

최초 전이성 감염으로 생각되었던 Macrophagic Myofasciitis 1예

한미연¹ · 박준원¹ · 류한희¹ · 최인아¹ · 박완범¹ · 이은봉¹ · 송영욱¹ · 정혜연² · 이은영¹

서울대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리학교실²

A Case of Macrophagic Myofasciitis Initially Thought to Be a Metastatic Infection

Miyeun Han¹, Junwon Park¹, Hanhee Ryu¹, In Ah Choi¹, Wanbeom Park¹,
Eun Bong Lee¹, Yeong Wook Song¹, Haeyoen Jung², Eun Young Lee¹

Departments of Internal Medicine¹, Pathology², College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Macrophagic myofasciitis (MMF) is a rare disease, often associated with the pathological persistence of aluminum hydroxide used in some vaccines, and is characterized by macrophage infiltration of the muscle. We report a case of MMF, initially thought to be a metastatic infection. A 38-year-old woman presented with fever, as well as pain and weakness in both thighs. On physical examination both thighs were swollen and lower-extremity motor-power was decreased to grade III. Laboratory tests showed leukocytosis and elevation of acute phase reactants, but all

muscle enzymes except lactate dehydrogenase (LDH) were within normal range. Initially metastatic infection was suspected but she was diagnosed with MMF by muscle biopsy showing heavy CD68 positive macrophage infiltration. Her myalgia and muscle weakness improved after systemic steroid treatment. This case suggests that MMF might be considered for a patient with unexplained inflammatory myopathy with or without a history of vaccination.

Key Words. Macrophagic myofasciitis, Vaccine, Steroid

서 론

Macrophagic myofasciitis (MMF)는 Gherardi 등에 의하여 1998년 처음 프랑스에서 보고된 면역 관련 질환으로 (1) 어깨삼각근에 백신 접종 후 국소적인 근육근막염 및 전신 증상을 일으키는 것이 특징이다. 전신 증상은 매우 다양하여, 환자들은 근육통, 관절통, 근무력감, 발열 및 피로감 등을 호소하며 일부 환자에서는 중추신경계의 탈수초성 병변이 보고된 바도 있다 (2). 많은 환자들의 혈액 검사에서 creatine kinase (CK)나 적혈구침강속도가 상승하며, 근전도 검사에서 근병증성 근전도 소견을 보인다. 어깨삼각근 조

직검사에서 근육 주변으로 PAS 양성의 대식세포와 cluster of differentiation (CD) 8 양성 T 세포들이 침윤해 있는 모습을 확인할 수 있다. 대다수의 환자는 글루코코르티코이드 치료에 잘 반응하며 전반적인 예후는 양호한 것으로 알려져 있다 (3).

MMF는 알루미늄이 첨가된 백신을 맞은 후 백신 접종 부위에 알루미늄이 상당 기간 머무르면서 국소적인 면역 반응을 일으켜 발생한다고 알려져 있다 (4). 백신 접종 투여 후 3개월에서 8년 사이에 주로 발병하는 것으로 보고 되어 있으나, 백신 접종 후 10년이 지나서 보고된 사례도 있으

<Received : September 19, 2011, Revised (1st: October 14, 2011, 2nd: October 24, 2011, 3rd: October 25, 2011), Accepted : October 25, 2011>

Corresponding to : Eun Young Lee, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University, 101, Yeongeon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea. E-mail : elee@snu.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2012 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

며 (5), 또한 국내에서 2005년도에 백신과 관련 없는 사례가 보고된 바 있다 (6).

본 증례에서는 양측 대퇴부 및 둔부의 근육통과 발열로 내원한 환자에서 전이성 감염을 의심하여 시행한 조직검사에서 MMF가 진단된 증례를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 38세 여성

주 소: 내원 5일 전부터 발생한 양측 대퇴부 및 둔부의 통증

현병력: 내원 4개월 전부터 양측 대퇴부 및 둔부에 통증이 발생하여, 호전과 악화를 반복하였으며 이에 3개월 전 본원 응급실 내원하여 비스테로이드소염제를 처방 받고 귀가한 바 있었다. 5일 전 다시 양측 대퇴부의 통증이 악화되고 보행 장애가 발생하여 응급실 내원하였다.

과거력: 20년 전 류마티스성 판막 질환으로 승모판막대치술과 대동맥판막대치술을 받고 와파린 복용 시작하였으며 10년 전 심방세동으로 아미오다론, 프로파페논을 추가 복용 중이었다. 5년 전 인공 유산 시행한 바 있었으며, 3년 전 인유두종바이러스 백신을, 5개월 전 인플루엔자 백신을 어깨삼각근에 투여 받은 바 있었다.

이학적 소견: 응급실 내원 당시 혈압은 125/85 mmHg, 맥박수 분당 87회, 호흡수는 분당 18회, 체온은 36.4°C 이었고 급성 병색 소견을 보였다. 대퇴부와 둔부에 발적은 없었으나 대퇴부에 종창이 동반되어 있었으며 양측 다리의 근력은 grade III/III로 감소하여 있었다.

검사실 소견: 혈액검사에서 백혈구는 $14,700/\text{mm}^3$ (호중구 81.3%, 림프구 9.9%, 단핵구 6.2%), 혈색소 8.7 g/dL, 혈소판 $668,000/\text{mm}^3$ 이었다. 생화학검사에서 C-반응 단백은 14.13 mg/dL로 증가되어 있었고 혈중 요소 질소 25.0 mg/dL, 크레아티닌 1.41 mg/dL, 총빌리루빈 1.2 mg/dL 였으며 AST/ALT는 129/95 IU/L로 증가되어 있었다. 측정 한 근효소에서는 LDH 376 IU/L (참고치 100~225 IU/L)가 다소 증가하여 있었으나 CK는 32 IU/L (참고치 20~270 IU/L), aldolase는 6.5 U/L (참고치 <7.5 U/L)로 정상 범위였다. 항핵항체는 음성이었다.

방사선 소견: 대퇴부 통증의 원인 감별 위하여 하지의 컴

퓨터 단층촬영을 시행하였다. 심부 정맥 혈전증의 증거는 없었으나 오른쪽 볼기근(gluteus muscles)과 가쪽넓은근(vastus lateralis muscles)에 테두리 조영 증강이 동반된 불규칙하게 낮은 감약을 보이는 병변이 다발성으로 관찰되었다. 이에 우측 고관절과 하지의 자기공명영상을 촬영하였으며(Figure 1) 양쪽 볼기근과 가쪽넓은근, 중간넓은근(vastus intermedius muscles)에 다발성으로 테두리 조영 증강과 함께 주위 부종이 동반되는 병변들이 관찰되었다.

조직학적 검사 소견: 통증 및 발열의 원인으로 감염성 병변을 의심하였으며 이에 오른쪽 중간볼기근의 조직 검사를 시행하여 미생물 배양 검사를 시행하였다. 그람 염색 상에서 백혈구나 미생물은 관찰되지 않았으며 배양 검사에서 동정되는 미생물은 없었다. 조직 병리 검사에서 대식세포가 근섬유 사이에 침윤하여 있는 소견이 관찰되었다(Figure 2).

치료 및 경과: 내원 당시 38°C 이상의 발열과 함께 C-반응 단백이 상승되어 있었고 컴퓨터 단층 촬영에서 병변이 혈행성 전파로 인한 것처럼 보이는 다발성 분포를 보이고 있었다. 더욱이 이전 판막치환술을 받은 병력도 있어 상기 병변이 감염성 심내막염과 동반된 전이성 감염 병소일 가능성이 있다고 판단되어 내원 첫날부터 항생제(cefazoline)를 투여하기 시작하였다. 아울러 감염성 심내막염의 진단을 위하여 심장초음파를 시행하였으나 특별한 이상소견을 발견하지는 못하였다. 이후 중간볼기근 조직검사 검체의 그람 염색에서 백혈구 및 미생물이 동정되지 않음을 확인하였고 이에 전이성 감염의 가능성은 떨어지리라 판단되어 항생제는 투여 하루 만에 중단하였다. 이후 평소 복용 하던 항부정맥제, 혈압약 이외에 특별한 약물 복용 없이 경과 관찰 하였으며 5일 만에 발열은 자연 소실되었다. 병리학적 소견에서는 최종적으로 MMF로 진단되었으며 이에 근전도검사는 따로 시행하지 않았다. 환자는 감염의 증거 없고 MMF로 진단되어 프레드니솔론 30 mg/day 복용하면서 경과 관찰 하기로 하고 퇴원하였다. 4주 뒤 외래 방문 시 근육통이 완전히 소실되었으며 양측 다리의 근력은 grade V/V로 모두 회복되었다. 검사 소견에서 C-반응단백은 3.47 mg/dL로 감소하였고, CK/LDH 8/330 IU/L, aldolase 10.2 U/L, AST/ALT 86/71 IU/L로 확인되었다. 이후 서서히 프레드니솔론 감량하여 6개월 지난 현재 5 mg qod로

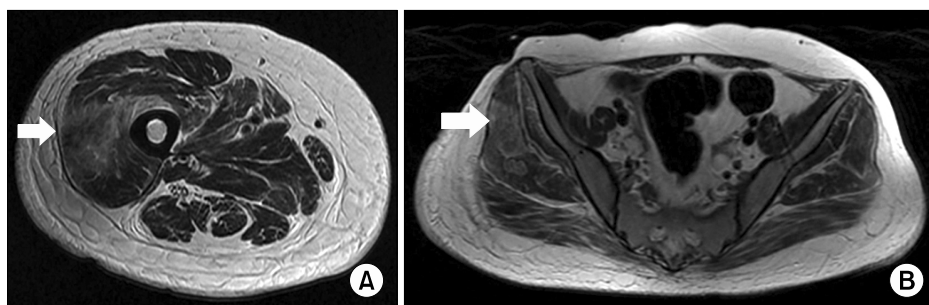


Figure 1. (A) MRI Rt Thigh AXL FSE T2 and (B) MRI Hip AXL FSE T2 gadolinium enhanced show multifocal peripheral rim enhancing lesions (arrow) with perilesional edema involving (A) the right vastus lateralis, (B) bilateral gluteus muscles and intermedius muscles.

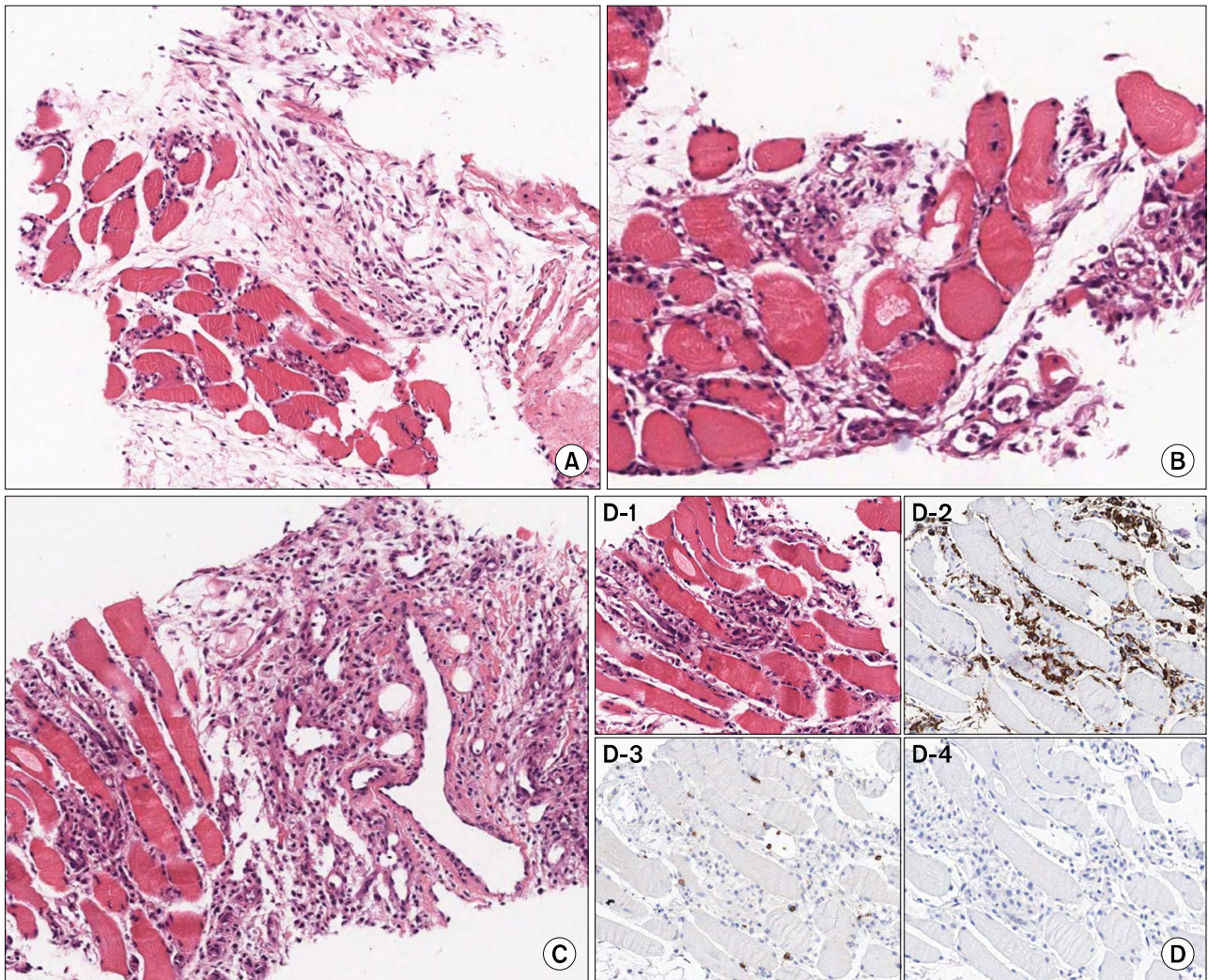


Figure 2. Gun biopsy at right gluteus medius specimen shows severe atrophy, degeneration and regeneration of muscle fibers. Endomyseal fibrosis and fat ingrowth is evident (A, $\times 200$, H&E). Macrophage infiltration of the endomysium, degenerating myofibers (B, $\times 200$, H&E) and perivascular areas, but there are no vasculitis (C, $\times 200$, H&E). Macrophage infiltration in myofibers is shown in H&E stain (D-1, $\times 400$). Macrophages are positive for CD68 immunohistochemistry (D-2). There are a few CD3 positive T lymphocytes (D-3) but no B lymphocytes in CD20 stain (D-4).

복용하고 있으며 적혈구침강속도 14 mm/hr, C-반응단백 0.39 mg/dL로 감소하였으며 CK/LDH는 58/280 IU/L, aldolase 4.8 U/L, AST/ALT는 47/42 IU/L로 확인되었다.

고 찰

본 증례는 근육통 및 발열을 주소로 내원한 환자에서 감염이 의심되어 시행한 가쪽넓은근 조직검사를 통해 MMF가 진단된 사례이다. MMF는 특정 백신에서 첨가물로 사용된 수산화알루미늄에 의하여 면역 체계가 지속적으로 자극되어 발생하는 것으로 알려져 있으며, 대부분 백신을 맞은 부위(성인에서는 어깨삼각근, 소아에서는 대퇴사두근)의 조직검사를 시행함으로써 진단되는 것이 일반적이다 (4). 알루미늄은 human papilloma virus, diphtheria-tetanus-pertussis, hemophilus influenza type b, pneumococcus,

hepatitis A and B, anthrax, rabies 그리고 tetanus toxoid 백신에 첨가물로 사용된다 (7). 백신을 투여 받은 사람들 중 소수의 사람에게만 MMF가 발생하는 원인에 대하여 유전적인 요인이 있을 것으로 생각되며, HLA-DRB1*01을 지니고 있는 사람이 MMF에 취약한 것으로 알려져 있다 (8).

본 증례에서 환자는 3년 전 인유두종 백신을 0, 2, 6개월에 세 차례 어깨삼각근에 투여받았으며, 5개월 전 인플루엔자 백신을 어깨삼각근에 투여 받은 바 있었다. 알려진 대로 인플루엔자 백신에는 알루미늄이 포함되어 있지 않으나 인유두종 백신에는 알루미늄이 포함되어 있으며 따라서 상기 환자에서도 알루미늄 노출로 인한 면역체계의 변화가 MMF 발생의 원인이라고 생각된다. 다만 지금까지 보고된 증례들은 주사부위 근육에서 발생하였음에 반하여 본 증례에서는 앞선 증례들과 달리 주사부위가 아닌 다른

근육에서 발생하였는데 이에 대해서는 알루미늄에 의해 활성화된 대식세포가 전신순환을 통해 다른 근육에 염증을 일으켰을 가능성과 주입된 알루미늄이 다른 근육으로 퍼져 대식세포를 활성화 시켰을 가능성을 모두 생각해 볼 수 있겠으며 정확한 발생기전에 대해서 추가적인 연구가 필요하겠다. 환자의 HLA typing은 시행하지 않아 환자가 유전적으로 MMF에 취약한지 여부는 확인할 수 없었다. 현재까지 국내에서 MMF가 1회 보고된 바 있으며 (6), 보고되었던 사례에서 환자는 질병 발생 이전 40년 동안 알루미늄 포함된 백신을 투여 받지 않았다. 이전에 국내에서 보고되었던 증례는 백신과 관련 없이 MMF가 발생하였다고 생각되나 본 증례에서 환자는 알루미늄 포함된 백신의 접종력이 있으므로 이전 사례와 비교 시 MMF의 발병 원인에서 차이가 있다고 하겠다.

환자는 심방세동으로 아미오다론을 복용하고 있었으며, 아미오다론 또한 신경근병증을 유발할 수 있는 약제로 알려져 있어 아미오다론에 의한 근병증과의 감별이 필요하겠다. 아미오다론에 의한 근병증의 병리학적 소견은 근육 및 슈반세포, 내피세포에 공포 및 위축성 병변이 보이며 때로는 괴사가 관찰될 수 있다고 알려져 있으나 일반적으로 대식세포의 근섬유막 침윤은 동반되지 않는 것으로 알려져 있다 (9). 본 증례에서는 근육의 위축과 부분적인 근육의 괴사 및 공포형성과 함께 다수의 염증세포 침윤이 관찰되며, 근육다발막에 소수의 림프구 및 다수의 대식세포가 침윤하고 있고 CD68 염색에서 대식세포의 근섬유막 침윤이 확인되고 있어 이러한 병리적 소견은 MMF에 부합한다 하겠다. 또한 일반적으로 MMF에서 근섬유의 손상은 동반되지 않는다 하였으나 (1) 일부 경우에는 근육의 위축이 보고된 경우도 있으며 (5) MMF의 진단시 근섬유막 및 근육에 다수의 대식세포 침윤 소견 보이는 것이 더욱 중요한 소견이라 하겠다.

본 환자의 경우 내원 당시 근효소의 상승이 뚜렷하지 않았고 앞서 보고된 증례들에서도 CK를 포함한 근효소의 상승이 없었던 케이스들이 많았으며 한 논문에 의하면 근효소의 상승이 29~50% 가량에서 동반된다 하였다 (10). 근육을 침범하는 염증임에도 이렇듯 근효소 상승이 뚜렷하지 않은 이유는 아직 명확하게 밝혀지지 않는 것이다. 한가지 추정해 보자면 근섬유의 파괴가 심하지 않고 병의 경과가 악화화 호전을 반복하는 만성적인 경과를 보이기 때문이 아닐까 생각된다.

MMF가 진단된 많은 환자들에서 하시모토 갑상선염, 전신홍반루푸스, 쇼그렌 증후군, 항인지질증후군, 류마티스관절염 등의 자가면역성 질환을 이미 앓고 있었던 경우들이 있었으며 (1) 다른 염증성 근육질환과 함께 진단된 경우도 있었으나 (11) 본 사례에서는 다른 자가면역성 질환이나 다른 염증성 근육병증의 증거는 찾을 수 없었다. 하지만 예방접종이 자가면역 질환을 일으킨다는 사실들이 이미 여러 논문에서 발표된바 있다. 인플루엔자 백신이나

뇌수막구균백신 으로 인한 길랑바레증후군이나 (12), B형간염 백신에 의한 다발성경화증, 전신홍반루푸스, 류마티스관절염의 발생 (13), 그리고 인유두종바이러스 백신에 의한 당뇨나 혈관염 (14) 등이 그러한 예이다. 이들 예방접종은 여러 감염과 동일한 기전으로 면역체계를 변화시키며 더욱이 바이러스 뿐만 아니라 알루미늄 등과 같은 여러 첨가제 역시 항원으로 작용할 수 있다 (15). 알루미늄 노출에 의해 발생하는 MMF 역시 특정 HLA와의 관련성이 알려진 것으로 보아 특정 자가면역 질환의 소인을 가지는 환자에서 호발하거나 혹은 자가면역 질환의 표현형 중의 하나일 수 있겠다고 생각된다. 1998년 MMF가 알려질 당시에는 MMF의 원인으로 Whipple's disease와 같은 모종의 감염병으로 생각하여 치료제로 항생제를 사용하였던 경우도 있었으나 (1) 현재는 MMF가 알루미늄 첨가 백신에 의한 면역 반응으로 알려짐에 따라 치료로 스테로이드, 면역억제제, 진통제가 사용되고 있다. MMF는 비교적 최근에 알려져 아직 널리 알려지지 않는 질환으로, 감염 혹은 다른 염증성 근육 질환으로 오인할 수 있다. 예방접종을 시행한 환자에서 다른 원인으로 설명되지 않는 근력 약화와 근육통을 호소하는 경우 MMF를 감별진단으로 고려해 볼 수 있겠다.

요 약

MMF는 수산화알루미늄이 첨가된 백신을 투여 받은 후 면역 체계의 변화로 국소적인 근육근막염 및 전신 증상을 일으키는 질환으로 알려져 있으나 아직 그 기전이 정확히 밝혀지지 않는 것이다. 저자들은 감염의 의심되어 시행한 조직검사에서 MMF를 진단하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, Authier FJ, Laforêt P, Bélec L, et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Française contre les Myopathies (AFM). *Lancet* 1998;352:347-52.
- Authier FJ, Cherin P, Creange A, Bonnotte B, Ferrer X, Abdelmoumni A, et al. Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain* 2001;124:974-83.
- Cherin P, Gherardi RK. Macrophagic myofasciitis. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2:196-200.
- Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* 2001;124:1821-31.
- Ryan AM, Bermingham N, Harrington HJ, Keohane C. Atypical presentation of macrophagic myofasciitis 10 years post vaccination. *Neuromuscul Disord* 2006;16:867-9.
- Park JH, Na KS, Park JH, Park YW, Paik SS, Yoo DH.

- Macrophagic myofasciitis unrelated to vaccination. *Scand J Rheumatol* 2005;34:65-7.
7. Rimaniol AC, Gras G, Verdier F, Capel F, Grigoriev VB, Porcheray F, et al. Aluminum hydroxide adjuvant induces macrophage differentiation towards a specialized antigen-presenting cell type. *Vaccine* 2004;22:3127-35.
 8. Guis S, Pellissier JF, Nicoli F, Reviron D, Mattei JP, Gherardi RK, et al. HLA-DRB1*01 and macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2535-7.
 9. Guis S, Mattéi JP, Lioté F. Drug-induced and toxic myopathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:877-907.
 10. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Macrophagic myofasciitis a vaccine (alum) autoimmune-related disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;41:163-8.
 11. Chérin P, Menard D, Mouton P, Viallard JF, Le Hello C, Authier FJ, et al. Macrophagic myofasciitis associated with inclusion body myositis: a report of three cases. *Neuromuscul Disord* 2001;11:452-7.
 12. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retailiau HF, et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979;110:105-23.
 13. Geier DA, Geier MR. A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. *Autoimmunity* 2005;38:295-301.
 14. Verstraeten T, Descamps D, David MP, Zahaf T, Hardt K, Izurieta P, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008;26:6630-8.
 15. Orbach H, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G. Vaccines and autoimmune diseases of the adult. *Discov Med* 2010;9:90-7.