



김 승 우

연세대학교 의과대학 신경과학교실

## Classification and Clinical Features of Inflammatory Myopathies

Seung Woo Kim, MD

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

### 서론

염증근육병(Inflammatory myopathy)은 급성 또는 아급성으로 근쇠약을 보이면서 근육조직에 염증세포의 침윤을 보이는 질환이다. 일반적인 염증근육병 환자들은 점차 진행되는 상하지 근위부의 근력저하로 인해 걷기, 계단 오르기, 의자에서 일어나기, 무거운 물건 들기 등의 어려움을 호소한다.<sup>1</sup> 외안근은 일반적으로 침범되지 않으나 목신전근 및 인후두근을 침범할 수 있으며, 드물게 호흡근을 침범하기도 한다. 포함체근염(inclusion body myositis)를 제외한 염증근육병에서 근육통이 동반될 수 있다. 근세포의 손상으로 인해 혈청 CK 농도가 10-50배 증가되어 있으며, 간효소 수치 상승 역시 흔히 동반된다. 혈청 aldolase가 상승할 수 있으며, 이는 근다발막 침범과 연관이 있다.<sup>2</sup> 포함체근염을 제외한 염증근육병에서 종양의 발생 가능성이 2-7배 정도 높기 때문에 이들 환자에 대해서 암 검진이 필요하다.<sup>3</sup> 중증 질환의 경우 심각한 삶의 질 저하를 초래하며 근육 이외에 폐, 심장, 피부 등의 다양한 장기의 침범을 보일 수 있으나, 진단될 경우 약물 치료가 가능하므로 임상적으로 중요하다. 진단을 위해서 임상적 소견 이외에 전기생리학적 검사, 근육생검, 자가항체검사, 근육 MRI 등의 다양한 검사가 요구되는 경우가 많으며, 적절한 치료를 위해서 신경과학, 피부과학, 류마티스학, 호흡기학 등 다양한 분야의

소견이 요구되기 때문에 염증근육병에 대한 충분한 지식을 갖추는 것이 중요하다.

### 본론

#### 1. 피부근염(Dermatomyositis)

피부근염 환자에서는 흔히 피부병변이 근력저하보다 먼저 발생한다. 특징적인 피부병변으로는 팔꿈치, 주먹, 손가락의 신전부위에 나타나는 붉은색의 구진(Gottron's papule), 안와부 부종(periorbital edema), 눈 주변 및 이마에 발생하는 연보라발진(heliotrope rash), 그리고 전흉부(V sign)와 목 주변의 어깨(Shawl sign)에 발생하는 피부병변이 있다.<sup>1</sup> 근력저하는 급성 또는 아급성으로 상하지의 근위부에 발생하며, 혈청 CK 농도는 약 10-50배 가량 증가한다. 근력저하 및 혈청 CK 상승 없이 피부병변만 존재하는 경우(무근육병피부근염, amyopathic dermatomyositis)가 약 20%에서 존재한다.<sup>4</sup> 반대로 근력저하 및 병리소견은 피부근염에 합당하나 피부병변이 관찰되지 않는 경우(adermatopathic dermatomyositis)가 존재하나, 이런 경우 겹침증후군(overlap syndrome) 또는 항합성효소증후군(anti-synthetase syndrome) 등이 아닌지 다시 확인이 필요하다.<sup>5</sup> 성인에서는 피부근염 발생 이후 3-5년까지 종양의 발생 가능성이 증가하며, 약 9-32%의 환자에서 종양이 발견된다.<sup>6</sup> 연관된 자가항체로는 Mi-2 항체가 약 5-20%에서 관찰되며, MDA5 항체가 약 10-30%에서 관찰된다. Mi-2 항체는 피부병변과 연관이 있으며, MDA5 항체는 무근육병피부근염 또는 심한 간질성폐질환과 연관이 있다. TIF-1 및 NXP2 항체는 종양과의 관련성이 높다.<sup>7</sup> 피부근염에서는 미세경색(microinfarct)으

Seung Woo Kim, MD

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine,

50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-1600 Fax: +82-2-393-0705

E-mail: kswneuro@yuhs.ac

로 인한 혈류감소로 인해 근육다발 주변의 근육괴사 및 탐식작용(phagocytosis)이 일어나게 된다. 따라서 다발근염의 특징적인 병리소견으로는 근다발막의 염증세포 침윤, 다발주변위축, 다발주변 MHC-1 증가, 미세혈관 주변의 보체 활성화 등이 있다.

## 2. 다발근염(Polymyositis)

다발근염에서는 근위약이 수 주 또는 수 개월에 걸쳐 서서히 진행하며, 근위약은 사지 근위부 및 몸통에서 뚜렷하다. 삼킴장애 및 구음장애가 관찰될 수 있으며, 일부에서 호흡근이 침범되기도 한다. 다발근염에서 피부병변 또는 피부의 염증은 발견되지 않는다. 과거 Bohan and Peter의 분류에서는 조직학적 소견 없이 피부병변의 유무에 따라 다발근염과 피부근염을 구분하였다.<sup>8</sup> 따라서 피부병변 없이 염증근육병의 임상경과를 보일 경우 다발근염으로 진단하였다. 하지만 다발근염, 피부근염, 그리고 포함체근염 사이의 병리학적 차이가 규명됨에 따라 최근에는 다발근염은 전체 염증근육병의 5% 정도로 매우 낮은 빈도로 발생하는 것으로 생각된다.<sup>9, 10</sup> 일부에서는 염증근육병이라는 진단을 더 이상 사용하지 말아야 한다는 주장도 있다. 다발근염의 진단은 포함체근염, 괴사근육병, 근디스트로피 등을 모두 배제한 이후 이루어질 수 있다. 과거 몇몇 자가항체들이 다발근염과 연관이 있을 것으로 추정되었으나, 최근에는 다발근염과의 연관성이 낮을 것으로 생각된다. 다발근염의 특징적인 병리 소견으로는 근육속막 안쪽의 CD8+ 염증세포 침윤 및 광범위한 MHC-1의 발현이 있다. 정상적인 근섬유의 경우 MHC-1의 발현이 없으나, 다발근염 및 포함체근염에서는 T세포 활성화에 따른 cytokine 분비로 인해 근섬유에서 비정상적으로 MHC-1이 발현한 것으로 생각된다.<sup>11</sup> 세포독성 CD8+ 세포의 근육 침범은 비단 다발근염에서 뿐 아니라 포함체근염 및 피부근염에서도 관찰될 수 있어 주의가 필요하다.

## 3. 괴사근육병 (Necrotizing myopathy)

괴사근육병은 급성 또는 아급성의 사지 근위부 근위약을 특징으로 하며, 피부근염 또는 다발근염에 비해 빠른 질병의 경과를 보인다.<sup>12</sup> 전체 염증근육병의 약 19% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있다.<sup>9</sup> 혈청 CK 농도는 정상의 20-50 배 또는 그 이상까지 증가한다. 선행하는 병력 없이 발생하기도 하나, 바이러스 감염 이후 발생할 수 있으며, 종양 및 결합조직병과 연관되어 발생하기도 한다. 스타틴을 투여

중인 환자에서 발생하기도 하며, 이런 경우 스타틴을 중단한 이후에도 근육병은 점차 진행된다.<sup>12</sup> 만약 근육병이 약물 중단 4-6주 이내에 호전될 경우 염증근육병보다는 약물 자체의 독성에 의한 증상일 가능성이 높다. 연관된 자가항체로는 SRP 항체 및 HMGCR 항체가 있다. SRP항체는 괴사근육병의 10-20%에서 관찰되며 심근병, 간질성폐질환, 삼킴장애, 근위축을 동반한 중증도의 근위약과 연관이 있는 것으로 보고되었다. HMGCR 항체는 많게는 60%의 괴사근육병 환자에서 관찰되며, 이들의 절반 정도에서 스타틴 투여의 과거력이 있다.<sup>7</sup> 괴사근육병의 병리적 특징으로는 다양한 정도의 근섬유괴사, 국소적인 MHC-1 발현 증가, 근세포막의 보체 활성화 등이 있다. T세포를 포함한 염증세포의 침윤은 뚜렷하지 않다. 괴사된 근섬유 주변으로 대식세포가 관찰되며, 모세혈관 및 근섬유 표면의 보체 결합이 관찰된다.

## 4. 겹침증후군 (Overlap myositis)

겹침증후군은 급성 또는 아급성의 상하지 근위약 및 정상의 10-50배 정도의 혈청CK 상승을 보이면서 류마티스관절염, 전신홍반루푸스, 피부경화증, 쇠그렌증후군 등의 결합조직병이 동반된 질환군을 의미한다. 겹침증후군의 경우 다발근염이나 피부근염에 비해 관절염, 삼킴장애, 레이노드 증후군, 백혈구감소, 간질성폐질환 등 다른 장기의 침범의 빈도가 높으며, 중증 감염과도 연관이 있다.<sup>13</sup> 겹침증후군은 최근 그 중요성이 부각되기 시작하였으며, 염증근육병 중 가장 높은 비율을 차지하는 것으로 알려져 있다.<sup>14</sup> 겹침증후군의 대표적인 형태가 항합성효소증후군(anti-synthetase syndrome)이며, 일부에서는 항합성효소증후군을 염증근육병의 독립된 아형으로 분류하기도 한다. 항합성효소증후군은 근염, 레이노 증후군, 기계공의 손(mechanic's hand), 관절염 및 간질성폐질환의 임상양상을 보이면서 항합성효소 항체가 관찰된다. 항합성효소 항체는 8가지가 있으며, 이 중에서 가장 대표적인 것이 Jo-1 항체로 30% 정도에서 관찰된다. 그 외에 PL-7 항체, PL-12 항체 등이 일부에서 관찰된다. 항합성효소 항체 외에 겹침증후군에서 관찰되는 자가항체에는 U-snRNP 항체, PM/Scl 항체, Ku 항체 등이 있다.<sup>7</sup> 겹침증후군의 병리적 특징으로는 다발주변 괴사 및 다발주변의 MHC-1, MHC-2 항체 결합, 근세포막의 보체 결합 등이 있다. 최근에는 다른 염증근육병에서와 달리 항합성효소증후군 환자에서 특징적으로 nuclear actin aggregation이 관찰된다는 보고가 있어 겹침증후군 또는

항합성효소증후군을 독립된 질환군으로 보아야 한다는 주장을 뒷받침하고 있다.<sup>15</sup>

### 5. 포함체근염 (Inclusion body myositis)

포함체근염은 다른 염증근육병들과 달리 혈청CK 농도가 정상치의 10-15배 정도로 경미하게 상승되어 있으며 비대칭적으로 질병이 진행되는 것이 특징적이다. 대부분 50세 이상에서 첫 증상이 발생하며, 여자보다 남자에서 2-3배 정도 호발한다.<sup>16</sup> 다른 염증근육병과 달리 매우 서서히 진행하나, 결국에는 심각한 근위축까지 진행하게 된다. 특징적으로 침범되는 근육으로는 손가락 굽힘근, 넓다리내갈래근 (quadriceps), 앞정강근(tibialis anterior) 등이 있다. 삼킴장애가 50% 이상에서 관찰되며, 일부에서는 질병의 첫 증상으로 나타나기도 한다.<sup>1</sup> 삼킴장애로 인한 흡인성 폐렴이 발생하기도 하며, 이는 포함체근염 환자의 높은 사망률의 한 원인이 된다. 피부 병변은 관찰되지 않는다. 포함체근염과 연관된 것으로 알려진 자가항체는 cN1A이다.<sup>17</sup> 포함체근염의 30-50%에서 관찰되나, 근력저하가 없는 SLE, Sjogren syndrome 환자에서도 관찰될 수 있다. cN1A의 임상적 의미는 아직 불분명하다. 포함체근염의 특징적인 병리소견에는 세포독성 CD8+ T세포의 근섬유 침범, 광범위한 MHC-1의 증가, Congo red 염색에서 관찰되는 아밀로이드 침착, 공포(vacuole) 등이 있다. 포함체근염의 경우 만성적인 염증성 기전 이외에도 unfolded protein 및 아밀로이드 침착과 같은 퇴행성 기전이 함께 존재하는 것으로 생각된다.<sup>18</sup>

### 결론

염증근육병은 근육의 염증과 더불어 다양한 장기를 침범하는 질환으로, 다발근염, 피부근염, 괴사근육병, 겹침증후군, 포함체근염 등의 다양한 아형으로 분류될 수 있다. 염증근육병의 진단을 위해서는 임상적 증상 및 질병의 경과를 정확히 파악하고 간질성폐질환 등을 포함한 근육 이외의 기관 침범 소견을 확인해야 한다. 아울러 검사 가능한 자가항체에 대한 검사 및 근육 MRI 검사가 필요하다. 마지막으로 면역조직화학염색을 포함한 조직학적 검사가 필요하다. 염증근육병의 치료를 위해서는 정확한 진단이 선행되어야 한다. 최근 검사기법의 발전에 따라 점차 다양한 자가항체 및 조직학적 특성들이 규명되고 있으며, 이에 따라 염증근육병의 진단 기준 및 분류 역시 지속적으로 개선되

고 있다. 향후에는 임상 양상, 조직학적 검사, 자가항체 검사 결과를 포함하는 진단 기준이 확립되어, 이를 바탕으로 보다 개별적인 치료를 제공하는 시대가 도래할 수도 있다. 염증근육병 환자들을 진료하기 위해서는 새롭게 발견되는 자가항체 및 조직학적 특성에 대한 꾸준한 이해뿐만 아니라 호흡기, 종양, 피부, 결합조직 등 다양한 분야에 대한 지식이 필요하다.

### References

1. Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. 2015;372:1734-1747.
2. Nozaki K, Pestronk A. High aldolase with normal creatine kinase in serum predicts a myopathy with perimysial pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:904-908.
3. Olazagasti JM, Baez PJ, Wetter DA, Ernste FC. Cancer risk in dermatomyositis: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Dermatol* 2015;16:89-98.
4. Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, Davis MD. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Dermatol* 2010;146:26-30.
5. Troyanov Y, Targoff IN, Payette MP, Raynauld JP, Chartier S, Goulet JR, et al. Redefining dermatomyositis: a description of new diagnostic criteria that differentiate pure dermatomyositis from overlap myositis with dermatomyositis features. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:318-332.
6. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001;357:96-100.
7. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *J Neuromuscul Dis* 2018;5:109-129.
8. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-347.
9. van der Meulen MF, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2003;61:316-321.
10. Vilela VS, Prieto-González S, Milisenda JC, Selva-O'Callaghan A, Grau JM, et al. Polymyositis, a very uncommon isolated disease: clinical and histological re-evaluation after long-term follow-up. 2015;35:915-920.
11. Dalakas MC. Mechanisms of disease: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:219-227.
12. Stenzel W, Goebel HH, Aronica E. Review: immune-mediated necrotizing myopathies--a heterogeneous group of diseases with specific myopathological features. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012;38:632-646.
13. Nuño-Nuño L, Joven BE, Carreira PE, Maldonado-Romero V, Larena-Grijalba C, Llorente Cubas I, et al. Overlap my-

- ositis, a distinct entity beyond primary inflammatory myositis: A retrospective analysis of a large cohort from the REMICAM registry. *2019*;22:1393-1401.
14. Senecal JL, Raynaud JP, Troyanov Y. Editorial: A New Classification of Adult Autoimmune Myositis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:878-884.
  15. Stenzel W, Preusse C, Allenbach Y, Pehl D, Junckerstorff R, Heppner FL, et al. Nuclear actin aggregation is a hallmark of anti-synthetase syndrome-induced dysimmune myopathy. *Neurology* 2015;84:1346-1354.
  16. Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion body myositis. *Neurol Clin* 2014;32:629-646, vii.
  17. Pluk H, van Hoeve BJ, van Dooren SH, Stammen-Vogelzangs J, van der Heijden A, Schelhaas HJ, et al. Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2013;73:397-407.
  18. Askanas V, Engel WK, Nogalska A. Inclusion body myositis: a degenerative muscle disease associated with intra-muscle fiber multi-protein aggregates, proteasome inhibition, endoplasmic reticulum stress and decreased lysosomal degradation. *Brain Pathol* 2009;19:493-506.