

간질성 폐렴이 동반된 항합성효소항체 증후군에서 Rituximab을 사용한 1예

동아대학교 의과대학 내과학교실

조용민 · 정진규 · 김용준 · 이상엽 · 이성원 · 정원태

= Abstract =

A Case of Rituximab Treatment for Interstitial Lung Disease in a Patient with Antisynthetase Syndrome

Yong Min Jo, Jin Kyu Jung, Yong Jun Kim, Sang Yeob Lee,
Sung Won Lee, Won Tae Chung

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea*

The clinical manifestations of antisynthetase syndrome are severe interstitial pneumonitis, mild polyarthrititis, and myositis. This disease is accompanied by anti-Jo-1 antibodies and anti-Ro/SSA antibodies and occasionally by the concurrence of anti-Jo-1 and anti-Ro/SSA antibodies, which leads to a more severe form of interstitial lung disease. In this case, the patient was transferred to our hospital because of pulmonary fibrosis with myositis and diagnosed with antisynthetase syndrome and the concurrence of anti-Jo-1 with anti-Ro/SSA antibodies. He was refractory to glucocorticoids, and developed leucopenia and thrombocytopenia. He was treated with rituximab infusions, but the interstitial pneumonitis progressed very rapidly and he died.

Key Words: Antisynthetase syndrome, Rituximab, Interstitial pneumonitis

서론

항합성효소 항체(anti-histidyl tRNA synthetase anti-

body)가 간질성 폐렴을 동반한 염증성 근염 환자에
서 발견되는 경우를 항합성효소 항체 증후군이라고
하며, 고용량의 스테로이드 치료 등의 기존의 면역
억제 치료에 잘 반응하지 않는다고 보고되었다 (1).

<접수일 : 2010년 7월 7일, 수정일 (1차 : 2010년 8월 19일, 2차 : 2010년 9월 20일) 심사통과일 : 2010년 9월 22일>

※통신저자 : 이 상 엽

부산시 서구 동대신동 3가

동아대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 051) 240-5027, Fax : 051) 245-2954, E-mail : harrison1007@hanmail.net

이러한 항합성효소 항체를 동반한 염증성 근염에서 사망률은 주로 진행이 빠른 간질성 폐렴에 의해 증가되고, 간질성 폐렴은 항합성효소 항체 증후군 환자의 약 70%에서 동반된다 (1,2). 치료로서는 T 림프구에 대한 억제제인 tacrolimus와 cyclosporine 등이 치료제로 이용되고 있으나, 아직은 많은 연구가 필요한 실정이다 (2). 하지만 최근에는 CD20 양성인 림프종 치료에 이용되는 항 CD20 항체인 rituximab이 류마티스관절염과 혈관염 등에서 치료로 사용된다는 보고가 있고 (1,3), 항합성효소 항체를 가지는 염증성 근염 환자의 간질성 폐렴에서 효과를 보인다 (4). 이에 저자들은 진행이 빠른 간질성 폐렴을 가진 항합성효소 항체 증후군 환자에서 rituximab 치료를 시행하였으나, 진행하는 호흡 부전으로 사망한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

환자는 58세 남자로 한 달간의 양 하지의 근력 저하와 체중 감소, 3개월 전 시작된 마른 기침, 호흡 곤란을 주소로 다른 종합 병원을 경유하여 본원에 내원하였다. 환자는 과거력상 특이 소견은 없었으나, 사회력상 하루 한 갑 30년 동안 흡연력이 있었다.

내원 당시 환자는 급성 병색의 소견을 보였고, 혈압은 130/90 mmHg, 심박동수는 80/min, 호흡수는 35/min 그리고, 체온은 37.2°C였다. 신체 검사상 환자의 얼굴은 붉은 홍조를 띠었고, 양 하지의 근력 약화, 곤봉형 수지, 레이노 현상 등은 보이지 않았으나, 손

가락의 손바닥쪽 부분에 지저분한 모양의 수평선과 틈새 소견이 관찰되었다(mechanic's hand).

흉부 청진상 조금 빠른 심음이 관찰되었으나, 심잡음의 소견은 없었고, 양측 폐하에서 수포음 소견이 관찰되었다. 검사실 검사상 백혈구는 $16,700/\text{mm}^3$ (호중구 76.2%, 림프구 12.3%), 혈색소는 11.4 g/dL, 혈소판은 $155,000/\text{mm}^3$, 적혈구침강속도는 70 mm/h이었다. 생화학 검사상 총단백 6.2 g/dL, 알부민 2.8 g/dL, 총 콜레스테롤 189 mg/dL, AST 230 IU/L, ALT 208 IU/L, 혈액요소질소 15.3 mg/dL, 크레아티닌 0.85 mg/dL, C-반응성 단백질은 2.18 mg/dL, LDH 1,115 IU/L (120~520), CPK 1,393 U/L이었다, 소변 검사는 특이 소견이 없었다.

동맥혈 가스 검사상 실내 공기에서 pH 7.494, PaCO₂ 37.7 mmHg, PaO₂ 55.6 mmHg, 산소 포화도는 87.1%이었다. 면역화학 검사에서 항핵항체 양성(1:320, speckled type), 항-Jo-1 항체, 항-Ro/SSA/SSB 항체, 류마티스인자, 항-CCP 항체 모두 양성을 보였고, 전원되기 전 타 병원에서 근육 생검과 근전도 검사를 시행하였고, 염증성 근염의 소견을 보였다. 호흡 곤란으로 인하여 기관지 내시경은 시행하지 못하였고, 폐기능 검사상 제한성 폐기능(FVC 46%, FEV1 53%)의 소견과 폐 확산능(DLCO 44%)의 감소를 보였다(그림 1). 흉부 방사선 촬영상 양측성으로 미만성 침윤 소견을 보였고(그림 2), 고해상도 흉부 단층촬영상 양측 폐하에 간유리 혼탁화 소견을 보였으며, 이는 비전형적인 간질성 폐렴(NSIP) 혹은 폐쇄기관지기질화 폐렴(BOOP) 소견처럼 보였다(그림 3). 전원되기 전

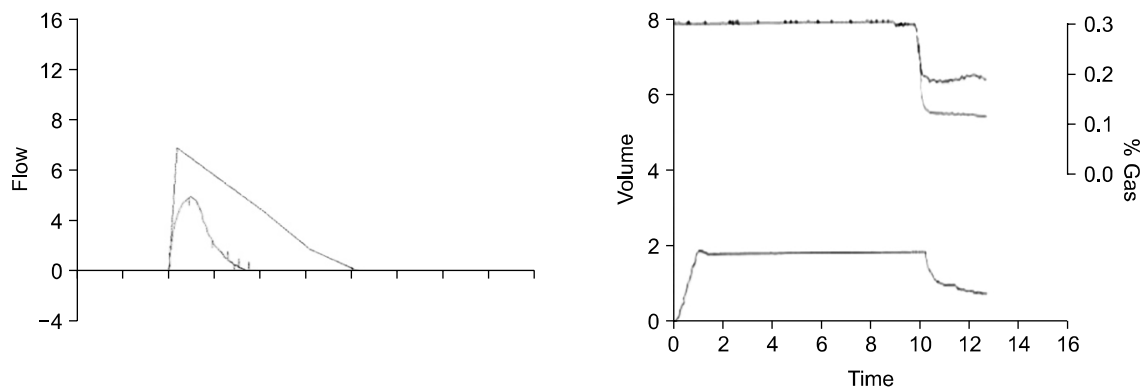


Fig. 1. Pulmonary function test showed restrictive pattern and reduced diffusion capacity (forced vital capacity [FVC], 46%; forced expiratory volume in 1 sec [FEV1], 53%; CO diffusing capacity [DLCO], 44%).

타 병원에서 스테로이드 충격요법(methylprednisolone 1.0 g/day를 3일간)을 시행한 후 본원으로 전원되었으므로, 환자는 하루에 methylprednisolone 250 mg과 cyclosporin 150 mg을 투여하였다. 하지만 호흡 곤란 증상은 더 심해지고, 산소 10 L를 산소마스크를 통하여 투여하였으나 산소포화도가 87%였다. 그래서 스테로이드 사용으로 인한 녹농균, 폐포자충 폐렴과 비정형 폐렴의 가능성을 고려하여, anti-pseudomonas-penicilline, quinolone계 항생제, macrolide계 항생제를

같이 사용하였다. 하지만 치료 1주일 후에 빈혈을 동반하지 않은 백혈구 감소증($2,980/\text{mm}^3$)과 혈소판 감소($37,000/\text{mm}^3$) 소견을 보였다. 저자들은 백혈구와 혈소판의 감소 원인을 조사하기 위해 객담 검사, 혈액 내 균배양 검사, 거대세포바이러스 항원 항체 검사, 폐포자충 중합효소연쇄반응 검사, 마이코플라스마 항원 검사, 소변 검사 등을 다시 시행하였으나, 특이 소견이 발견되지 않았으며, 환자는 정상 체온을 유지하고, 호흡 곤란 이외 임상 양상의 변화는 없었다. 이에 백혈구와 혈소판의 감소가 약제의 원인 일 수도 있을 것으로 추정하여, 항생제를 carbapenem계 항생제로 교체 하여 사용하였으나, 백혈구와 혈소판의 회복은 이루어지지 않고, 환자의 호흡 곤란 증상은 점점 악화되는 소견을 보였다. 이에 methylprednisolone를 제외한 모든 항생제를 끊고, 다시 고해상도 흉부 단층촬영을 시행하였다. 촬영상 양측 폐하에 간유리 혼탁화 소견은 처음 내원 시 보다 진행하는 양상을 보였다(그림 4). 항합성효소 항체 증후군에 동반된 간질성 폐렴의 악화로 판단하고, rituximab을 1주일 간격으로 500 mg를 두 차례 투여할 계획으로 rituximab 500 mg을 methylprednisolone 125 mg/day를 유지하면서 투여하였다. 하지만 투여 2일 후 증상의 호전은 보이지 않고 호흡곤란 증상은 더 심해졌으며, 환자는 중환자실에서 인공호흡 치료를 받았으나 호흡 부전으로 사망하였다.

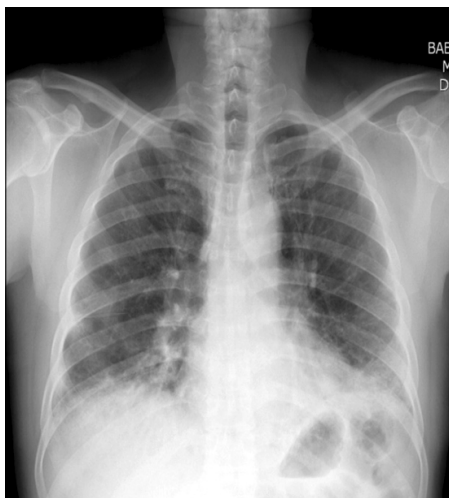


Fig. 2. Chest radiological findings showed bilateral interstitial pulmonary fibrosis.

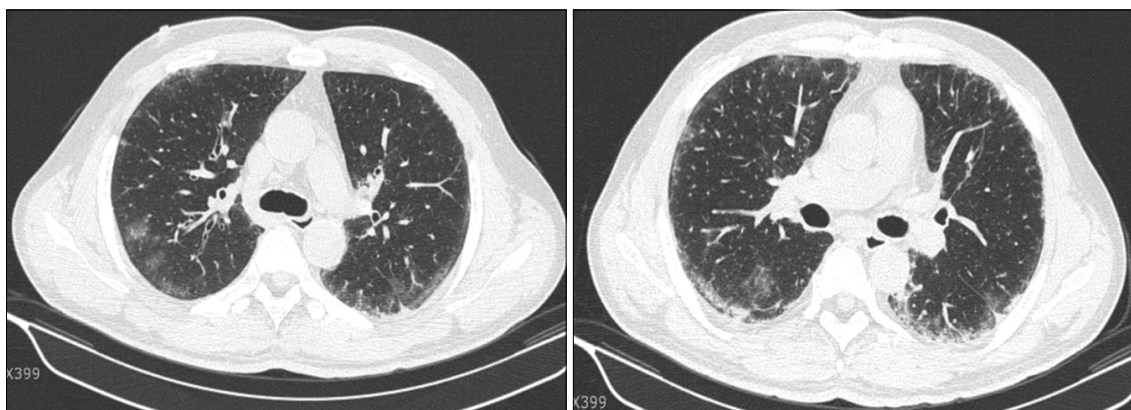


Fig. 3. Initial high resolution computed tomography scan of the thorax showed fibrosis in the peripheral lung fields, with bronchiectasis and diffuse ground glass opacity consistent with a pattern of non-specific interstitial pneumonitis, or bronchiolitis obliterans organizing pneumonia.

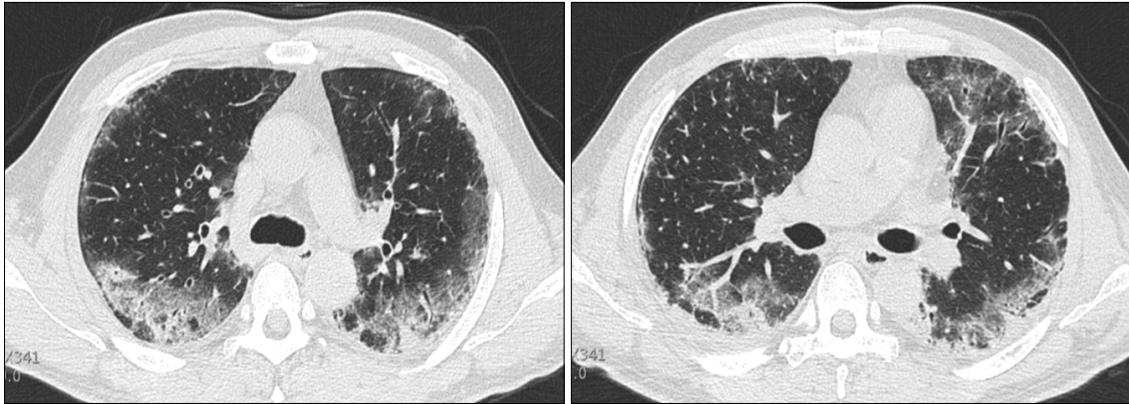


Fig. 4. Repeated (10 days later) high resolution computed tomography scan showed an increase in the ground glass opacity, aggravation of the fibrotic changes, and bronchial wall thickening.

고 찰

염증성 근질환은 골격근의 염증을 특징으로 하는 자가면역질환으로 한 해 백만명 당 열명 미만에서 발생하는 것으로 보고되는 드문 질환이다 (1). 이 질환을 가지는 환자들은 골격근의 염증과 함께 타 장기의 침범이 흔히 동반되어, 고해상도 흉부 단층촬영 영상 약 40~70%에서 폐 침범 소견이 관찰되며, 대부분 호흡 곤란 혹은 폐 고혈압증 등의 합병증으로 인하여 예후가 불량하다고 보고되었다 (5). 이러한 간질성 폐렴을 동반한 염증성 근질환의 환자들 중에서 항 Jo-1 항체를 동반하는 환자들 있으며 이들은 항합성효소 항체 증후군이라고 진단한다.

항 Jo-1 항체는 aminoacyl-tRNA 혹은 histidyl-tRNA synthetases에 대한 자가 항체의 한 종류로서 염증성 근염 환자의 20~30%에서 발견되며, 다른 아형 항체로는 항-PL7 항체, 항-PL12 항체, 항-KS 항체, 항-EJ 항체, 항-OJ 항체, 항-Wa 항체 등이 있다고 한다 (5). 이러한 자가항체들의 역할은 아직 명확하게 알려지지 않지만 이런 자가항체들이 동반되면서 간질성 폐렴, 염증성 근염, 관절염, 레이노 현상, 손바닥 쪽의 지지분한 모양의 수평선 등의 임상 증상이 있을 때 항합성효소 항체 증후군이라고 한다 (5).

간질성 폐렴이 동반된 항합성효소 항체 증후군의 치료는 질환 자체의 희귀성으로 치료에 대한 명확한 권고 사항이 없는 실정이지만, methotrexate, azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine, immunoglobuline

등이 스테로이드와 같이 사용된다고 하며, 이러한 치료들이 간질성 폐렴에 충분한 효과를 보이지 않아서 대부분 호흡 부전으로 사망하므로 예후는 불량하다고 한다 (2). 이런 항합성효소 항체 증후군 환자군에서 간질성 폐렴이 동반될 때 간질성 폐렴은 주로 허파파리염의 소견을 보이며, 이 허파파리염의 유무에 따라 치료에 대한 반응이 다르고, 허파파리염의 동반 여부는 항 SS-A 항체와 연관된다고 한다 (6). 보고에 의하면 항 SS-A 항체가 없는 군은 허파파리염이 흔하게 동반되며, 약 반 수의 환자에서 진단 시에 무증상 상태로 유지되며, 대부분 기존의 염증성 근염 치료에 반응을 잘하는데, 이는 허파파리염이 활발한 염증 반응이므로 기존의 면역 억제 치료에 반응을 잘 보이는 것으로 생각되지만, 항 SS-A 항체가 있는 군은 허파파리염이 동반되지 않는 경우가 많아서 치료에 반응을 잘 하지 않고, 고해상도 흉부 단층 촬영에서도 항 SS-A 항체 없는 군에 비해 더 심한 간질성 폐렴의 소견을 보이며 임상적인 경과도 더 불량한 것으로 보고 되어 있다 (7). 이는 La Corte 등이 보고한 예에서도 항 SS-A를 가진 환자군에서 간질성 폐렴의 임상 경과가 더 심하며 예후도 좋지 않다고 한다 (8).

본 증례는 항 SS-A 항체가 동반된 항합성효소 항체 증후군 환자로 기존의 고용량의 스테로이드와 cyclosporine 병합요법 치료에 반응이 없었고, 오히려 동반된 간질성 폐렴이 진행되는 소견을 보였으며, 또한 치료 중 갑자기 백혈구 감소증과 혈소판 감소

증이 발생하였다. 이에 저자들은 감염, 종양, 약제, 대식세포 활성 증후군 등 다양한 원인들에 대해 조사를 하였으나, 원인을 찾지 못하였으므로, 빈혈을 보이지 않는 백혈구와 혈소판의 감소증을 항합성효소 항체 증후군의 한 임상 양상으로 판단하였다. 그리고, 동반된 간질성 폐렴은 기존의 면역억제 치료에 반응이 없고, 오히려 급속하게 진행하는 소견을 보여 문헌을 토대로 rituximab 사용을 고려하였다. Rituximab은 B 림프구로 인한 자가면역질환에서 B 림프구를 억제하는데 도움이 되어 림프종 치료에 이용되고 있고, 최근에는 류마티스관절염과 혈관염 등에서 치료로 사용된다는 보고가 있다 (1,3), 하지만, 다발성 근염은 CD8+ 세포독성 T세포 면역을 매개로 한 자가면역질환이고, 또한 다발성 근염에서 항합성효소 항체의 정확한 역할이 아직 밝혀지지 않아서 (7), rituximab이 치료에 이용된다는 보고는 많지 않다. 그러나 다발성 근염에서 B세포는 싸이토카인을 생산하는 항원 전달 세포를 통해서 병적인 자가 항체를 생산하여 일부에서 병태 생리에 영향을 줄 수 있다는 보고가 있고 (7,9,10), 이를 이용하여 간질성 폐렴이 동반된 항합성효소 항체 증후군 환자에서 rituximab을 이용하였다는 증례 보고들이 있다 (4). 또한 기존의 고용량의 스테로이드 용법과 cyclophosphamide를 사용하였으나 효과가 없는 간질성 폐렴을 동반한 경피증 환자에서 rituximab을 사용 후 호전을 보였다는 보고가 있어 (11), 정확한 기전은 아직 밝혀진 것이 없지만 rituximab이 간질성 폐렴을 동반한 자가면역질환에서 효과가 있을 것으로 생각되었다.

이런 보고들에서 rituximab 사용량의 직접적인 권고 사항이 없지만, 2주 간격으로 림프종 치료 시와 동일한 용량을 사용하는 방법과 1.0 g을 사용하는 방법 그리고 500 mg을 사용하는 방법이 있었다 (1,4). 저자들은 본 증례의 환자가 예상하지 못한 백혈구 감소증과 혈소판 감소증이 발생하고, 감염의 위험성 등을 고려하여 500 mg만 사용하였다. Vandenbroucke 등의 보고에 의하면 rituximab이 투여되고 나서 1~2일 정도이면 서서히 임상 증상의 호전을 보인다고 하였는데 (4), 본 증례에서는 약제를 투여하여도 간질성 폐렴이 더욱 빨리 진행하고, 환자가 호흡 부전으로 사망하였다.

결론적으로 항 SS-A 항체 양성인 항합성효소 항

체 증후군에서 간질성 폐렴을 동반한 경우는 고식적인 면역억제치료를 시행하더라도 간질성 폐렴이 진행하여 호흡 부전에 빠질 가능성이 많으므로, 간질성 폐렴이 진행하기 전에 초기에 다른 적절한 면역억제 치료가 필요하며, 이러한 면역 억제 치료중의 한 가지인 rituximab에 대해선 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 이유를 알 수 없는 백혈구 및 혈소판 감소증은 항합성효소 항체 증후군의 밝혀지지 않은 임상 양상에 의한 것인지 아니면 미처 저자들이 발견하지 못한 감염 등의 다른 원인에 의한 것인지는 추가적인 연구들이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

항합성효소항체 증후군은 간질성 폐렴, 관절염과 근염을 동반하는 질환으로, 항-Jo-1 항체가 있는 경우에는 간질성 폐렴의 악화로 예후가 불량한 질환이다. 본 증례는 항합성효소항체 증후군 환자에서 기존의 면역 억제 치료에 반응을 하지 않는 간질성 폐렴에 대해 리투시맙을 사용하였지만 환자가 사망한 예로, 항합성효소항체 증후군에서 간질성 폐렴이 동반된 경우에는 초기에 리투시맙을 이용한 적극적인 치료가 필요할 것으로 생각된다.

참고논문

- 1) Sem M, Molberg M, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. *Rheumatology* 2009;48:968-71.
- 2) Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2439-46.
- 3) Arkfeld DG. The potential utility of B cell-directed biologic therapy in autoimmune diseases. *Rheumatol Int* 2008;28:205-15.
- 4) Vandenbroucke E, Grutters JC, Altenburg J, Boersma WG, ter Borg EJ, van den Bosch JM. Rituximab in life threatening antisynthetase syndrome. *Rheumatol Int* 2009;29:1499-502.
- 5) Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Chérin P. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone*

- Spine 2003;70:161-8.
- 6) Jankowska M, Butto B, Debska-Slizien A, Rutkowski B. Beneficial effect of treatment with cyclosporine A in a case of refractory antisynthetase syndrome. *Rheumatol Int* 2007;27:775-80.
- 7) Váncsa A, Csípo I, Németh J, Dévényi K, Gergely L, Dankó K. Characteristics of interstitial lung disease in SS-A positive/Jo-1 positive inflammatory myopathy patients. *Rheumatol Int* 2009;29:989-94.
- 8) La Corte R, Lo Mo Naco A, Locaputo A, Dolzani F, Trotta F. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity* 2006;39:249-53.
- 9) Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:1484-92.
- 10) Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. efficacy of B-cell-Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.
- 11) Yoo WH. Successful treatment of steroid and cyclophosphamide-resistant diffuse scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatol Int* 2010 Jan 8. [Epub ahead of print].