

# 의인성 쿠싱 증후군과 동반하여 발생한 말초 신경 병증 및 스테로이드 근병증 1예

홍익병원 내과, 병리과<sup>2</sup>

김지훈 · 김미진 · 서영탁 · 김광현 · 박아영<sup>2</sup> · 함영환

## =Abstract=

### A case of steroid induced myopathy and peripheral polyneuropathy in patient with iatrogenic Cushing syndrome

Ji Hoon Kim, M.D., Mi Jin Kim, M.D., Young Tak Seo, M.D.,  
Kwang Hyun Kim, M.D., A Young Park, M.D.<sup>2</sup> and Young Hwan Ham, M.D.

*Departments of Internal Medicine and Pathology<sup>2</sup>, Hong-ik Hospital, Seoul, Korea*

Myopathy is a well known side effect of corticosteroid therapy. We report a case of iatrogenic steroid therapy induced myopathy in a 79-year-old female who had taken steroids for more than three years due to treatment for degenerative osteoarthritis. She complained of severe proximal muscle wasting and lower extremities weakness. Also, she had typical features of Cushing syndrome such as moon face, buffalo hump and easy bruising.

Needle electromyogram showed no abnormal spontaneous activities in both lower extremities, but peripheral nerve conduction study showed motor conduction defect of both deep peroneal and tibial nerves. And, low SNAP (sensory nerve action potential) of both superficial peroneal and sural nerves, which were compatible with peripheral polyneuropathy in both lower extremities. The muscle biopsy revealed a pronounced muscle fiber atrophy, fatty degenerative change and selective type 2 fiber depletion on ATPase staining in pH 9.4 buffer. She was treated isotonic exercise physical therapy and slowly improved. After three months later, she complained sudden onset of chest discomfort and died due to congestive heart failure.(Korean J Med 71:103-107, 2006)

**Key Words :** Steroids, Cushing Syndrome, Myopathy

## 서 론

근병증은 스테로이드의 장기 치료시 발생할 수 있는 대표적 부작용 중 하나이다. 여러 임상 논문<sup>1,2)</sup>과 동물 실험<sup>3)</sup>을 통하여 장기간 스테로이드를 사용한 경우 근력 약화와 함께 근섬유 변성이 유발됨이 입증되었다. 스테로이드에 의한 근병증 증상은 서서히 진행하며 주로

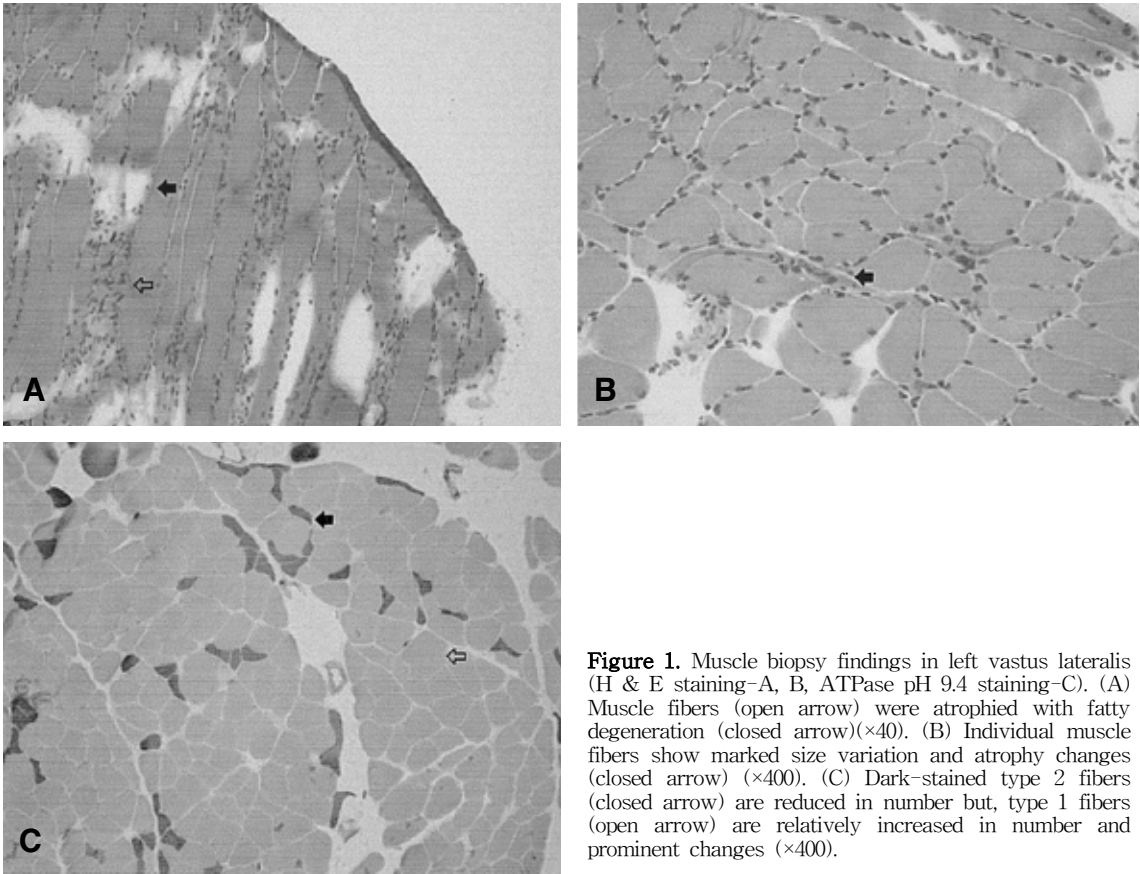
하지 근위부로부터 근력 약화 및 근육 감소를 특징으로 하며, 뇌신경이 지배하는 근육과 팔약근은 일반적으로 침범하지 않는 것이 특징이다<sup>4-7)</sup>. 스테로이드 근병증의 진단은 임상양상, 혈청학적 검사, 신경전도, 근전도 검사 및 근생검 등을 통해 진단 될 수 있다. 본 저자들은 만성 피로 및 전신 부종과 함께 근력 약화를 주소로 내원한 환자에서 말초 신경 병증과 함께 의인성 쿠싱 증후

• 접수 : 2005년 7월 19일

• 통과 : 2005년 9월 15일

• 교신저자 : 김미진, 서울시 양천구 신정5동 899-1, 홍익병원 내분비내과(158-738)

E-mail : mijin71@naver.com



**Figure 1.** Muscle biopsy findings in left vastus lateralis (H & E staining-A, B, ATPase pH 9.4 staining-C). (A) Muscle fibers (open arrow) were atrophied with fatty degeneration (closed arrow)( $\times 40$ ). (B) Individual muscle fibers show marked size variation and atrophy changes (closed arrow) ( $\times 400$ ). (C) Dark-stained type 2 fibers (closed arrow) are reduced in number but, type 1 fibers (open arrow) are relatively increased in number and prominent changes ( $\times 400$ ).

군에 의한 스테로이드 근병증을 근생검을 통해 확진 한 바 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자 :** 맹○순, 여자 79세

**주 소 :** 만성피로, 전신부종 및 근력약화

**현병력 :** 환자는 내원 3년 전부터 퇴행성 관절염으로 여러 병원과 약국에서 원인미상의 약을 복용하였으며, 최근 한 달여 전부터 관절염 증상이 더욱 악화되어 스테로이드 주사제로 추정되는 약물을 관절강 내로 수 차례 투여 받았던 과거력이 있다. 이후 내원 2주전 부터 시작된 호흡곤란과 전신 부종을 주소로 내원하였다.

**과거력 :** 환자는 5년 전부터 본태성 고혈압을 진단받고 지속적으로 약물 치료 중이며, 3년 전에 양쪽 무릎 퇴행성 관절염을 진단받은 후 경구 및 주사제로 현재까지 치료 중이다.

**가족력 :** 특이사항 없었음.

**이학적 소견 :** 내원시 혈압은 110/80 mmHg, 체온은 36.7°C, 맥박수는 분당 68회이었고, 외관상 만성병색을 보였으며 의식은 명료하였다. 환자 신체검사에서 체간 비만, 월상안, 들소 등 모양이 관찰되었으며, 흉부 청진에서 심잡음 및 수포음은 청진되지 않았다. 그 외에 복부 촉진에서도 이상소견은 관찰되지 않았다. 근력검사 결과 하지에서 상지보다 심한 근력 약화 및 근위축 소견을 보였으며, 감각이상은 관찰되지 않았다.

**검사실 소견 :** 입원 당시 실시한 혈액검사 결과 백혈구 12,000/mm<sup>3</sup> (정상: 4,000-10,500), 혈색소 13.3 g/dL, 혈소판 201 $\times 10^3$ /L이었고, 총 단백질 및 알부민은 각각 5.6 g/dL (정상: 5.8~8.2)/ 3.2 g/dL (정상: 3.8~5.1), 공복혈당 118 mg/dL (정상: 70~110), GOT/GPT는 각각 52.0 IU/L (정상: 5~35)/ 79.0 IU/L (정상: 5~35)이었다. 전해질 검사 결과 이상 소견은 없었고, 총 콜레스테롤,

중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 각각 369.0 mg/dL (정상: <200), 218.5 mg/dL (정상: 30~150), 63.0 mg/dL (정상: 45~80)이었다. 근 효소 중 CPK 44 IU/L (정상: 30~170), LDH 1774 IU/L (정상: 200~400), 미오글로빈(myoglobin) 111.3 ng/mL (정상: 0~70)이었다. 이외에 갑상선 기능 검사는 정상이었고, 항 핵항체(ANA)와 류마토이드 인자(Rheumatoid factor)는 정상이었다. 환자 신체검사 결과 쿠싱 증후군이 의심되어 시행한 호르몬 검사에서 오전 8시 cortisol은 2.8 g/dL (정상: 5~25), 오후 4시 cortisol은 1.9 g/dL (정상: 2.5~12.5), 오전 8시 ACTH는 3.2 pg/mL (정상: 10~60), 오후 4시 ACTH 2.4 pg/mL (정상: 10~60)이었다. 시상하부-뇌하수체-부신 축을 평가하기 위해 시행한 저용량 부신 피질 자극 호르몬 자극 검사(low dose ACTH stimulation test)는 cortisol이 각각 2.8 g/dL, 3.5 g/dL, 8.3 g/dL로 부신 기능 부전이 의심되었다. 내원 당시 시행한 흉부 방사선 소견에서는 심비대 소견이 관찰되었고, 심전도 검사에서는 비특이적 T 파 이상 및 심방 세동이 관찰되었다. 함께 시행한 심초음파 검사에서는 좌심실 박출율이 58.0%이었고, 좌심방이 비대해져 있는 소견 외에는 이상소견이 발견 되지 않았다. 하지 근위부에서 시행한 근전도 검사에서는 특이소견이 발견되지 않았으나 말초신경전도검사에서는 양측 심층 비골 신경과 경골 신경에서 운동신경의 전도장애를 관찰할 수 있었고, 양측 표재성 비골 신경과 비복 신경에서 얻은 감각 신경활동전위(SNAP)의 진폭 감소를 관찰할 수 있어 정도의 말초성 다발신경병증에 합당한 소견이었다. 좌측 대둔근에서 시행한 근조직 검사에서 근 섬유들의 위축 소견과 함께 지방세포의 변이가 관찰되었으며(그림 1A), 다양한 크기의 근세포들의 위축 소견이 관찰되었다(그림 1B). 근섬유의 종류를 구별하기 위해 시행한 pH 9.4에서 시행한 ATPase 염색에서는 2형 근섬유 수가 감소되어 있었으며, 상대적으로 1형 근섬유의 수가 증가되어 있음이 관찰되었다(그림 1C).

**치료 및 경과 :** 이상의 과거력, 임상소견 및 검사소견을 종합하여 볼 때 환자는 의인성 쿠싱 증후군에 의해 유발된 스테로이드 근병증으로 진단되었고, 스테로이드 사용 중단과 함께 등장성 운동 등의 근력 강화 치료를 시행하였다. 퇴원 이후 근력의 다소 호전이 있었으나 3개월 후 갑작스럽게 발생한 호흡곤란과 악화된 심부전으로 환자는 외래 추적관찰 중에 사망하였다.

## 고 찰

스테로이드는 천식, 자가면역성 질환, 항암제 등 여러 질환에서 광범위하게 사용되고 있는 약물이다. 하지만 장기간 사용 할 경우 불가피하게 부신 부전을 초래 할 뿐만 아니라, 의인성 쿠싱 증후군으로 당뇨병, 고혈압, 골다공증 외에 월상안, 체간 비만, 들소 등과 같은 체형의 변형도 초래 할 수 있다. 스테로이드 근병증 역시 스테로이드 사용에 의해 유발될 수 있는 부작용 중의 하나이다. 근력 약화가 대표적 증상이며, 갑자기 발생한 경우에는 다발성 근염(polymyositis)과 감별이 힘든 경우도 있다. 근육통은 근력 약화보다 흔하게 호소하는 증상은 아니나 고용량의 스테로이드를 사용하는 동안 근육통이 갑자기 발생하였다면 스테로이드 근병증을 의심해야 한다<sup>8)</sup>. 이 경우 스테로이드 양을 줄이면 근육통은 사라지지만 근력약화는 비교적 오래 지속되는데, Byers 등은 순차적 근육 검사를 통하여 이를 증명하였다<sup>8)</sup>. 근력약화 역시 임상양상이 다발성 근염과 아주 흡사하다<sup>9)</sup>. 스테로이드 근병증은 하지 근위부 근육부터 약화가 시작되어 상지의 근위부 근육인 어깨 근육의 약화가 유발되며, 스테로이드 양을 줄이지 않으면 원위부 근육까지 근력 약화가 진행하게 된다. 근조직검사는 스테로이드 근병증을 진단하는데 유용한 검사법이다. 근섬유 종류를 감별하기 위해 pH 9.4 buffer에서 시행한 ATPase 염색에서는 2형 근섬유가 상대적으로 위축되어 있는 소견이 관찰된다<sup>10)</sup>. 1형 근섬유는 당분해(glycolytic) 능력이 적고 상대적으로 산화 대사(oxidative activity) 능력이 높은 반면에 2형 근섬유는 당분해 능력이 크고 산화 대사 능력이 적은 특징이 있다<sup>11)</sup>. 스테로이드가 근섬유 내에 단백질과 탄수화물 대사에 영향을 미치는데 당분해 경로(glycolytic pathway)에 심한 장애를 초래하여 당분해에 의한 에너지 상승 저하와 함께 증가된 당신생(gluconeogenesis)을 통해 근섬유내 glucogen 축적이 증가하게 되어 선택적으로 당분해 능력이 좀더 많은 2형 근섬유가 손상이 좀더 심하게 된다<sup>12)</sup>. 그러나 이러한 특징적 변화가 스테로이드 근병증에서 모두 관찰되는 것은 아닌데, 다른 여러 종류의 근섬유들이 서로 복잡하게 얽혀 있기 때문이다. 본 환자의 경우도 근조직 검사를 통하여 2형 근섬유의 수적 감소 및 위축을 확인할 수 있었다. 미세전자현미경적 변화는 근섬유의 손상과 함께 T 구조와 sarcoplasmic reticulum (SR)의 증식을 관찰 할 수 있다.

이런 변화는 근섬유 손상에 대한 방어기전으로 생각된다<sup>13)</sup>. 스테로이드 근병증을 진단하는데 있어 도움이 되는 생화학적 지표로는 혈중 CPK, aldolase, GOT 등이 있다. 이런 지표들은 근병증이 악화될수록 증가하지만 초기 발현시에는 정상이며, 이후 근병증이 진행되더라도 정상 수치인 경우가 종종 있다. 혈중 CPK, aldolase, GOT가 스테로이드 근병증을 진단하는데 있어 비 특이적인 것에 비하면, 크레아틴뇨증(creatinuria)은 경미한 근병증을 진단하는데 있어 비교적 예민한 검사법이며 크레아틴뇨와 근력 약화와는 밀접한 정비례 관계가 있음이 입증되었다<sup>12)</sup>. 본 환자의 경우 CPK는 정상 수치이었고, GOT만 상승되어 있었으며 소변에서 크레아틴 배출량은 측정하지 못하였다. Askari 등은 스테로이드를 투여 받고 있으면서 심한 골다공증이 있는 환자에서 갑자기 척추골절이 발생하였다면 이 또한 스테로이드 근병증이 동반되어 있음을 짐작 할 수 있는 임상 양상이라 보고하였다<sup>12)</sup>. 신경전도 검사는 스테로이드 근병증을 진단하는데 특이적 검사법은 아니다. 신경병증이 갑자기 유발된 경우에도 비슷한 소견이 관찰되기 때문이다. 두 질환 모두 운동 신경 전도 속도는 정상이며 운동 신경 활동 전위의 진폭 감소가 관찰 될 수 있다<sup>14)</sup>. 본 환자의 경우 말초 신경의 장애도 관찰되어 스테로이드 근병증 외에 말초신경 장애까지 함께 동반된 경우로 생각된다. 스테로이드 근병증은 대략 methylprednisolone인 경우 하루에 240 mg 이상, hydrocortisone인 경우 하루에 1 g 이상, prednisolone인 경우는 하루에 50 mg 이상, dexamethasone인 경우 하루 40 mg 이상 사용할 경우 위험성이 증가된다<sup>15, 16)</sup>. 스테로이드 근병증의 치료는 현재 사용 중인 스테로이드 사용을 중단하고 등장성 운동을 시행하는데, 등장성 운동은 근력 약화를 지연시키며, 특히 2형 근섬유의 비대를 유발하는 것으로 알려져 있다. 그 예후는 대상 환자마다 다양하게 보고되고 있으며, 국내에서 보고된 증례에서도 등장성 운동을 통하여 근력호전이 있었다<sup>7, 17)</sup>. 결론적으로 여러 질환에서 스테로이드가 광범위하게 사용되고 있으며 이로 인해 스테로이드 근병증 또한 적지 않은 예에서 유발될 수 있을 것으로 생각된다. 따라서 조기 진단하여 근병증의 진행을 지연시킬 수 있다면 환자의 삶에 질을 개선시킬 수 있다고 생각된다.

## 요 약

스테로이드 근병증은 의인성 쿠싱 증후군의 합병증 중의 하나이다. 주로 근력 약화를 주 증상으로 하며, 혈중 근육 효소(CK, aldolase, GOT)가 증가되며, 근조직 검사에서 특이적으로 2형 근섬유의 위축을 특징으로 하는 질환이다. 스테로이드의 사용 중단과 함께 등장성 운동을 시행하면 근력 약화를 지연할 수 있다. 본 저자들은 의인성 쿠싱 증후군 환자에서 임상양상, 혈청학적 검사, 신경전도 및 근조직 검사를 통하여 말초신경병증과 함께 동반된 스테로이드 근병증을 진단하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심 단어** : 의인성 쿠싱 증후군, 근병증, 신경병증

## REFERENCES

- 1) Anagnos A, Ruff RL, Kaminski HJ. *Endocrine neuromyopathies. Neurol Clin 15:673-696, 1997*
- 2) Horak HA, Pourmand R. *Endocrine myopathies. Neurol Clin 18:203-213, 2000*
- 3) Faludi G, Gotlieb J, Meyers J. *Factors influencing the development of steroid-induced myopathies. Ann NY Acad Sci 138:62-72, 1966*
- 4) Anagnos A, Ruff RL, Kaminski HJ. *Endocrine neuromyopathies. Neurol Clin 15:673-696, 1997*
- 5) Ruff RL, Weissmann J. *Endocrine myopathies. Neurol Clin 6:575-592, 1988*
- 6) Mandel S. *Steroid myopathy: insidious cause of muscle weakness. Postgrad Med 72:207-210, 213-215, 1982*
- 7) 심충섭, 김형철, 김승현, 김주환, 김명호, 안유현, 지계근. 의인성 쿠싱 증후군에서 수반된 스테로이드 근병증 1예. *대한신경과학회지 11:467-470, 1993*
- 8) Byers RK, Bergman AB, Joseph MC. *Steroid myopathy: report of five cases occurring during treatment of rheumatic fever. Pediatrics 29:26-36, 1962*
- 9) Vignos PJ Jr, Bowling GF, Watkins MP. *Polymyositis, effect of corticosteroids on final results. Arch Intern Med 114:263-277, 1964*
- 10) Mandel S. *Steroid myopathy. Postgrad Med 72:207-215, 1982*
- 11) Pacy PJ, Halliday D. *Muscle protein synthesis in steroid-induced proximal myopathy: a case report. Muscle Nerve 12:378-381, 1989*
- 12) Askari A, Vignos PJ Jr, Moskowitz RW. *Steroid myopathy in connective tissue disease. Am J Med*

- 61:485-492, 1976
- 13) Fardeau M, Tome FM. *Congenital myopathies*. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology, basic and clinical*. 2<sup>nd</sup> ed. p. 1487-1532, New York, McGraw-Hill, 1994
- 14) Coakley JH, Nagendran K, Ormerod IE, Ferguson CN, Hinds CJ. *Prolonged neurogenic weakness in patients requiring mechanical ventilation for acute airflow limitation*. *Chest* 101:1413-1416, 1992
- 15) Griffin D, Fairman N, Coursin D, Rawsthorne L, Grossman J. *Acute myopathy during treatment of status asthmaticus with corticosteroids and steroidal muscle relaxants*. *Chest* 102:510-514, 1992
- 16) Hirano M, Ott BR, Raps EC, Minetti C, Lennihan L, Libbey NP, Bonilla E, Hays AP. *Acute quadriplegic myopathy: a complication of treatment with steroids, nondepolarizing blocking agents, or both*. *Neurology* 42:2082-2087, 1992
- 17) 강준구, 안유현, 박준성, 이창범, 박용수, 김동선, 최응환, 김태화, 함준수, 박용욱, 홍은경. 의인성 쿠싱 증후군에 동반된 스테로이드 근병증 1예. *대한내분비학회지* 17:275-279, 2002