

동종 조혈모세포이식 후 다발성 근염으로 발현된 만성 이식편대숙주반응

연세대학교 의과대학 내과학교실

이혜원 · 최희경 · 김수정 · 황도유 · 최준용 · 정준원 · 민유홍

Polymyositis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation

Hye Won Lee, M.D., Hee Kyung Choi, M.D., Soo Jeong Kim, M.D., Doh Yu Hwang, M.D.,
Jun Yong Choi, M.D., June-Won Cheong, M.D. and Yoo Hong Min, M.D.

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

Chronic graft-versus-host disease (cGVHD) remains one of the major complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Although cGVHD has various manifestations in almost all organs, cases of cGVHD involving skeletal muscle are rare. We experienced a 26-year-old man with polymyositis with no other concurrent cGVHD after HLA-matched myeloablative transplantation for acute myelogenous leukemia. He had a history of acute and chronic GVHD. The patient complained of fever and myalgia 3 years after transplantation. The serum creatine kinase (CK, 2,223 IU/L) and aldolase (87.6 sigmaU/mL) were elevated. The muscle biopsy and electromyographic findings were consistent with myositis with necrosis. His condition improved dramatically with immunosuppressive therapy. Although muscle involvement, alone, in cGVHD is very rare, early diagnosis and proper treatment are still important. (Korean J Med 76:110-113, 2009)

Key Words: Graft vs. Host Disease; Polymyositis

서 론

이식편대숙주반응은 조혈모세포이식 후에 발생하는 가장 중요한 합병증 중의 하나이며, 그 중증도에 따라 높은 사망률이 보고되고 있다. 만성 이식편대숙주반응은 여러 장기에 다양한 임상양상으로 나타날 수 있으나, 다발성 근염의 형태는 매우 드물어 현재까지 국내에서는 2예 정도 보고되었다^{1, 2)}. 저자들은 급성골수구성백혈병으로 진단된 후 혈연간 동종 조혈모세포이식을 받은 환자에서 만성 이식편대숙주반응으로 발생한 다발성 근염을 경험하였기에 문헌고찰과

함께 이를 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 안○○, 남자 23세
주 소: 약 2주간의 발열과 전신 근육통
현병력: 환자는 2003년 7월 급성골수구성백혈병으로 진단 받았다. FAB 분류상 M2 아형이었으며 분자유전학적 검사 상 AML1/ETO 유전자가 양성이었다. 관해 유도 후 1차례의 공고화학요법을 시행 받았으며, 그 후 첫 번째 완전 관해 상태에서 조직형이 일치하는 누나로부터 혈연간 동종 조혈

• Received: 2007. 9. 17

• Accepted: 2007. 10. 10

• Correspondence to: June-Won Cheong, MD, PhD. Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 250, Seongsan-no, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea E-mail: jwcheong70@yuhs.ac

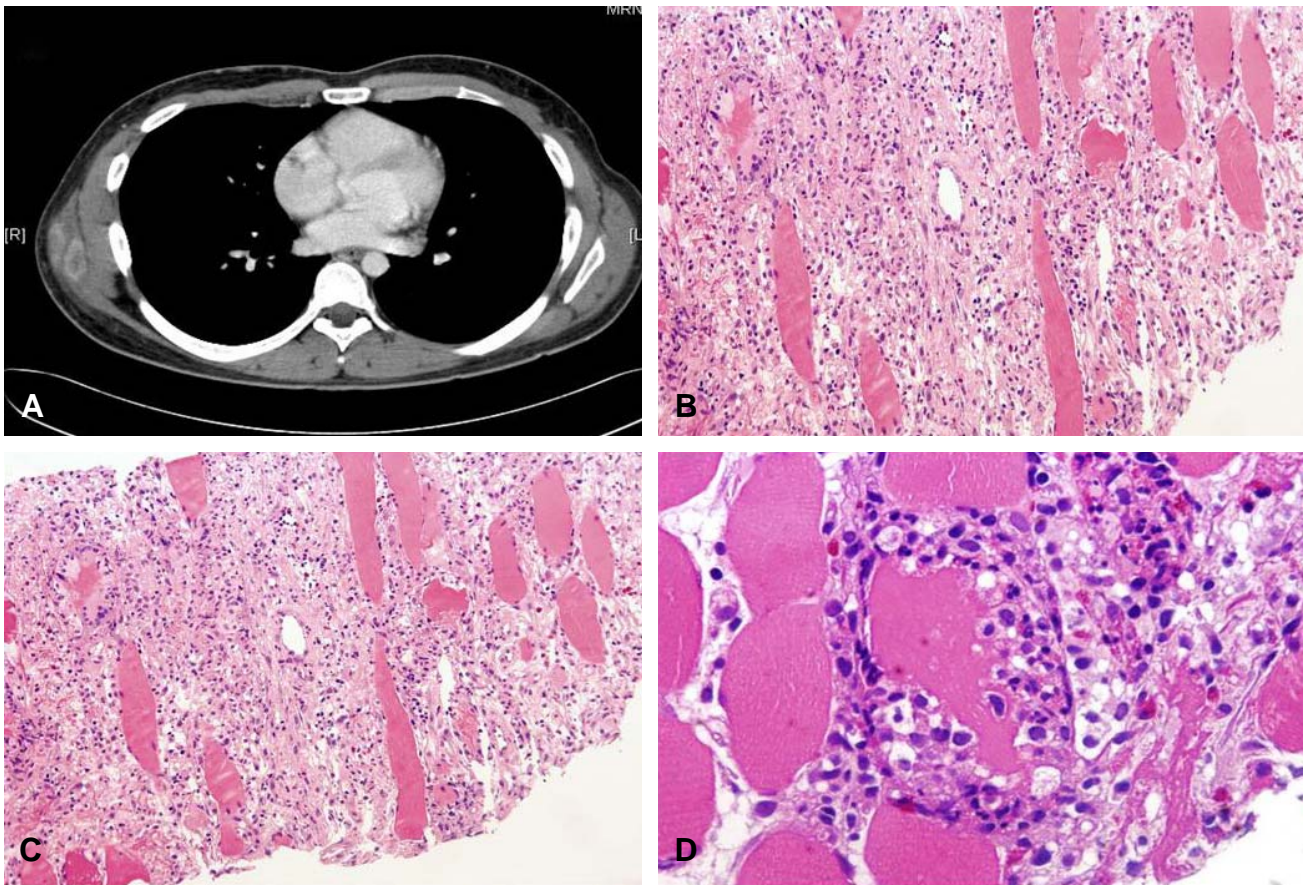


Figure 1. Computed tomography images and histopathological findings (A, B). Multiple, ill-defined enhancing lesions scattered in the posterior abdominal wall, both psoas muscles and buttock area are seen. (C, D). Nonspecific inflammatory cells infiltrating the rectus femoris muscle consistent with acute and chronic necrotizing myositis (C $\times 100$, D $\times 400$).

모세포이식을 시행받았다. 전처치는 busulphan (3.2 mg/kg/day, D-7~D-4)과 cyclophosphamide (60 mg/kg/day, D-3~D-2)으로 시행하였고, 이식편대숙주반응의 예방을 위해 cyclosporine (3 mg/kg/day)과 단기간 methotrexate (15 mg/m², D1; 10 mg/m², D3, D6, D11)를 병용 투여하였다. 이식 후 14일째에 생착되었으며 이식 후 73일째에 피부의 1도 급성 이식편대숙주반응이 발생하여 경구용 prednisolone (0.5 mg/kg)을 투여 하였으며, 이후 호전되어 4주간 서서히 감량하였다. 이식 후 160일째에는 구강점막, 피부 및 간의 만성 이식편대숙주반응이 발생하여 prednisolone (1 mg/kg)을 재투여 하였으나 완전관해가 되지 않고 증상이 지속적으로 남아 있어 이식 후 566일째에 7주간 methotrexate (10 mg/week)를 추가 투여 하였다. 이후 증상 호전되어 면역억제제를 단계적으로 감량 하였고 이식 후 979일째부터는 deflazacort (12 mg/day)와 cyclosporine (50 mg/day)로 유지하고 있었으며. 이식 후 1,095일째 간혈적 발열과 근육통이 발생하여 입원하였다.

문진 및 이학적 소견: 의식은 명료하였으며, 혈압 및 맥박은 안정적이었으나 39도 이상의 고열이 하루 1~2회씩 발생하였다. 피부 발진은 없었고, 흉부 및 복부에서 이상소견 관찰되지 않았다. 경미한 전신 근육통을 호소하였고, 신경학적 검사상 양 상하지의 근력은 grade V/V로 보존되어 있었으며 감각 이상은 보이지 않았고 양측 심부건 반사는 정상이었다. 입원 후 근육통은 점차 약화되었으며, 내원 7일째부터 양측 대퇴부에 심한 압통을 호소하였다.

검사 소견: 입원 당시 혈색소 14.5 g/dL, 백혈구 14,170/ μ L, 절대호중구수 12,740/ μ L, 혈소판 471,000/ μ L이었고, 화학검사상 공복혈당 91 mg/dL, BUN/creatinine 15/0.9 mg/dL, total protein/albumin 5.8/3.7 g/dL, γ -GT 23 IU/L, ALP 47 IU/L, Ca/phosphorus 8.4/4.6 mg/dL였다. AST/ALT 117/72 IU/L, total bilirubin은 0.5 mg/dL였으며, lactate dehydrogenase (LDH) 619 IU/L, ferritin 668 ng/mL, creatine kinase (CK) 2,223 IU/L로 증가되어 있었다. CK 동종효소검사 결과

99.8%에서 CK-MM 분획 소견을 보였다. Serum aldolase는 87.3 sigma U/L로 증가되어 있었다. 말초혈액도말검사 및 골수 검사상 백혈병의 재발 소견은 없었다. 항핵항체 및 항 DNA 항체 검사는 모두 음성이었다.

흉부 및 복부 컴퓨터 단층촬영(CT): 발열의 원인검사로 시행한 흉부 및 복부 CT상 흉벽과 복벽 골격근, 둔부 골격근 및 대퇴부 골격근에 다양한 크기의 조영증강이 되는 병변들이 산재되어 있었으며, 각각의 경계는 불분명하였다(그림 1).

근조직 생검: CT에서 관찰되는 조영 증강되는 병변에 대하여 조직검사를 시행하였다. 우측 넓다리곧은근에서 초음파 유도 총생검을 시행하였으며, 근섬유의 다양한 변성 및 괴사가 관찰되었고, 주위에 염증세포의 침윤을 보여 괴사성 근염으로 진단하였다(그림 1).

신경전도 및 근전도 검사: 좌측 상하지에서 시행한 신경전도검사 결과 정중신경, 척골신경, 비골신경, 뒤정강신경, 장딴지 신경의 운동 및 감각 신경 전도속도는 정상이었다. 좌측 상하지에서 시행한 근전도검사상 일부 근육(좌측 가쪽 곧은근, 앞정강근, 좌측 손가락편근, 원엄침근)에서 진폭이 짧고 작은 다상성의 활동전위를 보였다. 위팔두갈래근, 장딴지근에서는 정상 근전도 소견이 관찰되었다.

치료 및 임상경과: 만성 이식편대숙주반응의 일환으로 발생한 다발성 근염에 의한 발열로 판단하여 deflazacort를 12 mg에서 24 mg으로 증량하여 1주일간 투여하였다. 이후 증상이 다소 완화되었으나 미열과 근육통이 남아 있어 cyclosporine을 50 mg에서 200 mg으로 증량하였다. 입원 31 일째에 보행 가능한 정도까지 호전되어 퇴원하였으며, 이후 4주간 면역억제제를 같은 용량으로 유지한 후 점차 감량하였고, 현재 외래에서 경과관찰 중이다(그림 2).

고 찰

조혈모세포이식은 혈액암의 치료에 있어 보편적 치료로 자리잡고 있을 뿐 아니라, 최근에는 유전질환이나 난치성 고형암 등으로 그 적용범위가 확대되고 있다. 이식편대 숙주반응은 조혈모세포이식의 주요 합병증 중 하나로 경우에 따라 치명적일 수 있다. 임상양상은 매우 다양하며 거의 모든 장기를 침범할 수 있으나 본 증례와 같이 다발성 근염의 형태로 나타나는 경우는 매우 드물다.

다발성 근염의 형태로 발생한 이식편대숙주반응은 1982년에 Anderson 등이 최초로 보고하였으며³⁾, Stevens 등의 2003년 연구에서는 동종조혈모세포이식을 받고 100일 이상

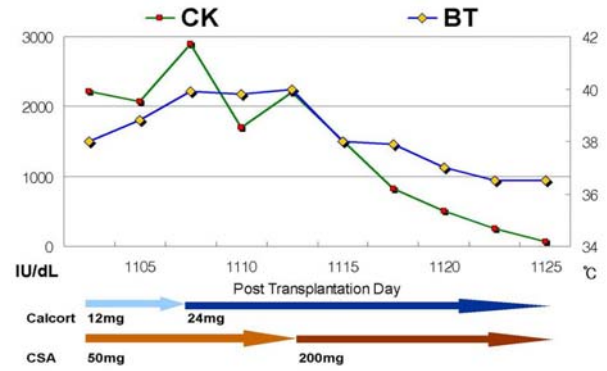


Figure 2. Response to immunosuppressive therapy. The serum CK and body temperature fell after increasing the dose of steroid and cyclosporine. CK, creatine kinase, BT, body temperature, CSA, cyclosporine.

생존한 4,018명 중 12명에서 다발성 근염이 보고되었다⁴⁾. 이는 염증성 근염 전체의 유병율이 100,000인년당 0.55~1.8명인 것을 고려할 때 현저히 높은 수치이다. 발생시기는 이식 후 7개월에서 55개월 사이로 대부분의 환자에서 타장기 만성 이식편대숙주반응이 동시에 동반되어 있거나, 이전에 이식편대숙주반응이 있었던 병력이 있었다. 12명 모두에서 근력 약화가 나타났으며, 10명에서 근효소가 상승되었고, 11명에서 LDH가 증가되어 있었다. Aldolase 검사를 시행한 6명 중 4명에서 상승 소견을 보였으며, 항핵항체는 12명 중 8명에서 양성을 보였다⁴⁾.

일반적으로 특발성 다발성 근염은 DRw52, DR3, B8 및 DQA1*0501 등과 같은 특정 조직형과 밀접한 연관성을 가진다고 보고되어 있다⁵⁾. 이식 후 발생한 다발성 근염의 증례들에서는 일부 이러한 조직형을 가지는 경우도 있었으나, 그 수가 적어 이식편대숙주반응으로서의 다발성 근염과 특이 조직형과의 연관성에 대해서는 단정지을 수 없다^{4,6)}. 본 증례에서도 상기 조직형을 가지고 있지 않았다.

증상은 특발성 다발성 근염의 경우와 크게 다르지 않으며, 초기에는 주로 전신쇠약감, 근육통, 관절통 등 비특이적 증상이 나타날 수 있다. 증상을 호소하는 환자에서 근효소의 상승, 근조직 생검 및 근전도 상 이상소견 여부를 확인하여 진단할 수 있다. 근전도 검사 상 작고 짧은 다상성 활동전위가 나타나는 것이 특징이며, 자기공명영상에서는 T1WI, T2WI 영상에서 병변 부위에 신호강도가 증가된 소견을 보인다. 다발성 근염은 다양한 근육에 나타날 수 있으며, 드물게는 호흡근육을 침범할 수 있다. 일부 증례에서는 호흡근육 마비 증상으로 인해 사망한 경우도 있었다^{7,8)}.

특발성 다발성 근염의 위험인자로 알려져 있는 갑상선 질환, 바이러스 감염, 근 독성 물질 노출 병력 등은 이식편대숙주반응으로 나타나는 다발성 근염의 경우에는 그 연관성이 분명치 않았다. 공여자가 여성일 때 발생 위험도가 더 높다는 보고가 있으나 아직 증례수가 적어서 단정적으로 결론짓기는 어렵다⁴⁾.

본 증례의 경우 발열이 주 증상이었고, 경미한 근육통을 호소하였을 뿐 근력 약화는 없어 조기 진단이 쉽지 않았다. 이식 후 3년 이상 지난 시기였으며, 기존에 발생했던 만성 이식편대숙주반응은 완전 관해가 된 상태였다. 이처럼 증상이 비특이적이면서 동반된 이식편대숙주반응의 증거가 없을 경우 우선적으로 감염 등 다른 원인을 먼저 의심하게 되며 다발성 근염을 의심하기가 어렵다. 근력 약화가 있더라도, 조혈모세포 이식 후에 전신쇠약감, 골격근의 약화를 초래할 수 있는 다른 원인에 대한 감별이 필요하며, 약제 유발성 근병증, 특히 스테로이드 유발성 근염 및 당뇨병성 신경병증, 불량한 영양상태 및 중증근무력증 등의 가능성을 고려해야 한다.

이식편대숙주반응으로서의 다발성 근염에 대한 치료로는 다른 만성 이식편대숙주반응과 같이 면역억제치료가 도움이 된다. 대부분의 증례에서는 부신피질호르몬 등의 1차 치료에 좋은 반응을 보였으며 일부 반복적으로 재발한 경우도 있으나 재발 당시 감량했던 면역억제제를 다시 증량하면 호전되었다^{4, 9)}.

요 약

동종 조혈모세포이식 후의 합병증으로 드물게 다발성근염으로 만성 이식편대숙주반응이 생길 수 있으며, 경우에 따라 치명적일 수 있으므로 조기 진단이 중요하겠다. 그러나, 임상 양상이 비특이적일 경우 진단이 쉽지 않으며 이식 후 수 년 뒤에도 유일한 이식편대숙주반응으로 발현될 수 있어 동종 조혈모세포이식을 받았던 환자를 진료할 때에는 이에 대한 주의가 필요하겠다.

중심 단어: 만성 이식편대숙주반응; 다발성 근염

REFERENCES

- 1) Kim HJ, Kim DW, Lee SH, Kim HJ, Lee SS, Shin HJ, Park CY, Kim YJ, Park YH, Min CK, Lee S, Park SK, Lee JW, Min WS, Kim CC. *A case report of polymyositis in a patient after unrelated allogeneic stem cell transplantation. Korean J Hematopoietic Stem Cell Transplant* 6:197-201, 2001
- 2) Yang JH, Kim SH, Kim HJ, Kim HK, Kim CK, Jung JT, Lee NS, Roh HJ, Lee KT, Park SK, Won JH, Jin SY, Hong DS, Park HS. *Secondary biliary cirrhosis and polymyositis associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. Korean J Hematopoietic Stem Cell Transplant* 8:51-54, 2003
- 3) Anderson BA, Young PV, Kean WF, Ludwin SK, Galbraith PR, Anastassiades TP. *Polymyositis in chronic graft-vs-host disease: a case report. Arch Neurol* 39:188-190, 1982
- 4) Stevens AM, Sullivan KM, Nelson JL. *Polymyositis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease. Rheumatology* 42:34-39, 2003
- 5) Parker P, Openshaw H, Forman SJ. *Myositis associated with graft-versus-host disease. Curr Opin Rheumatol* 9:513-519, 1997
- 6) Couriel DR, Beguelin GZ, Giralt S, De Lima M, Hosing C, Kharfan-Dabaja MA, Anagnostopoulos A, Champlin R. *Chronic graft-versus-host disease manifesting as polymyositis: an uncommon presentation. Bone Marrow Transplant* 30:543-546, 2002
- 7) Leano AM, Miller K, White AC. *Chronic graft-versus-host disease-related polymyositis as a cause of respiratory failure following allogeneic bone marrow transplant. Bone Marrow Transplant* 26:1117-1120, 2000
- 8) Stephenson AL, Mackenzie IR, Levy RD, Road J. *Myositis associated graft-versus-host disease presenting as respiratory muscle weakness. Thorax* 56:82-84, 2001
- 9) Sato N, Okamoto S, Mori T, Watanabe R, Hamano Y, Kawamura J, Ishihara D, Ikeda Y. *Recurrent acute myositis after allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplasia. Hematology* 7:109-112, 2002