

종양괴사인자 차단제 사용 후 발생한 사르코이드증 1예

박수역¹ · 김은경¹ · 황덕원¹ · 이강원¹ · 백승삼² · 정경희^{1,3} · 김태환^{1,3}

한양대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리학교실², 류마티스병원 류마티스내과³

A Case of Development of Sarcoidosis During Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonist Therapy

Soo Yuck Park¹, Eun Kyoung Kim¹, Deok Won Hwang¹, Kang Won Lee¹,
Seung Sam Paik², Kyong-Hee Jung^{1,3}, Tae-Hwan Kim^{1,3}

Departments of Internal Medicine¹ and Pathology², Department of Rheumatology,
The Hospital for Rheumatic Diseases³, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Etanercept is a soluble receptor fusion protein that inhibits tumor necrosis factor-alpha(TNF- α). The receptor is used widely in the treatment of ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, sarcoidosis and other indications. For sarcoidosis, it potentially suppresses granuloma formation with TNF- α blocking. On the other hand, recent studies have suggested that paradoxical sarcoidosis can be induced by TNF- α antagonists in some cases. A 42-year-old woman, who was treated with etanercept due to ankylosing spondylitis for 5 years, was admitted because of

right suprahilar lymphadenopathy on chest radiography. Chest computed tomography revealed an enlargement of supraclavicular, paratracheal, mediastinal lymph nodes. She was diagnosed with sarcoidosis on the supraclavicular lymph node biopsy, which was non-caseating epithelioid cell granuloma and excluded from similar diseases. She was treated for sarcoidosis with prednisolone instead of etanercept.

Key Words: Tumor necrosis factor- α antagonist, Sarcoidosis, Ankylosing spondylitis

서론

사르코이드증은 원인 불명의 비건락성 상피양세포성 육아종을 형성하는 면역 매개성 전신 질환이다. 일반적으로 사르코이드증은 임상 증상과 침범된 장기에 따라 매우 다양한 경과를 보이고 있어 그에 따른 치료도 각각 다르다. 대부분의 경우 특별한 치료 없이 경과 관찰만 하게 되고, 경우에 따라서 스테로이드나 면역억제제를 사용하거나 이러한 치료에도 잘 반응하지 않는 이른바 불응성의 사르코이드증에 대해서는 종양괴사인자 차단제가 효과적으로 이용되고 있다 (1). 그러나 최근 류마티스관절염이나 강직성

척추염과 같은 류마티스 질환에 대한 종양괴사인자 차단제의 효과가 입증되어 널리 사용되면서, 역설적으로 사르코이드증이 발생하는 증례가 종종 보고되고 있어 그 원인과 발생 기전에 대한 많은 연구와 논의가 필요한 실정이다 (2,3). 이에 저자들은 강직성척추염 환자에서 종양괴사인자 차단제로 치료하면서 사르코이드증이 발생한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 42세 여성

주소: 마른 기침

현병력: 12년 전 1년 이상 지속되었고, 운동에 의해 완화되고, 휴식으로 완화되지 않는 요통으로 내원하여 시행한 골반 방사선 검사에서 양측의 천장관절염이 관찰되어 강직성척추염을 진단받고 설파살라진과 비스테로이드성 항염제로 치료를 받아왔다. 포도막염이 자주 나타났으며 관

<접수일 : 2010년 9월 9일, 수정일 : 2010년 10월 8일, 심사통과일 : 2010년 10월 10일>

통신저자 : 김 태 환

서울시 성동구 행당동 17

한양대학교 의과대학 류마티스병원 류마티스내과

E-mail : thkim@hanyang.ac.kr

절염, 피부, 장질환은 없었다. 5년 전부터는 염증성 요통의 증상이 악화되어 etanercept로 치료 하면서 임상 증상의 호전을 보이던 중 2개월 전 정기적인 흉부 방사선 검사에서 림프절 종대가 의심되어 내원하였다.

과거력 및 사회력: 30년 전 요추추간판탈출증으로 수술 받았다. 그 외에 흡연력이나 음주력은 없었다.

가족력: 관절염에 대해 특이 사항은 없었다.

신체 검진 소견: 문진에서 환자는 평소 간헐적으로 있던 염증성 요통과 마른 기침 외에 발열이나 체중감소 등의 다른 증상은 없었으며 전신상태는 양호하였다. 좌측 쇄골상 림프절이 만져졌고, 두경부, 액와부 및 서혜부에서 촉진되는 림프절은 없었다. 흉부 진찰에서 심음은 규칙적이었고, 호흡음은 깨끗하였다. 복부 진찰에서 간비장 비대나 만져지는 종괴는 없었다. 근골격계 진찰에서 천장 관절과 말초 관절에 관찰되는 특이 소견은 없었다. Schober 검사에서

12 cm, 최대 흡기와 호기에서 흉위 변화는 2 cm, 기립 상태에서 후두부와 벽사이 거리는 0 cm이었고, 피부 발진은 관찰되지 않았다. etanercept 투여 후 증상이 좋아져 현재 Bath ankylosing spondylitis activity index (BASDAI)는 3.0점이었다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 $4,700/\text{mm}^3$, 혈색소 13.3 g/dL, 혈소판 $240,000/\text{mm}^3$ 이었다. C-반응단백은 0.3 mg/dL 미만으로 정상이었다. 일반 화학 검사, 혈액 응고 검사 및 요검사는 정상이었다. 혈청 검사에서 HBs Ag은 음성, anti-HBs는 양성이었고, HLA-B27은 양성이었다.

폐 기능 검사: FEV1/FVC 98%, FVC 75%로 경증 제한성 폐기능 장애를 보였다.

방사선 소견: 골반 방사선 검사에서는 양측 천장관절의 국소적인 협착을 동반한 미란과 장골면에 골경화가 관찰되었다(그림 1). 흉부 방사선 검사에서 4개월 전에는 보이지 않았던 우측 폐문부 림프절의 종대가 관찰되었다(그림 2A, B). 흉부 전산화단층촬영에서는 좌측 쇄골상 림프절, 우측 종격동 림프절, 양측 기관지 주위 림프절, 우측 폐문부 림프절, 기관 분지부 하방 림프절의 종대가 관찰되었고, 이외에 폐 실질의 이상 소견은 없었다(그림 3A, B).

조직학적 검사 소견: 좌측 쇄골상 림프절에서 시행한 조직 생검에서 주변에 조직구들로 구성된 작은 비건락성 육아종들이 관찰되었다. 항산균 염색에서 특이 소견 없었고, 결핵균에 대한 중합 연쇄 반응 검사도 음성이었다(그림 4A, B).

치료 및 경과: 우측 폐문부 림프절을 포함한 경부 림프절 종대에 대해 사르코이드증으로 최종 진단하였다. 환자는 강직성척추염의 증상이 호전되어 있는 상태에 있고, 중양 피사인자 차단제와 사르코이드증의 발생 사이의 연관성을 고려하여 etanercept는 중단하였다. 염증성 요통에 대해서는 비스테로이드성 항염제로 증상 조절하기로 하고, 새롭



Figure 1. Pelvis AP shows the erosive changes and focal subchondral sclerosis of the bilateral sacroiliac joints, which is compatible with sacroiliitis, grade 3.

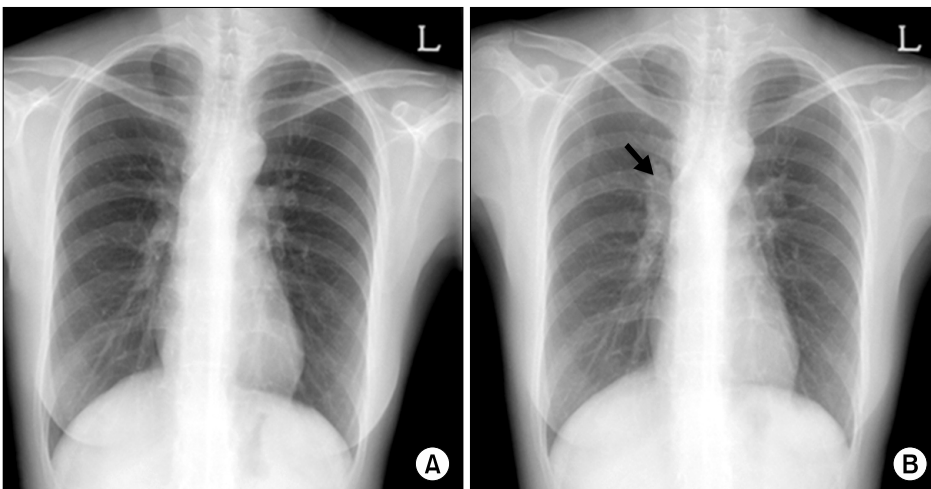


Figure 2. Chest PA shows normal findings 4 months earlier (A) and right suprahilar lymph node (arrow) enlargement at a regular follow-up (B).

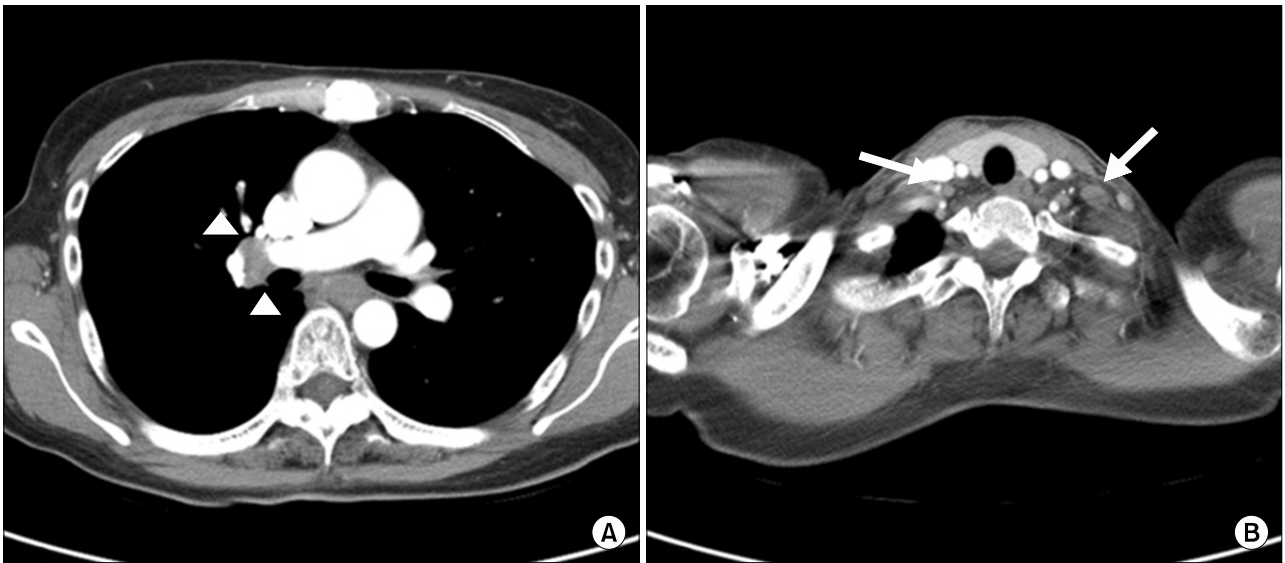


Figure 3. Chest CT scan showing right hilar, subcarinal lymphadenopathy (arrow head) (A) and left supraclavicular, right upper paratracheal lymphadenopathy (arrow) (B).

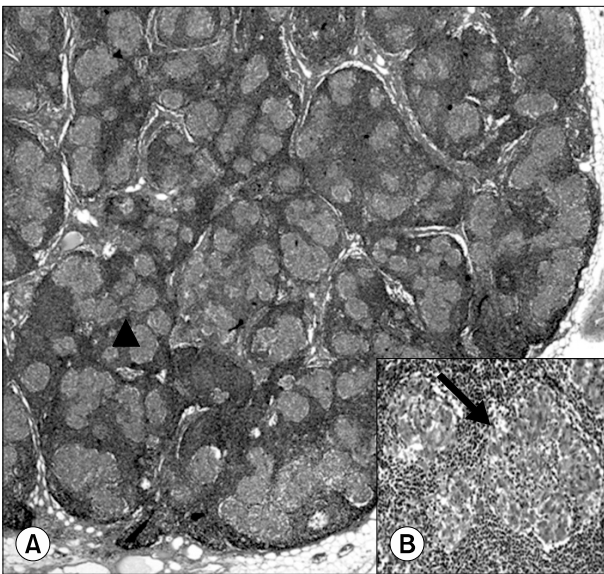


Figure 4. Supraclavicular lymph node biopsy showing evenly distributed small noncaseating granulomas (arrow) (A) (H&E stain, ×40) composed of epithelioid histiocytes (arrow) (B) (H&E stain, ×200).

게 발생한 사르코이드증에 대해 경구 프레드니솔론으로 약물 치료하면서 3개월째 특별한 변화 없이 외래 통해 경과 관찰 중에 있다.

고 찰

사르코이드증은 폐문부 림프절 및 폐를 가장 흔하게 침범하고 그 외에 림프절, 피부, 눈, 심장 등 여러 장기를 침범할 수 있는 면역 매개성 전신 육아종성 질환으로 유병율

은 인구 100,000명당 0.03명에서 640명까지 지역에 따라 차이가 있지만 (4), 주로 40대 이전의 젊은 층에서 발생하는 드문 질환이다. 국내의 한 보고에 의하면, 사르코이드증은 인구 100,000명당 0.13명의 유병율을 보였고, 대부분이 젊은 층에서 발견되었다 (5).

임상 양상은 침범한 장기에 따라 매우 다양하게 나타난다. 대부분이 흉부 단순촬영에서 우연히 발견되는 경우가 많은데, 이중 절반 이상에서는 별다른 증상 없이 폐문부 림프절 종대만 관찰되고, 일부 환자에서 마른 기침이나 흉부 불편감, 호흡곤란 등의 호흡기 증상이 있다 (4,5).

사르코이드증은 유전적 감수성을 가진 사람들에게서 감염이나 환경 유발 인자들의 노출에 의한 상호 작용으로 면역 매개 반응이 일어나고, 그 결과로 발생하는 것이 일반적인 견해이다. 즉, 원인 인자들이 체내에 들어오면 human leukocyte antigen (HLA)와 Butyrophilin-like 2 (BTNL2) 대립유전자를 지닌 항원전달세포는 T세포와 반응하여 중양괴사인자- α , 인터루킨-12와 인터루킨-15 등 여러 가지 시토카인(cytokine)들을 생산한다. 이러한 시토카인들에 의해 CD4 양성 T세포가 활성화되어 조력 T세포 1 (helper T cell, Th1)와 조력 T세포 2 (helper T cell, Th2)로 분화하는데, 주로 Th1 세포들은 인터루킨-2와 인터페론- γ 를 방출하여 육아종 형성의 시작과 유지에 관여하고 Th2 세포들은 인터루킨-4, 인터루킨-10, 인터루킨-13 등을 방출하여 섬유화의 진행에 관여한다 (6,7).

사르코이드증은 침범된 장기의 조직 생검을 통하여 비건락성 상피양세포성 육아종을 보이면 비슷한 양상을 가지는 질환을 배제함으로써 진단되는데 (7), 혈중 안지오텐신

전환 효소 농도는 진단에 특이적이지 못하고, 질환의 활성 상태와의 연관성도 논쟁의 여지가 많아 진단적 가치가 떨어진다. 본 증례에서는 환자의 조직 생검 결과 결핵이나 진균 감염 등의 다른 육아종성 질환을 배제하였기에 사르코이드증으로 진단하였다.

스테로이드나 면역억제제에 잘 반응하지 않는 불응성 사르코이드증의 치료로 etanercept와 같은 중양괴사인자 차단제를 사용해 볼 수 있다. etanercept는 육아종의 형성에 중요한 역할을 하는 중양괴사인자- α 를 선택적으로 억제 시킴으로써 CD4+ T cell의 활성화를 방해하는 것으로 알려져 있다. 그러나 최근 일반 약제에 효과가 없는 강직성 척추염이나 류마티스관절염 환자에서 중양괴사인자 차단제로 치료 후 역설적으로 사르코이드증이 발생한 증례들이 보고되고 있다. 외국의 한 문헌 고찰에서는 이제까지 류마티스 질환에서 중양괴사인자 차단제 사용 후 발생하였던 자가면역성 질환에 대한 증례 보고들을 정리하였는데, 전체 805명의 증례들 중에 혈관염 139명, 진신성 홍반성 루푸스 140명, 시신경염 123명, 간질성 폐 질환 118명으로 대다수를 차지하였고, 이외에 사르코이드증, 건선, 자가면역성 간염 등도 있었다. 이들은 75%에서 약제의 중단만으로 자연 관해를 이루었지만, 간질성 폐 질환이나 중추 신경계를 침범한 경우에는 예후가 좋지 못하였다. 특히 사르코이드증의 경우는 총 38명의 증례가 보고되었으며, 대부분이 폐(28명, 74%)와 피부(11명, 29%)를 침범하였고, 드물게는 눈, 이차선 등을 포함한 경우도 있었다 (8). 그러나 국내에서는 아직까지 중양괴사인자 차단제를 사용한 후 폐의 사르코이드증이 생긴 예는 없었다. 이러한 역설적인 효과는 증례 형식으로 상호 연관성이 계속 보고되고 있으나 병인론에 대한 여러 가지 가설만 제시되고 명확히 밝혀진 바가 없기에 각각의 자가면역성 질환들에 대한 개별화된 논의와 연구를 통한 접근이 필요하다.

약제와 관련된 사르코이드증의 발생 기전에 대해 여러 가지 가설이 제시되고 있다. 한 가지는 etanercept로 치료받은 사르코이드증 환자들에서 대조군보다 인터페론- γ 를 발현하는 T 세포들이 의미있게 증가된 보고가 있었는데 (9), 이런 관점에서 etanercept가 중양괴사인자- α 를 차단시키기도 하지만 전체적으로 염증 반응에 관여하는 시토카인들의 불균형을 초래하여 사르코이드증의 발생에 관여하는 또 다른 중요한 인자인 인터페론- γ 의 생산을 증가시키면서 오히려 육아종의 형성을 유도하는 것으로 보인다 (10). 외국의 한 문헌 보고에 의하면, 중양괴사인자 차단제에 의한 사르코이드증의 발생률이 0.04%로 보고하였는데, 각각 약제의 종류에 따른 차이는 통계학적으로 의미있게 보여지지는 않았지만, TNF soluble receptor에 해당

하는 etanercept가 monoclonal anti-TNF antibodies에 속하는 infliximab이나 adalimumab에 비하여 많이 보고되었다. 이는 etanercept가 인터페론- γ 의 생산을 증가시키는 반면에 infliximab이나 adalimumab은 말초 혈액에서 Th1/Th2의 비율을 증가시킴으로써 육아종의 형성에 관여한다는 점에서 사르코이드증의 발생에 차이가 있을 것으로 보고 있다 (11). 이 외에도 monoclonal anti-TNF antibodies는 T 세포에 아포프토시스(apoptosis)를 유도함으로써 이미 형성된 육아종을 파괴할 수 있는 것에 비하여, etanercept는 림프구들의 아포프토시스를 유발하지 못하기 때문에 역설적으로 발생하는 육아종의 형성이 더 자주 일어난다는 견해도 있다 (12).

Van der Stoep 등에 의하면 중양괴사인자 차단제와 관련한 사르코이드증이 발생한 환자에서 사르코이드증이 회복된 후 류마티스관절염의 악화로 약제를 다시 투여하였으나 재발하지 않았던 증례들을 보고하면서 단순히 약제에 의해 사르코이드증이 발생한 것이 아니라 아직 증명되지는 않았지만 중양괴사인자 차단제 자체가 육아종을 형성하는 결핵이나 진균과 같은 감염성 질환을 잘 일으키는 것을 고려해 볼 때, 사르코이드증으로 오인된 육아종성 감염 질환일 것이라는 견해를 제시하였다 (13). 이는 중양괴사인자 차단제에 의해 유도된 사르코이드증이 대부분 외부 감염 인자들에 흔히 노출될 수 있는 피부와 폐를 침범하는 경우가 많아 이러한 가설을 뒷받침하고 있다 (11).

한편, 강직성척추염과 사르코이드증과의 관련성에 대해서 국내의 한 보고에 의하면, 사르코이드증이 동반된 강직성척추염으로 진단된 환자에 대해 etanercept으로 치료한 증례가 있었으나, 두 질환 사이의 병인론적 연관성에 대해서는 별다른 의미를 부여하지 못하였다 (14).

본 증례에서도 환자는 이미 10년 전에 염증성 요통과 방사선학적 소견 등으로 강직성척추염을 진단받았고, 이후 etanercept로 치료받는 과정에서 새로이 사르코이드증이 발생되었다. 오랜 기간 지속된 강직성척추염과 사르코이드증의 발생이 상관성이 있기 보다는 우연히 한 환자에서 두 질환이 발생하였거나 etanercept에 의한 사르코이드증의 발생으로 해석해야 할 것이다. 또한 외국의 문헌 보고에서는, 비록 두 질환이 모두 감염성 기원의 항원에 대한 면역반응으로 일어날 수 있지만, 임상적으로 강직성척추염에 특징적인 HLA-B27 양성률과 천장관절염이 사르코이드증에서는 흔하지 않으며, 두 질환이 동시에 보고된 사례는 매우 드물기 때문에 병인론적 연관성은 적을 것으로 보았다 (15).

강직성척추염의 치료에서 중양괴사인자 차단제의 역할은 커지고 있고 많은 환자에서 효과를 보이고 있다. 감염,

피부 질환, 결핵과 심부전 발생 등 이미 알려진 부작용 외에 사르코이드증과 같은 예상하지 못한 자가면역 질환 발생 등의 부작용도 반드시 고려해야 하며 주기적인 추적 검사가 필요할 것이다.

요 약

중양괴사인자 차단제는 류마티스관절염, 강직성척추염, 불응성 사르코이드증과 같은 면역 매개성 질환의 치료에 효과적인 약제로 알려져 있다. 그러나 최근 류마티스 질환에서 중양괴사인자 차단제를 사용하면서 오히려 사르코이드증이 발생하는 증례가 외국에서 종종 보고되고 있으나 국내에서는 아직 보고된 적이 없었다. 이에 저자들은 강직성척추염으로 etanercept를 5년 동안 사용한 후에 우측 폐문부 림프절 종대를 포함한 사르코이드증이 새롭게 발생한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. Clin Chest Med 2008;29:533-48.
2. González-López MA, Blanco R, González-Vela MC, Fernández-Llaca H, Rodríguez-Valverde V. Development of sarcoidosis during etanercept therapy. Arthritis Rheum 2006;55:817-20.
3. Ishiguro T, Takayanagi N, Kurashima K, Matsushita A, Harasawa K, Yoneda K, et al. Development of sarcoidosis during etanercept therapy. Intern Med 2008;47:1021-5.
4. Thomeer M, Demedts M, Wuyts W. Epidemiology of sarcoidosis. Eur Respir Mon 2005;32:13-22.
5. Kim DS, Ahn JJ. Sarcoidosis in Korea. Tuberc Respir Dis 2000;49:274-80.
6. Gerke AK, Hunninghake G. The immunology of sarcoidosis. Clin Chest Med 2008;29:379-90.
7. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med 2007;357:2153-65.
8. Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez, Diaz-Lagares C, Cuadrado MJ, Khamashta MA; BIOGEAS Study Group. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? Autoimmun Rev 2010;9:188-93.
9. Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. Semin Arthritis Rheum 2006;36:159-67.
10. Massara A, Cavazzini L, La Corte R, Trotta F. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new "class effect" paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. Semin Arthritis Rheum 2010;39:313-9.
11. Daïen CI, Monnier A, Claudepierre P, Constantin A, Eschard JP, Houvenagel E, et al; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. Rheumatology (Oxford) 2009;48:883-6.
12. Dinarello CA. Differences between anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibodies and soluble TNF receptors in host defense impairment. J Rheumatol Suppl 2005;74:40-7.
13. van der Stoep D, Braunstahl GJ, van Zeven J, Wouters J. Sarcoidosis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: no relapse after rechallenge. J Rheumatol 2009;36:2847-8.
14. Choi BY, Park YB, Lee JH, Ryu HJ, Lee EY, Lee YJ, et al. A case of ankylosing spondylitis accompanying sarcoidosis. J Korean Rheum Assoc 2007;14:251-5.
15. Stucki G, von Felten A, Speich R, Michel BA. Ankylosing spondylitis and sarcoidosis--coincidence or association? Case report and review of the literature. Clin Rheumatol 1992;11:436-9.