

항 Signal Recognition Particle (신호인식입자) 항체와 연관된 근병증

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 병리학교실^a, 국립건강보험공단 일산병원 신경과^b

홍현정 선우일남 신하영 김세훈^a 조정희^b 김승민

Myopathy with Anti Signal Recognition Particle Antibody

Hyun Jung Hong, MD, Il Nam Sunwoo, MD, Ha Young Shin, MD, Se Hoon Kim, MD^a, Jeong-Hee Cho, MD^b, Seung Min Kim, MD

Departments of Neurology, Pathology^a, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Department of Neurology^b, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang, Korea

Myopathies associated with anti-signal-recognition particle (SRP) antibodies usually present with severe muscle weakness and exhibit necrotizing myopathy with little inflammation pathologically. Here we report a case of a 61-year-old man who presented with subacute progressive proximal muscle weakness, dysarthria, and dysphagia. Although polymyositis was expected clinically, muscle biopsy revealed myopathic changes with degenerating fibers without definite inflammation. Further laboratory study revealed that the patient was positive for anti-SRP antibodies. J Korean Neurol Assoc 29(3):231-233, 2011

Key Words: Idiopathic inflammatory myopathies, Autoantibodies, Signal recognition particle

항 signal recognition particle (SRP, 신호인식입자)항체는 근염특이자가항체(myositis-specific autoantibody)로 특발성 염증근병증 환자의 4-6%에서 발견된다. SRP란 리보핵산 단백질 복합체로 분비 단백질이나 세포막 연결 단백질을 인식하고 소포체(endoplasmic reticulum)를 통한 단백질의 전위를 조절하는 역할을 하는 단백질로 이 단백질에 대한 자가항체의 생성이 항 SRP 항체와 연관된 근병증과 연관이 있다고 알려져 있다.¹ 항 SRP 항체와 연관된 근병증에서 몸쪽(proximal) 근육의 근력약화가 비교적 빠르게 진행하고, 스테로이드 치료 반응은 낮다고 알려져 있다. 또한 조직병리학적으로 염증 세포의 침윤이 거의 없는 근섬유 괴사와 근섬유막의 미세혈관병증이 특징이다.² 이러한 점은 일반적인 염증근병증과는 다르다. 1986년 Reeves 등이 처음으로 전형적인 다발근염 환자에서 검출된 항SRP 항체를 보고한 후 외국에서는 여러 차례 보고가 있었으나 국내에서는

아직 보고된 적이 없다.¹ 저자들은 빠르게 진행되는 근력약화를 주소로 내원한 환자에서 항SRP 항체 양성 소견을 경험하여 이를 보고한다.

증례

평소 건강하던 61세 남자가 몸쪽 근력약화가 진행하여 입원하였다. 약 7개월 전에 어깨와 목 주변에 빠근한 증상이 나타나면서 양쪽 팔다리의 근력약화가 점차 진행하여 계단을 오르거나 선반에 물건을 올릴 때 경미한 불편함이 발생하였다. 근력약화와 함께 체중이 감소하여 타 병원 진료에서 갑상선유두암이 발견되어 수술을 받았다. 하지만 수술 후에도 근력약화는 계속 진행하여 지팡이를 짚고 뒤통거리면서 걷게 되었고 양손으로 무릎을 짚어야 의자에서 일어날 수 있었으며 머리 위로 팔을 올리지 못하였다. 목 가누기도 힘들어지고 구음장애와 연하곤란도 나타났다.

입원 후 문진 결과 7개월간 10 kg 정도의 체중 감소가 있었고 약물 복용의 과거력은 없었다. 신체검사에서 혈압, 맥박, 체온 같은 활력징후는 정상이었으며 피부에 이상 발진은 없었고 심장과 폐, 복부는 정상이었다. 신경계 진찰에서 120 mL의 물을

Received December 20, 2010 Revised January 31, 2011

Accepted January 31, 2011

* Seung Min Kim, MD

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, 250

Seongsan-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-1604 Fax: +82-2-393-0705

E-mail: kimsm@yuhs.ac

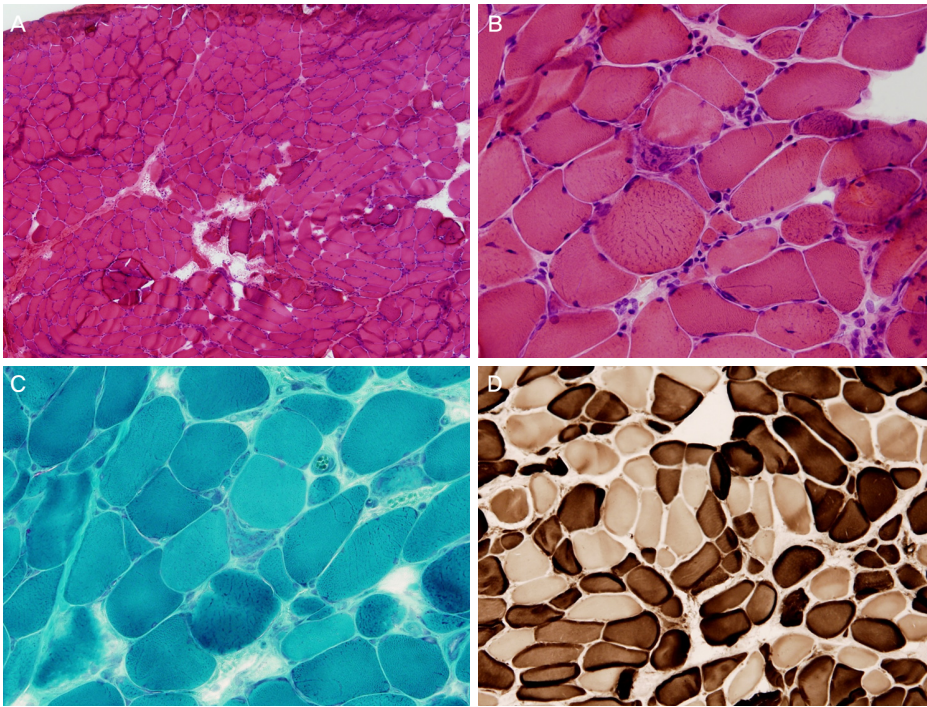


Figure. Histochemical stain of muscle biopsy. (A) Lower power view shows neither fibrosis nor perifascicular atrophy (H&E, ×40). There is no vascular pathology. (B) High power view showing fiber size variation and scattered degenerating fibers (H&E, ×200). (C) Modified Gomori trichrome staining shows no ragged red fibers. (D) The ATPase pH 9.4 staining shows no group atrophy.

마신 후 수 차례 기침을 하여 연하곤란이 있음을 확인하였고 구음장애도 있었다. 다른 뇌신경기능은 정상이었다. 근력은 주로 목쪽 근육에서 약화되어 있었다. 목굽힘근력은 MRC 등급 III, 목펴기근력은 IV이었다. 팔다리 근력은 목쪽 근육은 MRC 등급 III~IV-, 먼쪽 근육은 IV+이었다. 감각은 정상이었으며, 깊은 힘줄반사도 정상이고 병적반사는 없었다.

일반혈액과 갑상선기능검사도 정상이었다. 혈청 크레아틴 키나아제(creatine kinase, CK) 수치는 6729 IU/L (44-245 IU/L)였으며 간효소 수치는 AST/ALT 196/178 IU/L (13-34 IU/L)/(5.0-46.0 IU/L), LDH 966 IU/L (119-247 IU/L)였다. 다른 화학검사는 모두 정상이었다. 항핵 항체(ANA)는 양성 있었고 항리보핵산단백질(RNP) 항체도 94.8 AU로 양성이었다. 항이중가닥데옥시리보핵산(dsDNA) 항체, 항Jo-1, 항Ro/La, 항Scl 70, 항중성구세포질 항체(ANCA), 항Sm, 항중심체(centromere) 항체는 음성이었다. 흉부 X-선 검사와 심전도 검사는 정상이었다. 식도위내시경검사도 미란위염 외에는 정상이었다. 신경전도검사는 정상이었고 근전도검사 결과 팔다리 여러 근육에서 안정 상태의 섬유자발전위와 양성예과와 함께 지속기간이 짧고 진폭이 작은 다상활동전위가 보였다. 이 소견을 종합하여 다발근염 진단하에 염증세포의 침윤이 동반된 근병증 소견을 예상하고 근생검을 시행하였다. 하지만 근생검 결과 근섬유의 재생과 퇴행은 있었지만 염증세포의 침윤이 거의 없었다(Fig.). 근생검 결과가 임상 양상과 근전도 검사를 바탕

으로 한 예측과 달라서 항SRP 항체 검사를 시행하였고 양성이었다. 환자는 현재 고용량 경구 스테로이드 치료를 받으면서 외래 추적관찰 중이며 혈청 크레아틴키나아제 수치는 217 IU/L로 감소하였고 뒤통거리며 걷기는 하지만 계단을 혼자 오르내리고 독립적인 일상생활이 가능할 정도로 근력이 호전되었다.

고 찰

이 환자는 목쪽 근육의 근력약화가 빠르게 진행하여 임상적으로 다발근염을 생각하였으나 근생검에서 근섬유의 재생과 퇴행을 일부 확인하였을 뿐 염증 세포의 침윤은 거의 없었다. 추가로 시행한 혈청검사서 항SRP 항체가 양성이었다. 이처럼 임상적으로는 특발성 염증근병증과 비슷하지만 염증세포 침윤이 거의 없고 근섬유의 재생과 퇴행만 보이는 근병증에는 악성 종양 관련 괴사근병증(신생물탈림증후군 괴사근병증), 스타틴(statin)근병증과 같은 약물 관련 근병증, 근생검 결과 파이프관 모세혈관 소견을 보이는 파이프관 모세혈관(pipestem capillaries) 관련 근병증, 항SRP 항체와 연관된 근병증 이 있다.³⁻⁶

악성 종양 관련 괴사근병증은 근육 통증과 1-3개월 사이에 빠르게 진행되는 대칭적인 목쪽 근력약화가 나타나는데 CK는 8-10배로 증가하며 근생검에서 염증세포의 침윤 없이 근섬유의 괴사를 보인다. 기대수명은 다른 근병증에 비하여 매우 짧으

나 종양이 호전됨에 따라 근력약화가 회복되기도 한다. 대부분 소세포폐암과 관련되어 있으며 그 외 위장관, 유방, 콩팥, 전립선 암 같은 고형암과 연관이 있다.^{3,5} Kalliabakos 등은 갑상선 유두암 환자에서 발생한 신생물탈림증후군 근병증을 보고하였는데, 면역억제치료 후 증상은 서서히 호전되었고 항Jo 항체는 음성이었다. 항SRP 항체 검사는 시행하지 않았지만 근생검에서 염증 세포의 침윤이 뚜렷하고 근섬유 괴사는 거의 없는 점은 본 환자와 다르다.⁷ Kalliabakos 등의 보고 외에는 갑상선암과 근병증이 연관된 보고가 없어 관련성은 뚜렷하지 않다. 본 환자는 약 7개월 동안 통증 없이 진행되는 임상적 경과, 종양을 치료해도 점차 진행되는 근력약화, 갑상선암에서는 흔히 동반되지 않는 점, 그리고 항SRP 항체 양성인 점을 고려하였을 때 악성 종양 관련 괴사근병증의 가능성은 낮다고 생각한다.

환자가 약물 복용의 과거력이 없어서 스타틴근병증의 가능성은 배제하였고 근생검상 파이프관 모세혈관 양상은 보이지 않았다.

항SRP 항체와 연관된 근병증은 비교적 갑자기 발생하고 심한 근력약화, 연하곤란과 높은 CK 수치, 낮은 치료 반응을 특징으로 하며 근생검에서는 다발근염처럼 염증세포 침윤은 드물지만 대부분 근섬유의 괴사를 보이고 근육 모세혈관에 막공격복합체보체(complement membrane attack complex)의 침윤이 보이기도 한다.^{4,8,9} 상기 환자는 7개월 동안 독립적인 생활이 불가능할 정도로 빠르게 근력약화가 진행된 점, 염증세포의 침윤이 거의 없는 근생검 소견과 항SRP 항체 양성을 보인 점은 항SRP 항체와 연관된 근병증에 해당한다. 상기 환자는 추적기간이 짧았지만 임상적으로 스테로이드에 반응이 있었고 이는 일반적으로 스테로이드 치료 반응이 낮은 것과는 다르다. 하지만 항SRP 항체와 연관된 근병증 1/3에서 면역치료를 반응하며, 드물게 근력약화와 CK 수치가 스테로이드 치료 반응이 있다는 보고도 있다.¹⁰ 항SRP 항체의 진단 특이도나 위양성에 대한 보고는 없으나 근염 특이 자가항체가 민감도는 낮지만 특이도가 높고 이 중에서도 항SRP 항체가 드문 것을 고려하였을 때 특이도가 높을 것으로 생각하지만 결과 해석에 주의가 필요하다.

결론적으로 임상적으로 비교적 빠르게 진행하면서 근력약화

가 심하고 연하곤란까지 보이면서 혈청 CK 수치가 높고, 근생검에서 근병증 소견을 보이지만 염증세포의 침윤이 거의 없는 경우에 항SRP 항체와 연관된 근병증을 고려해야 한다. 면역치료를 반응이 있는 경우도 있으므로 가능한 빨리 스테로이드 같은 면역치료를 시도하는 것이 도움되며 악성 종양 관련 괴사근병증의 가능성을 고려하여 악성종양을 찾으려는 노력도 병행해야 한다.

REFERENCES

1. Reeves WH, Nigam SK, Blobel G. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83:9507-9511.
2. Mammen AL. Dermatomyositis and polymyositis: Clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184: 134-153.
3. Levin MI, Mozaffar T, Al-Lozi MT, Pestronk A. Paraneoplastic necrotizing myopathy: clinical and pathological features. *Neurology* 1998;50:764-767.
4. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, Pestronk A. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:420-428.
5. Wegener S, Bremer J, Komminoth P, Jung HH, Weller M. Paraneoplastic necrotizing myopathy with a mild inflammatory component: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2010;3:88-92.
6. Mastaglia FL. Iatrogenic myopathies. *Curr Opin Neurol* 2010;23:445-449.
7. Kalliabakos D, Pappas A, Lagoudianakis E, Papadima A, Chrysikos J, Basagiannis C, et al. A case of polymyositis associated with papillary thyroid cancer: a case report. *Cases J* 2008;1:289.
8. Dimitri D, Andre C, Roucoules J, Hosseini H, Humbel RL, Authier FJ. Myopathy associated with anti-signal recognition peptide antibodies: clinical heterogeneity contrasts with stereotyped histopathology. *Muscle Nerve* 2007;35:389-395.
9. Takada T, Hirakata M, Suwa A, Kaneko Y, Kuwana M, Ishihara T, et al. Clinical and histopathological features of myopathies in Japanese patients with anti-SRP autoantibodies. *Mod Rheumatol* 2009;19:156-164.
10. Kao AH, Lacomis D, Lucas M, Fertig N, Oddis CV. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2004; 50:209-215.