

류마티스관절염에 동반된 만성 골수성 백혈병 환자에서 Imatinib Mesylate 효과 보고 1예

전혜경¹ · 박영은¹ · 김성일¹ · 박성후¹ · 백승훈¹ · 이정욱¹ · 하동우¹
이혜원¹ · 정주섭¹ · 이승희² · 이은엽²

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 진단검사의학교실²

Efficacy of Imatinib Mesylate Treatment for a Patient with Rheumatoid Arthritis and Who Developed Chronic Myelogenous Leukemia

Hye Kyung Jeon¹, Young Eun Park¹, Sung Il Kim¹, Seong Hu Park¹, Seung Hoon Baek¹,
Joung Wook Lee¹, Dong Woo Ha¹, Hye Won Lee¹, Joo Seop Chung¹, Seung Hee Lee², Eun Yup Lee²

Departments of Internal Medicine¹, Laboratory Medicine²,
Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Rheumatoid arthritis is associated with an increased risk of hematological malignancy as a result of the RA itself or its treatment. We report here on an unusual case of a 55-year-old female with long-standing rheumatoid arthritis and who was treated with low dose methotrexate and hydrochloroquine. She was diagnosed with chronic myelogenous leukemia that manifested with severe throm-

bocytosis and basophilia, and this was treated with imatinib mesylate. After 6 months, she achieved a complete cytogenetic response of the CML and a complete resolution of all the RA symptoms without DMARDs.

Key Words. Rheumatoid arthritis, Chronic myelogenous leukemia, Imatinib mesylate

서 론

류마티스관절염은 활막 조직 내에 염증 세포의 침윤, 활막의 이상 증식 및 관절 조직의 파괴를 특징으로 하는 만성 전신성 자가면역성 염증 질환이다. 병의 발생 기전에 대해서 아직 명확히 밝혀져 있지 않으나, 여러 사이토카인이 타이로신 키나제 수용체들을 통해 타이로신 단백질의 인산화를 일으켜 활막 내 염증 세포와 섬유모세포의 기능 변화를 초래하는 것이 류마티스관절염의 발생 및 악화에 중요한 한 기전으로 생각된다 (1).

류마티스관절염 환자에서 악성 종양의 발생율이 일반 인

구에 비해 높고, 특히 급성 백혈병, 림프종, 다발성 골수종의 혈액 종양 발생 위험이 증가한다 (2-10).

저자들은 장기간 류마티스관절염을 앓아왔던 환자로, 항류마티스 약물(disease modify anti-rheumatic drug, DMARD) 치료 중 정기 혈액 검사 이상으로 시행한 골수 검사에서 만성 골수성 백혈병이 진단되어, Imatinib mesylate 치료 후 만성 골수성 백혈병의 완전 관해와 함께 류마티스관절염의 임상적 관해가 유지되는 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 55세 여자

주 소: 혈소판 수의 증가

현병력: 30년 전부터 발생한 다발성 관절통으로 불규칙적인 약물 복용 중, 내원 5년 전 1시간 이상 지속되는 조조 강직, 3개 이상의 관절 부위의 관절염(양측 무릎관절, 양측 발목관절, 양측 손목관절), 수지부 관절염, 대칭성 관절염,

<접수일 : 2010년 10월 28일, 수정일 : 2010년 11월 15일, 심사통과일 : 2010년 11월 16일>

통신저자 : 박 영 은

부산시 서구 아미동 1-10

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실

E-mail : antibio1004@hanmail.net



Figure 1. The X rays of both hands show bony erosion and ankylosis on both radiocarpal joints.

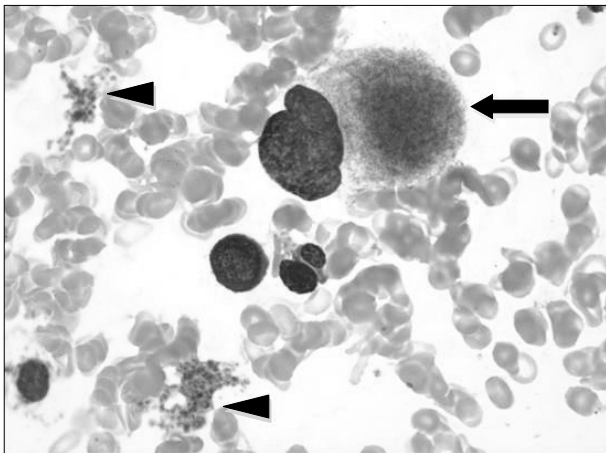


Figure 2. BM aspiration: The aspirate smear of the marrow and the touch preparation of the biopsy show mildly hypercellular marrow with a marked proliferation of dysplastic megakaryocytes (arrow) and many platelet clumpings (arrowhead). The blasts and pronormoblasts are mildly increased in number.

혈청 류마티스인자 양성, 양측 손목 관절 미란성 변화를 동반한 방사선학적 변화 소견으로 류마티스관절염으로 진단 받았으나 스테로이드와 비스테로이드성 소염제(Non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)만 간헐적으로 복용하였다. 내원 6개월 전부터 methotrexate (MTX, 7.5 mg 주 1회), hydroxychloroquine (400 mg/day), 프레드니솔론 (10 mg/day) 및 NSAID를 복용하기 시작했고 조조강직 및 관절통은 호전 보였으나 손목, 중수지, 무릎 및 발목 관절 통증 및 부종은 지속되었다. DMARD 복용 시작 6개월 후 시행한 정기 혈액 검사에서 심한 혈소판 증가 보여 정밀 검사 위해 입원하였다.

과거력: 5년 전 하시모토 갑상선염 진단받고 갑상선 호르몬제 복용 중이었다.

가족력 및 사회력: 특이 소견 없음

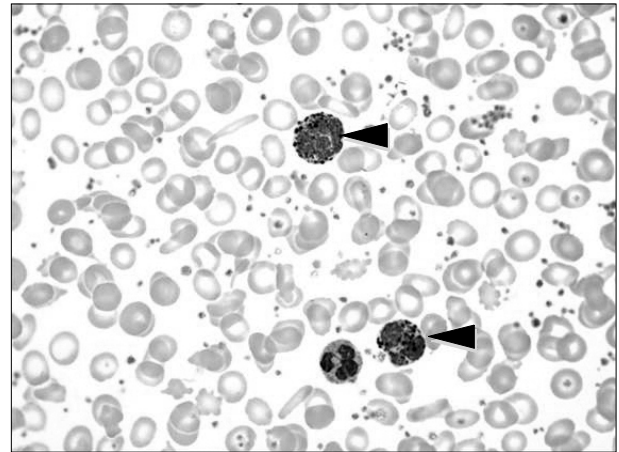


Figure 3. Peripheral blood: The erythrocytes reveal moderate microcytic hypochromic anemia with mild anisocytosis and poikilocytosis. The WBCs are mildly increased with marked basophilia (26%, arrowhead). The platelets are markedly increased in number with many platelet clumpings.

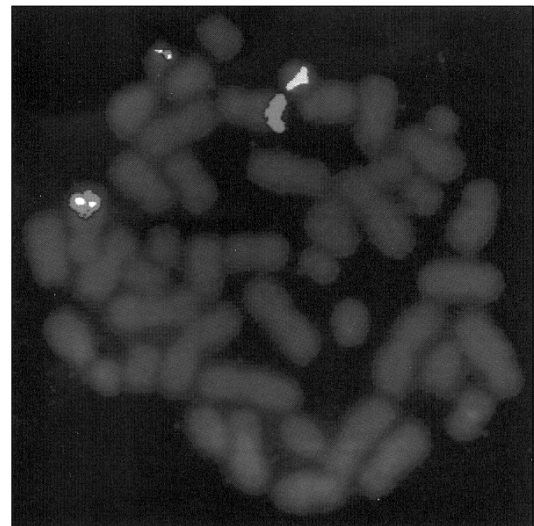


Figure 4. Positive BCR/ABL1 gene rearrangement FISH.

신체검사 소견: 혈압 100/60 mmHg, 체온 36.8°C, 맥박 68회/분, 호흡수 20회/분으로 전신상태 양호하였고 결막의 빈혈, 황달은 보이지 않았으며 경부 임파절 종대는 없었다. 흉부 검사에서 특이 소견 없었고, 복부 검사 상 비장 종대 관찰되었다. 손목, 중수지, 무릎, 발목 관절 부위에서 8개의 압통 관절 및 6개의 부종 관절 관찰 되었다.

검사 소견: 류마티스인자 30.2 IU/mL (0-14), 항 CCP 항체 59.17 U/mL (0-5), 항핵항체는 음성이었다. 양측 손 관절 단순방사선 촬영에서 관절주변부 골 감소증, 요수근골 관절강의 감소 및 골미란이 관찰되었다(그림 1).

입원 6개월 전 시행한 혈액 검사에서 백혈구 7,920/ μ L, 혈색소 9.4 g/dL, 혈소판 336,000/ μ L이었으나, 입원 당시 백혈구 12,550/ μ L (호염기성구 30%), 혈색소 9.8 g/dL, 혈

소판 4,867,000/ μ L이었고, 적혈구침강속도 13 mm/hr (0~15 mm/hr), C반응 단백 0.63 mg/dL (0~0.5 mg/dL)이었다. 골수 조직 검사에서 골수아세포 8.3%, 이형성 거대세포의 증식 보였으며 BCR/ABL 양성으로 만성 골수성 백혈병으로 진단되었다(그림 2-4).

치료 및 경과: 만성 골수성 백혈병으로 진단하여 imatinib mesylate (400 mg/day) 복용 시작하였고, 3주 경과 후 시행한 혈액 검사에서 백혈구 5,460/ μ L (호염기성구 0.4%), 혈색소 9.2 g/dL, 혈소판 209,000/ μ L 이었고 비장 종대는 관찰되지 않았으며, 6개월 후 혈액학적, 세포학적, 분자학적 완전 관해를 이루었다. 입원 당시 DAS28 점수 4.55였고, 만성 골수성 백혈병 진단 후 MTX와 hydroxychloroquine을 중단하고 스테로이드와 NSAID로만 관절 증상 조절하였다. 1개월 후 활성 관절 수 4개로 감소하였고, 6개월 후에는 imatinib mesylate를 제외한 특이 약물 치료 없이도 관절의 통증 및 부종 호소 없었으며 ESR 9 mm/hr, C 반응단백 0.18 mg/dL, DAS28 점수 1.9로 임상적 관해 도달하여 2년째 외래 경과 관찰 중이다.

고 찰

류마티스관절염 환자에서 악성 종양 발생은 일반 인구에 비해 높은 것으로 알려져 있다 (2-10). 그 중 급성 백혈병 및 악성 림프종의 발생 위험도가 높으며 만성 골수성 백혈병은 보고된 예가 드물지만 류마티스관절염의 이환 기간이 길수록 발생률이 증가하는 추세를 보였다 (2).

악성 종양의 발생률이 높은 원인으로는 항류마티스 약제에 의해 2차적으로 발생하는 것과 질병 자체의 지속적인 면역 자극에 의한 것으로 생각된다 (3-10). 약제로는 cyclophosphamide와 azathioprine 그리고 MTX가 관련성이 높았으며, 최근에는 항 tumor necrosis factor (TNF) 제제에 의한 종양 발생 위험성에 대한 보고들이 있다 (3-8). 한편 Cibere 등은 862명의 류마티스관절염 환자를 35년간 추적 조사하여 류마티스관절염과 악성질환의 발생관계에 대해 조사하였는데 그 중 혈액 종양 발생은 일반 인구에 비해 유의하게 증가하였지만 혈액종양이 발생한 군 중 항류마티스 제제를 사용했던 환자는 2명에 불과하여 이는 류마티스관절염 자체의 지속적인 면역 자극이 원인이 되었을 가능성이 높음을 주장하였고 (9), Piper 등은 치료하지 않은 류마티스관절염 환자에서 병발한 혈액 종양 증례를 보고하여 약제 보다는 류마티스관절염 자체의 만성적인 자극에 의한 발생 가능성을 제시하였다 (10).

류마티스관절염은 관절 활막 내 염증 세포들의 침윤, 활막 세포의 증식 그리고 파골 세포의 활성화 등이 특징적인데, 이러한 과정에서 여러 가지 타이로신 키나제는 신호전달의 조절자로서 중요한 역할을 한다. 지금까지 잘 알려진 타이로신 키나제로는 platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), vascular endothelial growth factor receptor (VEGRF), TIE receptor, Lck, Bck, Syk 그리고 KIT 등이 있

는데 이들은 활막 세포 증식, 혈관 생성, T 세포와 B 세포의 활성화, 비만세포 활성화, 단핵세포의 성숙, 그리고 파골 세포 형성에 관여하고 이러한 수용체들을 억제할 경우 관절염 발생의 빈도와 중증도가 감소하였다 (11). Imatinib mesylate는 KIT, PDGFR, BCR-ABL, CSF1R 그리고 Lck를 억제하는 약제로 BCR-ABL 양성인 만성 골수성 백혈병과 KIT 양성인 gastrointestinal stromal tumor (GIST)에서 치료 약제로 승인되어 사용되고 있으며, 최근에는 류마티스관절염의 치료에도 효과가 있음이 보고되었다 (12). Ando 등은 mice에서 imatinib mesylate가 collagen induced arthritis (CIA)의 발생을 예방하고 치료에 효과가 있음을 보고하였다 (13). Miyachi 등은 류마티스관절염에 병발된 만성 골수성 백혈병 환자에서 imatinib mesylate로 치료하였을 때 만성 골수성 백혈병의 완치 및 류마티스관절염의 임상 증상이 호전되었음을 보고하였고 (14), Eklund와 Joensuu는 류마티스관절염에 병발된 KIT 양성인 gastrointestinal stromal tumor 환자에서 imatinib mesylate를 투여하였을 때 류마티스관절염 질병 활성도가 감소함을 보였다 (15).

본 증례에서 만성 골수성 백혈병의 발생이 류마티스관절염 질환 자체 혹은 MTX 등의 치료 약제에 의해 발생하였는지에 대한 증거는 확실하지 않지만, 장기간 류마티스관절염을 앓아왔던 환자에서 항류마티스 약제 사용시 정기 혈액 검사의 필요성을 인식하게 해 주었다. 또한 imatinib mesylate 사용 후 만성 골수성 백혈병의 완전 관해 뿐만 아니라 다른 약제의 치료 없이도 류마티스관절염의 임상적 관해가 일어남을 보였다. 이는 최근 선택적 타이로신 키나제 억제제가 CIA 및 류마티스관절염의 예방과 치료에 효과가 있었다는 여러 실험 연구 결과들을 뒷받침하는 한 예가 될 수 있겠다.

요 약

저자들은 장기간 류마티스관절염을 앓아왔던 환자로, DMARD로 치료 중 정기 혈액 검사에서 우연히 만성 골수성 백혈병이 진단되어, imatinib mesylate 치료 후 만성 골수성 백혈병 뿐만 아니라 류마티스관절염의 증상도 호전되는 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Williams WV, VonFeldt JM, Ramanujam T, Weiner DB. Tyrosine kinase signal transduction in rheumatoid synovitis. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21:317-29.
2. Askling J, Forged CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekbom A, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414-20.
3. Bernatsky S, Clarke AE, Suissa S. Hematologic malignant neoplasms after drug exposure in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2008;168:378-81.
4. Asten P, Barrett J, Symmons D. Risk of developing cer-

- tain malignancies is related to duration of immunosuppressive drug exposure in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1999;26:1705-14.
5. Baker GL, Kahl LE, Zee BC, Stolzer BL, Agarwal AK, Medsger TA Jr. Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. Long-term case-control follow-up study. *Am J Med* 1987;83:1-9.
 6. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:1740-51.
 7. Pointud P, Prudat M, Peron JM. Acute leukemia after low dose methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1215-6.
 8. Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:794-804.
 9. Cibere J, Sibley J, Haga M. Rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. *Arthritis Rheum* 1997;40:1580-6.
 10. Piper H, Mulherin D, Hardwick N. Multiple haematological malignancies in a patient with rheumatoid arthritis without exposure to disease modifying therapy. *Ann Rheum Dis* 2006;65:268-9.
 11. D'Aura Swanson C, Paniagua RT, Lindstrom TM, Robinson WH. Tyrosine kinases as targets for the treatment of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:317-24.
 12. Kameda H, Ishigami H, Suzuki M, Abe T, Takeuchi T. Imatinib mesylate inhibits proliferation of rheumatoid synovial fibroblast-like cells and phosphorylation of Gab adapter proteins activated by platelet-derived growth factor. *Clin Exp Immunol* 2006;144:335-41.
 13. Ando W, Hashimoto J, Nampei A, Tsuboi H, Tateishi K, Ono T, et al. Imatinib mesylate inhibits osteoclastogenesis and joint destruction in rats with collagen-induced arthritis (CIA). *J Bone Miner Metab* 2006;24:274-82.
 14. Miyachi K, Ihara A, Hankins RW, Murai R, Maehiro S, Miyashita H. Efficacy of imatinib mesylate (STI571) treatment for a patient with rheumatoid arthritis developing chronic myelogenous leukemia. *Clin Rheumatol* 2003;22:329-32.
 15. Eklund KK, Joensuu H. Treatment of rheumatoid arthritis with imatinib mesylate: clinical improvement in three refractory cases. *Ann Med* 2003;35:362-7.