

침윤성 간내담도암과 동반된 피부근육염 1예

조선대학교병원 류마티스내과

최성형 · 김현숙 · 유미라 · 김만우

= Abstract =

A Case of Dermatomyositis Associated with Infiltrative Intrahepatic Cholangiocarcinoma

Seong Hyung Choi, Hyun-Sook Kim, Mi-Ra You, Man-Woo Kim

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Chosun University Hospital, Gwangju, Korea*

Dermatomyositis is a distinctive entity that is identified by a characteristic rash that accompanies or more often precedes proximal muscle weakness. There is a well recognized association between dermatomyositis and several cancers, such as ovarian cancer, lung cancer, pancreas cancer, stomach cancer and colorectal cancers and non-Hodgkin Lymphoma. But dermatomyositis associated with intrahepatic cholangiocarcinoma has not yet been reported in Korea. We experienced a case of dermatomyositis associated with infiltrative intrahepatic cholangiocarcinoma and we report on this unusual case along with reviewing the related literature.

Key Words: Dermatomyositis, Intrahepatic cholangiocarcinoma, Malignancy

서론

피부근육염은 진행되는 양측성 근위부 근위축과 특징적인 발진이 보이는 특발성 염증성근육염이다 (1). 근육염과 악성 종양과의 연관성에 대한 많은 보

고가 있었으며, 1970년대 중반 258명을 대상으로 한 연구에서 피부근육염 환자에서 암의 발생률이 정상 인구에 비해 5~7배 높음을 보고하였다 (2,3). 또한 국내 연구 및 보고에서도 피부근염과 악성 종양의 동반이 31.3%까지도 보고되었다 (4). 악성 질환은 근육염이 발생하기 전, 혹은 동시에 진단되거나 근육

<접수일 : 2009년 8월 28일, 수정일 : 2009년 10월 27일, 심사통과일 : 2009년 10월 30일>

※통신저자 : 김 현 숙

광주시 동구 서석동

조선대학교병원 류마티스내과

Tel : 062) 220-3249, Fax : 062) 234-9653, E-mail : healthyra@chosun.ac.kr

염이 선행된 후 동반된 악성 질환이 진단된다. 피부 근육염에서 흔히 동반되는 암은 유방암, 폐암, 난소암, 위암, 대장암, 자궁암이며, 그 외의 암은 정상인구와 유사한 유병률을 갖는다 (3-5). 피부근육염과 연관되어 발생한 간내담도암은 극히 드물어 지금까지 국내에는 보고된 바 없고, 국외문헌에서도 매우 드물다 (3,6). 저자들은 침윤성 간내담도암에 동반된 피부근육염 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 53세 남자

주 소: 상지 근쇠약

현병력: 환자는 평소 건강한 편이었으나 내원 3개월 전 갑자기 하지의 위약감과 안면부 부종을 주소로 타 종합병원에 내원하였고 원인을 알지 못한 채 3일 만에 퇴원 후 한방병원 등에서 보존적 치료 하였다. 내원 3일 전 상지의 위약감과 통증이 심해지고 전신 쇠약감, 식욕감퇴 발생하여 본원으로 전원되었다.

과거력 및 사회력: 특이사항 없음

가족력: 특이사항 없음

이학적 소견: 입원 당시 의식은 명료하고 몸무게 75 kg, 신장 167 cm, 혈압 140/90 mHg, 맥박수 분당 90회, 호흡수 분당 26회, 체온 36.7°C이었다. 안면부

부종과 전신의 부종이 있었으며 비구순 주름을 포함하는 양측 광대뼈 주위의 발진이 관찰되었고(그림 1), 양측 손의 엄지 중수지관절 주위의 얇은 자색의 구진이 있으나 경계는 명확하지 않았다. 근신경학적 검사상 상지 및 하지의 굴근에서 대칭적으로 중력에 견디지 못하는 정도의(grade 2) 근력 감소를 보였으나 감각은 정상 소견이었다.

검사 소견: 입원당시 시행한 말초 혈액검사에서 혈액색소 14.4 g/dL, 백혈구 6,980/mm³, 혈소판 106,000 mm³, 적혈구침강속도 28 mm/hr, C-반응단백 1.61 mg/dL, 생화학 검사에서 BUN 7.7 mg/dL, creatinine 0.52 mg/dL, 총단백 5.77 g/dL, 알부민 3.08 g/dL로 정상이었으나 AST 125 U/L, ALT 52 U/L, Myoglobin 167 ng/mL (28~72), CPK 725 U/L (26~200), LDH 435 U/L (106~211), aldolase 10.9 U/mL (0.0~7.6)로 현저한 상승 보였다. ANA, rheumatoid factor, anti-Jo-1 Ab, anti-Ds DNA 등은 모두 음성이었다. HBsAg과 HCV Ab는 음성이었다. CEA는 1.2 ng/mL, CA 19-9는 12.4 U/mL으로 정상범위였으며, 알파태아단백은 895.3 ng/mL (0~5)로 상승되어 있었다.

근전도 소견: 부착 활동성(insertional activities)는 감소되어 있었으나, 세동, 양성의 예리한 파들 그리고 기간과 진폭이 감소된 다상성의 파들이 보여 염증성

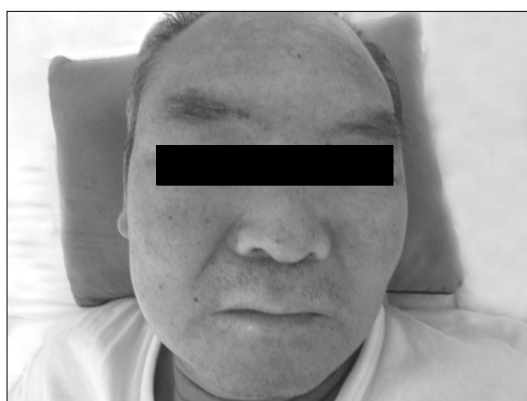


Fig. 1. The patients shows violaceous erythema on the forehead and the bilateral cheeks involving the nasolabial fold.

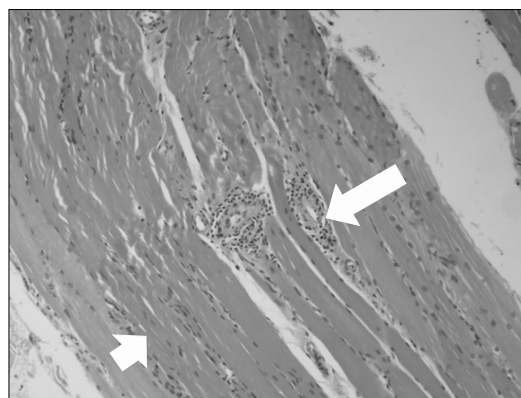


Fig. 2. The histology of the skeletal muscle from the gluteus medius muscle shows perivascular lymphocyte infiltration and inflammatory cell infiltrates into the perimysium area (long arrow), and perifascicular atrophy (short arrow). These findings are suggestive of inflammatory myopathy (H&E stain, ×200)

근육염에 합당한 소견이 보였다.

병리조직학적 소견: 하지에서 시행한 근육조직 생검 결과 핵사슬(chained nucleus)이 관찰되며 근섬유의 퇴행이 보이고 있으며 근육위의 염증세포 침윤 및 근막주변부위 퇴화가 관찰되었고 혈관주위에 림프구 침윤이 보이고 있어 근육염에 합당한 소견이었다(그림 2).

방사선 소견: 피부근육염과 동반된 악성질환에 대한 평가위해 시행한 복부 컴퓨터전산화단층촬영에서 간의 4~8분절의 간내담관의 확장을 동반하며 우측 간을 침윤하고 조영증강이 되지 않는 종양이 관찰되었고 간문맥 내의 혈전이 관찰되었고 침윤성 간내담도암에 합당한 소견이었다. 또한 폐의 우하엽에 전이성 결절이 관찰되었다(그림 3).

치료 및 경과: 사지의 근위부 근력약화, 특징적인

피부병변 및 creatinin kinase 상승이 있었고 근전도소견과 근생검에서 전형적인 염증성 근육염의 소견으로 피부근육염을 진단하였다. Methylprednisolone 750 mg 3일 투여 후 경미한 증상 호전만을 보이고 수저질도 할 수 없는 상황이었어서 고용량 스테로이드 투여 18일 후에 동시에 면역글로불린 400 mg/kg를 5일간 투여하였다. 면역글로불린사용 후 혈청 근효소수치가 점차 감소하였고 피부병변 및 하지의 부종 또한 호전되었다. 하지에서 시작되어 상지까지 발생한 grade II의 근력약화는 grade IV까지 호전되었다. 면역억제제는 methotrexate와 hydroxychloroquine을 사용하였으나 이후 복부 전산화단층촬영에서 보인 침윤성 간내담도암은 수술 불가능한 상태로 보존적 치료 중 타병원으로 전원하면서 중단하였다.

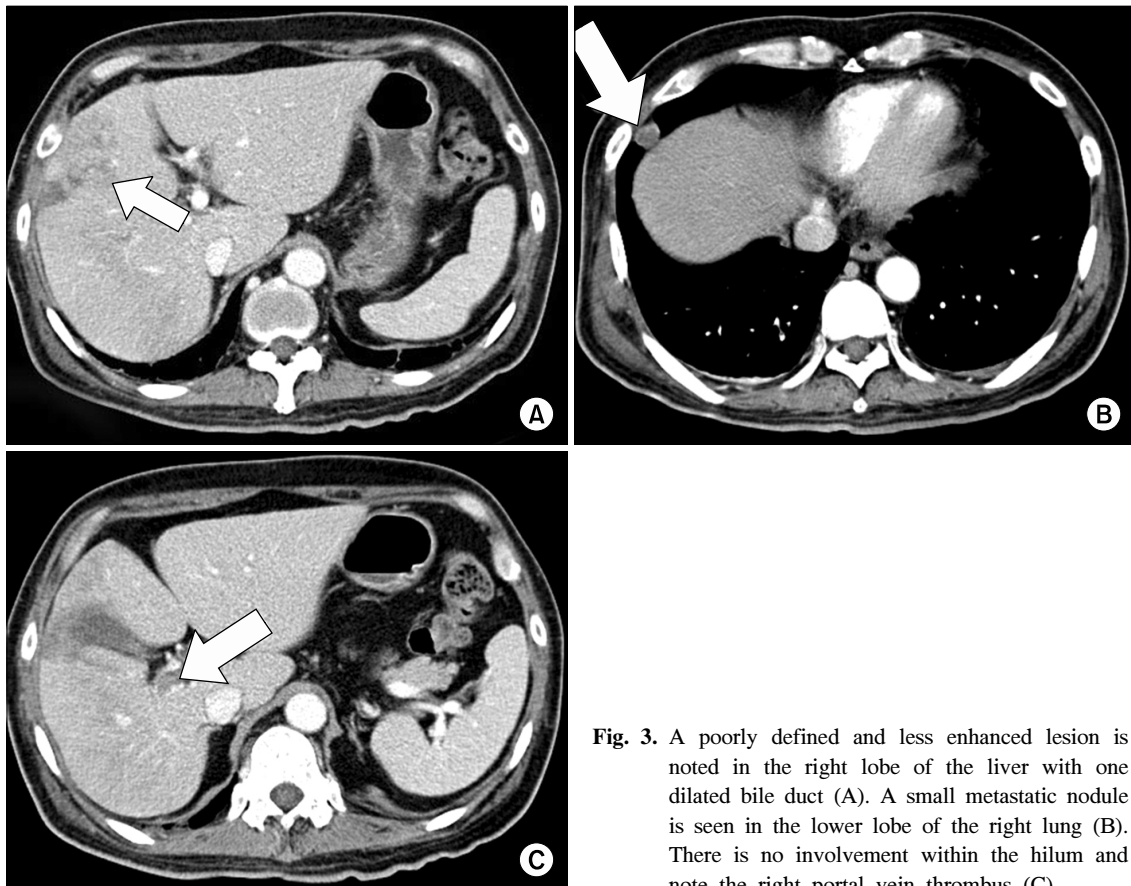


Fig. 3. A poorly defined and less enhanced lesion is noted in the right lobe of the liver with one dilated bile duct (A). A small metastatic nodule is seen in the lower lobe of the right lung (B). There is no involvement within the hilum and note the right portal vein thrombus (C).

고 찰

염증성근육병은 림프구의 침윤으로 인한 골격근의 비화농성 염증반응으로 주로 근위부 근력약화를 특징으로 하는 원인불명의 근육질환이다. 이 중 병변이 횡문근에 국한된 경우를 다발근육염이라 하고, 특징적인 피부발진이 동반된 경우를 피부근육염이라 한다. 근력 약화는 주로 근위부 근육의 비화농성 염증으로 혈액화학검사에서 근육효소 수치 상승, 비정상적인 근전도 검사 및 근육 조직검사가 이를 뒷받침한다. 특징적인 피부병변으로 양측 눈주위의 자색의 홍반성 발진인 Heliotrope rash와 중수지관절 등뼈가 돌출된 부위를 덮고 있는 피부에 나타나는 약간 융기된 자색의 구진인 Gottron's papule는 피부근육염에서 특징적이다 (5). 그 외에도 어깨와 목 뒷부분의 Shawl 징후, 목과 윗가슴 앞부분의 V 징후, 광과민성 등의 특징이 있다. 피부근육염의 정의는 1975년 Bohan과 Peter에 의해 제시되었으며, 양측 근위부 근위축, 근전도 소견과 혈청 creatinine kinase 상승 및 전형적인 근생검 소견, 이 네 가지 중 세 가지 이상을 만족하고 특징적인 피부병변을 보이면 진단할 수 있다 (1,5). 본 증례에서는 네 가지 기준과 피부소견을 모두 만족하여 피부근육염으로 진단할 수 있다. 최근에는 조직학, 면역학적 진단과 피부근육염의 조직학적 검사분류가 강조되고 있으며 근세포 내 CD8⁺ 림프구의 침윤과 근세포막에 MHC-1 (major histocompatibility complex-1)의 발현이 특징이다 (7).

스웨덴, 덴마크, 그리고 핀란드에서 618명의 피부근육염 환자와 914명의 다발 근육염 환자를 데이터베이스로 시행한 분석에서 피부근육염 환자의 30%에서, 다발근육염 환자의 15%에서 악성 질환의 동반율을 보였고 60% 이상에서 근육염이 진단된 후에 악성 질환이 진단되었다 (3). 그 이후로 진행된 많은 연구에서 피부근육염 환자에서 악성 종양이 6~60%의 동반율을 보고하였고 일반인에 비해 5~7배 높은 것으로 보고되었다 (8). 국내연구에서도 Lee 등의 보고에 따르면 41명의 염증성 근육염 환자 중 26.8%에 해당하는 11명이 악성 질환을 동반하였고 다발근육염 환자가 25명 중 6명, 피부근육염 환자가 16명 중 5명으로 피부근육염에서 악성 질환을 동반하는

경우가 더 많았다 (4). 특정 장기의 악성 종양과 피부근육염의 관련성이 아직 명확히 밝혀진 것은 아니나, 대장, 유방, 난소, 폐, 전립선 악성 종양과의 연관성이 높고 조직학적 아형은 선암이 가장 흔한 형태이다 (3,8,9). 이외에도 골수종, 신장암, 림프종 등의 악성 종양도 보고되었으나 본 증례인 담관암과 연관된 피부근육염은 매우 드물어 국내에서는 보고된 바가 없으며 국외 문헌상 3예만이 보고되었다. 1916년 근육염 환자에서 악성 질환이 발생함을 처음 보고한 이래로 이 두 가지 독립된 병의 연관성 및 그 병태생리에 대한 많은 연구와 보고가 있어왔으나 아직 정확한 연관성과 원인이 알려져 있지 않고 이에 대한 몇 가지 가설이 있다. 첫째로, 유전적 감수성이 있는 사람이 환경적인 유발인자에 의해 발생하는 질환이라는 설이다. HLA-DR3와 HLA-DRw52 항원의 양성 반응이 이 환자들에서 자주 상승되는 것은 유전적 소인이 있는 것을 의심하게 한다 (10). 둘째로, 악성 종양에 반응하는 면역복합체가 피부와 근육에 작용하여 발생한다는 가설로, 종양조직에서 과잉 발현된 근육염 특이 항원(myositis-specific antigen)이 종양조직의 억제와 함께 자가면역을 일으킨다는 설이다 (11). 셋째로, 부종양 증후군과 같이 악성 종양 세포에서 분비하는 물질이 직접적으로 근육 섬유에 작용하여 염증 반응을 일으킨다는 설로 동반된 악성 질환의 근본적 치료로 피부근육염이 호전되는 여러 보고들이 이를 뒷받침 해준다 (12). 피부근육염과 다발근육염으로 진단된 경우 악성 종양의 유무를 확인하기 위한 광범위한 검사의 필요성에 대해서 Bonnetbanc 등은 병력 및 신체검사, 흉부 단순방사선 검사 및 위내시경 등으로 대부분의 악성종양은 진단되므로 광범위한 검사는 필요하지 않다고 주장했으나 (13), Sigurgeirsson 등은 악성 종양이 없는 피부근육염과 다발근육염 환자에서 추적기간 동안 악성 종양이 일반인에 비하여 피부근육염의 경우 남자는 2.2배 여자는 3.9배 높게 나타나므로 염증성 근육염 환자는 악성 종양 발생에 대해 면밀히 관찰해야 함을 주장하였다 (8).

염증성 근육염을 치료하는데 표준화된 스테로이드 치료는 없지만 첫 수개월간 질환이 조절 될 때까지 고용량의 스테로이드를 투여 후 9~12개월에 걸쳐 천천히 감량하는 것을 원칙으로 한다. 첫 치료로 프

레드니솔론 1 mg/kg/day를 사용하며 하루 최대 80 mg까지 사용한다 (8). 심한 증상을 보일 때는 첫 치료로 메틸프레드니솔론 1,000 mg을 3일간 투여한다. 4~6주 투여 후 반응을 평가하여 감량을 해야하며 6주 이상 투여는 스테로이드로 인한 근육염 발생 가능성이 있기 때문에 azathioprine 혹은 methotrexate 등 glucocorticoid sparing agent와 병용 투여가 필요하다. 그러나 스테로이드에 효과가 없는 환자에게는 면역억제요법으로 methotrexate, azathioprine, 고용량 면역글로불린, cyclosporine A, TNF- α inhibitor (14) 등을 시도해 볼 수 있다.

다발근육염-피부근육염의 예후는 진행성 질환 혹은 진단시 나이가 많거나, 남성, 심질환이 합병될 때, 급성 폐렴 및 연하장애가 있을 때, 근쇠약이 심할수록, 악성 종양이나 다른 교원성 질환이 동반될 때 나쁘다 (14). Sigurgeirsson 등은 사망률이 정상인에 비하여 높으며 사망원인은 주로 악성종양, 질병자체, 순환기 질환에 의한 것으로 보고하였다 (15). 본 증례에서는 내원 시 motor grade II로 근육병증이 심했고 전신상태가 좋지 않은 점과 단기간이라도 고용량 스테로이드에 충분한 초기 회복을 보이지 않은 점, 그리고 53세의 남성이었으며 악성 종양을 동반하였기에 예후가 나쁠 것으로 판단된다.

요 약

피부근육염은 악성 종양이 동반될 가능성이 높은 질환으로 알려져 있으나 간내담도암과 동반된 증례는 국내에는 없었으며 국외에서도 드물다. 저자들은 진행하는 근위부 근위축 및 부종과 안면부 발진을 주소로 내원하여 피부근육염 진단하에 시행한 복부 컴퓨터전산화단층촬영으로 간내담도암을 진단 후 스테로이드와 면역글로불린 치료 후 경과호전 보인 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Callen JP, Wortmann RL. Dermatomyositis. Clin Dermatol 2006;24:363-73.

- 2) Stertz, O. Polymyositis. Berl Klin Wochenschr 1916; 53:4893.
- 3) Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. Lancet 2001;357:85-6.
- 4) Lee SW, Jung SY, Park MC, Park YB, Lee SK. Malignancies in Korean patients with inflammatory myopathy. Yonsei Med J 2006;47:519-23.
- 5) Callen JP. Dermatomyositis. Lancet 2000;355:53-7.
- 6) Horie Y, Yamada M, Nakai K, Kawasaki H, Hirayama C, Matsui K, et al. Combined hepatocellularcarcinoma associated with dermatomyositis. J Gastroenterol Hepatol 1989;4:101-4.
- 7) Hengstman GJ, van Engelen BG. Polymyositis. invasion of non-necrotic muscle fibres, and the art of repetition. BMJ 2004;329:1464-7.
- 8) Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. N Engl J Med 1992;326:363-7.
- 9) Barnes BE, Mawr B. Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. Ann Intern Med 1976;84:68-76.
- 10) Arnett FC, Hirsch TJ, Bias WB, Nishikai M, Reichlin M. The Jo-1 antibody system in myositis: relationships to clinical features and HLA. J Rheumatol 1981;8:925-30.
- 11) Levine SM. Cancer and myositis: new insights into an old association. Curr Opin Rheumatol 2006;18: 620-4.
- 12) Kim HY, Kwok SK, Kim WU. A case of dermatomyositis associated with prostate cancer. J Korean Rheum Assoc 2009;16:59-63.
- 13) Bonnetblanc JM, Bernard P, Fayol J. Dermatomyositis and malignancy. A multicenter. cooperative study. Dermatologica 1990;180:212-6.
- 14) Iorizzo LJ 3rd, Iorizzo JL. The treatment and prognosis of dermatomyositis: an updated review. J Am Acad Dermatol 2008;59:99-112.
- 15) Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A populationbased study. N Engl J Med 1992;326:363-7.