

괴저괴름피부증

이지나¹, 김재왕²

¹제주대학교 의학전문대학원, ²제주대학교 의학전문대학원 피부과학교실

(Received March 25, 2015; Revised April 1, 2015; Accepted April 8, 2015)

Abstract

Pyoderma gangrenosum : two case reports

Ji-Na Lee¹, Jae-Wang Kim²

¹Jeju National University School of Medicine,

²Department of Dermatology, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Pyoderma gangrenosum is a rare, often destructive, neutrophilic dermatosis characterized by painful, necrotic superficial ulceration, central suppurative exudate and a peripheral undermined border. Five clinical variants are recently recognized as follows: classic(ulcerative), bullous, pustular, vegetative and peristomal types. Pyoderma gangrenosum is often a diagnosis of exclusion, as there are no specific laboratory or histopathologic findings to confirm the diagnosis. Accordingly, it is difficult to diagnose, and often requires a work-up for underlying systemic diseases. Mimickers include infection, vascular insufficiency, systemic vasculitides, autoimmune disease, skin cancer or exogenous tissue injury. Herein, we present two cases of ulcerative pyoderma gangrenosum occurring on the legs, along with a comprehensive review. (*J Med Life Sci* 2015;12(2):58-64)

Key Words : Pyoderma gangrenosum

서 론

괴저괴름피부증(pyoderma gangrenosum)은 동통성 괴사성 표재 궤양, 중심부 화농 삼출 및 바깥 함입 경계(undermined border)를 특징으로 하는 드물고 침습적인 호중구성 피부질환이며, 5가지의 다양한 병형이 존재한다⁽²⁾. 본 질환은 다른 질환을 배제하고서 확진이 가능한 질병이므로 특이적인 검사나 조직학적 소견이 따로 없어 진단 자체가 어렵고 동반된 내과적 질환에 대한 심층적인 평가를 요한다⁽³⁻⁵⁾. 따라서 정확한 진단을 위해서는 각종 감염, 혈관부전, 전신 혈관염, 자가면역질환, 피부암 및 외인성 조직손상 등의 가능성을 모두 배제해야 한다^(6,7). 저자들은 다리에 발생한 궤양형 괴저괴름피부증 2예를 치험하여 관련 문헌과 함께 보고하는 바이다.

증 례

44세 남자가 5주 전부터 오른쪽 다리에 지속되는 피부병변으

로 내원하였다. 초기에는 통증이 심한 압통성 결절 및 구진으로 시작하여 수일 이내에 점차 원심성으로 커지는 궤양을 형성하였다고 한다. 다른 의료기관에선 세균감염으로 판단하고 4주간 다량의 항생제를 투여했으나 점차 확산되는 경과를 보여왔다고 한다. 특별한 외상, 벌레물림 및 수술의 기왕력은 없었다. 신체검사 소견에서 병터는 빠르게 밖으로 확산되고 통증이 심한 출혈성 궤양으로 중심부의 화농 바닥, 날카롭고 융기된 자줏빛의 함입 경계가 병터의 바깥을 둘러싸고 있었다 (Fig. 1). 병터의 경계에서 시행한 피부조직검사 상 호중구가 우월한 혼합 염증성 침윤이 깊은 진피 및 피하지방층까지 관찰되고, 궤양 바닥의 출혈 및 괴사, 진피 전반에 걸쳐 소중형 혈관들의 괴사, 내피세포 부종 및 혈전, 림프구성 혈관염 등이 관찰되었다 (Fig. 2). Gram 염색, AFB 염색, PAS 염색 등에서는 유의한 소견이 관찰되지 않았다. 궤양 부위에서 시행한 세균, 결핵균 및 진균 배양검사도 모두 음성이었다. 말초혈액도말검사, RPR, 항핵항체, ANCA, C3, C4, 류마티스 인자 등 제반 혈액검사에서는 특기할 만한 소견이 없었다. 이상의 소견으로 괴저괴름피부증으로 진단하고 입원 하에 매일 생리식염수로 젖은 드레싱을 수행하면서 경정맥 methylprednisolone 60mg/일로 1주간 투여한 후 경구 prednisolone으로 전환하여 8주간에 걸쳐 천천히 감량 투여하였다. 입원 2주째에 출혈, 삼출, 압통 등이 감소하면서 궤양의 면적이 줄어들기 시작했으며, 4주째에 표피 재생피화가 거의 이루어지며 호전되었다 (Fig. 1). 입

Correspondence to : Jae-Wang Kim
Department of Dermatology, Jeju National University School of Medicine, 15, Aran 13gil, Jeju-si, Jeju Special self-governing province, 63241, Republic of Korea
E-mail : rulid@jeju.ac.kr

원 기간 동안 염증장질환의 동반 여부를 확인하기 위해 장내시경 검사를 시행했으나 유의한 소견은 발견되지 않았다. 치료 후 1년이 경과한 현재 환자는 재발 소견을 보이고 있지 않다.



Figure 1. A centrifugally expanding painful hemorrhagic ulceration bearing sharp violaceous overhanging & central suppurative bases of right shin at first presentation (left figure). Partially attenuated lesion posttreatment 14 days (middle figure). Remarkable reepithelialization of the wound posttreatment 28 days (right figure) (case 1).

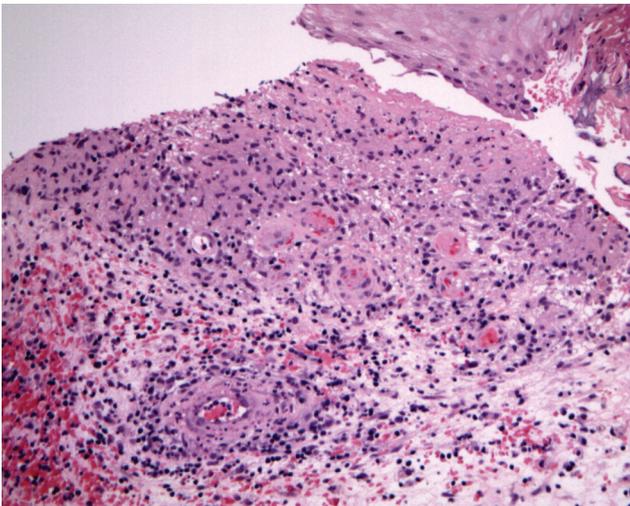


Figure 2. Skin biopsy specimens representing subepidermal necrosis, mixed suppurative inflammation composed of neutrophils, lymphocytes and histiocytes in the whole dermis, lymphocytic vasculitis, thrombosis, fibrinoid deposition of blood vessels (H & E, ×100) (case 1).

48세 남자가 4주 전부터 오른쪽 다리에 지속되는 압통성 궤양으로 내원하였다. 2주간 다른 의료기관에서 처방한 항생제를 복용했으나 변화가 없었다. 병터는 출혈성 궤양으로 중심부의 화농 바닥과 날카로운 함입 경계를 동반하였다 (Fig. 3). 병터의 경계

에서 시행한 피부조직검사 상 호중구가 우월한 혼합 염증성 침윤이 깊은 진피 및 피하지방층까지 관찰되고, 진피 전반에 걸친 조직 액화괴사, 여러 혈관들의 괴사, 내피세포 부종 및 혈전, 림프구성 혈관염 등이 관찰되었다. Gram 염색, AFB 염색, PAS 염색 등에서는 유의한 소견이 관찰되지 않았다. 궤양 바닥에서 시행한 세균, 결핵균 및 진균 배양검사도 음성이었다. 이상으로 괴저고름피부증으로 진단하고 경구 prednisolone 50mg/일로 시작하여 8주간에 걸쳐 감량 투여하였다. 치료 2주째부터 궤양이 좁아지며 표피 재생피화가 이루어졌고 (Fig. 3), 6주째에 거의 회복되었다. 치료 후 2년이 경과한 현재 재발 소견은 보이지 않고 있다.



Figure 3. A rapidly progressing deep tender ulceration with undermined edges & central suppurative bases on the right shin at first presentation (left figure). Partial improvement of the wound posttreatment 14 days (right figure) (case 2).

고 찰

괴저고름피부증은 Brocq 및 Brunsting 등에 의해 처음으로 기술된 비교적 드문 궤양성, 비감염성 호중구 침윤 피부질환으로 20~55세의 성인에 호발 한다²⁰. 남녀비의 차이는 거의 없다고 알려져 왔으나 최근 Binus 등²¹은 76%가 여성이라고 보고하였다. 발생빈도는 1년에 인구 백만명 당 10명 정도로 추산하고 있다²². 전체 환자의 75%가 백인에 해당되는 반면 동양인은 4% 미만으로서 상대적으로 드물게 발생한다²³. 본 증례들은 모두 동양인 40대 남성에서 발생한 경우였다.

본 질환의 병인은 명확하지 않으나 비특이적 외부자극에 대한 과도한 염증반응으로 생각한다. 직접면역형광검사 상 혈관주변의 IgM, C3, 섬유소 등의 면역복합체 침착 소견을 통해 과거에는 세균감염, 교차반응을 하는 순환 자가항체, 내독소에 의한 혈전 및 조직괴사(Schwartzman reaction) 등이 발병기전으로 의심되었으나⁷ 현재는 선천면역(innate immunity)의 조절 상실, 호중구의 활성화 및 화학물질의 이상, 세포면역 이상 등 면역체계의 기

능 이상이 주된 기전일 것으로 추정한다¹⁻³⁾. 괴저고름피부증은 창자우회증후군(bowel-bypass syndrome), 지속용기홍반(erythema elevatum diutinum), 베체트병, 포진모양피부염(dermatitis herpetiformis), Sweet 증후군 등에서처럼 조직소견 상 성숙한 호중구의 진피 침윤이 동반되는데 여기서 호중구는 현미경학적 형태는 정상이나 CR3 및 CR4 integrin의 발현 및 신호전달이 과도하여 항진된 호중구 화학살림과 탐식작용이 나타나거나, 백혈구 부착 당단백의 결합이 발견된다^{1,7)}. 때로 크론씨병, 베체트병, 만성육아종질환, C2 및 C4 결핍증, 백혈구부착결손(leukocyte adhesion deficiency) 등을 동반하므로 선천면역의 이상조절로 인한 전신적 자가면역질환일 가능성도 있다¹⁾. 유전적으로는 15번 염색체(15q24-25.1)의 proline/serine threonine phosphatase-interacting protein-1 (PSTPIP-1, CD2 antigen-binding protein-1, CD2BP-1) 유전자에 돌연변이가 생길 경우 IL-1 β 및 IL-16 등의 생산이 활성화되어 상염색체 우성의 가족형 질환인 PAPA 증후군(pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne cystica)이 발생하기도 한다^{1,2)}. IL-1 β , IL-16, TNF- α 이외에 호중구 화학살림에 관여하는 IL-8, IL-23A 등도 과다 발현되는 것으로 보고되었다¹⁾.

임상적으로 괴저고름피부증의 병태는 전형적으로 통증이 심한 압통성 결절, 판, 구진 및 무균 고름물집으로 시작하여 수일 이내에 점차 원심성으로 커지면서 얇은 궤양으로 이행하며, 날카롭고 융기된 자주빛 함입 경계(violaceous overhanging)와 병태의 바깥을 둘러싸는 2 cm 크기의 염증성 홍반(inflammatory halo)이 특징이다⁷⁾. 중심부 궤양은 화농 및 출혈성 삼출을 배출하면서 천공된 고름 입구가 형성되며, 궤양 바닥은 괴사물질, 작은 고름집들 및 딱지로 덮이고, 한 방향으로 급속히 확산되거나 천천히 뱀길모양(serpiginous) 확산을 하기도 한다²⁾. 피부와 피하지방은 괴사되어 출혈 혹은 화농성 삼출을 동반하면서 근막까지 침범하고, 테두리에서 표피재생이 시작되면서 체모양(cribriform, sieve-like) 위축흉터를 형성한다¹⁾. 병태는 62.5%에서 단발성으로 발생하는데 단발성 환자의 90%는 기저질환이 있는 반면 단발성 환자의 46%만 기저질환이 있었다⁸⁾. 재발이 잦으며, 20~50%에서 이상초과민(pathergy, hyperergic reaction) 현상으로 외상, 수술, 절개, 찌름검사(prick test), 벌레물림, 주사 등에 의해 악화되거나 확산된다^{2,3)}. 드물게 피하지방에서 시작하여 통증이 심한 화농 지방염으로 나타난 후 원심성 궤양을 형성하기도 한다²⁾. 성인

에선 다리(80%)에 호발하나 소아에선 다리 이외에도 항문, 엉덩이, 살, 팔, 손, 머리, 목, 몸통 등도 침범한다^{3,7,8)}. 대개 점막은 침범하지 않으나 드물게 구강, 인후두, 눈, 성기, 고환 등에도 궤양이 형성될 수 있다²⁾. 본 증례들도 내원 시에 원심성으로 확산되는 궤양과 함입 경계를 동반하여 전형적인 괴저고름피부증의 임상 양상을 나타냈으며, 한쪽 다리에 국한된 단발성 궤양을 수반하였다.

임상 경과에는 1) 급속한 확산(explosive onset)과 2) 점진적 확산(indolent onset)의 두 가지로 분류되는데 급속한 확산의 경우, 통증, 발열 등 독성 전신증상, 출혈성 물집, 화농, 광범위한 괴사, 완전한 염증성 환 및 취약한(soggy) 궤양 경계를 보이며, 점진적 확산의 경우 궤양 안의 광범위한 육아조직, 딱지, 경계부위의 과각화와 함께 일부는 진행되고 일부는 자연 치유와 회복이 나타난다²⁾.

임상적 아형은 일반적으로 고전형(classic, ulcerative), 물집형(bullous, atypical), 고름물집형(pustular, abortive), 증식형(vegetative, superficial granulomatous) 및 구멍주변형(peristomal, stomal) 등 5가지로 분류한다 (Table 1)¹⁾. 일부에선 상기 5가지 병형 이외에 잔물집고름물집형(vesiculopustular), 영아형, 성기형, 피부의 침범형을 추가하기도 한다^{2,7)}. 먼저 고전형은 전체 환자의 71%를 차지하는 대표적인 아형으로⁸⁾ 단일 혹은 소수의 작은 고름물집이나 구진들이 털집에서 시작하여 격심한 통증과 함께 거대한 궤양으로 진행하면서 중심부의 화농 바닥과 자줏빛(dusky purple hue)의 염증성 함입 경계를 나타내는데 때로 원심성으로 커지는 바깥 환을 동반한다⁷⁾. 드물게 Wegener 육아종증에 동반되어 두경부의 지속적이고 치명적인 궤양괴사형으로 발병할 경우를 악성고름피부증(malignant pyoderma)이라 칭한다⁷⁾. 외상을 자주 받는 다리의 앞쪽에 호발하며, 진행을 막기 위해 초기부터 전신 면역억제제의 투여가 필요하다²⁾. 조직학적으로 혈관 내피세포 부종, 혈관주변 단핵구 침윤, 혈관벽의 섬유소 침착 및 혈전이 관찰되지만 혈관염에서 나타나는 섬유소괴사는 드물다⁷⁾. 고전형과 연관된 질환으로 혈청음성관절염, 류마티스관절염, 골관절염(osteoarthritis), 영치영덩관절염(sacroiliitis), 화농관절염, 강직관절염, 무균 고름관절증(pyarthrosis), 다발연골염, 염증장질환, 단세포군감마글로불린병증(monoclonal gammopathy) 등이 있다¹⁾. 증례의 환자들은 모두 고전형 즉 궤양형 괴저고름피부증에 해당되었다.

Table 1. Clinicopathologic subtypes of pyoderma gangrenosum

Type	Clinical	Location	Histopathology	Associated diseases
Classic(ulcerative)	Single or few small papulopustules with or without an inflammatory halo that rapidly ulcerate with inflamed, violaceous, undermined borders, central purulent base & severe pain	Lower extremities	Endothelial cell edema, fibrin deposition in dermal vessels walls with thrombosis	Seronegative arthritis, rheumatoid arthritis, pyogenic arthritis, pyoarthrosis, ankylosing arthritis, sacroiliitis, IBD
Bullous(atypical)	Rapidly spreading painful superficial bulla, central necrosis & erosion with inflamed blue-gray borders that break down to form ulcers. Less destructive than ulcerative type.	Face, upper extremities	Subepidermal bulla, intraepidermal neutrophilic infiltrate, epidermal necrosis	Myeloproliferative disorder, leukemia, lymphoma, myelodysplasia, IBD
Pustular(abortive)	Discrete, painful, symmetric pustules with a surrounding erythematous halo. Violaceous undermining(-). Pyostomatitis vegetans(perioral pustular vegetative process, superficial sloughing, snail-track erosions)	Lower extremities, upper trunk	Subcorneal abscess, perifollicular neutrophilic infiltrate, dense dermal neutrophilic infiltrates, subepidermal edema, less undermining	IBD, hepatobiliary diseases
Vegetative(superficial granulomatous)	A single, non-painful, slowly progressing superficial verrucous ulcer with exophytic edges. Erythematous halo(-). Pustular bases(-). Violaceous undermined borders(-). Rapid response to treatment. Forming sinus tracts. Less aggressive than ulcerative type	Trunk, head & neck	Pseudoepitheliomatous hyperplasia, palisading granulomatous reaction, sinus tracts, tissue eosinophilia, histiocytes, plasma cells, intra/subepidermal granuloma	Absent
Peristomal(stomal)	Painful erythematous papules that erode into ulcers with violaceous undermined border. Slow response to treatment.	Near stoma sites(colostomy, ileostomy)	Granulation tissue, dermal neutrophilic collection	IBD, enteric malignancy, monoclonal gammopathy, connective tissue disease

IBD: inflammatory bowel disease

물집형은 물집농가진(bullous impetigo)과 유사하며, 통증이 심하고 급속히 확산되는 얇은 비건장성 잔물집과 물집, 청회색의 염증성 경계, 홍반성 환, 중심부 괴사 및 짓무름, 얇은 궤양을 이루나 고전형에 비해 덜 침습적이고, 얼굴과 팔을 주로 침범한다⁷⁾. 신속한 표재 괴사로 인해 주변 조직이 청회색을 띠는 것이 특징이고, 물집은 테두리 주변의 동심원 환에서 시작된다²⁾. 때로 굴껍질 양상의 껍질(ostraceous scale)을 형성하는 것도 특징이다⁷⁾. 고전형처럼 초기부터 전신 면역억제제의 투여가 필요하다⁸⁾. 조직학적으로 표피 밑 물집, 표피 괴사, 표피 내 호중구 침윤을 잘 동반한다¹⁾. 물집형과 관련된 질환으로는 골수증식질환(myeloproliferative disorder), 백혈병, 림프종, 골수형성이상(myelodysplasia), 염증장질환, Sweet 증후군 등이 있으며, 이들 조혈계 이상이 완화되면 괴저고름피부증도 신속히 호전된다⁷⁾.

고름물집형은 대칭적인 다수의 2~5 mm 크기의 동통성 고름물집들과 홍반성 환이 특징이며, 다리와 몸통 상부에 빈발하고, 조직학적으로 각질층 밑 고름물집과 털집 주변 진피의 호중구 침윤이 현저한 대신 함입(undermining)은 현저하지 않으며, 전체 유형들 중 염증장질환과의 연관성이 가장 높다⁷⁾. 증식고름입안염

(Pyostomatitis vegetans)은 구강 점막에 생긴 고름물집형으로 크론씨병과 관련성이 높고, 얇은 표피탈락과 달팽이 길 모양(snail-track) 짓무름을 수반한다^{2,7)}.

증식형은 고전형에 비해 덜 침습적이고, 통증이 미미하며, 단발성의 얇은 궤양을 천천히 형성하는데 고전형이나 물집형에서 보이는 자긋빛 함입 경계, 화농성 바닥 및 홍반성 환이 없는 대신 뚜렷한 사마귀모양 판, 돌출된 경계 및 새길을 형성하며, 몸통 및 두경부에 호발한다⁷⁾. 조직학적으로 거짓상피종증식(pseudoepitheliomatous hyperplasia), 책상다리(palisading) 육아종 반응, 표피 안 및 표피 밑 육아종, 거대다핵세포, 조직 호산구, 조직구 및 형질세포 침윤 등이 뚜렷하다^{1,2)}. 예후가 좋아서 가장 치료에 빠르게 반응하며, 연관된 내과적 질환이 없다^{1,8)}.

구멍주변형은 발병 2개월~25년 전에 잘록창자창냄술(colostomy)이나 돌창자창냄술(ileostomy)를 시행 받은 염증장질환 환자에서 시술 구멍 주변에 각종 자극에 의해 초과민현상에 의해 통증을 동반한 홍반성 구진들이 짓무르며 자긋빛의 함입 경계와 궤양을 형성하며²⁾, 조직학적으로 육아조직(granulation tissue)이 흔하다¹⁾. 치료반응이 떨어지며, 동반 질환으로는 염증장질환, 창자암, 결합조직질환, 단세포균감마글로블린병증 등이 있다¹⁾.

전체 환자의 50~70%에서 다른 질환을 동반하는데 가장 흔하고 대표적인 연관 질환으로는 염증장질환인 크론씨병 및 궤양창자염이 있으며, 특히 궤양창자염과의 상관성이 가장 높다^{2,4,5,7}. 괴저고름피부증 환자의 13~50% (평균 34%)에서 크론씨병이나 궤양창자염을 동반하며, 크론씨병 환자의 0.33~1.5%, 궤양창자염 환자의 0.48~2.2%에서 괴저고름피부증을 수반한다¹¹. 괴저고름피부증이 동반된 환자들의 경우 대부분에서는 염증장질환의 증세가 선행한 후 괴저고름피부증이 나타나지만 피부증세가 염증장질환보다 먼저 생기기도 한다²¹. 이들 염증장질환의 중증도와 괴저고름피부증의 유무 혹은 괴저고름피부증의 중증도와 염증장질환 발생간의 연관성이 없지만²⁸ 괴저고름피부증의 질환 활성도와 염증장질환의 활성도는 관련성이 있으며, 궤양창자염 환자가 전 체큰장자절제술(total proctocolectomy)을 시술 받은 후 괴저고름피부증이 호전되었다는 다수의 보고가 있다^{1,7}. 본 증례들은 고전형 괴저고름피부증으로 한 명은 장내시경검사를 시행했으나 이상을 찾을 수 없었고, 다른 한 명은 장내시경검사를 거부하여 염증장질환의 동반 유무를 확인할 수는 없었다.

관절염은 괴저고름피부증 환자의 12~37%에서 혈청염성관절염, 류마티스관절염 등으로 나타나는데 주로 큰 단일 관절을 침범하며, 대부분 관절염 증상이 선행한 후 괴저고름피부증이 나타난다²⁹. 관절염의 중증도와 괴저고름피부증의 중증도는 관련이 없으나 관절염의 빈도는 괴저고름피부증이 없는 염증장질환 환자군에 비하여 염증장질환과 괴저고름피부증 모두를 동반한 환자군에서 더 높다¹¹.

조혈계 이상은 15~25%에서 발견되는데 주로 물질형에서 동반하며, 급만성 백혈병, 림프종, 진성적혈구증가증(polycythemia vera), 골수섬유증(myelofibrosis), 골수형성이상 증후군, 골수화생(myeloid metaplasia), IgA 골수종, 단세포군감마글로불린병증 등이 있고, 이들 중 IgA 단세포군감마글로불린병증이 가장 많다⁷. 혈액암은 전체 괴저고름피부증 환자의 7%에서 동반하는데 급성 골수백혈병이 가장 많다¹¹. 특히 골수형성이상 혹은 골수증식질환 환자에서 물질형 괴저고름피부증이 나타날 경우 백혈병으로의 악성변환을 시사할 수 있다¹¹.

기타 동반되는 이상으로는 고름땀샘염(hidradenitis suppurativa), 응괴여드름, 건선, 호중구 근염, 갑상샘질환, 원발성개관경화(primary biliary cirrhosis), 경화슬개관염(sclerosing cholangitis), 전신홍반루푸스, 쇼그렌증후군, 베체트병, 혼합결합조직질환, 한랭글로불린혈증, 발작성야간혈색뇨, Sweet 증후군, 각질밑고름물집피부병(subcorneal pustular dermatosis), 호중구에크린땀샘염, Takayasu 동맥염, Wegener 육아종증, 지속용기홍반, 고형암, 유육종증, 당뇨, 우울장애, HIV 감염, 선천적감마글로불린혈증 등이 보고되었다^{1-5,7,8}. 피부 외 침범부위로 폐, 관절, 심장, 중추신경계, 위장관(위궤양, 위염, 장폴립), 지라, 간(자가면역간염, 만성활동간염), 눈, 구강, 후두, 성기 등이 있는데 이 중 폐가 가장 흔한 병소로 간질폐렴, 동공폐렴, 무균 폐결절 및 반상침윤으로 나타난다³⁰. 본 증례들에서는 본원에 내원 시에 제반 검사를 시행했으나 동반된 내부적 이상이나 기저 질환을 찾을 수 없었다.

조직생검 소견은 비특이적일 수 있으나, 피부조직검사는 특히

감염질환과의 감별을 위한 의의를 지니므로 초과민현상에 의한 병태의 악화를 감수하고서라도 시행해야 하며, 각종 특수염색을 병행하여 세균, 진균, 결핵균, 비정형 미코박테리움 등에 의한 감염증과 감별을 해야 한다. 피부조직검사 상 깊은 그물진피 및 피하지방까지 광범위한 염증 소견을 나타내는데 각질층 및 호중구 침윤, 표피 내 호중구 침윤, 거짓상피증식, 진피 내 호중구 침윤성 고름집, 단핵구 및 조기구 등 다양한 세포들의 진피 내 혼합 침윤, 셋길(sinus tract), 책상다리 육아종 반응, 육아조직 형성, 소형 및 중형 혈관의 내피세포 부종, 섬유소 침착 및 혈전, 조직의 액화괴사, 섬유화 등을 보이며, 때로 각질층 및 고름물집, 털집 주변 호중구 침윤, 표피 및 부종 및 물질도 동반한다²¹. 궤양을 형성하기 전인 초기 병태에서는 털집 중심의 조밀한 호중구 침윤, 깊은 화농, 국소적인 백혈구파괴혈관염(leukocytoclastic vasculitis) 등을 동반한다¹¹. 궤양 단계에서는 궤양의 함입 경계부에서 호중구가 우월한 혼합 염증성 침윤이 깊은 진피까지 관찰되고, 궤양 바닥에선 출혈 및 괴사를 동반한다¹¹. 궤양을 둘러싼 흥반 부위에선 진피 및 피하지방의 소형형 혈관들의 괴사 및 혈전, 림프구 침윤, 림프구성 혈관염, 부종 등이 관찰된다²¹. 그러나 괴저고름피부증에서의 혈관손상은 혈관벽이 파괴되는 괴사성 혈관염이라기보다는 단핵구가 우월한 비괴사성 혈관반응이라는 점에서 차이가 있다⁷. 표피 및 물질과 표피괴사는 물질형에서, 각질층 및 고름물집과 털집 주변 호중구 침윤은 고름물집형에서, 거짓상피증식 및 상부 진피의 책상다리 육아종은 증식형에서, 육아조직은 구멍주변형에서 자주 관찰된다⁷.

괴저고름피부증은 국제적으로 합의된 명확한 진단기준이 설정되어 있지는 않으나 1) 하루 1~2 cm 정도로 경계가 확산되거나 최근 1개월 이내에 50% 이상의 궤양 크기 증가를 보이는 통증을 동반한 괴사용해성(necrolytic) 궤양 및 불규칙한 자못함 함입 경계, 2) 궤양을 일으킬 수 있는 다른 원인들이 배제될 것 등 두 가지 진단기준을 모두 만족하면서, 3) 체모양 흉터 혹은 초과민현상의 병력, 4) 동반된 내과적 질환, 5) 무균성 진피 호중구증가, 혼합 염증세포 침윤, 림프구혈관염 등의 피부조직검사소견, 6) 전신 스테로이드에 신속히 반응하는 양상 등의 부진단기준 중 두가지 이상에 부합할 때에 진단이 가능하다¹¹.

치료의 원칙은 염증을 조절하고, 통증을 완화하며, 상처를 치유하고, 악화인자를 최소화하며, 기저질환을 조절하는 것이다. 국소치료로는 상처 관리용 반투과 밀폐드레싱(semipermeable bioocclusive)으로 표피재상피화, 혈관신생, 아교질 합성 등을 촉진하는 습윤 film이나 hydrogel을 가장 선호하며, 삼출물이 많은 경우에는 짓뭇름을 막기 위해 hydrocolloid, foam, alginate fibrous dressing, iodine cadexomer starch gel paste, 동종이식삽입물(allograft implant) 등을 시도한다³¹. 습기를 함유한 습식 드레싱(moisture-retentive dressing)은 통증 완화, 아교질 생성 촉진, 괴사조직 자가용해 촉진, 혈관신생 촉진, 외부 감염의 투과 차단 등의 면에서 건식드레싱(desiccative dressing)보다 우월하다⁴. 외과적 죽은조직제거술(debridement)은 초과민현상을 유발하므로 피하고, 상처 주변부위는 자극에 민감하므로 부착테이프나 국소 항생제 연고에 의한 접촉알레르기 발생 여부를 관찰해야

한다¹⁾. 동맥부전이 없다면 부종에 대해선 압박을 시행하고, 장벽 연고인 zinc oxide나 petrolatum으로 상처를 보호하고, 도포제 도포 부위를 layering petrolatum-impregnated gauze로 덮는다¹⁾. 작고, 얇으며, 천천히 진행되는 소수의 병터는 습식드레싱, 건식 드레싱, 0.25% acetic acid soaking, 소독액(povidone iodine, hexachlorophene, polyhexamide), 국소 항생제(mupirocin, metronidazole, silver sulfadiazine), 국소 nicotine 크림이나 패치, 국소 스테로이드(clobetasol propionate), 국소 0.1% tacrolimus, 국소 cyclosporine, 국소 5-aminosalicylic acid 혹은 sulfasalazine, 국소 becaplermin (platelet derived growth factor), 국소 chlormethine (mechlorethamine, nitrogen mustard), 국소 disodium cromoglycate (cromolyn sodium), triamcinolone 혹은 cyclosporin 병터내주사, 국소 2% benzoyl peroxide, 고압산소 등을 시도한다^{4,5,7)}.

전신치료제에 반응하는 기저질환이 있거나, 병터가 크고 깊으며, 다발성이고, 얼굴을 침범하거나, 빨리 진행하거나, 국소치료에 반응하지 않는 경우는 전신치료제를 투여해야 한다^{2,4,5)}. 염증의 중증도는 경계의 융기 정도와 병터의 확장 면적으로 판단하며, 경계부위가 편평해지면 전신 치료제의 용량을 서서히 감량한다⁴⁾. 전신치료제로는 경구 스테로이드(prednisolone, prednisone, methylprednisolone), 경구 cyclosporine, 경구 tacrolimus (FK506), infliximab, etanercept, alefacept, adalimumab, ustekinumab, efalizumab, 항생제(minocycline, doxycycline, tetracycline, mezlocillin, vancomycin, rifampicin, metronidazole), colchicine, dapsone, clofazimine (phendimetrazine tartrate), thalidomide, sulfapyridine, salazosulfapyridine, sulfasalazine, azathioprine, 6-mercaptopurine, mycophenolate mofetil, methotrexate, 경정맥 인간면역글로불린-G, interferon- α , cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan, isotretinoin, apremilast (phosphodiesterase-4 억제제), heparin, 혈장교환술(plasmapheresis), 과립구성분채집술(granulocyte adsorption apheresis) 등을 시도한다^{3-5,7,9-11)}. 현재까지 면역조절제로서 선택적 약물은 경구 스테로이드와 경구 cyclosporin이며, 그 외의 다른 약제들은 스테로이드나 cyclosporin에 병용하여 투여하는 보조적 약물로서 간주하고 있다^{4,5)}. 전체 환자의 28%에서는 세가지 이상, 10%에서는 다섯 가지 이상의 경구약제를 병합하여 투여한다³⁾. Marzano 등⁶⁾은 괴저괴피부괴증을 국소형(< 3개, 표피면적 < 5%), 다발형(3~10개, 표피면적 5~25%), 파종형(>10개 이상, 표피면적 > 25%)의 세가지로 구분한 후 국소형에선 국소 tacrolimus, 다발형에선 경구 prednisolone 및 cyclosporine, 파종형에선 경구 prednisolone, cyclosporine, infliximab, mycophenolate mofetil, 혈장교환술, 경정맥 면역글로불린-G를 조합하여 투여하는 방법을 제시하였다. 본 증례들에서는 병터의 진행이 비교적 빠르고, 병터의 깊이와 크기를 고려하여 초기부터 전신 스테로이드를 투여했으며, 스테로이드 단독 투여로 효과가 나타나고 재발 소견을 보이지 않아 비스테로이드계 면역조절제 투여는 고려하지 않았다.

스테로이드(prednisolone 0.5~1mg/kg/day)는 투약 3일 이내

에 병터의 진행을 중단시키고, 새 병터가 생기는 것을 차단시키는 신속한 효과가 있으나 장기 투여 시 전신적 부작용이 발현되므로 초기치료로 선택한 후 질환이 통제될 시점에는 비스테로이드계 약물로 전환하는 것이 바람직하다⁴⁾. 일부에서는 중증 환자에서 5일간 경정맥 methylprednisolone 1gm/day 투여 후 경구 prednisolone 40~60mg/day을 5개월 간 감량 투여하는 펄스요법을 시도하기도 한다^{1,5)}. 스테로이드 장기 투여자의 50%에서 전신 부작용이 발생하므로 칼슘, vitamin-D, biphosphonate 등을 보충해주어야 한다¹⁾.

경구 cyclosporine (4~5mg/kg/day)은 스테로이드 불응성 병터나 스테로이드 부작용이 나타난 환자의 초기 치료제로 시도하며 스테로이드와 병용하여 투여하기도 한다⁵⁾. Cyclosporin 투여 1~3주 이내에 호전이 나타나서 3개월 이내에 재상피화가 나타나며, 스테로이드의 전신 부작용을 피할 수 있고, 특히 염증장질환을 동반한 괴저괴피부부증에서 두 질환 모두를 쾌유시키는 효과가 보고되었다^{4,7)}. 하지만 cyclosporin은 고혈압, 콩팥독성, 신경독성, 간독성, 전해질이상 등의 부작용으로 인해 장기 투여제로는 적합하지 않으며 투약 기간은 1년 이내로 제한한다¹⁾.

최근 여러 질환에서 시도하는 생물학적 제제 중에서는 유일하게 infliximab (5mg/kg)이 무작위 이중맹검조절시험에서 치료 효과를 나타냈는데 cyclosporin이나 스테로이드에 불응하는 환자의 46~69%에서 infliximab 투여 후 괴양의 크기와 중증도가 투여 2~6주째에 신속히 감소되었으며, 염증장질환도 같이 치유시키는 효과가 나타났다^{2,4)}. 최근엔 염증장질환을 수반한 괴저괴피부부증에서 시도할 수 있는 첫번째 치료제로 infliximab이 추천되고 있다⁶⁾. 그러나 기저질환이 없는 특발성 괴저괴피부부증 환자 중 infliximab의 치료효과가 있었던 증례가 많지 않으므로 기저질환에 대한 치료효과인지, 괴저괴피부부증에 대한 직접적인 효과인지는 아직 불명확하다⁵⁾.

수술적 치료는 본 질환 특유의 초과민현상 때문에 약물치료의 보조적 요법으로서 비활성기 병터에서만 제한적으로 시행하는데⁷⁾ 거대 결손부위를 복원하는 유리피판(free flap), 배양 각질형성세포 자가이식, 부분층피부이식(split-thickness skin graft), 고압산소, 수술용 테이프, 진공봉합장치(vacuum-assisted closure device) 등을 시도한다⁵⁾. 그러나 전신치료제를 투여하여 병터가 안정화된 이후에 수술적 치료를 시도한다 하여도 재발이나 상처 악화가 잦아 장기적인 연조직 안정은 이루어지지 못한다⁵⁾.

괴저괴피부부증의 병터가 완전히 회복되기까지는 약 5개월이 소요되나 재발이 잦아 완전치유 기간을 산정하기는 어렵다⁸⁾. 본 질환에 동반된 기저질환이 인지되고 치료가 용이한 경우는 그 예후를 판단하기 쉽지만 일반적으로 본 질환의 장기적 예후는 예측하기는 불가능하다. 다만 기저질환이 없는 특발형의 경우 전반적인 예후는 양호하고 즉각적인 치료 반응을 보이는 것으로 알려져 있다²⁾. 기저질환이 성공적으로 치료되거나 조절되면 괴저괴피부부증도 쉽게 치유되며, 기저질환이 치료에 반응하지 않으면 괴저괴피부부증의 예후도 나빠진다⁵⁾. 괴저괴피부부증의 평균사망률은 8년간의 후향 연구에서 16%로 기술하기도 하였으며³⁾, 일부 문헌에서는 30%로 보고하여 잠재적으로 치명적인 질환으로 간주하고

있는데 불량한 예후와 연관된 인자로는 남성, 고령, 물집형, 악성 조혈계 질환이나 면역계 질환과 연관된 경우 등이 있다²⁰. 궤양창자염과 연관된 경우 괴저괴름피부증의 활성도는 궤양창자염의 활성도와 비례하므로 궤양창자염의 증상을 조절하면 괴저괴름피부증도 완화될 수 있고, 궤양창자염이 재발할 경우 괴저괴름피부증도 재발되는 성향을 보인다. 그러나 괴저괴름피부증 환자들을 26.5개월 간 관찰한 결과, 전신 질환을 동반한 군이나 동반하지 않은 특발형이나 장기적 예후의 차이는 없었다는 반론도 있어 기저질환이 괴저괴름피부증의 예후를 결정짓는다고 판단하기는 어렵다²¹. 3년간의 장기 관찰에서 재발률은 46~56%, 완전관해율은 30%로 보고되었으며¹¹, 재발된 환자의 대부분은 염증장질환을 동반한 경우였다²⁰. 본 증례들은 기저 질환이 없는 특발형으로 추정되므로 예후가 나쁘지 않을 것으로 판단하나 만약 추후 증례의 환자들이 재발 소견을 나타낼 경우 궤양창자염 등 염증장질환 유무에 대한 세부적인 검사가 필요하리라 생각한다.

괴저괴름피부증은 본질적으로 진단적 배제 후 확진 되는 질환이므로 감염(농가진, 괴름궤양(ecthyma), 연조직염, 괴저근막염, 결핵, 비정형미코박테리움, 매독, 만성단순포진, 진균), 혈관폐쇄 질환, 영양장애궤양(trophic ulcer), 피부암, 림프종, 백혈병, 외부적 손상, 각종 전신 혈관염, Sweet 증후군, 물집홍반루푸스, 전격자색반(purpura fulminans), 결절홍반, 결절혈관염 등의 다양한 가능성을 모두 평가해야 한다²². 특히 심한 통증과 함께 급속히 확산되면서 항생제나 외과적 죽은조직제거술에 반응하지 않는 무균 궤양에서는 반드시 괴저괴름피부증을 고려해야 하고, 자주 동반되는 염증장질환, 관절염 및 조혈계 이상에 대한 충분한 모니터링이 필수적이다.

참고문헌

- 1) Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol* 2012;13:191-211
- 2) Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review.

J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:1008-1017

- 3) Binus AM, Qureshi AA, Li VW, Winterfield LS. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol* 2011;165:1244-1250
- 4) Miller J, Yentzer BA, Clark A, Jorizzo JL, Feldman SR. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:646-654
- 5) Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:273-383
- 6) Marzano AV, Trevisan V, Lazzari R, Crosti C. Pyoderma gangrenosum: study of 21 patients and proposal of a 'clinicotherapeutic' classification. *J Dermatolog Treat* 2011;22:254-260
- 7) Crowson AN, Mihm Jr MC, Margo C. Pyoderma gangrenosum: a review. *J Cut Pathol* 2003;30:97-107
- 8) Pereira N, Brites MM, Gonçalo M, Tellechea Ó, Figueiredo A. Pyoderma gangrenosum: a review of 24 cases observed over 10 years. *Int J Dermatol* 2013;52:938-945
- 9) Jung HD, Chi SG, Kim BS, Lee WJ, Lee SJ, Kim DW. A case of recalcitrant pyoderma gangrenosum treated by infliximab. *Korean J Dermatol* 2009;47:343-346
- 10) Kwon JI, Cho JW, Lee KS. A case of simultaneous presentation of bullous and ulcerative types of pyoderma gangrenosum in an ulcerative colitis patient. *Korean J Dermatol* 2012;50:49-52
- 11) Kang MC, Kim SA, Lee KS, Cho JW. A case of pyoderma gangrenosum treated by combination therapy with oral cyclosporin and platelet rich plasma. *Korean J Dermatol* 2010;48:313-317