

# 봉입체근육염

연세대학교 의과대학 신경과학교실

서경임 · 홍지만 · 최영철

## Inclusion Body Myositis

Gyoungim Suh, MD, Ji-Man Hong, MD, Young-Chul Choi, MD, PhD

Department of Neurology, Brain Korea 21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

### KEYWORDS

Inclusion body myositis,  
Sporadic inclusion body  
myositis,  
Idiopathic inflammatory  
myositis,  
Muscle biopsy

Inclusion body myositis (IBM) is the most common idiopathic inflammatory myositis in patients over the age of 50 years. Prevalence of IBM varies among countries and ethnic groups. Etiology and pathogenesis of IBM is still unknown. It may be primary degenerative myopathy or autoimmune inflammatory myopathy or both. Asymmetrical weakness of the quadriceps and flexor forearm muscles are the clinical key of IBM. This review covers clinical presentation, pathogenesis, diagnosis and treatment of IBM.

### 서론

특발성 염증성 근육병에는 피부근육염, 다발근육염, 봉입체근육염이 있고 그 중 봉입체근육염은 50세 이상의 성인에서 가장 호발하는 후천성 근육병이다. 봉입체근육염 (inclusion body myositis)이라는 용어는 Yunis와 Smamha에 의해 1971년 처음으로 사용되었고,<sup>1</sup> 유병률은 국가와 인종에 따라 다양하며 남자가 여자보다 많다. 봉입체근육염은 중년 이후에 발생하는 긴손가락굽힘근과 넙다리네갈래근의 위약으로 시작하는 독특한 양상의 염증성 근육염이다. 우리나라에서는 정확한 통계자료가 없으나 그 발생률이 증가하고 있는 것으로 추정된다. 네덜란드에서 백만명당 4.9명,<sup>2</sup> 호주에서 14.9명<sup>3</sup>의 유병률로 보고되었고, 그 중 50세 이상에서는 백만명당 16명<sup>2</sup>~51.3명<sup>3</sup>의 유병률을 보이며

과거보다 증가하고 있다. 발생 연령은 30세 이상이고 50세 이후에 호발하며 스테로이드 등의 면역치료에 효과가 없는 것이 특징이다.

본고에서는 병인, 병태생리, 임상양상, 검사 소견, 감별 질환을 비롯해 봉입체근육염에 대한 전체적인 이해를 돕기 위한 내용을 풀어나가고자 한다.

### 본론

#### 1. 임상양상

봉입체근육염은 주로 50세 이후에 발생하며,<sup>4</sup> 30대 이후에도 발생할 수 있다. 증상은 비교적 서서히 발생하여 천천히 진행된다. 특징적인 근육 위약의 양상이 중요하며, 다

Received June 11, 2010 / Accepted June 21, 2010

**Address for correspondence:** Young-Chul Choi, MD, PhD  
Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine,  
712 Eonjuro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea  
Tel: +82-2-2019-3323, Fax: +82-2-3462-5904, E-mail: ycchoi@yuhs.ac

른 염증성 근육염들이 상하지의 근위부 위약이 두드러지는데 비해 하지의 넙다리네갈래근과 손의 긴손가락굽힘근을 침범하는 점이 특징적이어서, 낮은 의자에서 일어나는 것이 힘들어 지거나 잘 넘어지는 경향을 보이고 손을 꼭 쥐거나 손가락을 이용한 세밀한 동작들이 안되는 것을 호소한다. 위약감은 비대칭적으로 나타나는 경우가 흔하다. 넙다리네갈래근과 아래팔의 위축을 호소할 수도 있는데, 아래팔의 위축과 위약은 비우세 팔에서 두드러지는 경향을 보인다.<sup>5</sup> 질병의 초기에는 흔하지 않으나 질병이 진행되면서 3분의 2가량에서 연하곤란이 나타났다는 보고가 있고,<sup>6</sup> 경미한 얼굴의 위약도 흔히 있으나 질병 후기에도 위안근은 보존된다.<sup>7</sup> 전신홍반루프스,<sup>8</sup> 쇠그렌 증후군,<sup>9</sup> 피부경화증<sup>10</sup>과 같은 자가면역질환과 동반된 예들이 보고되었다.

## 2. 병인과 병태생리, 병리 소견

봉입체근육염의 가장 근본적인 병인이 무엇인지에 대한 연구가 이루어지고 있으며 면역, 유전, 노화, 환경적 유발이 복합적으로 작용할 것이라 생각되나 정확한 병인은 밝혀지지 않았다. 가장 중요한 발생기전으로는 면역 매개성 염증성 근육병증이란 주장이 있다. 이에 따르면 다발근육염에서와 같이 주로 T 림프구에 의해 매개되는 자가면역반응이 일어나 근육섬유를 손상시키고 이후 이차적으로 근육섬유의 퇴행성 변화를 일으킨다고 생각하고 있다.<sup>11</sup> 이를 뒷받침하는 근육 생검 소견들이 있는데, 질병의 초기에 염증반응이 심하고, 공포성 변화는 질병 후기에 두드러진다는 점,<sup>12,13</sup> CD8+T 림프구에 의해 침윤된 비괴사성 근섬유가 rimmed vacuole을 포함하거나 아밀로이드를 포함한 근섬유보다 흔하다는 점이다.<sup>14</sup> 면역조직화학염색을 했을 때 건강한 근섬유에서 MHC-1이 과발현되어 있는 것도<sup>15</sup> 염증반응이 근본적인 기전임을 뒷받침한다.

다른 의견으로는 일차적인 기전으로 근육 섬유 안에 비정상 단백질의 침착물(deposit)과 연관된 퇴행성 과정이 있고 이차적으로 이에 대한 자가면역성 염증 변화가 일어난다고 보는 경우가 있다.<sup>16</sup> 혹은, 앞의 두 과정이 서로 독립적으로 작용한다고 보는 의견도 있다. 일부 HIV나<sup>17</sup> HTLV의 감염과 관련되어<sup>18</sup> 봉입체근육염이 발생한 예가 있어 바이러스 감염이 자가면역반응의 시동을 걸었을 가능성을 보여주지만 대부분의 봉입체근육염 환자는 뚜렷한 선행감염이나 환경적 유발요인 없이 발병한다. 최근 들어 병태생리에 있어서 유전적 인자가 미치는 영향에 대한 관심이 증가하고 있는데, 항원 발현에 관여하는 class II MHC 단백을

코딩하는 MHC 유전자의 다형태(polymorphism)에 따라 자가항원에 대한 내성의 정도가 다르거나, 면역 조절과 T 림프구 활성화에 관여하는 유전적 소인이 다른 것이 질병 유발의 원인이 될 수 있다고 보고한 연구도 있다.<sup>19</sup>

## 3. 진단

혈청 크레아틴키나제는 정상수치의 10배 이내로 증가되어 있으나 정상일 수 있고 약간 올라가 있는 경우도 있다. 근전도에서는 자발전위가 증가되어 있으며 근육병성, 신경병성 전위가 혼재되어 있는 것이 특징이다. 비정상적 자발전위(fibrillation potentials, positive sharp wave)와 신경인성 MUAP (long duration high amplitude MUAP) 때문에 자칫 운동신경원질환으로 오인될 수 있어<sup>20,21</sup> 주의해야 한다. 근육 컴퓨터전산단층촬영이나 자기공명영상촬영은 증상이 시작되기 얼마 되지 않은 초기의 증례나 비전형적인 임상양상을 나타내는 경우에 하지의 넙다리네갈래근, 안쪽 장딴지근이나 팔의 전완부 굽힘근의 특징적인 근육의 침범을 확인함으로써 진단에 도움이 될 수 있다.<sup>22,23</sup> 봉입체근육염 진단을 하기 위해서는 근육 생검이 필수적이다. 생검을 위한 근육은 일차적으로 가쪽넓은근(vastus lateralis)을 고려하지만 위축이 심하게 되었을 경우에는 삼각근, 위팔두갈래근을 선택할 수 있다. 봉입체근육염에서 근육생검소견은 다음과 같이 나타날 수 있다.

첫째, 만성적 근육병적 변화가 보인다. 비대한 근섬유, 위축된 근섬유, 쪼개진 근섬유가 내핵의 증가 및 교원섬유의 증가와 동반되어 있다.

둘째, endomyisial 염증세포의 침윤이 다발성으로 존재한다. CD8+T 림프구가 괴사되지 않은 근섬유 주변을 침범하고 있고, MHC-1이 괴사된 혹은 괴사되지 않은 근섬유에 표현되어 있다.

셋째, rimmed vacuole, 과립성 물질(granular material)과 과립성 미세섬유(granular filaments)가 보인다. 염기성의 과립성 봉입체가 slit-like vacuole의 언저리에 있다.

넷째, 아밀로이드의 침착물이 생기며 이는 콩고레드 염색에서 가장 잘 보인다. Beta amyloid,<sup>24</sup> desmin, ubiquitin, tau, prion, transglutaminases 1&2<sup>25,26</sup> 등의 단백질이 보인다.

다섯째, 시토크롬 산화효소(cytochrome oxidase)와 사립체 유전자 변이가 없음에도 red ragged fibers와 같은 비정상적 미토콘드리아가 보인다.

여섯째, 전자현미경에서 세포질 안이나 핵 안에 15~18 nm tubulofilamentous inclusion이 보인다.

상기 소견들은 봉입체근육염에 특이한 것은 아니나 진

단에는 필수적인 소견이다.

같은 특발성 염증성 근육염인 피부근육염에서는 눈꺼풀, 얼굴, 무릎, 팔꿈치, 목, 앞가슴의 연보라발진(heliotrope rash)이나 Gottron 징후(Gottron rash) 등의 피부 병변의 유무로 임상양상에서 쉽게 감별이 가능하며 근육 병리소견에서도 다발주변위축(perifascicular atrophy)과 같이 피부근육염에 특이한 양상을 확인함으로써 감별할 수 있다. 다발근육염은 봉입체근육염으로 흔히 잘못 진단되는데 봉입체근육염에서 상대적으로 고령에 발병하고, 침범되는 근육의 양상이 특이하며, 근육 섬유에 아밀로이드가 침착되는 점, 스테로이드에 반응이 없는 점으로 구분될 수 있다. 특히 봉입체근육염을 진단하는 데에는 근육생검의 병리소견이 중요한데, 염증성 근육병의 소견은 있으나 Rimmed vacuole이나 congophilic myofiber deposit은 결핍되어 있는 경우는 possible 봉입체근육염 진단 기준<sup>4</sup>과 probable 봉입체근육염 진단기준<sup>27</sup>에 해당되고 다발근육염 진단기준<sup>28</sup>에 해당되지 않음에도 불구하고 이전에는 다발근육염으로 진단되는 경우가 많았다.

한 후향적 소규모 연구에 의하면 rimmed vacuole, 아밀로이드 침착물이 관찰되지 않았으나 임상적으로 봉입체근육염 양상을 보였던 환자군에서 면역억제치료에 증상 호전은 없었고 오직 29%만이 안정화된 데 비해 전형적인 다발근육염의 양상을 보인 환자는 면역억제치료에 모두 호전 혹은 안정을 보였다.<sup>29</sup> 국내에서 병리소견과 임상양상에 기반해 진단된 다발근육염 환자군에서도 74%에서 호전을 보였다.<sup>30</sup>

봉입체근육염의 진단기준은 1995년 Griggs 등이 처음 제안하였고<sup>4</sup> 수정안을 2002년에 제안하였다(Table 1).<sup>31</sup> 수정된 진단기준에 따르면 rimmed vacuole이나 아밀로이드 침착물과 같이 질병의 초기에 나타나지 않을 수 있는 병리소견이 없다고 해도 특징적인 위약과 봉입체근육염의 임상양상을 가진 환자들을 봉입체근육염의 진단에서 배제해서는 안된다.<sup>12,32</sup>

그 외에 봉입체근육염과 감별을 요하는 질병들에는 유전성 봉입체근육염(hereditary inclusion body myositis), Welander 원위부 근육병, 정강 근이영양증(tibial muscular dystrophy)

**Table 1.**<sup>31</sup> Diagnostic classification and characteristic features of inclusion body myositis (IBM)

<p>I. Diagnostic classification</p> <p>A. Definite IBM</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. invasion of nonnecrotic fibers by mononuclear cells</li> <li>2. vacuolated muscle fibers</li> <li>3. intracellular (within muscle fibers) amyloid deposits or 15~18 nm tubulofilaments</li> </ol> <p>Patients must exhibit all muscle biopsy features.</p> <p>None of the other clinical or laboratory features are mandatory if muscle biopsy features are diagnostic.</p> <p>B. Probable IBM</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. invasion of nonnecrotic fibers by mononuclear cells</li> <li>2. vacuolated muscle fibers</li> <li>3. intracellular (within muscle fibers) amyloid deposits or 15~18 nm tubulofilaments</li> </ol> <p>If the muscle shows pathologic features (B1,2) but without amyloid deposits or tubulofilaments, then a diagnosis of probable inclusion body myositis can be given if the patient exhibits the characteristic clinical (A1,2,3) and laboratory (B1,3) features.</p> <p>II. Characteristic features</p> <p>A. Clinical features</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Duration of illness &gt; 6 months</li> <li>2. Age of onset &gt; 30 years of age</li> <li>3. Muscle weakness</li> </ol> <p>Must affect proximal and distal muscles of arms and leg and Patient must exhibit at least one of the following features:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Finger flexor weakness</li> <li>b. Wrist flexor &gt; wrist extensor weakness</li> <li>c. Quadriceps muscle weakness</li> </ol> <p>B. Laboratory features</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Serum creatine kinase &lt; 12 times upper limit of normal</li> <li>2. Muscle biopsy                     <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Inflammatory myopathy characterized by mononuclear cell invasion of nonnecrotic muscle fibers</li> <li>b. Vacuolated muscle fibers</li> <li>c. Either                             <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Intracellular amyloid deposits (must use fluorescent method of identification before excluding the presence of amyloid) or</li> <li>(2) 15-18 nm tubulofilaments by electron microscopy</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>3. Electromyography must be consistent with features of an inflammatory myopathy (however, long-duration potentials are commonly observed and do not exclude diagnosis of sporadic inclusion body myositis).</li> </ol>
--

등의 원위부 근육병, 운동신경원질환이 있다. 유전성 봉입체근육염의 경우 근육 병리 소견에서 rimmed vacuolous filamentous inclusion이 흡사하나, 염증성 변화와 MHC-1의 발현의 증가가 관찰되지 않는다. GNE 유전자 변이에서 기인하며 DMRV (Distal myopathy with rimmed vacuole)로도 불리운다. 초기에 원위부 하지 앞부분부터 위약이 나타나고, 혈청 크레아티닌키나제는 중등도로 증가하고 봉입체근육염에서 특징적으로 침범하는 넵다리네갈래근이 보존된다.

Welander 원위부 근육병과 정강 근이영양증은 근육 병리 소견에서 공포성 근육병이지만 염증이 없다. 근위부 침범이 Welander 원위부 근육병에서 드물고 정강 근이영양증에서는 매우 늦게 나타나고 두 질병 모두 긴손가락뽀근의 위약으로 증상이 시작되므로 임상양상에서 봉입체근육염과 구별된다. 운동신경원질환과 임상양상에서 혼동되는 경우가 있으나 근육 병리 소견으로 감별이 가능하다.

#### 4. 치료

봉입체근육염은 다발근육염에서처럼 T 림프구를 매개로 한 자가면역뿐 아니라 퇴행성 병리기전을 가지고 있는 복합적인 질병이다. 현재까지 9개의 무작위 임상시험이 소규모의 봉입체근육염 환자군을 대상으로 면역글로불린, beta-interferon, methotrexate, oxandrolone, azathioprine의 치료 효과에 대한 연구가 이루어졌으나 유의한 효과를 입증한 연구는 없었다.<sup>33</sup> 스테로이드는 전형적인 봉입체근육염에 비해 진행이 빠르고 염증 반응이 두드러지게 보이는 진단적으로 의심이 되는 환자들에서 더 사용되고 있다. 부가적인 coenzyme Q10과 운동 혹은 methotrexate, azathioprine이 사용될 때도 있다. 면역글로불린은 빨리 진행되는 증례나 연하곤란을 두드러지게 호소하는 경우에 사용되는 경향이 있다.

#### 결론

봉입체근육염은 50세 이상 성인의 특발성 염증성 근육병의 가장 흔한 유형으로 서양에서 더 유병률이 높지만 한국인을 포함한 아시아에서도 증가하고 있는 질병이다.

근육 병리 소견이 봉입체근육염의 진단에 있어 가장 중요한 방법이지만 넵다리네갈래근의 위약과 긴손가락뽀근의 위약으로 나타나는 특징적인 임상양상이 중요하며 중년 이후의 위약감을 호소하는 환자들에서 다발근육염으로 진단을 내리기 전에 봉입체근육염의 임상양상들을 세

밀히 조사해 보아야 한다.

#### REFERENCES

1. Yunis EJ, Smamha FJ. Inclusion body myositis. *Lab Invest* 1971;25:240-248.
2. Badrising UA, Maat-Schieman M, van Duinen SG, Breedveld F, van Doorn P, van Engelen B, et al. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. *Neurology* 2000;55(9):1385-1387.
3. Needham M, Corbett A, Day T, Christiansen F, Fabian V, Mastaglia FL. Prevalence of sporadic inclusion body myositis and factors contributing to delayed diagnosis. *J Clin Neurosci* 2008;15(12):1350-1353.
4. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1995;38:705-713.
5. Felice KJ, Relva GM, Conway SR. Further observations of on forearm flexor weakness in inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 1998;21:659-661.
6. Houser SM, Calabrese LH, Strom M. Dysphagia in patients with inclusion body myositis. *Laryngoscope* 1998;108:1001-1005.
7. Schlesinger I, Soffer D, Lossos A, Meiner Z, Argov Z. Inclusion body myositis: atypical clinical presentations. *Eur Neurol* 1996;36:89-93.
8. Limaye V, Scott G, Kwiatek R, Pile K. Inclusion body myositis associated with systemic lupus erythematosus (SLE). *Aust N Z J Med* 2000;30:275-276.
9. Kanellopoulos P, Baltoyiannis C, Tzioufas AG. Primary Sjogren's syndrome associated with inclusion body myositis. *Rheumatology* 2002;41:440-444.
10. Kim S, Genth E, Krieg T, Hunzelmann N. PM-Scl antibody positive systemic sclerosis associated with inclusion-body myositis. *Rheumatology* 2005;64:587-588.
11. Dalakas MC. Sporadic inclusion body myositis-diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:437-447.
12. Dalakas MC. Inflammatory disorders of muscle: progress in polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol* 2004;17:561-567.
13. Askanas V, Engel WK. Sporadic inclusion body myositis and its similarities to Alzheimer disease brain: recent approaches to diagnosis and pathogenesis, and relation to aging. *Scand J Rheumatol* 1998;27:389-405.
14. Pruitt JN 2<sup>nd</sup>, Showalter CJ, Engel AG. Sporadic inclusion body myositis: counts of different types of abnormal fibers. *Ann Neurol* 1996;39:139-143.
15. Dalakas MC. The molecular and cellular pathology of inflammatory muscle disease. *Curr Opin Pharmacol* 2001;3:300-303.
16. Askanas V, Engel WK. Inclusion-body myositis: muscle-fiber molecular pathology and possible pathogenic significance of its similarity to Alzheimer's and Parkinson's disease brains. *Acta Neuropathol* 2008;116:583-595.
17. Cupler EJ, Leon-Monzon M, Miller J, Semino-Mora C, Anderson TL, Dalakas MC. Inclusion body myositis in HIV-1

- and HTLV-1 infected patents. *Brain* 1996;119:1887-1893.
18. Ozden S, Gessain A, Gout O, Mikol J. Sporadic inclusion body myositis in a patient with human T-cell leukemia virus type 1 associated myelopathy. *Clin Infect Dis* 2001;32:510-514.
  19. Needham M, Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: a continuing puzzle. *Neuromuscul Disord* 2008;18:6-16.
  20. Dabby R, Lange DJ, Trojaborg W, Hays AP, Lovelace RE, Brannagan TH, et al. Inclusion body myositis mimicking motor neuron disease. *Arch Neurol* 2001;58:1253-1256.
  21. Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion body myositis: observations in 40 patients. *Brain* 1989;112:727-747.
  22. Phillips BA, Cala LA, Thickbroom GW, Melsom A, Zilko PJ, Mastaglia FL. Patterns of muscle involvement in sporadic inclusion body myositis. A clinical and MRI study. *Muscle Nerve* 2001;24:1526-1534.
  23. Sekul EA, Chow C, Dalakas MC. Magnetic resonance imaging of the forearm as a diagnostic aid in patients with sporadic inclusion body myositis. *Neurology* 1997;48:863-866.
  24. Schmidt J, Barthel K, Wrede A, Salajegheh M, Bähr M, Dalakas MC. Interrelation of inflammation and APP in sIBM: IL-1 beta induces accumulation of beta-amyloid in skeletal muscle. *Brain* 2008;131:1228-1240.
  25. Choi YC, Kim TS, Kim SY. Increase in Transglutaminase 2 in Idiopathic Inflammatory. *Eur Neurol* 2004;51:10-14.
  26. Choi YC, Park GT, Kim TS, Sunwoo IN, Steinert PM, Kim SY. Sporadic Inclusion Body Myositis Correlates With Increased Expression and Cross-linking by Transglutaminases 1 and 2. *J Biol Chem* 2000;275:8703-8710.
  27. Badrising UA, Maat-Schieman M, van Duinen SG, Breedveld F, van Doorn P, van Engelen B, et al. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. *Neurology* 2000;66:1385-1387.
  28. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, et al. 119<sup>th</sup> ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004;14:337-345.
  29. Chahin N, Engel AG. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology* 2008;70:418-424.
  30. Oh SH, Kim SM, Sunwoo IN, Lee DH, Kim TS, Kim SH, et al. The Clinical and Pathological Characteristics of Polymyositis Using ENMC Diagnostic Criteria. *J Korean Rheum Assoc* 2008; 15:296-305.
  31. Tawil R, Griggs RC. Inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:654-657.
  32. Dahlbom K, Lindberg C, Oldfors A. Inclusion body myositis: morphological clues to correct diagnosis. *Neuromuscul Disord* 2002;12:853-857.
  33. Hilton-Jones D, Miller A, Parton M, Holton J, Sewry C, Hanna MG. Inclusion body myositis: MRC Centre for Neuromuscular Diseases, IBM workshop, London, 13 June 2008. *Neuromuscul Disord* 2010;20:142-147.