

항 TNF 제제와 심한 감염

한양대학교 의과대학 류마티스병원 류마티스내과

김 태 환

Anti TNF Therapy and Serious Infection in Rheumatologic Field

Tae-Hwan Kim

*Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases,
Hanyang University, Seoul, Korea*

류마티스관절염은 만성 골과괴 질환으로 요추를 제외한 관절염 및 관절의 증상을 특징으로 한다. 진단되면 손목, 손가락 관절변형이 빠른 시간 내에 일어나 가능하면 초기증상이 있을 때 빨리 진단하여 항류마티스제제(DMARDs) 치료를 시작하는 것을 원칙으로 한다. MTX를 포함한 많은 약제가 사용되며 여러약제에 효과가 없는 류마티스관절염에서는 90년대말에 출시된 항 TNF 제제가 널리 보급되어 치료에 사용되고 있다. 현재까지 1987년 개정된 미국 류마티스관절염 분류기준이 진단에 많이 사용되고 있으나 이 진단기준은 이미 X-선 변화가 생긴 관절염과 다수관절염이 중요시되어 조기진단에는 적합하지 않았다. 류마티스인자, 항CCP항체 검사의 유용성이 여러 논문을 통해 입증되었고 항 TNF 제제를 중심으로 한 DMARDs가 관절변형 예방에 효과를 보이면서 2010년 새로 개정된 진단기준이 나오게 되었다(1). 현재는 가능한 빨리 진단하여 관절 변형 없는 치료에 목표를 두고 있다.

강직성척추염은 류마티스관절염과는 발생기전이 달라 말초관절의 관절과괴보다는 천장관절을 포함한 척추관절의 골형성 및 강직이 특징이다. 강직성척추염 역시 MRI 등장으로 조기 진단이 가능해졌고 일반 소염제에 효과가 없는 환자에서 항 TNF 제제가 큰 효과를 보여 조기에 질환을 발견하여 변형이 생기기 전에 치료하고 삶의 질을 높이는 쪽으로 치료목표가 정해지고 있다 (2).

두 질환 모두 조기에 환자를 구별할 수 있는 검사 방법이 있고 항 TNF 제제라는 강력한 효과를 보이는 약제가 개발되어 가능한 것이다. 국내에 항 TNF 제제가 소개된지 약 6년이 지나 많은 임상사들이 항 TNF 제제에 대해 치료효과를 보고 있지만 처음 소개 당시부터 알려진 결핵을 포함한 감염, 암발생 등에 대해서는 깊이 생각해 볼 필요가 있다.

류마티스학회지 9월호에 Kim 등이 발표한 항 TNF 제제로 치료한 류마티스관절염 환자에서 발생한 심각한 감염의 발생 빈도는 감염 등 중요한 부작용에

<접수일 : 2010년 12월 10일, 수정일 : 2010년 12월 13일, 심사통과일 : 2010년 12월 13일>

※통신저자 : 김 태 환

서울시 성동구 행당동 17

한양대학교 류마티스병원 류마티스내과

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

대해 정리한 논문이다 (3). Kim 등은 논문에서 류마티스관절염으로 진단받고 항 TNF 제제를 3개월 이상 투여 받은 환자 175명과 DMARDs만 투약받은 류마티스관절염 환자 375명을 비교하였다. 입원치료를 요하는 심한 감염을 보이는 환자는 항 TNF 제제 군에서는 14예(8%, 폐렴, 대상포진, 결핵, 농양과 연조직염등)로 DMARDs군 19예(5.1%)에 비해 높았다. 그러나 항 TNF 제제 3제품(etanercept, adalimumab, infliximab)을 비교한 결과는 각 약제마다 중증감염의 차이는 없었다.

항 TNF 제제를 사용하는 환자에서 감염의 발생 빈도는 항 TNF 제제를 사용하는 모든 임상외과의 관심거리이다. 2000년 중반에 나온 자료는 감염발생 빈도를 말해준다. 2006년 JAMA에서 Bongartz 등은 2005년까지 찾을 수 있는 자료 144개의 연구논문에서 자료가 충분한 9개 논문을 정리한 메타분석에서 항 TNF 제제를 사용하는 군에서는 126명이 대조군에서는 26명이 중증감염을 보였다고 발표하면서 항 TNF 제제 군에서 OR 2.0 (95% CI, 1.3~3.1)로 높은 감염을 보고 하였고 일반적으로 원하는 양보다 많이 투여된 항 TNF 제제 군에서 대조군에 비해 OR 2.3 (95% CI, 1.5~3.6)로 감염 발생이 높다고 발표하였다 (4). 그후 독일에서 발표된 RABBIT 연구에서는 DMARDs사용군에 비해 etanercept군에서는 OR 2.2 (95% CI, 0.9~5.4), infliximab군에서는 OR 2.1 (95% CI, 0.8~5.5)을 발표하였고 영국연구인 BSRBR에서는 DMARDs사용군에 비해 통계적으로 유의한 감염은 없다고 발표하였다 (5-7). 종합적으로 입원을 요하지 않는 감염의 빈도는 높지만 심각한 감염의 빈도는 크게 높지 않다는 의견이다. 대부분 심각한 감염은 Kim 등의 연구와 비슷하게 하기도 감염, 대상포진 감염, 신우신염 및 근골격계 감염순이었다. 그러나 많은 연구들의 결과가 차이가 있었다.

가장 최근에 발표된 류마티스관절염 환자에서 메타분석은 항 TNF 제제 사용 후 심각한 감염 발생비율은 대조군에 비해 높지 않다는 결과를 보여준다. 8,808명의 관절염 환자가 참여한 18개의 연구에서 항 TNF 제제 사용군이 죽음 OR 1.39 (95% CI, 0.74~2.62), 심각한 부작용 OR 1.11(95% CI, 0.94~1.32), 심각한 감염 OR 1.21 (95% CI, 0.89~1.63)의 빈도가 대조군과 큰 차이가 없다고 발표하였다 (8). 국내 자

료를 잘 모아 외국과의 자료를 비교해 보는 것이 의의가 있겠다.

최근 발표된 대상포진에 대한 연구는 Strangfeld에 의한 것이 있다 (9). 항 TNF 제제 혹은 DMARDs로 치료받는 5,040명 환자를 대상으로 조사하였는데 82명에서 대상포진이 나타났다. Infliximab 혹은 adalimumab (항체를 사용하는 군)을 사용하는 환자에서는 39예, etanercept를 사용하는 군에서 23예, DMARDs 군에서 24예가 발생해 발생비율은 치료제로 항체를 사용하는 군에서는 1,000명당 11.1 (95% CI, 7.9~15.1), etanercept군에서는 8.9 (95% CI, 5.6~13.3), 일반적인 DMARDs사용군에서는 5.6 (95% CI, 3.6~8.3)이 발생해 류마티스관절염 환자에서 대상포진의 발생 비율이 높고 infliximab 혹은 adalimumab같이 항체를 사용하는 군에서는 특히 대상포진의 발생에 대해 관심을 요한다고 하였다. Kim 등의 발표도 국내 류마티스관절염 환자에서 대상포진의 발병비율이 높았지만 항 TNF 제제간의 차이는 없는 것을 발표하였다.

국내에서 비교적 많은 175명을 추적관찰 하였지만 항 TNF 제제 사용기간이 비교적 짧고, 탈락환자가 많아 아쉬웠고 Kim 등도 지적했듯이 각 약제들끼리 분석하기에는 치료 숫자가 적었고 대학병원이 아닌 집 근처 병원에 입원한 것이 누락될 가능성 등의 한계가 있다. 또한 연구가 항 TNF 제제를 투여받는 류마티스관절염 환자만을 대상으로 하였는데 류마티스관절염 환자는 비교적 항 TNF 제제를 사용하는 나이가 많고, 질병 자체가 T세포의 이상으로 해석되는 면역질환이며, 스테로이드를 포함한 다른 면역억제제의 사용으로 인해 건강 대조군에 비해 감염의 빈도가 높다는 보고가 있다 (10). 비교적 나이가 젊고 약제로 인한 감염 가능성이 낮은 환자를 대상으로 한 연구 및 항 TNF 제제를 많이 사용하는 다른 군인 강직성척추염 환자로 연구 범위를 넓히는 것이 필요하다.

참고문헌

- 1) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of

- Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62: 2569-81.
- 2) Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009;68:770-6.
 - 3) Kim HO, Kang KY, Ju JH, Kim HY, Park SH. The incidence of serious infection among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor antagonists. *J Korean Rheum Assoc* 2010;17:246-53.
 - 4) Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
 - 5) Strangfeld A, Listing J. Infection and musculoskeletal conditions: bacterial and opportunistic infections during anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:1181-95.
 - 6) Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinüber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52:3403-12.
 - 7) Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2368-76.
 - 8) Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1136-45.
 - 9) Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009;301:737-44.
 - 10) Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of Infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population based Study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287-93.