대 한 류 마 티 스 학 회 지
Vol. 15, No. 2, June, 2008

□ 증 례 □

Rituximab으로 치료한 전신홍반루푸스, 피부근육염 중첩증후군 환자에서의 신경정신 루푸스 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 류마티스내과, 순천향대학교 의과대학 류마티스내과*

이성근 · 유 빈 · 김경민 · 최형오 · 오지선 · 나성수* · 김용길 · 이창근

= Abstract =

Successful Treatment of Neuropsychiatric Syndrome with Rituximab in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus and Dermatomyositis Overlap Syndrome

Seung Geun Lee, Bin Yoo, Kyung Min Kim, Hyung Oh Choi, Ji Seon Oh, Seung-Su Nah*, Yong Gil Kim, Chang-Keun Lee

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, Korea*

A 31-year-old woman was referred to our hospital and diagnosed as overlap syndrome with systemic lupus erythematosus and dermatomyositis. After completing the fourth cycle of intravenous immunoglobulin therapy, the patient developed acute confusional state with the Glasgow Coma Scale of 7. Considering the lack of response to high dose corticosteroid therapy (methylprednisolone 1 g per day for 3 days), rituximab (500 mg per week) was administered twice. The next day after the administration of the first dose of rituximab, the level of consciousness started to improve and 15 days after rituximab, mental status was fully recovered. The proportion of CD19+ B cells started to decrease within 1 week after the administration of rituximab and remained depleted for 14 weeks. There was also a gradual decrease in serum CD40 and CD80 concentration measured by ELISA up to 4 months. This case suggests the effect of rituximab for the treatment of neuropsychiatric lupus.

Key Words: Central nervous system lupus, Rituximab, CD40, CD80

＜접수일 : 2008년 3월 30일, 심사통과일 : 2008년 5월 2일＞

※통신저자 : 유 빈
서울시 송파구 풍납 2동 388-1
서울아산병원 류마티스내과
Tel : 02) 3010-3282, Fax : 02) 3010-6969, E-mail : byoo@amc.seoul.kr

서 론

전신홍반루푸스(Systemic lupus eryethematosus)는 자가반응 T 림프구의 활성화와 B 림프구의 자가항체 과다생성으로 인한 여러 장기의 염증과 손상으로 발생하는 자가면역 질환이다. 신경정신 루푸스(neuropsychiatric lupus)는 삶의 질 저하, 생존율의 감소, 다른 장기 손상과의 관련성이 알려져 있으며 (1,2), 치료에 불응적인 경우가 많고, 루푸스 신장염과 같은 표준적인 치료방법이 확립되어 있지 않아 치료에 어려움이 있다.

Rituximab은 B 림프구 표면의 CD20에 대한 키메라 생쥐 가변부위/사람 IgGκ1 단클론 항체로서, 항체 또는 보체 의존성 세포독성, 세포 자멸사 유도로 B 림프구를 제거함으로써 기능을 나타낸다고 알려져있으며 (3), 최근에 rituximab의 루푸스 장기 관해 유지의 기전으로서 CD40/CD40L, CD28/CD80, CD86 경로 하향조절이 보고되었다 (4,5). 근래에 rituximab은 통상적인 면역억제제의 사용에도 불구하고 조절되지 않은 루푸스의 다양한 임상소견을 치료하기 위하여 사용되어, 좋은 반응이 보고되었고 (6-8), 신경정신 루푸스에서도 rituximab 치료의 효과와 안전성이 보고된 바 있다 (4,5).

저자들은 rituximab 치료로 빠른 호전을 보인 전통적 면역억제 치료에 불응성인 신경정신 소견을 동반한 루푸스 피부근육염 중첩증후군 환자를 경험하여 이를 보고한다.

증 례

31세 여자가 외부 병원에서 진단받은 루푸스를 주소로 본원을 방문하였다. 환자는 14년 전 다발관절염, 신장염, 항핵항체 양성 소견으로 루푸스를 진단받고 치료하였으며, 내원 6개월 전부터는 면역억제제 투약 중단하고 경과 관찰 중인 상태였다. 전원 후 시행한 검사상 항핵항체가 반점모양(speckled) 양상으로 1:1,280 역가로 양성이었다. 항dsDNA항체 9.9 IU/mL (정상범위 0～7), 항Sm항체, 항RNP항체, 항SSA항체, 항SSB항체가 양성이었고, 항Scl70항체는 음성이었다. 심초음파상 우심실 우심방 압력차이 52 mmHg의 안정폐동맥 고혈압이 있었다.

1년 후, 환자는 얼굴, 등, 손등의 다발성 홍반(erythematous patch), 근력 척도 상 4/5의 상하지 근위부 근육의 쇠약을 주소로 입원하였다. 근육 효소가 creatine kinsase (CK) 763 IU/L (50～250), aldolase 61.1 U/L (2～7.6)로 상승되어있었고, 근전도 및 신경전도 검사상 활동근육병증(active myopathy)소견을 보였고, 하지 MRI상 양측 넙다리곧은근, 가쪽넓은근에 염증소견을 관찰할 수 있었다. 루푸스와 피부근육염의 겹침증후군으로 진단하고, 프레드니솔론(prednisolone, PD) 1 mg/kg 투여를 시작하였다.

3개월 동안, PD 1 mg/kg를 유지하였으나, 근위부 상지 근육 위약이 근척도 3/5로 악화되고, 근육 효소 수치가 CK 2559 IU/L, aldolase 29.4 U/L로 상승되어 면역글로불린(2 g/kg) 투여를 시작하여, 1개월 간격으로 3회 투약 하였다. PD는 면역글로불린 투여를 시작하면서 0.5 mg/kg/day로 감량하여 유지하였다.

3회 째 면역글로불린 투여 2주 후, 발열 및 ESR 100 mm/hr로 상승소견 보여, 시클로포스파미드 50 mg 하루 1회 경구 투약을 시작하였고, 2주 후, 면역글로불린 4회 째 투약을 위하여 입원하였다. 입원 당시 38.0°C의 발열이 있었고, 근력은 근위부 상, 하지 근육이 각각 근력 척도 상 3/4, 4/5로 이전과 같게 유지되는 상태였다. 검사상 혈색소 13.8 g/dL, 백혈구 2,900/mm^3 혈소판 134,000/mm^3, 크레아티닌 0.7 mg/dL, 포도당 102 mg/dL, 콜레스테롤 294 mg/dL, 단백질 8.2 g/dL, 알부민 2.5 g/dL, AST/ALT 95/49 IU/L, 나트륨 138 mEq/L, 칼륨 3.7 mEq/L, 염화물 106 mEq/L, ESR 107 mm/hr, CRP 1.53 mg/dL, C3/C4 33.4/4.5 mg/dL, 항dsDNA항체 6.0 IU/mL, CK 150 IU/L, aldolase 14.0 U/L였다. 소변 검사상 단백뇨, 혈뇨, 농뇨 음성 소견이었다. 시클로포스파미드에 의한 백혈구, 혈소판 감소로 평가하고, 시클로포스파미드 투약을 중단하고 입원 2～5일 동안 4회 째 면역글로불린을 투여하였다.

입원 6일 째, 환자의 의식상태가 통증 자극에도 눈을 뜨지 못하고, 자발적인 대화가 전혀 없으며, 통증에 자극을 제거하기 위한 국소화 반응을 보이는 Glasgow coma scale (GCS) 7점 상태로 갑자기 변하였다. Syetemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) 는 16점으로 평가 되었다. 뇌척수액

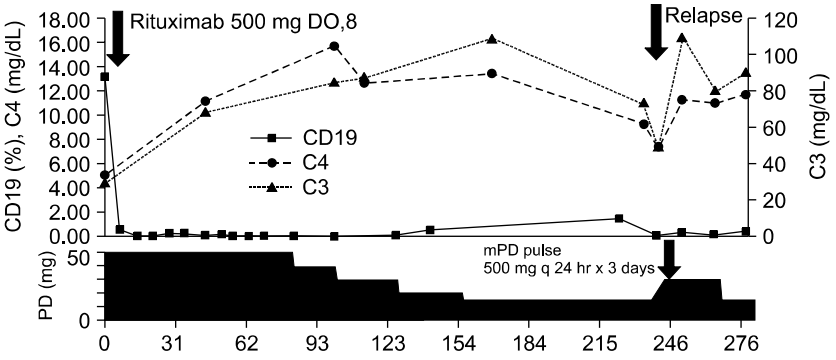

Fig. 1. Serial changes in the proportion of CD19 (+) lymphocytes, the concentration of C3 and C4, and the dosage of prednisolone. Transverse axis indicates days after the administration of rituximab. C: complement.

검사상 적혈구 580/mL, 백혈구 1/mm^3, 단백질 874.8 mg/dL, 포도당 34 mg/dL, adenosine deaminase 16.8 U/L, IgG 지표(IgG Index) 0.61, 올리고 클론띠(oligoclonal band) 양성 소견이었고, 그람염색 및 배양 검사상 분리되는 세균은 없었다. 뇌 MRI상 왼쪽 대뇌 부챗살에 다발성 T2 고신호 강도 병변이 관찰되었다. 신경정신 루푸스, 급성혼돈상태(acute confusional state)로 평가하였고, 입원 7～9일 째, 메틸프레드니솔론(methylprednisolone, mPD) 1 g을 3일 동안 투약하고 이후, PD 1 mg/kg를 유지하였다. 입원 12일까지 의식상태 호전이 없어, 입원 13일에, rituximab 500 mg을 투여하였다. 투여 1일 후, 환자는 의식 상태가 급격히 호전되어 부르는 소리에 눈을 뜨고, 지남력 장애 외에 정상 소견으로 GCS 13 점으로 평가되었다. 입원 20일에 rituximab 500 mg을 한 차례 더 투여 하였다. 입원 21일에 자발적으로 눈을 뜨고, 지남력을 회복하여, 의식상태가 GCS 15점으로 호전되었고, SLEDAI는 6점으로 평가되었으며, CSF analysis 상 IgG 지표 0.01 소견이었다.

Rituximab의 B 림프구 고갈 및 표면 신호전달 물질에 대한 효과를 관찰하기 위하여 CD19(+) 림프구 비율(flow cytometry, Becton-Dickinson bioscience, USA) 및 혈장 CD40, 80 농도(ELISA, Bender Medsystems, Vienna, Austria)를 1～2주 간격으로 각각 9, 4개월 동안 측정하였고, rituximab 투여 1주 이내에 발생하여 약 14 주 동안 지속된 CD19(+) 림프구의 고갈(B lymphocyte < 5/mm^3) 및 약 18주 동안의 점진적인 CD40, 80 농도의 감소를 관찰할 수 있었다(그림 1, 2).

이후 환자는 추가적인 면역억제제 투여 없이 PD

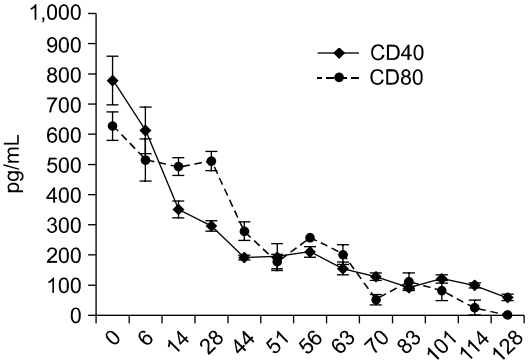

Fig. 2. Serial change in the concentration of CD40 and CD80. Transverse axis indicates days after the administration of Rituximab. Vertical axis indicates the concentration of CD40 and CD80 measured by ELISA. (Reference value, CD40:7.8～500 pg/mL, CD80:320～20.000 pg/mL)

를 1개월에 10 mg씩 감량하였고, rituximab 투여 6개월 후, PD 15 mg 유지하면서, 근위부 근력 상지 5/5, 하지 3/5으로 유지 되었다. Rituximab 투여 8개월 후, 환자는 발열, 안면 홍반, 근력척도상 0/5의 사지마비를 주소로 입원 하였으며, 검사상 용혈성 빈혈, 혈소판 감소가 있었고, 척수 MRI상 T2 고신호 병변이 C1-T1 수준에 있어, 신경정신 루푸스 척수병증으로 진단하였다. 다시 스테로이드 충격요법 및 메토트렉세이트 투여 하였으나 반응이 없었으며, 폐렴 합병되어 집중치료 시행하였고, 입원 2개월 후 폐동맥 고혈압에 동반된 심부전 및 심정지로 사망하였다.

고 찰

본 증례에서 저자들은 rituximab 치료를 통하여 기존의 면역억제치료에 저항성인 루푸스 재활성화와 이에 동반된 급성혼돈상태의 신속한 호전을 관찰할 수 있었다. Rituximab 투여 1일 후 환자의 의식 상태는 GCS 7점에서 13점으로 호전되었고, 투여 8일에 정상 의식상태를 회복하였다. 문헌 조사를 통하여 기존의 면역억제 치료에 저항성인 급성혼돈상태 치료를 위하여 rituximab을 사용하고, 치료 반응의 시간적 경과를 확인할 수 있는 7증례를 발견 하였는데, 모두 치료 일주일 이내에 정상 혹은 각성상태로 의식을 회복하였다 (4,5).

Rituximab 치료 약 4개월 후부터 B 림프구 고갈의 회복을 관찰할 수 있었다. 질병의 중증도와 투여한 rituximab의 용량이 다양하여 직접적인 비교는 어려우나, rituximab 치료 후 B 임파구 수의 회복까지 기간은 3개월에서 48개월까지 보고된 바가 있고, Looney 등은 치료 1년 후, 기저 수치의 65%를 회복한다고 보고하였다 (6,7). CD19(+) B 림프구 고갈의 회복으로부터 임상적인 재발까지 4개월의 기간이 있었는데, 이러한 시간적 차이는 Tokunaga 등의 보고에서도 지적된 바가 있다 (5). Rituximab에 의하여 B 림프구가 급격히 고갈된다고 하더라도, 이미 생산된 자가항체는 수 주간 혈장 내에 남아있을 수 있고, rituximab이 작용하지 못하는 형질세포로부터 자가항체의 생성이 지속될 수 있다. 또한, 신경정신 루푸스의 발병기전에 있어서, 혈액뇌장벽 손상의 중요성은 알려져 있으나 (9), rituximab은 146 kDa의 분자량을 갖는 핼액뇌장벽을 쉽게 통과할 수 없는 물질이고, rituximab 투여 24시간 후, 뇌척수액과 혈장의 rituximab의 농도를 측정하여, 각각 0.3, 279 μg/mL로 큰 농도 차이가 있음이 8명의 환자에서 보여진 바 있다 (4). 이러한 사실들은 항체 또는 보체 의존성 세포독성 외에 rituximab의 다른 작용기전이 있음을 시사한다.

본 연구에서 저자들은 B, T 림프구 표면의 costimulatory pathway에 대한 rituximab의 영향를 알아보기 위하여 혈장 CD40, 80 농도를 1~2주 간격으로 ELISA로 측정하여, 측정 종료 시점인 4개월까지 시간에 따른 CD40, 80 농도의 지속적인 감소를 관찰하였다. 루푸스 병태생리에 있어서 CD40-CD40L costimulatory pathway가 관여할 가능성을 뒷받침하는 근거로서, CD40L-CD40 상호작용과 항dsDNA항체 수준 (12), SLEDAI (13)와의 관련성, 신경정신 루푸스 환자에서 rituximab 치료 후 CD40+ CD19 림프구의 감소가 보고되었다 (4,5). 수용성 CD40은 항 CD40 항체에 의한 B 림프구 표면 결합 CD40의 진입(engagement)에 의해 유도 되어, TNF-α 전환 효소(tumor necrosis-alpha converting enzyme)에 의하여 B 림프구 표면 결합 CD40이 분할(cleavage)되어 생성됨을 보인 시험관 내 증거가 있다 (10). 또한, 수용성 CD40은 CD40L와 결합하여, 세포표면 CD40-CD40L 사이의 결합을 억제 한다 (11). 이러한 사실들을 바탕으로 수용성 CD40은 CD40/CD40L costimulatory pathway의 음성 되먹임 조절 기전으로 작용할 가능성이 제시되었다. 따라서, 증가된 수용성 CD40 농도는 B 림프구 표면 CD40- CD40L costimulatory pathway가 항진된 상태를 시사하며, rituximab 투여 후, 수용성 CD40 농도의 감소는 rituximab에 의한 CD40-CD40L costimulatory pathways의 하향조절을 반영하는 것이라 볼 수 있다. 수용성 CD80 또한 SLE 환자에서 혈장 농도가 증가되어 있음이 보여진 바 있고, T 림프구 costimulatory pathway의 조절 이상으로 인한 루푸스의 면역병태생리에 관여할 가능성 및 새로운 루푸스 치료로서 수용성 CD80에 대한 항체의 이용가능성이 제시되었다 (14). 이상의 소견들은 rituximab이 루푸스 환자에서 B 림프구의 감소, CD40/CD40L costimulatory molecule을 통한 B - T 림프구 간의 신호전달 억제 및 수용성 CD80 농도의 감소를 통하여 B 림프구에 의한 자가항체 생성 및 자가면역 T 림프구의 활성도를 감소시켜 본 증례에서 관찰한 것과 같은 신속한 임상적인 호전을 일으켰을 가능성을 시사한다. 수용성 CD80의 CD80-CD28 costimulatory pathway에 대한 영향의 구체적인 작용기전에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

요 약

본 증례에서 저자들은 루푸스 피부근육염 중첩증후군 환자에서 기존 면역억제제에 내성인 급성혼돈

상태를 rituximab으로 치료하여 신속한 의식상태의 호전 및 질병 활성도의 조절을 경험하였다. Rituximab 투여 후 혈장 CD40, 80 농도의 감소는 B 림프구 고갈 외에 rituximab의 추가적인 작용기전으로 CD40, CD80가 관여하는 costimulatory pathway에 대한 영향을 시사한다.

참고문헌

1. Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. Arthritis Rheum 2007;56:265-73.
2. Blanco FJ, Gomez-Reino JJ, de la Mata J, Corrales A, Rodriguez-Valverde V, Rosas JC, et al. Survival analysis of 306 European Spanish patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 1998;7:159-63.
3. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood 1994;83:435-45.
4. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. Ann Rheum Dis 2007;66:470-5.
5. Tokunaga M, Fujii K, Saito K, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, et al. Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab. Rheumatology (Oxford) 2005;44:176-82.
6. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. Rheumatology (Oxford) 2005;44:1542-5.
7. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. Arthritis Rheum 2004;50:2580-9.
8. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2002;46:2673-7.
9. Abbott NJ, Mendonca LL, Dolman DE. The blood-brain barrier in systemic lupus erythematosus. Lupus 2003;12:908-15.
10. Contin C, Pitard V, Itai T, Nagata S, Moreau JF, Dechanet-Merville J. Membrane-anchored CD40 is processed by the tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme. Implications for CD40 signaling. J Biol Chem 2003;278:32801-9.
11. van Kooten C, Gaillard C, Galizzi JP, Hermann P, Fossiez F, Banchereau J, et al. B cells regulate expression of CD40 ligand on activated T cells by lowering the mRNA level and through the release of soluble CD40. Eur J Immunol 1994;24:787-92.
12. Desai-Mehta A, Lu L, Ramsey-Goldman R, Datta SK. Hyperexpression of CD40 ligand by B and T cells in human lupus and its role in pathogenic autoantibody production. J Clin Invest 1996;97:2063-73.
13. Grammer A, Shinohara S, Vazquez E, Gur H, Illei G, Lipsky P. Normalization of peripheral B cells following treatment of active SLE patients with humanized anti-CD154 (5c8, BG9588). Arthritis Rheum 2001; 44:S282.
14. Wong CK, Lit LC, Tam LS, Li EK, Lam CW. Aberrant production of soluble costimulatory molecules CTLA-4, CD28, CD80 and CD86 in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) 2005;44:989-94.