

상부 인두근육을 침범한 류마티스관절염과 다발성 근염이 합병된 중북 증후군 1예

장원석 · 김소미 · 홍승재 · 이상훈 · 송 란 · 양형인 · 이연아

경희대학교 의학전문대학원 류마티스내과

A Case of Overlap Syndrome of Rheumatoid Arthritis and Polymyositis with the Involvement of Upper Pharyngeal Muscles

Won Seok Jang, So-Mi Kim, Seung-Jae Hong, Sang-Hoon Lee, Ran-Song, Hyung-In Yang, Yeon-Ah Lee

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea*

An overlap syndrome is a combination of major features of more than one connective tissue diseases which is presented in the same patient. An overlap syndrome of rheumatoid arthritis (RA) and polymyositis (PM) which involved the upper pharyngeal muscle has not been reported in Korea. Herein, we report a rare case of a patient with

a long-history RA presenting proximal muscle weakness and swallowing difficulty, who was successfully treated with a high-dose of corticosteroid, azathioprine and tacrolimus.

Key Words. Rheumatoid arthritis, Polymyositis, Overlap syndrome

서 론

중북증후군은 한 환자에서 두 가지 이상의 결체조직 질환이 함께 나타나는 경우로 결체 조직 질환 중 25%에서 나타난다 (1). 이 중 다발근육염과 전신경화증 또는 다발근육염과 전신홍반루푸스의 중북이 가장 흔한 것으로 알려져 있다 (2). 다발근육염이 관절을 침범한 경우 임상 증상은 류마티스관절염과 유사하나 빈도가 드문 것으로 보고되고 있다 (3). 류마티스관절염 환자에서 근육 침범은 60~70%로 알려져 있으며, Agrawal 등 (4)은 근육 증상이 있는 류마티스관절염 환자들에게 조직검사를 시행하여 다발근육염 소견을 동반한 경우가 11.5%라고 보고한 바 있다. 그러나, 류마티스관절염과 다발근육염의 중북증후군은 국내보고가 단 2건에

불과할 정도로 드물고 특히 상부 인두근육(upper pharyngeal muscle)을 침범한 경우는 아직까지 보고된 바 없다.

치료 또한 허 등 (5)은 steroid, cyclophosphamide를 사용하였으며 임 등 (6)은 steroid와 azathioprine 병합 요법으로 치료하였으나, 위와 같은 치료에 반응하지 않아 tacrolimus를 추가한 후 치료에 성공한 증례는 아직까지 없었다.

저자들은 오랜 기간 류마티스관절염을 앓아온 환자에서 상부 인두근육까지 침범한 심한 다발근육염이 중북되어 나타난 증례를 경험하여 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 60세 여자

<Received : May 2, 2012, Revised (1st: July 12, 2012, 2nd: August 13, 2012), Accepted : August 16, 2012>

Corresponding to : Yeon-Ah Lee, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyung Hee University, 26, Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 130-701, Korea. E-mail : apridaum@hanmail.net

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

Copyright © 2013 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.

주 소: 사지의 진행성 근력 약화로 인한 보행장애
현병력: 환자는 7년 전 류마티스관절염을 진단받았으나 항류마티스 약제는 복용하지 않았으며, 간헐적으로 저용량 스테로이드(prednisolone 10 mg/day)와 비스테로이드 소염진통제(meloxicam 7.5 mg/day)만을 복용해 왔다. 내원 3주 전 하지의 근력 약화가 시작되어 의자에서 일어나기 어려워졌으며, 이후 급속히 진행되어 사지의 근위부 근력이 모두 감소되었고, 입원 1주 전부터는 보행이 불가능하였다. 입원 수일 전부터는 상체를 일으키기조차 어려워 누워 지냈다. 환자는 근력약화 이외에 전신적인 근육통을 호소하고 있었다.

과거력: 30년 전 폐결핵으로 1년 간 약물 투여 후 완치된 병력이 있었다.

신체검사 소견: 입원 당시 활력징후는 정상이었고, 의식도 명료하였으나, 만성 병색을 보이고 있었으며, 림프선 종대 또는 간비종대 등은 관찰되지 않았다. 흉부 청진에서 심음은 규칙적이었고 심잡음 등은 들리지 않았으나 양측 폐하부에서 약설음과 썩썩거림이 들렸다. 복부진찰에서 이상소견은 관찰되지 않았다. 입원 당시 환자는 와병 상태(bed-ridden state)였으며, 도수 근력 검사에서 양측 사지의 근위부 근력은 모두 grade 2 정도로 감소되어 있었고, 경미한 압통을 동반하고 있었다. 건반사 또한 감소되어 있었다. 양측 어깨에 압통이 있었으며, 양 팔꿈치의 부종 및 경미한 압통, 양측 손목 관절의 부종과 움직임 제한이 관찰되었다. Gottron 구진이나 heliotrope 발진, shawl 징후 등은 보이지 않았으며, 레이노 증상도 없었다.

검사소견: 내원 당시 혈액응고 검사는 모두 정상이었고, 말초 혈액 검사에서 백혈구, 혈소판은 정상이었으나, 혈색소가 10.9 g/dL로 낮았다. 적혈구 침강속도는 81 mm/hr (정

상치: <30 mm/hr), C-반응 단백은 12.7 mg/dL (정상치: <0.5 mg/dL)로 상승되어 있었으며, BUN 11 mg/dL, creatinine 0.4 mg/dL였다. 근육효소 수치는 creatine kinase (CK) 4,115 U/L (정상치: 60~220 U/L), LDH 1,915 U/L (정상치: 218~472 U/L), aldolase 68.0 U/L (정상치: <7.6 U/L), AST 374 U/L (정상치: <40 U/L), ALT 221 U/L (정상치: <40 U/L), myoglobin 2,246 ng/mL (정상치: 17.4~105.7 ng/mL)로 모두 증가된 소견을 보였다. HBs Ag, anti-HBs Ab, anti-HCV Ab도 음성이었다. 갑상선 기능검사는 TSH 4.80 μ U/mL (정상치: 0.30~4.00 μ U/mL), free T4 1.42 ng/dL (정상치: 0.77~1.94 ng/dL), T3 56 ng/dL (정상치: 80~200 ng/dL)였다. 항핵항체는 역가가 1:320으로 양성이었으며, 류마티스 인자도 42.7 IU/mL (정상치: <20 IU/mL)로 약간 상승되어 있었다. 혈중 보체는 C3 125 mg/dL (정상치: 88~201 mg/dL), C4 16 mg/dL (정상치: 16~47 mg/dL)로 정상이었으며, Anti-Ro-52 항체를 제외한 anti-CCP, anti-RNP, anti-Scl 70, anti-Jo-1은 모두 음성이었다. 뇨 검사결과에서 이상소견은 없었다.

방사선 소견: 단순 방사선 검사에서 양측 손목 관절과 발목 허리발가락 관절(metatarsophalangeal joint), 발목뼈사이 관절(intertarsal joint)에서 류마티스관절염의 전형적인 소견인 관절주변의 골 감소, 다발성 골미란과 관절간격 감소가 관찰되었다(Figure 1, 2). 흉부 방사선 검사에서 왼쪽 폐는 과거 폐결핵으로 인한 폐 실질의 파괴소견(tuberculosis-destructed lung)이 저명하였으며, 흉부 전산화 단층촬영에서 비 활동성 폐결핵, 기관지 확장 및 간질과 흉막의 섬유화 소견이 관찰되었다(Figure 3A, B).

근전도 소견: 우측 상지 및 양측 하지에서 시행한 신경 전도 검사는 정상 소견이었다. 근전도 검사에서 우측 상지와



Figure 1. Both hand radiographs show characteristic features of rheumatoid arthritis, including periarticular osteopenia, joint space narrowing and articular erosions of carpometacarpal, radiocarpal and intercarpal joints.

하지의 근위부 근육이 수축할 때 복합운동단위 활동전위의 진폭 및 지속시간의 감소와 조기 점증양상이 관찰되어 염증성 근육병증에 합당한 소견을 보였다.

병리학적 소견: 왼쪽 대퇴부 근육 조직검사에서 근섬유의 크기가 다양하고(size variation), 위축 섬유(atrophic fiber) 및 경미한 염증 세포 침윤이 관찰되었으나, 국소다발적인 근섬유의 괴사나 근육세포 내 봉입체(inclusion body)는 관찰되지 않았다.

경과 및 치료: 대칭적인 근위부 근력 약화와 근육효소 상승, 근전도 소견을 종합하여 다발근육염으로 진단하였다. 간헐적으로 복용하던 약물은 저용량 스테로이드제(prednisolone 10 mg/day)와 비스테로이드 소염진통제였으며, 이외의 약물은 복용하고 있지 않아 약물 유발성 근육병증은 거리가 먼 것으로 생각되었다. 염증성 근육병증과 동반되기 쉬운 암 가능성 검사를 위해 위내시경과 대장내시경, 유방

촬영사진, 질경유초음파 및 복부 초음파를 시행하였으나 암은 발견되지 않았다. 환자는 증상 발생 이후 근력약화가 급속히 진행되어 사지의 근육 운동이 거의 불가능한 상태로 고용량 스테로이드 요법을 결정하고 methylprednisolone 500 mg/day를 3일간 사용하였다. 이후 prednisolone 1 mg/kg 과 azathioprine 100 mg/day을 동시에 경구 투여하였다. 그러나 지속적인 약물치료에도 불구하고 사지 근력약화는 지속되었으며, 입원 3주째 연하곤란 증상까지 추가로 발생하여 입을 통한 음식섭취가 불가능 하였다. 식도 내압 검사에서 상하부 식도 조임근 이완은 정상이었으나 비디오 투시조영 연하 촬영에서 인두근육 침범에 의한 연하장애를 확인할 수 있었다(Figure 4). 고용량 스테로이드와 azathioprine 병합 요법에 반응하지 않는 것으로 판단하고 tacrolimus (2→3 mg/day)를 추가로 투여하였다. Tacrolimus추가 후 4주가 경과하면서 연하곤란이 현격히 개선되어 경관 영양 공급(Levin tube feeding)을 중단하고 정상 식이를 할 수 있게 되었다. 치료 10주째 CK 30 U/L, LDH 501 U/L, AST 17



Figure 2. Radiographic changes typical of rheumatoid arthritis on anteroposterior foot X-ray. This revealed bony erosions with joint space narrowing of both metatarsophalangeal, intertarsal and tarsometatarsal joints.



Figure 4. Videofluoroscopic swallowing study shows barium liquid (5 ml) transfer with mild stasis in the esophageal phase.

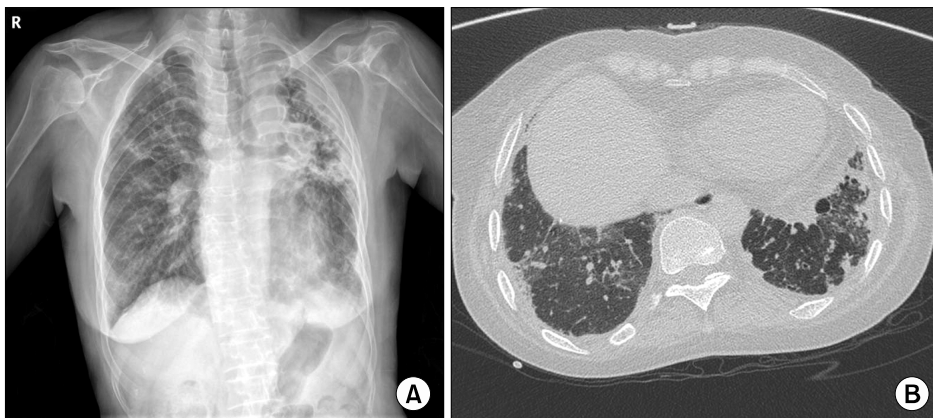


Figure 3. Initial chest radiograph shows characteristic findings of a “tuberculosis-destroyed lung” (A). A chest computed tomography revealed interstitial lung disease at the basal portion of the right lower lobe (B).

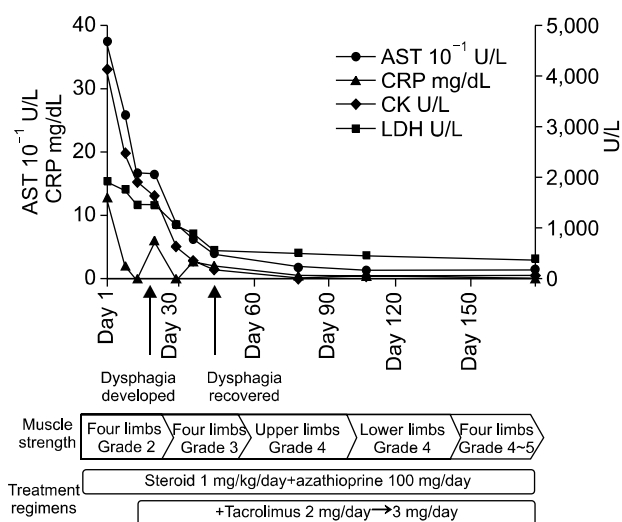


Figure 5. Clinical course of the patient. Muscle strength was assessed by the physical examination.

U/L, ALT 19 U/L로 근육효소 수치가 거의 정상화되었다. 또한 점진적인 근력호전을 관찰할 수 있었는데, 먼저 상지 근력이 회복되었으며, 이후 하지 근력이 개선되었다. 치료 시작 9개월 뒤에는 완전한 자가보행이 가능하게 되었으며, 현재 외래에서 추적 관찰 중이다(Figure 5).

고 찰

1972년 Sharp 등 (7)은 전신경화증, 전신홍반루푸스, 염증성 근육병증 및 피부근염의 혼합증상이 있고 항 RNP항체가 높은 역가로 지속되는 환자군을 혼합결체조직질환(mixed connective tissue disease)으로 명명하고 중증 증후군과 구분하였다. 그러나, 항 RNP항체가 없는 결체조직질환의 중증증후군이 존재하며 이들 중에는 염증성 근육병증과 전신경화증 혹은 전신홍반루푸스가 중증된 경우가 가장 흔한 것으로 알려져 있다.

반면, 염증성 근육병증과 류마티스관절염이 중증된 증례는 매우 드물게 보고되고 있으며, 1966년 Pitkeathly에 의해 처음 보고된 이래, 1977년, 1985년, 2003년에 증례보고가 있었고 (4), 우리나라에서도 2건의 증례가 보고 된 바 있다 (5,6).

그러나, 이전의 두 증례는 모두 사지의 근위부 근력저하가 주 증상이었으며 상부 인두 근육을 침범하여 연하곤란을 일으킨 증례는 없었다. 치료 또한 steroid와 cyclophosphamide, azathioprine을 각각 병합하여 호전을 보인 경우로 이러한 표준치료에도 불응하여 tacrolimus를 추가 한 후 치료에 성공한 증례는 아직까지 없었다. 반면, 본 환자는 근위부 근력저하가 급속도로 진행되어 상체조차 일으키지 못하는 와병 상태로 입원하였으며, 적극적 치료에도 불구하고 상부 인두근육까지 침범하여 음식섭취가 어려웠다. 또한 과거 결핵 병력으로 인해 좌측 폐가 완전히 파괴된 상태로 그 예후가 극히 불량할 것으로 예상되는 경우였다. 그러나, 고용량 steroid와 함께 azathioprine 및 tacrolimus

를 투여하여 하지의 근위부 근력저하는 물론 연하장애도 후유증 없이 완전히 회복되어 과거의 증례와는 다른 양상을 보여주었다.

다발근육염의 치료는 기본적으로 steroid를 투여하도록 권장하고 있으며 추가로 azathioprine이나 methotrexate를 사용하도록 되어있다 (8). Marie 등 (9)은 식도의 운동기능 장애를 동반한 73명의 다발근육염 환자에서 steroid투여에 반응이 없는 경우 immunoglobulin을 추가로 투여하여 호전될 수 있음을 보고하였다. 이 보고에 따르면, 식도의 운동기능 장애를 동반한 다발근육염 환자들은 평균 6개월 동안 steroid를 투여해도 호전이 없었으나, immunoglobulin을 사용한 후 환자의 82.2%에서 식이장애가 호전되었다고 한다. 그러나, immunoglobulin사용에는 여러 부작용에 대한 고려 외에 비용이 많이 드는 치료라는 문제가 있다. Oddis 등 (10)은 steroid와 methotrexate에 효과가 없는 6명의 재발성 근육염 환자들에게 tacrolimus를 투여하여 5명에서 호전을 보였다고 보고 한 바 있다. 본 증례의 환자는 류마티스관절염과 염증성 근육병이 동반된 중증증후군이었으며, 연하곤란까지 합병된 매우 드문 경우로 고용량 스테로이드와 azathioprine병용으로 호전을 보지 못하고, tacrolimus를 추가하여 치료에 성공한 경우이다.

염증성 근육병증에서 관절염 양상은 류마티스관절염과 비슷하여 다발성, 대칭적으로 나타나지만 증상이 경미하고 스테로이드 치료로 쉽게 호전된다 (11). 염증성 근육병증에서 류마티스인자는 5~10%정도의 양성률을 보이며 대부분 50 IU/mL 미만의 역가를 보인다 (12). Anti-Jo-1 항체가 있는 염증성 근육병증의 경우는 만성 변형성 관절염이 발생하기도 하나 (13), 이러한 관절염 역시 aspirin이나 NSAIDs치료에 좋은 반응을 보인다. 본 증례 환자는 항 Jo-1항체가 음성이었으나, 근육염이 발병하기 7년 전 먼저 류마티스관절염을 진단받았으며, 다발성 골미란과 관절변형과 같은 방사선학적으로 전형적인 류마티스관절염 소견이 관찰되어 염증성 근육병증에 동반된 관절염이라고 보기는 어렵다.

류마티스관절염의 관절 외 증상으로 근육통, 근위축, 근경련 등이 나타날 수 있으며, 이러한 근육통이 있을 때 염증성 근육병증의 합병 여부를 밝혀 내는 것은 쉽지 않다. CK 등 근육효소가 매우 높은 경우 염증성 근육병증의 동반을 의심해 볼 수 있으며, 근육 생검 및 근전도 검사는 특징적인 근육염 소견을 관찰하여 염증성 근육병증의 진단에 도움을 준다 (14). 본 환자에서 거동이 불가할 정도의 심한 사지 근력약화와 연하곤란 등의 증상은 근전도 검사 결과, 높은 CK수치(4,115 U/L) 등을 고려할 때 류마티스관절염의 관절 외 증상보다는 염증성 근육병증에 의한 변화로 보는 것이 합당하다.

최근 발표에 따르면, Nagashima 등 (15)은 류마티스관절염 환자중 6.7%에서 염증성 근육병증이 동반하는 중증증후군이 발생한다고 보고 하였다. 이처럼 류마티스관절염

과 다발근육염의 중복증후군은 보고가 늘어나고 있으므로, 본 증례와 같이 류마티스관절염과 근육병증의 증상을 모두 보이는 환자에서는 중복증후군 여부를 주의 깊게 관찰 한다면 유사한 증례들을 더욱 많이 발견할 수 있으리라 본다. 또한, 이 증례를 통하여 볼 때 기존의 표준 치료법에 반응하지 않는 경우 immunoglobulin사용 외에 tacrolimus 병용을 고려해 볼 수 있겠으나, 보다 많은 임상경험이 축적되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 류마티스관절염을 오랜 기간 앓아온 60세 여성 환자에서 보행이 불가능하고 상부 인두근육까지 침범한 다발근육염을 경험하였으며, 이러한 중복 증후군 환자를 고용량 스테로이드제 및 azathioprine, tacrolimus를 병합하여 성공적으로 치료하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

1. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. 'Overlap' syndromes. *Ann Rheum Dis* 1990;49:947-8.
2. Soriano ER, McHugh NJ. Overlap syndromes in adults and children. In: Madison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, eds. *Oxford rheumatology*. 2nd ed. p. 1413-32, New York, Oxford University press, 1998.
3. Martínez-Cordero E, León DE, Ortega LA. Association of polymyositis with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2001;20:119-23.
4. Agrawal V, Husain N, Das SK, Bagchi M. Muscle involvement in rheumatoid arthritis: clinical and histological characteristic and review of literature. *J Indian Rheumatol Assoc* 2003;11:98-103.
5. Hur JW, Lee CW, Yoo DH. Bucillamine-induced pemphigus vulgaris in a patient with rheumatoid arthritis and polymyositis overlap syndrome. *J Korean Med Sci* 2006;21:585-7.
6. Lim HW, Shin JN, Kang HW, Yoo JW, Kim J. A case of overlap syndrome with rheumatoid arthritis and polymyositis. *J Korean Rheum Assoc* 2006;13:64-9.
7. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972;52:148-59.
8. Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev* 2011;11:6-13.
9. Marie I, Menard JF, Hatron PY, Hachulla E, Mouthon L, Tiev K, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1748-55.
10. Oddis CV, Sciruba FC, Elmagd KA, Starzl TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* 1999;353:1762-3.
11. Schumacher HR, Schimmer B, Gordon GV, Bookspan MA, Brogadir S, Dorwart BB. Articular manifestations of polymyositis and dermatomyositis. *Am J Med* 1979;67:287-92.
12. Steiner G. Autoantibody in rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, eds. *Rheumatology*. 3rd ed. p. 833-41, London, Mosby, 2003.
13. Stone KB, Oddis CV, Fertig N, Katsumata Y, Lucas M, Vogt M, et al. Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2007;56:3125-31.
14. Sanmartí R, Collado A, Gratacós J, Bedini JL, Pañella D, Filella X, et al. Reduced activity of serum creatine kinase in rheumatoid arthritis: a phenomenon linked to the inflammatory response. *Br J Rheumatol* 1994;33:231-4.
15. Nagashima T, Iwamoto M, Minota S. Moderate incidence of prior rheumatoid arthritis in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2011;30:875-6.