

Infliximab으로 치료한 류마티스관절염 환자에서 발생한 결핵성 복막염 1예

김인태¹ · 박형복¹ · 이상헌¹ · 현여경¹ · 김윤지¹ · 이용원¹ · 송정수² · 최상태²

관동대학교 의과대학 내과학교실¹, 중앙대학교 의과대학 내과학교실²

Tuberculous Peritonitis in a Patient with Rheumatoid Arthritis Treated with Infliximab

In Tae Kim¹, Hyung Bok Park¹, Sang Hun Lee¹, Yu Kyung Hyun¹, Yun Ji Kim¹,
Yong Won Lee¹, Jung-Soo Song², Sang Tae Choi²

Department of Internal Medicine, Kwandong University College of Medicine¹, Goyang,
Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine², Seoul, Korea

One of the severe adverse reactions to anti-tumor necrosis factor (TNF)- α therapy is the reactivation of tuberculosis. We present a case of tuberculous peritonitis in a 57-year-old woman with rheumatoid arthritis (RA) that appeared during treatment with infliximab. Confirming a diagnosis of tuberculous peritonitis is difficult and can be delayed because of the nonspecific symptoms, the rarity of the dis-

ease, and the low detection rate of mycobacteria in ascites fluid. This case illustrates that prompt anti-tuberculous therapy is needed for suspected cases of tuberculous peritonitis in RA patients treated with infliximab.

Key Words. Infliximab, Tuberculous peritonitis, Anti-TNF therapy, Rheumatoid arthritis

서 론

TNF- α 는 류마티스관절염에서 염증 반응을 항진시키는 역할을 담당하는 대표적인 사이토카인 중의 하나이다. 또한 TNF- α 는 세포 내의 미생물들을 포식하는 대식 세포의 능력을 증진시키고 육아종을 형성하는 등, 숙주의 방어 기전에 있어서도 핵심적인 역할을 수행한다 (1). 따라서 TNF- α 길항제 중의 하나인 infliximab의 사용은 기존의 치료에 반응이 없는 류마티스관절염 환자에게 좋은 효과를 나타내지만, 폐결핵을 포함한 세균 감염의 위험성도 증가하는 것으로 알려져 있다 (2).

류마티스관절염에서 infliximab으로 치료한 후 발생한 결핵은 많이 보고되고 있으나 결핵성 복막염의 발생은 매우 드물다. 또한 결핵성 복막염은 비특이적인 증상들을 보이

고 있어, 빠른 진단을 위해서는 결핵성 복막염의 위험 인자들을 미리 파악하는 것이 중요하다. 아직까지 국내에서는 infliximab으로 치료받은 류마티스관절염 환자에서 발생한 결핵성 복막염이 보고된 적이 없기에 저자들은 이를 보고하는 바이다. 아울러 문헌 고찰을 통해 결핵성 복막염의 위험 인자들을 고찰해 보고자 한다.

증 례

57세 여자 환자가 내원 2일 전부터 시작된 복통과 발열을 주소로 내원하였다. 환자는 10년 전 당뇨와 고혈압을 진단 받고 치료 중이었다. 류마티스관절염은 14년 전에 진단 받고, methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide 등의 항류마티스 약물을 복용하였으나 효과가 충분하지 않아, 내원 6개월 전부터 infliximab (3 mg/kg)으로 치료하기 시작하였다.

내원 당시, 환자는 methotrexate (20 mg/주), prednisolon (10 mg/일), celecoxib (400 mg/일), folic acid (1 mg/일), rebamipide (200 mg/일), glimepiride (4 mg/일), candesartan (8 mg/일), atorvastatin (10 mg/일)을 복용하고 있었다. 투베르쿨린검사서 경결은 보이지 않았다(0 mm). Infliximab을

<접수일 : 2011년 6월 13일, 수정일 : 2011년 7월 22일, 심사
통과일 : 2011년 8월 1일>

통신저자 : 최 상 태

서울시 동작구 흑석동 224-1번지

중앙대학교 의과대학 내과학교실, 류마티스내과

E-mail : beconst@cau.ac.kr

사용하기 전 시행한 흉부 X-선 촬영에서 특이 소견이 관찰되지는 않았으며, 과거에 결핵을 앓았거나 최근 활동성 병원균에 노출된 적도 없었다. Infliximab을 사용하면서 류마티스관절염의 활성도는 현저하게 호전되었으며, 마지막 infliximab 주사 시기는 내원 2주 전이었다.

내원 당시 활력징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박 75회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 39.0°C였다. 의식은 명료하였으며 흉부 청진에서 호흡음은 깨끗하였고 수포음은 들리지 않았다. 환자는 복통을 호소하였으며 복부 전체에 압통과 반발통이 있었다. 혈액 검사에서 백혈구 4,200/mm³, 혈색소 16.0 g/dL, 혈소판 257,000/mm³이었으며, 적혈구침강속도는 54 mm/hr, C-반응단백은 25.03 mg/dL로 상승되어 있었다. 복부 컴퓨터 단층 촬영에서 비장과 하복부, 골반 주위로 복수를 따라 결절이 동반된 장간막의 지방 침윤 소견이 관찰



Figure 1. Computed tomographic finding. Omental and mesenteric fat infiltration with some nodular densities (arrows) and ascites (arrow head) were seen.

되었다(그림 1). 복수 천자 검사에서는 백혈구 16,200/mm³ (단핵구 89%), serum ascites albumin gradient 0.9 g/dL, adenosine deaminase (ADA) 102.7 IU/L이었다. 복수의 Gram 염색 및 항산균 도말염색 검사에서 세균이 관찰되지 않았으며, 복수의 결핵 중합효소 연쇄 반응 분석에서도 특이 소견이 발견되지는 않았으나, 혈액 QuantiFERON-TB Gold in-tube assay는 양성 반응을 나타냈다.

이에 따라 infliximab을 중단하고 isoniazid (300 mg/일), rifampin (600 mg/일), ethambutol (1,200 mg/일), pyrazinamide (1,500 mg/일)을 사용하기 시작하였다. 이후 환자의 임상적 상태와 검사실 소견은 빠르게 호전되어, 항결핵제 사용 2일 후부터 발열은 소실되었고, 5일 후 시행한 혈청 C-반응단백은 1.72 mg/dL로 감소하였다. 8주 후 나온 복수 균 배양 검사에서 *Mycobacterium tuberculosis*가 동정되었다. 위의 항결핵 약제를 2개월 동안 사용하고, isoniazid (300 mg/일), rifampin (600 mg/일), ethambutol (1,200 mg/일)로 7개월을 더 치료하였으며, 현재 더 이상 재발의 징후 없이 추적 관찰 중이다.

고 찰

TNF- α 는 단핵구, 대식세포, T 림프구 등에서 분비되는 대표적인 염증성 사이토카인의 하나로서, 류마티스관절염의 병태생리에서 중요한 역할을 감당한다 (2). TNF- α 는 세포 매개 면역 반응을 향상시키고 육아종을 형성함으로써 숙주를 보호하는 기능을 한다 (1-3). 따라서 TNF- α 를 차단하게 되면 *Mycobacterium tuberculosis*를 포함한 세균에 대한 방어 기능이 감소하게 되어, 류마티스관절염 환자에서 TNF- α 길항제를 사용할 경우 그렇지 않은 경우보다 결핵균 감염의 위험성이 4~5배 높은 것으로 보고되고 있다 (2,3).

류마티스관절염 환자에서 TNF- α 길항제의 사용 후에 발생하는 결핵의 80% 이상은 폐결핵이다 (2). 폐외결핵 중에서도 거의 대부분은 속립성 결핵으로 결핵성 복막염은 아

Table 1. Tuberculosis peritonitis in TNF- α blocker using RA patients

Patient No.	Age/Sex	Agent	Underlying disease	Diagnostic tool	Duration* (months)	Reference no.
1	70/M	Infliximab		Ascites culture	5	1
2	68/F	Infliximab		Peritoneal biopsy		2
3	53/F	Infliximab		Ascites culture	3	2
4	64/F	Infliximab		Ascites culture	4.5	3
5	71/F	Adalimumab	COPD [†]	Ascites culture	18	4
6	56/F	Adalimumab	Hypothyroidism	Peritoneal biopsy	12	5
7	73/F	Adalimumab		Peritoneal biopsy	11	6
8	19/F	Etanercept	JRA [‡]	Ascites culture		7
				Peritoneal biopsy	8	

*Time of tuberculosis peritonitis development since TNF- α blocker using start, [†]COPD: chronic obstructive pulmonary disease, [‡]JRA: juvenile-onset rheumatoid arthritis

주 드물어 현재까지 TNF- α 길항제를 사용한 류마티스관절염 환자에서 결핵성 복막염이 발생한 경우는 단지 8예에 불과하다 (표 1) (1-7). 국내에서도 강직성 척추염 환자에서 TNF- α 길항제를 사용한 후에 발생한 결핵성 복막염이 한 차례 보고된 적이 있으나 (8), 류마티스관절염 환자에서 발생한 사례는 아직까지 보고된 바가 없다. 이와 같이 결핵성 복막염은 매우 낮은 발병률을 보이며, 그 증상 또한 아급성 혹은 만성적 복통, 식욕부진, 발열, 복수 등과 같이 비특이적으로 나타나기 때문에, 진단이 늦어질 수 있다.

결핵성 복막염의 진단은 투베르쿨린검사, 복부 컴퓨터 단층 촬영, 복수 검사 등을 통해 이루어지지만 이와 같은 검사들의 민감도 및 특이도는 그다지 높지 않다 (2,5). 결핵성 복막염 환자의 복수에서 시행한 항산균 도말염색검사 양성율은 약 3%이며 복수 균배양 검사의 양성율도 10~20% 정도이다 (5). 결핵성 복막염의 진단에 있어서 결핵 중합효소연쇄반응 분석 검사의 정확도가 어느 정도인지는 아직 잘 알려져 있지 않다. 현재까지 보고된 8명의 환자 중에서도 6명은 복수의 균 배양을 통해 진단되었고, 5명은 복막 생검을 통해 진단되었다 (1-7). 그러나 복수의 균 배양 검사로 *Mycobacterium tuberculosis*를 동정하는 데에는 약 8 주의 시간이 걸리며, 복막 생검은 매우 침습적인 검사 방법이다. 따라서 결핵성 복막염의 위험 인자나 지표들을 알 수 있다면, 결핵성 복막염의 치료를 결정하는 데 있어 큰 도움이 될 수 있다.

먼저 TNF- α 길항제의 종류에 따라 결핵성 복막염의 발생 빈도가 다르게 나타날 수 있다. 일반적으로 etanercept와 비교하여 infliximab이나 adalimumab을 사용하는 경우 결핵의 위험도가 더 높은 것으로 보고되고 있다 (infliximab의 odd ratio; 13.3, adalimumab의 odd ratio: 17.1) (9). TNF- α 길항제를 사용한 후 결핵성 복막염이 발생한 류마티스관절염 환자 8명 가운데, 4명은 infliximab을 사용하였고, 3명은 adalimumab을 투여 받았으며, 단지 1명만이 etanercept로 치료받았다 (1-7). 이와 같은 원인으로 다음과 같은 몇 가지 기전들이 제시되고 있는데, 가장 중요한 것은 이들 약제들의 구조이다. Infliximab과 adalimumab은 단클론항체인 반면 etanercept는 융합단백질의 구조를 갖고 있다. 항체의 구조를 가지는 경우 단순 융합단백질보다 육아종 속으로 더 잘 침윤해 들어갈 수 있기 때문에, TNF- α 에 대한 단클론항체는 보다 효과적으로 TNF- α 를 억제시킴으로써 오히려 결핵을 더욱 악화시킬 수 있다 (10). 또한 융합단백질에 비해 TNF- α 단클론항체는 세포막에 부착되어 있는 TNF- α 와도 높은 결합력을 가지고 있으며, 이를 통해 세포자멸사를 유발할 수 있다 (11). 세포막에 부착되어 있는 TNF- α 와의 결합을 통하여 세포 내로 보내는 역신호의 차이나 TNF- α 단클론항체를 통한 조절 T 세포의 재팽창 등도 또 다른 원인이 될 수 있다 (9).

다음으로는 환자의 나이나 치료 기간 및 결핵 발생의 풍토성 등이 위험 인자가 될 수 있다. 고령의 경우, TNF- α

길항제 사용 기간이 1년 미만인 경우에 결핵의 위험성이 증가하는데 (9), 이는 결핵성 복막염에도 적용해 볼 수 있다. 실제 TNF- α 길항제로 치료한 류마티스관절염 환자에서 발생한 결핵성 복막염 증례들 가운데 한 명을 제외한 모든 환자가 50세 이상이었으며 치료 기간은 1년 이하였다 (1-7). 그 외에도 간경화나 HIV 감염 환자, 당뇨, 악성 종양이 있거나 복막 투석을 하는 환자의 경우에도 결핵의 위험도는 높아진다 (12).

이 증례에서 발열과 복통 및 복부 컴퓨터 단층 촬영 소견들을 통하여 환자에게 급성 혹은 아급성 복부 염증이 있음을 알 수 있었다. 항산균 도말염색 검사와 중합효소 연쇄반응 분석의 결과는 음성이었지만, 복수 검사에서 단핵구가 대부분인 삼출액이라는 점과 QuantiFERON-TB Gold in-tube assay 결과 양성 소견 및 ADA 역가가 102.7 IU/L로 높은 점은 결핵성 복막염을 시사했다. QuantiFERON-TB Gold assay 양성 소견은 결핵성 복막염 진단에 있어서 투베르쿨린검사보다 더 우수한 특이도를 가지기 때문에 보다 유용한 지표로 사용될 수 있다 (13). 또한 ADA는 류마티스관절염 환자의 가슴삼출액과 윤활액 및 혈청에서도 증가할 수 있으나 (14), 복수에서 ADA의 역가가 높을 경우 결핵성 복막염의 진단에 도움이 된다 (15).

이 환자는 TNF- α 길항제의 종류나 사용 기간, 환자의 나이, 당뇨의 과거력, 결핵의 풍토성 지역인 한국에서 태어나고 생활했다는 점 등, 결핵에 대한 위험 인자를 가지고 있었다. 이를 바탕으로 저자들은 복막 생검을 하지 않고, 류마티스관절염 환자에서 infliximab의 사용 후에 발생한 결핵성 복막염을 진단할 수 있었다. 환자는 항결핵 약제에 좋은 반응을 보였고, 항결핵 약제를 사용한지 8주 후에 나타난 복수의 균 배양 검사를 통하여 *Mycobacterium tuberculosis*를 확인할 수 있었다. Infliximab을 사용한 류마티스관절염 환자에서 결핵성 복막염이 의심될 때, 환자가 갖고 있는 결핵성 복막염의 위험 인자를 평가하는 것이 질병의 빠른 진단과 치료 결정에 중요한 의미를 가질 수 있으며, 이에 대한 국내 보고가 없기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

저자들은 류마티스관절염에서 infliximab 치료 후에 결핵성 복막염이 발생한 57세 여자 환자를 진단하고 치료한 경험을 하였기에 이를 보고하는 바이다. 류마티스관절염에서 결핵성 복막염이 의심될 때, 단클론항체 형태의 TNF- α 길항제 사용, 고령, 1년 미만의 사용 기간, 풍토성 지역의 거주, 동반된 전신 질환 등의 위험 인자를 고려하는 것은 질병을 빨리 진단하고 치료하는 데에 도움이 될 수 있다.

참고문헌

1. Szerszen A, Gupta S, Seminara D, Jarrett M, Goldstein M. Peritoneal tuberculosis complicated by immune recon-

- stitution inflammatory syndrome in a patient treated with infliximab?: a case for adjuvant immunosuppressive therapy. *J Clin Rheumatol* 2009;15:417-8.
2. Verhave JC, van Altena R, Wijnands MJ, Roerdink HT. Tuberculous peritonitis during infliximab therapy. *Neth J Med* 2008;66:77-80.
 3. Matsumoto T, Tanaka T, Kawase I. Infliximab for rheumatoid arthritis in a patient with tuberculosis. *N Engl J Med* 2006;355:740-1.
 4. Gutiérrez-Macías A, Lizarralde-Palacios E, Martínez-Odrizola P, Miguel-de la Villa F. Tuberculous peritonitis in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Clin Rheumatol* 2007;26:452-3.
 5. Szeto T, Peterson J, Silva F. A case of tuberculous peritonitis in the United States in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *J Clin Rheumatol* 2010;16:135-7.
 6. Antolín J, Azahara M, Hernández C, Blanco M, Mao L, Cigüenza R. Tuberculous peritonitis after treatment with adalimumab. *Scand J Infect Dis* 2008;40:677-8.
 7. Manadan AM, Block JA, Sequeira W. Mycobacteria tuberculosis peritonitis associated with etanercept therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:526.
 8. Park H, Park CW, Kim KB, Lee MJ, Zeon SJ, Shim SC, et al. A case of peritoneal tuberculosis with poncet's disease in a patient treated with infliximab. *J Rheum Dis* 2011;18:55-9.
 9. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al; Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884-94.
 10. Plessner HL, Lin PL, Kohno T, Louie JS, Kirschner D, Chan J, et al. Neutralization of tumor necrosis factor (TNF) by antibody but not TNF receptor fusion molecule exacerbates chronic murine tuberculosis. *J Infect Dis* 2007;195:1643-50.
 11. Hamdi H, Mariette X, Godot V, Weldingh K, Hamid AM, Prejean MV, et al; RATIO (Recherche sur Anti-TNF et Infections Opportunistes) Study Group. Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R114.
 12. Chow KM, Chow VC, Hung LC, Wong SM, Szeto CC. Tuberculous peritonitis-associated mortality is high among patients waiting for the results of mycobacterial cultures of ascitic fluid samples. *Clin Infect Dis* 2002;35:409-13.
 13. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006;367:1328-34.
 14. Yuksel H, Akoğlu TF. Serum and synovial fluid adenosine deaminase activity in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:492-5.
 15. Riquelme A, Calvo M, Salech F, Valderrama S, Patillo A, Arellano M, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:705-10.