

ANCA-연관 혈관염의 임상적 접근

경상대학교 의학전문대학원 내과학교실

이 상 일

서 론

혈관염은 혈관벽의 염증과 이에 따른 조직 손상을 특징으로 하는 질환을 의미하는데, Kussmaul과 Maier가 1866년 결절성 혈관주위염(periarteritis nodosa)을 보고한 이후 140년 동안 다양한 임상 경험과 연구로 인해 현재 혈관염은 15-20개의 질환으로 세분화 되어있다. 혈관염은 모든 형태의 혈관과 모든 장기의 혈관에서 발생할 수 있으므로 증상 및 증후가 매우 다양하며 염증반응의 위치와 그 특성, 전신적인 영향에 따라 혈관염의 임상적 특징이 결정된다. 혈관염은 발생 원인에 따라 감염성 질환 및 류마티스 질환에 이차적으로 발생하는 이차성 혈관염과 기저 질환이 없이 발생하는 원발성 혈관염으로 분류할 수 있으며, 또한 침범되는 혈관의 크기, 조직학적 특징, 임상양상에 따라 분류할 수도 있다. 현재 많이 사용되는 혈관염의 분류는 1952년 Zeek의 분류를 변형하여 주로 침범하는 혈관의 크기와 기저 원인의 유무에 따른 분류법이다(표 1). 특히, 침범하는 혈관의 크기에 따른 분류법은 다양한 혈관염에서 나타나는 증상을 이해하는데 도움이 되므로(그림 1) 혈관염을 의심하게 되는 공통적인 증상을 지닌 환자의 진단에 체계적으로 접근하는 시발점이 될 수 있다.

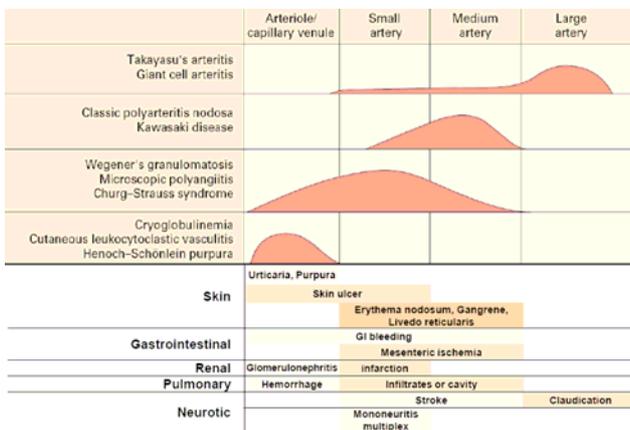


Figure 1. Relationship between vessel size and symptoms of vasculitis (Data obtained from ref. 11, modified by author).

항호중구 세포질 항체(Antineutrophilic cytoplasmic antibodies; ANCA)의 발견 이후 혈관염의 진단에 있어 혈액검사가 중요하게 되었을 뿐만 아니라 혈관염의 발병기전을 밝히는 연구도 한층 진전이 되었다. 특히, ANCA가 혈액검사에서 양성으로 나타나면서 소동맥을 주로 침범하고 신장 조직 검사상 국소괴사, 초승달(크레센트), 면역글로불린 침착이 거의 없는 등의 유사한 사구체 병변을 보이며, 질병의 경과 중에서 폐-신장 증후군과 같은 유사한 임상 소견을 보이는 등 공통적인 임상적, 조직학적 소견을 나타내는 3가지 질환인 베게너 육아종증, 현미경적 다혈관염, 척-스트라우스 증후군과 현미경적 다혈관염의 신장 제한형 혈관염("renal-limited" vasculitis)으로 여겨지는 특발성 괴사성 초승달형 사구체신염(idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis)등을 최근에는 ANCA 연관 혈관염(ANCA-associated vasculitis; AAV) 이라는 하나의 질환군으로 분류하여 타카야수 동맥염, 거대세포 동맥염과 같이 큰 동맥을 침범하는 질환 및 병인적으로 면역 복합체와 주로 관련이 있는 헤노흐-셴라인 자반과 구별하는 경향이다. 영국의 한 연구에 따르면, AAV에 포함되는 세가지 질환의 유병률은 베게너 육아종증, 현미경적 다혈관염, 척-스트라우스 증후군의 경우 각각 백만명당 8.5, 3.6, 2.4 명의 빈도로 일반적으로 낮게 조사되었으나, 비교적 AAV에 관한 분류기준이 정립된 최근의 뉴질랜드의 연구에 따르면 베게너 육아종증과 현미경적 다혈관염의 유병률은 각각 백만명당 112명과 37명으로 나타난다. 한편, 중국의 한 코호트 연구에 의하면 전체 426명의 환자 중 베게너 육아종증, 현미경적 다혈관염, 척-스트라우스 증후군이 각각 20.4%, 79.1%, 0.5%의 비율로 나타났으며 2004년 일본의 연구에 의하면 현미경적 다혈관염이 백만명당 14.8명으로 나타나기도 하였다. 이러한 결과들은 AAV가 흔한 질환은 아니지만 최근에는 진단 방법 등의 향상으로 유병률이 증가하고 있으며 인종간에 유병률 및 발병양상이 다를 수 있음을 보여준다. 그러나, AAV와 같은 전신성 혈관염의 경우 조기에 진단하여 적절한 치료가 이루어지지 않을 경우 중요한 장기에 치명적인 손상이 발생하여 생명을 위협

Table 1. Classification of systemic vasculitis. (Data obtained from ref. 3)

Dominant vessel involved	Primary	Secondary
Large arteries	Giant cell arteritis Takayasu arteritis	Aortitis associated with RA Infection (e.g. syphilis, tuberculosis)
Medium arteries	Classical PAN Kawasaki disease	HBV-associated PAN
Small vessels and medium arteries	Wegener's granulomatosis ^a Churg-Strauss syndrome ^a Microscopic polyangiitis ^a	Vasculitis secondary to RA, SLE, Sjögren's syndrome Drugs ^b Infection (e.g. HIV)
Small vessels (leukocytoclastic)	Henoch-Schönlein purpura Cutaneous leukocytoclastic Angitis Mixed essential cryoglobulinaemia	Drugs ^c Infection HCV-induced cryoglobulinaemia

RA, rheumatoid arthritis; PAN, polyarteritis nodosa; HBV, hepatitis B virus; SLE, systemic lupus erythematosus; HCV, hepatitis C virus.

^a Diseases most commonly associated with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) (anti-myeloperoxidase and anti-proteinase 3 antibodies) with a significant risk of renal involvement and which are most responsive to immunosuppression with cyclophosphamide.

^b Most commonly propylthiouracil or hydralazine which may induce an ANCA-associated vasculitis typically associated with myeloperoxidase-specific ANCA (MPO-ANCA).

^c For example, sulphonamides, penicillins, thiazide diuretics and many others.

할 수 있음에도 불구하고 일선 임상 현장에서 진단이 매우 지연되는 점을 생각할 때 이에 대한 올바른 이해가 매우 중요하다. 따라서 본 글에서는 혈관염, 특히 AAV의 주요한 세 가지 질환들을 임상 일선에서 실제적으로 어떻게 진단하고 치료할 것인가에 초점을 맞추어서 고찰해 보도록 하겠다.

ANCA연관 혈관염의 임상소견

AAV의 경우 전신 피로감, 관절통, 식욕부진, 체중 감소나 발열 등의 전신 증세와 허혈성 병변 등의 혈관염의 공통적인 증상이 동반될 수 있다. 발열은 질병의 초기에 환자의 4분의 1에서 나타나며 질환 중기에는 절반에서 나타나며, 10% 이상의 체중감소도 35%의 환자에서 발견된다. 특히, AAV의 경우 많은 임상적인 특징들을 공유하고 있고 몇몇의 경우에는 각각의 질환을 구별하기가 어려울 수도 있다 (표 2). AAV에 나타날 수 있는 특징적인 임상 증상들을 각 장기별로 자세하게 살펴보도록 하겠다.

1. 상기도 및 귀

AAV중에서 주로 베게너 육아종증과 주로 관련이 많은데 질환 초기에는 70%, 질병의 경과 중에는 90%의 베게너 육아종증 환자에서 상기도 및 귀의 증상이 나타난다. 코에 관한 증상은 통증, 코막힘, 비궤양, 격막천공, 분비물, 비출혈, 안장코 변형 등이 나타나며, 부비동염이 환자의 50-85%에서 나타난다. 코나 부비동의 질환이 있는 경우 2차 감염이 잘 발생하기 때문에 꾸준히 saline irrigation을 해주는 것이 필요하고, 이러한 2차 감염은 기존의 AAV의 악화와 잘 구별

되어서 치료되어야 한다. 후두기관(laryngo-tracheal) 질환은 뚜렷한 증상이 없는 경우도 있으나 통증, 신소리, 기침, 천명 등부터 심한 경우 기도폐쇄까지 일으키는 경우도 있다. 설하병변의 경우 무증상일 경우도 있어서 주의를 요하며 특히, 설하협착(subglottic stenosis)은 소아 환자에서 48%로 많이 나타나는 경향이 있고, 만성 섬유화로 고정된 병변이 남게 되는 경우에는 일반적인 면역억제제 치료에는 잘 반응하지 않아서 후두경 확장술(laryngoscopic dilatation)과 병변내 스테로이드 주사가 필요하게 된다. 귀의 증상 중 가장 흔한 형태는 삼출성 중이염이며(25~44%), 일부 환자는 전도 장애로 인한 중증 청각 장애나 감각신경 장애로 인한 청각 장애 및 현훈이 발생하기도 한다. 칙-스트라우스 증후군의 경우 60~70%에서 천식, 알레르기성 비염 등이 초기 증상으로 나타나는데 본격적인 혈관염이 나타나기 8~9년 전부터 지속되는 경향이 많다. 비염이 심한 경우 비용종의 동반으로 코막힘이나 부비동염이 동반되기도 하고, 베게너 육아종증과 비슷하게 중이의 염증으로 인한 전도성 청각장애가 나타나기도 한다. 이처럼 상기도 병변이 AAV의 주증상 중 하나이기 때문에 중이염/비염/부비동염이 반복되거나 지속되는 경우, 파괴성 상기도 병변이 나타나는 경우, 혈관염의 전신 증상이 동반되는 경우에는 ANCA를 포함한 적극적인 검사가 요구된다.

2. 눈

베게너 육아종증 환자의 28~58%에서 안과적인 증상이 나타나는데 각막염, 결막염, 공막염, 상공막염, 코-눈물관 막

Table 2. Clinical Features of the Primary Antineutrophil Cytoplasmic Antibody - Associated Vasculitis. (Data obtained from ref. 6)

Feature	Wegener's Granulomatosis	Microscopic Polyangiitis	Churg-Strauss Syndrome
ANCA positivity	80%–90%	70%	50%
ANCA antigen specificity	PR3 >> MPO	MPO > PR3	MPO > PR3
Fundamental histology	Leukocytoclastic vasculitis; necrotizing, granulomatous inflammation (rarely seen in renal biopsy specimens)	Leukocytoclastic vasculitis; no granulomatous inflammation	Eosinophilic tissue infiltrates and vasculitis; granulomas have eosinophilic necrosis
Ear/nose/throat	Nasal septal perforation, saddle-nose deformity, conductive or sensorineural hearing loss, subglottic stenosis	Absent or mild	Nasal polyps, allergic rhinitis, conductive hearing loss
Eye	Orbital pseudotumor, scleritis (risk of scleromalacia perforans), episcleritis, uveitis	Occasional eye disease: scleritis, episcleritis, uveitis	Occasional eye disease: scleritis, episcleritis, uveitis
Lung	Nodules, infiltrates, or cavitory lesions; alveolar hemorrhage	Alveolar hemorrhage	Asthma, fleeting infiltrates, alveolar hemorrhage
Kidney	Segmental necrotizing glomerulonephritis, rare granulomatous features	Segmental necrotizing glomerulonephritis	Segmental necrotizing glomerulonephritis
Heart	Occasional valvular lesions	Rare	Heart failure
Peripheral nerve	Vasculitic neuropathy (10%)	Vasculitic neuropathy (58%)	Vasculitic neuropathy (78%)
Eosinophilia	Mild eosinophilia occasionally	None	All

ANCA = antineutrophil cytoplasmic antibody; MPO = myeloperoxidase; PR3 = proteinase 3.

힘, 포도막염, 후안와 가성종양(retro-orbital pseudotumor), 망막혈관폐쇄, 안신경염 등이 발생할 수 있으며 시력상실은 8%의 환자에서 일어난다. 특히, 후안와 가성종양으로 인해서 나타나는 안구돌출은 베게너 육아종증의 특징적인 증상의 하나로 안신경허혈(optic nerve ischemia)로 결국 시력을 잃게 될 가능성이 약 절반 정도이기 때문에 베게너 육아종증의 질환 초기에 발생했을 때 면밀한 안과적 검사가 요구된다.

3. 폐

폐는 베게너 육아종증의 진단 초기에는 45%, 질병의 경과 동안에는 결국에는 87%의 환자에서 침범되며 폐침윤(pulmonary infiltration), 폐결절, 폐출혈 등의 형태로 나타난다. 폐침윤 혹은 폐결절을 나타내는 환자의 약 30%는 무증상이며, 폐침윤의 경우는 예후가 좋아 치료 후에 대부분 소실되고 폐결절인 경우는 대개 다발성이고 양측성이며 50%에서는 공동을 형성한다. 드물지만 미만성 폐출혈이 약 8%에서 발견되며 발생하면 50%의 높은 사망률을 보인다. 현미경적 다혈관염에서도 베게너 육아종증과 유사한 미만성 폐

출혈이 약 29%에서 발생할 수 있으며 드물게 폐섬유화가 나타날 수 있다. 칙-스트라우스 증후군은 특징적으로 천식과 이동성 폐침윤 소견을 나타내는데 칙-스트라우스 환자의 38~77%의 환자에서 폐침윤 소견이 나타난다.

4. 신장

신장은 베게너 육아종증의 예후에 영향을 미치는 가장 중요한 장기인데, 일반적으로 질병 초기에는 11~18%, 질병의 전체 경과 중에는 77~85%에서 침범한다. 베게너 육아종증에서는 신장 증상 보다 신장외 증상이 대개 먼저 나타나는데, 신장 질환이 일단 발생하면 무증상인 상태에서 전격적인 사구체신염으로 수일 또는 수주 안에 진행하여 말기 신부전의 상태로 되는 경우가 흔히 있으며 치료를 안 할 경우 평균 생존기간은 5개월이다. 그러므로 베게너 육아종증이 의심되는 환자에서는 반드시 현미경적 뇨검사를 해서 적혈구 원주(cast)가 발견되거나 신기능의 저하가 나타나면 즉각적인 면역억제제의 치료를 시행하여야 한다. 현미경적 다혈관염에서는 괴사성 때로는 빠르게 진행되는 전격성 사구체 신염이 주된 특징이며, 질병 발생시 33%에서 신부전을

동반 할 정도로 가장 중요한 임상 소견이다. 다발성 결절성 동맥염과는 다르게 혈관촬영 소견은 정상이다. 척-스트라우스 증후군에서도 신장 침범은 흔하나 상대적으로 신증후군이나 신부전은 적은 빈도로 발생하며, 전립선이나 하부요로계의 호산구성 육아종으로 인한 뇨의 저류가 일부에서 생길 수 있다.

5. 피부 및 근골격계

피부 및 관절의 증상이 중요한 이유는 질병의 활성도와 비례하는 경향이 있기 때문이므로 상기 증상이 심해질 경우 내부 기관의 악화를 조사해야 된다. 피부 증상은 베게너 육아종증의 경우 초기증상으로 13~25%, 질병경과 중에는 환자의 절반에서 나타난다. 현미경적 다혈관염에서도 역시 피부 증상이 흔하게 관찰되는데 AAV의 피부증상으로는 피부 궤양, 촉지자색반 (palpable purpura), 구진, 소포, 궤양, digital infarction, splinter hemorrhage 등이 다양하게 관찰된다. 척-스트라우스 증후군에서는 50%에서 자반이 나타나고 30%에서는 피하결절이 관찰된다. 특히, AAV에서 관찰되는 피하결절의 경우 류마티스 결절로 오인될 수 있어 주의를 요한다. 근골격계의 증상은 질병 초기에 32~53%의 환자에서 나타나며 궁극적으로는 67~76%에서 발생한다. 대부분의 환자는 단지 관절통과 근육통을 경험하나 관절염도 28%의 환자에서 발견된다. 특히, 베게너 육아종증에 동반되어 대칭적 다발성 관절염이 발생한 환자의 50~60%에서 류마티스 인자가 양성으로 나와 류마티스 관절염으로 오인되기도 한다. 그러나, 류마티스 관절염과는 달리 베게너 육아종증에서 나타나는 관절염은 관절을 파괴시키지 않는다. 척-스트라우스 증후군에서는 상대적으로 관절통과 관절염은 드물게 발생한다.

6. 신경계

신경계 증상 중에서는 말초 신경병증이 가장 흔하게 나타나는데 특히, 다발성 단신경염(mononeuritis multiplex)과 원위 양측성 다신경병증(distal symmetric polyneuropathy)이 많이 나타난다. 특히, 다발성 단신경염의 경우 당뇨병이나 외상없이 발생할 경우에는 기저질환으로 가장 먼저 혈관염을 의심해 보아야 할 정도로 중요한 증상으로, 베게너 육아종증 보다는 척-스트라우스와 현미경적 다혈관염에서 더욱 자주 발생하는데 많게는 각각 78%와 58%의 환자에서 나타나는 것으로 알려졌다. 중추신경계의 증상은 상대적으로 드물며, 안증상, 부비동염으로 인한 증상 등과 구별이 필요하

다. 두개 신경병증(cranial neuropathy), 뇌혈관 질환, pachymeningitis, 그리고 드물게 혈관염에 의한 뇌실질 병변이 발생하기도 한다.

7. 심장 및 혈액

척-스트라우스 증후군이 심장과 관련한 증상을 가장 많이 나타내는데 심낭염, 심근병변이 20~30%에서 나타나며, 빠르게 진행되는 심부전도 가끔 발생하는데 이러한 심부전증은 척-스트라우스의 주된 사망원인이 된다. 베게너 육아종증은 일부에서 심장의 판막성 병변이 관찰된다. 가장 특징적인 혈액소견은 척-스트라우스 증후군에 동반되는 호산구증으로 대부분 5,000에서 10,000개의 호산구/ μ l 증가를 보인다. 다른 AAV에서도 약 15%내외의 호산구 증가가 나타날 수도 있다.

8. 소화기계

AAV중에서 현미경적 다혈관염과 척-스트라우스 증후군에서 소화기계 증상이 좀더 많이 나타나는데 복통, 설사, 출혈 등이 가장 흔한 증상이며 소장과 대장의 궤양과 연관성이 있으며 심한 경우 소장과 대장의 천공이 생기는 경우도 있다. 척-스트라우스 증후군에서는 호산구성 위장관염이 전신적인 혈관염 이전에 선행해서 나타날 수 있어서 주의를 요한다. 그밖에 상세불명의 간효소 수치 상승이 일어나며 치료 후에 정상화 대부분 정상화 되며, 드문 경우로는 담낭염, 상세불명의 복수, 치유되지 않는 항문주위 궤양, 급성 췌장염, 췌장종양 등이 나타날 수 있다.

ANCA의 의의 및 ANCA연관 혈관염의 병태생리와 병리

1. ANCA의 임상적인 의의

ANCA는 면역형광 현미경으로 관찰하였을 때 두가지 형태로 구분되는데, 세포질 전체가 형광을 띄는 C형 ANCA (cytoplasmic ANCA, c-ANCA)와 핵주변에만 형광을 발색시키는 P형 ANCA(perinuclear ANCA, p-ANCA)로 구분된다. 특이적인 항원을 조사해서 c-ANCA의 항원은 proteinase-3 (PR3)이고 p-ANCA의 항원은 myeloperoxidase (MPO)임이 알려지게 되었다. 류마티스 관절염, 루푸스, 근염, 낭성 섬유증, 심내막염, AIDS, 크론씨병, 궤양성 대장염, 경화성 담도염, 자가면역 간염 등 다른 질환에서도 ANCA는 양성으로 보이는 경우가 있으나 이 경우는 대부분 그 항원이 PR3와

MPO가 아니고 다른 항원인 경우가 많기 때문에 PR3와 MPO 항원 특이 검사법을 시행하는 것이 혈관염의 진단 및 감별진단에 중요하다. hydralazine, propylthiouracil, D-penicillamine 등이 MPO-ANCA의 생성을 유발할 수 있기 때문에 주의가 필요하기도 한다. 일반적으로 ANCA 검사는 AAV의 진단에 큰 의미를 가지는 것이 사실이지만 환자의 임상증상과 조직학적 소견과 함께 주의깊게 해석되어야 한다. ANCA가 가지는 임상적인 의미를 다음에 자세하게 정리하였다.

- PR3-/MPO-ANCA는 AAV에 대해서 약 98%의 특이도를 나타낸다.

- 베게너 육아종증은 전신형은 90%, 국한성인 경우 60%가 ANCA에 양성을 보이는데, 70~80%는 PR3-ANCA에 양성을 나타내고 10%는 MPO-ANCA에 양성을 나타낸다. 중국의 한 코호트 연구에 의하면 베게너 육아종증의 60.7%가 MPO-ANCA에 양성을 나타내고 38.2%가 PR3-ANCA에 양성을 나타낸다고 알려져 인종간에 ANCA의 발현양상이 차이가 있을 수 있다.

- 다발성 혈관염의 70%가 ANCA에 양성을 나타내는데, 60%는 MPO-ANCA에 양성을 나타내고 30%는 PR3-ANCA에 양성을 나타낸다. 특히, 결절성 다발성 동맥염에서는 ANCA가 거의 검출되지 않기 때문에 두 질환의 구별에 매우 유용하다.

- 베게너 육아종증에서 ANCA에 음성인 환자는 대부분 국한성 병소를 보이며 이중 일부가 전신형으로 발현하면서 ANCA가 양성인 경우도 있다.

- 칙스트라우스 증후군에서는 단지 40%의 환자가 MPO-ANCA에 양성을 보이는데 ANCA에 양성인 환자가 피부, 신경계 증상이 동반된 전신형 혈관염의 양상을 잘 보이고 ANCA음성인 환자는 호산구 침착에 의한 병변을 주로 나타내는 등 임상양상의 차이가 있다.

- 신장 제한형 혈관염에서는 75~80%가 MPO-ANCA에 양성을 보인다.

- PR3-ANCA 양성인 AAV 환자가 MPO-ANCA 양성인 환자에 비해서 육아종 형성, 다발성 장기 침범, 신기능의 빠른 악화, 잦은 재발의 경향을 보인다.

- PR3-ANCA는 AAV가 재발하기 이전에 상승하는 경향을 보이기도 하나 MPO-ANCA와 재발과의 관련성은 명확하지 않다. 전반적으로 ANCA의 상승이 재발을 예측할 수 있을지 혹은 ANCA 음성의 유지가 관해의 지속을 예측할 수 있을지에 대해서는 아직 명확하지 않다.

- 전격성 사구체신염 환자에서 ANCA양성의 AAV에 대

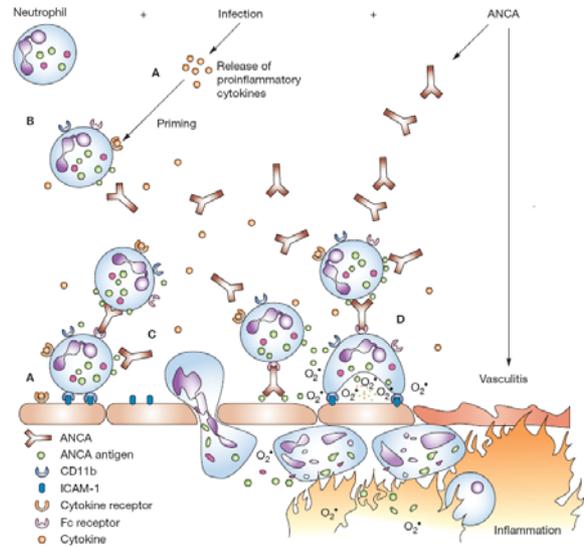


Figure 2. Schematic representation of the neutrophil responses that are putatively involved in the pathogenesis of ANCA-associated small vessel vasculitis. (Data obtained from ref. 5).

한 양성 예측률은 98%이지만 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 미만인 혈뇨, 단백뇨 환자에서의 양성 예측률은 47%이다. 반면 ANCA음성의 AAV에 대한 음성예측률은 99%이다.

2. ANCA연관 혈관염의 병태생리

일반적으로 혈관염에는 면역 복합체, ANCA, 항 내피세포 항체 등이 병인에 중요하게 관여하는 것으로 알려져 있다. 타카야수 동맥염과 같은 대동맥 혈관염에서는 세포매개성 면역 반응, 헤노흐-셴라인 자반에서는 면역복합체의 침착이 중요하게 작용하는 것과 달리 AAV에서는 ANCA와 호중구의 활성화간의 관련성이 중요하게 작용한다. 즉, 호중구에서 MPO와 PR3는 세포의 활성화에 일차성 과립에서 세포막으로 이동하여 종양괴사인자나 인터루킨과 같은 염증 매개 물질에 반응하여 호중구의 표면에 PR3가 발현되고 신장병변에서 MPO가 분비되는 현상이 나타난다. 그리고, PR3-ANCA, MPO-ANCA, 또는 다른 ANCA가 호중구에서 목표 항원에 결합하면 탈과립, 산화질소 생성, 화학주성, 부착분자 발현증가, 내피세포에 결합력 증가 등이 나타나서 혈관 손상에 기여한다(그림 2). 이러한 생체내 실험에서 나타난 ANCA의 활동이 혈관염의 몇가지 동물모델에서 또한 규명되었다.

Table 3. Prodromal symptoms of vasculitis. (Data obtained from ref. 3)

Constitutional symptoms	Fevers Weight loss Polyarthralgia Polymyalgia Headache Neck ache Malaise Fatigue Polyarthritis
Organ specific symptoms	
Ear Nose and Throat	Nasal crusting, epistaxis, sinusitis, nasal pain, deafness, Hoarse voice
Chest	Cough, wheeze, haemoptysis, dyspnoea "Antibiotic-resistant" pneumonia
Eye	Pain, redness, visual loss
Gastrointestinal tract	Abdominal pain
Kidneys	Smoky urine or visible haematuria Asymptomatic haematuria and proteinuria
Nervous system	Paresthesiae, numbness, weakness

Table 4. Mimics and secondary causes of vasculitis. (Data obtained from ref. 3)

Mimics of vasculitis	Secondary causes of vasculitis	
Atheroembolic disease	Infections	Tuberculosis
Atheromatous vascular disease		Hepatitis B
Anti-phospholipid syndrome		Hepatitis C
Multiple myeloma		HIV
Infective endocarditis		Parvovirus
Other chronic infections		Cystic fibrosis
Para-neoplastic syndromes		
Genetic vascular disorders (e.g. Marfan's syndrome)	Malignancy	Lymphoma
Autoinflammatory syndromes		Solid organ malignancy
Hypersensitivity reactions	Connective tissue disorders	Rheumatoid arthritis
Cocaine and amphetamine abuse		Systemic lupus erythematosus
		Scleroderma
	Drugs	Sjögren's syndrome
		Penicillamine
		Propylthiouracil
		Hydralazine
		Minocycline
		Cocaine
	Environmental exposure	Dusts
		Silica

3. ANCA연관 혈관염의 병리조건

베게너 육아종증의 진단은 합당한 임상증상을 가진 환자에서 조직검사상 거대세포를 포함한 괴사성 육아종 혈관염 (necrotizing granulomatous vasculitis)의 소견이 있으면 진단할 수 있다. 폐 조직 검사가 가장 높은 진단율을 보이며, 상기도의 조직검사는 괴사를 동반한 육아종성 염증을 보이나 혈관염은 보이지 않을 수도 있다. 특히, 상기도 조직검사의 약 50%에서 비특이적인 급성 혹은 만성 염증성 병변으로만 관찰될 수 있다. AAV는 일부에서 육아종이 형성되는 경우에는 베게너 육아종증, 많은 호산구가 관찰되는 경우에는 척-스트라우스 증후군을 시사하게 되지만 대부분의 조직 검사 특히 신장 조직 검사 소견은 대부분 유사한 양상을 띄게 된다. 소동맥, 모세혈관, 소정맥의 분절 괴사, 섬유양 괴사,

다형핵 백혈구와 단핵구 침윤, 다형핵 백혈구수가 많은 경우에는 백혈구 파괴 등이 관찰되며 국소 분절성 사구체신염이 나타나며 간혹 crescent 가 관찰된다. 면역형광검사에서는 면역글로불린, 보체 등이 잘 관찰되지 않는 부족면역 사구체염 (pauci-immune glomerulonephritis)을 확진할 수 있다.

ANCA연관 혈관염의 진단 및 감별진단

1. 혈관염을 의심할 수 있는가?

혈관염의 진단은 설명되지 않는 전신 질환을 가진 환자들에게서 먼저 혈관염이 동반되지 않았는지를 의심하고 혈관염과 유사한 증상들을 나타낼 수 있는 질환들을 감별진단하는 것으로부터 시작된다(표 3). 따라서 혈관염을 가진 환자들에게서 공통적을 나타날 수 있는 전구증상이나 임상적

Table 5. The 1990 American College of Rheumatology Classification Criteria for Wegener's Granulomatosis and Churg-Strauss Syndrome (Data obtained from ref. 12, 13)

Wegener's Granulomatosis	Churg-Strauss Syndrome
Nasal or oral inflammation Painful or painless oral ulcers or purulent or bloody nasal discharge	Asthma Wheezing or high-pitched rales
Abnormal chest radiograph Nodules, fixed infiltrates, or cavities	Eosinophilia >10% of white blood cell differential
Urinary sediment Microhematuria or red cell casts	Mononeuropathy or polyneuropathy Mononeuropathy, multiple mononeuropathies, or polyneuropathy attributable to vasculitis
Granulomatous inflammation on biopsy specimen Granulomatous inflammation within the wall of an artery or in the perivascular area	Pulmonary infiltrates, nonfixed Migratory or transitory pulmonary infiltrates Paranasal sinus abnormality Acute or chronic paranasal sinus pain, tenderness, or radiographic opacification Extravascular eosinophils Biopsy of artery, arteriole, or venule showing accumulations of eosinophils in extravascular areas

Wegener's granulomatosis if at least 2, Churg-Strauss syndrome (CSS) if at least 4 of these criteria are positive

Table 6. The Chapel Hill Consensus Conference Definitions of the Antineutrophil Cytoplasmic Antibody - Associated Vasculitides. (Data obtained from ref. 14)

Wegener's granulomatosis Granulomatous inflammation involving the respiratory tract, and necrotizing vasculitis affecting small- to medium-sized vessels (e.g., capillaries, venules, arterioles, and arteries). Necrotizing glomerulonephritis is common.
Microscopic polyangiitis Necrotizing vasculitis, with few or no immune deposits, affecting small vessels (i.e., capillaries, venules, or arterioles). Necrotizing arteritis involving small- and medium-sized arteries may be present. Necrotizing glomerulonephritis is very common. Pulmonary capillaritis often occurs.
Churg-Strauss syndrome Eosinophil-rich and granulomatous inflammation involving the respiratory tract, and necrotizing vasculitis affecting small- to medium-sized vessels, associated with asthma and eosinophilia.

소견들을 잘 이해하는 것이 우선적으로 중요하며(표 4), 더 불어 이러한 전구증상들이 본격적인 혈관염의 발현 수개월 이전부터 선행 할 수 있다는 점을 이해하여야 한다. 특히, 혈관염의 공통된 임상소견 중에서 palpable purpura와 당뇨가 동반되지 않는 환자에게서 나타나는 mononeuritis multiplex는 혈관염을 강력하게 시사하는 특징적인 소견이며, 폐와 신장을 동시에 침범한 소견인 각혈, 혈뇨 및 단백뇨의 동반은 AAV 중에서도 베게너 육아종증과 현미경적

다혈관염을 강력하게 의심하게 만드는 단초가 된다.

2. ANCA연관 혈관염의 진단

1984년에 Lanham에 의해서 천식, 1,500/mm² 이상의 호산구, 2개 이상의 폐외 전신 혈관염 증상을 골자로 하는 척-스트라우스 증후군의 진단기준이 발표되었다. 이후 1990년 미국 류마티스 학회에 의해서 베게너 육아종증과 척-스트라우스 증후군의 분류기준이 발표되었는데(표 5) 특이도는 92~99.7%로 높지만 민감도가 88.2~85%로 낮으며, 현미경적 다혈관염과 ANCA가 포함되지 못한 한계가 있다. 1994년 혈관염에 관한 Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)의 정의가 발표되었는데(표 6), 현미경적 다혈관염이 포함되었고 ANCA의 중요성이 강조되었지만 분류기준으로 구체화되지 못한 한계가 있다. 이후 여러 사람들에 의해서 이러한 기준들과 ANCA의 유용성을 같이 활용하면서 AAV를 잘 진단하려는 노력들이 이루어져 왔는데 2007년에 발표된 European Medicines Agency (EMEM) algorithm은(그림 3) AAV의 진단에 비교적 유용하게 사용될 수 있다. 이 방법은 분명한 임상적 소견이 있거나, 의심되는 임상 소견 이외에 조직검사/ANCA양성/혈관염의 특징적 소견(다발성 단신경염, 혈관촬영 소견, 호산구증)중 한가지가 같이 있으면서 다른 질환이 배제될 때 먼저 AAV 관련 질환에 포함을 시키고 각각의 분류기준, 조직검사 소견, ANCA + 조직검사의 대체소견들을 이용하여 단계적으로 척-스트라우스 증후군, 베게너 육아종

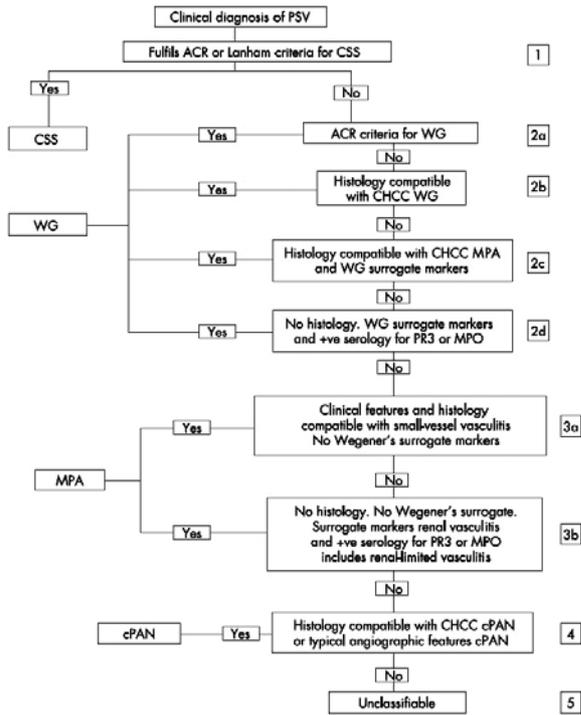


Figure 3. Classification algorithm. (Data obtained from ref. 8).

증, 현미경적 다혈관염, 결절성 다발성 동맥염, 미분류형 혈관염 등으로 진단해 나가는 것이다. 조직검사 소견이 없거나 불명확할 때 ANCA와 동시에 나타나서 조직검사의 대체 소견으로 사용할 수 있는 유용한 소견으로는 베게너 육아종증의 경우 1개월 이상 지속되는 폐 침윤/결절/공동, 기관지 협착, 출혈성 비루나 비강 궤양, 3개월 이상의 만성 부비동염/중이염/mastoiditis, 후안와 종괴, 설하 협착, 안장코 등이 있고 AAV의 신장 조직검사의 대체소견으로는 적혈구 원주 혹은 10%이상의 dysmorphic RBC와 동반된 혈뇨, 각각 2+ 이상의 혈뇨와 단백뇨의 동반 등이 있다. 추가로 현미경적 다혈관염과 결절성 다발성 동맥염의 차이를 이해하고 있으면 AAV의 진단에 더욱 도움이 될 수 있다. AAV의 진단에 도움이 되는 검사를 시행할 때 몇가지 주의해야 할 사항들은 다음과 같다.

- C/P-ANCA의 면역형광 검사와 PR3-/MPO-ANCA의 ELISA검사의 양성 예측률은 각각 45%와 83%이다. 따라서 C/P-ANCA의 면역형광 검사는 PR3-/MPO-ANCA의 ELISA검사로 확진 되는 것이 중요하다.

- 코나 부비동의 침범은 단순 X선 검사보다는 컴퓨터 단층 촬영이, 특히 뼈의 파괴가 있을 때 진단에 도움이 된다

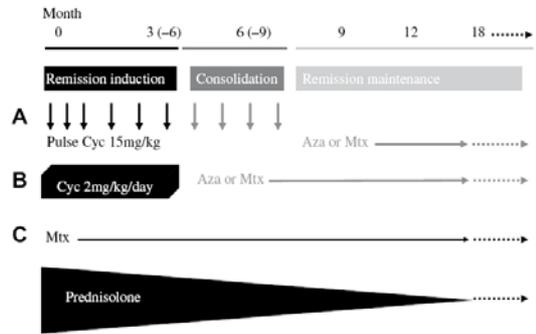


Figure 4. Guideline summary for the management of ANCA-associated vasculitis (Data obtained from ref. 2).

- 기관이나 기관지 병변의 경우 진단을 위해 직접 후두경을 실시하는데 활동적인 발적, 점막부종, 흉터 등을 관찰할 수 있다. 또한 컴퓨터 단층 촬영 및 자기공명영상 촬영 등이 진단에 추가적인 도움이 된다.

- 철저한 안검사는 진단 과정에 있어 중요한 부분이다. 안구돌출이 있는 환자는 컴퓨터 단층촬영이나 자기공명영상 촬영 등으로 안구와 부비동을 검사하는 것이 바람직하다.

- 베게너 육아종의 환자의 3분의 1에서는 하기도 이상이 일반 방사선 소견상 발견되지 않는데 컴퓨터 단층 촬영으로 일반 방사선 촬영상 보이지 않던 병변을 43~63%까지 발견할 수 있다.

- 폐의 병변이 있는 경우 기관지내시경은 감염을 배제하기 위해 종종 필요하다.

- 근전도 및 신경전도 검사가 침범부위를 확인하는데 도움이 되며 침범부위의 신경 조직 검사가 혈관염을 진단하는데 도움이 된다.

- 중추신경계 침범의 경우 컴퓨터 단층 촬영과 자기공명영상 등이 경색, 출혈, 종괴, 미만성 수막병변, 뇌실주위의 변화 등을 관찰하는데 도움이 되며, lumbar puncture는 중추신경계의 감염이나 거미막밑 출혈을 감별하는데 도움이 된다. 그러나, 뇌혈관 촬영은 베게너 육아종증에서는 별 도움이 되지 못하는데 그 이유는 이 질환이 주로 소혈관을 침범하기 때문이다.

ANCA연관 혈관염의 치료

AAV의 치료는 유럽 혈관염 연구그룹에 의해서 진행된 몇가지 연구들을 통해서 정립되었으며 각각 2007년과 2008년에 발표된 영국 류마티스 학회와 유럽 류마티스 학회의 치료지침을 참조로 하여 시행 할 수 있다. 위 두가지 치료지

BIRMINGHAM VASCULITIS ACTIVITY SCORE FOR WEGENER'S GRANULOMATOSIS EVALUATION FORM			
Tick box (<input type="checkbox"/> or <input type="radio"/>) only if abnormality is ascribable to the presence of active Wegener's Granulomatosis (chronic damage should be scored separately in the Vasculitis Damage Index, VDI). <input type="checkbox"/> Tick box only if the abnormality is persistent disease activity since the last assessment and not worse within the previous 28 days. <input type="radio"/> Tick box only if the abnormality is newly present or worse within the previous 28 days. △ If no items are present in any section, tick "none". Major items are in bold and marked with * All WG-related clinical features need to be documented on this form if they are related to active diseases. Use "OTHER" category as needed.		1. Clinic ID: _____ 2. Patient ID: _____ 3. Patient name code: _____ 4. Date form completed: _____ day • _____ month • _____ year 5. Visit ID: _____	
Persistent	New/worse	None	
6. GENERAL a. arthralgia/arthritis <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ △ ₁ b. fever (≥ 38.0°C) <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂			
7. CUTANEOUS a. purpura <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ △ ₁ b. skin ulcer <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ c. *gangrene <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂			
8. MUCOUS MEMBRANES/EYES a. mouth ulcers <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ △ ₁ b. conjunctivitis/episcleritis <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ c. retro-orbital mass/proptosis <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ d. uveitis <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ e. *scleritis <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ f. *retinal exudates/hemorrhage <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂			
9. EAR, NOSE AND THROAT a. bloody nasal discharge/nasal crusting/ulcer <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ △ ₁ b. sinus involvement <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ c. swollen salivary gland <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ d. subglottic inflammation <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ e. conductive deafness <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ f. *sensorineural deafness <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂			
10. CARDIOVASCULAR a. pericarditis <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ △ ₁			
11. GASTROINTESTINAL a. *mesenteric ischemia <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ △ ₁			
12. PULMONARY a. pleurisy <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ △ ₁ b. nodules or cavities <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ c. other infiltrate secondary to WG <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ d. endobronchial involvement <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ e. *alveolar hemorrhage <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ f. *respiratory failure <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂			
DETERMINING DISEASE STATUS Severe Disease/Flare: ≥ 1 new/worse Major item. Limited Disease/Flare: ≥ 1 new/worse Minor item. Persistent Disease: Continued (but not new/worse) activity. Remission: No active disease, including either new/worse or persistent items.			
13. RENAL a. hematuria (no RBC casts) <input type="checkbox"/> <input type="radio"/> △ ₁ b. *RBC casts <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ c. *rise in creatinine > 30% or fall in creatinine clearance > 25% <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ Note: If both hematuria and RBC casts are present score only the RBC casts (the major item).			
14. NERVOUS SYSTEM a. *meningitis <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ △ ₁ b. *cord lesion <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ c. *stroke <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ d. *cranial nerve palsy <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ e. *sensory peripheral neuropathy <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ f. *motor mononeuritis multiplex <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂			
15. OTHER (describe all items and *items deemed major) _____ <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ _____ <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ _____ <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂ _____ <input type="checkbox"/> ₁ <input type="radio"/> ₂			
16. TOTAL NUMBER OF ITEMS: a. Major New/Worse _____ b. Minor New/Worse _____ c. Major Persistent _____ d. Minor Persistent _____			
17. CURRENT DISEASE STATUS (check only one): Severe Disease/Flare (1) Limited Disease/Flare (2) Persistent Disease (3) Remission (4)			
18. PHYSICIAN'S GLOBAL ASSESSMENT (PGA) Mark line to indicate the amount of WG disease activity (not including longstanding damage) within the previous 28 days: Remission _____ Maximum activity 0 10 19. Value in item No. 18: _____ mm (distance from 0 to tick mark in millimeters)			
20. DATE FORM REVIEWED _____ day • _____ month • _____ year 21. STUDY PHYSICIAN ID: _____ 22. STUDY PHYSICIAN SIGNATURE: _____		23. CLINIC COORDINATOR ID: _____ 24. CLINIC COORDINATOR SIGNATURE: _____	

© www.rheumtext.com - Hochberg et al (eds)

Figure 5. Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's granulomatosis evaluation form (Data obtained from ref. 11).

침의 골자는 AAV를 질병의 시기와 위중도에 따라서 크게 3 군으로 나누고 관해유도와 관해유지의 두 단계의 치료 방법으로 질병을 조절하고 재발을 방지 하는 것이다(그림 4). 일

반적으로, AAV의 경우 일반적으로 관해는 대부분 잘 유도 되지만 치료를 종료할 경우 베게너 육아종증은 50~60%, 척-스트라우스나 현미경적 다혈관염은 25~35%에서 재발하는

경향이 있어서 관해의 유지를 위한 장기간의 추가적인 치료 가 요구된다. 또한 관해 상태를 잘 평가하기 위해서는 AAV 의 질병의 활성도를 평가하는 기준이 필요하다(그림 5)

1. 국한성 혹은 주요 장기를 침범하지 않은 경우 (혈청 크레아티닌 < 150 um/L, 1.7 mg/dL); 15~25 mg/week의 메소트렉세이트(methotrexate, MTX)와 스테로이드로 치료한다. 후 안와 종괴의 경우에는 MTX대신 cyclophosphamide (Cyc)를 사용하기도 한다. AAV에서 스테로이드는 1 mg/kg/day로 시작해서 15~18개월에 걸쳐서 서서히 감량하는 방식으로 사용하게 된다.

2. 신장 등의 주요 장기를 침범한 경우 (혈청 크레아티닌 < 500 um/L, 5.7 mg/dL); Cyc와 스테로이드로 관해를 유도한 뒤 azathioprine (Aza) 혹은 MTX로 관해를 유지한다. Cyc는 일반적으로 관해가 유도될때까지 3~6개월 동안 사용하는데 경구 복용일 경우에는 1~2 mg/kg/day(최대용량, 200 mg/day)를 사용하고, 주사 총격 요법일 경우에는 7.5~15 mg/kg(최대용량, 1.5g)을 처음 3번은 2주 간격으로 이후 7번은 3주 간격으로 사용한다. AAV에서 관해의 유도는 3~6개월 사이에 68~93%에서 달성되는데, 제한형과 전신형인 경우나 혹은 베게너 육아종증이나 현미경적 다혈관염인 경우 비슷한 것으로 알려져 있다. Aza는 처음 1년 동안은 2 mg/kg/day로 사용하고 그 이후에는 1.5 mg/kg/day로 감량할 수 있는데, 관해 유지를 위한 약물치료는 현미경적 다혈관염의 경우 2년 이상 시행하고 베게너 육아종증의 경우, 특히 ANCA가 지속적으로 양성인 환자의 경우에는 5년 이상 사용한다. 이렇게 치료 하였을 경우 사망률은 약 9%이다.

3. 생명을 위협할 정도로 심한 경우 (전격성 사구체 신염, 폐출혈, 혈청 크레아티닌 > 500 um/L, 5.7 mg/dL); Cyc와 스테로이드의 복합요법에 혈장교환술을 병행하는데, 2주 동안 4L 용량으로 약 7번 정도 시행한다. 1년 생존율이 73% 정도이지만 1년 이후 약 19%가 말기 신부전증에 이르게 되며 50% 이상에서 심각한 합병증이 발생하게 된다.

4. 기타 상황에서의 치료

• 관해 상태에서 재발한 경우; 경증의 재발(주요 장기를 침범하지 않음)인 경우에는 스테로이드를 30 mg/day까지 증량하고, 관해 유지를 위한 면역억제제를 mycophenolate mofetile, leflunomide 등으로 바꾸어 볼 수 있다. 중증이나 심한 재발인 경우에는 관해 유도를 위한 치료를 다시 시행하는데, 재발시 관해 유도율과 초치료시 관해 유도율은 비슷

한 것으로 알려져 있다.

• 치료 저항성인 경우; AAV가 치료에 저항성을 보이는 경우는 드문것으로 알려져 있기 때문에 먼저 감염, 종양 등의 다른 질환을 배제해야 하며 치료 저항성 AAV로 판단되면 면역 글로블린, 종양 괴사인자 억제제, Rituximab 등의 치료를 고려한다.

결 론

1979년에는 치료받지 못한 전신성 괴사성 혈관염의 5년 사망률은 90% 이었다. AAV중 베게너 육아종증은 치료 받지 않는 경우 예후가 치명적이고 대개 신장 침범 후 수개월 안에 사망하며, 척-스트라우스 증후군 역시 치료를 받지 않은 환자의 5년 생존률은 25%이다. 특히, 신장을 침범한 미만형 혈관염의 경우 신손상이 발견되기 이전 치료가 시작될 경우 ESRD나 사망으로 이르는 경우가 3~7% 미만인데 비해서 신손상이 발생하여 치료한 경우에는 25% 이상으로 증가하였다. 결국 조기 진단과 적극적인 치료가 AAV의 생존률을 향상시킬 수 있는데, 조기 진단의 경우 혈관염에 관한 경각심과 ANCA검사의 유용성 등에 의해서 1980~90년대에 혈관염의 진단 지연이 17개월 이었던 것에 비해서 1991~2000에는 4개월로 감소하는 등의 개선이 이루어 지고 있다. 더불어서 스테로이드가 혈관염의 치료에 본격적으로 사용되면서 5년 생존율은 약 50%로 개선되었고, cyclophosphamide (Cyc), azathioprine (Aza) 등의 면역억제제가 사용되면서 5년 생존률은 약 80%까지 좋아지는 등 AAV의 치료성적은 최근 20년 사이에 획기적으로 개선되었다. 다른 한편, 고용량 스테로이드와 면역억제제의 장기 사용은 감염, 골다공증, 악성 종양의 증가, 불임, 다양한 소화기계 합병증 등 AAV의 치료에 따른 부작용의 동반이라는 또다른 문제를 야기시킨다. 결국 AAV를 잘 치료하기 위해서는 적절한 조기 진단에 따른 적극적인 치료와 함께 부작용의 예방 및 관리라는 두가지 측면을 잘 고려한 대책이 일선에서 필요하다고 하겠다.

REFERENCES

- 1) Bosch X, Guilbert A, Espinosa G, Mirapeix E. *Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A systematic review. J.Am.Med.Assoc.* 298(6):655-669, 2007
- 2) Carruthers D, Sherlock J. *Evidence-based management of ANCA vasculitis. Best Pract.Res.Clin.Rheumatol.* 23(3):367-378, 2009
- 3) Jayne D. *The diagnosis of vasculitis. Best Pract.Res.Clin.Rheumatol.* 23(3):445-453, 2009

- 4) Kallenberg CGM. *Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. Curr.Opin.Rheumatol.* 19(1): 17-24, 2007
- 5) Kallenberg CGM, Heeringa P, Stegeman CA. *Mechanisms of disease: Pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. Nat.Clin.Pract.Rheumatol.* 2(12):661-670, 2006
- 6) Seo P, Stone JH. *The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. Am.J.Med.* 117(1):39-50, 2004
- 7) Turnbull J, Harper L. *Adverse effects of therapy for ANCA-associated vasculitis. Best Pract.Res.Clin.Rheumatol.* 23(3): 391-401, 2009
- 8) Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. *Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. Ann.Rheum.Dis.* 66(2):222-227, 2007
- 9) Watts RA, Scott DGI. *Recent developments in the classification and assessment of vasculitis. Best Pract.Res.Clin.Rheumatol.* 23(3):429-443, 2009
- 10) 장현규, 심승철: 제 15장 혈관염, 임상류마티스학, 한국의학사, 제1판, p611-644, 2006
- 11) The vasculitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology, 3rd ed. New York: Mosby.* 1275-81, 2003
- 12) Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum.* 33:1101-1107, 1990
- 13) Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum.* 33:1094-1100, 1990
- 14) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. *Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum.* 37:187-192, 1994