구음장애를 동반한 양극성 약물에 의한 독성 근병증

한양대학교 의과대학 신경과학교실

성의현, 김홍일, 이혜선, 이상곤

Amphiphilic Myopathy Induced by Hydroxychloroquine Presenting with Dysarthria

Euihyun Sung, MD, Hongil Kim, MD, Hyesun Lee, MD, Sanggon Lee, MD, MSc

Department of Neurology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

KEYWORDS

Myotoxicity,
Hydroxychloroquine,
Muscular diseases

Chloroquine and hydroxychloroquine (HCQ) are commonly used antimalarial agents as the treatment for a wide range of autoimmune disorders including dermatological, rheumatoid, and connective tissue diseases. These amphiphilic drugs can cause toxic myopathy in patients which are commonly characterized as reversible proximal muscle weakness, dysphagia and dyspnea. Herein, we report a case of a patient on HCQ, who suffered from toxic myopathy presenting as proximal muscle weakness and dysarthria, which was fully recovered after the cessation.

클로로퀸(chloroquine)과 하이드록시클로로퀸(hydroxychloroquine)은 항말라리아 약제로 각각 1934년 및 1955년에 개발되었으나, 산화스트레스에 대한 세포 보호작용과 산성의 세포구조체들을 중화하는 작용을 통해 면역조절기능이 있는 것으로 알려져 말라리아뿐만 아니라 다양한 전신면역성 질환들(사코이드증, 류마티스관절염, 전신홍반루푸스 등)에서 효과적인 치료제로 사용되고 있다.¹⁻⁴ 클로로퀸과 하이드록시클로로퀸은 모두 양극성(amphiphilic) 약물로 리소솜에 대한 친화력이 큰 것으로 알려져 있으며, 망막병증, 근병증, 심근병증 등의 합병증을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다.^{4,5} 특히, 근병증이 발생하였을 경우에는 근위부 위약감, 연하곤란, 몸통 축의 위약감(axial weakness) 그리고 호흡곤란 증상이 나타날 수 있고, 근육생검 조직에서 공포성 근병증(vacuolar myopathy), culvilinear bodies, myeloid bodies, lamellar bodies 등의 소견이 나타나는 것이 특징적이다.^{4,6,7}

저자들은 하이드록시클로로퀸을 장기간 복용한 류마티스관절염 환자에서 구음장애가 동반된 근위약이 발생한 증례를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증 례

36세 여자가 2개월 전부터 서서히 진행되는 구음장애 및 양측 상하지 근위약으로 내원하였다. 환자는 혈청반응양성 류마티스관절염으로 8년 전부터 약물 복용 중으로, 내원 시에는 하이드록시클로로퀸(200 mg qd), 메토타렉세이트(2.5 mg qw), 엽산(1 mg qw)을 복용 중이었으며, 그 외 추가적인 복용 약물은 없었다.

근위약은 2개월 전 운동하던 중 느껴지는 우측 상지의 근위약감을 시작으로 특히 샤워하거나 화장할 때 팔 들기가 어려운 양상으로 진행하였고, 한 달 뒤부터는 양측 하지에

Received: October 22, 2021 / Revised: December 4, 2021 / Accepted: December 7, 2021

Address for correspondence: Sanggon Lee, MD, MSc

Department of Neurology, Hanyang University College of Medicine, 222-1 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea

Tel: +82-2-2290-8367, Fax: +82-2-2290-8370, E-mail: sanggonlee.nr@gmail.com

도 통증과 함께 위약이 발생하여 계단을 오르는 데에 어려움이 생겼다. 비슷한 시기부터 말이 느려지며 어눌해지고 목소리에 힘이 없고 갈라진다고 호소하였다.

신경계진찰 결과, 구음장애와 함께 양측 상지 근위부에서 Medical Research Council 등급 4로 대칭적인 근력 저하가 확인되었으며, 근위부에 비해 원위부의 위약감은 4+로 덜한 양상이었다. 하지에서는 Gowers 징후는 관찰되지 않았으나, 좌측으로 한발 뛰기 시 관찰되는 근위부 위약이 있었으며, 발가락 걷기 및 발꿈치 걷기에서 확인되는 원위부 위약은 없었다. 상하지에서 근위축이나 근연축은 관찰되지 않았으며, 얼굴 근육 및 혀 근육의 위축이나 연축도 관찰되지 않았다. 심부건반사는 양측 사지에서 모두 정상이었다. 검사실 검사 결과, 혈액요소질소 12.9 mg/dL, 크레아티닌 0.62 mg/dL, 아스파르트산아미노기전달효소 27 U/L, 알라닌 아미노기전달효소 18 U/L로 신기능 또는 간기능의 이상은 없었고, 혈청 크레아틴인산화효소 수치는 168 U/L, 알돌라아제 4.1 U/L로 정상 범위였으며, 류마티스인자는 37.7 IU/mL로 상승되어 있었다.

감각신경 검사 및 운동신경전도 검사에서 특이 소견은 관찰되지 않았다. 침근전도 검사에서 연수부 근육의 탈신경 소견은 관찰되지 않았고, 흉추부 척추주위 근육(thoracic paraspinalis)을 포함한 상하지 근육에서 광범위한 탈신경(widespread denervation) 소견이 확인되었으나, 근섬유다발 수축(fasciculation)은 관찰되지 않았다. 운동단위활동전위(motor unit action potential, MUAP) 분석에서는 좌측 위팔두갈래근(biceps brachii)에서만 작은 진폭과 짧은 지속시간의 MUAP가 나타난 것을 제외하고는 특이 소견이 확인되지 않았다. 이에 근육병증 가능성을 고려하여 근전도 검사

를 시행하지 않은 우측 양팔두갈래근에서 시행한 근육생검 조직 검사 결과, 전자현미경 검사를 포함한 hematoxylin and eosin, modified Gomori-trichrome, NADH-tr 염색에서 면역세포의 침윤 혹은 클로로퀸 유발 근병증에서 관찰되는 특징적인 근육 내 공포 또는 *culvilinear bodies*, *myeloid bodies*, *lamellar bodies*는 모두 확인되지 않았으며, 근섬유 크기 다양성의 증가와 type 1 및 2의 모든 종류의 근섬유 위축 등의 최소한의 근병증성 변화만이 확인되었다(Fig. 1).

환자의 류마티스관절염은 관해 상태로 판단되었고, 양극성 약물로 인한 독성 근병증의 가능성을 고려하여 하이드록시클로로퀸 복용을 중단하였다. 이후 한 달 뒤 외래 진료를 위하여 내원하였을 때, 뚜렷한 구음장애의 호전과 함께 계단을 오르는 데에만 약간의 불편함이 남아있을 뿐 일상생활을 하는 데 특별한 불편함이 없을 정도로 근위약은 호전되었고, 6개월 뒤에는 근력 저하와 기능 모두 완전히 회복되었으며, 1년 6개월 이상 더 이상의 증상 발현 없이 정상적인 생활을 영위하고 있다.

고 찰

클로로퀸과 하이드록시클로로퀸은 생리적 pH (pH 7.4)에서 양극성 약물로서 수용성과 지용성의 성격을 모두 가지고 있어, 단순확산을 통해 세포막을 쉽게 통과한다.⁴ 하지만 막을 통과하여 리소솜이나 엔도솜과 같은 산성(pH 4 또는 5) 세포소기관에 진입하게 되면 양이온 분자로 전환되어 다시 세포소기관의 막을 통과하여 나가지 못한다.^{4,8} 이러한 작용에 따라 해당 약물은 리소솜 또는 자가소화포(*autophagosome*) 내에 갇히면서 자가면역질환과 만성 염증

Figure 1. Biopsy findings in the right biceps brachii of the patient. (A) Hematoxylin and eosin (H&E) stain showed mild muscle fiber size variation without inflammatory cell infiltration (H&E stain, ×200). (B) Modified Gomori trichrome (mGT) stain did not demonstrate ragged red fibers, rimmed vacuoles, and nemaline bodies (mGT stain, ×200). (C) Oxidative enzyme stain (NADH-tr) showed minimal disorganized intermyofibrillar networks (NADH stain, ×200).

성 질환에서 염증성 사이토카인의 방출을 방해한다.⁴ 반면, 양극성 약물이 독성 작용을 하기도 하는데, 리소좀 친화성으로 인하여 간, 신장, 망막, 골격근 및 심근과 같은 조직의 세포에 축적되어 독성을 일으킬 수 있다.⁴ 이러한 양극성 약물에 의한 부작용은 아미노글리코사이드 계열 항생제에 의한 신독성, 아미오다론에 의한 폐독성, 클로로퀸에 의한 근병증 및 망막병증이 대표적이다.⁹

특히, 대사가 활발하여 단백질 생성을 위한 세포소기관이 많이 분포되는 근육에서는 양극성 약물이 골격근에서 세포소기관에 축적되면서 특히 리소좀 내 pH를 상승시켜 리소좀의 기능과 자가포식 작용을 방해함으로써 공포성 변화가 나타날 수 있다. 클로로퀸과 하이드록시클로로퀸에 의한 근병증의 경우 절반 이상의 환자들에서 근육조직 생검 시 공포성 변화의 양상을 확인할 수 있으나, 공포성 변화가 관찰되지 않는 환자들도 상당수 존재한다.⁷

클로로퀸에 의한 근병증은 공통적으로 서서히 진행되는 근위약을 보이고, 대개는 하지의 근위부 근육에서 시작되어 팔과 얼굴까지 침범하는 양상으로 삼킴장애, 호흡곤란 등이 동반되고, 80% 이상의 환자들에서 약제 중단 이후에 호전되는 것이 특징적이다.^{7,10} 하지만 양극성 약물 독성에 의하여 구음장애 등 연수 증상이 발현된 경우는 저자들이 조사한 바에 의하면 아직 보고된 바가 없다. 본 증례는 양극성 약물인 하이드록시클로로퀸을 장기간 복용한 환자에서 일반적인 경우 하지의 근위부부터 위약이 시작되는 것과 다르게 상지에서부터 시작된 근위약을 보였으며, 특징적인 구음장애를 동반한 양상이 있었다. 또한, 조직 검사 결과에서는 저명한 공포성 근병증이나 *curvilinear bodies*, *myeloid bodies*, *lamellar bodies* 등 양극성 약물에 의한 전형적인 근생검 소견이 나타나지 않았음에도 약물 중단 이후 환자의 증상이 극적으로 호전된 증례를 경험하였기에 보고하였다. 일반적으로 구음장애 등의 연수 증상을 동반할 경우 운동신경세포병의 가능성도 고려할 수 있겠으나 본 환자의 증례와 같이 약물의 중단 이후 근위약이 회복되는 가역적인 경과를

보일 수 있기에, 향후 운동신경질환의 진단 시 양극성 약물에 의한 독성 근병증을 감별하기 위해 아미노글리코사이드 계열 항생제, 아미오다론, 클로로퀸과 같이 양극성 약물의 복용력에 대한 고려 및 이에 대한 자세한 문진을 염두에 둘 필요가 있을 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Sullivan DJ Jr, Gluzman IY, Russell DG, Goldberg DE. On the molecular mechanism of chloroquine's antimalarial action. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:11865-11870.
2. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23(2 Suppl 1): 82-91.
3. Katz SJ, Russell AS. Re-evaluation of antimalarials in treating rheumatic diseases: re-appreciation and insights into new mechanisms of action. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:278-281.
4. Bigueti CC, Junior JFS, Fiedler MW, Marrelli MT, Brotto M. The toxic effects of chloroquine and hydroxychloroquine on skeletal muscle: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11:6589.
5. Abraham R, Hendy R. Effects of chronic chloroquine treatment on lysosomes of rat liver cells. *Exp Mol Pathol* 1970;12:148-159.
6. Naddaf E, Paul P, AbouEzzeddine OF. Chloroquine and hydroxychloroquine myopathy: clinical spectrum and treatment outcomes. *Front Neurol* 2021;11:616075.
7. Carvalho AAS. Side effects of chloroquine and hydroxychloroquine on skeletal muscle: a narrative review. *Curr Pharmacol Rep* 2020;6:364-372.
8. Bolaños-Meade J, Zhou L, Hoke A, Corse A, Vogelsang G, Wagner KR. Hydroxychloroquine causes severe vacuolar myopathy in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Am J Hematol* 2005;78:306-309.
9. Vonderfecht SL, Stone ML, Eversole RR, Yancey MF, Schuette MR, Duncan BA, et al. Myopathy related to administration of a cationic amphiphilic drug and the use of multidose drug distribution analysis to predict its occurrence. *Toxicol Pathol* 2004;32:318-325.
10. Sieb JP, Gillesen T. Iatrogenic and toxic myopathies. *Muscle Nerve* 2003;27:142-156.