 만족시키지 못하였고, 대칭적으로 급성 발현한 비이동성 관절염, 선행한 A군 연쇄알구균의 증거인 ASO titer의 연속적 상승을 보여 상기한 PSRA의 진단기준에

합당하였다. 또한 일시적으로 총 빌리루빈의 경미한 상승을 동반한 간효소치의 상승소견을 보여 간염소견을 종종 동반하는 PSRA의 특징에도 부합하였다.

A군 연쇄알구균은 M protein을 지니고 있으며, 이는 독력인자인 동시에 그 균이 사구체신염(인후염)에서 기인할 경우 M-serotypes 1, 2, 4, 12; 피부감염에서 기인할 경우 49, 55, 57, 60), 급성 류마티스열(M-serotypes 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27, 29)을 잘 유발하는지를 나타내는 지표로 이용된다. 연쇄알구균 감염후 반응성 관절염에서는 제 9형 M protein과의 관련성이 제기되었으며(6), 지난 10년 동안 A군 연쇄알구균 감염의 증가에 대한 한가지 가설중 하나로 일차감염을 일으키는 M-serotypes의 역학적 분포가 변화하였다는 설이 있었다(9). 본 증례에서는 배양검사에서 A군 연쇄알구균이 분리되지 못하여 M serotype의 분석이 이뤄지지 못하였으며, 이는 아마도 내원 12일 전 상기도 감염으로 인근 의원에서 경험적 항생제 치료를 받은데 기인한 것으로 보인다. 인후배양검사는 항생제로 치료받지 않은 환자에서는 약 30%에서 양성을 보이며, 항생제를 사용한 경우에는 10% 이하에서 양성을 보인다(6). 인후배양검사는 무증상의 보균자에서도 양성으로 나타날 수 있으며 항생제 치료로 인해 음성으로 나타날 수 있으므로, 민감도와 특이도가 떨어진다. 따라서, 선행한 A군 연쇄알구균 감염의 가장 좋은 증거는 혈청학적 검사이며, anti-streptolysin O (ASO) 혹은 antideoxyribonuclease B (anti-DNase B)의 상승을 보인다. 연쇄알구균 감염에 대해 ASO와 Antideoxyribonuclease-B (anti-DNase B)를 함께 검사한 경우는 90%의 민감도를, antihyaluronidase 또는 antistreptokinase를 추가하면 95%의 민감도를 보인다(6).

반응성 관절염의 발병기전은 아직 명확하게 밝혀진 것은 없으나, 오랫동안 감염인자에 대해 형성된 항체가 관절의 활막조직 혹은 연골에 교차반응하는 것과 연관 있다고 생각되어왔다. 장염 후에 발생하는 반응성 관절염 환자들은 대부분 I형 주요조직적합체(class I MHC) 항원인 HLA-B27 양성인 경우가 많은 반면, 연쇄알구균 감염 후 반응성 관절염과 급성 류마티스 열은 각각 II형 주요조직적합체(class II MHC) 항원인 HLA-DR항원, 즉 DR $\beta$ 1\*01 과 DR $\beta$ 1\*16과 연관이 있다(10). 연쇄알구균 감염 후 반응성 관절염이 I형 주요조직적합체가 아닌 II형 주요조직적합체와 연관이 있다는 사실은 그 발병기전이 장염후 반응성 관절염 보다는 급성 류마티스 열의 발병기전과 더 유사할 것임을 시사한다.

연쇄알구균 감염후 반응성 관절염환자는 관절염 증상

의 완화를 위해 NSAID로 치료할 수 있다. 그러나, 투약에 대한 반응은 완전치 않아서 수 개월의 치료가 필요할 수도 있다. 심근염 발생의 예방에 대해서는 최근까지도 여러가지 의견이 공존하고 있는 상황이다. Deighton 등(11)은 승모판 또는 대동맥판 질환이 있는 경우, 혈관염, 뇌막염, 장막염과 같은 심한 관절외 증상이 있거나, 이전의 류마티스 열의 과거력이 있는 환자에서는 예방적 항생제 치료가 필요하다고 하였다. 미국심장학회(AHA)는 재발성 연쇄알구균 감염의 방지를 위해서 1년간의 페니실린이나 에리스로마이신의 예방적 항생제 투여를 추천하고 있다(12). 만약 1년간 심근염이 발생하지 않았다면 예방요법을 중지할 수 있으나, 심근염이 발생한 환자는 급성 류마티스 열로 재분류되어 미국심장학회의 추천에 따른 항생제 예방요법을 받아야 한다고 하였다.

한편, 2001년 Iglesias-Gamara가 발표한 결과에 따르면 항생제 예방치료를 받지 않은 17명의 연쇄알구균 감염 후 반응성 관절염 환자들을 2년에서 17년 후에 조사한 결과 이들중 아무도 임상상, 심초음파상에서 심근염의 증거를 보이지 않았다(5, 13). 또, Kamphusien 등은 42명의 연쇄알구균 감염후 반응성 관절염 환자들을 2년간 페니실린 예방요법을 시행한 결과 아무도 심근염을 일으키지 않았음을 보고하였다(5, 14). 따라서, 연쇄알구균 감염후 반응성 관절염 환자에 대해 예방적 페니실린 요법을 시행해야 하는지에 대해서는 보다 많은 경험이 축적되어야 할 것으로 생각된다. 본 증례에서는 퇴원후 4주마다 예방적 페니실린 항균요법을 시행하는 외래 추적관찰을 계획 중에 있었으나, 환자가 더 이상 내원하지 않아 추적 소실되었다.

결론적으로 PSRA는 발열을 동반한 급성 관절염 환자에서 감별해야 할 질환중의 하나로 다른 원인에 의한 반응성 관절염과 달리 비스테로이드성 항염증제 치료에 잘 반응하지 않으므로 이를 감별하기 위하여 인후염 등의 선행증상에 대한 문진과 ASO 검사가 진단에 필수적이다.

## 요 약

연쇄알구균에 의한 급성 인후염 후 발생한 반응성 관절염은 급성 류마티스열의 개정된 진단기준을 충족하지 못하면서, 지속적 혹은 재발성의 비이동성 관절염과 발열, 홍반성 결절, 일시적 간기능 이상 등을 보이면서 심장염과 무도증을 드물게 동반하는 질환이다. 따라서, 발열을 동반한 급성 관절염 환자에서 감별해야 할 질환 중의 하나이며, 심근염 예방을 위한 페니실린 요법의 적응증 및

기간에 대해서는 아직 이론이 많은 상황으로, 보다 광범위한 연구가 필요하다.

저자들은 연쇄알구균에 의한 급성 인후염 1주 후에 발생한 하지의 다발성 비이동성 관절염과 함께 결절홍반 및 일시적 간기능 이상을 보인 환자에서 PSRA로 진단하고 비스테로이드성 항염증제 및 스테로이드로 성공적인 치료를 하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 참 고 문 헌

- 1) De Cunto CL, Giannini EH, Fink CW, Brewer EJ, Person DA: *Prognosis of children with poststreptococcal reactive arthritis*. *Pediatr Infect Dis J* 7: 683-6, 1988
- 2) 안경희, 김희상, 홍장혁, 윤동환: *홍채관절에 생긴 연쇄상구균 감염 후 반응성 관절염*. *대한재활의학회지* 24:1217-22, 2000
- 3) Crea MA, Mortimer EA Jr: *The nature of scarlantinal arthritis*. *Pediatrics* 23:879-84, 1959
- 4) Goldsmith DP, Long SS: *Streptococcal disease of childhood: a changing syndrome(abstract)*. *Arthritis Rheum S18*, 1982
- 5) Shulman ST, Ayoub EM: *Poststreptococcal reactive arthritis*. *Curr Opin Rheumatol* 14:562-65, 2002
- 6) Jansen TL, Janssen M, Van Riel PLCM: *Acute Rheumatic fever or Post-streptococcal reactive arthritis: A clinical problem revised*. *Br J Rheumatol* 37:335-40, 1998
- 7) Ayoub EM, Ahmed S: *Update on complications of group A streptococcal infections*. *Curr Probl Pediatr* 27:90-101, 1997
- 8) 정현주, 김선주: *A군 연쇄구균 무증상 감염자에서 폐니실린 투여 후 세균제거 효과에 대한 조사*. *소아감염* 5:215-20, 1998
- 9) Bisno AL: *The resurgence of acute rheumatic fever in the United States*. *Annu Rev Med* 41:319-29, 1990
- 10) Ahmed S, Ayoub EM, Scornik JC, Wang CY, and She JX: *Poststreptococcal reactive arthritis: Clinical Characteristics and Association with HLA-DR Alleles*. *Arthritis Rheum* 41:1096-102, 1998
- 11) Deighton C: *Beta hemolytic streptococci and reactive arthritis in adults*. *Ann Rheum Dis* 52(6): 475-82, 1993
- 12) Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S: *Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals*. *Pediatrics* 96:758-64, 1995
- 13) Iglesias-Gamarra A, Mendez EA, Cuellar ML, Ponce de Leon JH, Jimenez C, Canas C, Restrepo J, Pena M, Valle R, Espinoza LR: *Poststreptococcal reactive arthritis in adults: Long-term follow up*. *Am J Med Sci* 321:173-7, 2001
- 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* 250:449-52, 2001