

## Adalimumab으로 치료 중인 건선 관절염 환자에서 발생한 Cryptococcus 폐렴 1예

이수남<sup>1</sup> · 민준기<sup>1</sup> · 허 준<sup>1</sup> · 김동휘<sup>2</sup> · 김용현<sup>2</sup> · 권순석<sup>2</sup> · 이희정<sup>3</sup>

가톨릭대학교 의과대학 류마티스내과학교실<sup>1</sup>, 호흡기내과학교실<sup>2</sup>, 병리학교실<sup>3</sup>

### A Case of Pulmonary Cryptococcosis in a Patient with Psoriatic Arthritis Treated with Adalimumab

Su Nam Lee<sup>1</sup>, Jun Ki Min<sup>1</sup>, Joon Hur<sup>1</sup>, Dong Hwi Kim<sup>2</sup>, Yong Hyun Kim<sup>2</sup>,  
Soon Seog Kwon<sup>2</sup>, Heejeong Lee<sup>3</sup>

Division of Rheumatology, Departments of Internal Medicine<sup>1</sup>, Pulmonology<sup>2</sup>, and Pathology<sup>3</sup>, College of  
Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Psoriatic arthritis is an immune-mediated chronic inflammatory disease triggered and maintained by inflammatory mediators, including tumor necrosis factor- $\alpha$ . Although TNF- $\alpha$  antagonist is effective for the treatment of psoriatic arthritis, infections caused by tuberculosis or

fungus have emerged as significant complications of therapy. We report a case of pulmonary cryptococcosis in a patient with psoriatic arthritis treated with adalimumab.  
**Key Words.** Psoriatic arthritis, Pulmonary cryptococcus, Adalimumab

## 서 론

종양괴사인자 차단제는 항류마티스제에 치료가 불충분한 중등도 또는 심한 류마티스관절염, 강직척추염, 건선 관절염, 염증성 장질환, 이식편대숙주병, 유년기 류마티드 관절염, 포도막염, 혈관염 등에 사용되고 있다. 종양괴사인자 차단제를 사용 후 발생할 수 있는 중대한 부작용으로는 결핵의 재활성화나 감염 등이 발생할 수 있으며 림프종과 같은 악성종양이 발생할 수 있다. 드물지만 다발성 경화증, 시신경염, 말이집 탈락 등이 보고되고 있고 (1) 심장기능이 좋지 않은 환자에서는 울혈성 심부전이 악화될 수 있다. 그 중 가장 흔하고 중요한 부작용은 감염이다. 종양괴사인자 차단제 사용으로 인하여 미코박테리아 감염과 *Histoplasma*, *Aspergillus*, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococ-*

*cus*, *Tinea*, *Zygomycetes*, *Blastomyces*, *Pneumocystis jiroveci*, *Sporothrix*, *Prototheca* 등과 같은 진균감염을 포함한 육아종성 감염이 증가될 수 있다. *Cryptococcus* 감염의 위험인자에는 AIDS, 장기 이식, 스테로이드 투여, 당뇨, 신부전, 간부전, 만성 폐질환, 고령 등이 있으며 최근에는 종양괴사인자 차단제 사용에 따른 *Cryptococcus* 감염이 드물게 보고되고 있다. 2009년 미국에서 류마티스관절염 환자에게 adalimumab 사용 후 *Cryptococcus* 폐렴이 생긴 증례가 1예 있었으나 국내에는 adalimumab을 사용한 환자에서 발생한 보고가 없었다 (2).

저자들은 1년 전에 건선 관절염으로 진단 받고 1년 전부터 prednisone, methotrexate로 치료하였고 3개월 전부터 adalimumab으로 치료받은 환자에서 발생한 *Cryptococcus* 폐렴을 폐 생검을 통해 진단하고 폐절제술로 치료되었기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자: 50세 남자

주 소: 3일 동안 마른 기침

<접수일 : 2010년 12월 18일, 수정일 (1차: 2011년 3월 5일, 2차: 2011년 5월 5일), 심사통과일 : 2011년 5월 6일>

통신저자: 민 준 기

경기도 부천시 원미구 소사동

가톨릭대학교 의과대학 류마티스내과학교실

E-mail : rmin6403@hanmail.net

**현병력:** 1년 전부터 건선 관절염으로 외래 추적 관찰 중 이던 50세 남자 환자로 3일 동안의 마른기침을 주소로 본원 호흡기 내과로 입원하였다.

**과거력:** 1년 전에 건선 관절염 진단 받았다.

**약물 복용력:** 건선 관절염 치료 약제로 prednisone 5 mg/일, methotrexate 12.5 mg/주, adalimumab 피하주사 40 mg/2주 3회 사용하였고, adalimumab 투여하기 전에 시행한 purified protein derivative (PPD) 검사에서 1.2×1.3 cm으로 양성 소견 보여 adalimumab 투여 4주 전부터 isoniazid 300 mg/일을 복용하고 있었다.

**가족력과 사회력:** 특이사항 없었다.

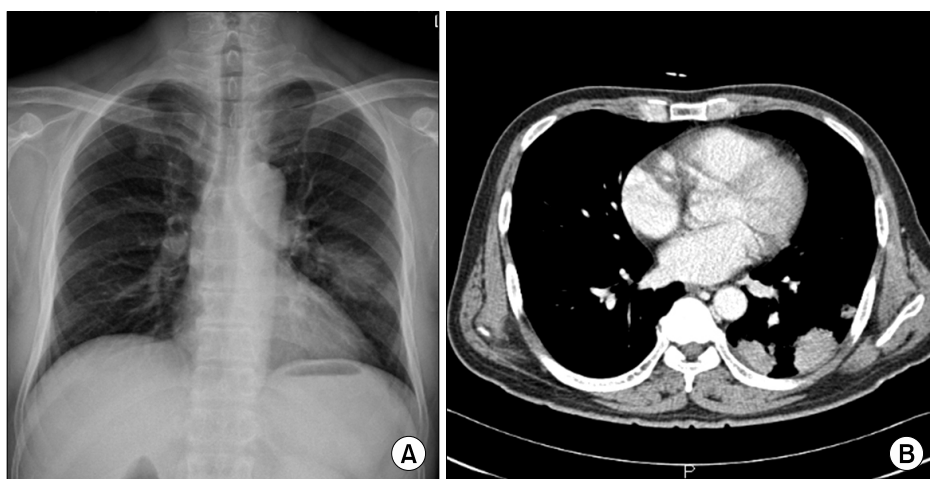
**신체 검사 소견:** 내원 시 환자의 혈압 110/60 mmHg, 맥박수 분당 82회, 호흡수 분당 20회, 체온은 36.5°C 이었다. 환자의 의식은 명료하였고 환자의 결막은 창백하지 않았고 피부는 건선염이 있었으며 급성 병색 소견을 보였다. 경부 및 흉부진찰에서는 특이소견 없었고, 청진시 수포음은 청

진되지 않았다. 복부진찰에서 정상 장음 청진되었고 복부에 압통 및 반발통은 없었다. 오른쪽 손목관절 통증과 부기가 있었다.

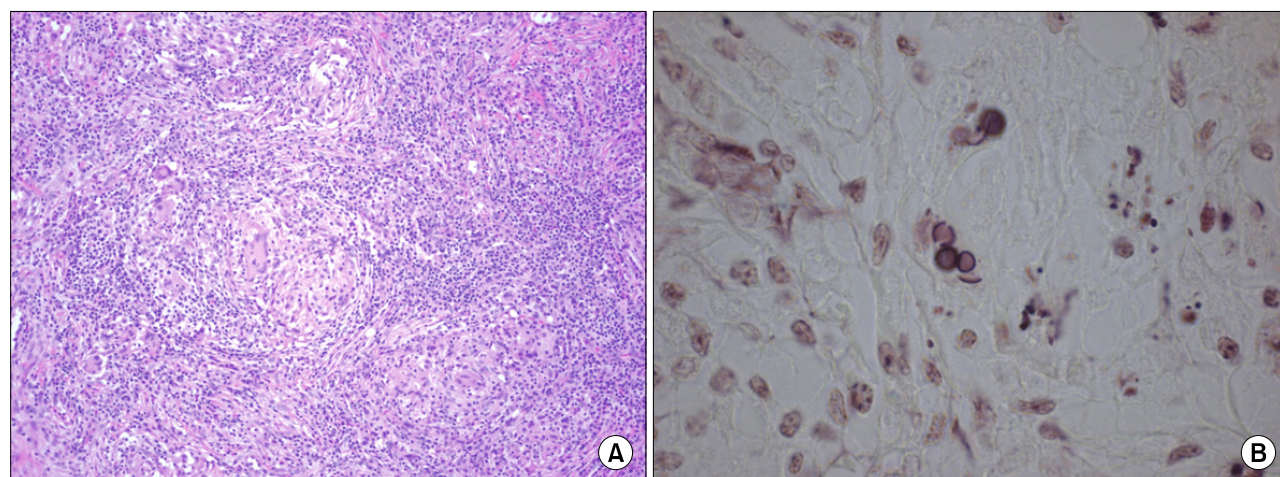
**검사 소견:** 입원 당시 시행한 혈액검사에서 일반혈액검사, 생화학검사, 혈액응고검사, 소변검사, 면역화학검사에서 특이 소견 없었다. 객담의 결핵균에 대한 항산성 염색 및 배양검사는 음성이었다. 혈청 Cryptococcus 항원은 음성이었다. 뇌척수액 검사는 환자 거부하여 시행하지 못하였고 심전도는 정상이었다.

**방사선 소견:** 단순 폐 X-선 사진에 좌하엽에 불규칙한 음영과 경화 소견이 보였고 흉부 컴퓨터 단층촬영 검사에서 좌하엽에 다발성 경화소견이 관찰되었다(그림 1).

**치료 및 경과:** 입원 후 세균성 폐렴에 준하여 ceftriaxone 2 g/일, clarithromycin 1,000 mg/일 7일 동안 투여하였으나 임상적 소견과 흉부방사선 사진에서 호전 없어 입원 8일째 비디오 흉강경 폐 췌기절제술 시행하였고 조직검사



**Figure 1.** (A) Nodular opacity was noted in left lower lung at the time of admission. (B) Chest CT revealed the consolidations in left lower lung.



**Figure 2.** (A) Microscopically, chronic granulomatous inflammation with multinucleated giant cells are noted (×100). (B) Microscopic appearance of cryptococcosis in methenamine silver stain. The 5~10  $\mu$ m cryptococcal yeast has a highly characteristic thick capsule (×1,000).

에서 비괴사성 육아종 소견을 보였으며 methenamine-silver 염색에 양성반응을 보여 *Cryptococcus* 폐렴으로 진단되었다(그림 2). 폐절제술로 제거하였기에 항진균제는 복용하지 않았고 건선 관절염 치료로 adalimumab은 중단하였고 prednisone 5 mg/일, methotrexate 10 mg/주 투여는 지속하였다. 2개월 뒤 추적 검사한 흉부 X-선에서 경화 소견은 관찰되지 않았다.

## 고 찰

건선 및 건선 관절염은 활성화된 T 림프구에 의해 표피와 활액막의 과증식과 표피, 진피, 활액막하 공간에 염증성 침윤이 발생한다. 활성화된 T 림프구는 종양괴사인자, 인터루킨-6, 인터루킨-8, GM-CSF, 감마인터페론 등 여러 가지 사이토카인을 분비하는데 이 중 종양괴사인자가 건선 관절염에서 중요한 역할을 한다. 종양괴사인자는 NF- $\kappa$ B를 활성화시킴으로써 인터루킨-6, 인터루킨-8, GM-CSF 등 사이토카인의 합성을 촉진하고 내피세포와 각질형성 세포에서 세포내 부착분자의 발현을 조장함으로써 피부와 윤활막에 염증세포의 축적을 유도한다. 또한 matrix metalloproteinase (MMPs)와 같은 분해효소의 생성을 증가시켜 뼈의 재흡수 촉진, 뼈 형성 억제, proteoglycan 합성을 저해하여 질병을 악화 시킨다 (3). 종양괴사인자 차단제를 투여하여 사이토카인 억제, 종양괴사인자 관련 세포의 세포자멸사를 일으켜 치료 효과를 기대한다.

종양괴사인자 차단제를 사용하면 세포내 병원균의 살균에 중요한 감마인터페론의 생성이 감소한다. 또한 숙주세포가 진균 항원을 인지하는데 중요한 역할을 하는 toll-like receptor의 발현이 감소하고 백혈구 세포자멸사가 증가되면서 진균감염에 취약하게 된다 (4).

종양괴사인자 차단제를 사용한 281명의 환자들에게 발생한 진균감염 중에서 226명(80%)는 infliximab, 44명(16%)은 etanercept, 11명(4%)는 adalimumab으로 치료한 환자군이었다 (4). Tsiodras 등의 보고에 따르면 종양괴사인자 차단제를 사용한 환자 중 *Cryptococcus* 감염이 된 환자는 28예가 있었다. 이 중 17명(61%)은 infliximab, 10명(36%)은 etanercept, 1명(3%)은 adalimumab에서 발생하였다. 이 중 대부분은 *Cryptococcus* 폐렴이었고 1예는 cryptococcemia, 1예는 중추신경계 cryptococcosis, 2예는 피부 침범을 보였다 (4,5).

Tsiodras 등의 연구에서 *Cryptococcus* 감염자 중 adalimumab 사용자가 가장 적었지만 infliximab 및 adalimumab과 같은 종양괴사인자에 대한 단일클론항체를 사용한 경우에 etanercept로 치료한 경우와 비교할 때 비결핵성 기회 감염의 위험도가 10~17배 높다고 보고된 바 있어 이는 adalimumab이 다른 종양괴사인자 차단제보다 늦게 FDA 공인을 받았던 것에 기여한 것으로 판단된다 (6).

종양괴사인자 차단제를 사용한 환자에서 폐 침윤이 보일 때 감별 진단해야 할 질환에는 결핵, 세균성, 진균 감염과

같은 감염성 질환과 폐 결절, 만성 간질성 폐렴, 루프스양 반응, 혈관염, 기저 폐질환의 악화 등이 있다. 폐 육아종이 존재할 때 미코박테리아 감염, 진균감염, 사르코이드증, 과민성 폐렴 등을 생각하여야 하며 진단을 위해 폐 조직 검사가 필요할 수 있다 (7).

*Cryptococcus* 감염은 *Cryptococcus neoformans*에 의해서 발병되는 비전염성의 기회감염 혹은 불현성 감염으로 호흡기를 통해 인체 내로 들어와 폐, 피부, 간, 림프절 등을 침범한다 (8). 최근에는 진단수기의 발달, 스테로이드제제 및 면역억제제의 사용증가, 만성 질환 환자의 수명의 증가, 후천성 면역 결핍 증후군 등으로 인해 이 질환의 빈도가 점차 증가되고 있다 (9). 전체 *Cryptococcus* 감염의 90%가 면역 저하자에서 발생한다 (10).

폐 조직 침윤이 있어도 무증상인 경우가 흔하며 다양한 정도의 기침, 발열, 권태감, 흉통, 객담, 체중감소, 객혈, 호흡곤란 등의 증상을 보인다. 진찰 소견은 림프절 종대, 빈호흡, 수포음, 비장종대를 보일 수 있다 (11). 흉부 방사선 소견은 비 특이적이고 다양하다. 폐 하부를 주로 침범하며 경계가 분명한 단일 또는 다발성 결절이나 종괴를 보이거나 AIDS 환자에서는 경계가 불분명한 종괴, 폐렴양 침윤으로도 보일 수 있다 (12).

진단은 무균적 장소에서 균을 배양하거나 조직 병리학적인 관찰을 통하여 피막항원을 증명하여 확진한다. 국소적 *Cryptococcus* 감염의 진단을 위해 혈액, 뇌척수액, 객담 등을 배양하고 혈액, 뇌척수액에서 *Cryptococcus* 항원 검사를 시행하여 중추 신경감염을 비롯한 파종성 감염 여부에 대하여 검사하여야 한다 (13). 상기 환자에서는 뇌척수액 검사는 거부하여 시행하지 못하였고 혈액 *Cryptococcus* 항원 검사에서 음성소견을 보였으며 폐 세침흡인검사서 *Cryptococcus*가 발견되었다.

*Cryptococcus* 감염은 침범된 부위와 기저 질환에 따라 달라진다. 면역 저하자에서 발생한 pulmonary cryptococcosis는 반드시 뇌척수액 검사를 통하여 중추 신경계 감염을 배제해야 한다. 이는 치료기간과 용량이 달라지기 때문이다. Pulmonary cryptococcosis 초치료는 fluconazole 400 mg/d를 6~12개월 복용하는 것이 보편적이다. 수술은 진단을 위해서 또는 항진균제에 반응이 없고 증상이나 방사선학적인 이상이 지속될 경우 고려하는 것으로 되어 있다 (14).

본 환자에서는 뇌척수액 검사를 시행하지 못하여 중추 신경계 감염을 배제하지 못한 점과 초치료로 수술적 치료를 선택한 점에서 아쉬움이 남는다. 그러나 경과 관찰 중에 중추 신경계 감염을 의심할 만한 증상이 없었고 추적 흉부 X-선에서 폐침윤이 관찰되지 않았다. 폐엽 절제술 후 항진균제 복용에 대해서는 명확히 언급되지 않았으나 몇 증례에서 수술적 절제만으로도 재발하지 않았다는 보고가 있어 이에 대한 연구가 더 필요하겠다 (15).

본 환자에서처럼 건선관절염 환자에서 발생한 *Cryptococcus* 폐렴 치료시 사용하던 종양괴사인자 차단제의 중단에

대해서는 여러 논문에서 명확하게 언급하지 않았으나 중단하는 것을 권고하고 있다 (5). 본 환자에서는 adalimumab을 중단하였고 prednisone 5 mg/d, methotrexate 10 mg/주 투여는 지속하였다. 건선 관절염 환자에서 adalimumab을 사용한 뒤 *Cryptococcus* 폐렴이 발생한 증례보고가 국내에 없었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 요 약

중양괴사인자 차단제는 류마티스관절염, 건선 관절염 등의 질환 치료에 사용되며 효과가 우수하여 그 사용이 증가되고 있다. 그러나 중양괴사인자 차단제 사용 후 결핵의 재활성화나 기회감염이 증가하고 있으며 드물게 *Cryptococcus* 감염이 보고되고 있다. 따라서 중양괴사인자 차단제 사용 후 폐 병변 발생 시 결핵의 재활성화와 함께 *Cryptococcus* 폐렴 가능성을 염두에 두어야 한다. 국내에서 중양괴사인자 차단제 중 adalimumab 사용 후 *Cryptococcus* 폐렴이 발생한 보고는 없었다. 저자들은 건선 관절염 환자에서 adalimumab을 사용한 후 *Cryptococcus* 폐렴이 발생한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

1. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor alpha antagonism: by what mechanisms could tumor necrosis factor alpha antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum* 2001;44:1977-83.
2. Cadena J, Thompson GR 3rd, Ho TT, Medina E, Hughes DW, Patterson TF. Immune reconstitution inflammatory syndrome after cessation of the tumor necrosis factor alpha blocker adalimumab in cryptococcal pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;64:327-30.
3. Fantuzzi F, Del Giglio M, Gisondi P, Girolomoni G. Targeting tumor necrosis factor alpha in psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Ther Targets* 2008;12:1085-96.
4. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008;83:181-94.
5. Smith JA. Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Fungal Infections. *Curr Fungal Infect Rep* 2010;4:38-45.
6. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolas N, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70:616-23.
7. Thavarajah K, Wu P, Rhew EJ, Yeldandi AK, Kamp DW. Pulmonary complications of tumor necrosis factor-targeted therapy. *Respir Med* 2009;103:661-9.
8. Kuykendall SJ, Ellis FH Jr, Weed LA, Donoghue FE. Pulmonary cryptococcosis. *N Engl J Med* 1957;257:1009-16.
9. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc* 1949;140:659-62.
10. Lewis JL, Rabinovich S. The wide spectrum of cryptococcal infections. *Am J Med* 1972;53:315-22.
11. Warr W, Bates JH, Stone A. The spectrum of pulmonary cryptococcosis. *Ann Intern Med* 1968;69:1109-16.
12. Eng RH, Bishburg E, Smith SM, Kapila R. Cryptococcal infections in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1986;81:19-23.
13. Hammerman KJ, Powell KE, Christianson CS, Huggin PM, Larsh HW, Vivas JR, et al. Pulmonary cryptococcosis: clinical forms and treatment. A Center for Disease Control cooperative mycoses study. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:1116-23.
14. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2010;50:291-322.
15. Iida M, Ohmori K, Kitamura K, Muramatsu T, Nagasaka F, Haga N, et al. Primary pulmonary cryptococcosis treated by thoracoscopic resection. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996;34:575-8.