

## 항 TNF 차단제로 치료한 고령에서 발생한 강직성척추염 증례

한양대학교 의과대학 내과학교실, 류마티스병원 류마티스내과

이지선 · 방소영 · 유대현 · 변영상 · 박수역 · 김태환

= Abstract =

### Treatment of Late Onset Ankylosing Spondylitis with TNF Antagonist: A Case Series

Ji Sun Lee, So-young Bang, Dae-Hyun Yoo,  
Young Sang Byun, Soo Yuk Park, Tae Hwan Kim

*Departments of Internal Medicine Division of Rheumatology, The Hospital for Rheumatic Diseases, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea*

Ankylosing spondylitis is a disease that shows a young age of onset (less than 40 years old), inflammatory back pain, sacroiliitis and a strong association with HLA-B27. Yet some recently reported cases have presented with a late age of onset (more than 55 years old), atypical clinical presentations and a low response to NSAIDs, and this has also been named late onset spondyloarthropathy (LOSPA). As compared with early onset spondyloarthropathy (EOSPA), the LOSPA patients more frequently suffer with combined peripheral arthritis and inflammatory systemic symptoms and a high ESR and CRP level, but they lack the typical axial symptoms. Yet there have been few reports about late onset ankylosing spondylitis (LOAS). The previous cases of LOSPA and LOAS were managed with NSAIDs, steroids, methotrexate and sulfasalazine, but none were managed with TNF antagonists. LOAS is rare and difficult for management because of the patients' older age and the lack of experiences with this malady, so we report here on the four cases of LOAS that were successfully treated by TNF antagonists.

**Key Words:** Late onset, Ankylosing spondylitis, TNF antagonist

< 접수일 : 2009년 9월 30일, 수정일 : 2009년 10월 28일, 심사통과일 : 2009년 10월 30일 >

※통신저자 : 김 태 환

서울시 성동구 행당1동

한양대학교 의과대학 류마티스병원 류마티스내과학교실

Tel : 02) 2290-9245, Fax : 02) 2298-8231, E-mail : thkim@hanyang.ac.kr

## 서 론

강직성척추염은 천골장골관절 및 척추를 침범하는 만성 염증성 질환으로 골부착염과 말초관절염이 동반되며 HLA-B27과 강한 연관성을 보인다. 일반적으로 20대에서 40대에 발병하고 특징적인 임상양상, 방사선학적 소견 및 유전학적 특징들을 공유하며, 이러한 특징들로서 진단하는 질병으로 Amor 혹은 ESSG 기준이 사용된다. 그러나 고령에서 발생한 척추관절병과 강직성척추염에 대한 증례들이 보고 되었고, 국내에서도 말초형 관절염과 함몰성 부종(pitting edema)으로 나타난 척추관절병 한 예가 보고되었다 (1). 1989년 Dubost와 Sauvezie는 50세 이상에서 처음 발병한

하지의 함몰성 부종을 동반한 소수관절염으로 주로 발현하고 관절액 검사에서 낮은 수의 염증 세포 수를 보이며, 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)가 젊은 연령에서 발병한 경우에 비하여 더 많이 증가되어 있는 HLA-B27양성인 말초형 척추관절병을 보고하였고 (2), Olivieri 등이 고령에서 다양한 임상양상으로 발현한 척추관절병을 보고하였다 (3,4). 이후 고령에서 비전형적인 임상양상으로 발현한 증례들이 계속 보고되면서 (2-6) 임상 양상과 검사 소견에서 젊은 연령과 비교하여 차이점이 나타났고, 고령에서 발생한 척추관절병(late onset spondyloarthropathy, LOSPA)이 명명되었다. 이전에 보고된 대부분의 증례들은 고령에서 말초성 관절염과 함몰성 부종 등의 비전형적인 증상들로 발현한 척추관절

**Table 1.** Cases of elderly onset ankylosing spondylitis

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Sex	F	F	M	M
Onset of symptoms	62	57	54	63
Age of diagnosis	63	57	55	64
Inflammatory back pain	+	+	+	+
Alternating buttock pain	+	+	+	+
Axial LOM	+	—	+	+
Peripheral arthritis	—	+	+	+
enthesopathy	+	+	+	—
Uveitis	—	—	—	—
Pitting edema	—	+	+	—
Fever	+	—	—	—
Psoriasis	—	—	—	—
Inflammatory bowel disease	—	—	—	—
Urethritis	—	—	—	—
Malignancy	—	+	—	—
ESR/CRP	154/19.9	127/10.3	94/10.5	41/6.4
HLA-B27	—	+	+	+
Radiographic sacroiliitis	Bilaterally grade 3	Right grade 2 Left grade 3	Bilaterally grade 3	Left grade 3
Degenerative or traumatic changes of spine	+	+	+	+
Response to NSAIDs	—	+/-	+/-	+/-
Response to steroids	—	+/-	+/-	+/-
DMARDs	—	MTX 12.5 mg/w Sulfasalazine 2 g/d → MTX 12.5 mg/w	MTX 10 mg/w → MTX 12.5 mg/w Sulfasalazine 2 g/d	—
Response to TNF blocker	+	+	+	+
Duration of TNF (months)	27	6	2 (stop now)	37
Side effects	—	—	—	—

LOM: limitation of motion

병으로, 염증성 요통으로 주로 발현한 고령에서 발생한 강직성척추염(late onset ankylosing spondylitis, LOAS)은 더욱 드물다. 본 증례는 국내 처음으로 고령에서 발생한 염증성 요통과 소수 관절염 등의 증상으로 내원하여 방사선 검사에서 천골장골관절염 소견으로 강직성척추염으로 진단된 후 TNF 차단제로 치료한 4개의 증례들을 보고하고자 한다(표 1).

## 증 례

### 1. 증례 1

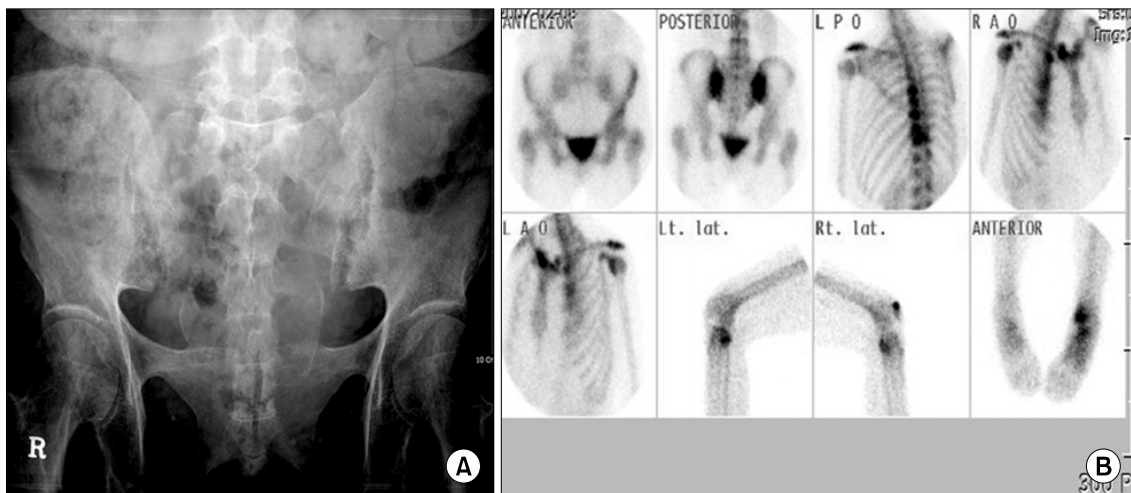
환 자: 65세 여자

주 소: 왼쪽 고관절 통증과 요통

8개월 전 시작된 왼쪽 고관절 통증과 요통으로 타원에서 시행한 자기공명영상 검사에서 왼쪽 천골장골관절의 염증소견이 있어 감염성 척추관절병을 의심하여 2달간 항생제 치료를 하였다. 그러나 증상이 악화되어, 함께 시행한 척추체와 장골의 조직 생검에서 감염 및 염증 소견 없이 국소적인 섬유화가 동반된 소견으로 본원 류마티스내과를 방문하였다. 1년 전부터 당뇨병으로 경구 혈당강하제 및 운동치료

중이었으며, 가족력상 특이소견은 없었다. 환자는 아침에 악화되는 염증성 요통을 호소하였고, 신체검진에서 우측턱, 경추, 흉쇄골, 견봉 쇄골 관절의 압통과 왼쪽 고관절의 외회전시에 악화되는 통증과 움직임의 제한소견, 왼쪽 무릎의 통증이 관찰되었으며, Schober 검사에서 2 cm이었다. 혈액학적 검사에서 C반응단백 19.9 mg/dL, 류마티스인자 음성, 적혈구침강속도 154 mm/hr, HLA-B27 음성, 항 CCP 항체 음성, tuberculin 피부반응 검사 강양성(>15 mm)이었으며, 혈액, 소변, 가래, 관절액 배양검사서 이상소견 없었고, 항산성 바이러스 검사 음성이었다. 골반 단순방사선 검사에서 양측의 grade 3의 천골장골관절염, 전신골주사 검사에서 비대칭적 골부착부염과 동반한 천골장골관절염 소견으로 강직성척추염으로 진단하였다(그림 1).

환자는 결핵성 천골장골관절염을 완전히 배제할 수 없어 4제요법 항결핵제와 NSAIDs, prednisolone 10 mg/일로 치료하였다. 그러나 요통은 더욱 악화되었고, C-반응단백 13.4 mg/dL, 적혈구침강속도 135 mm/hr로 호전 없어 결핵치료를 하면서 1개월 후부터 etanercept (Enbrel®)를 시작하였다. 그 후 요통은 급



**Fig. 1.** Case 1. (A) The sacroiliac joint series: both SI joints are widened with erosions and subchondral sclerosis, and this is compatible with bilateral sacroiliitis, grade 3. (B) The whole body bone scan: note the focal increased uptake in the bilateral SI joints, the body portions at the T7~T11 levels, the right sternoclavicular joint, the superior portion of the right patella, the medial aspect of the left ankle, the bilateral proximal tibiofibular joint areas and the bilateral shoulders, and all this is compatible with ankylosing spondylitis with accompanying enthesopathy.

격히 호전되었고, 2개월 후 C-반응단백 <0.3 mg/dL, 적혈구침강속도 22 mm/hr로 호전되고, BASDAI score도 초기 9.2점에서 4.5 점으로 감소되어 이후 치료 지속하며 현재 증상 악화 없이 2년 이상 외래 추적 중이다.

## 2. 증례 2

**환 자:** 58세 여자

**주 소:** 요통 및 고관절, 무릎 통증과 동반된 부종. 5개월 전 시작된 염증성 요통이 있었으나 치료 없이 지내던 중, 1개월 전부터 우측 고관절 통증이 시작되었고 이후 우측 무릎 통증, 종창 및 발열이 발생하여 내원하였다. 과거력에서 내원 7개월 전 갑상선의 유두암 진단받아 갑상선 전 절제술 및 방사성 요오드 치료 받았으며, 가족력에서 특이소견은 없었다. 신체검진에서 왼쪽 손목과 팔꿈치, 오른쪽 무릎에서 압통과 열감, 부종 및 운동 제한 소견이 있었으며, 검사에서 C-반응단백 10.3 mg/dL, 적혈구침강속도 127 mm/hr, HLA-B27 양성, 류마티스인자 음성, 손목 자기공명영상 검사에서 염증성 관절염 소견이 관찰되고, 천골 단순 방사선 검사에서 특이소견 없었으나 이후 시행한 천골 컴퓨터단층촬영 검사에서 오른쪽의 grade 2의 천골장골관절염과 왼쪽의 grade 3의 천골장골관절염으로 강직성척추염으로 진단하였

다(그림 2).

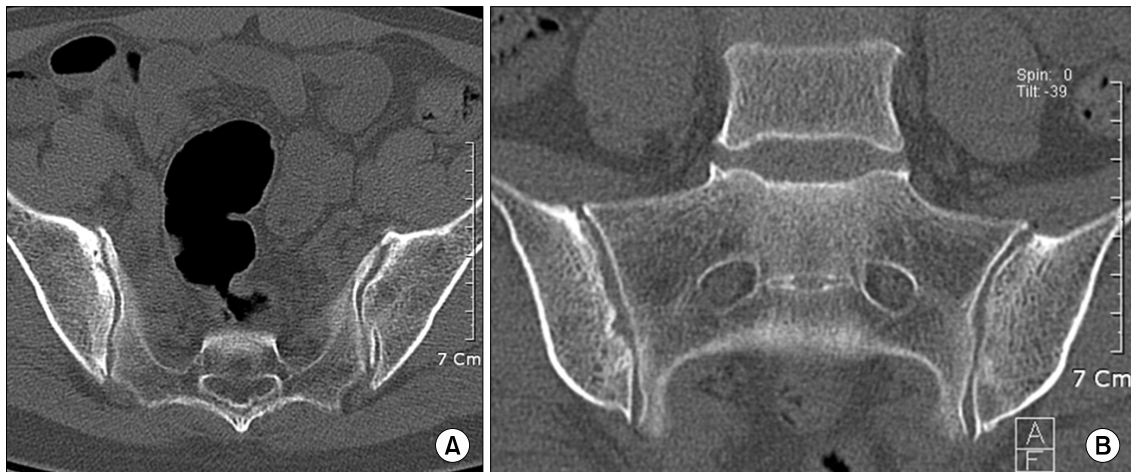
Methotrexate 12.5 mg/주, sulfasalazine 2 g/일, NSAIDs 사용 후 일시적으로 증상 호전되었다가 1달 후 왼쪽 팔꿈치, 오른쪽 무릎과 발목의 말초관절염이 더욱 악화되고, BASDAI score 9점, C-반응단백 16.3 mg/dL, 적혈구침강속도 137 mm/hr 증가 소견으로 adalimumab (Humira®)을 사용하였다. 주사 2주 후부터 증상 호전되었으며 C-반응단백 <0.3 mg/dL, 적혈구침강속도 53 mm/hr, BASDAI score 4.4로 현재 methotrexate 12.5 mg/주, NSAIDs, adalimumab 투여하며 외래 추적 중이다.

## 3. 증례 3

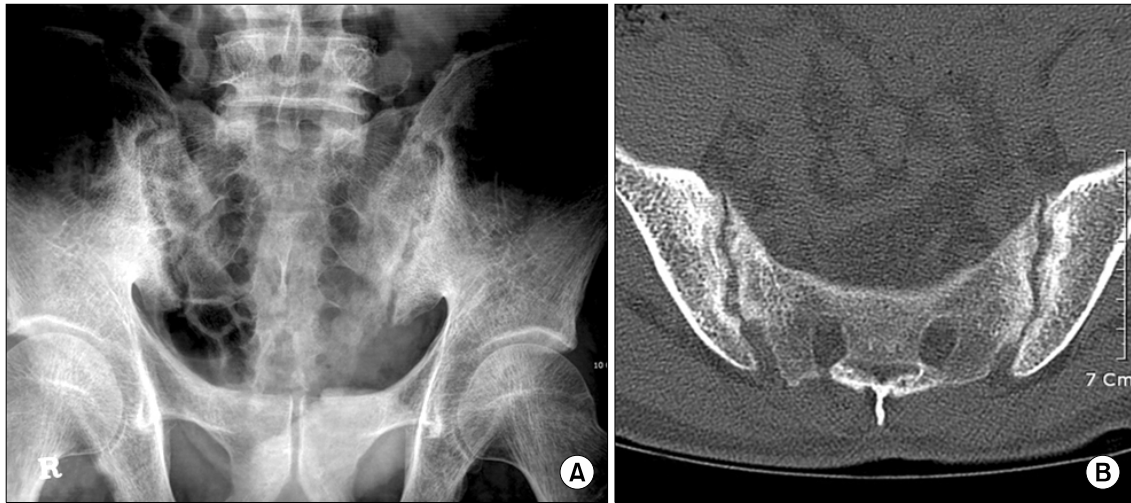
**환 자:** 55세 남자

**주 소:** 양측 고관절 통증, 부종을 동반한 왼쪽 무릎 및 오른쪽 발목 통증.

환자는 10개월 전부터 조조강직을 동반한 목과 허리의 통증 있었고, 이후 왼쪽 어깨 통증과 운동범위 제한 동반되어 정형외과 병원에서 치료 중 양측 고관절 통증, 왼쪽무릎과 오른쪽 발목에 부종 동반한 통증이 발생하여 본원을 방문하였다. 신체검사에서 손끝에서 바닥까지의 거리(finger to floor distance=lumbar forward flexion) 30 cm, Schober 검사 3 cm, 경추 회전 검사(cervical rotation test)에서 양성하였고, 양측



**Fig. 2.** Case 2. The sacrum 3D-CT revealed the irregularity of the articular surface of the left SI joint with erosions and pseudowidening of the joint surface and the mild subchondral sclerosis of the right SI joint, and all this compatible with sacroiliitis (right: grade 2 and left: grade 3).



**Fig. 3.** Case 3. (A) The sacroiliac joint series revealed ill-defined irregular articular surfaces with erosions and subchondral sclerosis with focal narrowing of the joint spaces of both SI joints, and all this is compatible with bilateral sacroiliitis, grade 3. (B) The sacrum CT revealed ill-defined irregular articular surfaces with erosions and subchondral sclerosis with alteration of the joint space width bilaterally, and all this is compatible with bilateral sacroiliitis, grade 3.

천골장골의 압통, 왼쪽 무릎과 오른쪽 발목의 압통과 종창이 관찰되었으며, 검사실 소견에서 C-반응단백 10.5 mg/dL, 적혈구침강속도 94 mm/hr, 류마티스인자 음성, HLA-B27 양성이었다. 관절액 검사에서 yellow color, WBC 5,200 /mm<sup>2</sup> (Seg 84%), protein 6.1 g/dL, glucose 68 mg/dL, LDH 907 U/L이었고, 천골 단순 방사선 검사 및 컴퓨터단층촬영 검사에서 양측의 grade 3 천골장골관절염 소견으로 강직성척추염으로 진단하였다(그림 3).

Methotrexate 10 mg/주, prednisolone 5 mg/일, NSAIDs의 치료에 효과 없어 infliximab (Remicade<sup>®</sup>)으로 치료 시행하였다. 3회 투여 후 증상 호전되었고, 현재 외래 추적 중이다.

#### 4. 증례 4

**환 자:** 67세 남자

**주 소:** 요통

6개월 전 시작된 염증성 요통과 2~3개월 전 시작된 왼쪽 고관절 통증으로 내원하였다. 과거력 및 가족력에서 특이소견 없었다. 신체검진에서 왼쪽 천골장골의 압통과 고관절의 외회전시에 경미한 통증 호소가 있었으며, Schober 검사에서 3 cm이었다. 혈액

학적 검사에서 C-반응단백 6.4 mg/dL, 적혈구침강속도 41 mm/hr, HLA-B27 양성, 류마티스인자 음성, 천골 단순 방사선 검사에서 양측 천골장골관절에 부분적인 연골하 경화소견 보였고, 천골 컴퓨터단층촬영 검사에서 양측 천골장골관절의 퇴행성 관절염 소견 및 왼쪽의 grade 3 천골장골관절염 소견으로 강직성척추염으로 진단하였다(그림 4).

NSAIDs와 prednisolone 10 mg/일로 뚜렷한 증상 호전 없어 etanercept (Enbrel<sup>®</sup>)를 투여하였고, 3개월 후 증상과 검사 소견이 호전되고 BASDAI score 초기 7.5 점에서 3.5점으로 감소되어 현재 etanercept를 유지하며 외래 추적중이다.

#### 고 찰

강직성척추염의 유병률은 약 0.1~0.4%로 알려져 있으나 지역과 인종에 따라 다르고, HLA-B27 양성률과 강한 연관성을 가지며 거의 대부분의 환자들이 20~40세에 발병하며 고령에서 매우 드문 것으로 알려져 있다 (7). Carbone 등의 연구에 따르면 55세 이상에서 발현하는 척추관절병의 빈도는 2.2/100,000로 25~34세의 16.2/100,000에 비하여 유의하게 낮았으



**Fig. 4.** Case 4. (A) The sacroiliac joint series revealed focal subchondral sclerosis at about the upper portion of the bilateral SI joints, and this compatible with bilateral sacroiliitis, grade 3. (B) The sacrum CT revealed irregularity of the articular surface of the lower portion of the left SI joint with possible erosions and pseudo-widening of the joint space, and all this is compatible with left sacroiliitis, grade 3.

며 (8), Amor 등은 50세 이상에서 발생하는 척추관절병이 전체 척추관절병 인구의 4~8%를 차지한다고 보고하였다 (9). 고령에서 발현한 척추관절병은 젊은 연령에 비해 비전형적인 임상양상으로 발현하고 평균 연령은 65.1세(범위 58~77), 남녀의 비율이 3:5로 여성에서 빈도가 높았으며, 좀더 뚜렷한 경추 및 배부통, 흉곽의 침범, 말초관절염 및 발열 및 체중감소 등의 전신증상을 보이고, 적혈구침강속도의 뚜렷한 증가가 나타나며, NSAIDs에 대한 반응이 낮다 (1-5,10,11). 이와 같이 증상이 비특이적이고 HLA-B27 음성률이 더 높아 진단이 지연되는 경우가 많다 (12). 고령에서 발생한 척추관절병에 비해 고령에서 발생한 강직성척추염의 임상양상에 대한 보고는 매우 드물다. 본 증례는 고령에서 발생한 강직성척추염으로 척추관절병과 유사하게 평균 연령은 59.75세, 평균 증상기간은 7.25개월이었으며, 말초형관절염과 경추 침범이 많았고, 평균 적혈구침강속도 104 mm/hr, C-반응단백 11.8 mg/dL로 높은 수치를 관찰할 수 있었다(표 1). 그러나 발열 등은 전신증상과 HLA-B27 음성소견은 각각 1예에서 나타났다.

고령에서 발병한 강직성척추염의 경우 나이에 따른 척추증(spondylosis), 추간관 탈출증등의 퇴행성 변화와 외상성 병변에 의한 통증의 동반이 많아 염증성 요통에 대한 평가가 쉽지 않으며, 본원의 증례에서도 척추증, 골증식체(osteophyte), 골다공증 및 압박

골절, 외상성 병변들이 모든 예에서 동반되어 있었다(표 1). 따라서 환자들의 염증성 요통과 운동제한에 대한 평가가 쉽지 않고 전신 골주사, 단순 x-선 검사 등에서의 평가도 뚜렷한 천골장골관절염이 확인되지 않으면 쉽지 않은 것이 고령에서 발생한 강직성척추염의 특징이다.

젊은 연령에 비해 고령에서 발생한 강직성척추염의 치료는 약물대사에 대한 나이의 영향과 동반된 질환을 고려하여 시행되어야 한다. 척추관절병 및 강직성척추염에서 NSAIDs는 초기 치료로 시작되고 증상 완화를 위하여 사용하고 있는데, 고령에서 발생한 강직성척추염은 NSAIDs에 대한 반응률이 낮으며 (11), 고령에서 NSAIDs는 위장관 장애, 신부전의 합병률 및 악화율을 높인다 (13). 또한 말초관절염에 대해 사용되는 sulfasalazine과 methotrexate는 젊은 연령에서보다 효과가 낮은 것으로 알려져 있어 (10) 치료 약제의 선택과 부작용의 발생에 주의가 필요하다. 국내에서 한 예에서 NSAIDs와 부신피질호르몬제로 치료한 보고가 있으며 (1), 국외에서도 현재까지 고령에서 발생한 척추관절병 및 강직성척추염에서 NSAIDs와 부신피질호르몬제로 치료한 증례들이 보고되었고 (2,3,5,11), 소수에서 말초형관절염에 대하여 DMARDs (methotrexate, sulfasalazine)를 사용하였으나 (11,14) 아직까지 TNF 차단제로 치료한 증례는 보고되지 않았다.

TNF 차단제는 강직성척추염에서 효과적인 약물로 사용이 증가하고 있으나 고령에서의 사용은 효과 및 부작용에 대한 연구가 부족한 상태이다. TNF 차단제의 사용은 결핵, 심부전, 중앙 및 임파종 등의 위험도를 증가시키며 (15), 특히 TNF- $\alpha$ 는 *Mycobacterium tuberculosis*에 대한 면역반응에서 중요한 역할을 하는 사이토카인으로 새로운 결핵감염 및 특히 잠복 결핵의 재활성화 위험도를 높이는 것으로 알려져 있어 (15) 부작용 발생에 대한 주의가 필요하며, 또한 동반된 질환 및 연령에 따른 약물대사에서의 차이로 안전성과 효과에 대한 주의 깊은 관찰이 필요할 것이다. 본 증례들은 NSAIDs로 증상과 검사소견이 호전되지 않아 추가로 prednisolone 5~10 mg/일을 사용하였으나 큰 효과가 없었다. 그 후 TNF 차단제를 사용하여 1달 이내에 증상과 검사소견의 뚜렷한 호전을 가져왔고 현재 부작용 없이 평균 18개월 이상 치료하였고(표 1), 외래에서 추적 관찰 중이다.

## 요 약

고령에서 발생한 강직성척추염은 일반적으로 젊은 연령에 비하여 비전형적인 증상들과 고령에서의 퇴행성 변화 및 다른 근골격계 질환의 동반으로 진단이 어렵다. 본원에서 고령에서 다양한 증상으로 발현하여 강직성척추염으로 진단된 4개의 증례들의 임상 양상 및 검사 소견을 이전 연구들과 비교하였으며, NSAIDs, 부신피질호르몬제, DMARDs로 증상과 검사소견의 호전이 없었으나, TNF 차단제를 사용 후 뚜렷한 부작용 없이 호전을 보여 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- 1) Chung JW, Park TJ, Choi GS, Park HJ, Kim HA, Park HS, et al. A case of late onset peripheral spondyloarthropathy. *J Korean Rheum Assoc* 2007;14:85-90.
- 2) Dubost JJ, Sauvezie B. Late onset peripheral spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1989;16:1214-7.
- 3) Olivieri I, Oranges GS, Sconosciuto F, Padula A, Ruju GP, Pasero G. Late onset peripheral seronegative spondyloarthropathy: report of two additional cases. *J Rheumatol* 1993;20:390-3.
- 4) Olivieri I, Padula A, Pierro A, Favaro L, Oranges GS, Ferri S. Late onset undifferentiated seronegative spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1995;22:899-903.
- 5) Dubost JJ, Soubrier M, Ristori JM, Guillemot C, Bussiere JL, Sauvezie B. Late-onset spondyloarthropathy mimicking reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Joint Bone Spine* 2003;70:226-9.
- 6) Ponce A, Sanmarti R, Orellana C, Munoz-Gomez J. Spondyloarthropathy presenting as a polymyalgia rheumatica-like syndrome. *Clin Rheumatol* 1997;16:614-6.
- 7) Gran JT, Husby G. Ankylosing spondylitis: a comparative study of patients in an epidemiological survey, and those admitted to a department of rheumatology. *J Rheumatol* 1984;11:788-93.
- 8) Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. 3rd. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum* 1992;35:1476-82.
- 9) Amor B, Dougados M, Khan MA. Management of refractory ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21:117-28.
- 10) Dubost JJ, Sauvezie B. Current aspects of inflammatory rheumatic diseases in elderly patients. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992;59:S37-42.
- 11) Caplanne DF, Tubach JM. Le Parc, Late onset spondylarthropathy: clinical and biological comparison with early onset patients. *Ann Rheum Dis* 1997;56:176-9.
- 12) Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23:61-6.
- 13) Toussiot E, Wendling D. Late-onset ankylosing spondylitis and related spondylarthropathies: clinical and radiological characteristics and pharmacological treatment options. *Drugs Aging* 2005;22:451-69.
- 14) Kay LJ, Walker DJ. Late onset spondyloarthropathy: comparison with early onset patients. *Ann Rheum Dis* 1997;56:572.
- 15) Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yocum DE. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:819-36.