항호중구세포질항체 연관성 시신경염

Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Optic Neuritis

이준혁 · 백지원

Junhyuck Lee, MD, Jiwon Baek, MD, PhD

가톨릭대학교 의과대학 부천성모병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Bucheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Bucheon, Korea

Purpose: We report a case of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated optic neuritis with glomerulonephritis.

Case summary: A 66-year-old male with a history of acute kidney injury presented with decreased visual acuity in both eyes. His best-corrected visual acuity (BCVA) was 0.15 in the right eye and 0.6 in the left eye. Both eyes showed optic disc swelling and Ishihara's tests were 1/17. He was treated with intravenous methylprednisolone for 3 days to treat presumed bilateral optic neuritis. In follow-up, anti-myeloperoxidase antibody (anti-MPO antibody, p-ANCA) was positive at 32.0 IU/mL and ANCA-associated chronic sclerosing glomerulonephritis was found in the left kidney biopsy. He is currently being followed-up on oral steroids in the outpatient clinic. Kidney function improved immediately after high-dose steroid therapy. After 3 months of treatment, optic disc swelling resolved. On the other hand, there was minimal improvement in visual acuity.

Conclusions: In ANCA-associated optic neuritis with glomerulonephritis, both optic disc swelling and kidney function improved with steroid therapy. On the other hand, there was only a small improvement in visual acuity.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(10):1246-1250

Keywords: Antineutrophil cytoplasmic antibody, Autoimmune optic neuropathy, Glomerulonephritis, Optic neuritis

시신경염은 시신경의 염증, 감염, 탈수초화 등으로 나타나는 질환으로 주로 단안의 일시적인 시력저하, 색각이상 및 통증을 유발한다.¹ 전형적인 시신경염의 경우 대부분 20-40대 여자에서 나타난다.¹ 주로 통증과 함께 한 눈 시력이 수일에 걸쳐 저하된 후 서서히 호전되는 양상을 보이며, 대략 75%가 단안을 침범하며 원인은 매우 다양하나 대부분 다발성 경화증(multiple sclerosis)과 관련된 염증성 탈수초화가 대부분이다.^{1,2} 이외 원인으로는 시신경척수염, 급성

파종뇌척수염, 감염시신경염, 포도막염, 자가면역질환 등과 관련이 있다.¹ 자가면역 시신경염 중에는 항호중구세포질항체(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 등의 혈청학적 증거가 있으면서, 다른 자가면역 질환의 증거가 없는 시신경염이 드물게 보고되어 있다.^{3,4} 본 저자들은 ANCA-연관성 혈관염으로 인한 급성 신부전 환자에서 발생한 양안 시신경염을 고용량 스테로이드로 치료한 증례를 보고하고자 한다.

■ Received: 2020. 1. 21. ■ Revised: 2020. 3. 2.
■ Accepted: 2020. 9. 22.

■ Address reprint requests to **Jiwon Baek, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Bucheon St. Mary's Hospital,
#327 Sosa-ro, Bucheon 14647, Korea
Tel: 82-32-340-2125, Fax: 82-32-340-2126
E-mail: md.jiwon@gmail.com

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

증례보고

원인이 명확하지 않은 급성 신부전 의증 소견으로 본원 신장내과 외래 경과 관찰 중인 66세 남자 환자가 3개월 전부터 시작된 양안 시력저하로 안과 내원하였다. 기저 질환으로 3년 전에 진단 받은 고혈압과 당뇨병이 있으며, 안과적 수술력과 외상력은 없었다. 내원 당시 교정시력은 우안

0.15, 좌안 0.6이었다. 우측의 상대구심동공운동장애(relative afferent pupillary defect, RAPD)가 있었으며, 색각검사(Ishihara's test)는 양안 1/17 및 안저검사상 양안 유두의 부종이 관찰되었다(Fig. 1A). 형광안저촬영검사를 시행하였을 때, 양안 시신경유두에서 전반적인 형광 누출 소견이 있었다(Fig. 1B). 문양 시유발 전위검사로는 양안 P100 잠복기 지연 및 전위 감소를 보였다(Fig. 2A). 험프리 시야검사에서는 양안에서 맹점확대 소견을 보였으며(Fig. 2B), 뇌자기공명영상촬영에서는 시신경 주변의 특이 소견은 관찰되지 않았다. 혈액검사상 C-반응성 단백시험(C-Reactive protein) 34.5 mg/L으로 증가하여 있었고, 혈액요소질소(blood urea nitrogen, BUN) 48.7 mg/dL, 크레아틴(creatinine, Cr) 2.43 mg/dL로 증가해 신기능 저하를 시사하였고, 크레아틴-추정사구체여과율(creatinine-estimated glomerular filtration rate, Cr-eGFR)는 27 mL/min/1.7로 나타났다. 항핵항체(antinuclear antibody) titer 양성(1:100)으로 자가면역 질환에 대한 감별이 필요하였고, Anti-myeloperoxidase antibody (anti-MPO Antibody, p-ANCA)가 32.0 IU/mL으로 양성으로 나타났다. Anti-proteinase 3 antibody (Anti-PR3 Antibody,

c-ANCA) 음성이었다. 뇌척수액검사상 특이 소견은 없었으며, 뇌압은 14.7 mmHg로 정상 소견을 보였다. 좌측 신장의 조직검사를 시행하였을 때, 현미경검사상 사구체의 경화가 관찰되었으며, 혈관주변 및 간질에 염증세포 침착이 관찰되었다(Fig. 3). 전자 현미경상 면역 복합 침전물은 보이지 않았다. 따라서 조직병리상 ANCA-연관성 만성 경화성 사구체신염으로 판단되었다. 이에 본 저자들은 양안 시력저하에 대해 사구체신염을 동반한 항호중구세포질항체 연관성 시신경염으로 진단하여 고용량 스테로이드 Methylprednisolone (Predisol® 250 mg, 4 Times/day, 3 Days) 정맥 치료 후, 경구용 Prednisolone (Solondo®) 50 mg을 시작으로 1주일 단위로 25 mg, 10 mg, 5 mg으로 감량하였다.^{5,6} 치료 1달 후, 교정시력 우안 0.15, 좌안 0.6이었으며, 우안의 RAPD 양성, BUN 36.6 mg/dL, Cr 1.71 mg/dL 소견을 보였다. 치료 후 4달째, 양안 시신경유두의 부종은 완전히 호전되었으나(Fig. 4A, B) 교정시력은 우안 0.1, 좌안 0.7로 경미한 호전만을 보였다. 반면 혈액검사상 BUN 27.3 mg/dL, Cr 1.90 mg/dL 및 Cr-eGFR 36 mL/min/1.7로 신기능의 호전을 보였다. 치료 후 16달째까지 안저상 시신경유두부종은 보이지 않았

Figure 1. (A) Wide-field fundus photograph (Panoramic ophthalmoscope-P200DTx; Optos Plc., Malborough, MA, USA). (B) Fluorescein angiography (Panoramic ophthalmoscope-P200DTx). There are optic disc swellings with blurred margin (A) and leakage of dye near optic discs (B).

Figure 2. The visual evoked potential test and visual field test of the patient. (A) Pattern visual evoked potential (UTAS-E3000; LKC technologies, Gaithersburg, MD, USA). (B) Visual field testing (Humphrey field analyzer 750I; Carl Zeiss Meditec Inc., CA, USA). The graph shows a delayed latency and a decrease in the amplitude of P100 (Digit 2) on his right (upper) and left (below) eyes (A). In Humphrey field analyzer (B), there are enlarged blind spots on both eyes.

고, 교정시력은 우안 0.2, 좌안 0.7이었으며, 색각검사는 우안 3/17, 좌안 17/17이었고 RAPD(-/-)로 유지되었다(Fig. 4C, D).

고 찰

ANCA는 면역 형광현미경상으로 cytoplasmic-ANCA (cANCA)와 perinuclear-ANCA (p-ANCA)로 구분된다. 각

각의 항원을 살펴보면 c-ANCA의 주요 항원은 proteinase-3 (PR3)이며 p-ANCA의 주요 항원은 MPO로 알려져 있다.^{7,8} ANCA 연관성 혈관염은 중간 동맥과 소동맥, 소정맥, 모세 혈관으로 나뉘는 소혈관을 침범하는 질환군을 뜻한다.^{7,9} 이들 질환군에는 c-ANCA (PR3-ANCA)가 양성인 베게너 육아종증(Wegener granulomatosis)과 p-ANCA (MPO-ANCA)가 양성으로 나타나는 현미경적 다혈관염(microscopic polyangiitis)이 포함된다.

Figure 3. Representative histopathologic feature of kidney. (A) Hematoxylin and eosin staining ($\times 100$). (B) Matson trichrome staining ($\times 100$) showing sclerosis around glomeruli. (C) Periodic acid-Schiff staining ($\times 200$) showing inflammatory cells around small vessels and interstitium.

Figure 4. Color fundus photography and optical coherence tomography of the patient. (A) Fundus photography and (B) optical coherence tomography of the retinal nerve fiber layer of the patient 3 months after treatment reveals decreased disc swelling. (C) Fundus photography and (D) optical coherence tomography after 18 months shows steady condition.

yangitis)과 척-스트라우스증후군(Churg-Strauss syndrome) 등이 있다.^{9,10} 이들은 상기도, 기관지, 폐, 신장, 신경계, 피부 및 눈 등 다양한 장기에서 증상을 일으킬 수 있다.^{7,9,10} 특히, ANCA 연관성 혈관염으로 인한 신장 질환의 치료는 질병의 시기와 위중도에 따라 관해유도 치료와 관해유지 치료로 나뉘는데, 관해유도 치료에는 시클로포스파미드(cyclophosphamide)와 고용량 스테로이드의 병합 치료가 있으며, 관해유지 치료로는 아자치오프린(Azathioprine)과 메토틱렉세이트(Methotrexate)가 주로 사용된다.^{7,11}

본 증례는 원인 불명의 급성 신부전이 발생 환자에서 3개월 간의 시력저하로 의뢰되어 안과 치료 및 경과 관찰 중 ANCA 연관성 혈관염으로 진단받은 경우이다. 혈액검사에서 Anti-MPO Antibody (p-ANCA) 양성이었으며, 신장 조직검사로 ANCA-연관성 만성 경화성 사구체신염 진단되었다. 양안의 시력저하 및 무통성의 특징을 보였으며, 양안의 색각저하, 우안의 RAPD 양성 및 안저상 양안의 시신경 유두부종 등의 ANCA 연관성 시신경염 소견을 보였다. 신장염 이외의 다른 신장 질환 및 호흡기계, 피부, 관절 등의 다른 장기에서 특별한 증상을 보이지 않았으며, 고용량의 스테로이드 치료와 지속적인 경구용 스테로이드 치료로 양안의 시신경유두부종 및 신기능의 호전은 보였으나 시력의 호전은 경미하였다.

대부분의 ANCA 연관성 시신경염은 대부분 전신 증상은 없으면서 ANCA 양성의 혈청학적 증거가 있다.³ 이전 보고된 ANCA 연관성 시신경염은 주로 단안이나 양안의 시력저하를 호소하며 무통성, 색각이상 및 RAPD 양성과 안저상 시신경유두부종의 소견들을 보인다. 본 증례의 시신경염은 이전 보고들과 유사한 양상으로 나타났으며, 양안성으로 나타났으나 우안에서 더 심한 유두부종과 시력감소가 관찰되었다. 이 시신경염의 기전은 정확히 알 수 없으나, ANCA에 의한 자가면역기전과 이에 따른 혈관염에 의한 허혈을 생각해 볼 수 있다. 좌안의 시야검사 소견에서 경선을 기준으로 하방의 시야감소가 더 심한 점, 신장조직검사상 혈관주위 염증세포 침착을 통해 이를 유추해 볼 수 있다.

ANCA 연관성 시신경염에는 antibody의 종류와 임상양상에 따라 결절성동맥주위염(polyarteritis nodosa), 베게너 육아종증, 현미경적 다혈관염(microscopic polyangiitis), 척-스트라우스증후군, 헤노흐-쉴라인 자색반(Henoch-Schönlein purpura) 등이 있다.⁴ 이들 중 p-ANCA와 연관된 질환은 현미경적 다혈관염과 척-스트라우스증후군이 있으나, 현미경적 다혈관염에서는 괴사혈관염 소견이 있으면서, 괴사성의 사구체신염이 동반되는 것으로 알려져 있으며, 척-스트라우스증후군은 호흡기 증상, 천식, 호산 증가가 흔히 동반된

다.⁴ 반면, 본 증례에서는 p-ANCA 연관성 만성 경화성 사구체신염 이외의 호흡기계, 피부, 관절 등의 다른 장기에서 특별한 증상을 보이지 않았다. 아직까지 p-ANCA 연관 시신경염과 만성 경화성 사구체신염이 같이 나타난 증례가 보고된 바가 없기에 본 증례의 보고가 의의가 있을 것으로 사료된다.

ANCA 연관성 시신경염은 스테로이드에 반응을 하는 것으로 보고되어 있으며, 스테로이드 중단 시 재발하는 경우도 있다.^{3,6} Kupersmith et al³는 ANCA 연관성 시신경염 환자 10명의 환자에게 고용량 스테로이드 Methylprednisolone (1,000-2,000 mg, 5-7일간) 정맥 치료, 3명의 환자에게 경구용 Prednisolone (80-400 mg)을 사용한 결과, 치료를 시행한 13명 중 9명은 최종시력이 20/50 이상으로 보고하였다. 1예에서는 치료에도 불구하고 최종시력이 2/400을 보였다. 이 연구에 포함된 환자들에서도 포도막염, 안면과 손의 감각이상, 관절염, Raynaud's phenomenon, 갑상선 기능항진증, 갑상선 기능저하증, 피부발진 및 요통 등의 전신 증상이 동반되었으나, 사구체신염 동반 증례는 없었다. 본 증례에서는 시력저하가 발생한지 3개월 후, 고용량 스테로이드 Methylprednisolone (1,000 mg, 3일간) 사용 후 경구용 스테로이드를 사용하였지만 최종 교정시력이 우안 20/200, 좌안 20/25로 치료 반응이 제한적이었다.

ANCA 연관 시신경염의 경우는 매우 드문 질환이며, 특히 p-ANCA 연관성 혈관염과 연관되어 만성 경화성 사구체신염을 동반하는 양안의 시신경염은 아직까지 국내에 보고된 바가 없다. 본 증례는 고용량 스테로이드 치료로 신기능 회복을 동반한 시신경염의 해부학적 호전이 있었으나, 시력호전은 미미하였다. 시력호전과 관련하여, 증상 발생 후 치료 시기가 늦은 점이 관련 있을 수 있으나, ANCA 연관 시신경염의 치료 예후에 대해서는 조금 더 많은 수의 환자를 대상으로 연구가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Shams PN, Plant GT. Optic neuritis: a review. *Int MS J* 2009;16: 82-9.
- 2) Kubal AA, Perez VL. Ocular manifestations of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:573-86.
- 3) Kupersmith MJ, Burde RM, Warren FA, et al. Autoimmune optic neuropathy: evaluation and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1381-6.
- 4) Goodwin J. Autoimmune optic neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6:396-402.
- 5) Malik A, Ahmed M, Golnik K. Treatment options for atypical optic neuritis. *Indian J Ophthalmol* 2014;62:982-4.
- 6) Steigerwalt RD Jr, Cesarone MR, Belcaro G, et al. Arteritic anterior ischemic optic neuropathy treated with intravenous prosta-

- glandin E(1) and steroids. *Int J Angiol* 2010;19:e113-5.
- 7) Shi L. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: prevalence, treatment, and outcomes. *Rheumatol Int* 2017;37:1779-88.
- 8) Matsuo T. Eye manifestations in patients with perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: case series and literature review. *Jpn J Ophthalmol* 2007;51:131-8.
- 9) Nimmo A, Chopra C, Hunter RW. Diagnosing renal involvement in

- connective tissue disease: interpretation of anti-nuclear autoantibody tests. *Nephrol Dial Transplant* 2019;gfh128.
- 10) Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004;117:39-50.
- 11) Zonozi R, Niles JL, Cortazar FB. Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2018;44:525-43.

= 국문초록 =

항호중구세포질항체 연관성 시신경염

목적: 사구체신염을 동반한 항호중구세포질항체와 연관된 시신경염의 증례를 보고하고자 한다.

증례요약: 66세 남자 환자가 급성 신부전으로 본원 신장내과 외래 경과 관찰 중 양안 시력저하로 안과로 내원하였다. 교정시력은 우안 0.15, 좌안 0.60이었으며, 양안 유두부종(optic disc swelling)이 관찰되었고, 색각검사(Ishihara's test)는 양안 1/170이었다. 양안 시신경염 소견하 고용량 스테로이드 Methylprednisolone 정맥 치료 후, 경구용 Prednisolone을 복용하며 외래 경과 관찰하였다. 혈청 anti-myeloperoxidase antibody 양성(32.0 IU/mL), 좌측 신장 조직검사상 항호중구세포질항체-연관성 만성 경화성 사구체신염 소견이 있었다. 환자는 고용량 스테로이드 치료 직후부터 신기능 향상 및 시신경유두부종 호전을 보였으며, 치료 3개월 뒤 양안의 시신경 유두부종은 완전히 호전되었으나, 교정시력은 우안 0.1, 좌안 0.7로 경한 호전만 보였다.

결론: 사구체신염을 동반한 항호중구세포질항체와 연관된 시신경염에서 스테로이드 치료로 시신경부종 및 신기능은 호전되었으나 양안의 시력은 경한 호전만을 관찰할 수 있었다.

〈대한안과학회지 2020;61(10):1246-1250〉

이준혁 / Junhyuck Lee

가톨릭대학교 의과대학 부천성모병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Bucheon St. Mary's Hospital, College of
Medicine, The Catholic University of Korea