

## 류마티스 질환에 동반된 석회증 2예

연세대학교 의과대학 내과학교실

이승우 · 이상원 · 손명균 · 김유진 · 이광훈 · 강은진 · 최상태 · 박민찬 · 박용범 · 이수곤

= Abstract =

### Two Cases of Calcinosis Cutis Combined with Rheumatologic Disease

Seung Woo Yi, M.D., Sang Won Lee, M.D., Myoung Kyun Son, M.D., Yu Jin Kim, M.D.,  
Kwang Hoon Lee, M.D., Eun Jin Kang, M.D., Sang Tae Choi, M.D., Min Chan Park, M.D.,  
Yong Beom Park, M.D., Soo Kon Lee M.D.

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

The calcinosis, dystrophic soft tissue calcification, occurs in damaged or devitalized tissues normal calcium/phosphorus metabolism. It is the subcutaneous tissues of connective tissues disease – primarily systemic lupus erythematosus, scleroderma, or dermatomyositis – and may involve a relatively localized area. The calcinotic accumulations may result in muscle atrophy, joint contractures, and skin ulceration complicated by recurrent episodes of local inflammation and infection. Calcinosis may be the source of both pain and disability in connective tissue disease patients. While various therapeutic modality have been used, no treatment has convincingly prevented or reduced calcinosis. We report two cases of calcinosis cutis combined with rheumatic disease.

**Key Words:** Calcinosis cutis, Dystrophic calcification, Rheumatic disease

< 접수일 : 2007년 6월 20일, 심사통과일 : 2007년 8월 16일 >

※통신저자 : 이 수 곤

서울시 서대문구 신촌동 134번지

연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 02) 2228-1947, Fax : 02) 393-6884, E-mail : sookonlee@yuhs.ac

## 서 론

비정상 조직 석회화(dystrophic calcification)는 전신 홍반루푸스, 전신성 경화증, 피부 근염 등 결체조직 질환 환자의 피부 및 피하 조직에서 발생할 수 있는 것으로 보고되었고 (2), 정상 칼슘/인 대사 반응을 보이는 환자에서도 조직 손상에 따라 빈번히 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다. 류마티스 질환 환자에서 석회증은 만성적인 조직 염증에 기인하며, 저산소증, 혈관 분포 감소, 구조적 손상, 연령 증가에 따른 변화, 대식 세포의 활동성 증가 등에 의해서 악화 진행한다 (3). 국외에서는 몇 차례 류마티스 질환에 동반된 석회증에 대한 보고가 있었으나, 국내에는 전신홍반루푸스와 관련된 증례 한차례뿐이며 (1), 피부 근육염, 전신 경화증과 관련된 증례 보고 및 유병률 및 병태 생리, 치료에 대한 보고는 없는 실정이다. 저자들은 류마티스 질환에서 동반된 석회증 2예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

### 증례 1

28세 여자가 내원 3개월 전부터 시작된 피부경화증세와 2주전부터 시작된 피부 발적으로 내원하였다. 환자는 3년 전에 양측 상완 motor grade II의 근육 무력감과 피부발진(Gottron's papule) 및 CK 수치 상승이 있어 시행한 근육 조직 검사결과 피부 근염 진단받고, 외래 추적 관찰하며 prednisolone 2.5 mg, cyclosporine 50 mg 복용하고 있었다. 고혈압, 당뇨, 간염, 폐결핵의 과거력이나 루푸스, 자가 면역 질환의 가족력 및 흡연력과 음주력은 없었다.

내원 당시 전신 무력감을 호소하였으며 발열, 오한, 두통, 연하곤란, 호흡곤란, 관절통, 피부 소양증은 없었다. 신체 검사에서 혈압 130/80 mmHg, 맥박수 77회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.4°C이었고, 만성 병색을 보였으며 의식은 명료하였다. 피부는 따듯하고 습하였으며 좌측 유방, 좌측 흉부 및 좌측 하복부에서 단단하게 촉진되며 발적되어 있었다. 결막은 창백하지 않았으며 공막에 황달은 관찰되지 않았다.

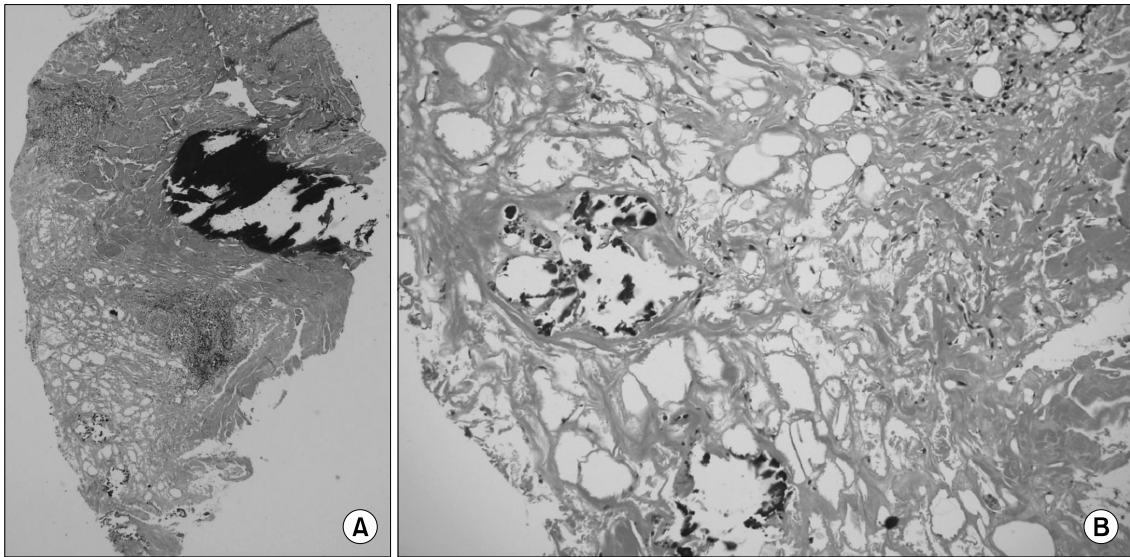
경부 및 액와부 임파절은 촉진되지 않았고, 흉부 청진에서 호흡음과 심음은 규칙적이었고 수포음이나 심잡음은 없었다. 복부 촉진상 압통은 없었으며, 경골 부위의 함요 부종은 없었다.

말초 혈액 검사에서 백혈구 7,110/mm<sup>3</sup>, 혈색소 10.2 g/dL, 헤마토크리트 33.5%, 혈소판 341,000/mm<sup>3</sup>이었고, 혈청 생화학 검사는 BUN 10.1 mg/dL, creatinine 0.3 mg/dL, uric acid 3.8 mg/dL, calcium 8.8 mg/dL, phosphorus 4.7 mg/dL, protein 7.6 g/dL, albumin 3.3 g/dL, AST 15 IU/L, ALT 19 IU/L, CK 63 IU/L, LDH 278 IU/L, cholesterol 123 mg/dL였다. 급성상 반응 물질 검사는 ESR 64 mm/hr, CRP 6.23 mg/dL이었고, 자가 면역 항체 검사는 항핵항체 음성, 항-Sc170항체 음성, 항 RNP항체 음성, 항-Jo1 252 AAU (정상 150 AAU 미만)로 증가되었다. 칼슘 대사 검사에서 PTH 29.08 pg/mL (정상 10~65 pg/mL), 25-OH-vitaminD 6.73 ng/mL (정상 9.0~37.6 ng/mL), calcitonin 1.5 pg/mL (정상 10 pg/mL 미만)이었다. 악성 종양과의 관련성을 확인하기 위해 시행한  $\beta$ 2-MG 1.83 mg/L와 CEA 1.23ng/mL로 모두 정상 범위이었다.

흉부 X선 검사 및 복부 단순 촬영 결과 환자가 증상을 호소하던 부위인 좌측 유방 및 좌측 흉부, 좌측 하복부에 광범위한 석회 침착 소견이 관찰되었고, 복부 및 흉부 전산화단층촬영을 시행한 결과 내부 장기에 다른 이상 소견은 관찰되지 않아(그림 1) 좌측 하복부 피부에서 조직 검사를 시행하였다. 조직 검사 결과 지방 괴사 및 석회화 소견이 관찰되었



Fig. 1. Abdomen-pelvis CT at diagnosis, Case 1. There are extensive calcifications and fascial thickening involving left side abdominal wall, subcutaneous layer predominantly.



**Fig. 2.** Microscopic findings showing fat necrosis with calcification (H&E stain  $\times 40$ ) (A) and vacuolar interface dermatitis with necrotic keratinocytes (H&E stain  $\times 200$ ) (B). Case 1.

다(그림 2). 환자는 diltiazem HCL 180 mg/일, colchicine 1.2 mg/일, risedronate sodium 5 mg/일을 복용하기 시작하였다. 퇴원 후 9개월째 시행한 복부 전산화단층촬영에서 석회 침착이 더 이상 진행하지 않았으며, 환자는 투약 유지하며 현재 외래 추적 관찰 중이다.

## 증례 2

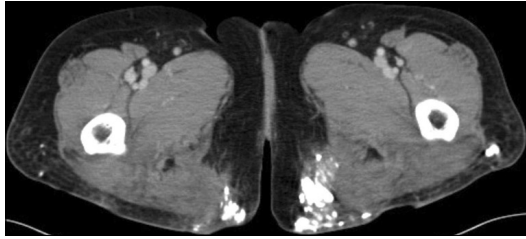
57세 여자가 내원 2개월 전부터 시작된 양측 팔꿈치와 엉덩이, 허벅지 부위의 단단하게 만져지는 결절이 있어서 내원하였다. 환자는 11년 전 전신 무력감, 미열, 관절통, 레이노 현상이 있었으나 자가면역 항체 모두 음성으로, 미분화형의 결체조직 질환 진단 받았고 외래 추적 관찰하며 prednisolone 5 mg 복용하고 있었다. 고혈압, 당뇨, 간염, 폐결핵의 과거력이나 루푸스, 자가 면역 질환의 가족력 및 흡연력과 음주력은 없었다.

내원 당시 전신 무력감을 호소하였으며 발열, 오한, 두통, 연하곤란, 호흡곤란, 관절통, 피부 소양증은 없었다. 신체 검사에서 혈압 130/75 mmHg, 맥박수 75회/분, 호흡수 16회/분, 체온  $36.5^{\circ}\text{C}$ 였고, 만성 병색을 보였으며 의식은 명료하였다. 피부는 따뜻하고 습하였으며 대퇴부 후방 및 양측 팔꿈치, 허벅지

에서 최대 크기  $4.0 \times 3.0$  cm 정도의 딱딱한 피부 결절이 촉진되었다. 결절 주위로 압통은 없었다. 결막은 창백하지 않았으며 공막에 황달은 관찰되지 않았다. 흉부 청진상 양측 하폐야에서 수포음이 청진되었으나 천명은 들리지 않았고, 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 없었다. 복부 촉진상 압통은 없었다.

말초 혈액 검사에서 백혈구  $9,440/\text{mm}^3$ , 혈색소 12.9 g/dL, 헤마토크리트 38.2%, 혈소판  $194,000/\text{mm}^3$ 이었고, 혈청 생화학 검사는 BUN 12.8 mg/dL creatinine 0.7 mg/dL, uric acid 3.8 mg/dL, calcium 8.8 mg/dL, phosphorus 4.2 mg/dL, protein 7.6 g/dL, albumin 4.7 g/dL, AST 21 IU/L, ALT 14 IU/L, CK 55 IU/L, LDH 320 IU/L, cholesterol 123 mg/dL였다. 급성상 반응 물질 검사는 ESR 3 mm/hr, CRP 0.224 mg/dL이었고, 자가 면역 항체 검사에서 항핵항체, 항-DNA항체, 항-Scl70항체, 항-cardiolipin항체 모두 음성이었고 항-RNP항체는 29.3AU (정상 20AU 미만)로 약양성이었다. 칼슘 대사 검사는 PTH 7.39 pg/mL, 25-OH-vitamin D 8.48 ng/mL이었다. 악성 종양과의 관련성을 확인하기 위해 시행한 CA 125 12.4U/mL와 CEA 0.7 ng/mL로 모두 정상 범위이었다.

골반 단순 촬영 결과 환자가 증상을 호소하던 부위인 양측 골반 후방으로 석회 침착 소견이 확인되



**Fig. 3.** Abdomen-pelvis CT showed extensive calcification involving gluteal area, subcutaneous layer predominantly. Case 2.

었고, 전산화단층촬영을 시행한 결과(그림 3), 내부 장기에 다른 이상 소견은 관찰되지 않아 우측 골반 후방에서 피부 조직 검사를 하였다. 조직 검사 결과 지방 괴사 및 이영양성 석회화 소견 관찰되어 diltiazem 180 mg/일, warfarin 1 mg/일, alendronate 70 mg/주 사용하고 prednisolone 5 mg/일 유지하며 외래 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

피부 석회증(calcinosis cutis)의 원인은 전이성 석회화(metastatic calcification), 종양성 석회화(tumoral calcification), 특발성 석회화(idiopathic calcification), 칼시피락시스(calciophylaxis), 비정상 조직 석회화 등 다섯 가지로 구분한다.

전이성 석회화는 주로 혈관, 근육, 신장, 심근, 위, 폐 등의 내부 장기에 발생한다. 이는 과칼슘증을 일으키는 일차성 부갑상선 기능 항진증, 비타민 D 과잉섭취, 우유-알카리 증후군, 악성 종양이 원인이며 정상 조직의 칼슘 침착에 의해 피부 석회화가 일어난다 (4).

종양성 석회화는 혈청 칼슘은 정상 수치이며, 인 수치의 상승이 동반되어 있는 경우 발생할 수 있는 드문 질환이다. 정확한 병태 생리는 밝혀지지 못하였으나, 관절 주위 조직에 미세 손상이 생기고, 소량의 출혈이 동반되며 조직구(histiocyte)가 축적되어 조직 손상이 시작되는 것으로 보고되었다 (5).

특발성 석회화는 정상 대사를 보이는 건강한 성인에서 발생한다. 석회화를 설명할 만한 유발 인자 없이 유방, 음부 등 피부의 국한된 부위에 발생하며, 병태 생리는 알려지지 않았다 (6,7).

칼시피락시스는 신부전 환자에서 드물게 발생하는 혈관병증(vasculopathy)이다. 원인은 허혈(ischemia)에 의해 피부 및 피하 지방을 포함한 종말기관 손상(end-organ damage)이 초래되어 유방, 복부, 넓적 다리 부위 등의 피하 지방에서 궤양, 석회화가 발생하는 것으로 알려져 있다. 한편, 투석을 하는 말기 신부전 환자에서의 유병률은 평균 1~4%인 것으로 보고되었다 (8,9).

비정상 조직 석회화는 가장 흔하게 발생할 수 있는 피부 석회증이다. 정상 혈청 칼슘, 인 수치를 나타내는 결체 조직 질환의 환자에서 나타날 수 있으며 퇴행성 질환이나 종양과는 관련이 적은 것으로 알려져 있다 (10). 비정상 조직 석회화의 원인은 만성적인 조직 염증에 따른 저산소증, 혈관 분포 감소(hypovascularity), 대식 세포의 활동성 증가, 구조적 손상, 연령 증가에 따른 변화가 조직 손상을 일으키며 이로 인해 gamma-carboxy glutamic acid (GCGA) 및 조직 내로 칼슘 유입이 증가되어 발생하는 것으로 설명되었다 (2). 피부 근염, 전신성 경화증, 전신 홍반루푸스 등 류마티스 질환 환자에서 손가락 끝이나 관절 펴쪽(extensor aspects)으로의 국소적인 발생도 있으나, 피부 및 피하 지방층을 모두 침범하여 광범위한 영역으로 석회화가 진행되기도 한다. 석회질의 축적은 다양한 크기의 결절을 형성하며, 이차적으로 근육의 위축을 일으킬 수 있는 것으로 보고되었다 (11). 비정상 조직 석회화의 유병률은 전신성 경화증에서 25%, 유년기 피부 근염(juvenile dermatomyositis)을 포함한 피부 근염 전체에서 30~70%, 전신홍반루푸스에서 17%로 비교적 높은 것으로 보고되었으나 (2). 그러나 국내에서 류마티스 질환과 동반된 석회증의 보고는 전신홍반루푸스에 동반되었던 단 1예 뿐으로 외국의 보고와는 유병률을 비교하기 어려우며, 기타 류마티스 질환과 동반된 석회증에 대한 보고는 없는 실정이다.

현재까지 석회증을 예방하거나 빈도를 줄이는 것에 대해 일반적으로 인정된 치료는 없으며, 석회증의 치료와 연관된 관리화 임상 시험도 매우 부족한 실정이다. 석회증에서 GCGA 농도가 높은 것이 확인되며 GCGA에 영향을 주는 효소에 warfarin이 민감하다는 것을 이용하여, Cukierman 등은 warfarin의 치료 효과를 보고하였다 (12). 또한 colchicine의 anti-

inflammatory effect, diltiazem의 calcium influx inhibition, probenecid의 renal phosphate clearance증가, bisphosphonates의 calcification process 억제 기전을 이용한 각각의 치료 효과 보고가 있었다 (13,14). 한편 석회증으로 인한 압통 및 운동 기능 이상 시에 완화 치료(palliative treatment) 목적의 수술이나 CO2 laser 사용 효과도 보고되었다 (15).

본 증례는 피부 근염 및 미분화형 결체 조직 질환 환자에서 발생한 비정상 조직 석회증이었다. 두 환자 모두에서 칼슘 대사의 이상 소견은 없었고, 악성 종양과의 연관성은 관찰되지 않았다. 일차 치료제로 diltiazem과 bisphosphonates를 사용하였으며, 약제 사용 이후에 석회화의 진행 소견은 관찰되지 않고 있다. 압통이나 운동 기능 이상이 동반되지 않아 고식적인 수술이나 CO2 laser는 사용하지 않았다. 치료 약제의 효용성에 대한 비교가 없어 두 가지 약제를 병합하여 사용을 하였으나, 향후 석회화가 현재처럼 진행하지 않고 유지 된다면 약제 복용을 얼마나 더 유지해야 할 지에 대해 고민해 보아야 할 것이며, 현재보다 석회화가 진행되었다면 치료 약제의 변경이나 고식적인 수술도 고려해 보아야 하겠다.

류마티스 질환에서 석회증 발생에 대해 현재까지 국내에서는 질환의 빈도나 치료 성적에 대한 임상 시험이나 증례 보고, 비교 분석에 대한 보고가 없다. 이는 환자가 호소하는 증상을 간과하였기 때문일 수 있으나, 한편으로는 외국에서의 유병률 보고와는 달리 국내에는 실제 발생 빈도가 매우 낮을 가능성도 배제할 수 없다. 향후 유병률과 치료 방법 및 그 효용성 등 체계적인 임상 연구를 위한 자료로서 활용되기 위해서는, 주의 깊은 진단과 증례 보고를 통해 계속해서 정보를 축적하는 것이 필요할 것으로 판단된다.

## 요 약

전신홍반루푸스, 전신성 경화증, 피부근염 등 류마티스 질환 환자의 피부 조직에서 칼슘, 인 대사 과정의 장애가 없이도 석회증이 발생할 수 있는 것으로 보고되었다. 저자들은 피부근염 및 미분화형 결체 조직 질환 등 류마티스 질환에서 동반된 석회증 2예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바

이다.

## REFERENCES

- 1) 박진현, 심영학, 배선우, 이광훈, 조휘율, 김호근. 전신성 홍반성 낭창에 동반된 범발성 연부조직 석회증. 대한내과학회지 1989; 37: 427-32.
- 2) Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic diseases. Semin Arthritis Rheum 2005;34:805-12.
- 3) Halverson PB, Ryan LM. Arthritis associated with calcium-containing crystals. In: Klippel JH, ed. Primer on the rheumatic diseases. 12th ed. p. 299-306, Atlanta, GA, Arthritis Foundation, 2001.
- 4) Tan AWH, Ng HJ, Ang P, Goh YT. Extensive calcinosis cutis in relapsed acute lymphoblastic leukaemia. Ann Acad Med Singapore 2004;33:107-9.
- 5) Qadri SRM, Choksey MS, Shad A. Tumoural calcinosis of the cervical spine: case report, pathogenesis and differential diagnosis. Br J Neurosurg 2005;19: 185-90.
- 6) Guermazi A, Grigoryan M, Cordoliani F, Kerob D. Unusually diffuse idiopathic calcinosis cutis. Clin Rheumatol 2007;26:268-70.
- 7) Terranova M, Amato L, Palleschi GM, Massi D, Fabbri P. A case of idiopathic calcinosis universalis. Acta Derm Venereol 2005;85:189-90.
- 8) Wilmer A, Magro M. Calciophylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. Seminars in Dialysis 2002;15:172-86.
- 9) Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciophylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. Surgery 1997;122:1083-90.
- 10) Marzano AV, Kolesnikova LV, Gasparini G, Alessi E. Dystrophic calcinosis cutis in subacute lupus. Dermatology 1999;198:90-2.
- 11) Whyte MP. Extraskeletal (ectopic) calcification and ossification. In: Favus MJ, Christakos S, Kleerekoper M, Shane E, Gagel R, Langman CB, Stewart AF, eds. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 2nd ed. p. 386-95, New York, Raven Press, 1993.
- 12) Cukierman T, Elinav E, Korem M, Chajek-Shaul T. Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2004;63: 1341-3.
- 13) Abdallah-Lotf M, Grasland A, Vinceneux P, Sigal-Grinberg M. Regression of cutis calcinosis with diltiazem.

- zem in adult dermatomyositis. Eur J Dermatol 2005; 15:102-4.
- 14) Ambler GR, Chaitow J, Rogers M, McDonald DW, Ouvrier RA. Rapid improvement of calcinosis in juvenile dermatomyositis with alendronate therapy J Rheumatol 2005;32:1837-9.
- 15) Bottomley WW, Goodfield MJ, Sheehan-Dare RA. Digital calcification in systemic sclerosis: effective treatment with good tissue preservation using the carbon dioxide laser. Br J Dermatol 1996;135:302-4.
-