대 한 류 마 티 스 학 회 지
Vol. 16, No. 1, March, 2009
DOI:10.4078/jkra.2009.16.1.48

□ 증 례 □

강직성척추염에서 TNF 차단제와 포도막염

한양대학교 의과대학 내과학교실 류마티스병원 류마티스내과[1], 전남대학교병원 류마티스내과[2]

김희선[1] · 김태종[2] · 배상철[1] · 유대현[1] · 전재범[1] · 김태환[1]

= Abstract =

TNF Inhibitors and Uveitis in Ankylosing Spondylitis

Hee-Sun Kim[1], Tae-Jong Kim[2], Sang-Cheol Bae[1], Dae-Hyun Yoo[1], Jae-Bum Jun[1], Tae-Hwan Kim[1]

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, The Hospital for Rheumatic Diseases, Hanyang University College of Medicine[1], Seoul, Department of Rheumatology, Chonnam National University Hospital[2], Gwangju, Korea

Uveitis is the most common extra-articular manifestation of ankylosing spondylitis, and this occurs in 30～50% of the patients with ankylosing spondylitis. The main symptoms of ankylosing spondylitis are usually highly responsive to TNF inhibitors, but the effects of TNF inhibitors on uveitis are inconsistent. We report here on sixteen cases of new onset uveitis during etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis and they had no histories of uveitis. The symptoms of ankylosing spondyltiis, other than the uveitis, were well controlled during etanercept therapy. Six patients had histories of infliximab therapy before undergoing etanercept therapy, and uveitis did not develop during this infliximab therapy. Uveitis can develop during the course of ankylosing spondylitis, yet there is a possibility of a temporal relationship between etanercept therapy and uveitis.

Key Words: Ankylosing spondylitis, TNF inhibitor, Uveitis

＜접수일 : 2008년 11월 14일, 심사통과일 : 2009년 2월 16일＞

※통신저자 : 김 태 환
서울시 성동구 행당동 17번지
한양대학교 류마티스병원 류마티스내과
Tel : 02) 2290-9205, Fax : 02) 2298-8231, E-mail : thkim@hanyang.ac.kr

서 론

강직성척추염은 천장관절 및 척추를 침범하는 만성 염증성 질환으로, 골부착부염과 말초관절염이 동반되며 HLA-B27과 강한 연관성을 보인다. 이 외에도 다양한 관절 외 증세가 동반되는데 그 중 가장 흔한 것이 포도막염이다 (1). 포도막염은 홍채, 모양체 및 맥락막에 생기는 염증으로서, 척추관절병증(spondyloarthropathy)에서는 홍채를 침범하는 급성 전방 포도막염(acute anteritor uveitis)이 가장 흔하다. 눈의 발적 및 통증, 심한 눈부심현상(photophobia), 안검경련 및 동공축소(myosis) 등의 증세가 생길 수 있고, 심한 경우에는 시력감퇴가 올 수도 있다 (1). 강직성척추염의 치료방법은 tumor necrosis factor (TNF) 차단제가 도입 되기 전에는 비스테로이드성 소염진통제와 운동요법에만 국한되는 극히 제한적인 것이었다. 하지만 TNF 차단제가 도입된 이후에는 강직성척추염의 치료성적이 놀랍도록 향상되었다 (2,3). 현재 사용되고 있는 TNF 차단제는 etanercept, infliximab, adalimumab의 3종류가 있다. Etanercept는 수용성 type II TNF-α수용체(p75)가 IgG1의 Fc portion에 결합되어있는 형태의 융합단백질(fusion protein)이며 infliximab과 adalimumab은 TNFα에 대한 IgG1 단클론 항체(monoclonal antibody)로서 infliximab은 항체의 불변부위(constant region)는 사람 단백질로, 가변부위(variable region)는 쥐 단백질로 구성되어있는 키메라 항체이고, adalimumab은 온전히 사람단백질로 재조합된 항체이다.

최근 TNF 차단제에 대한 경험이 늘면서 etanercept 투여 이후에 강직성척추염의 척추 및 관절증세는 확연히 호전되었음에도 불구하고 포도막염이 악화되거나 새로 생긴 경우가 빈번히 보고되어 왔다 (5-8).

이에 여기에서는 TNF 차단제를 투여하기 전에는 포도막염의 병력이 없었던 강직성척추염 환자에서 TNF 차단제인 etanercept 투여 중 새로 발생한 포도막염 환자들을 경험하였기에 이를 보고하고 이에 관한 문헌고찰을 하고자 한다.

증 례

2005년 9월에서부터 2008년 8월까지 TNF 차단제로 치료받고 있는 강직성척추염 환자는 439명이었으며, etanercept는 279명(63.6%), infliximab은 113명(25.7%), adalimumab은 47명(10.7%)에서 사용하고 있었다(표 1). 각각의 TNF 차단제를 사용하고 있는 환자에서 포도막염의 유병율은 etanercept는 88명/232명(37.9%), infliximab은 20명/84명 (23.8%), adalimumab은 17명/ 47명(36.2%)이었다(표 1).

추적관찰이 중도에 탈락된 환자와 포도막염에 대한 정보를 알 수 없는 환자를 제외한 총 363명의 TNF 차단제로 치료중인 강직성척추염 환자 중에서 16명이 새로 포도막염이 발생하였다(표 2). 이 환자들은 모두 etanercept로 치료중이었으며 etanercept를 투여 하기 전에는 전혀 안과적 증세가 없었으며, etanercept 투여 이후에 새로 포도막염이 발생하였다. 남자환자가 11명, 여자환자가 5명이었다. 이들 모두가 HLA-B27 양성이었으며, TNF 차단제 사용 후 강직성척추염의 척추증세 및 관절증세는 잘 조절되고 있었다. 16명중 9명에서 포도막염이 반복적으로 발생하였다. 환자 2, 3, 7, 11, 13, 14에서는 etanercept 투여 이전에 infliximab으로 치료 받았었으며, 이 6명의 환자들은 infliximab으로 치료받는 기간에는 포도막염이 발생하지 않았었다(표 2). 총 15명의 환자에

Table 1. The prevalence of uveitis in TNF inhibitor-users with ankylosing spondylitis (AS)

TNF* inhibitor	TNF inhibitor-users with AS (No†)	Prevalence of uveitis (No)	New onset uveitis after TNF inhibitors (No)
Etanercept	279 (63.6%)	37.9% (88/232)	16
Infliximab	113 (25.7%)	23.8% (20/84)	0
Adalimumab	47 (10.7%)	36.2% (17/47)	0
Total	439	34.4% (125/363)	16

*TNF: tumor necrosis factor, †No: numbers

Table 2. New-onset uveitis after etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis

Patient (Pt)	Age (years)	Sex	HLA B27	D.D* (years)	Recurrent uveitis	E.D† (months)	History of infiximab	Duration of infliximab	Change to other TNFi‡
Pt.1	18	M	+	1.0	Yes	8.6	No		No
Pt.2	27	F	+	6.1	Yes	20.1	Yes	15 months	No
Pt.3	46	M	+	7.1	No	7.1	Yes	4 months	No
Pt.4	23	M	+	3.5	No	31.5	No		No
Pt.5	35	M	+	6.2	No	5.6	No		No
Pt.6	32	M	+	9.0	No	14.0	No		No
Pt.7	34	F	+	6.1	No	3.1	Yes	3 months	No
Pt.8	28	F	+	7.2	Yes	6.8	No		No
Pt.9	21	M	+	4.6	Yes	9.6	No		Adalimumab
Pt.10	39	M	+	4.3	Yes	16.8	No		No
Pt.11	31	F	+	4.3	Yes	12.5	Yes	32 months	No
Pt.12	55	M	+	1.3	Yes	5.7	No		No
Pt.13	48	M	+	4.8	Yes	6.1	Yes	16 months	No
Pt.14	35	M	+	14.1	No	19.0	Yes	3 months	No
Pt.15	48	F	+	6.6	Yes	24.9	No		No
Pt.16	30	M	+	3.2	No	2.6	No		No

*D.D: disease duration, †E.D: duration of etanercept before onset of uveitis, ‡TNFi: tumor necrosis factor inhibitor

서 포도막염은 국소 스테로이드 요법에 잘 반응 하였으며, 이로 인해 etanercept 투여를 중단하지는 않았었다. 하지만 1명의 환자에서는 약 6개월간 포도막염이 지속적으로 반복되어 etanercept를 중단하고 adalimumab으로 교체하였으며 adalimumab으로 교체한 이후 포도막염은 호전되었다(표 2).

TNF 차단제로 치료받고 있는 강직성척추염 환자 중 새로 발병된 포도막염 환자들은 다음과 같다(표 2).

고 찰

포도막염은 강직성척추염의 가장 흔한 관절 외 증세로 강직성척추염환자의 30～50%에서 그 질병 과정 중 발병하는 것으로 알려져 있다. 김태종 등이 2006년 9월부터 2007년 8월까지 강직성척추염으로 치료받고 있는 환자들을 조사한 결과 강직성척추염 환자 830명에서 TNF 차단제는 224명(26.9%)이 사용하고 있었고, 포도막염은 829명중 246명으로 29.7%에서 발생하였다고 하였다(submitted article).

저자는 포도막염의 병력이 전혀 없었던 강직성척추염 환자에서 etanercept로 치료한 이후 새로 발병된 포도막염을 최근 16예 경험하였다. 특히 이 중 6명의 환자에서는 etanercept 투여전 infliximab을 사용한 바 있었고, infliximab 사용 중에는 포도막염이 전혀 발생하지 않았다가 etanercept로 교체한 이후에 새로 포도막염이 발생하였다(표 2). 또한 환자 9에서는 6개월간 지속적으로 반복되던 포도막염이 etanercept를 adalimumab으로 교체한 이후 호전되었다(표 2).

TNF 차단제로 치료 받은 이후에 새로 생긴 포도막염은 etanercept에서만 발견되었고, infliximab과 adalimumab을 사용하고 있는 환자에서는 기존의 포도막염이 재발한 경우를 제외하고 새로 포도막염이 발생한 예는 없었다(표 1). 또한 adalimumab을 사용하고 있는 환자 중 4명은 포도막염의 병력이 있는 환자로서 etanercept를 사용하다가 기존의 포도막염이 재발하거나 악화되어 adalimumab으로 교체하였으며 현재 추적관찰 중에 있다(data not shown). 따라서 이로 미루어 볼 때 포도막염과 etanercept와의 시간적인 연관성(temporal relationship)을 있음을 예측할 수 있다.

TNF는 강직성척추염을 비롯한 척추관절염의 중요한 역할을 담당한다. 강직성척추염 환자의 혈청이나 활막과 천장관절에서 TNFα가 증가되어있는 것이 확인되었고 TNFα의 발현을 증가시킨 transgenic mice에서 사람의 강직성척추염과 유사한 관절강직과 골부착부염이 확인되었다 (2). TNFα와 TNFβ (lymphotoxin)는 TNF 수용체에 결합하여 세포내 신호전

달체계(intracellular singnal transduction cascade)를 활성화하여 세포의 증식, 염증매개체의 up-regulation 및 세포자멸사(apoptosis)를 유도하게 된다 (4). TNF 수용체는 type I (p55)과 type II (p75)가 있다. TNF는 정상적인 면역반응에 필요한 것이지만 TNF 수용체의 과도한 활성화는 심한 염증 및 조직의 손상을 초래하게 된다. 따라서 이러한 TNF 수용체의 활성화를 억제하면 만성염증반응을 제어할 수 있고, 실제로 TNF 차단제의 강직성척추염에 대한 효과가 여러 무작위대조연구에서 입증되었다 (2,3).

하지만 강직성척추염과 관련된 포도막염에 대해서는 TNF 차단제의 종류에 따라 서로 다른 효과가 보고되고 있다. Reddy과 Monnet 등은 각각 강직성척추염에서 etanercept 사용 이후에 발생한 포도막염을 보고하였고 (5,6), Coates 등은 130명의 강직성척추염 환자에서 이전에 증세가 없던 환자에서 TNF 차단제 사용 후 새로 발병된 포도막염의 5례를 보고하였는데, 이 중 4명이 etanercept를 사용하고 있었다 (7). Lim 등은 TNF 차단제에 대한 registry-based study를 시행한 결과, etanercept에서는 43례, infliximab에서는 12례, adalimumab에서는 2례에서 포도막염이 생겼다고 했으며, 강직성척추염, 건선성 관절염, 크론씨병 등의 포도막염의 발병위험이 높은 질병을 제외하고 2차 분석을 했을 때도 etanercept에서는 20례, infliximab에서는 4례, adalimumab에서는 2례에서 포도막염이 생겼다고 보고했다 (8). 또한 각각의 약제를 투여한 환자수를 보정해 보았을 때, etanercept가 infliximab과 adalimumab에 비해 포도막염의 발병율이 높고, infliximab과 adalimumab은 서로 차이가 없는 것으로 나타났다 (8).

이와 같이 포도막염의 발병율은 infliximab과 같은 TNFα에 대한 단클론항체를 투여 받고 있는 환자와 수용성 typeII TNFα수용체 융합단백질(etanercept)을 사용하고 있는 환자 사이에 분명한 차이가 있는 것으로 보인다. TNF를 차단하는 것은 두 군이 다 같은데도 불구하고 이런 차이가 나는 원인은 무엇인지 확실하지는 않다. 단 두 군의 TNF 차단제에는 몇 가지 차이점이 제시되고 있다.

첫째, 두 약제는 투약방법에 차이가 있다. Infliximab은 정맥주사로 0, 2, 6주 투여 후 8주마다 반복 투여하고, etanercept는 피하주사로 주 2회 투여한다. Infliximab의 경우 etanercept에 비해 투여횟수는 적지만, 한번 투여시 그 용량이 상대적으로 많아 적은 용량으로 자주 투여하는 etanercept에 비해 최고혈중농도(peak serum concentration)를 높게 이룰 수 있어, 결국 질병 조직 및 안구내에 더 높은 용량이 도달할 수 있는 장점이 있다 (4,9).

둘째, TNF와의 결합능력 및 방식에 차이가 있다. Scallon 등의 연구에 의하면 transmembrane TNF에 대한 결합력은 infliximab이 etanercept에 비해 4배 더 높은 것으로 보고하였고, transmembrane form과 soluble form의 TNF와 결합한 이후의 그 안정성(stability) 면에서도 infliximab이 더 높은 것으로 보고하였다 (4). 즉 상대적으로 안정성이 떨어지는 etanercept와 결합되었다가 해리된 soluble TNF는 etanercept 외에 세포표면의 p55 TNF 수용체에 결합할 수 있고, 이렇게 결합되었다가 해리되는 TNF로 인해 TNF의 혈중 반감기가 증가되는 효과가 있을 것으로 보인다 (4). 또한 etanercept는 trimer form의 TNF와만 결합을 하는 데 비해, infliximab은 trimer form은 물론이고 monomer form TNF와도 결합을 하며, 따라서 monomer가 bioactive trimer로 되는 것을 늦추거나 막을 수 있다 (4).

셋째, infliximab과 etanercept는 T세포에 대한 효과의 차이를 보인다. Zou 등은 infliximab의 경우에는 T세포에서의 TNFα 및 IFNγ의 분비를 down-regulation하는 것에 반해 (10) etanercept는 up-regulation하는 것으로 보고했다 (11).

넷째, infliximab은 항체의존 세포매개 세포독성(antibody dependent cell mediated cytotoxicity) 및 보체의존 세포독성(complement dependent cytolysis)를 활성화 시킬 수 있으나 etanercept는 그렇지 못하다 (9). 그 이유는 etanercept가 IgG1의 Fc portion을 가지고 있지만 Fc hinge region에 CH2 groups이 결손되어 있어서 자연항체보다 구조가 더 경직되어 있어 보체결합반응을 하지 못하는 것으로 보인다 (12).

다섯째, 세포자멸사(apoptosis)에 대한 효과에도 차이를 보인다. Van den Brande 등은 infliximab이 크론병의 말초혈액임파구(peripheral blood lymphocytes)와 고유판단핵세포(lamina propria mononuclear cell)와 결합하고 세포자멸사를 유도하는 반면, etanercept는 그렇지 못하다고 밝혔다 (13). TNFα의 IgG1 단클론항

체는 membrane TNFα와 cross-linking하여 lattice-configuration을 만드는데 이것이 caspase-3를 활성화하며, 이로인해 세포자멸사가 유도되는 것으로 보인다 (12,13).

위와 같은 사실이 어떻게 직접적으로 포도막염과 관련되는지는 확실히 밝혀진 것은 없지만, infliximab과 etanercept는 그 투여방법, TNFα와의 결합능력과 생물학적활성도에 차이를 보이는 것은 분명해 보인다. 즉 infliximab이 상대적으로 최고 혈중농도에 빨리 이를 수 있고, 또한 충분한 치료용량이 안구조직에 도달할 수 있을 것이다. 또한 etanercept가 TNF와의 결합능이 상대적으로 약하여 TNF가 일시적으로 분리되면서 포도막염을 유발시키거나 악화시킬 수 있을 가능성이 있다.

그렇다면 etanercept 사용 후에 포도막염이 발생한 경우에 etanercept를 꼭 중단해야 하는가? Rosenbaum은 etanercept의 강직성척추염에 대한 3개의 무작위 연구를 비교 검토한 후, etanercept로 치료받은 군에 비해 치료받지 않은 대조군에서 3배 더 홍채염이 많이 발생하였다고 보고하면서 HLA-B27과 관련된 안구질환을 막는 etanercept의 치료 효과를 인정하였었다 (14). 또한 Tiliakos는 류마티스관절염 환자에서 etanercept을 사용하는 중에 생긴 포도막염을 포함한 염증성 안구질환을 보고하면서 etanercept의 중단이 꼭 필요하지 않다고 제안하였다 (15). 본 증례에서도 총 16명의 환자중 15명에서는 etanercept를 중단하지 않고 국소 스테로이드 요법 등의 대증적 치료만으로 포도막염은 호전되었었다. 단 1명의 완고한 포도막염의 경우에는 다른 TNF 차단제로 교체하였고 이후 포도막염은 호전되었다.

포도막염은 약제와 상관 없이 강직성척추염의 과정 중에 생길 수 있으며 특히 과로나 스트레스가 포도막염을 유발 및 악화 시키는 것으로 보인다. 또한 etanercept가 포도막염의 직접적인 유발원인이 된다고 단정할 수는 없고, 포도막염에 대한 치료효과가 전혀 없다고 할 수는 없다. 하지만 다른 TNF 차단제에 비해 etanercept가 포도막염에 대한 치료 효과가 상대적으로 떨어지면서 포도막염의 발병율이 증가되는 것으로 보인다. 따라서 처음 TNF 차단제의 투여를 결정할 때는 기존의 포도막염의 병력을 살펴보아서 어느 약제를 선택해야 할지를 참고해야 할 것으로 보인다. 그리고 강직성척추염 환자 외에도 류마티스관절염 환자 등 에서 TNF 차단제를 사용하고 있는 환자들을 대상으로 각각의 TNF 차단제에 따른 포도막염의 발병율에 대한 정확한 평가가 이루어진다면 이 약제와의 인과관계를 좀 더 명확히 알 수 있을 것으로 보인다.

요 약

포도막염은 강직성척추염의 가장 흔한 관절외 증세이다. TNF 차단제는 강직성척추염의 척추 및 관절 증세에는 큰 효과가 있는 것은 널리 알려져 있지만 포도막염에 대한 효과는 상반된 의견이 있어왔다. 저자들은 포도막염의 병력이 없었던 총 16명의 강직성척추염 환자에서 etanercept로 치료를 시작한 이후에 새로 포도막염이 발병한 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1) Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. Ann Rheum Dis 2008; 67:955-9.
2) Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. N Engl J Med 2002;346:1349-56.
3) Braun J, Sieper J, Breban M, Collantes-Estevez E, Davis J, Inman R, et al. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy for ankylosing spondylitis: international experience. Ann Rheum Dis 2002;61 Suppl 3:iii51-60.
4) Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. J Pharmacol Exp Ther 2002;301:418-26.
5) Reddy AR, Backhouse OC. Does etanercept induce uveitis? Br J Ophthalmol 2003;87:925.
6) Monnet D, Moachon L, Dougados M, Brezin AP. Severe uveitis in an HLA-B27-positive patient with ankylosing spondylitis. Nat Clin Pract Rheumatol 2006;2:393-7.
7) Coates LC, McGonagle DG, Bennett AN, Emery P, Marzo-Ortega H. Uveitis and tumour necrosis factor blockade in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2008;67:729-30.

8) Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-ased study. Arthritis Rheum 2007;56:3248-52.
9) Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. Semin Arthritis Rheum 2006;36:159-67.
10) Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, Thiel A, Braun J, Sieper J. Down-regulation of the nonspecific and antigen-specific T cell cytokine response in ankylosing spondylitis during treatment with infliximab. Arthritis Rheum 2003;48:780-90.
11) Zou J, Rudwaleit M, Brandt J, Thiel A, Braun J, Sieper J. Up regulation of the production of tumour necrosis factor alpha and interferon gamma by T cells in ankylosing spondylitis during treatment with etanercept. Ann Rheum Dis 2003;62:561-4.
12) Dinarello CA. Differences between anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibodies and soluble TNF receptors in host defense impairment. J Rheumatol Suppl 2005;74:40-7.
13) Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2003;124:1774-85.
14) Rosenbaum JT. Effect of etanercept on iritis in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2004;50:3736-7.
15) Tiliakos AN, Tiliakos NA. Ocular inflammatory disease in patients with RA taking etanercept: is discontinuation of etanercept necessary? J Rheumatol 2003;30:2727.