소아기 피부근염의 임상 양상과 치료 반응

서울대학교병원 어린이병원 소아청소년과¹, 분당서울대학교병원 소아청소년과², 보라매병원 소아청소년과³

우혜원¹ · 조재소¹ · 김수연¹ · 최선아¹ · 김현민² · 임병찬¹ · 황희² · 최지은³ · 김기중¹ · 채종희¹

Clinical Characteristics and Treatment Response of Juvenile Dermatomyositis

Purpose: Juvenile dermatomyositis (JDM) is the most common form of the inflammatory myopathies in children. This study was aimed to describe clinical characteristics and prognostic factors of JDM.

Methods: We retrospectively reviewed 25 patients who were diagnosed as JDM based on Bohan and Peter criteria at Seoul National University Children's Hospital from January 2003 to December 2015.

Results: Among 25 patients, 13 (52%) patients were male. The mean age at diagnosis was 7.0 (1.6-13.8) years and the duration from expression of initial symptoms to diagnosis was 4.1 (0.0-13.1) months. The follow up duration was 4.8 (0.6-10.8) years and the treatment duration was 3.2 (0.6-9.0) years. Twelve (48%) patients achieved remission, and the relapse rate was 0.3 (0.0-0.8) times/year. In 13 patient of steroid-response group, 10 (77%) patients achieved remission and relapse rate of 0.2 (0.0-0.8) times/year. However, 2 (17%) of 12 patients ($P=0.005$) obtained remission in steroid-resistance group with relapse rate of 0.4 (0.0-0.7) times/year. In 6 of early-onset group, 1 (17%) patient achieved remission, but 11 (58%) of 19 patients in late-onset group achieved remission. Also, subcutaneous calcinosis was more combined in steroid-resistance group ($P=0.002$).

Conclusion: Comparing to adult dermatomyositis, treatment response and prognosis of JDM might be more favorable. On the basis of our observations, steroid resistance at initial treatment, high relapse rate, earlier age of onset less than 3 years old, and presence of subcutaneous calcinosis was poor prognostic factors. For confirmative conclusion, further study in large numbers of JDM cohort will be needed.

Key Words: Juvenile Dermatomyositis, Corticosteroid, Prognosis, Relapse, Age of Onset, Lipodystrophy

Hyewon Woo, MD¹, Jae So Cho, MD¹, Soo Yeon Kim, MD¹, Sun Ah Choi, MD¹, Hunmin Kim, MD, PhD², Byung Chan Lim, MD, PhD¹, Hee Hwang, MD, PhD², Jieun Choi, MD, PhD³, Ki Joong Kim, MD, PhD¹, Jong-Hee Chae, MD, PhD¹

Department of Pediatrics¹, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea, Department of Pediatrics², Seoul National University Bundang Hospital, Seoul, Korea, Department of Pediatrics³, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul, Korea

We presented this paper as an oral presentation in the 44th meeting of Korean Child Neurology Society, 2016

Submitted: 19 September, 2016

Revised: 15 October, 2016

Accepted: 15 October, 2016

Correspondence to Jong-Hee Chae, MD, PhD
Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Children's Hospital, 101 Daehak-ro, Jongro-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-3622, Fax: +82-2-743-3455
E-mail: chaeped1@snu.ac.kr

서론

소아기 피부근염은 소아청소년기에서 가장 흔한 염증성 근육병증으로, 피부 및 근육의 혈관염에 의한 질환이다. 근위부 근력 약화와 특징적인 피부 발진(heliotrope rash, Gottron's papules)을 보이는 것이 특징이지만^{1,2)} 일부 환자들은 전형적인 근육 및 피부 증상과 함께 전신 혈관염에 의한 심장, 폐, 소화기, 관절 증상을 보이기도 하며, 소아기 피부근염은 성인기에 발병한 피부근염과 비교하였을 때 서로 다른 동반 증상 및 임상 경과를 보이는 것으로 알려져 있다. 소아기 피부근염의 경우 피하 석회증(subcutaneous calcinosis), 지방이영양증(lipodystrophy), 탈모(alopecia) 등이 동반되는 경우

가 흔한 반면³⁻⁵⁾, 성인 피부근염의 경우 악성 종양, 간질성 폐질환(interstitial lung disease) 등이 잘 동반된다고 알려져 있다⁶⁻⁸⁾. 또한 소아기 피부근염은 성인에 비해 치료에 대한 반응이 더 좋은 것으로 알려져 있다⁹⁻¹¹⁾. 스테로이드는 소아기 피부근염 치료의 일차 약제이다^{3, 9,12,13)}. 스테로이드에 반응하지 않거나, 증상의 재발이 반복되는 경우 2차 약제가 필요하며, 주로 면역글로불린, 사이클로스포린(cyclosporine), 메토트렉세이트(methotrexate), 하이드록시클로로퀸(hydroxychloroquine), 리툭시맙(rituximab) 등이 사용되고 있으나 성인과 달리 소아의 경우 관련 연구가 그리 많지 않다¹⁴⁻¹⁶⁾. 소아기 피부근염의 경과와 예후의 예측은 약제의 선택 및 치료 기간 등을 결정하는데 중요한 측면으로, 저자들은 소아기 피부근염의 임상적 특성을 알아보고 치료 반응에 따른 예후 인자를 확인하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 서울대학교병원 임상윤리위원회의 승인을 받아 진행하였다(IRB No.1609-021-789). 2003년 1월부터 2015년 12월까지 서울대학교 어린이병원 소아청소년과에서 소아기 피부근염으로 진단된 16세 이하의 환자 25명을 대상으로 하였으며, 모든 환자들은 Bohan과 Peter가 제시한 진단기준을 만족하였다^{1,2)}. 환자들의 첫 발병시의 연령, 첫 발병시의 증상, 진단까지 소요된 시간, 피부 증상의 특징, 근력 약화의 범위 및 정도, 동반 증상 및 일반화학 검사, 자가면역항체 검사, 신경근전도 검사, 근육 조직병리 검사, 근육 자기공명영상 결과 등을 확인하였으며 치료약제의 종류 및 그에 대한 반응, 재발 여부 등을 함께 분석하였다.

2. 방법

모든 환자들은 일차 약제로 스테로이드를 투여 받았으며, 이에 대한 반응에 따라 환자를 스테로이드 반응군(steroid-response group)과 스테로이드 저항군(steroid-resistance group)의 두 그룹으로 나누어 분석하였다. 환자들은 최초 정맥 주사용 메틸프레드니솔론 단기 요법(30 mg/kg/일, 3일간)을 시행 받았고, 이후 경구용 프레드니솔론(2 mg/kg/일)을 복용하였으며 이후 치료 반응 정도와 재발 여부에 따라 계획된 프로토콜에 따라 치료받았다¹⁷⁾ (Fig. 1). 스테로이드에 대한 반응 평가는 스테로이드를 사용한 시점으로부터 3개월 이내에 시행하였으며, 스테로이드 반응군은 스테로이드 치료를 시작한지 3개월 이내에 약화된 근력이 질병 발생 전 근력의 90% 이상으로 회복한 경우로 정의하였고, 스테로이드 저항군은 스테로이드 치료에도 불구하고 근력이 90 퍼센트 이상으로 회복되지 않거나, 반복적인 재발로 인해 2차 약제를 사용한 경우로 정의하였다. 또한 진단 당시의 나이가 3세 미만이었는지 혹은 이상이었는지에 따라 각각 조기발현군(early-onset group)과 후기발현군(late-onset group)으로 분류하였다.

각각의 그룹은 스테로이드 및 2차 약제 등에 대한 치료 반응에 따라 관해군(remission group), 양호반응군(good response group), 무반응군(non-response group)으로 세분화하였다. 관해군은 면역

억제제를 끊은 후 6개월 이상 소아기 피부근염의 임상 증상을 보이지 않는 경우로 정의하였고, 양호반응군은 약화된 근력을 90퍼센트 이상으로 유지하기 위해서 면역억제제의 사용이 필요한 경우로 정의하였으며, 무반응군은 스테로이드 및 다른 면역억제제를 사용하였으나 근력 약화가 질병 발생 전 근력의 90 퍼센트 이상으로 회복되지 않는 경우로 정의하였다.

통계 분석 프로그램은 SPSS 22.0 (IBM Co, Armonk, NY, USA)을 사용하였고, 두 그룹간의 비교는 chi-square test와 Fisher's exact test를 이용하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판단하였다.

결과

1. 임상 양상

소아기 피부근염으로 진단된 총 25명의 환자(남자 13명, 여자 12명)가 분석에 포함되었다. 환자들의 진단 당시 평균 나이는 7.0 (1.6-

Fig. 1. Treatment strategy of juvenile dermatomyositis. After intravenous methylprednisolone pulse therapy (30 mg/kg/day for 3 days, maximum 1 g/d), oral prednisolone (2 mg/kg/day) is administered. If patients are responsive to corticosteroid within 3 months, oral prednisolone is tapered off in the course of 1 year. If patients are resistant to corticosteroid within first 3 months and have recurrent relapses, second line medication is administered.

13.8)세였고, 증상 발현시기부터 진단까지는 평균 4.1 (0-13.1)개월이 소요되었다(Table 1). 추적관찰기간은 평균 4.8 (0.6-10.8)년 이었고, 치료기간은 평균 3.2 (0.6-9.0)년이었다. 진단 당시 근위부 근력약화 및 특징적인 피부증상은 모든 환자에서 동반되었다. 진단 당시 근효소의 상승을 확인하기 위해 크레아틴키나아제(creatine kinase, CK, ≤ 130 IU/L), 알돌레이즈(aldolase, ≤ 7.6 U/L), 아스파르테이트아미노 전달효소(aspartate transaminase, AST, ≤ 40 IU/L), 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH, ≤ 225 IU/L)를 측정하였다. 진단 당시 크레아틴키나아제 상승은 20명(80%)의 환자에서 관찰되었고, 상승된 크레아틴키나아제의 평균수치는 1491 IU/L 였으며, 알돌레이즈 상승은 23명(92%)의 환자에서 관찰되었고, 상승된 알돌레이즈의 평균수치는 18.4 U/L였다. 아스파르테이트아미노전달효소의 상승은 6명(24%)의 환자에서, 젖산탈수소효소의 상승은 11명(44%)의 환자에서 관찰되었다. 진단 당시 신경근전도 검사는 5명(20%)의 환자들에서 시행 되었다. 복합근육활동전위(compound muscle action potential, CMAP)의 대칭적 감소 및 작은 진폭과 짧은 지속시간의 다상성 운동활동전위(small amplitude, short duration, polyphasic motor unit action potential, MUAP)가 관찰되었으며 근육병증에 합당한 소견이었다^{18,19)}. 진단 당시 근육조직병리 검사는 다른 질병과의 감별이 필요한 5명(20%)의 환자들에서 시행 되었다. 근섬유의 위축, 근섬유의 괴사와 재생, 근섬유 주변혈관으로의 염증세포 침윤 등이 확인되었고 소아기 피부근염에 합당한 소견이었다²⁰⁾. 진단 당시 허벅지 자기공명영상은 22명(88%)의 환자에서 시행되었으며, 양쪽 허벅지 근육에서 T2 강조 영상의 대칭적 음영 증가와 T1 강조 영상의 대칭적 음영 감소와 함께 피하 지방 변화가 모든 환자에서 동반되었고, 근위축, 관절 삼출액의 증가 및 근막 두께의 증가가 함께 관찰되었다. 상기 소견은 모두 소아기 피부근염에 부합하는 영상소견이었다^{21,22)}. 환자들은 진단 당시 항핵항체(antinuclear antibody, ANA), 항Jo-1항체 등을 포함한 자가면역항체 검사를 시행하였으며, 항핵항체의 양성인 항체(antibody titer)가 1:40 이상인 경우로 정의하였고 항핵항체의 부분형(subtype)을 확인하였다. 항핵항체는 20명(80%)의 환자에서 양성 소견을 보였으며, 15명의 환자에서 부분형이 구별되었고 speckled type은 9명(45%), mixed type은 5명(25%), homogeneous type은 1명(5%), 부분형을 알 수 없는 경우는 5명(25%)이었다. 모든 환자에서 항Jo-1항체를 포함한 자가면역항체들은 모두 음성이었다. 자가면역관련 동반 증상은 전체 환자 중 2명(8%)에서 소아기 류마티스 관절염(juvenile rheumatoid arthritis, JRA), 3명(12%)에서 지방이영양증, 3명(12%)에서 탈모(alopecia)가 확인되었다. 추적관찰기간 동안 6명(24%)에서 피하 석회증이 확인되었고 피하 석회증의 발현 시기는 진단 후로부터 평균 1.7 (0.1-4.4)년이었다. 악성 종양 또는 간질성 폐질환이 동반된 환자는 없었다.

2. 치료 반응

전체 25명의 환자 중 12명(48%)이 관해에 도달하였으며 재발은 연평균 0.3회(0.0-0.8)였다(Table 1). 전체 환자 중 스테로이드 반응군은 13명(남자 7명, 여자 6명), 스테로이드 저항군은 12명(남자 6명, 여자 6명)으로 확인되었다(Table 2). 13명의 스테로이드 반응군에서 평균

진단 나이는 8.0 (1.6-13.6)세였다. 증상 발현시기로부터 진단까지 평균 4.2 (1.1-13.1)개월이 소요되었다. 추적관찰기간은 평균 3.9 (0.6-8.1)년이고, 치료기간은 평균 2.2 (0.6-4.1)년이었다. 진단 당시 크레아틴키나아제의 상승은 11명(85%)에서 확인되었고, 상승 수치의 평균은 1,069 IU/L이었다. 알돌레이즈의 상승은 12명(92%)에서 확인되었고, 상승 수치의 평균은 19.3 U/L이었다. 항핵항체는 10명(77%)에서 양성이었으며, speckled type은 5명(50%), mixed type은 2명(20%), 부분형을 알 수 없는 경우는 3명(30%)이었다. 자가면역관련 동반 증상으로 탈모가 1명(8%)에서 관찰되었고, 소아기 류마티스 관절염 및 지방이영양증은 동반되지 않았다. 피하 석회증이 동반된 환자도 없었다. 반면에, 12명의 스테로이드 저항군에서 평균 진단 나이는 6.0 (1.8-13.8)세였고, 관해군 2명의 평균 진단 나이는 11.8세였다(Table 2). 양호반응군 9명의 평균 진단 나이는 5.2세였으며, 무반응군 1명의 진단 나이는 1.8세였다. 증상 발현시기로부터 진단까지 평균 3.9 (0.0-13.0)개월이 소요되었다. 추적관찰기간은 평균 5.7 (1.3-10.8)년이었으며, 치료기간은 평균 4.3 (0.6-9.0)년이었다. 진단 당시 크레아틴키나아제의 상승은 9명(75%)에서 확인되었고, 상승 수치의 평균은 1,363 IU/L이었다. 알돌레이즈의 상승은 11명(92%)이었으며, 상승 수치의 평균은 17.5 U/L이었다. 항핵항체는 10명(83%)에서 양성이었으며, speckled type은 4명(40%), mixed type은 3명(30%), homogeneous type은 1명(10%), 부분형을 알 수 없는 경우는 2명(20%)이었다. 자가면역관련 동반 증상으로 소아기 류마티스 관절염은 2명(17%)에서, 지방이영

Table 1. Characteristics of Juvenile Dermatomyositis

	Total (n=25)
Demographics, mean (range)	
Male:Female	13:12
Age at Diagnosis, years	7.0 (1.6-13.8)
Diagnosis Delay, months	4.1 (0.0-13.1)
Follow Up Duration, years	4.8 (0.6-10.8)
Treatment Duration, years	3.2 (0.6-9.0)
Laboratory Findings, n (%)	
CK Elevation (>130 IU/L)	20 (80)
Aldolase Elevation (>7.6 U/L)	23 (92)
EMG	5 (20)
Muscle Biopsy	5 (20)
Thigh MRI	22 (88)
ANA Positive	20 (80)
Anti Jo-1 Antibody	0 (0)
Associated Conditions, n (%)	
JRA	2 (8)
Lipodystrophy	3 (12)
Alopecia	3 (12)
Calcium Deposit	6 (24)
Malignancy	0 (0)
Interstitial Lung Disease	0 (0)
Treatment Outcome	
Remission, n (%)	12 (48)
Relapse, mean (range) (times/year)	0.3 (0.0-0.8)

CK, creatinine kinase; EMG, electromyography; MRI, magnetic resonance imaging; ANA, antinuclear antibody; JRA, juvenile rheumatoid arthritis.

양증이 3명(25%)에서, 탈모가 2명(17%)에서 관찰되었다. 피하 석회증은 7명(58%)의 환자에서 동반되었다.

전체 환자 중 조기발현군은 6명(남자 2명, 여자 4명), 후기발현군은 19명(남자 11명, 여자 8명)으로 확인되었다(Table 2). 6명의 조기발현군에서 평균 진단 나이는 2.1 (1.6-2.8)세였고, 증상 발현시기로부터 진단까지 평균 3.3 (1.1-6.0)개월이 소요되었다. 추적관찰기간은 평균 3.1 (0.6-6.5)년이었고, 치료기간은 평균 3.1 (0.6-6.5)년이였다. 진단 당시 크레아티닌키나아제의 상승은 5명(83%)에서 확인되었고, 상승 수치에의 평균은 402 IU/L이었다. 알돌레이즈의 상승은 6명(100%)에서 확인되었고, 상승 수치의 평균은 17.1 U/L이었다. 항핵항체는 4명(67%)에서 양성이었으며, speckled type은 2명(50%), mixed type은 2명(50%)이었다. 자가면역관련 동반 증상으로 소아기 류마티스 관절염은 1명(17%)에서 지방이영양증이 1명(17%)에서 나타났고, 탈모가 동반된 환자는 없었다. 또한 추적관찰기간 동안 피하 석회증은 3명(50%)의 환자에서 동반되었다. 19명의 후기발현군에서 평균 진단 나이는 8.6 (3.1-13.8)세였고, 증상 발현시기로부터 진단까지 평균 4.3 (0.0-13.1)개월이 소요되었다(Table 2). 추적관찰기간은 평균 5.3 (1.2-10.5)년이고, 치료기간은 평균 3.2 (0.6-9.0)년이였다. 진단 당시 크레아티닌키나아제의 상승은 15명(79%)에서 동반되었고, 상승 수치의 평균은 1,834 IU/L이었다. 알돌레이즈의 상승은 18명(95%)에서 확인되었고, 상승 수치의 평균은 18.9 U/L이었다. 항핵항체는 16명(84%)에서 양성 이었고, speckled type은 7명(44%), mixed type은 3명(19%), homogeneous type은 1명(6%), 부분형을 알 수 없는 경우가 5명(31%)이었다. 자가면역관련 동반 증상은 소아기 류마티스 관절염이 1명(5%)에서, 지방이영양증이 2명(11%)에서, 탈모가 3명(16%)에서 나타났다. 또한 추적관찰기간 동안 피하 석회증은 3명(16%)의 환자에서 동반되었다.

스테로이드 반응군 및 저항군과 조기 및 후기발현군은 치료 반응에 따라서 각각 관해군, 양호반응군, 무반응군으로 분류하였다(Table

3). 스테로이드 반응군과 저항군의 관해율은 통계적으로 유의한 차이를 보였으나($P=0.005$) (Fig. 2A), 조기발현군과 후기발현군의 관해율은 통계적인 유의성을 보이지 않았다(Fig. 2B). 하지만 후기발현군에서 관해에 더 잘 도달하는 경향을 보였다 스테로이드 반응군과 저항군의 연평균 재발횟수는 각각 0.2 (0.0-0.8)회와 0.4 (0.0-0.7)회로 스테로이드 저항군에서 연평균 재발횟수가 더 높았으나, 조기발현군과 후기발현군의 연평균 재발횟수는 0.2 (0.0-0.6)회와 0.3 (0.0-0.8)회로 유사하였다(Table 3).

스테로이드 반응군에서 10명의 관해군 중 8명은 재발 없이 관해에 도달하였다. 나머지 2명은 각각 1회, 2회의 재발에도 불구하고 스테로이드 치료만으로 관해에 도달하였고 치료 중단 후 각각 8.2년, 0.6년 지난 상태였다. 스테로이드 반응군에서 3명의 양호반응군 중 2명은 각각 1회와 3회의 재발을 경험하였으며, 나머지 1명은 재발 없이 경구용 프레드니솔론을 감량하고 있으며 추적관찰기간은 0.6년이였다.

스테로이드 저항군에서 2명의 관해군은 각각 1회, 2회의 재발 후에 관해에 도달하였다. 1회의 재발을 경험한 환자의 진단 나이는 10.9세였다. 스테로이드를 감량하던 중 재발하여 사이클로스포린으로 변경하였고 사이클로스포린은 목표 약물농도(100-150 ng/mL)에 따라 용

Table 3. Clinical Outcomes Based on Corticosteroid Response and Onset Age in Juvenile Dermatomyositis Patients

	Steroid-response (n=13)	Steroid-resistance (n=12)
Remission, n (%)	10 (77)	2 (17)
Good Response, n (%)	3 (23)	9 (75)
Non-response, n (%)	-	1 (8)
Relapse, mean (range) (times/year)	0.2 (0.0-0.9)	0.4 (0.0-0.7)
	Early-onset (n=6)	Late-onset (n=19)
Remission	1 (17)	11 (58)
Good Response	4 (67)	8 (42)
Non-response	1 (17)	0 (0)
Relapse, mean (range) (times/year)	0.2 (0.0-0.6)	0.3 (0.0-0.8)

Table 2. Characteristics in Juvenile Dermatomyositis according to Corticosteroid Response and Onset Age

	Steroid-response (n=13)	Steroid-resistance (n=12)	P-value	Early-onset (n=6)	Late-onset (n=19)	P-value
Demographics, mean (range)						
Male : Female	7:6	6:6		2:4	11:8	
Age at Diagnosis, years	8.0 (1.6-13.6)	6.0 (1.8-13.8)		2.1 (1.6-2.8)	8.6 (3.1-13.8)	
Diagnosis Delay, months	4.2 (1.1-13.1)	3.9 (0.0-13.0)		3.3 (1.1-6.0)	4.3 (0.0-13.1)	
Follow Up Duration, years	3.9 (0.6-8.1)	5.7 (1.3-10.8)		3.1 (0.6-6.5)	5.3 (1.2-10.5)	
Treatment Duration, years	2.2 (0.6-4.1)	4.3 (0.6-9.0)		3.1 (0.6-6.5)	3.2 (0.6-9.0)	
Laboratory Findings, n (%)						
CK Elevation (>130 IU/L)	11 (85)	9 (75)	0.645	5 (83)	15 (79)	1.000
CK Mean (range)	1069 (195-5301)	1363 (155-5934)		402 (159-1094)	1834 (155-5934)	
Aldolase Elevation (>7.6 U/L)	12 (92)	11 (92)	0.953	6 (100)	18 (95)	0.687
Aldolase mean (range)	19.3 (13.5-34.2)	17.5 (8.7-30.2)		17.1 (8.7-29.8)	18.9 (9.2-34.2)	
ANA Positive	10 (77)	10 (83)	1.000	4 (67)	16 (84)	0.349
Associated Conditions, n (%)						
JRA	0 (0)	2 (17)	0.220	1 (17)	1 (5)	0.369
Lipodystrophy	0 (0)	3 (25)	0.096	1 (17)	2 (11)	0.687
Alopecia	1 (8)	3 (25)	0.593	0 (0)	3 (16)	0.554
Subcutaneous calcinosis	0 (0)	7 (58)	0.002	3 (50)	3 (16)	0.087

CK, creatinine kinase; ANA, antinuclear antibody; JRA, juvenile rheumatoid arthritis.

Fig. 2. Significance of corticosteroid response and onset age on remission in juvenile dermatomyositis. (A) Remission rate was significantly higher in steroid-response group than in steroid-resistance group ($P=0.005$). (B) Onset age did not significantly affect remission rate between early-onset and late-onset group ($P=0.160$).

량을 조절하였다. 치료 시작부터 관해에 도달할 때까지 2.5년이 소요되었다. 2회의 재발을 경험한 환자의 진단 나이는 12.6세였다. 첫 진단 당시 타원에서 스테로이드 치료 하였으나 추적관찰 중단되어 정확한 치료 기간은 알 수 없었다. 첫 진단 후 3년 후에 재발하였으며 최고 용량의 스테로이드를 사용하던 중 근위부 근력 약화가 악화되어 면역글로블린 사용하였다. 면역글로블린 사용 이후 증상은 호전되어 프로토콜에 따라 스테로이드 감량하였다. 관해에 도달할 때까지 4.0년이 소요되었다. 스테로이드 저항군에서 9명의 양호반응군은 각각 1-6회의 재발횟수를 보였다. 연평균 재발횟수는 0.4회였고, 환자들은 2차 약제의 사용에도 불구하고 관해에 도달하지 못하였다. 스테로이드 저항군에서 1명의 무반응군은 근력 약화 증상의 호전과 악화를 반복하고 있었는데 여러 가지 2차 약제들의 사용에도 불구하고 질병 발생 전 근력의 90% 이상으로 회복되지 않았다. 환자는 2차 약제로 면역글로블린, 사이클로스포린, 메토타렉세이트, 하이드로클로로퀸, 리툽시매파 등을 사용하였다.

특히, 스테로이드 저항군에서 치료 반응에 따른 평균 진단 나이를 비교해보았을 때 관해군은 11.8 (10.9-12.6)세, 양호반응군은 5.2 (2.0-13.8)세, 무반응군은 1.8세로 진단 나이가 높을수록 관해에 더 잘 도달하는 것을 알 수 있었고, 진단 나이가 어릴수록 무반응군에 속할 가능성이 높았다. 이것은 스테로이드 치료에 대한 반응과 진단 나이에 상관관계가 있음을 나타내며, 어린 나이에 진단되는 것이 나쁜 예후 인자임을 시사한다.

고찰

소아기 피부근염은 대칭적인 근위부 근력 약화와 특징적인 피부 발진(heliotrope rash, Gottron's papules)을 첫 임상 증상으로 나타내는 염증성 근육병증이다. 피부근염에서 널리 사용되고 있는 1975년에 제안된 Bohan과 Peter의 5가지의 진단 기준(특정적 피부발진, 대칭적인 근위부 근력 약화, 근효소의 상승, 신경근전도 검사에서 근병증 소견, 근육조직병리 검사에서 근위축 및 주변 혈관의 염증침윤 소견)에 따르면 특징적인 피부증상을 포함해서 총 4개의 진단 기준을 만족하는 경우 명확한 피부근염(definite dermatomyositis), 3개의 진단 기

준을 만족하는 경우 가능성 높은 피부근염(probable dermatomyositis), 2개를 만족하는 경우 가능성 있는 피부근염(possible dermatomyositis)으로 정의하였다^{1,2)}. 상기 기준에 따르면 본 연구에 포함된 25명의 환자들은 6명의 명확한 피부근염과 19명의 가능성 높은 피부근염으로 정의할 수 있었다. 최근의 여러 연구 결과를 고찰해 보았을 때, 소아기 피부근염의 진단에서 신경근전도 검사 또는 근육조직병리 검사 대신에 근육 자기공명영상 검사의 유용성이 제시되고 있어 진단 기준에 대한 제고가 필요할 것으로 사료된다²³⁻²⁶⁾. 진단 당시 피부근염 진단 기준에 제시된 근효소 중 크레아틴키나아제가 20명(80%)에서, 알돌레이즈가 23명(92%)에서 상승되었으며(Table 1), 스테로이드 반응군 및 저항군, 조기 및 후기발현군으로 분류하였을 때에도 크레아틴키나아제의 상승률은 75-85%로 유사하였고, 알돌레이즈의 상승률은 92-100%로 유사하였다(Table 2). Gowdie 등의 연구에서는 크레아틴키나아제는 전체의 65%에서 상승되어 있었으며, 근육의 염증을 나타내는 가장 좋은 인자로 보고하였다²⁷⁾. 반면에 아스파르테이트아미노전달효소와 젖산탈수소효소의 상승이 더 빈번하게 관찰되었던 연구결과도 있었다^{28,29)}. 상승된 크레아틴키나아제의 평균 수치는 조기발현군에서 402 IU/L로 후기발현군, 스테로이드 반응군 및 저항군과 비교하였을 때 낮게 측정되었는데, 소아기의 근량이 청소년기에 비해 적으며 침범되는 근량이 적기 때문으로 추측해 볼 수 있다. 진단 당시 신경근전도 검사는 전체 중 5명(20%)의 환자에서 시행되었다. 첫 발현 증상이 피부 증상의 동반 없이 근력 약화였던 2명과 증상 발현 나이가 각각 1.4세, 1.7세였던 2명에서 다른 질병과의 감별을 위해 시행하였으며, 나머지 한 명은 진단 당시 타원에서 시행 받았던 경우이다(Table 1). 또한 진단 당시 근육조직병리 검사는 전체 중 5명(20%)의 환자에서 시행되었는데, 모든 근효소가 정상이었던 경우, 진단 당시 피부 증상이 명확하지 않았던 경우, 또는 임상 양상이 다른 근병증과의 감별이 필요했던 경우인 4명의 환자에서 근육조직병리 검사가 시행되었다. 나머지 한 명은 진단 당시 타원에서 시행 받았던 경우였다. Gowdie 등의 연구에서는 신경근전도 검사는 전체 환자의 7%에서, 근육조직병리 검사는 14%에서 시행되었다고 보고하였다²⁷⁾. 본 연구에서 Bohan과 Peter의 진단 기준에 포함되어 있지 않았지만 진단의 특이도를 높이기 위해 근육 자기공명영상 및 자가면역항체 검사를 시행하였다. 허벅지 자기공명영상은 전체의 22명(88%)에서 시행되었

으며, 타원에서 진단되었던 3명의 환자들은 자기공명영상을 시행 받지 않았다. 3명 중 2명은 스테로이드 저항군으로 분류되어 재발 당시 허벅지 자기공명영상 검사를 시행하였고 염증성 근육병증에 합당한 소견을 나타냈다. 근육 자기공명영상 검사의 진단 유용성에 대한 연구 결과가 증가하고 있어, 특히 침습적, 반복적 검사가 어려운 소아 연령에서 재발의 유무 판단 및 치료 반응의 추적관찰과 근육 자기공명영상 검사의 유용성에 대한 자세한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 전체 환자에서 항핵항체의 양성률은 80%였으며(Table 1), 스테로이드 반응군 및 저항군과 조기 및 후기발현군에서도 항핵항체의 양성률은 67-84% 였고, 각 그룹간의 유의미한 차이는 없었다(Table 2). 또한 항핵항체의 부분형과 치료 반응에 대한 비교 분석에서 통계학적인 유의성은 없었다. 성인기 피부근염의 경우 20-50%에서 양성률을 보이며 소아기 피부근염의 경우에는 더 높은 양성률을 보이는 것으로 보고되고 있고^{30,31)}, Huber 등의 연구에 따르면 항핵항체는 22명 중 16명(72.7%)에서, Gowdie 등의 연구에 따르면 52명 중 33명(63.4%)에서 양성이었다^{27,32)}. 그 외 항핵항체의 부분형과 치료 반응의 상관관계에 대한 연구는 현재까지 보고된 바 없다. 성인기 피부근염과 연관된 자가면역 항체로 알려진 항Jo-1항체는 간질성 폐질환과의 상관관계가 밝혀져 있으며^{8,33)}, 성인기 피부근염의 항Jo-1항체의 양성률은 9-26%로 보고하고 있다^{31,34)}. Zampieri 등의 연구에서 고찰되었던 소아기 피부근염의 연구들에서 항Jo-1항체는 모두 음성이었으며³⁴⁾, 본 연구에서도 항Jo-1항체가 양성인 환자는 없었다. 이는 소아기 피부근염과 성인기 피부근염이 상이함을 다시 한번 시사한다. 자가면역관련 증상인 소아기 류마티스 관절염, 지방이영양증 및 탈모의 동반 여부를 각 그룹에서 비교해보았을 때, 스테로이드 반응군 및 저항군과 조기발현군 및 후기발현군에서 각 항목의 통계적인 유의성은 없었지만, 스테로이드 저항군에서 지방이영양증이 더 많이 동반되는 경향을 보였다($P=0.096$) (Table 2). 소아기 피부근염에서 피하 석회증은 치료약제가 투약될 때까지 많은 시간이 소요된 경우, 만성 경과를 보이는 경우, 불충분한 스테로이드 치료를 한 경우에 잘 동반되는 것으로 보고되어있다³⁵⁾. Saini 등의 연구에서는 23%의 환자에서 피하 석회증이 동반되었으며⁵⁾, 본 연구에서는 전체의 24%에서 피하 석회증이 동반되었다. 특히 본 연구에서는 피하 석회증이 스테로이드 저항군에서 유의하게 동반되었으며($P=0.002$), 통계적 유의성은 없었으나 조기발현군에서 피하 석회증이 동반된 경우가 더 많았다($P=0.087$). 피하 석회증이 동반된 경우 근육 괴사의 속도가 빠르고 불량한 치료 반응을 예측할 수 있으므로, 치료 시작 시기에 약제를 선택할 때 사전에 고려되어야 할 사항으로 사료된다.

미국 소아기 피부근염의 발병률은 매년 100만명당 3.2명으로 보고되어 있으나, 한국 소아기 피부근염의 발병률은 아직 보고된 바 없다(28). 전세계 평균 진단 나이는 7.7세로, 본 연구의 평균 진단 나이인 7.0세와 유사하였다^{28,36,37)} (Table 1). 피부근염의 호발 연령은 소아기(5-15세)와 성인기(45-65세)에 두 번의 정점을 나타내는 것으로 알려져 있다³⁸⁾. 성인기 피부근염의 경우 소아기 피부근염에 비해 면역억제 치료에 대한 반응이 더 좋지 않은 것으로 알려져 있는데, 그 예로 두 군의 관해율을 비교해 보았을 때, 성인기 피부근염을 대상으로 시행한 연구에서 10-20%의 환자가 관해에 도달하였으나^{39,40)}, Ponyi 등의

연구에서 시행한 소아기 피부근염의 관해율은 32%이었다¹⁰⁾. 본 연구에서는 총 25명 중 12명(48%)의 환자가 관해에 도달하였고(Table 1), 특히 스테로이드 반응군인 경우 관해에 더 잘 도달하였다($P=0.005$) (Fig. 2A). 또한, 사망률의 경우 성인기 피부근염을 대상으로 한 Hochberg 등의 연구에서 사망률은 17.1%이었으나³⁰⁾, 소아기 피부근염의 경우 490명의 유럽과 라틴아메리카 환자들을 대상으로 한 연구에서 사망률은 3.1% (추적관찰기간 7.7년)⁴¹⁾, 120명의 영국 환자들을 대상으로 한 연구에서 사망률은 0.8% (추적관찰기간 3.1년)으로 성인기 피부근염의 사망률에 비해 낮았다²⁸⁾. 추적관찰기간이 4.8년이었던 본 연구에서 소아기 피부근염의 사망률은 0%였다. 연구에 따라 소아기 피부근염의 사망률을 다르게 보고하고 있는데, 이는 지역에 따라 환자들이 서로 다른 임상 양상을 나타내며 치료방침 및 추적관찰기간이 다르기 때문인 것으로 생각된다⁴²⁾. 성인기 피부근염의 높은 사망률은 악성 종양, 심장기능부전, 삼킴곤란, 간질성 폐질환 등이 성인기 피부근염에서 특징적으로 동반되기 때문이며, 상기 증상은 피부근염의 나쁜 예후 인자이다. 반면에 소아기 피부근염의 예후 인자에 대한 연구를 살펴보면, Sun 등의 연구에서 남성이거나, 가우어 징후(Gower's sign)가 양성인 경우 예후가 나빴고⁴³⁾, Huber 등의 연구에서 진단 당시 장천공, 특발성 폐질환, 체중감소 등의 심각한 임상 양상을 나타내는 경우 예후가 나빴다⁴²⁾. 본 연구에서 남성 및 가우어 징후의 동반과 관해율 간의 상관 관계는 없었고, 장천공, 특발성 폐질환 등이 동반된 환자는 없어 비교가 불가능 하였다.

저자들은 본 연구를 통해 소아기 피부근염은 성인과 다소 상이한 임상 양상을 나타내는 것을 확인하였고, 성인에 비해 치료 반응이 양호함을 확인하였다. 치료 반응에 있어서는 초기 스테로이드 치료에 대한 반응이 좋을수록 높은 관해율과 낮은 재발률을 보였고, 발병 연령이 어릴수록 스테로이드 치료에 대한 반응이 좋지 않았고 재발 횟수가 높았다. 또한 피하 석회증이 동반된 경우 치료 반응이 좋지 않음을 알 수 있었다.

본 연구는 소아기 피부근염에 대한 보고로는 비교적 많은 25명의 환자를 대상으로 하여 임상 양상과 치료 반응을 관찰한 연구이다. 하지만 소아기 피부근염의 자연 경과 및 잦은 재발 등을 고려할 때 치료 예후의 예측을 위해서 더 많은 환자들을 대상으로 한 장기간의 추적 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

요약

목적: 소아기 피부근염은 소아청소년기에서 가장 흔한 염증성 근병증이다. 본 연구는 소아기 피부근염의 임상양상을 파악하고, 소아기 피부근염의 예후 인자를 찾기 위해 진행되었다.

방법: 2003년 1월부터 2015년 12월 사이에 서울대학교 어린이병원 소아청소년과에서 소아기 피부근염을 진단 받은 16세 이하의 환자 25명을 대상으로 연구를 진행하였다. 모든 환자들은 Bohan과 Peter가 제시한 진단기준을 만족하였으며, 후향적 방법으로 의무기록 및 검사 결과들을 분석하였다.

결과: 총 25명의 환자들 중 13(25%)명이 남자였고, 평균 진단 나이

는 7.0 (1.6-13.8)세, 증상 발현으로부터 진단까지 소요된 시간은 4.1 (0.0-13.1)개월이었다. 추적관찰 기간은 4.8 (0.6-10.8)년이었으며, 치료 기간은 3.2 (0.6-9.0)년이었다. 12(48%)명의 환자들이 관해에 도달하였고, 연평균 재발횟수는 0.3 (0.0-0.8)회였다. 스테로이드 반응군에서 13명 중 10명(77%)이, 스테로이드 저항군에서 12명 중 2명(17%)이 관해에 도달하여 두 그룹간의 관해율은 통계적 유의성을 나타냈다 ($P=0.005$), 스테로이드 반응군과 저항군의 연평균 재발횟수는 각각 0.2 (0.0-0.8)회, 0.4 (0.0-0.7)회로 차이를 보이고 있었다. 또한 초기 발현군에서 6명 중 1명(17%)이 관해에 도달한 것에 비해, 후기발현군에서는 19명 중 11명(58%)이 관해에 도달하였다. 마지막으로, 스테로이드 저항군은 스테로이드 반응군에 비해 피하 석회증을 더 잘 동반하는 특징을 가지고 있었다($P=0.002$).

결론: 소아기 피부근염은 성인기 피부근염과 비교하였을 때 치료 반응 및 예후가 양호하였다. 본 연구를 통해 소아기 피부근염의 나쁜 예후인자는 초기 스테로이드 치료에 반응이 나빴던 경우, 잦은 재발을 경험하는 경우, 3세 이전에 진단된 경우, 그리고 피하 석회증을 동반하는 경우임을 알 수 있었다.

References

- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-7.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:403-7.
- Callen JP, Wortmann RL. Dermatomyositis. *Clin Dermatol* 2006; 24:363-73.
- Sanner H, Gran JT, Sjaastad I, Flatø B. Cumulative organ damage and prognostic factors in juvenile dermatomyositis: a cross-sectional study median 16.8 years after symptom onset. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1541-7.
- Saini I, Kalaivani M, Kabra SK. Calcinosis in juvenile dermatomyositis: frequency, risk factors and outcome. *Rheumatol Int* 2016;36:961-5.
- Rider LG, Lachenbruch PA, Monroe JB, Ravelli A, Cabalar I, Feldman BM, et al. Damage extent and predictors in adult and juvenile dermatomyositis and polymyositis as determined with the myositis damage index. *Arthritis Rheum* 2009;60:3425-35.
- Pautas E, Chérin P, Piette JC, Pelletier S, Wechsler B, Cabane J, et al. Features of polymyositis and dermatomyositis in the elderly: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:241-4.
- Ishizuka M, Watanabe R, Ishii T, Machiyama T, Akita K, Fujita Y, et al. Long-term follow-up of 124 patients with polymyositis and dermatomyositis: statistical analysis of prognostic factors. *Mod Rheumatol* 2016;26:115-20.
- Bromberg MB, Carter O. Corticosteroid use in the treatment of neuromuscular disorders: empirical and evidence-based data. *Muscle Nerve* 2004;30:20-37.
- Ponyi A, Constantin T, Balogh Z, Szalai Z, Borgulya G, Molnár K, et al. Disease course, frequency of relapses and survival of 73 patients with juvenile or adult dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:50-6.
- Na SJ, Kim SM, Sunwoo IN, Choi YC. Clinical characteristics and outcomes of juvenile and adult dermatomyositis. *J Korean Med Sci* 2009;24:715-21.
- Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-82.
- Briani C, Doria A, Sarzi-Puttini P, Dalakas MC. Update on idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006;39:161-70.
- Batthish M, Feldman BM. Juvenile dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:216-24.
- Vermaak E, Tansley SL, McHugh NJ. The evidence for immunotherapy in dermatomyositis and polymyositis: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2015;34:2089-95.
- Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve* 2015;51:638-56.
- Stringer E, Bohnsack J, Bowyer SL, Griffin TA, Huber AM, Lang B, et al. Treatment approaches to juvenile dermatomyositis (JDM) across North America: the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) JDM treatment survey. *J Rheumatol* 2010;37:1953-61.
- Szmidt-Salkowska E, Rowinska-Marcinska K, Lovelace RE. EMG dynamics in polymyositis and dermatomyositis in adults. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1989;29:399-404.
- Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 1991;325:1487-98.
- Pestronk A, Schmidt RE, Choksi R. Vascular pathology in dermatomyositis and anatomic relations to myopathology. *Muscle Nerve* 2010;42:53-61.
- Reimers CD, Schedel H, Fleckenstein JL, Nägele M, Witt TN, Pongratz DE, et al. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in idiopathic inflammatory myopathies of adults. *J Neurol* 1994;241:306-14.
- Tomasová Studynková J, Charvát F, Jarosová K, Vencovsky J. The role of MRI in the assessment of polymyositis and dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1174-9.
- Targoff IN, Miller FW, Medsger TA Jr, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:527-35.
- Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senécal 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.
- Brown VE, Pilkington CA, Feldman BM, Davidson JE; Network for Juvenile Dermatomyositis, Paediatric Rheumatology European Society (PRES). An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:990-3.
- Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S, Zen M, Gatto M, Punzi L, et

- al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun* 2014;48-49:122-7.
- 27) Gowdie PJ, Allen RC, Kornberg AJ, Akikusa JD. Clinical features and disease course of patients with juvenile dermatomyositis. *Int J Rheum Dis* 2013;16:561-7.
- 28) McCann LJ, Juggins AD, Maillard SM, Wedderburn LR, Davidson JE, Murray KJ, et al. The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland)--clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1255-60.
- 29) Pachman LM, Hayford JR, Chung A, Daugherty CA, Pallansch MA, Fink CW, et al. Juvenile dermatomyositis at diagnosis: clinical characteristics of 79 children. *J Rheumatol* 1998;25:1198-204.
- 30) 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.
- 31) Yang Z, Ren Y, Liu D, Lin F, Liang Y. Prevalence of systemic autoimmune rheumatic diseases and clinical significance of ANA profile: data from a tertiary hospital in Shanghai, China. *APMIS* 2016;124:805-11.
- 32) Huber AM, Lang B, LeBlanc CM, Birdi N, Bolaria RK, Malleson P, et al. Medium- and long-term functional outcomes in a multicenter cohort of children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2000;43:541-9.
- 33) Marie I, Hatron PY, Hachulla E, Wallaert B, Michon-Pasturel U, Devulder B. Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. *J Rheumatol* 1998;25:1336-43.
- 34) Zampieri S, Ghirardello A, Iaccarino L, Tarricone E, Gambari PF, Doria A. Anti-Jo-1 antibodies. *Autoimmunity* 2005;38:73-8.
- 35) Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, Cassidy JT. Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification. *J Pediatr* 1983;103:882-8.
- 36) Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, Bowyer S, Dyer A, et al. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the national institute of arthritis and musculoskeletal and skin diseases registry. *Arthritis Rheum* 2003;49:300-5.
- 37) Martin N, Krol P, Smith S, Murray K, Pilkington CA, Davidson JE, et al. A national registry for juvenile dermatomyositis and other paediatric idiopathic inflammatory myopathies: 10 years' experience; the juvenile dermatomyositis national (UK and Ireland) cohort biomarker study and repository for idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:137-45.
- 38) Sunderkötter C, Nast A, Worm M, Dengler R, Dörner T, Ganter H, et al. Guidelines on dermatomyositis--excerpt from the interdisciplinary S2k guidelines on myositis syndromes by the German Society of Neurology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14:321-38.
- 39) Bronner IM, van der Meulen MF, de Visser M, Kalmijn S, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1456-61.
- 40) Marie I, Lahaxe L, Benveniste O, Delavigne K, Adoue D, Mouthon L, et al. Long-term outcome of patients with polymyositis/dermatomyositis and anti-PM-Scl antibody. *Br J Dermatol* 2010;162:337-44.
- 41) Guseinova D, Consolaro A, Trail L, Ferrari C, Pistorio A, Ruperto N, et al. Comparison of clinical features and drug therapies among European and Latin American patients with juvenile dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:117-24.
- 42) Huber AM, Mamyrova G, Lachenbruch PA, Lee JA, Katz JD, Targoff IN, et al. Early illness features associated with mortality in the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:732-40.
- 43) Sun C, Lee JH, Yang YH, Yu HH, Wang LC, Lin YT, et al. Juvenile dermatomyositis: a 20-year retrospective analysis of treatment and clinical outcomes. *Pediatr Neonatol* 2015;56:31-9.