

혈액투석 중인 류마티스관절염 환자에서 Etanercept (Enbrel[®])로 치료한 1예

을지대학교 의과대학 내과학교실

백대현 · 송은주 · 이명하 · 이상렬 · 성수아 · 황영환 · 허진욱

= Abstract =

A Case of Treatment with Etanercept in Rheumatoid Arthritis Patient on Hemodialysis

Dae Hyun Baek, Eun Ju Song, Myoung Ha Lee, Sang Ryul Lee,
Su-Ah Sung, Young-Hwan Hwang, Jin-Wuk Hur

Department of Internal Medicine, Eulji University College of Medicine, Seoul, Korea

Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) have been used for rheumatoid arthritis (RA) with the aim of controlling synovitis and reducing radiologic progression. Although methotrexate (MTX) is one of the most effective DMARDs, it may cause severe adverse effects. Especially, hematologic toxicity including leukopenia, thrombocytopenia, and fatal pancytopenia is reported in patients with impaired renal function, since renal excretion constitutes the major route of MTX elimination. Tumor necrosis factor- α (TNF α) inhibitors are well-established biologic agents for the treatment of RA and their clinical efficacy and safety are already demonstrated. But there were few reports on the efficacy and safety in dialysis patients. We described a case of hemodialysis patient with refractory RA that was successfully treated with etanercept, and discussed with literature review.

Key Words: Rheumatoid arthritis, Tumor necrosis factor alpha blocker, Hemodialysis

< 접수일 : 2008년 5월 23일, 심사통과일 : 2008년 9월 10일 >

※통신저자 : 허진욱

서울시 노원구 하계1동

을지병원 류마티스내과

Tel : 02) 970-8561, Fax : 02) 970-8621, E-mail : rheumatism@eulji.ac.kr

서 론

류마티스관절염은 전체 인구의 약 1% 정도 침범하는 전신성 염증성 질환으로 치료를 위해 사용되는 항류마티스 약제는 질병의 활성도를 낮추고 관절 손상을 예방하는 데 있어서 필수적이다. Methotrexate (MTX)를 포함한 대부분의 항류마티스 약제는 효과와 안전성 면에서 우수하지만, 신부전 환자에서는 약력학적인 변동 때문에 독성의 위험이 높다. 특히 중등도 이상의 류마티스관절염 환자에서 가장 널리 이용되는 MTX는 신장으로 배설되기 때문에 (1) 신부전 환자에서 골수억제 등의 치명적인 부작용을 초래할 수 있다 (2). 아직까지 류마티스관절염의 정확한 원인은 밝혀지지 않았지만 염증 반응에 있어서 많은 시토카인들이 관여하는 것으로 알려져 있으며 (3) 그 중 interleukin (IL)-1이나 tumor necrosis factor (TNF)- α 가 중요한 역할을 하고 있다 (4). 이러한 배경으로 TNF- α 억제제들이 개발되어 기존 치료에 대한 불응성의 류마티스관절염 환자에서 사용되어 우수한 효능이 입증되어 왔다. 최근에는 TNF- α 억제제 중 etanercept가 신부전 환자에서 약력학적 특성이 정상 신장 기능을 가진 사람과 비슷하다고 보고된 바 있으나 (5), 실제 임상에서 효과와 안전성에 대한 보고는 거의 없다. 이에 저자들은 기존의 혈액투석을 받고 있는 환자에서 류마티스관절염으로 진단되어 항류마티스 약제로 치료하였으나 반응이 없었던 중증의 류마티스관절염에서 etanercept를 사용하여 호전을 보인 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 78세 남자

주 소: 다발성 관절통

현병력: 환자는 당뇨병성 신부전으로 혈액투석 치료중인 자로 1년 전부터 1시간 이상 지속되는 조조강직이 발생하였고 양 손목, 양 팔꿈치 및 오른쪽 무릎 등 3관절 이상의 다발성 종창과 통증이 있었으며 대칭적인 관절염과 검사상 류마티스 인자 양성 소견으로 류마티스관절염 진단 하에 치료 받고 있었

다. 초기에는 비스테로이드성 진통소염제와 저용량 스테로이드 치료하였으나 무릎 종창과 통증이 반복되어 sulfasalazine 1,000 mg/일 추가하고 prednisolone 7.5 mg/일 증량하였다. 그러나 환자는 관절 증상의 호전을 보이지 않았고 지속적인 다발성 관절의 통증과 종창을 호소하였다.

과거력: 20년 전부터 고혈압이 있었으며, 6년 전 당뇨병으로 진단 받고 이로 인한 신부전으로 1년 전부터 혈액 투석을 시작하였다.

신체 검사: 내원 당시 혈압 150/80 mmHg, 맥박 80/분, 호흡 수 20/분, 체온은 36.8°C이었다. 만성병색을 보였고 의식은 명료한 상태이었다. 양측 어깨관절 및 양측 팔꿈치에서 종창과 압통을 동반한 운동제한 소견을 보였고, 양측 손목의 압통, 왼쪽 손허리 손가락 관절(metacarpophalangeal joint)의 압통, 양측 무릎관절의 운동제한 및 특히 오른 무릎 관절에 종창 및 압통이 관찰되었다.

검사 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 8,890/mm³ 혈색소 8.6 g/dL 혈소판 257,000/mm³였다. 적혈구 침강속도(ESR) 120 mm/hr, C-반응 단백(CRP) 6.45 mg/dL, anti-CCP 항체 >100 IU/mL (정상 <5 IU/mL), 류마티스 인자 77.1 IU/mL이었다. AST/ALT 23/11 IU/L, alkaline phosphatase 461 IU/L, lactate dehydrogenase 443 IU/L이었다. 방사선 검사에서는 양측 어깨관절이 비대칭적으로 좁아져 있고 왼 팔꿈치의 연부조직 종창, 양측 관절강내 삼출액 및 안쪽으로 뼈돌출기가 양쪽으로 전부 돌출된 소견을 보였다. 그리고 왼손 첫 번째 손허리뼈(metacarpal bone) 바닥의 경사, 양측 무릎관절의 비대칭적 협착 소견을 보였다.

치료 및 경과: 지속되는 통증과 종창으로 스테로이드 7.5 mg/일에서 10.0 mg/일로 증량하고 celecoxib 200 mg/일 치료 하였으나, 증상 및 검사 결과 호전되지 않아서 azathioprine 75 mg/일을 추가 하였다. 그러나 증상 악화 및 혈색소 수치 감소, ESR 증가와 CRP 역시 증가하여(그림 1) 불응성의 류마티스관절염으로 판단하였다. MTX 사용을 고려 하였으나 골수 억제 등의 부작용 등을 고려하여 TNF- α 억제제인 etanercept를 사용하기로 결정하였다. Etanercept (25 mg 주 2회, 피하주사) 사용 후 2주 후부터 관절 통증(그림 2)과 종창이 호전되고 류마티스관절염으로 인한 만성 염증으로 교정되지 않던 빈혈이 호전

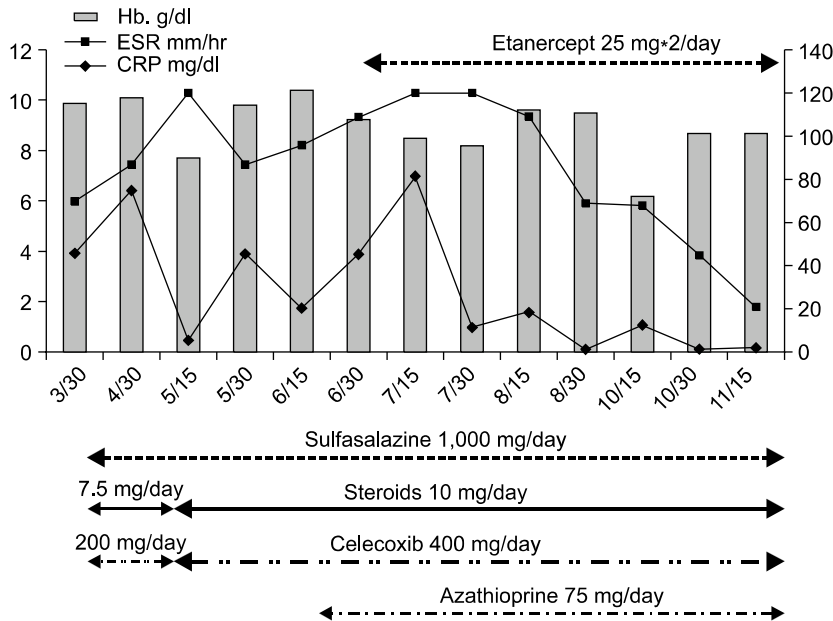


Fig. 1. The alteration of erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) according to etanercept.

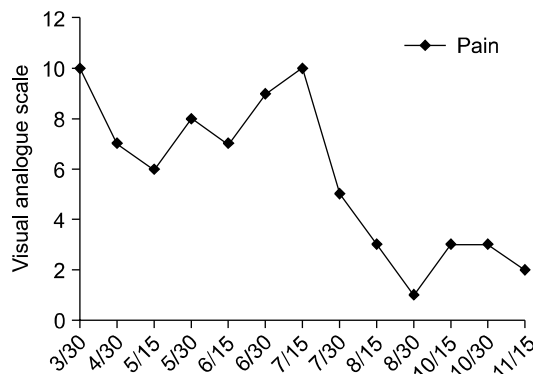


Fig. 2. Time course of pain severity (assessed by visual analogue scale).

되고, CRP 수치 감소되어 현재 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

항류마티스 약제 중 MTX는 작용까지의 기간이 약 1개월 정도로 짧고 강력한 효과를 나타낸다. 장기관찰 연구결과 (6) 및 무작위 대조 연구 등에서 MTX는 방사선학적인 진행을 감소시키고 류마티스

관절염 환자의 사망률을 감소시킨다고 알려져 있다 (7). 하지만 MTX는 심각한 간독성, 폐섬유화, 구내염 그리고 골수억제 등을 초래 할 수 있고 예상 할 수 없는 범혈구 감소증이 약 1.4%에서 발생할 수 있으며 이중 17%는 사망에 이른다는 보고도 있다 (8). 그리고 약 85% 이상이 신장으로 배설되기 때문에 특히 신기능 저하가 있는 환자에게는 고용량뿐 아니라 저용량을 사용하는 경우에도 문제가 될 수 있다 (2,3). 국내에서도 박 등이 신기능이 저하된 고령의 류마티스관절염 환자에서 MTX 사용 후 범혈구 감소증이 발생한 1예를 보고한 바 있으며 (9) 특히 투석으로도 제거되지 않기 때문에 투석 환자에서 치명적인 MTX 부작용 보고들이 많이 있다 (2,8,10)(표 1).

한편 류마티스관절염의 염증반응과 관련되어 있는 것으로 잘 알려진 시토카인들 중에서 TNF를 특징적으로 억제하는 TNF- α 억제제가 불응성의 류마티스관절염에서도 효과가 입증된 바 있어 혈액투석 중이었던 본 환자에서 사용을 고려 하게 되었다. 먼저 약력학적 특성의 변화 가능성과 안전성을 검토하였을 때 etanercept의 경우 약력학적 특징이 정상 신기능을 가진 환자와 신기능 부전인 환자 사이에 특별한 차이가 없음이 보고되어 있었고, 만성 신부전으로 투석을 하는 환자와 정상 신기능을 가진 환자 사

Table 1. Risk factors and outcomes in patients with methotrexate-related pancytopenia

	Gutierrez-Urena et al. (8)	Lim et al. (2)	Kuitunen et al. (10)
No. of patients	70	25	18
Median age (years)	NA	76	72
Median MTX dose (range)	8.2 mg/week (5~15)	12.5 mg/week (7.5~25)	5~30 mg/week
Total MTX dose (mg)	10~4,800	NA	12.5~3,000
Duration of Tx (weeks)	NA	156 (24~480)	30 (2~300)
Renal insufficiency (%)	38 (54)	5 (20)	8 (44)
Hypoalbuminemia (%)	17 (24)	18 (72)	NA
Mortality (%)	12 (17)	7 (28)	8 (44)

NA: not available, MTX: methotrexate, Tx: therapy

이에서 etanercept의 투석 전 후의 농도 비교, 청소율, 약동학적인 차이 비교, 중지 하였을 때 약물 농도를 비교 하였을 때 아무런 약물 농도의 제한 없이도 3개월 동안 정상 신기능을 가진 환자와 큰 차이가 없었다 (5). 이러한 결과와 더불어 최근 혈액투석 환자에서 etanercept를 사용한 사례가 1예 보고되었고 (11) 또 다른 종류의 TNF- α 억제제인 infliximab을 신부전 환자에서 사용한 사례가 2예 보고된 바 있었다 (12,13). 이에 본 저자들은 국내에서의 보험 기준을 고려하여 etanercept를 투여하기로 결정하였다.

Etanercept는 인간 면역글로불린 IgG1의 Fc portion에 2형 TNF 수용체(p75)가 결합되어 있는 두 개의 수용성 접합체로써 TNF- α 수용체와 경쟁적으로 작용하고 용법은 25 mg을 주2회 혹은 50 mg을 주1회 피하주사 한다. 지금까지의 연구 결과에서 etanercept는 관절의 통증, 종창 및 방사선학적 진행 감소, 삶의 질 개선에서도 좋은 효과가 있었고 (14) MTX와 비교 하였을 때도 역시 질병 활성도를 줄이고 관절 손상도 느리게 하였다 (15).

본 환자에서도 etanercept 투여 전 7.01 mg/dL까지 상승하였던 CRP가 투여 후 0.3~0.5 mg/dL 정도로 감소 되었고 ESR 역시 점진적으로 감소하였다. 그리고 빈혈 교정을 위해 에리스로포이에틴 주사에도 불구하고 약 2개월 간격으로 지속적으로 요구되었던 수혈 요구량 역시 줄어들게 되어 퇴원 이후 12주 동안 1차례를 제외하고는 수혈을 시행하지 않게 되었다. 투석 받고 있는 환자 임을 감안 할 때 이는 상당한 개선이 아닐 수 없으며 삶의 질에 있어서도 관절통증으로 인해 일상 생활이 불편하였던 환자가 점진적으로 휠체어 보행까지 가능하게 되었다.

기존의 류마티스관절염 환자들의 치료에서 항류마티스 약제는 아주 중요한 약제이나 현재까지 밝혀진 보고에 따르면 대부분 신독성을 가지고 있다. 그래서 투석하는 환자에서 이러한 약제를 사용하기에는 어려움이 많고 따라서 TNF- α 억제제인 etanercept를 사용한다면 투석을 받고 있는 환자에게서 많은 도움이 될 것이라 생각되며 향후 더 많은 연구가 이루어져야 할 필요가 있다고 생각된다.

요 약

류마티스관절염 환자 중 투석을 받고 있는 경우 기존의 항류마티스 약제는 신독성 및 신대사 장애로 인한 합병증으로 사용하기 어렵다. 이에 본 저자들은 TNF- α 억제제를 사용하여 투석 치료중인 환자들에게서 나타날 위험이 높은 골수 억제, 감염증의 합병증 없이 류마티스관절염을 성공적으로 치료 하였고 이에 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Songsiridej N, Furst DE. Methotrexate--the rapidly acting drug. Baillieres Clin Rheumatol 1990;4:575-93.
- 2) Lim AY, Gaffney K, Scott DG. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. Rheumatology (Oxford) 2005;44:1051-5.
- 3) Moreland LW. Inhibitors of tumor necrosis factor for rheumatoid arthritis. J Rheumatol Suppl 1999;57:7-15.
- 4) Saxne T, Palladino MA Jr, Heinegard D, Talal N, Wollheim FA. Detection of tumor necrosis factor

- alpha but not tumor necrosis factor beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum* 1988;31:1041-5.
- 5) Don BR, Spin G, Nestorov I, Hutmacher M, Rose A, Kaysen GA. The pharmacokinetics of etanercept in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *J Pharm Pharmacol* 2005;57:1407-13.
- 6) Bologna C, Viu P, Picot MC, Jorgensen C, Sany J. Long-term follow-up of 453 rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: an open, retrospective, observational study. *Br J Rheumatol* 1997; 36:535-40.
- 7) Kremer JM. Safety, efficacy, and mortality in a long-term cohort of patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate: followup after a mean of 13.3 years. *Arthritis Rheum* 1997;40:984-5.
- 8) Gutierrez-Urena S, Molina JF, Garcia CO, Cuellar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:272-6.
- 9) Park GT, Jeon DW, Roh KH, Mun HS, Lee CH, Park CH, et al. A case of pancytopenia secondary to low-dose pulse methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis and renal insufficiency. *Korean J Intern Med* 1999;14:85-7.
- 10) Kuitunen T, Malmstrom J, Palva E, Pettersson T. Pancytopenia induced by low-dose methotrexate. A study of the cases reported to the Finnish adverse drug reaction register from 1991 to 1999. *Scand J Rheumatol* 2005;34:238-41.
- 11) Sugioka Y, Inui K, Koike T. Use of etanercept in a patient with rheumatoid arthritis on hemodialysis. *Mod Rheumatol* 2008;18:293-5.
- 12) Hammoudeh M. Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:357-9.
- 13) Singh R, Cuchacovich R, Huang W, Espinoza LR. Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis on hemodialysis. *J Rheumatol* 2002;29:636-7.
- 14) Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, Tindall EA, Bulpitt K, Martin R, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1238-44.
- 15) Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50.