

## Leflunomide로 치료중인 류마티스관절염 환자에서 발생한 말초 다발신경병증 1예

한양대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 류마티스병원<sup>2</sup>, 신경과학교실<sup>3</sup>

김현철<sup>1</sup> · 전재범<sup>2</sup> · 이경아<sup>1</sup> · 김 담<sup>1</sup> · 김희선<sup>2</sup> · 김승현<sup>3</sup>

= Abstract =

### A Case of Peripheral Neuropathy in a Patient with Rheumatoid Arthritis Treated with Leflunomide

Hyun Chul Kim<sup>1</sup>, Jae-Bum Jun<sup>2</sup>, Kyeong A Lee<sup>1</sup>, Dam Kim<sup>1</sup>,  
Hee-Sun Kim<sup>2</sup>, Seung Hyun Kim<sup>3</sup>

*Department of Internal Medicine<sup>1</sup>, The Hospital for Rheumatic Diseases<sup>2</sup>,  
Department of Neurology<sup>3</sup>, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea*

Leflunomide is a new disease-modifying drug licensed for treatment of rheumatoid arthritis. Recently, neuropathy has been reported with leflunomide. We report a case of peripheral neuropathy in rheumatoid arthritis treated with leflunomide. Nerve conduction study and electromyogram show sensory-motor polyneuropathy of both upper and lower limbs. Leflunomide medication was discontinued and cholestyramine washout was performed with some improvement in a couple of weeks.

**Key Words:** Leflunomide, Neuropathy, Arthritis Rheumatoid

### 서론

Leflunomide (LEF)는 새로운 isoxazol 계통의 항류마티스 제제로, A 77 1726이라는 활성화 물질을 만들

어 면역 억제 작용을 나타낸다. 1998년 미국에서 FDA 승인 후 사용이 증가되고 있으며 류마티스관절염 환자에서 단독 치료 또는 methotrexate (MTX)와의 병합요법으로 효과적인 것으로 알려져 있다 (1,2). LEF의 흔한 부작용으로는 설사, 간효소의 증가, 혈압의

<접수일 : 2008년 5월 13일, 심사통과일 : 2008년 9월 2일>

※통신저자 : 전 재 범

서울시 성동구 행당동 17번지 133-792

한양대학교 의과대학 내과학교실 류마티스병원

Tel : 02) 2290-9244, Fax : 02) 2298-8231, E-mail : junjb@hanyang.ac.kr

상승, 알러지 반응 등이 알려져 있으며 (3) 최근 일본에서 LEF와 연관된 폐독성으로 많은 환자가 사망하였다는 보고가 있어 논란이 되어 왔다. 이와 같이 잘 알려져 있는 부작용 이외에 최근 국외에서 LEF에 의한 신경병증(neuropathy)이 보고된 바 있고 여러 연구 논문이 발표되고 있으나 아직 국내에서의 보고는 없다. 저자들은 LEF를 사용하여 치료하고 있는 류마티스관절염 환자에서 말초 다발신경병증(peripheral polyneuropathy)을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고 하고자 한다.

## 증 례

**환 자:** 73세 여자

**주 소:** 양 하지의 작열통(burning pain)

**현병력:** 4일전 악화된 양 하지의 작열통과 저린감이 있어 내원하였다.

**과거력:** 5년 전 고혈압을 진단 받고  $\beta$ -blocker, angiotensin receptor blocker를 복용 중이었으며, 3년 전 당뇨병으로 진단 받고 metformin을 복용하고 있었다. 약 3년 전 본원에서 류마티스관절염을 진단 받고 hydroxychloroquine, sulfasalazine, MTX 등으로 치료하였으나 효과가 없어 LEF, MTX, steroid를 사용하였으며, LEF는 loading dose없이 하루 10 mg씩 투여하였다, 내원 4개월 전 무릎 관절치환술로 1개월간 LEF 사용을 중지하였으며, 내원 2개월 전 환자 임의로 1개월간 LEF 사용을 중단하여, 총 34개월 가량 LEF를 투여하였다.

**가족력:** 특이 사항은 없었다.

**신체검사:** 내원 당시 활력징후는 정상이었다. 급성 병색에 의식은 명료하였고 영양 상태는 양호하였다. 양 하지의 무릎 관절을 포함하여 통증을 호소하고 있었으나 운동 감각 이상이나 무릎 관절의 부종, 압통 등의 소견은 관찰되지 않았다.

**검사소견:** 말초 혈액 검사에서 백혈구 수  $5,400 /\text{mm}^3$ , 혈색소  $10.7 \text{ g/dL}$ , 혈소판  $176,000 /\text{mm}^3$ 이었으며, 적혈구침강속도  $21 \text{ mm/hr}$ , C-반응단백은  $0.3 \text{ mg/dL}$  이하였다. 당화혈색소는 6.0, 류마티스인자는  $121 \text{ IU/mL}$  이었고 간기능 검사, 소변검사는 정상이었다. HBs 항원 음성, HBs 항체 양성, anti-HCV IgG 항체 음성, HIV 음성이었고, 정상 갑상선 기능을 보였다.

**신경전도 검사 및 근전도 검사:** 신경전도 검사상 양



**Fig. 1.** MRI imaging of L-spine showed diffuse disc bulging of L4~5.

측 상지의 정중 신경과 척골 신경에서 원위부의 절대잠복기 연장 소견과 함께 감각신경의 신경전도속도 감소를 보였으며 하지에서 비복신경의 감각신경전도 속도도 저하되어 있어 상하지의 감각-운동형 말초신경병증에 합당한 소견을 보였으며, 근전도 검사상 부척수근 및 상하지의 선택된 근육에서 비정상적인 탈분극 소견은 전혀 관찰되지 않아 척수근병증은 배제할 수 있었다.

**방사선 소견:** 요추부 자기공명영상에서 L4-5의 디스크가 전반적으로 bulging 되어 있었다(그림 1).

**치료 및 경과:** 본 환자는 LEF에 의한 다발성 말초신경병증 의심 하에 LEF의 투여를 중지하였고 cholestyramine 8mg을 하루 세 번 11일간 투여하여 wash-out을 시행하였다. 이후 환자는 양 하지의 통증과 저린 증상이 서서히 호전되었다.

## 고 찰

LEF는 1998년 9월 미국 FDA로부터 공인 되었으며 DMARD로써 MTX와 동등한 효과를 나타낸다 (1,4). 약물 작용 기전은 LEF의 대사체인 A 77 1726 이 피리미딘 합성의 rate-limiting step인 dihydroorotate dehydrogenase를 가역적으로 억제하여 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다 (5). 담도와 신장을 통해 배

설되나 담도를 통한 배설이 반감기와 관련되어 있으며, 약 2주 정도의 반감기를 가지고 있다 (6). 또한 cholestyramine이나 charcoal을 사용하면 반감기를 1일 이내로 줄일 수 있다고 보고되고 있다 (7,8). 부작용으로는 설사, 오심, 구토, 간효소 증가, 혈압 증가, 피부 발진 등이 있으며 (3) 시판 후 부작용 조사에서 말초 다발신경병증은 보고되지 않았었다. 2002년 Carulli 등이 처음으로 2명의 환자에서 LEF 사용과 관련되어 말초 신경병증의 발생을 보고하였고 (9), 이후 여러 증례보고가 발표되었으며 전향연구가 시행되어 LEF가 말초 신경병증을 유발시킴이 증명되었다 (10,11). LEF에 의한 신경병증의 기전으로는 phase II conjugation에서 중요한 역할을 하는 uridine의 합성을 억제하여 독성 대사물이 체내에 축적되어 발생하는 것으로 알려져 있다 (12,13). 증상 발현은 평균적으로 약물 사용 후 약 6~10개월인 것으로 나타나고 있으며 (6,10), 신경전도속도 검사에서 주로 axonal, sensory, sensorymotor를 침범하는 것으로 되어 있다. (6). LEF를 사용한 환자의 약 10%에서 신경 전도 속도 검사의 이상을 동반한 신경병증이 발생하며 당뇨병, 고령, 다른 신경 독성 약물 사용이 위험 인자이며 성별, 류마티스관절염 유병기간, LEF의 사용 기간 및 용량, 스테로이드 병합 유무와는 무관한 것으로 나타났다 (10). 본 환자에서는 3년 전부터 LEF를 사용 중이었고 이전에 간간히 양하지의 저린감을 호소하였지만 증상이 미미하였고 당뇨에 의한 것으로 생각하였다. 그러나 새로이 양하지의 심한 burning sense를 호소하여 관심을 갖기 시작하였으며 처음에는 radiculopathy를 의심하였다. 그러나 신경검사서 신경근병증(radiculopathy)이 배제되었고 peripheral polyneuropathy를 시사하는 소견이 보여 여러 가지 원인을 분석하는 과정에서 LEF의 잘 알려져 있지 않은 부작용에 의한 것일수 있다고 생각하였다. 당뇨에 의한 것과 감별이 필요하였는데 그동안 당화혈색소가 6.0으로 비교적 당뇨가 잘 조절되었고 외국의 보고에 따르면 당뇨가 있는 환자에서 좀더 잘 발생하고 악화 될 수 있으므로 당뇨가 있는 환자에서 LEF에 의해 polyneuropathy가 악화 되었을 것으로 생각하였다.

치료로는 약의 빠른 중단이 중요하며 한 연구에서 증상 발현 30일 이내에 약을 중지하였을 때 통계적

으로 유의하게 증상의 호전이 보였으며 (6), cholestyramine으로 wash-out을 하여 효과적으로 치료한 증례 보고가 있었다 (11). 본 환자는 내원 1주일 후에 약의 사용을 중단하였고 cholestyramine으로 10일간 wash-out을 시행하였으며 이후 환자는 양 하지의 동통과 저린감의 증상 호전을 보였다.

LEF에 의한 부작용으로 간질성 폐질환, 간독성 등이 잘 알려져 있지만 신경병증도 최근 외국 보고에 의하면 약 10% 내외에서 발생하고 있다. 따라서 향후 LEF를 사용하면서 세심한 증상 관찰 및 신경학적 감시가 필요하겠고, 의심되는 환자에서 조기에 약제의 사용을 중단하고 cholestyramine을 사용하여 wash-out을 고려해야 할 것이다

## 요 약

LEF는 항류마티스 제제로서 최근 류마티스관절염의 치료제로 많이 사용되고 있다. 저자들은 73세 여자에서 LEF 사용 후 신경병증이 발생하였고 이의 효과적 치료를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다. 향후 본 증례와 같이 LEF의 사용과 관련되어 부작용으로 신경병증이 발생할 수 있음을 염두에 두어야 할 것이다.

## 참고문헌

- 1) Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med 1999;159: 2542-50.
- 2) Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H, Emery P, Deighton C, Rozman B, et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. Arthritis Rheum 2003;48:1513-20.
- 3) Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol 2003;30:1182-90.
- 4) Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gömör B, et al. A comparison of the

- efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:655-65.
- 5) Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:841-9.
- 6) Bonnel RA, Graham DJ. Peripheral neuropathy in patients treated with leflunomide. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:580-5.
- 7) Rozman B. Clinical pharmacokinetics of leflunomide. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:421-30.
- 8) Hill CL. Leflunomide-induced peripheral neuropathy: rapid resolution with cholestyramine wash-out. *Rheumatology* 2004;43:809.
- 9) Carulli MT, Davies UM. Peripheral neuropathy: an unwanted effect of leflunomide? *Rheumatology* 2002; 41:952-3.
- 10) Martin K, Bentaberry F, Dumoulin C, Miremont-Salame G, Haramburu F, Dehais J, et al. Peripheral neuropathy associated with leflunomide: is there a risk patient profile? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16: 74-8.
- 11) Richards BL, Spies J, McGill N, Richards GW, Vaile J, Bleasel JF, et al. Effect of leflunomide on the peripheral nerves in rheumatoid arthritis. *Intern Med J* 2003;62:440-3.
- 12) Fox RI, Herrmann ML, Franfou CG, Wahl GM, Morris RE, Strand V, et al. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999;93:198-208.
- 13) Elkayam O, Yaron I, Shirazi I, Judovitch R, Caspi D, Yaron M, et al. Active leflunomide metabolite inhibits interleukin 1beta, tumor necrosis factor alpha, nitric oxide and metalloproteinase-3 in activated human synovial tissue cultures. *Ann Rheum Dis* 2003;62: 440-3.