

## Adalimumab으로 치료된 스테로이드 및 메소트렉세이트 저항성 호산구성 근막염 1예

이상수<sup>1</sup> · 김현옥<sup>1,4</sup> · 나재범<sup>2,4</sup> · 이종실<sup>3,4</sup> · 서영선<sup>1</sup> · 천윤홍<sup>1</sup> · 강민규<sup>1</sup> · 김유은<sup>1</sup> · 이상일<sup>1,4</sup>

경상대학교 의학전문대학원 내과학교실<sup>1</sup>, 영상의학교실<sup>2</sup>, 병리학교실<sup>3</sup>, 건강과학연구원<sup>4</sup>

### A Case of Steroid and Methotrexate-Resistant Eosinophilic Fasciitis Treated with Adalimumab

Sang Su Lee<sup>1</sup>, Hyun-Ok Kim<sup>1,4</sup>, Jae Boem Na<sup>2,4</sup>, Jong Sil Lee<sup>3,4</sup>, Young Sun Suh<sup>1</sup>, Yun-Hong Cheon<sup>1</sup>,  
Min Gyu Kang<sup>1</sup>, Yu-eun Kim<sup>1</sup>, Sang-II Lee<sup>1,4</sup>

Departments of Internal Medicine<sup>1</sup>, Radiology<sup>2</sup>, Pathology<sup>3</sup>, Institute of Health Sciences<sup>4</sup>,  
Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Eosinophilic fasciitis (EF) is a rare fibrosing disorder characterized by painful swelling and induration of the limbs and trunk, characteristic histology with sclerosis and lymphocytic inflammation affecting the fascia. The cause and pathogenesis of EF are still unknown and current therapies include glucocorticoids with or without use of immunosuppressive agents. Recently, there have been several case reports documenting the efficacy of a TNF alpha in-

hibitor in EF following a steroid-resistant disease course. However, there has been no report on the experience in treatment of EF with a TNF alpha inhibitor in Korea. Hence, we report a case of steroid and methotrexate-resistant EF which was successfully treated with adalimumab, along with a review of the relevant articles.

**Key Words.** Eosinophilic fasciitis, Glucocorticoid, TNF alpha inhibitor

### 서 론

호산구성 근막염(eosinophilic fasciitis)은 1974년 Shulman에 의해 처음 알려진 질환으로서 피부경화증양의 피부 소견, 미만성 근막염 및 호산구 증가증을 보이는 증후군이다 (1). 호산구성 근막염의 원인은 잘 알려져 있지는 않지만 일반적으로 격렬한 운동, 혈액질환, 악성종양, 보렐리아 감염 등과 관련되어 일부 발생하며 많은 경우 특발성으로 발생한다 (1,2). 호산구성 근막염의 임상 증상은 초기에는 사지에 홍반과 부종이 나타나며, 후기에는 사지 및 체간에서 진피와 피하근막의 비후를 동반하는 피부증상이 나타나는 것으

로 알려져 있다 (3). 진단을 위해서는 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)이 병변 부위를 확인하고 조직검사 부위를 정하며 치료경과를 추적하는데 유용하며, 확진을 위해서는 전층 피부-근육 조직검사가 필요하다 (4,5). 호산구성 근막염의 치료를 위해서는 스테로이드가 일차약제로 사용되는데 대체로 치료 시작 몇 주 이내에 임상적인 반응이 나타난다 (2). 스테로이드에 치료 저항성을 나타내거나 스테로이드 의존적인 경우 methotrexate (MTX), cyclosporin, hydroxychloroquine, azathioprine, D-penicillamine 등의 면역억제제가 이차적으로 사용되며 (6,7), 본 저자들도 MTX로 치료가 된 스테로이드 저항성 호산구성 근막염 1예를 보고한 바 있다 (8). 면역억제제에 치료 반응이 나타나지 않는 경우 치료 방법이 제대로 정립되어 있지 않는데, 최근 일부의 연구에서 중양피사인자 억제제(TNF-alpha inhibitor)인 infliximab을 투여하여 치료가 된 스테로이드 저항성 호산구성 근막염의 증례들이 보고되었다 (9). 그러나, 아직까지 국내에서 중양피사인자 억제제로 치료가 된 호산구성 근막염

<접수일 : 2011년 4월 28일, 수정일 (1차: 2011년 6월 22일, 2차: 2011년 7월 27일), 심사통과일 : 2011년 7월 27일 >

통신저자 : 이 상 일

경남 진주시 칠암동 90번지  
경상대학교 의학전문대학원 내과학교실  
E-mail : goldgu@gnu.ac.kr

의 증례가 보고된 바가 없다. 이에 저자들은 스테로이드 및 MTX에 치료 저항성을 나타내어 중양피사인자 억제제인 adalimumab을 투여 후 호전을 보인 호산구성 근막염 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**증 례**

**환 자:** 남자, 21세

**주 소:** 양측 골반 및 허벅지의 강직과 경화

**과거력:** 고혈압, 당뇨, 결핵, 간염, 자가 면역질환, 혈액질환 및 감상선 질환 등의 과거력은 없음

**가족력:** 특이사항 없음.

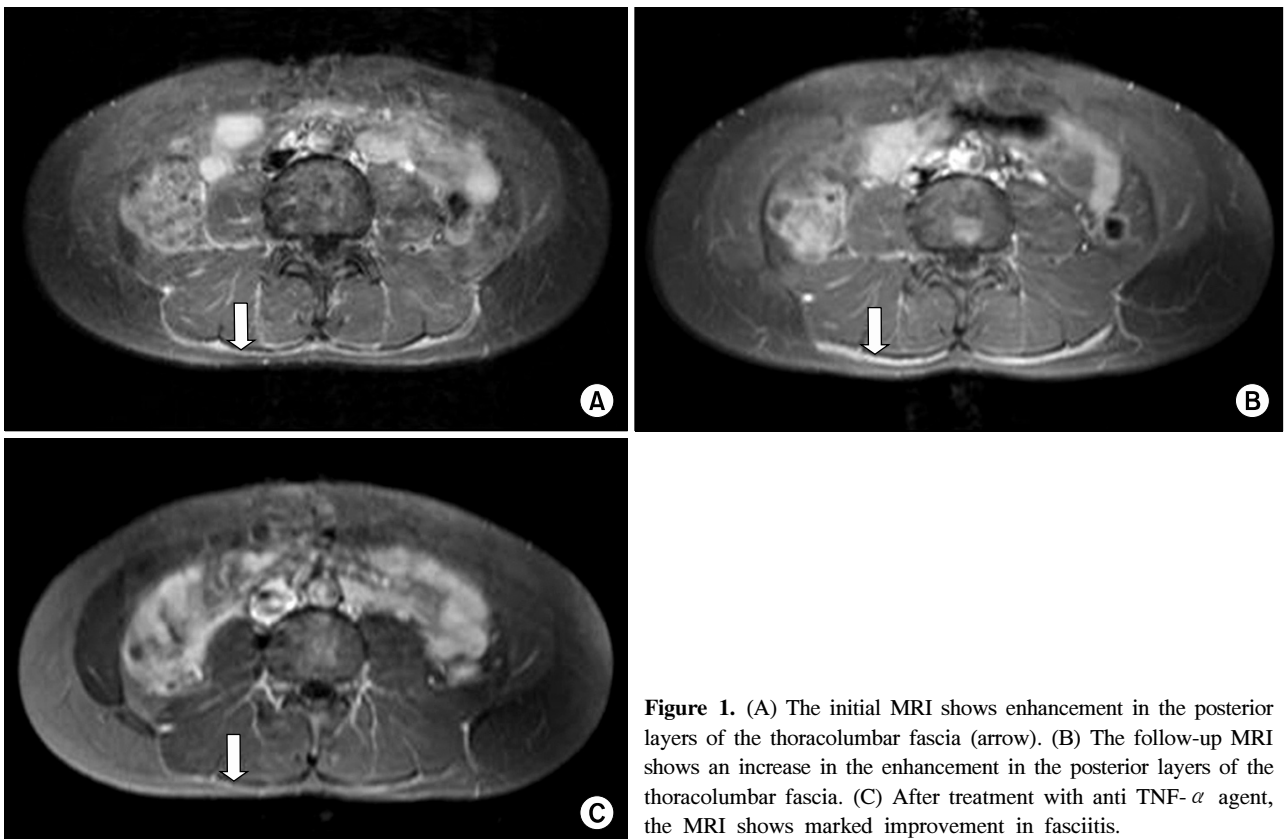
**사회력:** 음주력과 흡연력은 없음. 직업은 학생.

**현병력:** 약 1년 전부터 시작된 양측 골반과 허벅지의 강직 및 경화 소견, 양측 상지의 경화 및 피부의 홍반성 반점 및 구진 병변 등의 증상이 만성적으로 서서히 나타났으며, 발열이나 진전 근육통, 체중의 변화와 같은 전신증상은 동반되지 않았다. 피부 병변에 대해 개인 의원에서 치료를 받았으나 증상 호전이 없어서 본원 류마티스 내과로 전원 되었으며 최근 특이 물질에 노출된 병력은 없었다.

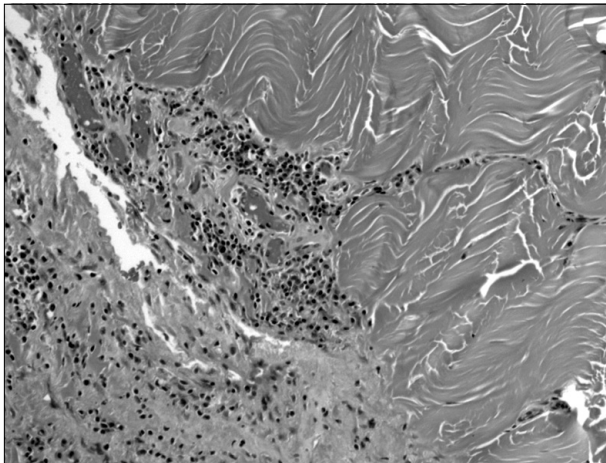
**진찰 소견:** 내원 시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박 78회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.4°C였다. 만성 병색을 띄었으나 의식은 명료하였다. 결막의 충혈이나 공막의 황달 소견은 관찰되지 않았으며 경부 및 액와부의 림프절은 만져지지 않

았다. 양측 상지의 경화 소견과 함께 피부에서 홍반성 반점 및 구진 병변이 관찰 되었다. 레이노 현상은 없었으며 손가락과 발가락에 경화성 병변, 함요, 흉터, 궤양 형성 등도 없었다. 흉부 및 복부 진찰 상 특이 소견은 없었다. 양측 골반과 허벅지의 강직 및 경화가 있었으나 함요부종은 없었다. 내원 당시 피부 소견에 대한 사진은 촬영하지 않았다. 사지의 굴곡 및 운동 제한은 없었고 근력은 정상이었다. 환자에게 발열, 근육통, 체중증가 등은 관찰되지 않았으며 발병 양상은 만성적인 소견을 보였다.

**검사실 소견:** 말초 혈액 검사에서 백혈구 4,460/mm<sup>3</sup> (호산구 10.0%, absolute eosinophil count 446/mm<sup>3</sup>), 혈색소 14.2 g/dL, 혈소판 294,000/mm<sup>3</sup>이었다. 적혈구 침강속도는 27 mm/hr (0~9 mm/hr), C-반응단백은 1.4 mg/L (0~5 mg/L)였다. 총빌리루빈은 0.6 mg/dL (0~1.2 mg/dL)이었고, AST와ALT는 각각 23 U/L, 17 U/L로 정상이었다. BUN과 Creatinine은 각각 13.2 mg/dL (6~20 mg/dL), 0.6 mg/dL (0.6~1.2 mg/dL) 이었다. B형 간염 항원, C형 간염 항체, HIV 항체, 감상선 기능검사 및 VDRL검사는 모두 음성이었다. 칼슘 9.4 mg/dL (8.6~10.24 mg/dL), 인 3.6 mg/dL (2.7~4.54 mg/dL), 혈청 전해질은 나트륨 138.1 mmol/L (135~145 mmol/L), 칼륨 4.0 mmol/L (3.3~5.1 mmol/L), 염소 103.2 mmol/L (98~102 mmol/L)로 정상 소견이었으며, creatinine kinase (CK)는 73 U/L (0~170 U/L), 미오글로빈



**Figure 1.** (A) The initial MRI shows enhancement in the posterior layers of the thoracolumbar fascia (arrow). (B) The follow-up MRI shows an increase in the enhancement in the posterior layers of the thoracolumbar fascia. (C) After treatment with anti TNF- $\alpha$  agent, the MRI shows marked improvement in fasciitis.



**Figure 2.** Superficial fascia taken from the left vastus intermedius shows dense fibrous tissue with inflammatory cell infiltration in the thickened fascia (H&E stain, ×100).

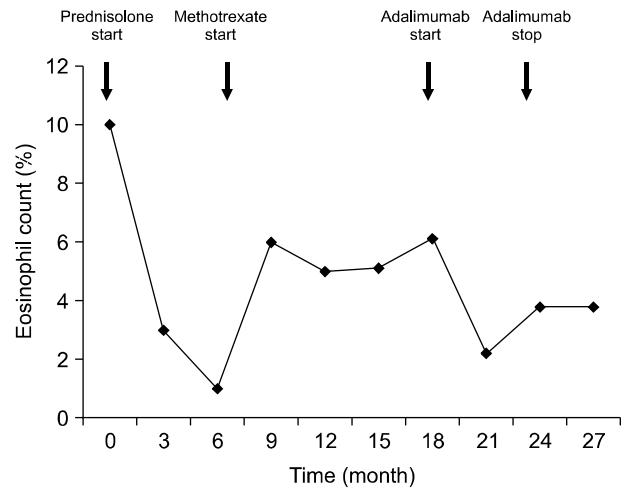
(myoglobin)은 19.6 ng/mL (17.4~105.74mg/dL)이었다. 대변 기생충 검사, 혈청 기생충 ELISA 검사, 류마티스 인자, HLA-B27, 항핵항체, 항-centromere, 항-Scl-70, 항-Ro and La, 항-RNP, 항-Jo-1 항체는 모두 음성이었다.

**방사선 사진:** 단순 흉부 및 복부 사진상 이상 소견 없었다. T1 fat-suppressed 자기공명영상에서 양측 척추세움근(erector spinae muscle) 뒤쪽의 등허리근막(thoracolumbar fascia)에서 가장 강한 조영 증강 소견을 보였으며(그림 1A), 기타 근위부 넓적다리(thigh)와 볼기근(gluteus muscle) 주위의 근막에서도 조영 증강 소견이 관찰 되었다.

**병리 소견:** 국소 마취 하에 좌측 넓적다리의 내장근(vastus medialis muscle)의 원위부를 포함한 전층 피부-근육조직 검사를 시행한 결과 근막의 비후와 근막 내로 염증세포의 침윤이 보이며 근육 내에는 염증 세포의 침윤이 없고, 위축이나 괴사 등의 소견은 관찰되지 않았다(그림 2).

**기타 검사:** 근전도 검사, 유발 전위검사상 특이 소견은 없었다. 폐기능 검사, 위 내시경, S-결장 내시경, 간 초음파 검사 및 대변 잠혈 검사에서도 특이 소견이 없었다. 심장 초음파검사는 정상이었다.

**치료 및 경과:** 프레드니솔론은 하루 60 mg까지 사용하고 서서히 감량하여 6개월간 유지하였으며 혈액 검사에서 적혈구 침강속도는 5 mm/hr (0~9 mm/hr), C-반응단백은 0.1 mg/L (0~5 mg/L), 말초 혈액의 호산구는 4.3% (absolute eosinophil count 252/mm<sup>3</sup>)로 호전되었으나 임상양상은 호전되지 않았다. 이후 MTX 12.5 mg 주 1회로 1년 동안 치료하였으나 자기공명영상에서 근막염의 악화 소견을 보였다(그림 1B). 스테로이드 및 MTX 저항성 호산구성 근막염으로 판단되어 중양피사인자 억제제인 adalimumab을 2주 1회씩 약 6개월 동안 사용한 후 양측 골반과 허벅지의 강직 및 경화 소견과 피부 증상 등이 전반적으로 호전되었으며 추적 관찰을 위해 촬영한 자기공명영상 검사에서도 근막



**Figure 3.** Changes in the eosinophil count (%) during treatment.

의 비후가 거의 소실되었다(그림 1C). 치료 기간 동안 환자의 호산구 수치의 변화는 그림 3과 같다. 이후로 중양피사인자 억제제를 중단하였고 현재 외래에서 증상의 재발 없이 경과 관찰 중이다.

**고 찰**

호산구성 근막염은 원인과 병인이 잘 알려지지 않은 만성 근막염과 호산구증가증을 보이는 드문 질환으로 모든 연령에서 발병이 가능하며 남자보다 여자에서 발생률이 높다 (10). 호산구성 근막염의 병태 생리는 아직 잘 알려져 있지 않으나 증가된 육체적 운동, 면역글로블린과 보체의 침착 등의 체액 면역 및 세포 면역과의 연관성이 보고 되어 있고, 보렐리아증, 자가면역감상선염, 혈소판 감소증, 만성립프구성 백혈병, 재생 불량성 빈혈, 호지킨 병 등의 혈액질환과 관련되어 나타날 수 있다 (1-3). 또한 L-트립토판(tryptophan), vinyl chloride, 벤젠, 톨루엔, 에폭시 수지(epoxy resins), 트리클로로에틸렌(trichloroethylene), 탄화수소(hydrocarbons), 이산화규소(silica), 실리콘 등에 의해서도 유발될 수 있으며, 최근에는 심바스타틴(simvastatin)과의 연관성도 보고되고 있다 (4). 그러나 대부분의 경우에는 본 증례에서처럼 특별한 원인을 알 수 없어 특발성으로 발생한다.

호산구성 근막염의 특징적인 피부 증상으로 홍반과 부종이 있으며, 점차 진행하면서 피부가 오므라지면 오렌지 껍질 양 변화(peau d' orange)를 보이게 된다. 이러한 변화는 주로 사지, 목, 체간에 잘 동반된다. 또한 관절염, 굴곡 관절 구축 그리고 손목굴증후군도 동반될 수 있으나 기타 다른 장기로의 침범은 드물다 (3). 특징적인 검사실 소견은 호산구 증가증, 고감마글로블린 혈청 그리고 혈침 속도 상승 등이 있으며 이러한 소견은 치료와 동시에 정상화 된다. 일반적으로 CK와 미오글로블린은 정상 소견을 보이는 것으로 알려져 있다 (2). 이 증례에서도 피부의 홍반성 반

점 및 부종이 보였으며, 양측 손의 관절통 및 양측 골반통을 호소하고 있었고 검사실 소견에서도 호산성 근막염의 일반적인 소견과 일치 하였다.

진단을 위해서는 피부-근육 전층을 포함한 조직검사가 필요하며 특징적인 소견으로 근막의 염증, 부종, 비후와 경화증이 관찰되며, 급성기에는 심부 근막과 피하지방층에 림프구, 조직구, 형질세포, 호산구 등이 침윤된 소견을 보이며 점차 진행됨에 따라 이러한 염증성 변화들은 섬유화, 근막의 비후와 콜라겐화로 인해 경화가 나타난다 (11). 또한 호산구의 침윤이 관찰되기도 하나 진단에 필수적인 것은 아니라고 알려져 있으며, 말초 혈액의 호산구 증가증 역시 진단에 도움이 되지만 호산구 증가증이 뚜렷하지 않더라도 호산구성 근막염을 진단할 수 있다 (12). 그리고 호산구 증가증의 정도가 질병의 중증도와 반드시 일치하는 것은 아니다 (12).

최근에는 자기공명영상상이 진단과 조직검사 부위 결정에 유용한 수단으로 알려져 있으며 또한 초음파도 진단에 유용하다는 보고가 있다 (4,8). 자기공명영상에서 관찰되는 호산구성 근막염의 특징적인 소견은 표재성 근막과 심부 근막이 두꺼워지고 조영제에 의해 근막이 강하게 조영되는 것이다 (4,8). 이 증례에서도 비록 조직검사에서 명확한 호산구 침윤은 관찰 되지 않았으나 근막 주위에 염증세포의 침윤이 관찰되었고 자기공명영상에서 특징적인 소견을 보여 호산구성 근막염을 진단할 수 있었다. 호산구성 근막염과 감별을 요하는 질환으로는 피부경화증, 호산성 근염 (eosinophilic myositis), 호산성 백혈병, 호산구 증다증-근육통 증후군 (eosinophilia-myalgia syndrome) 등이 있다 (8). 이러한 질환들과 감별에 도움이 되는 호산구성 근막염의 특징적인 소견은 말초 혈액 검사에서 호산구가 증가되고, 근육통이 나타나지만 근육 효소는 정상 소견을 보이고, 피부와 관절 이외의 다른 장기 침범이 거의 나타나지 않는다는 점 등이다. 이 증례에서도 말초 혈액 검사에서 호산구가 증가된 소견과 피부와 관절의 침범, 정상의 근육 효소 수치, 호산구성 근막염에 합당한 조직검사 및 자기공명영상 소견으로 충분히 진단할 수 있었다. 또한 치료 후에는 이러한 호산구성 근막염에서 보이는 특징적인 영상학적 소견들이 호전되는 것을 자기공명영상을 통해 확인할 수 있으므로,

호산구성 근막염의 진단뿐만 아니라 치료 이후의 추적검사에 자기공명영상을 유용하게 활용할 수 있다 (8). 이 증례에서도 경과 관찰을 하는데 있어 자기공명영상을 이용하였으며 임상 양상의 변화와도 잘 일치하였다.

호산구성 근막염의 치료는 아직까지 명확하게 확립되지 않았지만 일차적인 선택약제로 스테로이드 제제를 사용하고 있다 (6). 스테로이드에 반응이 없는 경우 빠르게 임상 증상과 호산구 증가증이 호전되며 피부와 근막의 비후 소견도 완전히 회복된다. 그러나 이러한 스테로이드 제제 치료에도 불구하고 증상이 지속되거나, 스테로이드 치료를 중단한 후에 다시 재발하는 경우나 약제에 저항성을 보이는 경우에는 MTX, cyclosporin, hydroxychloroquine, azathioprine, D-penicillamine 등의 이차적인 약제를 선택할 수 있다 (6-8). 본 저자들도 이전에 스테로이드에 치료 저항성을 나타내어 이차약제인 MTX로 치료한 증례를 보고하였다 (8). 그러나, 본 증례의 경우에는 스테로이드뿐만 아니라 MTX의 치료에도 증상 및 자기공명영상의 악화 소견이 관찰되었다. 이처럼 호산구성 근막염이 이차약제에도 저항을 보이는 경우 최근 국외에서 종양괴사인자 억제제로 치료 후에 임상 양상이 호전을 보인다는 다수의 보고가 있었다 (9,13). 호산구성 근막염에 대한 종양괴사인자 억제제의 치료 근거는 비슷한 자가면역 질환의 치료경험으로부터 유래되는데, 초기 전신성 경화증에서 염증 세포들이 피부 조직검사에서 발견되며 종양괴사인자 억제제가 피부의 비후와 침범된 관절의 염증 치료에 모두 효과적이었다 (14). 호산구성 근막염은 급성기에는 심부 근막과 피하지방층에 림프구, 조직구, 형질세포, 호산구 등의 염증 침윤을 보이다가 병의 진행에 따라 섬유화와 근막 비후, 콜라겐화로 인한 경화가 생기는 병리학적인 기전을 가진다. 이처럼 호산구성 근막염은 섬유성 질환으로서 전신 경화증과 같은 다른 섬유성 질환에서 혈청내에 종양괴사인자가 높은 점에 착안하여, 스테로이드 치료에 반응이 없는 호산구성 근막염의 치료에 종양괴사인자 억제제를 사용하기 시작하였으며 매우 효과적인 치료 효과를 보였다 (9,13). 본 증례를 포함하여 현재까지 종양괴사인자 억제제로 치료가 된 호산구성 근막염의 증례들을 표 1에 요약 정리하였다.

**Table 1.** Cases of eosinophilic fasciitis treated with anti-TNF- $\alpha$  agent

Patient	Age/sex	Anti-TNF*- $\alpha$ agent	Treatment dose	Treatment duration	Reference
1	46/F	Infliximab	3 mg/kg every 8 weeks, increased to 5 mg/kg	3 years	9
2	61/F	Infliximab	3 mg/kg q 8 weeks	3 years	9
3	61/F	Infliximab	3 mg/kg q 8 weeks	7 months	9
4	12/M	Infliximab	300 mg q 4 weeks	1 year	13
5	21/M	Adalimumab	40 mg q 2 weeks	7 months	Present case

\*Tumor necrosis factor

## 요 약

호산구성 근막염은 원인과 병인이 잘 알려지지 않은 미만성 근막염과 호산구 증가증을 보이는 드문 질환이다. 스테로이드 제제가 일차적인 치료제로 알려져 있으며 치료에 반응이 없는 경우 MTX와 같은 항류마티스 제제를 투여할 수 있다. 하지만 이러한 약제에도 저항성을 보이는 경우 종양괴사인자 억제제가 치료에 사용될 수 있으며 치료 후 반응을 평가하기 위해 자기공명영상의 유용할 수 있다. 이에 저자들은 스테로이드와 항류마티스 제제에 저항성을 보이는 호산구성 근막염 환자에게 종양괴사인자 억제제를 사용하여 치료 호전된 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

1. Shulman LE. Diffuse fasciitis with eosinophilia: a new syndrome? *Trans Assoc Am Physicians* 1975;88:70-86.
2. Lakhanpal S, Ginsburg WW, Michet CJ, Doyle JA, Moore SB. Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1988;17:221-31.
3. Helfman T, Falanga V. Eosinophilic fasciitis. *Clin Dermatol* 1994;12:449-55.
4. Baumann F, Brühlmann P, Andreisek G, Michel BA, Marincek B, Weishaupt D. MRI for diagnosis and monitoring of patients with eosinophilic fasciitis. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:169-74.
5. Barnes L, Rodnan GP, Medsger TA, Short D. Eosinophilic fasciitis. A pathologic study of twenty cases. *Am J Pathol* 1979;96:493-518.
6. Pouplin S, Daragon A, Le Loët X. Treatment of eosinophilic fasciitis with methotrexate. *J Rheumatol* 1998;25:606-7.
7. Bukiej A, Dropiński J, Dyduch G, Szczeklik A. Eosinophilic fasciitis successfully treated with cyclosporine. *Clin Rheumatol* 2005;24:634-6.
8. Whang YJ, Kim KM, Oh SJ, Jang KY, Lee SI, Yoo WH, et al. Diagnostic availability of ultrasonography and the effects of methotrexate therapy in patients with eosinophilic fasciitis: report of two cases. *J Korean Rheum Assoc* 2006;13:56-63.
9. Khanna D, Agrawal H, Clements PJ. Infliximab may be effective in the treatment of steroid-resistant eosinophilic fasciitis: report of three cases. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1184-8.
10. Liou CH, Huang GS, Taylor JA, Juan CJ, Gao HW, Chen CY. Eosinophilic fasciitis in a military recruit: MRI evaluation with clinical correlation. *Skeletal Radiol* 2003;32:52-7.
11. Barnes L, Rodnan GP, Medsger TA, Short D. Eosinophilic fasciitis. A pathologic study of twenty cases. *Am J Pathol* 1979;96:493-518.
12. Bischoff L, Derk CT. Eosinophilic fasciitis: demographics, disease pattern and response to treatment: report of 12 cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2008;47:29-35.
13. Tzaribachev N, Holzer U, Schedel J, Maier V, Klein R, Kuemmerle-Deschner J. Infliximab effective in steroid-dependent juvenile eosinophilic fasciitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:930-2.
14. Lam GK, Hummers LK, Woods A, Wigley FM. Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol* 2007;34:1636-7.