

REVIEW ARTICLE

염증성 장질환의 근골격계 증상

김윤성, 이준¹

조선대학교 의과대학 류마티스내과학교실, 소화기내과학교실¹

Musculoskeletal Manifestation in Inflammatory Bowel Disease

Yun Sung Kim and Jun Lee¹

Divisions of Rheumatology and Gastroenterology¹, Department of Internal Medicine, Chosun University College of Medicine, Gwangju, Korea

Almost 50% of patients with inflammatory bowel disease (IBD) exhibit at least one extra-intestinal manifestation in their lifetime. Extra-intestinal manifestations of IBD are often associated with the intestinal disease activity, reducing the quality of life of the patient but rarely leading to fatal complications. Musculoskeletal involvement is the most frequent extra-intestinal manifestation of patients with IBD but this rarely occurs before IBD is diagnosed. They are manifested in various forms, such as arthropathy, fibromyalgia, and osteoporosis. Therefore, a multidisciplinary team approach including gastroenterologists and rheumatologists are necessary for optimal treatment. This review focuses on the diagnosis and treatment of musculoskeletal manifestations of IBD from the perspectives of rheumatologists who can assist gastroenterologists. (**Korean J Gastroenterol 2019;73:276-284**)

Key Words: Inflammatory bowel diseases; Musculoskeletal diseases; Joint diseases

서론

염증성 장질환은 크게 궤양성 대장염(ulcerative colitis)과 크론병(Crohn's disease)으로 구분되고, 호전과 악화를 반복하는 원인 불명의 만성 염증성 질환이다. 염증성 장질환은 설사, 혈변 또는 복통과 같은 전형적인 위장관 증상 외에도 보고에 따라 다양하지만 50%까지 장외 증상이 동반될 수 있다.¹⁻⁴ 장외 증상은 주로 근골격계, 피부, 간담도계, 안구, 신장 및 호흡기계 등을 침범할 수 있다. 이런 장외 증상들은 대부분 위장관 증상의 발생과 동시에 나타나거나 혹은 이후에 발생하지만, 드물게 위장관 증상 발생 전에 나타나기도 한다.⁵ 염증성 장질환의 근골격계 증상은 가장 흔한 장외 증상으로, 주로 말초 관절병증(peripheral arthropathy), 축성 관절병증(axial arthropathies), 섬유근통(fibromyalgia), 골

다공증(osteoporosis) 그리고 근병증을 등으로 분류할 수 있다. 근골격계 증상들은 주로 비특이적인 형태로 나타나고, 질환 자체의 약물 치료에 집중하다 보면 상대적으로 간과되기 쉽지만 염증성 장질환 환자의 삶의 질을 저하시키고 드물게 치명적인 합병증을 발생시킬 수 있다. 그러므로 소화기내과, 류마티스내과 의사 등을 포함한 전문가로 구성된 다학제적 접근이 요구된다. 본 종설에서는 최근까지 출판된 문헌을 바탕으로 염증성 장질환에 동반될 수 있는 근골격계 증상을 정리하여, 염증성 장질환 환자의 전문적 치료를 주로 담당하는 소화기내과 의료진들에게 정확한 진단과 최적의 치료 방법을 제시하고자 한다.

Received April 3, 2019. Revised May 7, 2019. Accepted May 8, 2019.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이준, 61453, 광주시 동구 필문대로 365, 조선대학교 의과대학 소화기내과학교실

Correspondence to: Jun Lee, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Chosun University College of Medicine, 365 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 61453, Korea. Tel: +82-62-220-3012, Fax: +82-62-224-5494, E-mail: leejun@chosun.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8060-9646>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

본 론

염증성 장질환에서 발생할 수 있는 근골격계 증상들은 말초 관절병증, 축성 관절병증, 섬유근통, 골다공증 그리고 기타 증상들로 나누어 분류해볼 수 있다(Table 1).

1. 말초 관절병증(peripheral arthropathies)

말초 관절병증에는 말초 관절염(peripheral arthritis), 관절염이 없는 관절통(arthralgia without arthritis), 부착부위염(enthesitis) 그리고 손발가락염(dactylitis) 등이 포함된다. 보고에 따르면 크론병이 궤양성 대장염보다 2배 이상 흔히 발생하는 것으로 알려져 있다.⁶ 염증성 장질환 환자에서 말초 관절병증이 발생하는 기전은 아직까지 정확히 밝혀져 있지 않으나 가장 주목을 받는 가설은 장-활막 축(gut synovial-axis) 가설

Table 1. Classification of Musculoskeletal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease¹

	Type	Clinical features and diagnosis	Treatment
Peripheral arthropathies	Type 1 peripheral arthritis	Pauciarticular (<5 joint) Asymmetric involvement of large lower extremities joint Non-erosive, not-deformity, acute Not-severe course, self limiting Associated with IBD disease activity	Management of IBD Acetaminophen NSAIDs
	Type 2 peripheral arthritis	Polyarticular (>5 joint) Symmetric involvement of small upper extremities joint Erosive, more aggressive, chronic Not-associated with IBD disease activity HLA-B27 - negative	Acetaminophen NSAIDs COX-2 inhibitor Sulfasalazine, MTX
	Arthralgia	Pain without swelling or erythema, non-inflammatory	Conservative treatment
	Enthesitis	Pain and swelling at the tendon insertion site Most common-Achilles tendinitis, plantar fasciitis	NSAIDs, sulfasalazine, intraarticular steroid
	Dactylitis	Pain and swelling of the entire digit 'sausage digit' (sausage shape)	NSAIDs, COX-2 inhibitor
	Inflammatory back pain	Age at onset <40 years, Insidious onset Duration of back pain >3 months Morning stiffness, improvement with exercise Normal radiological findings	NSAIDs
Axial arthropathies	Isolated sacroiliitis	Erosion, sclerosis, narrowing of the sacroiliac joints May be asymptomatic, HLA-B27 negative	Regular monitoring of SI joint damage
	Ankylosing spondylitis	Clinical criteria - inflammatory back pain, limitation of motion of lumbar spine, limitation of chest expansion Radiologic criteria - sacroiliitis grade ≥ 2 bilaterally or grades 3-4 unilaterally (the radiological criteria is associated with at least 1 clinical criteria)	Non-pharmacologic treatment NSAIDs, sulfasalazine TNFi, secukinumab
	Spondyloarthritis (SpA)	Associated with HLA-B27, axial joint involvement, asymmetric peripheral arthritis, enthesitis, dactylitis, uveitis, psoriasis, IBD	NSAIDs, sulfasalazine, TNFi
Fibromyalgia		Generalized pain for ≥ 3 months 11 out of 18 tender points	Tricyclic antidepressant, pregabalin, duloxetine and milnacipran
Osteoporosis		Bone mineral density score ≤ -2.5	Bisphosphonate, denosumab, calcium, vitamin D, teriparatide etc.
Others	Osteonecrosis	Marrow infarction Most common site head of femur	Surgical procedure
	Myopathy	Multifactorial in etiology	Depends on etiology
	Polymyositis and dermatomyositis	Symmetric proximal muscle weakness, elevation in serum muscle enzyme, muscle biopsy evidence of myositis, characteristic electromyography pattern of myositis, typical rash of dermatomyositis	Steroid, MTX, azathioprine, intravenous immunoglobulin
	Orbital myositis	Localized inflammation of extra-ocular muscles	Steroid, immunosuppressant
	Gastrocnemius myalgia syndrome	Calf pain as presenting complaint Only gastrocnemius muscle involvement	Steroid, immunosuppressant

IBD, inflammatory bowel disease; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; HLA, human leukocyte antigen; COX-2, cyclooxygenase-2; MTX, methotrexate; TNF, tumor necrosis factor.

이다. 먼저 장내에 발생한 이상 면역 반응이 상피성 장벽의 손상을 일으키고 손상된 장벽 상피를 통하여 장내 항원의 노출, 항체의 흡수 증가 그리고 항원-항체 반응 등이 일어나게 된다. 이에 따라 활성화된 수지상세포(dendritic cell)와 T세포가 종양 괴사 인자(tumor necrosis factor, TNF), 인터페론 감마(interferon- γ) 그리고 인터루킨-13(interleukin [IL]-13) 등과 같은 염증성 시토카인(inflammatory cytokine)을 분비하고, 이들은 프로스타글란딘(prostaglandin)과 류코트리엔(leukotriene)의 합성을 자극하여 염증 반응을 유발한다. 이때 장내 세균과 관절내 활막이 동일한 항원 결정기를 가지기 때문에 장내 염증뿐만 아니라 관절염도 유발하는 것으로 생각하고 있다.⁷

1) 제1형 말초 관절염(type 1 peripheral arthritis)

제1형 말초 관절염은 5개 이하의 관절을 침범하는 소수 관절형을 의미하고, 염증성 장질환 환자의 3.6-6%에서 발생한다. 주로 무릎이나 발목과 같은 하지의 큰 관절을 비대칭성으로 침범하는 경우가 흔하다. 관절의 미란이나 변형과 같은 손상은 거의 발생하지 않기 때문에 상대적으로 좋은 예후를 보인다. 진단은 신체 검사를 통하여 관절에 압통이나 부종이 있는지를 확인하는 것이 가장 중요하다. 혈액 검사에서 류마티스 인자(rheumatoid factor, RF)와 항핵항체(anti-nuclear antibody)는 대부분 음성이므로 진단에 도움을 줄 수 있다.⁸ 치료는 염증성 장질환의 질병 활성도와 밀접한 관련이 있으므로 장의 염증 치료에 초점을 맞추어야 한다. 관절 증상은 염증성 장질환에 대한 적절한 치료를 시행하면 일반적으로 8-10주 안에 호전된다.⁹ 증상이 심한 경우, 증상 조절을 위하여 아세트아미노펜(acetaminophen)이나 비스테로이드성 소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)를 사용할 수 있다. 아직까지 NSAID가 염증성 장질환에 미치는 영향에 대해서는 확실하지는 않다. NSAID에는 비선택적(non-selective) NSAID와 선택적(selective) NSAID인 cyclooxygenase-2 (COX-2) 억제제로 나누어볼 수 있는데, 비선택적(non-selective) NSAID는 유해 효과로 인하여 염증성 장질환 증상이 악화될 수 있다.¹⁰⁻¹² 반면 비교적 위장관계 부작용이 적다고 알려진 COX-2 억제제는 염증성 장질환에 상대적으로 안전하므로 비선택적 NSAID보다 우선적으로 사용할 수 있다.^{13,14} 제1형 말초 관절염 중 하나인 관절만을 침범하는 단관절염은 감염성, 외상성 혹은 결정 관절염을 배제하기 위하여 관절 천자를 시행하여 관절액의 백혈구 수치나 배양 검사를 확인하는 것이 중요하다.¹ 감염성 관절염이 배제되면 증상 완화를 위하여 관절강 내 스테로이드(steroid) 주사를 시행해볼 수 있다.¹

2) 제2형 말초 관절염(type 2 peripheral arthritis)

제2형 말초 관절염은 5개 이상의 관절을 침범하는 경우를 의미하고, 다수 관절형으로 불리기도 한다. 주로 손이나 손목 관절과 같은 상지의 작은 관절을 대칭성으로 침범하고, 방사선 검사에서 관절의 미란이나 손상이 관찰되며, 소수 관절형보다 예후가 좋지 않는 만성 경과를 보이는 경우가 흔하다. 다수 관절형은 염증성 장질환의 질병 활성도와 관련성이 낮아서 염증성 장질환의 치료 여부와 관계없이 지속적으로 나타날 수 있다.^{15,16} 진단에 가장 중요한 것은 신체 검사를 통하여 관절염이 있는지를 확인하는 것이다. 혈액 검사는 질환의 활성도를 평가하기 위하여 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate)와 C-반응 단백질(CRP)을 확인해야 하고, 류마티스 관절염과 같은 다른 자가면역 질환을 감별하기 위하여 RF, anti-nuclear antibody, 항CCP항체(anti-cyclic citrullinated antibody) 검사를 시행해볼 수 있다. 소수 관절형처럼 RF, anti-cyclic citrullinated antibody는 대부분 음성이다. 치료는 아세트아미노펜이나 NSAID를 사용하여 보고, 효과가 없는 경우 술파살라진(sulfasalazine)을 사용해볼 수 있다. 술파살라진은 궤양성 대장염의 치료에 사용되지만 말초 관절염의 치료에도 효과적이다. 술파살라진은 2-3주 동안 500 mg 1정을 하루 2회 복용 후 점진적으로 증량하여 하루 최대 3,000 mg까지 증량하여 복용한다.¹⁷ 술파살라진이 효과가 없을 경우 경구용 메토트렉세이트(methotrexate, MTX) 7.5 mg을 엽산(folic acid)과 함께 일주일에 한 번씩 복용해볼 수 있다.⁹ 경구용 MTX를 복용하여 위장관 부작용이 발생하면 위장관계 독성이 상대적으로 적고, 생체 이용률이 높은 피하주사제를 사용해볼 수 있다.¹

3) 관절염 없는 관절통(arthralgia without arthritis)

관절염이 없는 관절통의 발생률은 염증성 장질환 환자의 5.3-16%로 비교적 흔히 발생할 수 있다. 관절에 통증이 있을 경우 관절염이 아닌 관절통을 염두에 두어야 한다. 관절통 환자는 신체 검사에서 침범 관절의 압통은 있을 수 있으나 부종, 홍반 또는 열감 등과 같은 저명한 염증 소견이 보이지 않는 것이 특징이다. 치료는 아세트아미노펜, NSAID로 대부분 증상이 잘 조절된다.¹ 최근 프로바이오틱스(probiotics)가 염증성 장질환에 동반된 관절통에 효과적이라는 보고를 근거로 임상에서도 적용해볼 수 있을 것으로 생각된다.¹⁸

4) 부착부위염(enthesitis)

부착부위염은 힘줄이 뼈에 닿는 부위에 발생하는 염증으로 주로 아킬레스건(Achilles tendon)의 발뒤꿈치 부착부위, 족저근막(plantar fascia)의 발꿈치뼈(calcaneus) 부착부위 또는 슬개건(patellar ligament)이 무릎뼈에 붙는 부위에 통증

및 부종으로 나타난다(Fig. 1). 염증성 장질환 환자의 6-50%에서 발생하고, 척추 관절염(spondyloarthritis) 환자에서도 비교적 흔히 발생하는 증상이므로 척추 관절염의 동반 여부를 확인해야 한다. 진단은 신체 검사에서 부착부위(enthesitis) 압통의 존재 유무가 중요하고, 필요에 따라 단순 X-선 촬영이나 관절 초음파 등이 진단에 도움이 된다.¹ 최근에는 관절 초음파가 흔히 이용되고 있고, 특징적인 소견으로 부착부위 근처 힘줄(tendon)의 두께가 증가하고, 비균질(inhomogenous)해지며, 심한 경우 석회화(calcification)가 보이기도 한다. 치료는 우선 NSAID와 COX-2 억제제를 투여해볼 수 있고, 술파살라진도 효과적인 것으로 알려져 있다. 국소적인 경우 초음파 유도하 스테로이드 주사를 시행하고, 심한 경우에는 항TNF차단제(TNF- α inhibitor)를 사용해볼 수 있다.

5) 손발가락염(dactylitis)

손발가락염은 손발가락에 발생하는 전반적인 염증을 의미하며, 소시지 모양을 보인다 하여 'sausage digit'로 불리기도 한다. 손발가락의 전반적인 통증과 부종이 저명하게 나타나는 것이 특징이다(Fig. 2). 염증성 장질환 환자의 2-4%에서 나타나고, 척추 관절염과도 밀접한 관련이 있다.¹ 진단은 일반적으로 임상증상과 신체 검사로 진단하고, 필요에 따라 근골격계 초음파와 자기공명영상(MRI) 등을 이용해볼 수 있다. 특히 근골격계 초음파는 손발가락염의 관절과 관절 주변 힘줄, 인대 그리고 연부조직 등과 같은 관절 외 구조물들의 이상 소견을 동시에 관찰할 수 있다. 치료는 비선택적 NSAID, COX-2 억제제가 통증과 염증을 완화시키고, 심한 경우 굽힘근의 윤활 집(flexor synovial sheath)에 스테로이드 주사를 시행하기도 한다.



Fig. 1. Patients show the swelling of the left Achilles tendon indicating Achilles tendinitis (arrows).

2. 축성 관절병증(axial arthropathies)

축성 관절병증은 우리 몸의 중심축을 이루는 골격에 나타나는 관절병증을 의미한다. 염증성 장질환 환자에서 나타나는 축성 관절병증에는 염증성 허리 통증(inflammatory back pain), 단

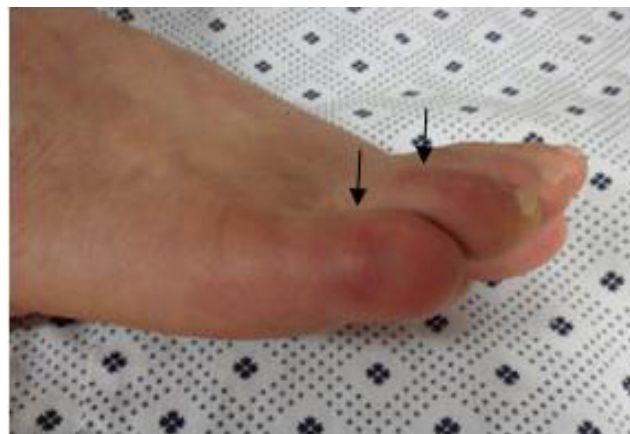


Fig. 2. Patients shows the swelling of the right 4-5th toes (arrows).



Fig. 3. Simple X-ray shows erosion and sclerosis in the sacroiliac joint space (arrows).

독 천장관절염(isolated sacroiliitis), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis) 그리고 척추 관절염이 있다.

1) 염증성 허리 통증(inflammatory back pain)

염증성 허리 통증은 40세 이하의 환자에서 주로 잠행성 발현(insidious onset)으로 나타나고, 3개월 이상 증상이 지속되며, 조조 강직(morning stiffness)이라는 특징적인 증상이 있다. 또한 척추관 탈출증(herniation of nucleus pulposus)이나 척추관 협착증(spinal stenosis)과 같은 일반적인 퇴행성 질환과 달리 활동하면 호전되고, 휴식을 취하면 오히려 악화되는 특징이 있다. 방사선학적 이상 소견 없이 이러한 증상만 존재하는 경우를 염증성 허리 통증으로 따로 분류하였고, 17-22% 정도가 여기에 해당하는 것으로 생각되고 있다.¹ 치료는 NSAID가 효과적이다.

2) 단독 천장 관절염(Isolated sacroiliitis)

단독 천장 관절염은 방사선 검사에서 천장 관절(sacroiliac joint)에 미란, 경화, 협착 또는 확장과 같은 천장 관절염(sacroiliitis)을 보이면서 아무런 증상이 없을 때 진단할 수 있다(Fig. 3). 축성 관절병증에서 가장 높은 유병률(16-46%)이 보고되고 있고, 강직성 척추염(ankylosing spondylitis)으로의 진행은 드문 것으로 알려져 있다.⁵ 혈액 검사에서 인백혈구 항원 B27 (human leukocyte antigen B27, HLA-B27)이 90% 이상 양성으로 나오는 강직성 척추염과 달리 단독 천장 관절염에서는 음성으로 나오므로 감별에 유용하게 사용하게 된다. 증상이 없으므로 치료는 필요하지 않고, 정기적으로 진행 여부를 관찰한다.

3) 강직성 척추염(ankylosing spondylitis)

염증성 장질환 환자의 10%에서 나타나고 건강한 사람과 비교하면 20배 이상 높은 발병률이 보고되고 있다. 대부분 환자들이 HLA-B27 양성이고, 염증성 허리 통증의 임상 증상과 천장 관절염의 방사선학적 이상이 모두 존재한다. 강직성 척추염의 진단은 아직도 1984년 개정된 뉴욕 진단기준(1984 modified New York criteria)에 따라 이루어진다. 염증성 허리 통증, 척추 관절의 전후 혹은 좌우 운동성 제한 그리고 심호흡 시 흉부 확장의 감소와 같은 임상적 증상이 최소한 한 가지 이상 존재하고, 단순 방사선 X-선 사진에서 저명한 천장 관절염이 존재하면 진단할 수 있다. 진행된 경우 단순 X-선 검사에서 대나무 모양의 척추(bamboo spine)가 관찰되기도 한다(Fig. 4). 최근에는 질병 초기에는 단순 X-선의 이상은 없으나 자기공명 영상(MRI)에서 천장 관절의 골수 부종(bone marrow edema)과 같은 특징적인 염증 소견이 관찰되므로, 조기 진단을 위하여 MRI를 사용해볼 수 있다. 강직성 척추염의 치료는 염증성 장질환이 동반되지 않은 강직성 척추염 환자의 치료와 비슷하다.

비약물적인 치료로 물리 치료, 재활 치료, 운동 요법(수영, 스트레칭, 심호흡) 등을 시행해볼 수 있고, 이는 척추의 운동성을 향상시키고 장애를 방지하며 증상을 완화시키는 데 도움이 된다.¹⁹ 약물 치료로는 NSAID가 1차 선택 약제로 증상의 완화뿐만 아니라 관절의 변형을 억제해주는 효과도 있다. MTX나 전신 스테로이드는 효과가 없고, 강직성 척추염에 동반된 관절염이나 부착부위염과 같은 말초 증상에 술과살라진이 효과적이라고 알려져 있다.^{20,21} 이들 약물에 반응이 없고 증상이 심한 경우 다양한 생물학적 제제(biologic agent)를 사용해볼 수 있다. 항TNF차단제인 인플릭시맙(infliximab), 아달리무맙(adalimumab) 또는 골리무맙(golimumab)은 염증성 장질환과 강직성 척추염이 동반된 환자에서 효과적으로 사용해볼 수 있다.²¹⁻²⁷ TNF- α 용해성 수용체(soluble receptor) 제제인 이타너셉트(etanercept)는 강직성 척추염에서만 효과가 있고, 장의 염증에는 상대적으로 효과가 낮으며, 드물게 염증성 장질환을 악화시킬 수 있으므로 주의가 필요하다.²⁸ 항TNF차단제 외에 베돌리주맙(vedolizumab)은 강직성 척추염이 동반된 환자에서 사용하는 임상 연구들이 진행 중이며,^{29,30} IL-12와 IL-23에 대한 단클론항체인 유스테키누맙(ustekinumab)은 강직성 척



Fig. 4. Simple X-ray shows vertebral body fusion that resembles a bamboo stem in ankylosing spondylitis (arrows).

추염의 증상을 호전시킨다는 보고도 있어 두 질환이 동시에 있을 경우 사용해볼 수 있는 약제로 기대해볼 만하다. 최근에는 IL-17A를 차단하는 단클론항체인 세큐키누맙(secukinumab)이 항TNF차단제에 반응이 없는 강직성 척추염 환자에서 많이 사용되고 있다. 강직성 척추염은 염증성 장질환에 동반된 근골격계 질환중에서도 관절의 손상, 변형 등이 지속적으로 진행하는 예후가 좋지 않은 질환이므로 조기 진단과 적절한 치료가 매우 중요하다. 염증성 장질환 환자가 염증성 허리 통증을 호소하면 혈액 검사를 통하여 HLA-B27의 양성 여부를 확인하고, 천장 관절의 X-선 검사를 통하여 천장 관절염이 의심되면 되도록 빨리 류마티스내과 의사에게 협진하여 다학제 진료를 시행해야 한다.

4) 척추 관절염(spondyloarthritis, SpA)

척추 관절염은 HLA-B27과 연관된 유전적 배경하에 천장 관절염을 포함한 축성 관절(axial joint)의 침범, 하지의 비대칭적 말초 관절염, 부착부위염, 손발가락염과 같은 관절병증에 포도막염, 건선(psoriasis), 염증성 장질환과 같은 관절외 증상을 공유하는 질환군을 의미한다. 과거 분류법에 의하면 강직성 척추염을 포함한 반응 관절염(reactive arthritis), 건선 관절염(psoriatic arthritis), 염증성 장질환 연관 척추 관절염(inflammatory bowel disease related SpA), 소아기 발병 척추 관절염(juvenile onset SpA), 미분화척추 관절염(undifferentiated SpA) 등이 포함되었다.³¹ 그러나 이러한 분류법은 질환 간 특성이 중복되어 각 질환을 구분하기 힘들고 조기 진단이 어렵다는 문제점이 제기되었다. 이에 2010년 국제척추관절염학회(Assement of SpondyloArthritis international Society)에서는 나이(45세 이하), 허리 통증, MRI 소견, HLA-B27 양성, 다양한 척추 관절염의 특징 등을 고려하여 강직성 척추염을 포함한 축성 척추 관절염(axial SpA)과 말초성 척추 관절염(peripheral SpA)으로 나눈 새로운 분류 기준을 제시하였다.³² 새롭게 분류한 기준에서는 척추 관절염의 일반적인 특징으로 염증성 허리 통증, 관절염, 부착부위염, 손발가락염, 포도막염, 건선 그리고 염증성 장질환 등을 제시하였다. 여기서 주목해야 할 점은 염증성 장질환 환자에서 나타나는 장외 증상들과 척추 관절염의 특징들이 중복되므로 두 질환 간 밀접한 연관성이 있다는 것을 추측할 수 있고, 서로 공존할 수 있음을 항상 염두에 두고 있어야 한다.

3. 섬유근통(fibromyalgia)

3개월 이상의 전신 통증과 압통, 피로감, 인지 장애와 같은 다양한 신체 증상을 특징으로 한다. 염증성 장질환과 섬유근통의 연관성에 대해서는 다양한 보고가 있다. 한 연구에 따르면 정상인보다 염증성 장질환, 특히 크론병 환자에서 더 호발

하는 것으로 보고하였다. 근거로 정상인보다 통증에 대한 낮은 역치를 제시하였고, 전체적인 유병률은 3-3.7%로 보고하였다.³³ 반면 다른 연구에서는 521명의 염증성 장질환 환자를 대상으로 섬유근통의 유병률을 일반인과 비교하였으나 차이가 없었다는 결과를 발표하기도 하였다.³⁴ 상이한 연구 결과는 유전적 배경, 환경적 요인, 인종, 성별 간에 따라 다르게 나타나기 때문인 것으로 추측되므로, 추가적인 연구 결과를 지켜보아야 할 것으로 생각된다. 섬유근통은 3개월 이상의 전신의 만성 통증과 18개의 압통점 중에 11개 이상에서 압통을 느끼면 진단을 할 수 있다. 최근에는 2010년 미국 류마티스학회에서 제시한 진단기준인 전신 통증 지수(Widespread Pain Index, WPI)와 증상 심각도 척도(Symptom Severity Scale, SSS)를 사용하여 WPI가 7점 이상이고 SSS가 5점 이상이거나, WPI가 3-6점이고 SSS가 9점 이상이면 진단하는 기준을 동시에 사용하고 있다.³⁵ 치료는 일반 섬유근통 환자의 경우와 비슷하며 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant)인 아미트리프틸린(amitriptyline)이나 노르트리프틸린(nortriptyline)이 1차 약제로 추천된다. 최근에는 항경련제(anti-convulsant)인 프레가바린(pregabalin)과 세로토닌-노르에피네프린 재흡수억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor) 중에 돌록세틴(duloxetine), 밀나시프란(milnacipran)과 같은 약제들도 효과적으로 사용해볼 수 있다. 그러나 이들 약제는 구강 건조, 어지러움, 불면증, 우울감 등의 부작용을 일으킬 수 있으므로 주의가 필요하다. 섬유근통은 적절한 치료에도 불구하고 증상이 쉽게 호전되지 않는 질환이므로, 약물 치료에도 효과가 없는 경우 류마티스내과 전문의와 상의할 것을 권고한다.

4. 골다공증(osteoporosis)

척추(vertebra)와 고관절(hip)과 같은 중심골에서 시행한 골밀도 검사(bone mineral density)에서 T점수가 -1.0보다 낮고 -2.5보다 높을 경우 골감소증, -2.5보다 낮은 경우 골다공증으로 정의할 수 있다. 골감소증과 골다공증의 유병률은 각각 32-36%, 7-15%이며 비교적 흔히 발생한다. 염증성 장질환 환자에서는 주로 스테로이드 치료의 합병증으로 흔하게 발생하므로, 고용량의 스테로이드 사용 전에 반드시 골밀도 검사를 시행하여 예방 약제의 복용 여부를 결정해야 한다. 최근에는 스테로이드 치료 여부와 관계없이 발생한 골다공증이 보고되었고, 이는 IL-1, IL-6, TNF- α 등과 같은 전염증성 시토카인(proinflammatory cytokine)이 파골세포 형성(osteoclastogenesis)을 일으키기 때문인 것으로 추정하고 있다.^{36,37} 진단은 주로 이중에너지 X-선 흡수 계측법(dual energy X-ray absorptiometry)을 이용한 골밀도 검사법을 사용한다. 위험인자를 가지고 있으면 골절을 예방하기 위하여 1년에 한 번 골밀도 검사를 시행할 것을 고려해야 한다.

치료는 일반적인 골다공증 환자와 유사하게 골절 위험도가 높은 환자들에게 매일 칼슘 1,200 mg과 비타민D 800 IU 이상을 섭취하도록 권고하고 있다. 스테로이드에 의한 2차성 골다공증이 의심되는 경우는 비스포스포네이트제제(bisphosphonate)인 알렌드로네이트(alendronate)나 리세드로네이트(risedronate)가 1차적으로 사용되고, 최근에는 데노슈맙(denosumab)이 효과적이라고 알려져 있다. 기타 50세 이상 폐경 후 여성이라면 에스트로겐(estrogen) 보충 요법, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator)를 사용해볼 수 있다. 이미 골절이 발생한 환자는 골형성(bone formation) 촉진제인 테리파라타이드(teriparatide)가 골다공증 치료 및 골절 부위 증상 완화에 매우 효과적이다.

5. 기타 증상들

1) 골괴사증(osteonecrosis)

염증성 장질환 환자의 0.5% 미만에서 발생하고, 주로 스테로이드 치료에 대한 합병증으로 오는 경우가 흔하다. 특히 골다공증과 마찬가지로 고용량의 스테로이드를 사용하는 경우 주의해야 한다. 대퇴골 골두(femoral head)에 가장 흔하고 다발성으로 발생하기도 한다. 스테로이드 치료 부작용으로 발생하는 것 이외에 명확히 밝혀진 원인은 아직 없다. 진단은 증상을 보이는 부위의 단순 X-선 검사, 컴퓨터단층촬영(CT) 또는 MRI 검사가 유용하다. 관절 치환술 등 수술적인 치료가 필요하기도 하다.

2) 근병증(myopathy)

염증성 장질환 환자에서 근병증은 매우 드문 장외 증상이다. 근병증의 발병은 염증성 장질환 자체가 원인이 되기도 하지만 스테로이드, 5-aminosalicylic acid (5-ASA), 아자티오프린(azathioprine)과 같은 치료 약제에 의하여 유발되거나 동반된 자가면역 질환에 의한 근염(myositis) 등에 의하여 발생하기도 한다. 염증성 장질환에서 근병증은 소장보다는 대장에 염증이 있는 경우 더 호발하고, 궤양성 대장염보다는 크론병에서 더 흔히 발생하는 것으로 알려져 있다. 진단은 근전도 검사가 도움이 되고, 약제 복용력 등을 확인하여야 한다. 치료는 약제가 원인으로 의심되는 경우 신속히 중단하거나 다른 약제로 교체하여야 한다.

3) 안근염(orbital myositis)

염증성 장질환 환자에서 발생하는 안근염은 원인을 알 수 없는 비특이적인 염증 반응으로 1개 이상의 외안근(extraocular muscle)을 침범하여 발생한다.⁴ 편측성이며 급성의 경과를 취하는 경우가 대부분이고 복시, 눈꺼풀의 부종, 결막 충혈, 안

구 통증 등이 관찰된다. 진단은 MRI 또는 CT 등이 도움이 되고, 특징적으로 외안근이 불명확한 경계(blurred margin)를 보이면서 미만성(diffuse)으로 커져있는 소견을 보인다.³⁸ 안구 돌출증(exophthalmos)이 있는 경우에는 비교적 흔한 갑상선 질환인 그레이브스병(Grave's disease)과의 감별이 필요하다. 그레이브스병에서 안근염은 염증성 장질환과 달리 대부분 통증이 없고 양측성으로 발생하며, 전신 증상과 연관이 있고, 서서히 진행되는 특징이 있다. 염증성 장질환에 동반된 안근염은 스테로이드, 아자티오프린 또는 MTX와 같은 면역억제제를 사용해볼 수 있다.

4) 다발성 근육염(polymyositis)과 피부 근육염(dermatomyositis)

근육에 발생하는 자가면역 질환인 다발성 근육염과 피부 근육염은 염증성 장질환 환자에서 매우 드물게 발병하고, 일부 증례보고가 있는 정도이다. 두 질환 모두 근위부 근육의 약화, 근전도 검사상 이상, 혈청 근육 효소의 증가 등을 보이고, 피부 근육염에서는 고트론 구진(Gotttron's papule)이나 눈 주위의 연보라 발진(heliotrope rash) 등의 특징적인 피부 증상이 나타나기도 한다. 진단은 위와 같은 임상증상이 나타날 때 근육 생검을 시행하여 확인할 수 있다. 치료는 스테로이드가 가장 효과적이며, 유지 요법으로 MTX와 같은 면역억제제를 사용한다. 효과가 없을 시에는 정맥주사용 면역글로불린(intravenous immunoglobulin)을 사용해볼 수 있다.

5) 장딴지 근육통 증후군(gastrocnemius myalgia syndrome)

장딴지 근육통 증후군은 장딴지 근육(calf muscle)의 통증이 주 증상이다. 염증성 장질환 환자에서 매우 드물게 나타나는 것으로 보고되지만 실제보다 유병률이 과소 평가되고 있다는 주장도 있으므로 장딴지 근육에 국한된 통증을 호소하는 경우 의심해봐야 한다. 진단은 장딴지 근육에만 존재하는 비특이적인 근육염이나 혈관염 소견을 생검을 통하여 확인할 때 가능하다. 치료는 스테로이드 또는 MTX와 같은 면역억제제가 도움이 된다.

결 론

우리나라에서도 염증성 장질환의 유병률이 증가함에 따라 이와 동반되어 나타나는 근골격계 증상에 대한 관심이 증가되고 있다. 근골격계 질환이 동반된 환자들은 주로 관절의 통증, 피로감, 근력의 약화 그리고 전신의 위약감 같은 증상을 호소하기 때문에 위장관계 증상과 더불어 삶의 질을 저하시키는 주요한 원인이 될 수 있다. 또한 관절염이나 척추 관절염은

조기에 진단하여 적절한 치료를 하지 않으면 관절의 장애나 변형과 같은 심각한 결과를 초래할 수 있다. 그러므로 올바른 진단과 최적의 치료를 위하여 근골격계 증상에 대한 전반적인 이해가 필요하고, 염증성 장질환 환자에서 근골격계 증상이 발생하면 류마티스내과 의사와 유기적인 협진을 통한 다학제적 접근이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Sheth T, Pitchumoni CS, Das KM. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease: a revisit in search of immunopathophysiological mechanisms. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:308-317.
- Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1794-1800.
- Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Díaz-Rubio M. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc)* 2005;125:297-300.
- Bourikas LA, Papadakis KA. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1915-1924.
- Brown SR, Coviello LC. Extraintestinal manifestations associated with inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am* 2015;95:1245-1259, vii.
- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1982-1992.
- Ferreira SDC, Oliveira BBMD, Morsoletto AM, Martinelli ADLC, Troncon LEDA. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: clinical aspects and pathogenesis. *J Gastroenterol Dig Dis* 2018;3:4-11.
- Schorr-Lesnick B, Brandt LJ. Selected rheumatologic and dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988;83:216-223.
- Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12:4819-4831.
- Feagins LA, Cryer BL. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause exacerbations of inflammatory bowel disease? *Dig Dis Sci* 2010;55:226-232.
- Alzoghaibi MA, Walsh SW, Willey A, Yager DR, Fowler AA 3rd, Graham MF. Linoleic acid induces interleukin-8 production by Crohn's human intestinal smooth muscle cells via arachidonic acid metabolites. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G528-G537.
- Tanaka K, Suemasu S, Ishihara T, Tasaka Y, Arai Y, Mizushima T. Inhibition of both COX-1 and COX-2 and resulting decrease in the level of prostaglandins E2 is responsible for non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-dependent exacerbation of colitis. *Eur J Pharmacol* 2009;603:120-132.
- Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:910-914.
- Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, et al. An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1371-1380.
- Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008;40 Suppl 2:S253-S259.
- Williams H, Walker D, Orchard TR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:597-605.
- Generini S, Giacomelli R, Fedi R, et al. Infliximab in spondyloarthritis associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1664-1669.
- Karimi O, Peña AS, van Bodegraven AA. Probiotics (VSL#3) in arthralgia in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a pilot study. *Drugs Today (Barc)* 2005;41:453-459.
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-62.
- Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med* 2013;11:88.
- Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:423-432.
- Barrie A, Regueiro M. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1424-1429.
- Heldmann F, Brandt J, van der Horst-Bruinsma IE, et al. The European ankylosing spondylitis infliximab cohort (EASIC): a European multicentre study of long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:672-680.
- Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142:1102-1111.e2.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-1239.
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-838.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:96-109.e1.
- Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:74-76.
- Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An overview of the mechanism

- of action of the monoclonal antibody vedolizumab. *J Crohns Colitis* 2016;10:1437-1444.
30. Fleisher M, Marsal J, Lee SD, et al. Effects of vedolizumab therapy on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2018;63:825-833.
31. Arvikar SL, Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2011;4:123-131.
32. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
33. Buskila D, Odes LR, Neumann L, Odes HS. Fibromyalgia in inflammatory bowel disease. *J Rheumatol* 1999;26:1167-1171.
34. Palm O, Moum B, Jahnsen J, Gran JT. Fibromyalgia and chronic widespread pain in patients with inflammatory bowel disease: a cross sectional population survey. *J Rheumatol* 2001;28:590-594.
35. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American college of rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:600-610.
36. Sakellariou GT, Moschos J, Berberidis C, et al. Bone density in young males with recently diagnosed inflammatory bowel disease. *Joint Bone Spine* 2006;73:725-728.
37. Mundy GR. Osteoporosis and Inflammation. *Nutr Rev* 2007; 65(12 Pt 2):S147-S151.
38. Gordon LK. Orbital inflammatory disease: a diagnostic and therapeutic challenge. *Eye (Lond)* 2006;20:1196-1206.