

CASE REPORT

## 크론병 환자에서 임신 초기 Infliximab 투여 후 정상 분만한 1예

장영우, 박영숙, 김성환, 조윤주, 조영관, 안상봉, 서용수<sup>1</sup>, 홍영옥<sup>2</sup>

울지대학교 의과대학 을지병원 내과학교실<sup>1</sup>, 산부인과학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>2</sup>

### A Case of Crohn's Disease Having Normal Delivery after Infliximab Treatment during Early Pregnancy

Young Woo Jang, Young Sook Park, Seong Hwan Kim, Yun Ju Jo, Young Kwan Jo, Sang Bong Ahn, Yong Soo Seo<sup>1</sup> and Young Ok Hong<sup>2</sup>

Departments of Internal Medicine, Obstetrics & Gynecology<sup>1</sup>, and Pathology<sup>2</sup>, Eulji General Hospital, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea

Infliximab is a chimeric IgG1 monoclonal antibody to tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  used in the treatment of steroid refractory or dependent Crohn's disease (CD). Patients with active CD are more likely to experience stillbirth, preterm labor, or small for gestational aged babies. The safety of administering infliximab in pregnant patients is not well documented. A 25-year-old woman, who was diagnosed with small bowel CD three years ago, was admitted to our hospital due to the aggravation of abdominal pain. She had been treated with mesalazine, azathioprine and intermittent steroid for three years. After admission, she did not respond to steroid therapy, we decided to try infliximab. After the administration of infliximab, epigastric pain was relived and Crohn's disease activity index score decreased significantly. However after the fourth infusion of infliximab, the patient became aware that she was ten gestational weeks old pregnancy state. After then, infliximab was stopped and maintained by mesalazine. The patient gave birth to a healthy baby via normal vaginal delivery without the recurrence of CD. This case suggests that infliximab administration is safe during the early period of pregnancy. Thus, we report this case with a review of literature. (*Korean J Gastroenterol* 2013;61:37-41)

**Key Words:** Crohn disease; Infliximab; Pregnancy

## 서 론

크론병은 식도에서 항문까지 전 소화기관을 침범하는 만성 염증성 질환으로 복통, 설사, 체중 감소 등의 증상과 장협착, 장누공, 복강 농양 및 위장관 출혈 등의 합병증을 초래할 수 있다. 국내에서도 유병률이 꾸준히 늘고 있으며 특히 10대에서 20대에 높은 발병률을 보이는 크론병 환자들은 결혼, 임신, 출산 등 일련의 과정을 겪게 된다.<sup>1</sup>

크론병은 CD4+ T 세포 활성화에 의해 tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ 의 증가가 중요한 병인으로 알려지면서<sup>2</sup> TNF- $\alpha$

의 작용을 차단하기 위한 약들이 개발되었다. Infliximab은 TNF- $\alpha$ 에 높은 특이도와 친화도를 가졌고 75%는 사람, 25%는 쥐의 서열로 이루어진 단 클론항체로, IgG1 이성접합체이다. 중증 크론병의 급성 악화 및 누공성 크론병에 효과적이며 관해 유지에도 중요한 약물<sup>3</sup>로 국내에서도 보험인정으로 처방이 가능해졌고 최근 그 처방이 빠르게 늘고 있다.

그러나 임신 시에 infliximab의 투약의 안정성에 대해서는 제한적인 보고가 있을 뿐이며<sup>4,5</sup> 아직 국내에서의 보고는 없는 실정이다. 저자들은 25세 크론병 여자 환자에서 infliximab 투약 도중 비계획 임신이 되었으나 성공적인 임신 유지 및

Received January 30, 2012. Revised April 20, 2012. Accepted April 21, 2012.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 박영숙, 139-231, 서울시 노원구 한글비석길 14번지, 을지대학교 을지병원 소화기내과

Correspondence to: Young Sook Park, Division of Gastroenterology, Eulji General Hospital, Eulji University School of Medicine, 14 Hangeulbiseok-gil, Nowon-gu, Seoul 139-231, Korea. Tel: +82-2-970-8207, Fax: +82-2-970-8621, E-mail: pys1109@eulji.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

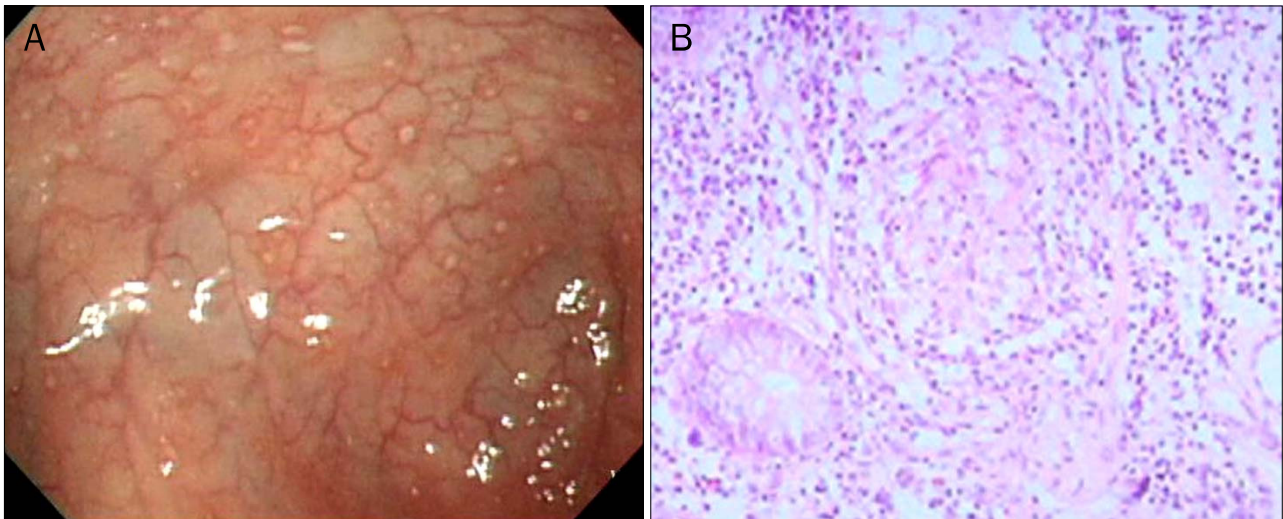
정상분만과 출산 이후 3년의 추적관찰 동안 특별한 문제가 없는 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

## 증 례

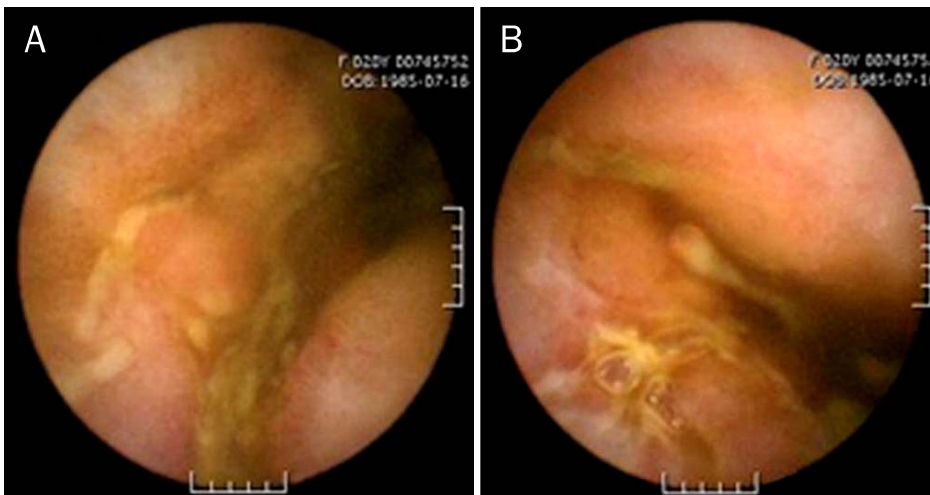
크론병으로 치료받던 25세 여자가 2008년 8월 복통이 악화되어 입원하였다. 환자는 3년 전(2005년 7월) 반복되는 상복부 통증을 주소로 입원하여 크론병으로 진단받았다. 당시 가족력이나 사회력은 없었으며 위내시경 검사에서 역류성식도염 이외에 특이소견 없었다. 대장내시경에서 회맹판에 다발성 아프타궤양 및 반흔성 변화가 있었으며 항문연 상방 35 cm 구불결장에도 다발성 아프타궤양이 있었다. 회맹판 조직검사는 급만성 염증세포만이 있었으나 구불결장의 조직생검결과 육아종의 소견이 있었으며(Fig. 1) 캡슐내시경에서 공장

및 회장에 종주형 궤양 및 협착이 있어 소장 및 대장을 침범한 크론병으로 진단하였다(Fig. 2).

환자는 메살라진(Pentasa<sup>®</sup>; Ferring Pharm. Korea Ltd., Seoul, Korea) 1.5 g과 경구스테로이드 40 mg 복용 후 증상이 호전되어 스테로이드 용량 감소 후 메살라진 3 g으로 유지하였다. 환자는 3개월 후 2005년 10월 항문주위 농양이 발생하여 metronidazole 투약 후 호전되었고 이후 크론병의 악화에 의한 상복부 통증으로 간헐적인 고용량의 스테로이드를 투약하였으며 면역조절제인 azathioprine (아자프린<sup>®</sup>; Korea United Pharm. Inc., Seoul, Korea) 100 mg을 2006년 9월부터 메살라진과 함께 투여하였다. 2008년 7월 복통의 악화로 복부 컴퓨터단층촬영 및 바륨소장조영술을 시행하였다. 말단 회장 부위의 부종과 조영 증가 소견을 보였고 erythrocyte sedimentation rate (ESR)은 57 mm/hour, CRP 6.21 mg/dL



**Fig. 1.** Colonoscopic and microscopic findings of sigmoid colon. (A) It showed aphthous ulceration 35 cm from anal verge. (B) Microscopically it showed chronic inflammation and granuloma (H&E, ×400).



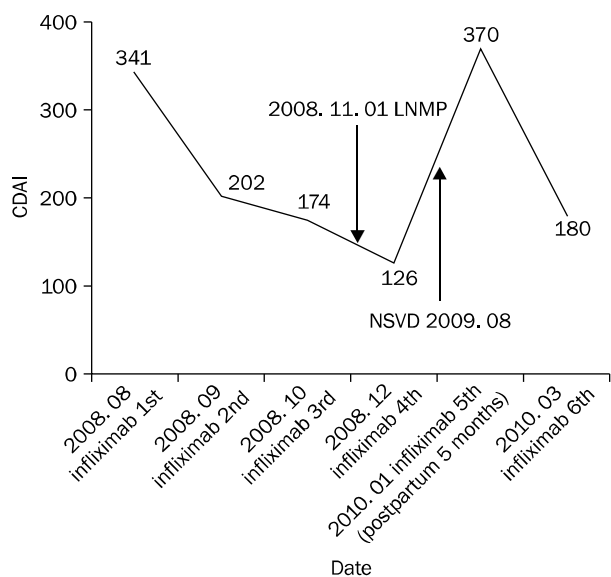
**Fig. 2.** Capsule endoscopy. It showed segmental longitudinal ulcerations on the jejunum (A) and ileum (B).

로 상승되어 있어 스테로이드 정주 치료를 시작하였다. 이후 환자의 증상이 호전되어 경구 스테로이드를 당분간 유지하기로 하고 퇴원하였으나 7일 후 상복부 통증의 악화로 재입원하였다. 발열은 없었으나 상복부압통이 있었고 말초혈액검사에서 백혈구  $5,440/\text{mm}^3$ , 혈색소  $9.5 \text{ g/dL}$ 로 수 개월 전에 비해 빈혈이 악화되었으며 CRP는  $6.51 \text{ mg/dL}$ 로 상승되어 있었고 Crohn's disease activity index (CDAI) 302점이었다. 당시 B형 간염의 항원, 항체는 음성이었고 결핵의 과거력은 없었다. 2005년 크론병으로 진단받고 증상의 악화로 간헐적으로 고용량의 스테로이드를 투여하였으며, 면역억제제 및 메살라진을 유지하는 상태에서 2008년 7월 스테로이드 정주 요법을 시도하였으나 일시적인 반응 후 다시 통증이 악화되었기에 생물학적 제제인 infliximab  $5 \text{ mg/kg}$ 을 투여하기로 결정하였다.

2008년 8월 첫 번째 주사 후 증상의 호전을 보여 2주째 및 6주째 주사하였다(Fig. 3). 2008년 12월 4차 infliximab 주사하였으며 더 이상의 복통은 호소하지 않았고 CDAI는 126점으로 감소하였다.

환자는 2008년 11월 1일 마지막 생리를 하였으며 12월 4차 infliximab 투여 당시 임신 7주 상태였으나 임신 사실을 알지 못하였다. 이후 임신 10주에 임신 사실을 알았으며 비계획 임신이었으나 강력히 임신 유지를 원하였다. 환자와의 상의 후 더 이상의 infliximab은 투약하지 않았으며 메살라진만 매일  $3 \text{ g}$ 을 복용하였고 임신기간 중 복통의 재발 없이 CDAI는 150 이하로 유지되었다.

임신 41주에  $3 \text{ kg}$ 의 건강한 여아를 질식분만하였으며 모유



**Fig. 3.** Crohn's disease activity index (CDAI) score and infliximab treatment. LNMP, last normal menstrual period; NSVD, normal spontaneous vaginal delivery.

수유를 시작하였다. 신생아에게 bacillus calmette-guérin (BCG), measles, mumps, rubella (MMR), oral polio vaccine (OPV)의 생백신을 포함한 예방접종을 지침에 맞추어 진행하였다. 분만 5개월 후 복통이 다시 악화되고 설사가 동반되었는데, 복부 컴퓨터단층촬영에서 2008년 8월에 비하여 회맹관과 회장의 부종과 염증이 더 진행된 소견이 있었으며 CDAI도 370점으로 다시 상승하여 모유 수유 중 5번째 infliximab 투여를 시작하였고 이후 수유는 4개월간 지속하였다. 환자는 infliximab 재투여 후 관해 유지되어 8주 간격으로 infliximab을 투여하고 있으며 3년 후 추적관찰에서 아이는 특별한 문제 없이 건강하게 자라고 있다.

## 고 찰

크론병이 임신 도중 악화되는 비율은  $1/3$  정도이다.<sup>6</sup> 임신 도중 질병의 임상경과는 임신 당시 질병의 활성도에 의해 좌우된다. 즉, 임신 전 비활동성인 경우 대부분 비활동성인 상태를 유지하지만 임신 전 활동성인 경우에는 약 70%에서 임신 기간 중에 질병 활동성이 지속되거나 악화될 수 있다.<sup>7</sup> 일반적으로 급성악화 시기에 임신이 되었을 경우 조산, 유산, 사산, 저체중아 출산 등 임신 합병증이 발생할 확률이 2-3배 높아진다. 하지만 관해기에서 임신유지 및 출산은 정상인에 비해 뒤지지 않는다.<sup>8,9</sup> 따라서 임신에 나쁜 영향을 미치는 것은 약제가 아니라 질병의 활성도이므로 임신을 유지하기 위해서는 크론병의 조절이 중요하다. 메살라진은 임신 및 수유에 안정성이 인정되어 있다. 그러나 급성 악화기에 사용하는 고용량의 스테로이드, 항생제, 사이클로스포린 등은 기형아의 위험성은 높지 않지만 조산 및 저체중아의 위험은 높아지므로, 임신 기간 중 크론병의 악화와 임신 및 태아의 합병증을 예방하기 위해서는 계획적인 임신에 대한 교육이 절실히 필요하다.<sup>10</sup>

1998년 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서 승인된 infliximab은 세포에 결합되기 전의  $\text{TNF-}\alpha$ 의 차단과 대식세포나 활성화된 T-림프구의 표면에 있는  $\text{TNF-}\alpha$ 의 과도한 항진을 차단하여<sup>11</sup> 크론병, 궤양성대장염, 건선, 류마티스관절염, 강직성척추염 등의 질환의 치료에 사용된다.

Infliximab은 FDA에서 B등급<sup>12</sup>으로 분류하였다. 이는 동물실험에서 태아에 해가 없는 것을 의미하며 인체를 대상으로 시행한 대조 임상연구는 없기에 임상에서 처방을 주저하는 경우가 많다. 외국의 연구를 보면 크론병 환자를 대상으로 전향적인 연구를 시행한 TREAT registry에서 66명의 임신부가 있었고 이 중 36명에게 infliximab을 투여하였다. 기형아의 출산은 infliximab 투여군에서 없었으며 조산( $11.1\% \text{ vs. } 7.1\%$ ;  $p=0.53$ )이나 신생아합병증( $8.3\% \text{ vs. } 7.1\%$ ;  $p=0.78$ )은 투여하지 않은 군과 큰 차이가 없었다.<sup>13</sup> 또한 131명의 임신부에게

infliximab을 투여한 보고가 있는데 결과를 확인할 수 있는 96명 중 82명이 크론병 환자였다. 정상분만이 67% (64/96)였으며 유산 15% (14/96), 치료적 유산 19% (18/96)로 infliximab을 투여하지 않은 크론병 임신환자의 결과와 비슷하였다.<sup>14</sup>

다른 보고에서는 10명의 임신 중인 크론병 환자를 대상으로 infliximab을 질병의 악화방지를 위해 투여한 바 있으며, 이 중 8명의 환자에게 관해유지를 위해서 임신기간 동안 2개월에 한 번씩 지속적으로 infliximab을 투여하였고 2명의 환자는 임신 중 크론병이 악화되어 임신초기 및 후기에 각각 1회 투여하였다. 10명의 신생아 모두에서 선천성 기형이나 자궁 내 성장지연은 없었으나 3명의 조산, 1명의 저체중아 출산이 있었다.<sup>15</sup>

Infliximab은 이론적으로는 인간의 정상부(constant region)의 IgG1를 포함하고 있는데 1분기에 소량이 태반을 통과하고 주로 2, 3분기에 태반을 통과한다고 알려져 있으며, 분만 시 그 통과가 최대치에 이르기 때문에 임신 3분기 이후에는 infliximab의 투여를 금한다는 의견도 있었다.<sup>16</sup> 따라서 임신 2, 3분기 투여에 대한 연구도 추후에 이루어져야 하겠다. 이번 증례에서는 infliximab을 임신 전 3회 및 임신 7주에 1회 투여하였다. 이후 환자가 복통 없이 임신을 유지하여 더 이상의 infliximab을 주사하지는 않았으며, 정상 여아를 41주에 질식분만하여 임신 초기 infliximab이 태아에게 안전하였고 오히려 임신 전에 질병의 활성도를 안정시켜 더 좋은 임신 결과를 얻었던 것으로 생각된다. Vasiliasukas 등<sup>17</sup>은 임신 기간 중 8주 간격으로 infliximab을 투여받은 난치성 크론병 환자의 유아에서 infliximab의 농도를 측정하였다. 분만 6주 후 혈청에서 성인의 치료농도에 해당되는 수치로 infliximab이 검출되었지만 모유에서는 검출되지 않았기에 모유를 통해서 유아에게 전달되지 않는 것으로 판단된다. 따라서 이번 증례와 같이 infliximab 투여 중 모유 수유도 안전하다고 본다. 하지만 크론병 조절을 위해 임신 중 infliximab을 8주 간격으로 10 mg/kg로 투여한 후 출산한 유아에서 BCG 접종 후 파종성 감염으로 사망한 증례<sup>18</sup>가 있으며, infliximab의 반감기가 8-10일로 길기 때문에 장기적으로 유아의 면역계에 어떤 영향을 미치는지는 지속적인 관찰 및 추적이 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 크론병 환자는 의사와 상담 후 임신과 출산을 계획하는 것이 중요하며 활성기에는 임신을 피하는 것이 이상적이다. 불가피하게 infliximab 투여 중 임신이 되었다면 환자의 증상이 회복되기까지, 적어도 임신 중반부까지는 안전하게 사용할 수 있으므로 불필요한 임신중절을 피하고, 의사와 환자 모두 분만 시기까지 두려움 없이 질병의 활성도를 낮추는 일에 최선을 다하면 될 것으로 생각된다. 또한 임신을 원하는 활동성 크론병 환자에서는 조기에 생물학적 제제를 사용하

여 질병의 관해를 유도함으로써 더 좋은 임신 결과를 얻을 수도 있을 것으로 제안한다.

## REFERENCES

1. Yang SK, Yun S, Kim JH, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:542-549.
2. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998;115:182-205.
3. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al.; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
4. Lee SH. Use of TNF inhibitor in particular clinical settings. *J Korean Rheum Assoc* 2009;16:264-270.
5. Papa A, Mocci G, Bonizzi M, et al. Use of infliximab in particular clinical settings: management based on current evidence. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1575-1586.
6. Habal FM, Ravindran NC. Management of inflammatory bowel disease in the pregnant patient. *World J Gastroenterol* 2008;14:1326-1332.
7. Kim WH. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Intes Res* 2003;2:141-158.
8. Alstead EM, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gut* 2003;52:159-161.
9. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;58:229-237.
10. Park YS. Support good quality of life. *Intes Res* 2010;8(Suppl 2):103-110.
11. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghayeb J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995;7:251-259.
12. Kwan LY, Mahadevan U. Inflammatory bowel disease and pregnancy: an update. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:643-657.
13. Lichtenstein G, Cohen RD, Fegan BG, et al. Safety of infliximab in Crohn's disease: data from 5000-patients TREAT registry. *Gastroenterology* 2004;126(Suppl 2):A54.
14. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2385-2392.
15. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:733-738.
16. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1846-1854.
17. Vasiliasukas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: evidence for transplacental transfer

of maternally administered infliximab to the newborn. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1255-1258.

18. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report:

Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. J Crohns Colitis 2010;4:603-605.