

Tacrolimus로 효과적으로 치료된 저항성 다발근육염 1예

한양대학교 의과대학 내과학교실¹, 한양대학교 의과대학 류마티스병원 내과학교실²,
가천의과학대학교 병리학교실³

안용우¹ · 송성현¹ · 황규식¹ · 유대현² · 김나래³ · 김태환²

= Abstract =

A Case of Resistant Polymyositis That Was Successfully Treated with Tacrolimus

Yong Woo Ahn¹, Sungheon Song¹, Kyu Sig Hwang¹,
Dae-Hyun Yoo², Na Rae Kim³, Tae-Hwan Kim²

*Department of Internal Medicine¹, Department of Internal Medicine,
The Hospital for Rheumatic Diseases², College of Medicine, Hanyang University, Seoul,
Department of Pathology, Gachon Medical School³, Incheon, Korea*

Polymyositis is one form of inflammatory myopathy. In some patients, this disease does not entirely respond to conventional initial therapy with glucocorticoid, methotrexate and azathioprine. Multiple options exist for treating these patients, but only intravenous immune globulin has been subjected to a randomized clinical trial. We report here on a case of polymyositis that did not respond to multiple drug therapy, but it did respond to tacrolimus. After treatment with tacrolimus, the patient's disease has been well controlled for many years.

Key Words: Polymyositis, Tacrolimus, Inflammatory myopathy

서 론

다발근육염(polymyositis, PM)과 피부근육염(dermatomyositis, DM)은 염증근육병증으로 분류되는 질환이

다 (1-3). 두 질환의 치료는 스테로이드로 시작하는데, 스테로이드가 근력과 근육의 기능을 개선시킨다는 것이 일반적인 의견이다 (4). 그러나 Troyanov 등의 보고에서와 같이 PM과 DM 환자의 반수 이상에서 스테로이드 단독 치료에 효과를 보지 못한다 (5).

<접수일 : 2009년 6월 19일, 수정일 : 2009년 8월 1일, 심사통과일 : 2009년 8월 10일>

※통신저자 : 김 태 환

서울시 성동구 행당동 17번지

한양대학교 의과대학 류마티스병원 내과학교실

Tel : 02) 2290-9205, Fax : 02) 2298-8231, E-mail : thkim@hanyang.ac.kr

스테로이드와 glucocorticoid-sparing agents (methotrexate, azathioprine)로 치료를 시작하였으나 치료 반응을 보이지 않는 경우를 저항성 다발근육염이라고 하며, 이에 대한 치료로 여러 약제의 선택이 제시되고 있으나 아직 치료효과에 대한 근거는 미약하다. 저자들은 고식적인 치료에 반응을 보이지 않은 PM 환자에서 tacrolimus를 투여해 효과가 있었던 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 52세 여자

주 소: 전신의 무력감

현병력: 환자는 3개월 전부터 시작된 전신의 무력감을 주소로 2개월 전에 타병원에서 PM으로 진단받았으며, 매일 prednisolone (55 mg, 1 mg/kg/day)을 경구로 복용하였으나 증상의 호전이 없어 내원하였다.

과거력 및 가족력: 특이 사항은 없었다.

신체검사: 내원 당시 활력징후는 정상이었다. 급성 병색을 보였으며, 광범위한 근육 위축이 관찰되었다. 전신의 무력감을 호소하고 있었고 양측 엉덩이 굽힘 근육의 근육 쇠약(fair to poor)이 관찰되었다. 체중감소나 야간발열은 호소하지 않았고, 림프절은 촉진되지 않았다. 감각 이상이나 근육의 통증, 압통 등의 소견은 관찰되지 않았고, 심부진반사 정상, 하지직거상검사 정상소견이었다. 피부 발진이나 피부 경화소견은 없었다.

검사소견: 말초혈액검사에서 백혈구 수 $14,300/\text{mm}^3$, 혈색소 16.8 g/dL, 혈소판 $178,000/\text{mm}^3$ 이었으며, 적혈구침강속도 1 mm/hr, C-반응단백은 0.31 mg/dL 이하였다. 류마티스인자는 9 IU/mL이었고, CK 1,254 U/L, LDH 785 U/L, AST 83 U/L, ALT 203 U/L이었고, TSH 1.12 uIU/mL, Free T4 1.57 ng/dL, HBs 항원 음성, HBs 항체 양성, anti-HCV IgG 항체 음성이었다.

방사선 검사: 흉부 방사선 검사에서 특이한 소견은 관찰되지 않았다.

조직 검사: 우측 넙다리곧은근 외측에서 근육 생검을 시행하였으며, endomysial space와 perimysial space에 백혈구 침윤 및 괴사된 근육섬유들과 재생중인 근육섬유들이 소수 관찰되었고, 공포(vacuoles)는 보이지 않아 PM에 합당한 소견이었다(그림 1).

근전도검사: 비정상 자발전위가 좌측두갈래근, 좌측어깨세모근, 좌측등세모근, 좌측경추가시아래근, 좌측요추가시아래근에서 관찰되었고, 좌측등세모근과 좌측경요추가시아래근에서 진폭이 작고 지속시간이 짧은 운동단위활동전위(MUAP)와 조기점증(early recruitment) 양상을 보여 근육병증에 합당하였다.

치료 및 경과(그림 2): 환자는 6주 이상 고용량의 스테로이드(1 mg/kg/day, solondo[®] 55 mg/day)를 복용중이기 때문에 스테로이드의 감량 및 다른 면역억제제의 추가를 고려하였다. 면역 글로불린 정맥투여(IVIG, 400 mg/day, 5일)를 시작하였고 스테로이드를 감량(30 mg/day부터 서서히 감량하여 4개월 후 약화 전까지 5 mg/day 복용)하였으며, cyclophosphamide (50 mg/day)를 추가하였다. 스테로이드, cyclophosphamide, IVIG (1, 2차 투여)의 병합요법 후 근육쇠약 호전과 근육효소의 감소(CK 130 U/L, AST 23 U/L, ALT 38 U/L)가 있었다. 그러나 환자는 4개월 후 좌측 경부의 대상포진과 구강궤양, 그리고 혈청 근육효소의 상승(CK 1,299 U/L, LDH 256 U/L, aldolase 12.3 IU/mL, AST 91 U/L, ALT 159 U/L)을 보여 재입원하였고, 스테로이드와 면역억제제 병합치료에 반응이 없는 저항성 PM으로 판단되어 치료요법을 IVIG와 경구 prednisolone, methotrexate (10 mg/week), 그리고 cyclosporine (100 mg/day)의 병합요법으로 변경

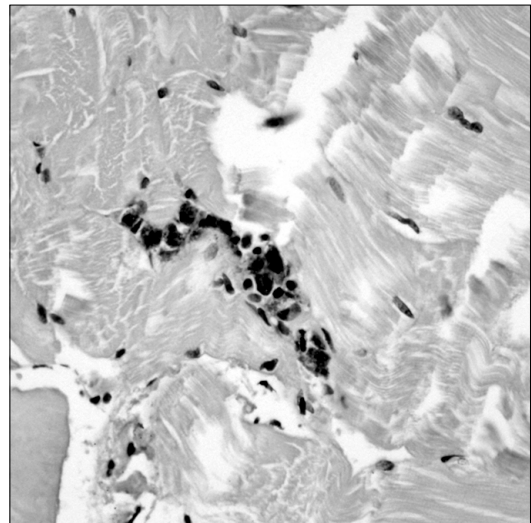


Fig. 1. Minimal infiltration of inflammatory cells is found in the endomysial area (H&E stain, $\times 400$).

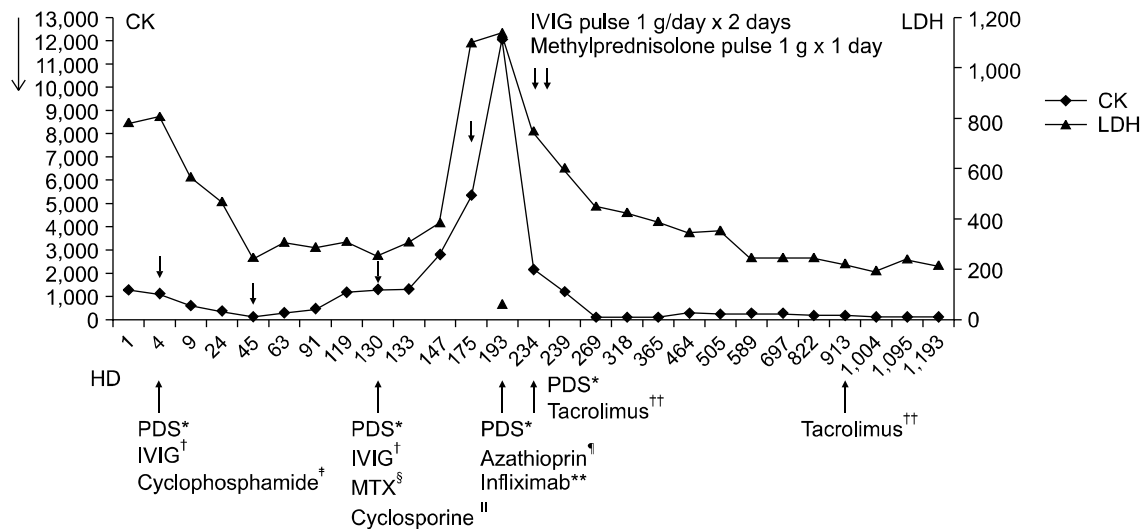


Fig. 2. The serum CK and LDH levels during treatments *PDS (tapering from 1 mg/kg/day), †IVIG (400 mg/day for 5 consecutive days), ‡Cyclophosphamide (50 mg/day), §Methotrexate (10 mg/week), ¶Cyclosporine (100 mg/day), ¶Azathioprin (100 mg/day), **Infliximab (300 mg, 1 day), ††Tacrolimus (2 mg/day), ↓: IVIG.

경하였다. 치료요법 변경 후에도 근육쇠약의 호전은 없었고, 혈청 근육효소는 이전보다 더욱 증가하였다 (CK 12,070 U/L, LDH 1,138 U/L, AST 452 U/L, ALT 494 U/L). 이에 다시 치료를 변경하여 prednisolone (1 mg/kg/day) + infliximab (300 mg IV 1회) + azathioprine (100 mg/day)로 투여하였고, 이후 혈청 근육 효소의 감소(CK 2,150 U/L, LDH 749 U/L, AST 130 U/L, ALT 265 U/L)가 있었으나, 환자의 전신 상태는 3주 이상 누워서만 지낼 정도로 악화되었다. 입원 후 IVIG 충격요법(1 g/day×2일)과 methylprednisolone (1회) 충격요법을 시행하였고, tacrolimus (2 mg/day)를 투여하였다. 1개월 후에 환자의 증상은 매우 호전되었고 혈청 근육 효소도 거의 정상화되어 스테로이드의 감량을 시작하였으며, 18개월 후 스테로이드 사용을 중지하고 tacrolimus만 유지해도 전신 상태가 양호하였다. 스테로이드 감량 과정에서 고혈당과 요추골절이 있어 치료약제를 추가하였지만, 증상의 악화나 다른 합병증 없이 5년째 외래추적 중이다. Tacrolimus는 2 mg/day으로 현재도 복용하고 있으며, 감량을 계획 중이다.

고 찰

DM과 PM은 특발성 염증근육병증으로 분류되는 질환으로, 100,000명당 1명 정도의 유병율을 가진다 (1-3). 질환의 회귀성, 임상발현 양상의 복잡성, 그리고 무작위이중맹검 연구결과가 거의 없다는 점 때문에 적절한 치료요법을 정하는 것은 어렵다 (6-8). 현재까지는 PM 치료의 기본으로 스테로이드가 추천되고 있으며, methotrexate나 azathioprine 같은 면역억제제의 추가가 고려되기도 한다. Methylprednisolone 충격 요법은 전신 상태가 좋지 않은 환자에서 사용해 볼 수 있다.

초기 치료(스테로이드 단독 또는 methotrexate, azathioprine과의 병합요법)에 반응을 보이지 않는 경우를 저항성 PM이라고 한다. 이 때는 봉입체근염, 근육퇴행위축(muscular dystrophy)의 가능성과 스테로이드근육병증의 가능성, 감상생기능저하증이나 악성종양의 동반 가능성 등을 고려해야 한다 (9). 만일 이러한 원인들이 배제되었다면, methotrexate나 azathioprine 이외의 약제를 사용한 치료가 추천되는데, rituximab, IVIG, cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, TNF-inhibitors 등이 제시되

고 있으나, IVIG만이 무작위 임상시험으로 증명되었고, 그 외 치료에 대해서는 증례보고가 있을 뿐 근거가 충분하지 않다 (7).

Rituximab은 CD20 양성인 pre-B 및 mature B림프구를 목표로 하며, 대부분의 환자에서 투여 후 수주 이내에 혈청 B림프구의 감소를 유도한다. Noss 등은 prednisone과 methotrexate, 혹은 azathioprine 치료에 반응을 보이지 않았던 저항성 PM과 DM 환자 3명에서 rituximab 투여후 증상과 검사결과의 호전을 보인 증례를 보고한 바 있다 (10). IVIG는 기전이 알려지지 않았지만 35명의 저항성 PM 환자를 대상으로 한 Cherin 등의 보고에서 효과가 있었다 (7). 그러나 장기사용 시 비용이 비싸다는 문제가 있다. Cyclophosphamide는 Yamasaki 등이 간질성 폐렴이 동반된 PM의 치료에 효과가 있다고 보고하였지만 (11), 악성종양 유발과 같은 독성 때문에 사용이 제한된다. TNF inhibitor의 효과에 대해서는 아직 논란이 있다. Calcineurin inhibitor (cyclosporine, tacrolimus)는 T세포 기능을 방해하며, 간질성 폐질환을 동반한 PM과 DM 환자에서의 효과가 보고된 적이 있다 (12).

Tacrolimus는 진균에서 추출된 macrolide계 항생제로, 염증근육병증 환자 중 소수에서 사용되었으며, 적정량이나 기간 등에 대해서는 불확실하다. 특히 간질성 폐질환을 동반한 염증근육병증에서 효과가 있다고 알려져 있는데, Oddis 등의 보고에서는 간질성 폐질환을 동반한 저항성 PM 환자에서 tacrolimus 사용으로 효과가 있었고 (12), Takada 등이 cyclosporine에 반응이 없는 저항성 PM 환자에서 tacrolimus의 효과를 보고한 바 있으나 (13), 국내에서는 아직 tacrolimus 투여로 조절된 PM에 대한 증례보고는 없는 실정이다.

본 증례는 tacrolimus로 치료한 저항성 PM에 대한 것으로, 국내에서의 첫 보고라는 데 의의가 있다. 또한 이 증례에서는 tacrolimus를 장기이식 환자에서 경구로 사용하는 용량(간이식; 0.1~0.15 mg/kg/day, 심장이식; 0.075 mg/kg/day, 신이식; 0.2 mg/kg/day)에 비해 적게 투여하였음에도 치료 효과를 보여, 향후 국내의 저항성 PM 환자에서 tacrolimus의 사용 용량을 설정하는데 참고자료가 될 수 있을 것이다.

또한, 본 증례의 환자는 여러 가지의 치료방법에

도 반응을 보이지 않았었기 때문에 가능성이 높지 않으나 악성종양의 동반 여부를 고려해야 하며, 추후 암에 대한 선별검사와, tacrolimus에 의한 부작용 발생에 대한 지속적인 감시가 필요할 것이다.

요 약

저항성 PM 환자에서 tacrolimus를 사용한 증례 보고가 외국에서 몇차례 있었으나, 아직까지 국내 보고는 없었다. 저자들은 52세 여자에서 고식적인 치료를 포함한 여러가지 치료방법에는 반응이 없었으나 tacrolimus 투여 후 호전을 보였던 PM 환자를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다. 향후 본 증례가 국내 저항성 다발근육염 환자에서 tacrolimus 처방시 참고자료가 될 수 있을 것이다.

참고문헌

- 1) Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-82.
- 2) Plotz PH, Dalakas M, Leff RL, Love LA, Miller FW, Cronin ME. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: Polymyositis, dermatomyositis and related disorders. *Ann Intern Med* 1989; 111:143-57.
- 3) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:403-7.
- 4) Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, et al. Guidelines of care for dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34: 824-9.
- 5) Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senécal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:231-49.
- 6) Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, Ilstrup DM, Engel AG. Azathioprine with prednisone for polymyositis. *Ann Intern Med* 1980;92:365-9.
- 7) Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, Genereau T, Simon A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:467-74.

- 8) Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R, et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992;326:1380-4.
 - 9) Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. *N Engl J Med* 1992;326:363-7.
 - 10) Noss EH, Hausner-Sypek DL, Weinblatt ME. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 2006;33:1021-6.
 - 11) Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:124-30.
 - 12) Oddis CV, Sciurba FC, Elmagd KA, Starzl TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* 1999;353:1762-3.
 - 13) Takada K, Nagasaka K, Miyasaka N. Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: a new therapeutic approach with T-cell-specific immunosuppressants. *Autoimmunity* 2005;38:383-92.
-