

ENMC 진단기준을 이용한 다발성근염의 임상적, 병리학적 특성

포천중문의과대학교 신경과학교실¹, 연세대학교 의과대학 신경과학교실², 병리학교실³

오승헌¹ · 김승민² · 선우일남² · 이동현² · 김태승³ · 김세훈³ · 최영철²

= Abstract =

The Clinical and Pathological Characteristics of Polymyositis Using ENMC Diagnostic Criteria

Seung Hun Oh¹, Seung Min Kim², Il Nam Sunwoo², Dong Hyun Lee²,
Tae Seung Kim³, Se Hun Kim³, Young Chul Choi²

*Department of Neurology, Pochon CHA University College of Medicine¹, Pocheon,
Departments of Neurology² and Pathology³, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Objective: Polymyositis (PM) has known to be the most common type of idiopathic inflammatory myopathy (IIM). However, recent immunopathological studies demonstrated that PM was overdiagnosed previously due to suboptimal classification system. Using newly proposed classification system, we investigated the frequency, clinical and pathological characteristics of PM.

Methods: Among the patients diagnosed as IIM during past 6 years, we classified a 'definite' or 'probable PM' using the European Neuromuscular Center (ENMC) diagnostic criteria. The findings of clinical, laboratory and pathological findings were analyzed. Response to treatment was assessed at 6 months after treatment.

Results: Of total 97 cases with IIM, twenty-three cases (24%) were satisfactory to the diagnostic criteria for PM (definite=5 and probable=18). Most cases were young adults, and female predominance was found. All cases showed proximal muscle weakness, and about two-thirds of patients showed extramuscular manifestation. One (4%) had breast cancer, and accompanying connective tissue disorders (CTDs) were found in 3 cases (13%), two of which had systemic sclerosis. Interstitial pneumonia was found in one case (4%). All cases showed marked elevation of serum creatine kinase level. On muscle biopsy, there were endomysial mononuclear cell infiltrations in all cases. Three-fourths of patients responded to immunosuppressant therapy (74%).

< 접수일 : 2008년 6월 2일, 심사통과일 : 2008년 9월 9일 >

※ 통신저자 : 최 영 철

서울시 강남구 도곡동 146-92

영동세브란스병원 신경과

Tel : 02) 2019-3323, Fax : 02) 3462-5904, E-mail : ycchoi@yuhs.ac

Conclusion: Using ENMC criteria, the frequency of PM was lower than that had been reported previously. The results of clinical characteristics, response to therapy and clinical outcome were similar to the previous reports. However, association of malignancy or CTDs was low in PM.

Key Words: Polymyositis, Inflammatory myopathy, Malignancy, Connective tissue disorders, Diagnostic criteria

서 론

다발성근염(polymyositis: PM)은 피부근염(dermatomyositis: DM), 봉합체근염(inclusion body myositis: IBM)과 함께 특발성근염(idiopathic inflammatory myopathy)의 한 아형으로 분류되는 자가면역성 근육질환으로 유병률은 인구 10만명 당 6~8명으로 추정된다 (1). 다발성근염은 임상적으로 주로 성인에서 발생하며, 아급성으로 진행되는 근위부의 근력약화가 특징이다. 침범하는 부위는 주로 골격근이지만 그 외 심장, 폐, 골관절 등의 장기도 침범될 수 있다. 혈청학적 검사상 혈청 크레아틴 인산효소(creatin kinase: CK)의 현저한 증가와 근전도검사 상 근병증(myopathy) 소견이 관찰되며 병리소견에서는 근섬유 내 단핵구 세포의 침윤이나 근섬유의 괴사 등으로 진단할 수 있다. 활성화된 단핵구세포는 주로 세포독성(cytotoxic) CD8⁺ T세포들로 이루어져 있으며 스테로이드 등의 면역억제제에 반응을 보여 세포-매개 면역반응(cell-mediated immune response)이 주된 기전으로 생각되고 있다 (2,3). 주로 특발성(idiopathic)으로 발병하지만 소수에서는 바이러스 감염이나 악성종양 등과의 연관성도 보고되고 있다 (4,5). 일부에서 결체조직질환(connective tissue disorder)과 동반하기도 하는데, 이러한 경우 중복지증후군(overlap syndrome)이라고 하며, 때로는 중증근무력증, 하시모토 갑상선염 등의 자가면역질환과도 동반되기도 한다 (6-8).

다발성근염은 피부근염 및 봉합체근염과는 병인과 병리소견 그리고 치료반응의 정도가 다른 질환이지만 근력약화라는 공통적인 증상을 공유하기 때문에 특징적인 임상소견이 나타나지 않는 경우에는 감별이 어려울 때가 많다. 1975년 Bohan과 Peter 등은 임상증상, 피부발진의 여부와 혈청검사, 전기전도검사, 근육병리소견의 특징을 바탕으로 하여 특발성근염을 다발성근염, 피부근염, 소아형 다발성근염 및 피부근

염(juvenile type), 악성종양과 동반된 다발성근염 및 피부근염, 결체조직질환과 동반된 다발성근염 및 피부근염 등의 다섯 가지의 아형으로 분류하였다 (9,10). 그러나 최근 연구들을 통하여 Bohan과 Peter 등에 의한 특발성근염의 고전적 분류법으로는 특발성근염의 아형들을 감별하는데 여러 가지 문제점이 대두되었다 (8,11). 우선 Bohan과 Peter 분류법은 특발성근염의 각 아형에 대한 병리학적 특성을 고려하지 않아 피부근염과 다발성근염의 구분을 피부병변의 유무로만 의존하였기 때문에 임상적으로는 피부발진이 없지만 병리소견에서 피부근염이 확인되는 경우(dermatomyositis sine rash) 다발성근염으로 오진할 수 있고, 특히 최근의 외국 연구들에서는 봉합체근염의 빈도가 과거 알려진 것에 비해 다발성근염보다 높다는 보고들도 있다 (12). 고전적 분류에는 봉합체근염에 대한 개념이 없기 때문에 봉합체근염을 다발성근염으로 분류하게 되는 큰 문제가 있다. 따라서 이러한 문제들로 인해 최근 고전적 분류법을 수정하고 임상증상과 더불어 세분화된 병리소견을 중심으로 특발성근염을 재분류하여 다발성근염의 특징을 재고찰하고자 하려는 노력이 계속되고 있다 (6,13,14).

이에 저자들은 고전적 분류법을 보완한 여러 재분류법 중 2004년 European Neuromuscular Center (ENMC) workshop에서 제정한 분류법에 의해서 (13) 특발성근염으로 진단된 환자들 중 다발성근염을 분류하여 빈도를 조사하고 환자들의 임상적, 병리학적 특징 등을 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자 및 다발성근염의 진단분류방법

1999년 1월부터 2005년 1월까지 후향적 연구를 통해 특발성근염으로 진단된 환자들 중 ENMC 분류법에서 (13) 다발성근염의 진단 기준을 만족하는 환자

들을 조사하였다. 특발성근염은 근생검에서 염증세포가 근세포 내로 침윤을 확인함으로써 진단하였고, 가족력이 있는 경우, 근세포 독성이 보고된 약물(D-penicillamine, zidovudine, statin 등)에 노출된 경우, 갑상선질환이나 부갑상선질환 등의 내분비질환이 동반된 경우, 신경학적 검사나 근전도검사서 신경병증이 관찰된 환자들은 연구에서 제외하였다.

ENMC workshop에서 제시한 다발성근염의 진단은 1) 임상증상으로 18세 이상에서 증상이 발생해서 점차 진행되는 양상을 보이며 근력약화가 대칭적이면서 몸쪽 근육에서 뚜렷하고, 2) 혈청검사서 혈청 CK의 상승 또는 혈청내 근염-특이항원(myositis-specific antigen: MSA)이 양성인 경우, 3) 근전도검사상 근병증(myopathy)에 합당한 소견, 그리고 4) 상기 조건을 모두 만족하면서 근조직 검사에서 비괴사성(non-necrotic) 근세포 내부로 T세포가 침윤하는 경우를 확정적인(definite) PM으로, 비괴사성 근세포 내부로의 염증세포 침윤은 없지만 근내막에 염증세포가 관찰되는 경우를 추정적(probable) PM으로 정의하였다 (13). 다발성근염의 제외기준으로는 1) 피부발적(Heliotrope rash, Gottron's sign)이 관찰되는 경우, 2) 피부발적이 없더라도 근생검에서 다발주변위축(perifascicular atrophy)과 모세혈관의 비후 및 확장, 피브린 응고물(fibrin clot)이 관찰되는 경우에는 피부근염으로 정의하여 다발성근염의 진단기준에서 제외하였다. 그리고 신경학적 검사에서 비대칭적이거나 원위부에 주로 근위약이 관찰된 환자, 근생검에서 봉입체(rimmed vacuole) 혹은 아밀로이드 침착물(amyloid deposit) 등이 관찰되는 환자는 진단기준 상 불합체근염으로 진단하여 기준에서 배제하였다. 이 외 근생검 상 비괴사성 근육세포나 근육세포 주위에서는 염증세포의 침윤이 관찰되지 않으면서 혈관 주위에만 염증세포가 관찰되는 경우에는 ENMC 분류에서 비특이성 근염(non-specific myositis)으로 분류되므로 다발성근염의 진단기준에서 제외하였다 (13).

2. 다발성근염의 임상증상과 혈청, 근전도 및 근조직검사

환자들의 의무기록을 조사하여 발병시기, 성별, 첫 증상, 근력약화의 정도, 골격근 외 장기침범 등의 유무 등을 조사하였고 예후는 치료 개시 6개월 후 임

상증상의 호전정도를 측정하여 치료 전과 비교하였다. 스테로이드를 포함한 면역억제제 치료 후 반응은 Medical Research Council (MRC) grading system을 이용하여 상, 하지 근육의 근력을 신경과 의사가 측정하였다. 치료 후 MRC grade 5로 완전 회복한 경우 완전회복(complete recovery), 치료 전과 치료 후의 근력차이가 MRC grade 2 이상으로 호전된 경우 부분회복(partial recovery)으로, MRC grade 2 미만으로 회복한 경우에는 반응없음(refractory)으로 정의하였다. 재발(relapse)은 증상 호전 후 다시 MRC grade가 악화되거나 혈청 CK가 비정상적인 증가를 보였을 때로 정의하였다.

혈청학적 검사로는 혈청 CK 수치를 치료 전과 치료 6개월 후에 측정하였다. 스테로이드 치료 전 환자들의 혈청 rheumatoid factor (16명), anti-nuclear antibody (ANA, 20명), anti-dsDNA antibody (15명), c-ANCA (6명), p-ANCA (6명), anti-Ro/La antibody (17명), anti-RNP antibody (10명), anti-smooth muscle antibody (7명)를 검사하였다. 근염-특이항원의 하나인 혈청 anti Jo-1 antibody 검사를 효소면역분석법 (enzyme immunoassay: EIA) 방법으로 20명의 환자에서 시행하였다. 흉부 방사선 촬영 상 간질양폐렴(interstitial pneumonia)이 의심되는 환자에서는 흉부 컴퓨터 단층촬영(computed tomography: CT)과 폐기능검사를 시행하였다. 결체조직질환 및 자가면역질환과의 연관성에 대한 확인은 각 결체조직질환의 진단기준을 사용하여 류마티스관절염(rheumatoid arthritis) (15), 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus: SLE) (16), 전신성경화증(systemic sclerosis 혹은 scleroderma) (17), 쇼그렌증후군(Sjögren's syndrome) (18) 그리고 복합결체조직질환(mixed connective tissue disease: MCTD) (19)을 류마티스내과 전문의의 협진을 통하여 진단하였다.

근생검은 외측광근(vastus lateralis), 이두박근(biceps), 또는 삼각근(deltoid)에서 시행하였다. 염색 방법으로 H&E, Gomori Trichrome, ATPase PH 9.4/4.6/4.3, NADPH-TR 염색을 시행하였다. 5명의 환자에서는 추가적으로 CD8⁺ 세포면역염색을 시행하였고, 일차 근생검 시 염증 반응이 국소적이거나 미약하여 다발성근염으로 진단하지 못했던 환자 2명은 추가적으로 반복 근생검을 시행하여 진단하였다.

결 과

6년 동안 총 97명의 특발성근염 환자가 진단되었고 이들 중 ENMC 분류법으로 다발성근병증에 합당한 소견을 보인 환자는 총 23명(24%)이었다. 이 중 definite PM을 만족하는 환자가 5명(5%), probable PM에 합당한 환자는 18명(19%)이었다.

1. 다발성근병증 환자들의 병리학적 소견

근생검에서 환자들 모두 근내막(endomysium)에서 염증세포의 침윤이 관찰되었고 염증세포는 주로 단핵구(mononuclear cell)였다. 5명(22%)의 환자들에서 비괴사성 근세포 내와 근세포 주위에 염증세포의 침윤을 관찰할 수 있었으며(그림 1A), 18명(78%)의 환자들에서는 근세포 내 염증세포의 침윤은 관찰되지 않았으나 근세포 주위에 염증세포가 관찰되었다(그

림 1B). 7명(30%)의 환자에서는 혈관주위 염증세포의 침윤이 동반되었으나 다발주변위축은 관찰되지 않았다. 1명(4%)의 환자에서 fiber type I predominance가 관찰되었다(표 1). CD8⁺ 세포면역검사를 시행한 5명의 다발성근염 환자들 모두에서 근내막 및 근주위막에서 CD8⁺ 림프구 면역염색에 강한 양성반응을 보였다(그림 1C). 본원에 내원하기 전 타병원에서 시행한 근생검에서 다발성근염으로 진단하지 못했던 환자들 중 본원 내원 시 시행한 반복 근생검에서 근내막에 뚜렷한 염증세포의 침윤을 보여 다발성근염으로 진단할 수 있었던 환자는 2명이었다.

2. 다발성근병증 환자들의 임상적, 혈청학적 소견

환자들의 평균 발병 나이는 50±17세(18~83)로서 16명(70%)이 18세 이후 40세 이전인 젊은 성인이었다. 여자가 16명(70%), 남자가 7명(30%)으로 여자가 더 많았고 평균 유병 기간은 10±10주(1~48)였다. 환

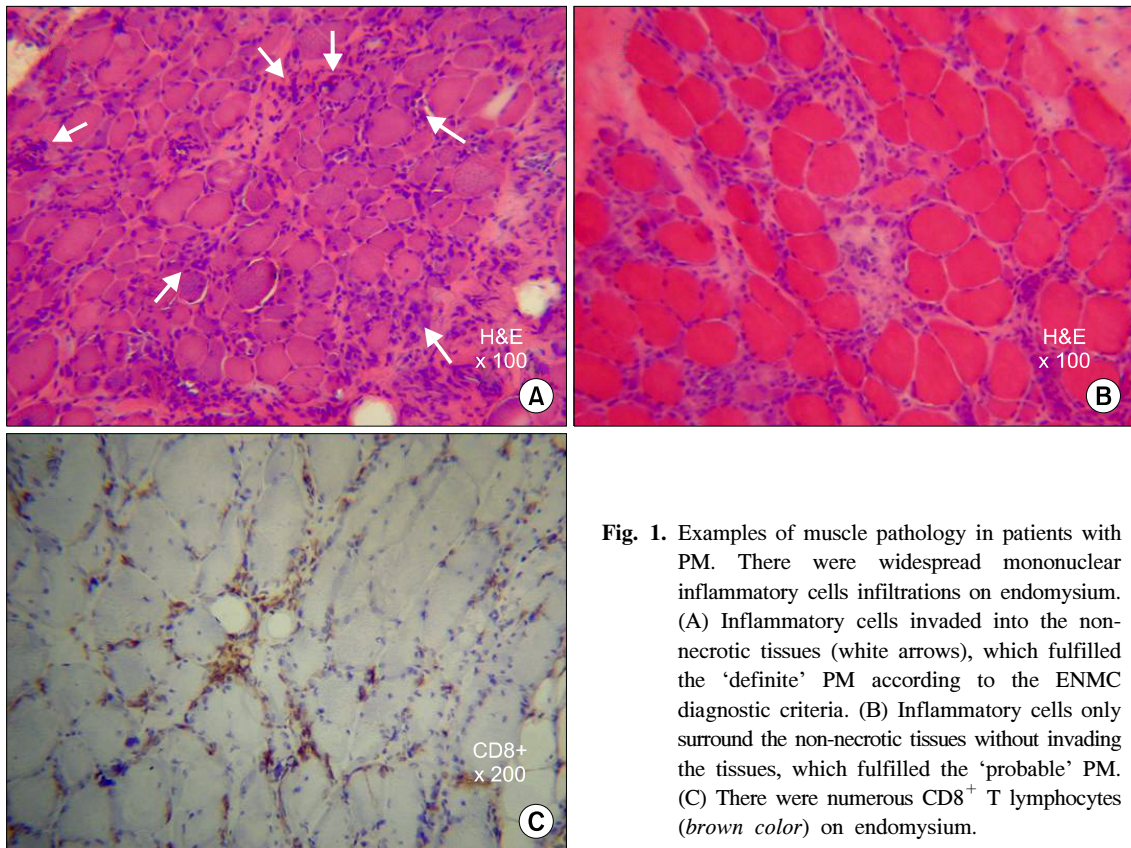


Fig. 1. Examples of muscle pathology in patients with PM. There were widespread mononuclear inflammatory cells infiltrations on endomysium. (A) Inflammatory cells invaded the non-necrotic tissues (white arrows), which fulfilled the 'definite' PM according to the ENMC diagnostic criteria. (B) Inflammatory cells only surround the non-necrotic tissues without invading the tissues, which fulfilled the 'probable' PM. (C) There were numerous CD8⁺ T lymphocytes (brown color) on endomysium.

Table 1. Pathologic findings in 23 patients with polymyositis on muscle biopsy

Pathologic findings	No./total No.	(%)
Endomysial mononuclear cell inflammation	23/23	(100%)
Infiltration into non-necrotic tissue (Definite PM)	5/23	(22%)
Only surrounding inflammation (Probable PM)	18/23	(78%)
CD8 ⁺ immunoreactivity	5/5	(100%)
Perivascular inflammation	7/23	(30%)
Fiber type I predominance	1/23	(4%)
Perifascicular atrophy	0/23	(0%)
Dilated vessel or fibrin clot	0/23	(0%)
Rimmed vacuole or amyloid deposit	0/23	(0%)

Table 2. Initial symptoms in 23 patients with polymyositis

Symptom	No	(%)
Muscle weakness of limbs	17	(74%)
Muscle weakness of limbs + myalgia	2	(9%)
Muscle weakness of limbs + dyspnea	1	(4%)
Muscle weakness of head and neck	1	(4%)
Myalgia only	1	(4%)
Asymptomatic elevation of liver enzymes	1	(4%)

자들의 첫 증상은 사지의 근력약화가 20명 (86%)으로 가장 많았고 이중 2명(9%)은 근육통이, 1명의 환자에서 호흡곤란이 동반되었다. 1명(4%)의 환자에서 두부와 경부의 근력약화가 첫 증상으로 나타났고 1명(4%)에서는 근육통만 단독으로 나타났으며 또한 1명(4%)의 환자는 임상증상이 없이 혈청 간효소와 CK 수치의 증가로 발견되었다(표 2). 임상증상으로 환자 모두에서 사지의 근력약화가 관찰되었으며 상, 하지 근위부의 대칭적인 근력약화가 뚜렷하였고 점점 진행되는 양상이었다. 경부 근력약화는 16명(70%)의 환자에서 관찰되었다. 안면의 근력약화를 호소한 환자는 2명(9%)이었다. 근육 외적인 전신증상으로는 근육통이 10명(43%)로 가장 많았고 발열이 2명(9%), 체중감소가 6명(26%), 관절통이 2명(9%), 레이노드 현상이 1명(4%)이었으며 관절강직이 1명(4%), 호흡곤란이 6명(26%)의 환자에서 관찰되었다(표 3). 이

Table 3. Extramuscular symptoms in 23 patients with polymyositis

Marker	No.	(%)
Myalgia	10	(43%)
Fever	2	(9%)
Weight loss	6	(26%)
Arthralgia	2	(9%)*
Raynaud's phenomenon	1	(4%)*
Joint contracture	1	(4%)
Dyspnea	6	(26%) [†]
Dysphagia	6	(26%) [‡]

*one patient was overlapped with rheumatoid arthritis, [†]one patient had interstitial pneumonia, [‡]two patients were overlapped with systemic sclerosis

중 관절통을 호소한 1명의 환자는 류마티스관절염과 동반된 증복증후군 환자였다. 연하곤란을 호소한 환자는 6명(26%)이었는데 이 중 2명은 전신성경화증이 동반된 환자였다. 1명(4%)의 환자에서 유방촬영술과 흉부 CT 상 유방암이 진단되었다.

총 3명(13%)의 환자에서 결체조직과 동반된 증복증후군으로 진단되었다. 이 중 2명(13%)은 수지부와 안면부 혹은 경부에 대칭적 피부비후, 경화 및 경직을 보여 전신성경화증으로 진단되었고 1명은 관절염 및 레이노드 현상의 증상과 혈청학적 검사상 류마티스인자(rheumatoid factor) 양성을 보이는 류마티스관절염 환자였다. 결체조직질환 이외 자가면역질환과 동반된 경우는 1예로 다발성근염 증상 발현 3년 전에 IgA 신증(nephropathy)으로 진단되었다. 호흡곤란이 동반된 6명의 환자 중 3명에서 흉부 방사선 검사에서 이상이 발견되었는데 1명은 양측 늑막하공간에 섬유화(fibrosis)가, 1명에서 기관지-폐포(broncho-alveolar) 음영의 증가가 관찰되었으며 1명(4%)에서는 흉부 방사선 검사와 흉부 CT 상 간질양폐렴으로 진단되었다.

심전도검사 상에서는 2명의 환자에서 1도 방실차단(AV block)이 관찰되었고 1명의 환자에서 경도의 조기심실수축(premature ventricular complex)이 관찰되었으나 증상은 없었으며 그 외 환자들에서는 특이소견은 관찰되지 않았다.

혈청학적 검사에서 환자들의 평균 CK 수치는 5,238±9,052.3 IU/L (531~41,700)으로 증가되어 있었

고 근육세포의 파괴를 시사하는 간효소 수치들도 모두 증가되어 있었다(SGOT: 121±110 IU/L, SGPT: 109±89 IU/L, LDH 1,490±1,091 U/L). 혈청 anti Jo-1 항체는 간질양폐렴이 동반된 환자를 포함하여 총 20명의 환자들에서 검사하였는데 모두 음성이었다. 환자들은 다양한 자가면역 표지자에서 양성을 보였는데 특히 항핵항체와 anti-Ro/La 항체에 대한 양성률이 검사를 시행한 환자 중에서 각각 55%, 47%로 높게 나타났다(표 4).

3. 다발성근염 환자들의 치료 반응과 예후

23명의 환자 중 5명(22%)의 환자가 치료개시 6개월 안에 완전회복을 보였고 12명(52%)의 환자가 부분회복을 보여 총 17명(74%)의 환자들이 치료로 증상호전을 보였다. 이 중 스테로이드 단독요법으로 14명(61%)이 호전되었고 3명(13%)의 환자에서는 azathioprine 혹은 methotrexate와 같은 면역억제제를 추가 투여한 후 증상이 호전되었다. 2명(9%)의 환자에서는 스테로이드 단독요법을 시행하였으나 증상호

전이 없었다. 2명(9%)의 환자에서는 스테로이드 단독요법을 시행한 후 일시적으로 증상이 호전되었으나 스테로이드减量 후 재발하여 스테로이드 재투여 후 증상이 호전되었고, 1명(4.3%)의 환자에서는 스테로이드에 반응이 없어 면역글로블린 (immunoglobulin: IVIg)을 투여하였으나 증상 호전은 없었다. 치료 경과 도중 사망한 환자는 총 2명으로 (9%) 모두 전신성경화증이 동반된 중증중후군으로, 그 중 한명은 면역억제제와 IVIg 투여 2주 후 원인미상의 호흡부전으로 사망하였고, 한명에서는 스테로이드 단독요법 3주 후 급성심부전으로 추정되는 심장합병증으로 사망하였다(표 5). 치료로 증상의 호전이 있었던 17명의 환자에서 검사한 혈청 CK 수치(542±765 IU/L)는 치료 전(7,939±11,888 IU/L)에 비해 감소하였다($p < 0.01$, Wilcoxon signed rank test). 증상 호전이 관찰되지 않은 6명의 환자에서도 치료 후 혈청 CK 수치(606±723 IU/L)는 치료 전(2,817±3,377 IU/L)에 비해 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의성은 없었다($p > 0.05$, Wilcoxon signed rank test). 3명의 중증중후군 환자들 중 1명(4%)은 완전회복을 보였고 2명은 사망(9%)하였으며 결체조직질환이 동반되지 않은 다발성근염 환자 20명 중 4명(20%)은 완전회복을, 12명(60%)은 부분회복을 보였다. 회복되지 않은 4명(20%)의 환자 중 2명(10%)에서 치료에 반응이 없었고 2명(10%)에서 재발하였으며 사망한 환자는 없었다.

고 찰

본 연구에서는 2004년 ENMC에서 제시한 분류법을 사용하여 23명의 다발성근염 환자를 진단하였는데 그 빈도는 전체 특발성근염의 24%로서 Bohan과 Peter 분류에 의한 이전 국외 보고들에서의 40~70%

Table 4. Positive rate of autoimmune markers in patients with polymyositis

Marker	No./total No.	(%)
RF* [†]	4/16	(25%)
ANA	11/20	(55%)
Anti-dsDNA ab	1/15	(7%)
c-ANCA	0/6	(0%)
p-ANCA	1/6	(17%)
Anti-Ro/La [†] ab	8/17	(47%)
Anti-RNP ab	2/10	(20%)
Anti-smooth muscle ab	2/7	(29%)
Anti-Jo1 ab	0/20	(0%)

*one patient had rheumatoid arthritis, [†]two patients had systemic sclerosis

Table 5. Response to treatment after 3 months in patients with polymyositis

Treatment	CR	PR	REF	REC	Death
Steroid	5 (22%)	9 (39%)	0 (0.0%)	2 (9%)	1 (4%)
Steroid + immunosuppressants*	0 (0%)	3 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Steroid + immunosuppressants + IVIg	0 (0%)	0 (0%)	2 (9%)	0 (0%)	1 (4%)

*azathioprine or methotrexate, Abbreviations: CR=complete recovery, PR=partial recovery, REF=refractory, REC=recurred

보다 낮은 빈도를 보였지만 최근 새로운 진단기준을 적용한 외국의 연구들과는 유사한 결과이다 (5). Bohan과 Peter등이 제시한 분류법을 적용했던 이전의 연구들은 다발성근염이 전체 특발성근염 중 가장 흔한 유형으로 보고하였으나 최근 연구들에서는 봉합체근염과 피부근염이 다발성근염에 비해 더 흔한 질환임이 밝혀지고 (12) 다발성근염은 전체 특발성근염 중 오직 5~20% 정도만 차지하는 드문 질환임을 보고하였다 (7,8).

최근 기존의 고전적 분류법을 보완하여 제시되고 있는 대표적 분류법으로는 Dalakas가 제시한 진단기준과 ENMC workshop에서 제시한 진단기준이 있다. Dalakas가 제시한 다발성근염의 진단기준은 고전적 분류법에서 제시한 임상증상, 혈청 CK 수치, 근전도 검사 등의 기준을 만족하면서 병리소견으로 비괴사성 근세포 내 CD8⁺ 림프구의 침윤과 근세포막에 MHC-1(major histocompatibility complex-1)의 발현이 함께 존재함을 확인될 때로 국한하였다 (2,6). Dalakas에 의한 분류법은 병리소견을 중요시하여 다발성근염을 진단하는데 있어 특이도가 매우 높다는 장점이 있으나 근생검과 더불어 면역특수화학검사를 필수적으로 시행하여야 하기 때문에 임상적으로 시행하기에는 어려움이 있다 (8,20,21). ENMC 분류법은 Bohan과 Peter 분류법과 Dalakas 분류법의 단점을 보완하여 다발성근염의 진단기준으로 면역특수화학검사를 요구하지 않고 고전적 분류법에서 제시되지 않았던 일반적인 병리소견만을 더욱 세분화하여 분류하였기 때문에 특발성근염을 분류하는데 있어 유용하게 사용될 수 있다는 장점이 있어서 최근에는 이 진단기준으로 표준화하여 특발성근염을 재분류하려는 노력이 시도되고 있다 (22). ENMC 분류법을 적용하더라도 봉합체근염과 다발성근염을 감별하는 것은 매우 어려운 문제이지만 현재까지 제시되고 있는 분류법 중에서 임상사들이 가장 정확하고 경제적으로 사용할 수 있다고 생각된다.

본 연구에서 진단된 23명의 다발성근염 환자들의 임상적 특징은 이전의 보고와 유사 하여서 70%의 환자가 40세 이전 젊은 성인에서 발병했고 여자가 더 많았다 (3,6). 본 연구에서 다발성근염의 가장 흔한 증상은 몸쪽 근력약화였고 근육통이 두번째로 많았는데 근육통은 환자의 30~50%에서 흔히 호소하

다고 알려져 있다 (1,23). 다발성근염에서 근육의 전신증상의 빈도는 10~20%에서 동반되며 일반적으로 피부근염에 비해 드문 것으로 알려져 있다 (24,25).

이전 보고에서 다발성근염 환자에서 간질양폐렴이 약 10~25%에서 관찰되며 (26-28), 간질양폐렴이 동반된 다발성근염 환자는 amino-acyl-tRNA synthetase의 일종인 histidine synthetase에 특이적 항체인 anti Jo-1 항체가 약 20% 정도에서 양성이라고 알려져 있다 (29,30). 본 연구에서는 호흡근란이 일부의 환자에서 관찰되었으나 대부분은 흉곽근의 근력약화로 비롯된 것으로 추측되었으며 간질양폐렴이 확인된 한명의 환자는 anti Jo-1 항체 음성으로 확인되어 본 연구에서 간질양폐렴과 다발성근염과의 관계는 명확히 알 수 없었다. 이러한 차이는 본 연구에 참여한 환자수가 작고 환자 전원에서 흉부 CT와 같은 정밀검사를 시행하지 않아 민감도가 낮았으리라 생각된다.

본 연구에서 다발성근염과 악성종양이 동반된 경우는 4%로 드물었다. 일반적으로 피부근염에서 악성종양의 위험도는 어느 정도 보고되고 있으나 (31) 다발성근염은 관련이 없거나 관련이 있더라도 피부근염에 비해서는 낮은 위험도를 보인다는 연구도 있다 (32). 그러나 최근의 대규모 역학조사에서 피부근염에서 악성종양의 위험도는 정상인의 3배, 다발성근염에서 정상인의 1.4배로 나타나 다발성근염도 악성종양과의 관련성이 인정되고 있으며 호발종양은 폐암, 난소암, 유방암 등으로 알려져 있다 (4).

본 연구에서는 약 13%의 다발성근염 환자들에서 결체조직질환과 동반된 중복증후군으로 진단되었고, 이 중 2명은 전신성경화증이 동반되었다. 다발성근염에서 동반되는 결체조직질환으로는 류마티스관절염과 전신홍반루푸스, 그리고 전신성경화증 등이 알려져 있어 본 연구의 결과와 유사하였다 (3,23). 최근 연구에서 처음에는 다발성근염 단독으로 발병하더라도 장기간 추적관찰하면 중복증후군의 빈도가 점차 높아진다고 보고되었다 (7,8). 본 연구에서도 중복증후군의 빈도는 낮았지만 많은 수의 환자가 혈청 결체조직질환 특이항체에 양성소견을 보인다는 점은 향후 결체조직질환이 발생할 가능성이 있다고 생각된다. 따라서 다발성근염 단독으로 발병한 환자라도 결체조직질환이 향후 발생하는지 면밀한 추적

관찰이 필요하다고 생각된다. 다발성근염 혹은 피부근염과 동반되는 결체조직질환 중 전신성경화증이 흔한 것으로 보고되고 있어 본 연구와 유사한 결과를 나타내었고 (7), 이 두 질환이 중복된 경우 ‘다발성근염/전신성경화증 중복증후군’ (PM/Scl overlap syndrome)이라 명명하기도 한다. Anti PM/Scl 특이항체가 PM/Scl 중복증후군 환자의 혈청에서 25%에서 발견되는데 비해서 다발성근염이나 전신성경화증 단독으로만 발현된 경우에는 3~8%의 환자에서만 발견되기 때문으로서 PM/Scl 중복증후군을 각 질환의 중복이 아닌 하나의 독특한 질환으로 분류하기도 한다 (33,34).

본 연구에서 다발성근염 환자의 예후는 대체적으로 양호했으며 스테로이드를 포함한 면역억제제 치료에 좋은 반응을 보여 50~75% 정도의 환자에서 양호한 예후를 보였던 이전의 보고들과 유사하였다 (23,35-37). 그러나 25% 내외의 환자에서는 스테로이드 치료에 반응이 없거나 호전된 후 다시 재발하였다. 기존의 연구에서는 면역글로불린 정맥치료를 면역억제제 치료에 실패하면 시도해볼 수 있으나 아직 효과는 확실하지 않다. 치료적 혈장만출술(therapeutic plasmapheresis)은 대규모 임상 연구에서 효과가 없는 것으로 알려져 있으나 극히 심한 경우 경험적으로 시도해볼 수 있다 (38). 그러므로 현재까지 논란이 있지만 면역억제제에 반응이 없는 환자에서는 증상의 경중을 판단하여 면역글로불린이나 혈장만출술을 사용해볼 수 있겠고 향후 연구가 필요하리라 생각된다.

본 연구에서 6개월의 관찰기간 동안 다발성근염의 사망률은 9%로서 두 명 모두 전신성경화증이 동반된 환자였는데, 환자들의 사망은 다발성근염과 직접적인 연관이 있는지는 뚜렷하지 않았다. 이전 한 코호트(Cohort) 연구에서는 특발성근염 환자를 대상으로 하였을 때 5년 생존율은 95%, 10년 생존율은 84%로 보고하였다 (37). 다발성근염과 사망률의 관계는 고령, 악성 종양과 동반되었을 경우, 심장이나 폐 등 장기 침범의 여부 등과 관계가 깊으며, 중복증후군의 사망률은 동반된 결체조직질환의 종류와 증상의 정도와 더 관련이 깊으며, 다발성근염 단독으로 발병한 경우와 비교했을 때 사망률의 차이는 없었다고 알려져 있다 (35-37). 그러나 다발성근염에

서의 정확한 사망률은 진단기준의 다양성 및 체계적인 역학조사가 현재까지 많지 않아 알기 어렵다. 추후 체계화된 진단기준을 바탕으로 장기간 추적관찰을 통한 역학조사가 이루어져야 하며 다발성근염 환자들과 중복증후군 환자들을 비교하여 치료효과나 예후 및 사망률 등을 분석하는 연구가 필요하다고 생각된다.

결 론

저자 등은 다발성근염으로 진단받은 23명의 환자들의 임상적, 병리학적 특성과 치료 및 예후 등을 조사하여 보고하였다. 다발성근염의 유병률은 이전의 보고와 비교하였을 때 상대적으로 낮았으며 이는 최근의 분류법들은 다발성근염에 대해 더욱 엄격한 진단기준을 적용하기 때문이라고 생각된다. 임상적, 병리학적 특성은 이전의 연구들과 유사하였고 악성 종양 및 결체조직질환의 동반은 드물었다. 환자의 3/4에서 치료반응 및 예후는 양호했다. 추후 장기간 관찰 및 면역병리학적 검사방법 및 근염-특이항체 검출 등의 새로운 방법들을 시도하여 특발성근염을 정확하게 분류하고 다발성근염 환자들의 임상적, 병리학적 특성을 피부근염, 봉합체근염 환자들과도 비교하는 연구가 진행되어야 한다고 생각된다.

참고문헌

- 1) De Vere R, Bradley WG. Polymyositis: its presentation, morbidity and mortality. *Brain* 1975;98: 637-66.
- 2) Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. V: identification and quantitation of T8+ cytotoxic and T8+ suppressor cells. *Ann Neurol* 1988;23:493-9.
- 3) Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-82.
- 4) 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.
- 5) Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2001;134:1087-95.
- 6) Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and

- inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 1991;325:1487-98.
- 7) Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senecal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:231-49.
 - 8) van der Meulen MF, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2003;61:316-21.
 - 9) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-7.
 - 10) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:403-7.
 - 11) Amato AA, Griggs RC. Unicorns, dragons, polymyositis, and other mythological beasts. *Neurology* 2003;61:288-9.
 - 12) Chahin N, Engel AG. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology* 2008;70:418-24.
 - 13) Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, et al. 119th 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;14:337-45.
 - 14) Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1995;38:705-13.
 - 15) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
 - 16) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
 - 17) Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
 - 18) Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36:340-7.
 - 19) Nimelstein SH, Brody S, McShane D, Holman HR. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:239-48.
 - 20) Bradley WG. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2004;63:402.
 - 21) Hengstman GJ, van Engelen BG. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2004;63:402-3.
 - 22) Hengstman GJ, van Engelen BG. Polymyositis, invasion of non-necrotic muscle fibres, and the art of repetition. *BMJ* 2004;329:1464-7.
 - 23) Scola RH, Werneck LC, Prevedello DM, Toderke EL, Iwamoto FM. Diagnosis of dermatomyositis and polymyositis: a study of 102 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:789-99.
 - 24) Ramirez G, Asherson RA, Khamashta MA, Cervera R, D'Cruz D, Hughes GR. Adult-onset polymyositis-dermatomyositis: description of 25 patients with emphasis on treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:114-20.
 - 25) Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: an analysis of clinical and laboratory features and survival in 76 patients with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1986;15:168-78.
 - 26) Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1182-5.
 - 27) Marie I, Hachulla E, Cherin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002;47:614-22.
 - 28) Hirakata M, Nagai S. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:501-8.
 - 29) Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB, Arnett FC, Reichlin M. Antibody to Jo-1 in polymyositis/dermatomyositis: association with interstitial pulmonary disease. *J Rheumatol* 1984;11:663-5.
 - 30) Spath M, Schroder M, Schlotter-Weigel B, Walter MC, Hautmann H, Leinsinger G, et al. The long-term outcome of anti-Jo-1-positive inflammatory myopathies. *J Neurol* 2004;251:859-64.
 - 31) Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or

- polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992;326:363-7.
- 32) Medsger TA Jr, Dawson WN Jr, Masi AT. The epidemiology of polymyositis. *Am J Med* 1970;48:715-23.
- 33) Reichlin M, Maddison PJ, Targoff I, Bunch T, Amett F, Sharp G, et al. Antibodies to a nuclear/nucleolar antigen in patients with polymyositis overlap syndromes. *J Clin Immunol* 1984;4:40-4.
- 34) Oddis CV, Okano Y, Rudert WA, Trucco M, Duquesnoy RJ, Medsger TA Jr. Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. Clinical and immunogenetic associations. *Arthritis Rheum* 1992;35:1211-7.
- 35) Maugars YM, Berthelot JM, Abbas AA, Mussini JM, Nguyen JM, Prost AM. Long-term prognosis of 69 patients with dermatomyositis or polymyositis. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:263-74.
- 36) Sultan SM, Ioannou Y, Moss K, Isenberg DA. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:22-6.
- 37) Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* 2001;28:2230-7.
- 38) Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R, et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992;326:1380-4.
-