

다발성 근염 환자에서 발생한 스테로이드 근병증 1예

이지훈 · 현신영 · 김충기 · 이수환 · 최아라 · 김성우¹ · 박성혜² · 이찬희³
연세대학교 의과대학 내과학교실, 국민건강보험공단 일산병원 재활의학과¹,
서울대학교 의과대학 병리학교실², 국민건강보험공단 일산병원 류마티스내과³

Development of Steroid Myopathy during Polymyositis Treatment

Ji Hoon Lee, Shin Young Hyun, Choong Ki Kim, Su Hwan Lee, A Ra Choi,
Seong Woo Kim¹, Sung-Hye Park², Chan Hee Lee³

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

¹*Department of Physical Medicine and Rehabilitation,*

National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang, Korea

²*Department of Pathology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea*

³*Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology,*

National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang, Korea

— Abstract —

Polymyositis is diffuse, inflammatory myopathy with proximal-muscle weakness due to lymphocyte infiltration to the muscle layer. The exact cause of the muscle weakness is unclear but may be related with an immunologic mechanism. Using high-dose steroid is the treatment of choice for polymyositis. It is difficult to distinguish steroid-resistant polymyositis from steroid myopathy, however, in the course of high-dose steroid therapy. These authors encountered a steroid myopathy patient during polymyositis treatment with high-dose steroid. A 57-year-old woman was diagnosed with polymyositis and was treated with high-dose steroid. Her condition was initially improved, but in the course of the treatment, her symptom was aggravated without increasing the muscle enzymes. Her muscle weakness was improved by reducing the steroid dosage.

Key Words: Polymyositis, Steroid, Myopathy

서 론

다발성 근염 (polymyositis)은 근층에 림프구가 침윤되어 근위근의 근력이 저하되는 미만성, 염증성 질환이다. 아직까지 원인이 명확히 밝혀지진 않았지만 면역학적 기전에 의해 발생하는 것으로 알려져 있으며 초 치료제로 고용량 스테로이드가 추천된다. 다발성 근염 환자에게 스테로이드를 투여하면 60-80%의 환자가 호전되며 추가적인 면역억제제가 필요한 경우도 있다.^{1,2} 치료제로 고용량의 스테로이드를 사용하기에 스테로이드 사용에 따른 부작용도 주위 깊게 관찰하여야 한다. 다발성 근염 환자가 스테로이드로 치료를 받아 증상이 호전 되던 중 다시 증상이 악화되는 경우 사용 중이던 기존의 스테로이드제에 반응을 하지 않는 것인지, 아니면 스테로이드 근병증이 발생한 것인지를 감별하기에 많은 어려움이 있다. 이는 다발성 근염을 치료하던 중 발생한 스테로이드 근병증이 다발성 근염의 증상과 매우 유사하여 근위부 근육의 근력 저하를 특징으로 하며 근전도 검사, 근효소 수치, 근생검 검사에 의해서도 다발성 근염의 악화와 명확히 구별 되지 않기 때문이다. 국내에서 다발성 근염 환자에서 스테로이드로 치료하던 중 스테로이드 근병증이 발생한 보고는 매우 드문 상태로, 저자들은 고용량 스테로이드를 투여 받아 호전되던 다발성 근염 환자에서 증세가 악화되어 스테로이드를 감량하였고, 그 후 증상이 호전되어 스테로이드 근병증으로 진단된 환자를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증 례

57세 여자가 4개월 전부터 전신에 기운이 없고, 팔을 위로 들어올리기 힘들며, 침대에서 일어 나기 어려운 증상이 있어 내원하였다. 환자는 위의 증상이 폐경기와 연관된 것으로 생각하고 산부인과병원에서 여성호르몬 치료 (클리마토플란정, klimaktoplan)를 받았으나, 두통과 함께 혈압이 상승되어 투약을 중지하였고 그 후 혈압이 정상화되면서 두통은 없어졌으나, 근력은 회복되지 않고, 간효소치가 지속적으로 상승되어 (AST/ALT 132/139 IU/L) 소화기내과에 내원하였고 이때 시행한 검사에서 항핵항체 양성 소견이 보여 류마티스 내과로 내원하였다.

흡연력과 음주력은 없었으며, 가족력에서도 특이사항은 없었다. 입원 당시 혈압 110/70 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8°C였고, 의식은 명료하였으나 만성병색을 보였다.

피부는 따뜻하고 건조하였으며 반점이나 다른 피부 병변은 관찰되지 않았다. 결막의 창백이나 공막의 황달은 없었으며 혀는 건조하지 않았고 경부 림프절은 촉지 되지 않았다. 흉부 청진상 심음은 규칙적이었고 심잡음은 들리지 않았으며 호흡음은 깨끗하였다. 복부는 부드럽고 편평하였으며 압통 및 반발통은 없었다. 장음은 정상 소견이었고 간과 비장은 촉지 되지 않았으며 만져지는 종괴는 없었다. 늑골척추각의 압통은 없었으며 사지의 함요부종은 관찰되지 않았다. 상지와 하지의 근위부 근력은 모두 medical research council (MRC) 4등급으로 근력약화가 관찰되었으며, timed stand test는 근력약화로 측정을 할 수 없었다.

일반 혈액 검사에서 백혈구 7,600/mm³, 혈색소 12.9 g/dL, 헤마토크릿 41.0%, 혈소판

274,000/mm³였으며, 전해질 검사상 Na/K/Cl/total-CO₂ 141/4.3/105/28.9 mmol/L, 일반 화학 검사상 총단백 6.5 g/dl, 알부민 3.7 g/dL, AST 146 IU/L, ALT 175 IU/L, 총빌리루빈 0.7 mg/dL, ALP 42 IU/L, 혈중요소질소 9 mg/dL, 크레아티닌 0.4 mg/dL, Creatinine kinase (CK) 7,828 IU/L, lactate dehydrogenase (LDH) 650 IU/L, 프로트롬빈시간 121.5% (INR 0.91), 부분트롬보플라스틴시간 25.5초, 요산 5.5 mg/dL, 적혈구침강속도 23 mm/hr, C반응성 단

백질 <0.5 mg/dL였다. 항핵항체는 양성 (1:160, cytoplasmic pattern), anti-Jo-1 항체, anti-RNP, anti-Sm, anti-Ro/La, anti-Scl 70, 류마티스 인자 모두 음성이었다. VDRL 비 반응성, B형 간염 항원 음성, B형 간염 항체 양성이었으며, C형 간염항체는 음성이었다. 단순 흉부 X-선 검사와 심전도 검사는 정상 소견을 보였다. 내원 당시 시행한 근전도, 신경전도 검사에서 양상하지 근위부 근육에서 비정상 자발 전위 (abnormal spontaneous activity)가 관찰되었으며

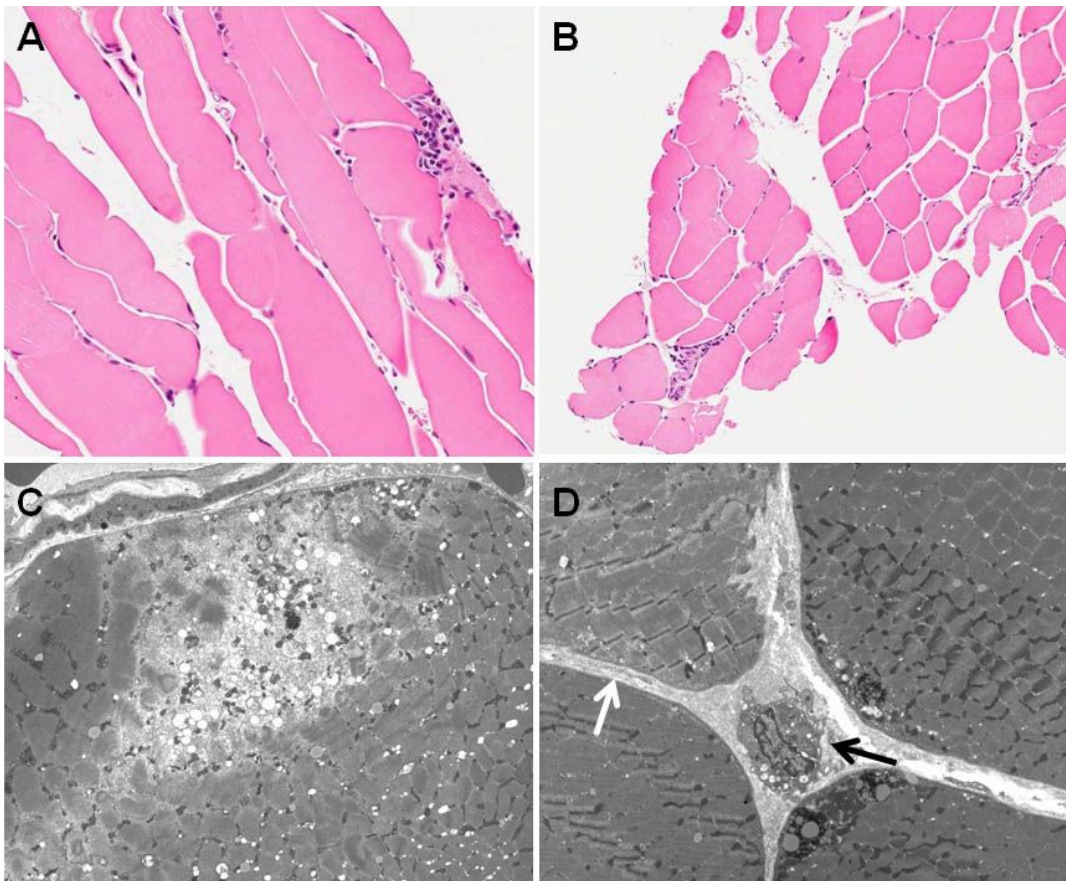


Fig. 1. Skeletal muscle, right, thigh, biopsy (A, B). A few lymphoplasmacytic infiltration is present (H&E stain, ×400) (C). Ultrastructurally, the subsarcolemmal loss of myofilaments and accumulation of degenerated organelles are noted (Uranyl acetate and lead citrate, ×2,500) (D). Mild endomyseal fibrosis and some redundant basal lamina material (white arrow) are present. In the endomysium, a lymphocyte is observed (black arrow) (Uranyl acetate and lead citrate, ×3,000).

단지속(short duration), 저진폭(low amplitude), 다상성(polyphasic)의 운동 단위(motor unit) 소견 보였고 early recruitment pattern으로 관찰되었으며 신경/운동 신경전도검사서 정상 소견 보여 염증성 근병증에 합당한 양상이었다. 대퇴근에서 시행한 근육 조직검사 결과 소량의 림프형질세포성의 침윤(lymphoplasmacytic infiltration) 소견 보이고 전자현미경 검사상 근육 미세섬유의 횡문근 형질막하 손실(subsarcolemmal loss of myofilaments), 퇴행성 소기관 축적(accumulation of degenerated organelles), 경도의 근내막 섬유화(mild endomyseal fibrosis), 몇몇의 과잉 치밀판(redundant basal lamina material) 소견을 보였다 (Fig. 1).

환자는 특징적인 피부 병변은 없으나 근력 감소, 근효소치 증가, 특징적인 근전도 소견, 근육 생검 결과를 토대로 하여 다발성 근염으로 진단되었다. 다발성 근염의 치료를 위해 고용량 스테로이드 [프레드니솔론 50 mg (1 mg/kg/일)]를 투여한 후 근력이 호전되는 양상이었고, 투여 6일째 근효소 치는 CK 2,326 IU/L, LDH 424 IU/L, AST/ALT 82/147 IU/L로 감소되어 외래에서 경과관찰을 하기로 하고 퇴원하였다. 프레드니솔론 투여 8주째 외래에서 시행한 근효소는 CK 1,047 IU/L, LDH 409 IU/L, AST/ALT 62/136 IU/L으로 감소추세이나 호전되던 근력(MRC 4등급)이 더 이상 호전되지 않아, 메소트렉세이트(7.5 mg/주)를 추가하였으며 투여 12주째 추적 관찰한 근효소치는 CK 490 IU/L, LDH 397 IU/L, AST/ALT 45/85 IU/L로 감소하였으나 근력은 오히려 저하되어(MRC 3등급) 질병경과에 대한 평가를 위해 2차 입원을 하였다. 2차 입원하여 시행한 근전도 검사상 이전 검사에 비하여 모든 근육

에서 비정상 자발 전위가 증가하였으며 운동 신경전도검사서 compound muscle action potential(CMAP)의 진폭이 감소된 소견을 보여 근육 위축이 의심되었다. 이에 환자의 다발성 근염이 고용량 스테로이드 [프레드니솔론 50 mg (1 mg/kg/일)]에 반응하지 않는 것으로 판단하고 스테로이드 충격요법(메칠프레드니솔론 1,000 mg 정주×3일)을 시행하였으나 CK 374 IU/L, LDH 416 IU/L, AST/ALT 48/84 IU/L로 큰 변화를 보이지 않았고, 근력도 호전되지 않아 정맥 주사용 면역 글로불린(intravenous immunoglobulin, 400 mg/kg/일×5일)을 투여하였다. 정맥 주사용 면역 글로불린을 투여한 이후에도 양측 상하지의 근력이 호전되지 않았고, 프레드니솔론 투여 시 안면홍조, 두통, 얼굴이 달아오는 느낌을 호소하여 스테로이드 근병증의 감별을 위해 프레드니솔론을 트리암시놀론(triamcinolone)으로 대체하면서 감량(16 mg/일)하였다. 이후 환자의 근력이 호전되는 양상(MRC 3-4/3-4등급)이었으며, 추적 관찰한 근효소 치는 큰 변화를 보이지 않았다. 스테로이드 감량 3주(트리암시놀론 16 mg/일로 유지 중) 후 양측 상하지의 근력은 MRC 4/4 등급으로 측정 되었고, 근효소 수치도 CK 90 IU/L, LDH 310 IU/L, AST/ALT 31/39 IU/L로 CK가 정상화되었다. 스테로이드 충격요법이나, 면역글로블린에도 호전되지 않던 근력이 스테로이드 감량으로 인해 호전되었기에 스테로이드에 의한 근병증으로 판단하여 스테로이드는 지속적으로 감량하면서 메소트렉세이트를 증량하였다. 스테로이드 감량 1개월 뒤(트리암시놀론 12mg/일로 유지중) 근육 효소 치는 CK 56 IU/L, LDH 304 IU/L, AST/ALT 25/30 IU/L로 측정되었고, 근력도 서서히 회복되었다

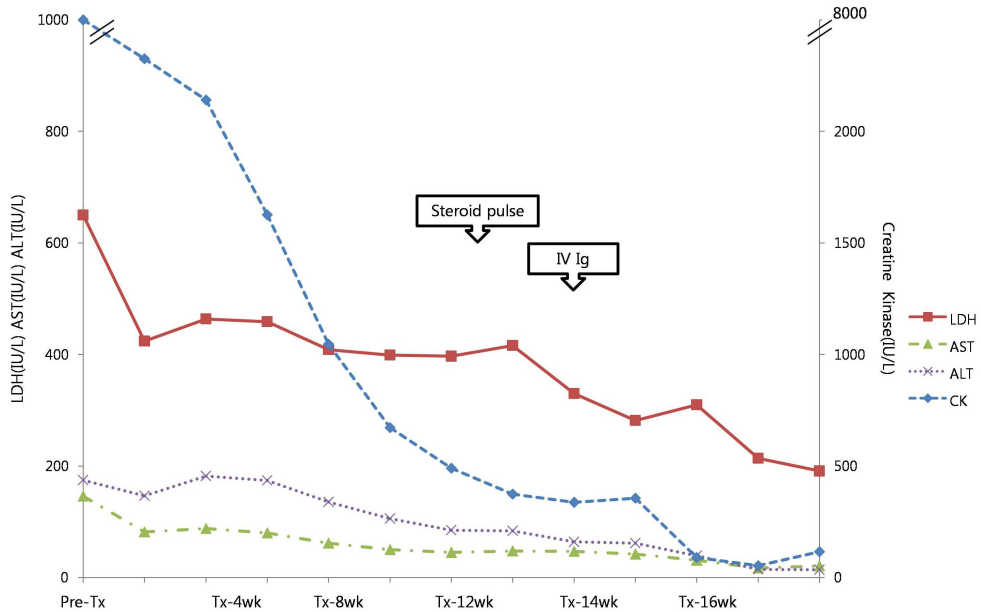


Fig. 2. Change of the muscle enzymes in the course of therapy. LDH: lactate dehydrogenase, CK: creatinine kinase, Tx: treatment, wk: week, Pdl: prednisolone, Tram: triamcinolone, MTX: methotrexate, IVIg: intravenous immunoglobulin.

(Fig. 2). 스테로이드 감량 4개월 뒤 (트리암시놀론 1mg/일로 유지 중) 근효소치는 계속 정상범위를 유지하였고, 환자의 근력은 지속적으로 호전되었으며 (MRC 4-5등급) 3차로 시행한 근전도 검사에서 2차 검사에서 보였던 비정상자발 전위 소견이 없어지고, 이전검사에서 보였던 운동 신경전도검사의 진폭 감소도 정상화되는 소견 보여 트리암시놀론 1mg/일, 메소트렉세이트 10mg (주 1회)으로 유지하며 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

다발성 근염은 골격근의 미만성, 염증성 질환으로 근위 근육 조직의 쇠약과 압통을 동반한다. Bohan과 Peter가 제시한 다발성 근염의 진단기준을 살펴보면 다음의 4가지 항목 ‘대칭

성 사지근위부 근력의 저하, 근생검 조직상 염증세포 침윤, 근효소치의 증가, 근전도 소견상 수의 수축 운동시 저진폭, 다상성, 단지속 등의 특징적인 소견’ 이 모두 있는 경우 다발성 근염으로 진단 내릴 수 있다.¹

다발성 근염의 초기 치료는 고용량의 스테로이드를 사용하여 근력 및 근원성 효소치가 정상화 될 때까지 유지하며 이 기간은 평균 3-6개월이 걸린다. 근력이 개선되는 단계에서부터 스테로이드의 용량을 줄이기 시작하며 대부분의 환자에 있어 관해 유지를 위해 최소한의 프레드니솔론을 일정기간 유지하는 것이 필요하다.³ 발병 초기에 치료를 시작할수록 치료 효과가 빠르고 효과적이다. 스테로이드 치료로 60-80%의 환자에 있어 다발성 근염의 호전이 관찰되며,^{1,2} 스테로이드 치료에 반응이 없거나 스테로이드 감량 중 재발하거나 스테로이드 감

량의 보조로 메소트렉세이트, 아자시오프린 등의 면역억제제를 사용할 수 있으며⁴⁵ 스테로이드 치료에 반응이 없거나 재발한 환자에서 면역글로블린을 투여하기도 한다.⁶

다발성 근염 환자에서 스테로이드로 치료를 하는 도중 근력이 약화되었을 때, 다발성 근염과 스테로이드 근병증의 임상증상, 근전도 소견, 근효소치의 변화가 유사하기 때문에 증상이 다발성 근염의 악화에 의한 것인지, 치료제로 사용중인 스테로이드에 의한 근병증인지를 구별하는 것은 매우 힘들다. 스테로이드 근병증은 오랜 기간 스테로이드를 사용하는 경우에 발생하나, 단기간 동안 고용량 스테로이드를 사용하는 경우에도 유발될 수 있다. 스테로이드 근병증의 명확한 기전은 불분명하나 단백질 합성 감소, 단백질 분해, 탄수화물 대사의 변화, 미토콘드리아의 변화, 전해질 장애, 횡문근형질막의 흥분성 감소 등이 관련된다고 알려져 있다.⁷ 불소화되지 않은 프레드니솔론이나 하이드로코르티손 제제에 비해 덱사메타손이나 트리암시놀론 등과 같은 불소화된 스테로이드 제제 사용 시 더 잘 생기는 것으로 보고 되고 있으나,⁷⁻⁹ 이 증례에서는 프레드니솔론 사용 중 발생하였다. 스테로이드 근병증은 만성 스테로이드 근병증과 급성 스테로이드 근병증 두 분류로 나뉘며 전자는 프레드니솔론 40-60 mg/일 사용 시작 후 몇 주-몇 년이 지난 후 발생할 수 있으며⁷ 후자는 고용량의 스테로이드 사용 (1 mg/kg/일) 5-7일 후에 발생할 수 있다.¹⁰ Kumar는 프레드니솔론 (40 mg/일)을 한 차례 사용한 후 급성 스테로이드 근병증이 발생한 경우를 보고하기도 하였다.⁷ 스테로이드 근병증은 근위부 근육의 무력감을 호소하며 원위부로 진행되는 양상을 보이고 통증도 동반하기에

다발성 근염의 증상과 유사하다. 만성 스테로이드 근병증은 근전도 검사와 신경전도검사에서 muscle stretch reflex와 sensory examination 상 정상 소견을 보이지만 급성 스테로이드 근병증의 경우에는 다발성 근염과 유사하게 양성 각과, 섬유자발전위, 저 진폭, 다성성 등의 비정상적인 반응을 보일 수 있다. 만성 스테로이드 근병증의 경우 CK 수치는 큰 변화를 보이지 않으나 급성 스테로이드 근병증의 경우 CK 수치가 증가할 수 있다. 만성 스테로이드 근병증의 경우 근육 생검에서 근위축 (muscle atrophy) 소견을 보이며 염증 소견은 관찰되지 않으나 급성 스테로이드 근병증에서는 염증 소견이 관찰될 수 있다. 본 환자에서는 스테로이드 사용 기간이나, 근 효소치의 증가가 없고, 근전도에서 근위축소견이 동반된 것으로 보아 만성 스테로이드 근병증으로 판단된다. 스테로이드 근병증의 치료로는 스테로이드 감량 또는 투여중지가 효과적이며 칼륨, 페니토인, 비타민 E, 단백질동화 스테로이드 투여 등의 여러 가지 연구가 있었으나 아직까지 그 효과를 입증하지는 못하였다.⁹ 따라서 다발성 근염과 스테로이드 근병증의 감별을 위해서는 스테로이드 용량을 조절하는 것이 추천되고 있다. 고용량의 스테로이드 사용으로 증상이 호전된다면 기존의 스테로이드에 반응하지 않는 다발성 근염이기에 스테로이드 용량을 늘리거나, 다른 면역억제제를 추가하여야 한다. 반면, 스테로이드 용량을 줄임으로써 환자가 호전되는 경우에는 스테로이드 근병증을 의심해야 한다. 본 증례는 다발성 근염으로 진단된 후 고용량의 프레드니솔론 (1 mg/kg/일)을 사용하면서 근무력 증상 호전되던 중 치료 두 달이 지나면서부터 근효소 수치의 감소속도가 저하되고, 치료 후 3개월이

지나면서는 오히려 근력이 이전보다 악화되어 다발성 근염의 악화여부를 감별하기 위해 스테로이드 충격요법을 시행하였으나 근력에 변화가 없었고 정맥 주사용 면역 글로불린 투여에도 큰 변화를 보이지 않았다. 이에 스테로이드 근병증의 감별을 위해 스테로이드 감량하면서 근무력 증상 호전되며 (MRC 5/5 등급) 근효소 수치도 정상화되었다. 그래서 스테로이드 근병증으로 진단하고 사용 중이던 스테로이드는 지속적으로 감량하였으며, 다발성근염은 메소트렉세이트로 조절 중이다.

이 환자의 경우와 같이 다발성 근염에서는 스테로이드 장기치료로 인해 스테로이드 근병증이 발병할 수 있음을 유념해야 한다. 또한 다발성 근염환자가 고용량의 스테로이드로 치료를 받던 중 증상이 악화되는 경우 사용 중이던 기존의 스테로이드제제에 반응을 하지 않는 것인지, 아니면 스테로이드 근병증이 발생한 것인지를 감별하기 위해 현재까지는 스테로이드 감량이 추천되고 있으나, 좀 더 근본적인 감별방법에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 저자들은 고용량 스테로이드를 투여 받아 호전되던 다발성 근염환자에서 증세가 악화되어 스테로이드를 감량하였고, 그 후 증상이 호전되어 스테로이드 근병증으로 진단된 환자를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. A computer assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine* 1977;86:255-86.
2. Henriksson KG, Sandstedt P. Polymyositis-treatment and prognosis. *Acta Neurol Scand* 1982;65:280-300.
3. Amato AA, Barohn RJ. Evaluation and treatment of inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1060-8.
4. Sokoloff MC, Goldberg LS, Pearson CM. Treatment of corticosteroid-resistant polymyositis with methotrexate. *Lancet* 1971;1:14-6.
5. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis. *Arthritis Rheum* 1981;24:45-8.
6. Cherin P, Herson S, Wechsler B, Piette JC, Bletry O, Coutellier A, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in chronic refractory polymyositis and dermatomyositis: An open study with 20 adult patients. *Am J Med* 1991;91:162-8.
7. Kumar S. Steroid-induced myopathy following a single oral dose of prednisolone. *Neurol India* 2003;51:554-6.
8. Inder WJ, Jang C, Obeyesekere VR, Alford FP. Dexamethasone administration inhibits skeletal muscle expression of the androgen receptor and IGF-1- implications for steroid-induced myopathy. *Clin Endocrinol* 2010;73:126-32.
9. Betters JL, Long JH, Howe KS, Braith RW, Soltow QA, Lira VA, et al. Nitric oxide reverses prednisolone-induced inactivation of muscle satellite cells. *Muscle Nerve* 2008;37:203-9.
10. Dekhuijzen PN, Decramer M. Steroid-induced myopathy and its significance to respiratory disease: a known disease rediscovered. *Eur Respir J* 1992;5:997-1003.