

피부근염 환자에서 빠르게 진행된 간질성폐렴 1예

분당제생병원 내과

윤재영 · 민선양 · 박주이 · 홍승권 · 강효종

= Abstract =

Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease Associated with Dermatomyositis; A Case Report

Jae Young Yoon, M.D., Sun Yang Min, M.D., Ju Yee Park, M.D.,
Seung Goun Hong, M.D., Hyo Jong Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Bundang Jesaeng General Hospital, Seongnam, Korea

A previously healthy 44-year-old woman who was diagnosed as having dermatomyositis suddenly developed severe dyspnea while being in the state of improved condition of muscle weakness. Interstitial lung disease was found on high resolution computed tomography (HRCT). In spite of the treatment with the immune-modulating agent (high dose steroid, cyclophosphamide, immunoglobulin and cyclosporine), her condition deteriorated further and rapidly, leading to death. More intensive agent such as FK506 would be necessary in those cases of dermatomyositis-related interstitial lung disease that have poor prognostic factors.

Key Words: Interstitial lung disease, Dermatomyositis

서론

염증성 근염은 골격근을 침범하는 급성, 아급성 또는 만성 자가 면역 질환이다. 염증성 근염은 일반

적으로 세가지로 구분되는데, 다발성 근염(polymyositis, PM)과 피부근염(dermatomyositis, DM) 그리고 봉입체 근염(inclusion body myositis)이 여기에 해당된다.

피부근염은 골격근과 피부를 침범하는 양상이 조

<접수일 : 2007년 8월 7일, 심사통과일 : 2007년 8월 24일>

※통신저자 : 강 효 종

경기도 성남시 분당구 서현동 255-2번지

분당제생병원 류마티스내과

Tel : 031) 779-0200, Fax : 031) 779-0898, E-mail : joint@dmc.or.kr

급씩 다르다. 고전적인 피부근염(classical DM)의 약 60%는 피부와 근육 염증이 동시에 일어나며, 약 30%는 피부 증상이 근육 증상보다 수주에서 수개월까지 먼저 일어나는 것으로 알려져 있다 (1).

간질성폐렴은 근염 환자에서 흔하면서도 위중한 폐 침범으로서 환자의 약 30% 정도에서 발생한다고 한다. 예후는 피부근염의 경우가 다발성 근염보다, 그리고 크레아틴키나제(creatine kinase, CK) 수치가 정상일 때 발병하는 폐질환이 그렇지 않는 경우보다 예후가 더 좋지 않은 것으로 알려져 있다 (2,3). 그리고 발병하는 양상도 급작스럽게 빠르게 진행되는 Hamman-Rich 증후군 양상에서 스테로이드 저항으로 예후가 좋지 않다고 한다 (4). 그리고 이런 상황에서 면역억제제인 cyclosporine이 도움이 된다는 보고가 있었다 (4-6).

저자들은 피부 증상으로 먼저 발현되었다가 2개월 후 근력 저하가 생긴 피부근염 환자에서 고용량의 스테로이드 투여 후 근력이 호전되던 중 갑자기 간질성폐렴이 발생하여 cyclosporine을 포함한 면역억제제로 치료를 하였지만 사망한 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 44세 여자

주 소: 심한 호흡 곤란

현병력: 평소 건강하게 지내던 중 4개월 전부터 눈두덩이가 붉어지고 붓기 시작하였다. 3개월 전에는 등에 통증을 동반한 붉은 색조변화를 가진 경화성의 판(plaque)이 생겼고, 1개월 전에는 왼쪽 어깨 뒤쪽으로 같은 양상의 피부 병변이 생기면서 온 몸에 근육통과 함께 힘이 빠지는 증상이 생겨 본원 피부과 진료 후 정밀 검사 위해서 류마티스내과로 전과되었다.

과거력: 당뇨병

가족력: 특이사항 없음

진찰 소견: 내원 당시 혈압은 130/70 mmHg, 체온은 36.2°C, 맥박은 분당 91회, 호흡은 분당 20회로 비교적 안정적이었다. 청진상 심음과 폐음은 정상이었으며, 복부 촉진상 간 비 종대는 없고, 압통 및 반발통은 없었다. 눈 주변이 붓고 발적이 있었으며(그



Fig. 1. Heliotrope rash which is considered pathognomonic cutaneous features of dermatomyositis.

림 1) 목 앞쪽과 왼쪽 어깨 뒤쪽으로 붉은 색조변화를 보였다. 양측 등에 경화성의 압통을 동반한 판을 보이고 있었다(그림 2A). 사지 근력은 정상이었다.

검사 소견: 일반 혈액 검사 소견은 백혈구 12,200/mm³, 혈색소 11.5 g/dL, 혈소판 278,000/mm³이었고, 혈청 생화학 검사에서 총 단백은 6.7 g/dL, 알부민 3.4 g/dL, AST 40 IU/L, ALT 37 IU/L, 총빌리루빈 0.2 mg/dL, alkaline phosphatase 175 IU/L였다. ESR 55 mm/h로 증가되어 있었으며, CRP 0.69 mg/dL였다. CK 213 IU/L (정상 29~145 IU/L), LDH 590 IU/L (정상 263~450 IU/L)로 약간 증가되어 있었고 류마티스 인자는 100 IU/mL였으며 항핵항체는 1 : 80 (speckled)이었다. 갑상선 기능검사와 혈청 보체 수치는 정상이었고, 항-dsDNA, 항-Sm, 항-Jo-1, 항-Ro/La, 항-RNP, 항-cardiolipin 항체는 모두 음성이었다.

방사선학적 소견: 흉부 단순 촬영에서는 정상 소견을 보였다.

치료 및 경과: 저용량 스테로이드와 항말라리아제를 투여하면서 경과를 관찰 하던 중 치료 약 2개월 후부터 양측 무릎 관절의 신전력이 4 단계로 감소하는 근력저하를 호소하였으며, 양 손에 Gottron 구진을 보였다(그림 2B). 당시 측정한 CK는 236 IU/mL이었다. 환자의 등 쪽 피부 발진은 부분적인 위축성



Fig. 2. (A) Poikilodermatous lesions on the back at the first presentation. (B) Gottron's papules appeared two months later after initial presentation.

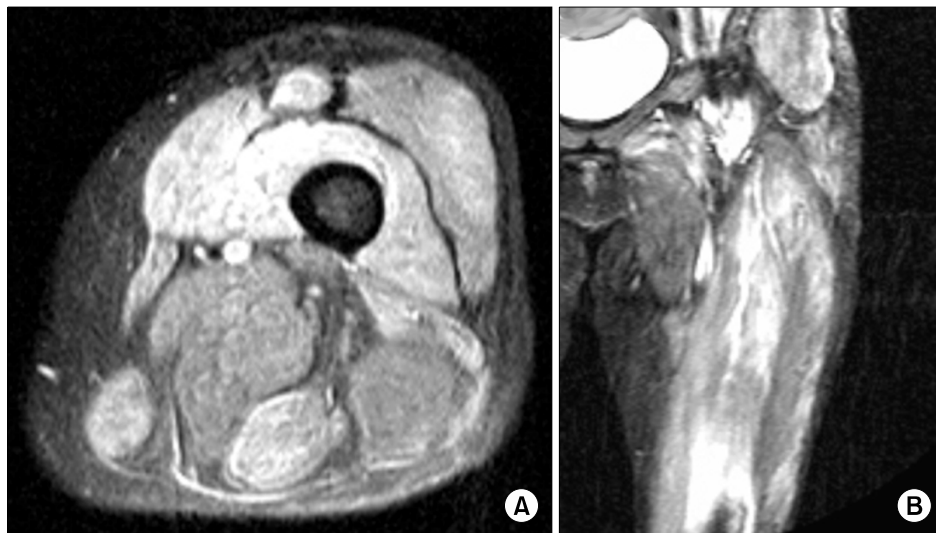


Fig. 3. Increased signal intensity in vastus intermedius, vastus lateralis, rectus femoris muscle, semitendinosus sartorius and short head muscle of biceps femoris on transverse (A) and coronal (B) view of fat suppressed T1-weighted MR images.

변화를 가지는 자주색의 망상형의 발적으로 변하였다. 1개월 후 환자는 피부 조직검사 부위의 궤양과 통증 그리고 근력저하로 입원하였다. 당시 근력은 양 견관절의 외전에 대한 근력이 4 단계였으며 엉덩관절 굴곡에 대해서는 3 단계로 감소되어 있었다. Magnetic resonance imaging (MRI) 지방억제(fat-suppression) T1 강조 영상에서 신호강도(signal intensity)

가 증가되는 소견을 보였다(그림 3). 고용량의 스테로이드(1 mg/kg)로 증량하였으며 4일 후 측정된 CK도 정상화 되었고 환자의 근력도 빠르게 호전되었다. 악성종양에 대한 선별 검사로서 복부 및 폐 전산화단층촬영을 하였는데 모두 정상소견을 보였다. 입원 31 병일째, 환자는 갑자기 심한 호흡곤란을 호소하였다. 당시 기침이나 가래, 발열은 동반되지 않

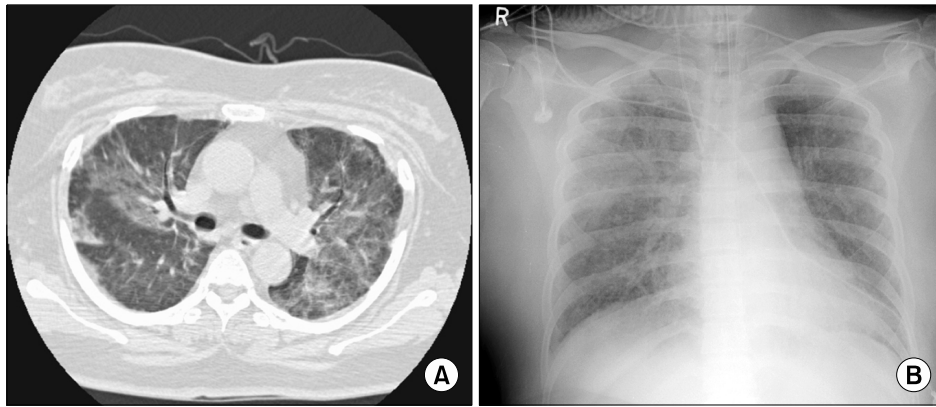


Fig. 4. (A) The chest HRCT shows ground glass opacity along the bronchovascular bundle in both lung fields and small subpleural nodules in right upper segment. (B) Chest x-ray shows ground glass opacity in both lung fields on one day before she expired.

왔다. 진찰 소견상 혈압 130/80 mmHg, 체온은 37.2°C, 맥박은 분당 103회, 호흡은 분당 28회를 보였고, 일반 혈액 검사 소견은 백혈구 8,700/mm³이었고, 동맥혈 가스 검사는 pH 7.494, pCO₂ 50.14 mmHg, pO₂ 50.18 mmHg, bicarbonate 24.8 mEq/L, 산소포화도 88.8%로 저산소증 소견을 보였다. 심전도는 동성빈맥 외에 특이소견 없었다. 단순 흉부촬영에서는 양 폐야에 간유리 음영이 의심되었다. 심장초음파 검사는 정상이었으며, 폐환기 검사에서도 폐색전증의 소견은 보이지 않았다. HRCT 검사에서 양 폐야 전반에 걸쳐 기관지혈관 다발(bronchovascular bundle)을 따라 간유리 음영(ground glass opacity)이 증가되어 있었으며, 흉막하 결절(subpleural nodule) 소견이 국소적으로 보였다(그림 4A). 스테로이드(methylprednisolone 125 mg) 정주 주사에 일시적인 반응을 보였고, cyclosporine을 즉시 경구 투여하였다. 그러나 환자는 지속적인 호흡곤란을 호소하였고, 저산소증이 점점 진행하여 2일 후 중환자실로 전실되었으며 cyclophosphamide 800 mg을 정주로 투여하였다. 이후 5일 동안은 산소 5~7 L/min에 산소 포화도는 약 90%정도로 안정되었고, 발열이나 기침, 가래 소견은 없었다. 기관지 폐포 세포액 검사(bronchoalveolar lavage, BLA)상 백혈구는 250/uL였으며, 그 중 과립구 9%, 림프구 10%, 기타 81%로 과립구가 증가되어 있었다. 예방적인 항생제를 투여하면서 치료를 하였으나, 상태가 급속히 악화되어 호

흡 곤란 발생 13일째에 기계 호흡을 시작하였다. 면역 글로부린(immunoglobulin)을 투여하였고, cyclosporine은 정주 주사로 계속 투여하였다. 거대세포 바이러스(CMV) 항체(IgM)는 음성이었으며, 면역억제제 사용으로 인한 *Pneumocystis carini* 폐렴에 대한 감염 예방을 위해서 sulfamethoxazol/trimethoprim도 경구로 투여하였다. 이러한 치료에도 불구하고 환자의 호흡부전은 호전 되지 않았는데, 흉부 방사선 사진상 경화(consolidation)소견은 없었으며 양측 폐야 전반에 걸쳐 간유리 음영 소견이 전반적으로 증가된 양상이었다(그림 4B). 환자의 상태는 지속적으로 악화되어 기계 환기 13일째에 사망하였다.

고 찰

염증성 근염 환자에서 간질성폐렴은 23.1~65%로 비교적 흔히 동반되며 (7), 임상 양상도 무증상에서부터 호흡곤란 및 사망에 이르기까지 다양하게 나타날 수 있다. 국내 연구에서도 박 등은 79명의 근염 환자 중 폐 침범이 있는 환자 24명(33%)를 확인할 수 있었다고 하였다. 면역억제제 치료의 결과 호전(11%), 무변화(42%), 악화(47%)의 반응을 보였다고 하였다. 이들 24명 가운데 5명이 사망하였는데, 그 중 한 예에서만 급격한 호흡곤란으로 사망하였다(8). 김 등은 110명의 근염 환자를 분석하여 42명의 간질성폐렴을 확인하였고, 선행 연구와는 달리 다발

성 근염(20명)과 피부근염(22명) 환자를 구분하여 사망률을 분석하였는데 전자의 경우 1명(5%) 그리고 후자의 경우 4명(18%)이었다. 하지만 사망의 원인을 자세하게 분석하지는 않았다 (3).

간질성폐렴의 예후에 대하여 Marie 등은 염증성 근염 환자 156명에서 간질성폐렴 환자 36명을 조사하여 증상에 따라 급속히 진행되는 Hamman-Rich 증후군 양상 군과 천천히 진행되는 군 그리고 무증상 군으로 구분하였는데 그 빈도는 각각 16.7%, 58.3%, 25%였다. 간질성폐렴의 좋지 않은 예후를 시사하는 인자로는 Hamman-Rich 증후군 양상, 초기 일산화탄소 확산력(DLCO) 45% 미만, 중성구 폐포염(alveolitis), 조직학적으로 통상형 간질성폐렴(usual interstitial pneumonia, UIP)을 언급하였다. 그리고 항Jo-1항체는 간질성폐렴의 발생과 관련성이 있으나 간질성폐렴의 예후에 영향을 미치지 않았고, 호흡기 증상의 시기 및 피부 증상은 간질성폐렴의 발생에 영향을 주지 않는다고 하였다 (9). 또 다른 연구에서는 Hamman-Rich 증후군 양상과 무근육병 피부근염 양상, 그리고 초기 노력성 폐활량(forced vital capacity)이 60% 미만인 경우 생존률이 좋지 않다고 하였다 (10).

염증성 근염에 동반된 간질성폐렴은 스테로이드 반응성에 따라 스테로이드 반응성과 스테로이드 저항성으로 나눌 수 있다. 대개 전자의 경우 조직학적으로 nonspecific interstitial pneumonitis (NSIP)와 bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) 소견이, 그리고 후자의 경우 diffuse alveolar damage (DAD), UIP가 해당된다 (2). Kurasawa 등은 염증성 근염 환자에서 간질성 폐렴을 가진 환자들을 스테로이드로 치료하기 전에 BAL 검사를 하였는데 간질성 폐렴에서 Th-1 형의 T세포가 관여하며 특히, 스테로이드 저항성 군에서 더 많은 T세포가 활성화되며, T세포 중에서도 CD8+ CD25+ T세포가 증가한다고 하였다. 그리고 이러한 스테로이드 저항성 간질성폐렴 환자들에서 cyclosporine이 도움이 된다고 하였다 (2). 이는 활성화된 CD4+ CD45RO+ memory T 세포에서의 interferon- γ (INF- γ)의 생성을 스테로이드는 막지 못하는 반면 cyclosporine은 막을 수 있음을 그 기전으로 설명하였다. CK 수치와 예후와의 관련에 대해서는 CK 수치가 정상일 때 발생한 간질성폐렴의 경우 스테로이드 저항성이 더 많았고(82% versus 11%)

그 경우에도 cyclosporine이 모든 예에서 효과적이었다고 하였다 (4). 하지만 다른 보고에서 피부근염의 급속 진행성 간질성폐렴에서는 cyclosporine이 효과적이지 못하기도 하였는데 2예의 부검 결과 DAD 양상의 조직 소견이 발견되기도 하였다 (5).

피부근염의 간질성폐렴 환자에서 Oddis 등은 스테로이드와 cyclosporine 치료에 실패한 환자에서 FK506 사용한 경험을 발표하였다 (11). 이후 Takada 등도 5명의 피부근염에 동반된 간질성폐렴 환자에서 FK506 치험례를 발표하였다. 환자들은 스테로이드와 cyclosporine 및 cyclophosphamide의 복합 치료에도 반응하지 않았으나, FK506 사용 후 모든 환자에서 효과적이었다고 하였다 (12).

염증성 근염 환자에서 간질성폐렴의 발생과 관련한 인자로서 현재까지 알려진 것은 관절염 또는 관절통의 동반 그리고 항Jo-1 항체가 있는 경우로 알려져 있다 (9,10,13). 하지만, 근염 환자의 혈청에서 항Jo-1 항체의 양성율은 높지 않고 특이적이지 않아, 일반적으로 진료 현장에서는 HRCT 및 폐기능 검사를 통해서 간질성폐렴의 동반 유무를 진단한다. 본 증례의 경우 갑작스러운 호흡곤란이 생기기 10일전에 검사한 폐 CT 소견이 정상이었던 것으로 미루어 간질성 폐렴의 발생을 미리 알기가 힘들었다. 그러나, Hamman-Rich 증후군 양상과 CK 정상일 때 폐증상이 발생한 점, 다발성 근염이 아닌 피부근염 등의 소견으로 폐질환의 예후와 관련하여 예후가 좋지 않을 것이란 예측은 가능하였다. 이러한 소견으로 즉시 cyclosporine을 투여하고 치료에 대한 반응을 기대하였지만 환자는 그러하지 못하였다. 어떤 환자에서 cyclosporine에 반응이 있으며 또 어떤 환자에서 그렇지 않는지 그래서 더 강력한 면역억제제가 어느 때 필요한지에 대해서는 아직까지 정립이 되어 있지 않다. 근염 환자에서 간질성폐렴의 양상을 후향적으로 조사한 국내 연구에서도 급속 진행성 간질성폐렴이 아주 드물지는 않았다. 허 등은 질병의 발생양상에 따라서 살펴보았는데 15년 동안 99명의 환자 가운데 11명이 급성으로 발병하였으며 그 중 8명이 사망하였다. 하지만 어떤 약을 사용하였는지 그리고 그 반응은 어떠했는지 등은 언급이 없었다 (14).

문헌 검색상 국내의 경우 아직까지 근염과 관련된 간질성폐렴의 급성 진행형의 구체적인 증례 보고는

없었으며, 특히 cyclosporine의 사용과 관련한 보고 역시 없었다. 따라서 향후 이와 같은 질환의 위중한 환자에서 본 증례는 의미 있는 사례가 될 것으로 생각한다.

저자들은 피부근염 환자에서 갑작스럽게 발생하여 급속히 진행되는 간질성폐렴 환자를 경험하였으며, 모든 피부근염 환자에서 폐 침범에 대한 지속적인 주의 관찰이 중요하다. 특히, 호흡곤란이 갑자기 발생하고 CK가 정상일 때 발생한 간질성폐렴의 경우에는 적극적인 면역억제제 치료가 필요하며, cyclosporine 저항성의 가능성도 생각해야 하며 조기에 FK506과 같은 좀 더 강력한 면역조절제를 고려하는 것도 필요하리라 사료된다.

요 약

저자들은 피부근염 환자에서 갑작스럽게 발생하여 급속히 진행되는 간질성폐렴 환자를 경험하였으며, 이러한 환자의 경우 강력한 면역조절제를 조기에 적극적으로 사용하는 것이 도움이 될 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-82.
- 2) Kurasawa K, Nawata Y, Takabayashi K, Kumano K, Kita Y, Takiguchi Y, et al. Activation of pulmonary T cells in corticosteroid-resistant and-sensitive interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis. *Clin Exp Immunol* 2002;129:541-8.
- 3) 김현숙, 서수홍, 허지안, 박승기, 주지현, 윤종현 등. 염증성 근육병증에 동반된 폐침범의 임상적 특징. *대한류마티스학회지* 2007; 14: 15-22.
- 4) Nawata Y, Kurasawa K, Takabayashi K, Miike S, Watanabe N, Hiraguri M, et al. Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine. *J Rheumatol* 1999;26:1527-33.
- 5) Maeda K, Kimura R, Komuta K, Igarashi T. Cyclosporine treatment for polymyositis/dermatomyositis: is it possible to rescue the deteriorating cases with interstitial pneumonitis? *Scand J Rheumatol* 1997;26:24-9.
- 6) Miyazaki E, Ando M, Muramatsu T, Fukami T, Matsuno O, Nureki S, et al. Early assessment of rapidly progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2005;26:436-9.
- 7) Maryam F, Ingrid E. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:701-6.
- 8) 박근민, 최창민, 엄상원, 황용일, 임재준, 이재호 등. 폐를 침범한 피부근염/다발성근염의 임상적 양상. *결핵및호흡기질환* 2001; 51: 354-63.
- 9) Marie I, Hachulla E, Cherin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002;40:614-22.
- 10) Kang EH, Lee EB, Shin KC, Im CH, Chung DH, Han SK, et al. Interstitial lung disease and amyopathic dermatomyositis. *Rheumatology* 2005;44:1282-6.
- 11) Oddis CV, Sciurba FC, Elmaqd KA, Starzl TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* 1999;22:1763-4.
- 12) 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.
- 13) Fathi M, Lundberg IE. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:701-6.
- 14) Huh JW, Kim DS, Lee CK, Yoo B, Seo JB, Kitaichi M, et al. Two distinct clinical types of interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis. *Respir Med* 2007;101:1761-9.