

류마티스질환의 피부 소견

이 은 소

아주대학교 의과대학 피부과학교실

Skin and Rheumatic Disease

Eun-So Lee

Department of Dermatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Many rheumatic diseases may involve any organ system of the body including the skin. Proper understanding of rheumatic skin disease is necessary for making a diagnosis. In addition, there are important relationships existing between the cutaneous and systemic manifestations of rheumatic diseases. In management of these diseases, the interdisciplinary approach could generate better results.

류마티스병(rheumatic disease)은 의학주제표제(MeSH)에서 1990년에 도입한 용어로 “결합조직, 특히 관절과 연관 구조에 발생하는 질환으로 염증, 변성 또는 대사 장애를 특징으로 한다(Disorders of connective tissue, especially the joints and related structures, characterized by inflammation, degeneration, or metabolic derangement)” 라고 정의하고 있다. MeSH 분류에 의하면 류마티스병은 근골격질환, 피부와 결합조직병의 하위 분류로 류마티스관절염, 섬유근육통 통풍, Sternocostoclavicular Hyperostosis, 골관절염, Poly-myalgia Rheumatica, 류마티스열 등이 속하나 이 글에서는 결합조직병에 속하는 대표적인 질환인 홍반루푸스(lupus erythematosus), 피부근염(dermatomyositis)과 피부경화증(scleroderma)의 피부 소견에 대해 설명하고자 한다. 이들 질환의 피부 소견은 전신 소견과 밀접한 연관이 있고 진단에 내릴 때 매우 중요한 단서가 되므로, 피부 증상을 정확

Among rheumatic diseases, the cutaneous manifestations of three major rheumatic diseases such as lupus erythematosus (LE), dermatomyositis (DM)/polymyositis and scleroderma/systemic sclerosis (SSc) will all be reviewed. **Key Words.** Rheumatic disease, Skin manifestations, Lupus erythematosus, Dermatomyositis, Scleroderma

하게 파악하는 것이 올바른 진단과 이에 따른 적절한 치료의 첫 걸음이 될 수 있기 때문이다.

홍반루푸스(Lupus Erythematosus, LE)

홍반루푸스에서 피부는 두 번째로 많이 병발하는 기관으로 매우 다양하게 나타난다 (1). 홍반루푸스의 피부 소견은 1981년 Gilliam이 제안한 분류에 의하면 특징적인 조직 소견을 보이는 홍반루푸스 특이 피부병(LE-specific skin disease)과 조직학적으로 특징적인 소견을 보이지 않아 다른 질환에서도 볼 수 있는 홍반루푸스 비특이 피부병(LE-nonspecific skin disease)으로 나눌 수 있다(Table 1) (2,3).

“홍반루푸스 특이”라 함은 경계면 피부염(interface dermatitis)의 양상을 보이는 병변을 일컬으며, 피부홍반루푸스는 대부분 홍반루푸스 특이 피부병과 동의어로 사용된다. 홍반루푸스 특이 피부 소견은 병변의 형태나 지속 경

<Received : June 15, 2013, Revised : July 27, 2013, Accepted : July 29, 2013>

Corresponding to : Eun-So Lee, Department of Dermatology, Ajou University School of Medicine, San 5, Wonchon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea. E-mail : esl@ajou.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2013 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. The modified Gilliam classification of skin lesions associated with LE (3)

LE-specific skin disease (Cutaneous LE, CLE)	LE-nonspecific skin disease
A. Acute cutaneous LE (ACLE)	A. Cutaneous vascular disease
1. Localized ACLE (malar rash; butterfly rash)	1. Vasculitis
2. Generalized ACLE (lupus maculopapular lupus rash, SLE rash, rash, photosensitive lupus dermatitis)	a. Leukocytoclastic
B. Subacute cutaneous LE (SCLE)	(1) Palpable purpura
1. Annular SCLE (syn. lupus marginatus, symmetric erythema centrifugum, autoimmune annular erythema, lupus erythematosus gyratus repens)	(2) Urticarial vasculitis
2. Papulosquamous SCLE (syn. disseminated DLE, subacute disseminated LE, superficial disseminated LE, psoriasiform LE, pityriasiform LE, and maculopapular photosensitive LE)	b. Periarteritis nodosa-like cutaneous lesions
C. Chronic cutaneous LE (CCLE)	2. Vasculopathy
1. Classic discoid LE (DLE)	a. Degos disease-like lesions
2. Localized DLE	b. Secondary atrophie blanche (syn. livedoid vasculitis, livedo vasculitis)
3. Generalized DLE	3. Periungual telangiectasia
4. Hypertrophic/verrucous DLE	4. Livedo reticularis
5. Lupus profundus/lupus panniculitis	5. Thrombophlebitis
6. Mucosal DLE	6. Raynaud phenomenon
7. Oral DLE	7. Erythromelalgia (erythermalgia)
8. Conjunctival DLE	B. Nonscarring alopecia
9. Lupus tumidus (urticarial plaque of LE)	1. "Lupus hair"
10. Chilblain LE (chilblain lupus)	2. Telogen effluvium
11. Lichenoid DLE (LE/lichen planus overlap, lupus planus)	3. Alopecia areata
	C. Sclerodactyly
	D. Rheumatoid nodules
	E. Calcinosis cutis
	F. LE-nonspecific bullous lesions
	G. Urticaria
	H. Papulonodular mucinosis
	I. Cutis laxa/anetoderma
	J. Acanthosis nigricans (type B insulin resistance)
	K. Erythema multiforme
	L. Leg ulcers
	M. Lichen planus

과, 동반한 전신 증상의 정도, 특성에 따라 급성피부홍반루푸스(acute cutaneous LE, ACLE), 아급성피부홍반루푸스(subacute cutaneous LE, SCLE), 그리고 만성피부홍반루푸스(chronic cutaneous LE, discoid LE, CCLE, DLE)의 3가지로 나누어 진다. 뺨의 홍반(malar rash)을 보이는 급성피부홍반루푸스는 전체 홍반루푸스 환자의 20~60%에서 볼 수 있으며, 전신홍반루푸스와 마찬가지로 여성에서 남성에게 비해 흔하게 나타나고(8 : 1) 모든 인종에서 볼 수 있다(4). 아급성피부홍반루푸스는 전체 홍반루푸스 환자의 7~27%에서 볼 수 있는데 1차적으로 백인 여성에서 많이 볼 수 있다. 만성피부홍반루푸스의 가장 흔한 형태인 원반모양홍반루푸스(discoid LE)는 전신홍반루푸스 환자의 15~30%에서 나타난다고 알려져 있으나 피부에만 홍반루푸스가 있는 경우까지 포함하면 2, 3배 더 많을 것으로 추측하고 있다(5). 원반모양홍반루푸스는 여성이 남성에게 비하면 많이 이환되나 전신홍반루푸스에 비하면 그 정도는 낮고(3 : 1~2), 모든 인종에서 볼 수 있다.

만성피부홍반루푸스(Chronic cutaneous LE, CCLE)

CCLE의 대표적인 병변은 원반모양홍반(discoid erythema)

으로 목 위 쪽의 햇빛 노출부위에 국한해서 생기는 것이 보통이다. 병변은 경계가 비교적 분명한 홍반으로 표면에 약간의 인설을 가지며 때로는 모공이 확장되고 각질이 박힌 모습(carpet tack sign)도 보인다. 호전과 악화를 거듭하면서 수 개월 또는 수 년 경과된 후 염증의 소실과 함께 대개의 경우에서 위축반흔, 색소탈실/침착 또는 모세혈관 확장 등을 남기며 치유되므로 두피에 병변이 있으면 반흔성 탈모를 보인다. 얼굴에 생기는 DLE는 대개 코, 입술주름(nasolabial fold)에는 생기지 않으나 뺨에 생기는 DLE는 급성홍반루푸스와 감별이 힘들다. 범발성(generalized) DLE는 SLE와 더 흔히 연관이 되어 목 부위 이상, 이하에서 모두 발생한다. 국내에서는 CCLE의 임상적 고찰을 통하여 국소형 DLE가 전체 환자의 56~67.5%, 범발형 DLE가 12.5~25%를 차지하며, 국소형의 경우에는 얼굴, 범발형의 경우에는 몸통과 상지가 흔한 발생 부위임을 보고한 바 있다(6,7).

DLE 환자의 60%에서 두피에 병변이 발생하여 1/3의 환자는 이로 인한 비가역적인 반흔성 탈모를 갖게 된다. 이러한 탈모는 전신홍반루푸스에 볼 수 있는 가역적인 비반흔성 탈모와 구별되어야 한다.

CCLE는 비교적 임상 경과가 양호하나, 환자의 5~6.6%에서 SLE로 진행될 수 있다 (8). 국내 연구에서는 CCLE중 범발형 DLE에서 다소 높은 전환 경향을 보였다 (6). SLE 환자에서 10~20%는 발병 당시 또는 경과 중에 DLE의 피부 병변을 가질 수 있는데 이런 경우에는 그렇지 않은 환자 보다는 예후가 비교적 양호한 것으로 알려져 있다 (4). DLE의 변형으로 동창루푸스(chilblain lupus), 비후루푸스(hypertrophic lupus), 심부홍반루푸스(lupus profundus, lupus panniculitis), 비대루푸스(lupus erythematosus tumidus) 등이 있다.

아급성피부홍반루푸스(Subacute cutaneous LE, SCLE)

어느 정도의 전신 증상을 가지는 홍반루푸스 환자에서 볼 수 있는 재발성 피부 병변으로 구진인설성홍반(Papulosquamous/psoriasiform) 또는 환상홍반(Annular SCLE) 등으로 나타나며, 드물게는 두 가지 병변이 함께 발생하기도 한다. 특징적으로 광선노출 부위에 대칭적으로 발생하므로 목의 V자 부위, 흉부의 윗 부분, 등, 어깨, 팔과 손의 신축부(extensor aspects) 부위에 발생한다. 병변은 반흔을 남기지 않고 치유되며 염증 후 색소이상(흔하게 백반증 유사 저색소증)과 모세혈관확장증이 지속되기도 한다 (9). SCLE는 최근 다양한 약물에 의해 발생한 증례가 많이 보고되고 있으며, 이 약물들은 태선모양 또는 광과민성 약물 반응을 유발할 수 있다 (10). 약물유발 SCLE는 특징적인 광노출부위의 병변과 Ro/SS-A 항체 양성 소견을 보이며 피부 외의 증상은 드물다.

SCLE는 중년의 백인 여성에게 호발하는 것으로 알려져 있고 LE 환자의 7~27%에서 발생한다고 하는데, 한국인에서는 상반된 연구 결과가 있다. 구미 백인에 비해 한국인에서 SCLE의 발생 빈도가 훨씬 낮으며, 고리모양 병변은 없거나 드물고 대부분 구진 또는 구진인설성 홍반의 형태라고 한 보고와 (11), 117명의 한국인 LE 환자를 대상으로 다른 연구에서는 11명(9%)으로 구미에서의 연구와 비슷한 유병률을 보였고, 고리모양 병변이 더 많았다는 보고가 있었다 (12). SCLE 환자의 거의 반 수에서 ARA의 SLE 진단 기준에 4가지를 만족하나, 대부분의 환자에서 전신 증상은 심하지 않고, 신장, 중추신경계 침범은 각 0~21%, 0~19%로 흔하지 않다. 구진인설성 SCLE, 백혈구감소증, ANA 1 : 640 이상의 고역가, anti-dsDNA 항체 양성은 SLE로 발전하는 위험 인자로 간주되고 있다

SCLE는 다른 자가면역 질환인 Sjgren's syndrome, 류마티스 관절염, 하시모토 갑상샘염이 동반되기도 한다 (9).

급성피부홍반성 루푸스(Acute cutaneous LE, ACLE)

ACLE는 국소형과 전신형으로 나눌 수 있다. 대표적인 국소형은 뺨의 홍반(malar or butterfly rash)인데 SLE 환자의 50% 이하 에서 볼 수 있다 (9). 뺨의 홍반(malar rash)은 나비모양의 코 상부를 포함한 대칭성 발진으로서 약간의 부종과 가벼

운 인설을 가진다. 병변은 비교적 급속히 발생하며, 산재된 홍반으로 시작하여 융합될 수도 있다. 대개 경계가 불분명하고 소양감도 거의 느끼지 않으며, 이마, 턱, 목의 V 부위에도 생기나, 코, 입술 주름은 침범하지 않아 피부근염과 감별이 된다. 이런 병변의 분포는 광과민성과 밀접한 연관이 있기 때문이다. 전신형은 광범위한 홍역상 홍반(morbiliform erythema)으로 대부분 광선 노출 부위와 팔과 손의 신축부에 나타나나 특징적으로 수지 관절 배부(knuckles)를 침범하지 않으므로 피부근염의 피부 병변과 감별이 가능하다. 다른 루푸스 비특이 피부 병변은 ACLE가 활발히 진행될 때 동반된다 (13). 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis, TEN)와 같은 증상이 매우 드물지만 나타나기도 한다. ACLE는 대개 반흔을 남기지 않고 자연 치유된다.

환자들은 한가지 이상의 피부 병변을 가지는 경우가 많아 한 연구에 의하면 CLE환자 중 68%는 한가지, 29%는 2가지, 3%는 3가지의 질환 특이 피부 병변을 지니는 것으로 나타났다 (14).

질환 비특이 피부 증상

많은 피부 증상이 루푸스에 비특이적으로 나타나며, 루푸스 특이 피부 병변과 조직 소견이 다르다. 이런 병변은 SLE 환자에서 볼 수 있기도 하고 나중에 루푸스가 발생할 수 있는 위험도를 지닌다. 이런 병변으로는 혈관염, 광과민반응, 탈모, 레이노현상, 망상청피반, 연부조직 석회화, 물질 병변, 두드러기, 피부점액증(cutaneous mucinosis), 피부괴사, 궤양, 조갑변화 등이 있다. 이런 병변은 SLE 환자에서 질병 활성도의 척도가 되는데, 나쁜 예후를 보이는 피부병변에 속하는 것은 광과민성, 구강궤양, 레이노현상, 비반흔성 탈모이다 (15).

피부 혈관계 병변은 혈관염, 조갑 주위의 모세혈관 확장, 레이노현상, 청피반양 혈관염 등으로 나타난다. 혈관염은 작은 혈관의 백혈구 파쇄성 혈관염으로 가장 특징적으로 나타나며 만져지는 자반이나 두드러기성 혈관염의 양상을 보인다. SLE 환자의 10~20%에서 혈관염을 볼 수 있다. 두드러기성 혈관염은 저보체증과 연관이 있고 통증이 있는 두드러기가 24시간 이상 지속하며 자반 또는 색소 침착이 남는 것이 특징이다. 망상 청피반 양상의 혈관 병변은 SLE 환자의 10%에서 볼 수 있는데 antiphospholipid antibodies 존재와 연관이 있다. SLE에서 가장 흔한 비특이 병변으로 비반흔성 탈모가 환자의 40~70%에서 오는데 이의 원인으로 두피의 전두부에서 모발이 짧게 부어진 "lupus hair", 휴지기 탈모, 원형 탈모증 등이 있다 (14).

전신 증상과 피부 증상과의 관계

SLE의 위험도는 ACLE가 가장 높고 CCLE가 가장 낮으며 SCLE는 중간이다. 홍반루푸스 특이 피부병을 보이는 191명의 환자를 대상으로 한 연구에서 ACLE의 72%, SCLE의 58%, CCLE의 가장 흔한 형태인 DLE의 28%, 그리고 두경

부에 국한된 DLE의 6%에서 SLE가 동반되었다 (16).

SLE 환자에서 나타난 피부 증상을 보면 CCLE는 15~20%, SCLE는 10~15%, ACLE는 30~50%이었으며, 루푸스비특이증상을 포함하면 72~85%의 SLE환자가 피부 병변을 가지고 있고 이 중 23~28%는 피부 증상이 초기 증상이었다 (17).

피부병변에 따라 전신 증상을 동반할 가능성을 예측할 수 있는데 국소형 DLE, hypertrophic LE, LE panniculitis, LE tumidus의 경우 피부질환만 가질 가능성이 많고, 전신성 DLE나 SCLE, ACLE, 질환 비특이 피부 증상이 있으면 전신 질환을 동반할 가능성이 많다.

진단 기준

전신홍반루푸스의 미국류마티스학회에서 제시한 진단 기준에는 11개 항목 중 4개가 피부 소견으로 매우 중요한 기준이 된다 (18,19). 따라서 피부 증상 네 가지 기준만으로도 진단 기준을 만족하게 된다 (20). 또한 피부병변 중에는 광과민성과 malar rash, DLE와 구강궤양은 서로 중복되는 병변이고 조직검사를 하지 않으면 malar rash나 원반모양루푸스는 진단이 어렵고, 구강궤양이 홍반루푸스에 특이성이 없다는 점, 최근의 피부루푸스의 분류는 매우 복잡하며, 피부근염과 같은 다른 자가면역 질환의 환자도 진단 기준을 일부 만족하므로 진단이 잘못 될 가능성이 많다 (17).

따라서 이를 보충하기 위하여 Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) group에서 전신홍반루푸스의 새로운 분류 기준을 발표하였다(Table 2) (21). 이 기준은 피부 증상에서 malar rash와 광과민성을 나누지 않고 아급성홍반루푸스를 포함한 급성홍반루푸스의 증상으로 하고, 만성홍반루푸스의 증상을 포함하였고 구강궤양과 더불어 비반흔성 탈모를 독립적인 기준으로 설정하였다.

병리조직학적 소견

LE의 특이 피부질환에서의 조직소견은 과각화증, 표피외축, 기저세포의 액화변성, 기저막대의 피부, 진피의 부종, 표피-진피경계부와 진피의 혈관주위 및 피부 부속기 주위의 단핵구 침윤이다 (4). ACLE는 SCLE와 CCLE에 비해 조직변화가 덜 뚜렷해서 침윤된 세포가 많지 않은 경계면피부염의 소견을 보인다. SCLE도 흔하게 경계면피부염의 소견을 보이며 CCLE보다는 정도가 경하다. 이 외에도 루푸스 지방층염은 특징적인 LE의 표피, 진피 변화가 없기 때문에 진단이 어렵다.

루푸스특이피부부에서는 면역조직검사가 진단에 도움이 된다. 병변과 비병변부위의 표피-진피경계부에 IgG, IgA, IgM과 보체 성분들(C3, C4, Clq, properdin, factor B, the membrane attack complex C5b-C9)이 연속적인 과립형태나 락 모양으로 침착되어 있음을 형광으로 볼 수 있다. 광선에 노출되지 않은 정상피부에서 3가지 이상의 성분이 양성으로 나오면 SLE의 진단적 가치가 높으며 루푸스 신장

염으로 진행될 위험성이 높다 (4).

치료

자외선을 피하는 것이 치료와 예방에 중요하므로 UVA와 UVB를 효과적으로 차단할 수 있는 자외선 차단제의 사용을 강조하여야 한다. 스테로이드 연고나 병변 내 주입도 효과적이며 최근에는 tacrolimus 국소제도 스테로이드제와 동등한 효과가 있음이 증명되었다 (22).

국소 치료에 반응하지 않는 CLE 환자의 약 75%는 한 가지 또는 그 이상의 항말라리아제(hydroxychloroquine 또는 chloroquine)를 사용한다. 치료 전에 안과 검사가 필수적이며, 치료 중 6~12개월 간격으로 계속 안과 검사를 시행해야 한다. 항말라리아제에 반응을 보이지 않는 경우 diaminodiphenylsulfone (dapsone)을 사용할 수 있고, isotretinoin, acitretin 등도 사용한다. 불응성 CLE에 thalidomide가 효과적이나 말초신경염에 유의하여야 한다 (22).

피부에만 병변이 국한된 경우 가능한 한 전신적으로 스테로이드를 사용하지 않는 것이 좋으나, 매우 심한 경우 사용할 수 있다. 그러나 장기 사용에 따른 부작용에 유의하여야 한다.

이 외 다른 면역억제제인 azathioprine, mycophenolate mofetil, methotrexate, leflunomide, cyclosporine 등도 사용하였다는 보고가 있고, 최근 생물학적 제제인 TNF α 억제제(etanercept, adalimumab, infliximab), rituximab, IFN-alpha에 대한 단일클론항체 등이 사용되고 있거나 현재 연구 중이다 (4).

피부근염(Dermatomyositis, DM)

피부근염은 피부와 근육을 주로 침범하는 질환으로 피부의 부종, 홍반, 모세혈관 확장, 색소 침착, 간질석회화 등이 나타나며 여러 근육의 염증성 근염으로 근허약을 보이는 것이 특징이다. 피부근염은 다양한 임상 양상을 보여 피부에만 침범하거나(amyopathic DM, dermatomyositis sine myositis), 근육의 변화가 미약하여 임상적인 증상은 보이지 않으면서 검사 결과에만 이상이 있는 경우(hypomyopathic DM), 피부에는 염증이 없으면서 근육에만 염증이 있는 경우(polymyositis, PM) 등이 있다 (23). 전형적인 피부근염 환자의 60%에서는 피부 병변과 근육 허약이 동시에 나타나나, 30%에서는 근육 침범 이전에 피부 증상이 먼저 나타난다. 반면 10%의 환자는 피부 증상보다 근육 허약을 먼저 경험한다 (24). 피부 증상 정도는 근육 증상과 발생 시기, 활성도, 치료 반응과 비례하지 않는다. 피부 증상은 대개 피부의 가려움증 또는 작열감으로 시작하고 광과민성이 특징적이다.

특징적인 염증성 피부 병변

일차적인 피부 증상은 매우 특징적으로 가려움증을 동반한 대칭적인 연자색 홍반이 여러 부위에 나타난다. 손가락, 손, 아래팔 등의 신축부(extensor aspect); 팔, 어깨세포

Table 2. Clinical and immunologic criteria used in the SLICC classification system (21)**Clinical criteria**

1. Acute cutaneous lupus, including:
 - Lupus malar rash (do not count if malar discoid)
 - Bullous lupus
 - Toxic epidermal necrolysis variant of SLE
 - Maculopapular lupus rash
 - Photosensitive lupus rash
 - in the absence of dermatomyositis*
 - OR subacute cutaneous lupus (nonindurated psoriaform and/or annular polycyclic lesions that resolve without scarring, although occasionally with postinflammatory dyspigmentation or telangiectasias)
2. Chronic cutaneous lupus, including:
 - Classic discoid rash
 - Localized (above the neck)
 - Generalized (above and below the neck)
 - Hypertrophic (verrucous) lupus
 - Lupus panniculitis (profundus)
 - Mucosal lupus
 - Lupus erythematosus tumidus
 - Chillblains lupus
 - Discoid lupus/lichen planus overlap
3. Oral ulcers
 - Palate
 - Buccal
 - Tongue
 - OR nasal ulcers
 - in the absence of other causes, such as vasculitis, Behçet's disease, infection (herpesvirus), inflammatory bowel disease, reactive arthritis, and acidic foods*
4. Nonscarring alopecia (diffuse thinning or hair fragility with visible broken hairs)
 - in the absence of other causes such as alopecia areata, drugs, iron deficiency, and androgenic alopecia*
5. Synovitis involving 2 or more joints, characterized by swelling or effusion
 - OR tenderness in 2 or more joints and at least 30 minutes of morning stiffness
6. Serositis
 - Typical pleurisy for more than 1 day
 - OR pleural effusions
 - OR pleural rub
 - Typical pericardial pain (pain with recumbency improved by sitting forward) for more than 1 day
 - OR pericardial effusion
 - OR pericardial rub
 - OR pericarditis by electrocardiography
 - in the absence of other causes, such as infection, uremia, and Dressler's pericarditis*
7. Renal
 - Urine protein-to-creatinine ratio (or 24-hour urine protein) representing 500 mg protein/24 hours
 - OR red blood cell casts
8. Neurologic
 - Seizures
 - Psychosis
 - Mononeuritis multiplex
 - in the absence of other known causes such as primary vasculitis*
 - Myelitis
 - Peripheral or cranial neuropathy
 - in the absence of other known causes such as primary vasculitis, infection, and diabetes mellitus*
 - Acute confusional state
 - in the absence of other causes, including toxic/metabolic, uremia, drugs*
9. Hemolytic anemia
10. Leukopenia ($4,000/\text{mm}^3$ at least once)
 - in the absence of other known causes such as Felty's syndrome, drugs, and portal hypertension*
 - OR
 - Lymphopenia ($1,000/\text{mm}^3$ at least once)
 - in the absence of other known causes such as corticosteroids, drugs, and infection*

Table 2. Continued

11. Thrombocytopenia ($100,000/\text{mm}^3$) at least once
in the absence of other known causes such as drugs, portal hypertension, and thrombotic thrombocytopenic purpura

Immunologic criteria

1. ANA level above laboratory reference range
2. Anti-dsDNA antibody level above laboratory reference range (or 2-fold the reference range if tested by ELISA)
3. Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen
4. Antiphospholipid antibody positivity as determined by any of the following:
 - Positive test result for lupus anticoagulant
 - False-positive test result for rapid plasma reagin
 - Medium- or high-titer anticardiolipin antibody level (IgA, IgG, or IgM)
 - Positive test result for anti-2-glycoprotein I (IgA, IgG, or IgM)
5. Low complement
 - Low C3
 - Low C4
 - Low CH50
6. Direct Coombs' test in the absence of hemolytic anemia

Criteria are cumulative and need not be present concurrently. SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLE: systemic lupus erythematosus, ANA: antinuclear antibody, anti-dsDNA: anti-double-stranded DNA, ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay.

근 부위(deltoid), 어깨 뒤 쪽, 목을 포함하는 부위(솔 징후, shawl sign); 목 앞 쪽과 가슴 위 쪽, 얼굴 중앙 부위, 눈 주위, 이마, 두피 등에 나타난다 (24). 피부근염에서 질병특유 증상은 Gottron's papule과 Gottron's sign인데, Gottron's sign은 팔꿈치, 무릎, 손가락 마디, 대전자(greater trochanters), medial malleoli 등 뼈가 나온 부위에 보이는 적자색 홍반이며, Gottron's papule은 손가락 관절 배부에 발생한 인설을 동반한 적자색 구진이다. 피부근염에서 질병특유하지는 않지만 특징적인 소견으로는 눈 주변의 연자색 홍반(heliotrope erythema), 조갑주위모세혈관확장증, dystrophic cuticle, 광노출부위의 연자색 홍반 등이 있다. 이 염증성 피부 병변은 LE의 피부 병변과 달리 가려움증이나 화끈거림을 나타낸다 (23). 이 외에도 poikiloderma atrophicum vasculare (다형피부근염, poikilodermatomyositis), 피부 석회증(calcosinosis cutis)도 특징적이다. 피부 병변은 자외선에 의해 발생 혹은 악화되는 경향이 많으며 환자의 약 50%에서 광과민성을 보인다.

기타 피부 소견

여러 가지 피부 증상이 동반될 수 있다. 흑색극세포증(steroid-induced acanthosis nigricans), 후천성 어린선(acquired ichthyosis), 전신부종(anasarca), 안면 부종, 홍피증(erythroderma), 모공성 과각화증(follicular hyperkeratosis), 다모증(hypertrichosis), 편평태선(lichen planus), linear immunoglobulin A bullous dermatosis, 망상 청피반(livedo reticularis), 연화판(malakoplakia), malignant atrophic papulosis, 점액증(mucinosis), mucous membrane lesions, 비중격 천공(nasal septal perforation), 피하지방층염(panniculitis), 두드러기, 백혈구 파괴성 혈관염(leukocytoclastic vasculitis) 등이다 (25).

병리조직학적 소견

피부근염의 초기 조직학적 소견은 거의 정상 피부와 다르지 않으나 임상적으로 연자색 홍반으로 발전하면 LE와 구별이 되지 않는 소견을 보인다. 병변의 진피-표피 경계 부에서 면역 글로불린과 보체의 침착이 면역조직학적으로 확인되는 경우는 5~86%의 환자에서 볼 수 있으나 조직 검사 부위에 따라 매우 달라질 수 있다 (24).

근무병성 또는 저근육병성 피부근염(Amyopathic or hypomyopathic dermatomyositis, ADM, HDM)

현재 피부근염의 진단기준에는 근육 염증이 반드시 포함 되어야만 한다. 그러나 전형적인 피부근염 환자의 60%는 피부과 근육의 변화는 동시에 관찰할 수 있는 반면, 30%는 피부 병변이 근육의 변화보다 수 주 또는 수 개월 앞선다. 즉 근육의 이상이 임상적 또는 검사실 소견에 나타나기 전 6개월 이상 전형적인 피부 증상만을 호소하는 환자들 있고, 이런 환자들은 미국의 대학병원 피부과에서 진료하는 전체 피부근염 환자의 10~20%를 차지한다 (26). 이런 경우 ADM 또는 HDM 이라고 할 수 있다.

성인 피부근염 환자의 20~25%는 내부 장기 암이 동반되는데 이는 나이가 많을수록 더 높아지고 발병 후 3년 후에는 감소된다고 알려져 있는데 비해 ADM과 HDM은 피부근염보다 암 발생 위험이 적다(odds ratio, 4.61) (27). 또한 간질성폐질환도 전형적인 피부근염 환자 10~40%에서 동반되는데 비해 ADM과 HDM은 11%이었다.

치료

피부근염은 가려움증이나 따가운 증상이 심하므로 이에 대한 국소치료제, 스테로이드 연고 등으로 치료해야 한다.

피부 증상은 자외선에 의해 악화되므로 자외선을 차단하는 것이 매우 중요하다.

전형적인 피부근염에서는 전신적인 스테로이드제 투여가 1차 치료이다. 질병 초기에 사용하면 예후가 좋아질 수 있다. 장기간 스테로이드 치료의 부작용을 감소하기 위하여 azathioprine, cyclophosphamide, methotrexate, chlorambucil, cyclosporine, mycophenolate 등을 사용한다. 치료에 저항하는 경우에는 고용량의 정맥 내 면역글로블린이 사용된다. 그러나 면역억제제 사용에 앞서 항히스타민제와 항염증 치료제인 hydroxychloroquine, dapsone 등을 우선 사용하는 것이 좋다 (24,25).

최근에는 생물학적 제제인 TNF α 억제제 치료가 효과를 보였다는 보고가 있고 (28), 다른 생물학적 제제인 rituximab의 효과에 대한 보고도 있다 (29).

경피증(Scleroderma)

피부의 경화증(sclerosis of the skin)은 전신경화증(systemic sclerosis)의 피부증상 일 뿐만 아니라 LE나 피부근염 등에서도 나타날 수 있다. 하지만 경피증(scleroderma)은 피부에 국소적 혹은 광범위하게 경화증이 나타나는 것이 유일하거나 두드러지는 경우에 국한하여 일컫는다 (30). 경피증은 진피에 교원질의 침착으로 인하여 피부가 두꺼워지며 하부 조직에 부착되어 움직이지 않는 단단하고 표면이 매끄러운 상아색의 반 혹은 반점이 국한된 부위 혹은 전신적으로 발생하여 만성적인 경과를 취하는 결합조직병이다. 경피증을 국한피부경화증과 전신경화증으로 분류하면 Table 3과 같다 (25). 이 중 국한피부경화증(localized scleroderma)은 국소피부경화증(morphea)라고 하며 가락피부경화증(sclerodactyly), 레이노 현상, 조갑 주위의 혈관 확장 등이 없는 것으로 전신경화증과 구별된다 (31). 그러나 피

부, 피하조직, 뼈, 드물게 중추신경계에도 섬유화가 일어나며, morphea 환자들도 전신 증상, 즉, 피로, 권태감, 관절통, 근육통은 물론 자가항체 양성을 보일 수 있어 감별이 어렵다. 여기에서는 morphea에 대해서 주로 기술하고자 한다.

임상 증상

Morphea는 여성에서 약간 더 많이 발생하나 성인과 어린이의 유병율은 비슷하다. 모든 인종에서 발생하지만 백인에서 더 많이 발생하는 것으로 알려져 있다. 임상 형태에 따라 구분할 수 있는데 국한성(circumscribed, plaque), 전신성(generalized), 선상(linear), 수포성(bullous), 심부(deep) 경피증 등으로 나눌 수 있다 (30).

처음에 홍반 또는 적자색 반으로 시작하여 중심부가 백색 혹은 황색을 띠며 탄력성이 소실되고 단단하게 되는데 경계부는 자색의 띠를 보인다. 병변이 진행하면 딱딱해지며 두꺼워진 판의 형태를 띄고, 그 표면의 색깔은 과색소 또는 저색소 변화를 보인다 (32).

이 중 circumscribed morphea가 가장 흔하며 주로 몸통에 몇 개의 굳은 판으로 나타나서 치료를 하지 않아도 3~5년 후에 서서히 부드러워 진다 (31). 전신성 morphea는 3 cm 이상의 딱딱한 판이 4개 이상 있거나 얼굴과 손을 제외한 신체의 2군데 이상의 부위를 침범할 때를 일컫는다. 전체 morphea 중 드문 형태이며 자가항체 양성 또는 전신 증상 소견을 많이 동반한다 (33).

소아에서는 선상 경피증이 가장 흔한 형태로 밑에 있는 조직의 섬유화와 위축이 동반된다 (33). 팔, 다리에 선상으로 발생하여 관절을 건너가게 되면 움직이는데 불편함을 주게 된다. 또 이마와 두피에 칼자국 모양으로(En coup de sabre) 나타나거나 Parry-Romberg syndrome로 알려진 진행성 편측 얼굴 위축의 형태로 나타날 수도 있다.

그러나 morphea 환자는 전신경화증을 시사하는 손가락피부경화증(sclerodactyly)을 보이지 않는다 (34).

조직학적 소견

Morphea와 전신경화증은 조직학적 소견이 동일하다. 초기에는 망상진피(reticular dermis) 혈관주변에 림프구 침윤을 보이며 후기에는 염증 세포 침윤은 사라지고 콜라겐 섬유 비후, 땀샘과 혈관의 소실 등이 관찰된다 (31).

치료

Morphea의 치료는 표준화된 치료법이 없다 (35). 무작위 대조시험의 결과에서는 협대역(narrowband) 자외선 B와 저용량 자외선 A1 광선치료와 국소 tacrolimus 연고가 활발히 진행되는 plaque morphea에 효과적임이 확인되었다. 심한 morphea의 경우에는 methotrexate, 전신 스테로이드, 자외선 A1 광선 치료의 복합 요법이 가장 신뢰성 있는 치료로 권고되었다 (36). 최근 morphea 치료에 대한 systematic re-

Table 3. Classification of cutaneous sclerosis (scleroderma) (25)

1. Systemic sclerosis (SSc)
SSc with diffuse cutaneous scleroderma
(syn. Systemic scleroderma, proximal scleroderma)
SSc with limited cutaneous scleroderma
(syn. CREST syndrome [calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasia]; acrosclerosis)
2. Localized cutaneous sclerosis
(syn. Localized scleroderma, circumscribed scleroderma)
Morphea (localized and generalized forms)
Plaque, subcutaneous/profunda, guttate, keloidal, superficial, generalized
Linear scleroderma
Craniofacial
En coup de sabre
Facial hemiatrophy
(syn. Parry-Romberg syndrome)
Extremities

view에서 협대역(narrowband) 자외선 B 광선치료는 진행되거나 광범위한 표재성 진피병변에, 자외선 A-1 광선치료는 조금 더 깊은 진피 병변에 추천되었다. Methotrexate, 전신 스테로이드의 전신 투여는 심한 병변, 빨리 진행되는 병변, 기능에 이상을 초래하는 병변 등에 사용하여야 하며, calcipotriene 이나 tacrolimus 국소 치료제는 제한적으로 표재성 인 염증 병변에 사용할 수 있다. 이 외 calcipotriol, D-penicillamine, interferon gamma, antimalarials 투여는 효과가 없는 것으로 확인되었다 (35). 염증성 병변이 치료 효과가 가장 좋으며, 질병 활성도, 심한 정도, 진행 상황, 병변의 깊이 등을 고려해서 치료를 결정해야 한다.

References

- Obermoser G. Lupus erythematosus and the skin: a journey at times perplexing, usually complex, often challenging, and evermore exhilarating. *Lupus* 2010;19:1009-11.
- Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:471-5.
- Sontheimer RD. The lexicon of cutaneous lupus erythematosus--a review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:84-95.
- Costner MI, Sontheimer RD. Lupus Erythematosus. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Dallas NA, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2012.
- Durosaro O, Davis MD, Reed KB, Rohlinger AL. Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965-2005: a population-based study. *Arch Dermatol* 2009;145:249-53.
- Kim YS, Lee CW. Clinical features of the skin lesions of patients with chronic cutaneous lupus erythematosus and examination of the factors that are relevant to its transformation to systemic lupus erythematosus. *Korean J Dermatol* 2009;47:268-77.
- Kwon TE, Kwon OS, Chung JH, Cho KH, Youn JI. A clinicopathological study of chronic cutaneous lupus erythematosus. *Korean J Dermatol* 1999;37:459-67.
- Tebbe B. Clinical course and prognosis of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004;22:121-4.
- Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus* 2010;19:1050-70.
- Sontheimer RD, Henderson CL, Grau RH. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a paradigm for bedside-to-bench patient-oriented translational clinical investigation. *Arch Dermatol Res* 2009;301:65-70.
- Lee CW, Kim JS. Clinical features of subacute cutaneous lupus erythematosus among Koreans. *Korean J Dermatol* 1997;35:90-5.
- Bae YI, Yun SJ, Lee JB, Kim SJ, Won YH, Lee SC. A clinical and epidemiological study of lupus erythematosus at a tertiary referral dermatology clinic in Korea. *Lupus* 2009;18:1320-6.
- Kuhn A, Sticherling M, Bonsmann G. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:1124-37.
- Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2005;4:296-302.
- Zecević RD, Vojvodić D, Ristić B, Pavlović MD, Stefanović D, Karadaglić D. Skin lesions--an indicator of disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2001;10:364-7.
- Watanabe T, Tsuchida T. Classification of lupus erythematosus based upon cutaneous manifestations. *Dermatological, systemic and laboratory findings in 191 patients. Dermatology* 1995;190:277-83.
- Albrecht J, Berlin JA, Braverman IM, Callen JP, Connolly MK, Costner MI, et al. Dermatology position paper on the revision of the 1982 ACR criteria for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:839-49.
- 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.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- Ahn JK. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Korean J Med* 2010;78:409-15.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.
- Clarke JT, Werth VP. Rheumatic manifestations of skin disease. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:78-84.
- Sontheimer RD. Dermatomyositis: an overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. *Dermatol Clin* 2002;20:387-408.
- Sontheimer RD, Hansen CB, Costner MI. Dermatomyositis. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Dallas NA, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2012.
- Sontheimer RD. Skin manifestations of systemic autoimmune connective tissue disease: diagnostics and therapeutics. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:429-62.
- Klein RQ, Teal V, Taylor L, Troxel AB, Werth VP. Number, characteristics, and classification of patients with dermatomyositis seen by dermatology and rheumatology departments at a large tertiary medical center. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:937-43.
- Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, Davis MD. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Dermatol* 2010;146:26-30.
- Keystone EC. The utility of tumour necrosis factor blockade in orphan diseases. *Ann Rheum Dis* 2004;63 Suppl 2:ii79-ii83.
- Rios Fernández R, Callejas Rubio JL, Sánchez Cano D,

- Sáez Moreno JA, Ortego Centeno N. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:1009-16.
30. Goodfield MJD, Jones SK, Veale DJ. The 'Connective Tissue Disease'. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's textbook of dermatology*. 8th ed. Oxford, Wiley-Blackwell, 2010.
31. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:217-28.
32. Moinzadeh P, Denton CP, Krieg T, Black CM. Scleroderma. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Dallas NA, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2012.
33. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergstresser PR, Jacobe HT. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol* 2009;145:545-50.
34. Kahaleh MB. Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:718-22.
35. Zwischenberger BA, Jacobe HT. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:925-41.
36. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:231-42.