

## 소아 Henoch-Schönlein 자반증에서의 항호중구 항체

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스 어린이 병원 소아과\*,  
신장질환 연구소, 진단검사의학교실\*\*

최지나\* · 신재일\* · 이재승\* · 김현숙\*\*

= Abstract =

### Antineutrophil Cytoplasmic Antibody in Korean Children with Henoch-Schönlein Purpura

Ji Na Choi, M.D.\*, Jae Il Shin, M.D.\*, Jae Seung Lee, M.D.\* and Hyon Suk Kim, M.D.\*\*

*The Institute of Kidney Disease, Severance Childrens Hospital,  
Department of Pediatrics\* and Laboratory Medicine,\*\*  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Purpose :** There have been some reports on the prevalence of positive antineutrophil cytoplasmic antibody(ANCA) in Henoch-Schönlein purpura(HSP), but the results were conflicting. We performed this study to evaluate the clinical significance of ANCA(c-ANCA and p-ANCA) in Korean children with HSP.

**Methods :** The medical records of 30 patients(13 boys and 17 girls) aged  $6.0 \pm 1.9(5-12)$  years with a clinical diagnosis of HSP based on the EULAR/PreS criteria were reviewed retrospectively. From the years 2007 to 2008, the sera from children with acute HSP were tested for antineutrophil cytoplasmic antibodies(ANCA). The target antigens of these auto-antibodies are proteinase 3(c-ANCA) or myeloperoxidase(p-ANCA).

**Results :** Palpable purpura was seen in all 30 patients(100%), abdominal pain in 20(67%), arthralgia in 17(57%), and renal involvement in 11(37%). Laboratory findings showed leukocytosis in 4 patients(13%), thrombocytosis 18 in(60%), and elevated erythrocyte sedimentation rate in 18(60%). Anti-streptolysin O titers were elevated in 7% of the patients and no patient showed elevation of serum IgA level. The sera from 29 patients were negative for c-ANCA and p-ANCA by indirect immunofluorescence, but only one patient had weakly positive results, which became negative at follow-up.

**Conclusions :** We conclude that c-ANCA or p-ANCA is not an important serologic marker in children with HSP, because it was neither diagnostically nor immunologically specific in children with HSP. These results suggest that ANCA are not involved in the pathogenesis of HSP in children. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2008;12:164-169)

**Key Words :** Henoch-Schönlein purpura, Antineutrophil cytoplasmic antibodies, Proteinase 3, Myeloperoxidase

\*Ji Na Choi and Jae Il Shin contributed equally to this work

접수 : 2008년 9월 18일, 승인 : 2008년 10월 4일

책임저자 : 이재승, 서울시 서대문구 성산로 250

연세대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 02)2228-2054 Fax : 02)393-9188

E-mail : jsyonse@yuhs.ac

서 론

Henoch-Schönlein 자반증은 소아의 가장 흔한 IgA 매개 혈관염으로 주로 피부, 위장관, 관절, 신

장을 침범한다[1]. 이 질환은 대부분 자연적으로 회복되는 경우가 많으나, 30-80%정도에서 신장염이 발생할 수 있다[1]. 혈뇨나 경한 단백뇨의 경우에는 예후가 좋으나 단백뇨가 심한 경우, 신증후군, 급성 신염 증후군이 동반된 경우에는 만성 신부전으로 진행 할 수 있으며 또한 신경계, 심장, 고환 등 흔하지는 않으나 여러 다른 장기의 침범이 있을 수 있어 주의를 요한다[1].

항호중구 항체(Antineutrophil cytoplasm autoantibodies, ANCA)는 중성구나 단핵구의 세포질 과립에서 발견되는 항원에 대한 자가항체로서, Wegener 육아종, 현미경적 다발성 혈관염, 특발성 반월성 사구체 신염 등의 일차성 혈관염 증후군에서 중요한 진단적 혈청 표지자로 알려져 있는데, 최근에는 Churg-Strauss 증후군이나 Henoch-Schönlein 자반증 같은 혈관염이나 류마티스 관절염, 염증성 장질환 같은 비혈관성 질환에서도 발견된다는 보고들이 있다[2, 3].

Henoch-Schönlein 자반증에서 항호중구 항체에 관한 여러 외국 논문이 있었으나 대조적인 연구 결과를 보였고[4-8], 국내에서는 Henoch-Schönlein 자반증 환아를 대상으로 한 항호중구 항체의 연구보고가 없었다. 따라서 한국 소아 Henoch-Schönlein 자반증에서 항호중구 항체의 임상적인 의의를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

### 대상 및 방법

2007년 5월부터 2008년 8월까지 신촌 세브란스 병원 소아과에 내원하여 Henoch-Schönlein 자반증으로 진단받은 30명의 환아들을 대상으로 하였

**Table 1.** Clinical Manifestations of Children with Henoch Schönlein Purpura

Symptoms	Patient numbers(N=30)
Purpura	30(100%)
Abdominal pain	20( 67%)
Arthralgia	17( 57%)
Renal involvement	11(37%)

고, Henoch-Schönlein 자반증의 진단은 최근 개정된 European League Against Rheumatism/Pediatric Rheumatology European Society 의 진단기준을 적용하였다[9]. 이 기준에 따라 palpable purpura가 있으면서 다음 4가지(복통, 관절통, 신장 침범, IgA 침착) 중 1개 이상을 만족하는 경우를 Henoch-Schönlein 자반증으로 진단하였고 [9] 과민성 혈관염 등의 다른 혈관염은 연구대상에서 제외하였다.

본 연구는 의무기록을 후향적으로 조사하여 분석하였고, 일반적인 특징으로 나이, 성별, 자반증 등의 임상 증상을 조사하였다. 검사 소견으로는 백혈구수, 혈소판수, 혈침 속도, Anti-streptolysin O titer, 대변 잠혈 검사, 혈청 면역 글로불린 (IgG, IgA, IgM) 혈청 보체(C3, C4), 항핵 항체(ANA), 항호중구 항체(c-ANCA, p-ANCA)를 조사하였다. 혈침 속도는 Westergen 방법을 사용하였고, 항핵 항체는 간접 면역 형광법으로 FLUORO HEPANA TEST(Medical and Biological Lab. Co, Nagoya, Japan)를 사용하여 검사하였으며, 항호중구 항체(ANCA) 검사는 SCIMEDX ANCA IFA(Scimedx. Co, New jersey, U.S.A)를 사용하

**Table 2.** Laboratory Findings in Children with Henoch Schönlein Purpura

	Patient numbers (N=30)
Leukocytosis	4(13%)
Thrombocytosis	18(60%)
Increased ESR	18(60%)
Increased ASO titer*	1/15( 7%)
Increased IgA	0( 0%)
Decreased C3	0( 0%)
Positive stool occult blood	14(47%)
Positive ANA	3(10%)
Positive cANCA	0( 0%)
Positive pANCA	1( 3%)

Abbreviations : ESR, erythrocyte sedimentation rate; ASO, Antistreptolysin O; ANA, antinuclear antibody; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody \*Fifteen of thirty patients diagnosed Henoch-Schönlein purpura (HSP) had tests of ASO titer

여 간접면역형광법으로 시행하였다. 형광현미경으로 관찰하여 호중구 세포질의 입자들이 고르게 형광을 띠고 핵엽 사이 중심부에 형광강도가 증가된 경우 c-ANCA(cytoplasmic ANCA) 양성으로, 핵 주변부를 따라 형광이 관찰되는 경우 p-ANCA(perinuclear ANCA) 양성으로 판독하였다[10].

통계 분석은 SPSS 11.0을 사용하여 남녀에서 연령의 평균값을 비교하기 위해 Mann-Whitney U test를 시행하였다.

## 결 과

총 30명의 환자중 남자가 13명, 여자가 17명이었고, 남자의 평균연령은  $5.9 \pm 2.2$ 세, 여자의 평균연령은  $6.1 \pm 1.8$ 세로 성별에 따른 연령의 평균은 차이가 없었다( $P=0.65$ ). 자반은 모든 환자(100%)에서 관찰되었고, 복통은 20명(67%), 관절통은 17명(57%), 신침범은 11명(37%)에서 나타났다.

검사소견상 백혈구 증가는 4명(13%), 혈소판 증가는 18명(60%)에서 관찰되었고, 혈침속도는 18명(60%)에서 상승되었다. Anti-streptolysin O titer는 검사한 15명 중 한 명(7%)에서 증가되었고, 모든 환자에서 혈청 IgA 수치는 정상 소견을 보였다. 대변 잠혈 검사를 통한 위장관 출혈은 14명(47%)에서 관찰되었으며, 항핵 항체는 3명(10%)에서 양성 소견을 보였다. 30명의 환자에서 간접면역형광법으로 검사한 혈청 항호중구 항체는 오직 한 명(3%)에서만 p-ANCA가 약 양성 소견을 보였으나 이는 추적 검사 시 음성으로 전환되었고, 나머지 환자에서는 c-ANCA, p-ANCA가 모두 음성 소견을 보였다.

## 고 찰

외국에서는 Henoch-Schönlein 자반증에서의 항호중구 항체에 대한 상반된 연구보고가 있었으나[4-8], 국내에서는 아직까지 이에 대한 연구가

없었다. 19명의 Henoch-Schönlein 자반증 환자를 대상으로 한 Robson 등[4]의 연구에서 모든 환자가 항호중구 항체 음성을 보였으며, 우리의 연구도 이와 유사한 결과를 나타내었다. 그러나 이와 대조적으로 60세 Henoch-Schönlein 자반증 환자에서 c-ANCA와 p-ANCA가 모두 양성(dual positive)을 보였다는 보고가 있다[5].

Zhang 등[6]은 28명의 성인 Henoch-Schönlein 자반증 환자 중 9명이 항호중구 항체 양성(2명: c-ANCA, 7명: p-ANCA)소견을 보였고, 이 환자들은 항호중구 항체 음성 환자들보다 더 심한 임상증상을 나타내었다고 보고하였다. 그러나 Blanco Quirós 등[7]은 50명의 소아 Henoch-Schönlein 자반증 환자 중 5명(10%)이 간접면역형광 검사상 항호중구 항체 양성소견을 보였으나 ELISA로 검사 시에는 모두 음성 소견을 보였고, 이들을 7-17년간 장기 추적 관찰 시 영구적인 신병증을 보인 경우는 한 명도 없어 항호중구 항체는 장기간의 불량한 예후와 연관이 없다고 결론지었다.

지금까지의 연구에서는 Henoch-Schönlein 자반증에서 항호중구 항체에 대한 상반된 연구결과가 왜 나타나는지에 대한 고찰 혹은 가설이 제시되지 않았다. Ohlsson 등[11]은 interleukin(IL)-6, IL-8, IL-10등이 항호중구 항체 연관성 혈관염에서 유의하게 증가되어 있다고 보고하였고, Ishida 등[12]도 p-ANCA 양성 Henoch-Schönlein 자반증은 혈청 IL-10의 증가 때문일 수 있다고 발표하였다. 여러 문헌을 고찰해 볼 때[11-13], 항호중구 항체 연관성 혈관염의 병인을 밝히는데 IL-10이 중요한 싸이토카인이 될 수 있을 것으로 생각하며 향후 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

또한 Nishiya 등[8]은 p-ANCA양성률이 나이에 따라 차이가 있을 수 있다고 제시하였는데, 모든 소아 Henoch-Schönlein 자반증 환자들은 ANCA가 음성인 반면 성인에서는 한 명의 IgA 신병증과 두 명의 Henoch-Schönlein 자반증에서

ANCA가 양성을 보였다고 보고하였다. 즉 소아 Henoch-Schönlein 자반증에서는 항호중구 항체가 병인과 연관되어 있지 않은 반면, 성인 Henoch-Schönlein 자반증에서는 Zhang 등[6]의 보고에서 처럼 중요한 혈청 표지자일 가능성이 있다.

최근 Ozaltin 등[14]은 소아 Henoch-Schönlein 자반증에서 IgG 타입의 항호중구 항체보다는 IgA 타입의 항호중구 항체가 중요한 혈청 표지자임을 발표하였고, Propylthiouracil 사용 후 항호중구 항체가 양성이 되면서 Henoch-Schönlein 자반증과 같은 혈관염이 발생하는 것[15] 등으로 볼 때 향후 항호중구 항체의 subtype에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

소아의 Henoch-Schönlein 자반증에서 c-ANCA와 p-ANCA 양성률이 낮고, 양성이라도 장기적인 예후와는 상관이 없으므로 항호중구 항체에 대한 검사를 시행해야 하는지 의문이 들 수 있다. Miyata 등[16]은 Wegener 육종을 가졌던 환자가 처음에는 Henoch-Schönlein 자반증 증상으로 내원하였던 증례를 보고하였고, Watanabe 등[17]도 반월성 신염, 다발성 동맥염, Henoch-Schönlein 자반증, 호흡부전, 급성신부전으로 사망한 항호중구 항체 양성인 부검례를 보고하였기에, 다른 혈관염의 초기증상이 Henoch-Schönlein 자반증의 임상증상으로 나타날 수 있으므로 소아에서 자반, 복통, 관절통 등의 증상으로 내원 시 초기에 항호중구 항체 검사를 시행하는 것은 Henoch-Schönlein 자반증과 다른 혈관염의 감별 진단에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

이 연구는 한국인 소아 Henoch-Schönlein 자반증에서 항호중구 항체에 대해 조사한 첫 번째 연구이다. 그러나 대상자가 30명으로 그 수가 적어 소아 Henoch-Schönlein 자반증에서 항호중구 항체 검사의 양성율과 진단적 가치를 확인하기 위해서는 추후 더 많은 환자를 대상으로 연구가 이루어져야 한다. 또한 성인 Henoch-Schönlein 자반증과 달리 소아의 항호중구 항체에 대한 연구가

미미하므로, 추후 성인 환자와 더 많은 소아 환자의 항호중구 항체 검사결과를 비교한 연구가 필요하다.

본 연구에서 대상 환자 중 한 명만이 간접면역형광법에 의한 항호중구 항체(c-ANCA, p-ANCA)검사서 약 양성을 보였는데, 항호중구 항체 검사결과는 Rheumatoid factor(RF) 및 섬유 결합소(fibronectin)와 같은 여러 요소에 영향을 받을 수 있다. 이 연구에서는 RF검사를 시행하지 않았으며, ELISA(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)를 이용하여 항호중구 항체에 대한 위양성 여부를 확인할 필요가 있으나 시행하지 못하여 위양성 가능성을 배제하지 못하는 제한점이 있다. 그러나 성인 Henoch-Schönlein 자반증에서 항호중구 항체의 특이도와 민감도가 각각 100%, 32.1%라는 보고가 있으므로[6], 위양성률의 가능성은 낮을 것으로 보인다.

결론적으로 항호중구 항체가 한 명을 제외한 모든 환자에서 음성을 보였다는 것은, 소아 Henoch-Schönlein 자반증에서 항호중구 항체가 진단적 혹은 면역학적으로 특이한 검사는 아닌 것으로 생각된다. 이는 항호중구 항체가 소아 Henoch-Schönlein 자반증의 병인과 연관이 없음을 암시한다.

## 한 글 요약

**목적 :** Henoch-Schönlein 자반증에서 항호중구 항체에 대한 외국의 여러 논문이 있었으나 이들은 대조적인 연구결과를 보였고, 국내에서는 Henoch-Schönlein 자반증 환자를 대상으로 한 항호중구 항체의 연구가 없었다. 따라서 한국 소아 Henoch-Schönlein 자반증에서 항호중구 항체의 임상적인 의의를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

**방법 :** 2007년 5월부터 2008년 8월까지 신촌 세브란스병원 소아과에 내원하여 Henoch-Schönlein 자반증으로 진단받은 30명의 환아들을

대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하여 분석하였고, 일반적인 특징으로 나이, 성별, 자반증 등의 증상등을 조사하였다. 검사 소견으로는 백혈구수, 혈소판수, 혈침 속도, Anti-streptolysin O titer, 대변 잠혈 검사, 혈청 면역 글로불린(IgG, IgA, IgM), 혈청 보체(C3, C4), 항핵 항체, 항호중구 항체(c-ANCA, p-ANCA)를 조사하였다.

**결 과 :** 총 30명의 환자중 남자가 13명, 여자가 17명이었고 평균 연령은 6.0±1.9세(범위: 5-12세)였다. 자반은 모든 환자(100%)에서 관찰되었고, 복통은 20 명(67%), 관절통은 17명(57%), 신침범은 11명(37%)에서 관찰되었다. Anti-streptolysin O titer는 검사한 환자 15명 중 1명(7%)에서 증가된 소견을 보였고, 혈청 IgA 수치는 모든 환아에서 증가되지 않았다. 간접면역형광법으로 시행한 항호중구 항체 검사에는 오직 한 명(3%)에서만 p-ANCA가 약양성 소견을 보였으나 이는 추적 검사시 음성으로 전환되었고 나머지 환아에서는 c-ANCA, p-ANCA가 모두 음성 소견을 보였다.

**결 론 :** 항호중구 항체는 소아 Henoch-Schönlein 자반증에서 진단적 혹은 면역학적으로 특이한 검사소견은 아닌 것으로 보이며, 이는 항호중구 항체가 소아 Henoch-Schönlein 자반증의 병인과 연관성이 없음을 암시한다.

### 참 고 문 헌

- 1) Szer IS. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 1994;6:25-31.
- 2) Savige J, Pollock W, Trevisin M. What do antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) tell us? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19:263-76.
- 3) Zhao MH, Short AK, Lockwood CM. Anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies and vasculitis. *Curr Opin Hematol* 1995;2:96-102.
- 4) Robson WL, Leung AK, Woodman RC. The absence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1994;8:295-8.
- 5) Ferraz-Amaro I, Herrero MJ, Jurado A, Díaz-González F. Dual positivity for cytoplasmic and perinuclear anti-neutrophil antibodies in a patient with Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:233-4.
- 6) Zhang Y, Wu YK, Ciorba MA, Ouyang Q. Significance of antineutrophil cytoplasmic antibody in adult patients with Henoch-Schönlein purpura presenting mainly with gastrointestinal symptoms. *World J Gastroenterol* 2008;14:622-6.
- 7) Blanco Quirós A, Conde Redondo F, Solis Sánchez P, Garrote Aadrados JA, Gómez García S. Long-term development of children with Schönlein-Henoch purpura associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *An Esp Pediatr* 1999;51:377-81.
- 8) Nishiya K, Chikazawa H, Matsumori A, Chijiwa T, Tahara K, Morita T, et al. Anti-myeloperoxidase and anti-lactoferrin antibodies in patients with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Rinsho Byori* 1999;47:185-7.
- 9) Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65:936-41.
- 10) Jearn LH, Kim TY. Reevaluation of Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies. *J Korean Rheum Assoc* 2004;11:52-56.
- 11) Ohlsson S, Wieslander J, Segelmark M. Circulating cytokine profile in anti-neutrophilic cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: prediction of outcome? *Mediators Inflamm* 2004;13:275-83.
- 12) Ishida H. Henoch-Schönlein purpura accompanied with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) associated vasculitis with elevated serum interleukin-10. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 2005; 94:1615-7.
- 13) Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, Stegeman CA. Plasma levels of soluble interleukin 2 receptor, soluble CD30, interleukin 10 and B cell activator of the tumour necrosis

- factor family during follow-up in vasculitis associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies: associations with disease activity and relapse. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1484-9.
- 14) Ozaltin F, Bakkaloglu A, Ozen S, Topaloglu R, Kavak U, Kalyoncu M, et al. The significance of IgA class of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Clin Rheumatol* 2004;23:426-9.
- 15) Wang LH, Tsai MJ, Tsai WY, Lee JS, Chiang BL. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasm antibody-positive anaphylactoid purpura-like vasculitis--a case report. *J Formos Med Assoc* 2000;99:642-5.
- 16) Miyata M, Kanno K, Nishimaki T, Sakuma F, Iwatsuki K, Kasukawa R. A patient with Wegener's granulomatosis with initial clinical presentations of Henoch-Schonlein purpura. *Intern Med* 2001;40:1050-4.
- 17) Watanabe F, Yoshida T, Mitsumori T, Konishi T, Akizuki M, Kameyama K, et al. Autopsy case of anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity with proven crescent-forming nephritis and interstitial pneumonia, followed by polyarteritis, Shonlein-Henock(S-H) purpura, respiratory insufficiency, and acute renal failure. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1994; 83:1359-60.