

난치성 SAPHO 증후군에서 Etanercept으로 치료한 1예

김예지 · 배송이 · 최성재 · 이영호 · 지종대 · 송관규

고려대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과

A Case of Refractory SAPHO Syndrome Treated with Etanercept

Ye Ji Kim, Song I Bae, Sung Jae Choi, Young Ho Lee, Jong Dae Ji, Gwan Gyu Song

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, College of Medicine,
Korea University, Seoul, Korea

SAPHO syndrome, which has different skin changes and osteoarticular inflammation, is an acronym that stands for synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis. Treatment of SAPHO syndrome includes non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), anti-rheumatic drugs, such as colchicines, corticosteroids and bisphosphonates, and disease-modifying agents. However, the treatment of

SAPHO syndrome is controversial because it is a new clinical entity with unclear etiopathogenesis and inadequate clinical studies. We report a case with refractory SAPHO syndrome, which was successfully treated with a tumor necrosis factor (TNF)- α blocker.

Key Words. SAPHO syndrome, Treatment, TNF- α blocker

서 론

SAPHO 증후군은 윤활막염(Synovitis), 여드름(Acne), 농포증(Pustulosis), 과골증(Hyperostosis), 골염(Osteitis)을 동반하는 하나의 증후군으로 다양한 피부 병변과 골관절의 염증이 특징적이며, 감염성 관절염이나 화농성 골수염과 혼동될 수 있어 진단에 주의를 요한다. 비스테로이드성 소염제 및 colchicine과 스테로이드, bisphosphonate, 그리고 methotrexate, sulfasalazine과 같은 disease-modifying 약제들이 SAPHO 증후군의 치료에 사용될 수 있으나, 병태 생리가 확실치 않고, 임상 연구가 충분히 이뤄지지 않아 치료 가이드라인이 확립되어 있지는 않다 (1-3). 저자들은 난치성 SAPHO 증후군 환자에서 tumor necrosis factor (TNF)- α 차단제인 Etanercept으로 성공적으로 치료한 1예를 경험하였는데, 국내에서는 보고된 바가 없어 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 28세 남자

주 소: 오른쪽 고관절 통증

과거력: 특이 사항 없음.

현병력: 평소 건강하던 남성으로 1년 전부터 오른쪽 고관절의 통증이 발생하여 본원 정형외과에 방문하였다. 외상의 병력은 없었으며, 1년 전 타 병원에서 화농성 관절염으로 진단을 받았고, 항생제 치료를 하였으나 증상은 호전과 악화를 반복하였다. 이후 환자는 증상에 대한 정밀 검사를 위해 류마티스 내과로 전과되었다.

이학적 소견: 내원 당시 환자의 혈압, 맥박, 호흡수, 체온 등 활력 징후는 정상이었다. 흉부와 복부 진찰에서 특이 소견은 없었으며, 림프절 종대도 촉진되지 않았다. 오른쪽 고관절 부위가 뻣뻣하고 통증이 있었다. 얼굴과 두피에는 여드름이 관찰되었다(그림 1).

검사실 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 $10,410/\text{mm}^3$, 혈색소 15.0 g/dL , 혈소판 $253,000/\text{mm}^3$ 이었다. 적혈구침강 속도는 66 mm/hr (정상치: $0 \sim 20 \text{ mm/hr}$), C-반응단백이 5.79 mg/dL (정상치: $0 \sim 5 \text{ mg/L}$)로 상승된 소견은 보였다. 생화학 검사에서 AST 20 IU/L , ALT 31 IU/L , 혈액요소질소 14

<접수일 : 2011년 8월 5일, 수정일 : 2011년 8월 17일, 심사통과일 : 2011년 8월 17일>

통신저자 : 최 성 재

경기도 안산시 단원구 고잔동

고려대학교 안산병원 류마티스내과

E-mail : csjmd@hotmail.com

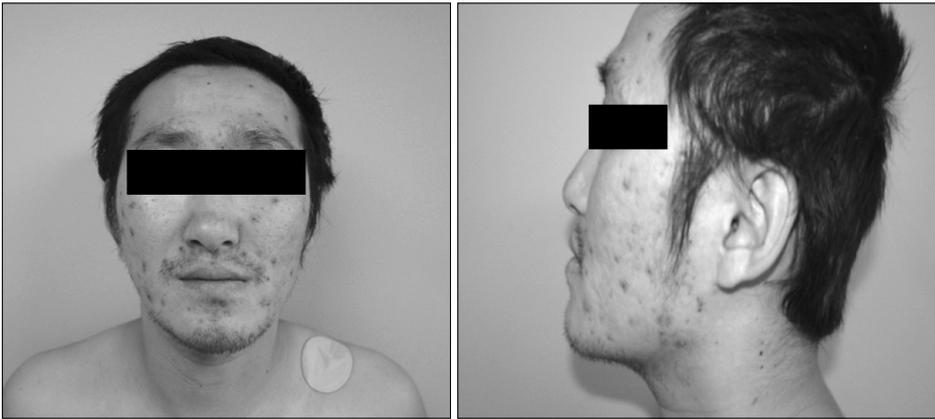


Figure 1. Acne in different size and shape were seen in his face.



Figure 2. Coronal FSE fat saturated T2 weighted image showed irregularity of joint space and subchondral bone marrow edema and enhancement at the sacroiliac joint (arrow). These findings suggest sacroiliitis.

mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL으로 모두 정상이었고, 요검사, 중앙표지자 검사 등에서 이상 소견은 관찰되지 않았다. HLA-B27은 음성이었다.

방사선 소견: 흉부 방사선 검사는 정상이었으며, 골반 단순 방사선 사진에서 천장골 관절의 미란 소견이 관찰되었으며, 자기공명영상 사진에서 천장골의 미란 및 연결하 골수 부종이 관찰되었다(그림 2). Technetium-99m 골스캔에서 양쪽 흉쇄관절 부위 및 왼쪽 내측 경골돌기 쪽으로 방사선 동위원소의 섭취가 증가되었고, 특히, 양쪽 흉쇄관절 부위에 과골증 소견을 확인할 수 있었다(그림 3).

조직검사 소견: 두피의 병변에서 피부조직검사를 시행하였으며 병리학적 검사상 급성 화농성 염증 소견을 보였다.

임상경과 및 치료: 피부 병변과 고관절 단순 방사선 사진 및 자기공명영상, 골스캔 검사 결과를 확인 후, SAPHO 증후군으로 진단하였다. 천장골 관절의 염증 소견이 경하였

고, 염증성 요통의 과거력이 없었으며, HLA-B27도 음성으로 나타나 혈청음성 척추관절염은 감별 진단을 할 수 있었다. 환자는 비스테로이드성 소염제와 경구 스테로이드, methotrexate, sulfasalazine 및 pamidronate를 투여하였다. 3주간의 지속적인 약물 치료에도 불구하고 환자의 증상은 호전과 악화를 반복하였고, 왼쪽 고관절 통증 및 왼쪽 어깨 통증을 새롭게 호소하였다. 이에 난치성 SAPHO 증후군에 준하여, etanercept 25 mg을 주 2회, 피하 주사로 투약하는 치료를 시작하였다. 그 전에 환자가 PPD 검사 및 Tb specific antigen induced interferon γ 검사에서 양성을 보여 TNF- α 차단제 치료를 하기 전에 잠복 결핵의 예방 목적으로 rifampin을 투약하였다. 치료를 시작한 지 일주일 후에 환자의 증상은 완화되었고, 이후 주 2회 etanercept를 계속 투여 받으면서 증상은 점차 호전되는 양상을 보였다. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 척도는 원래 강직척추염의 정도를 표현하기 위한 척도이지만 건선 관절염이나 말초 관절염의 활성도도 잘 반영하는 것으로 알려져 있어 저자들은 본 증례의 질병 활성도를 평가하기 위해 BASDAI 척도를 사용하였다. Etanercept를 처음 투약하기 전에 환자의 BASDAI 점수는 6.4이었으나, 5번째 투약하기 전에 측정된 BASDAI 점수는 1.0으로 현저히 감소하였고, 피부 병변도 호전되는 양상을 보였다. 비스테로이드성 소염제와 스테로이드는 용량을 감량할 수 있었고, 치료 기간 동안 etanercept에 의한 부작용은 관찰되지 않았다.

고 찰

SAPHO 증후군은 농포증 및 여드름 등의 피부 병변과 연관된 골관절계 질환으로 매우 드문 질환으로 알려져 있다. 청소년기나 중년층에서 잘 호발하고, 흉쇄관절을 65~90%까지 침범하는 것으로 알려져 있으며, 그 외에도 척추(33%), 골반(13~52%), 장골(30%) 등을 주로 침범한다 (2, 4). 가장 흔하고 문제가 되는 증상은 침범된 골관절 부위의 통증과 부종, 압통이며, 수장족저 농포증 및 여드름, 농포성 건선과 같은 피부 병변도 이 질환의 주요 증상이다 (5).

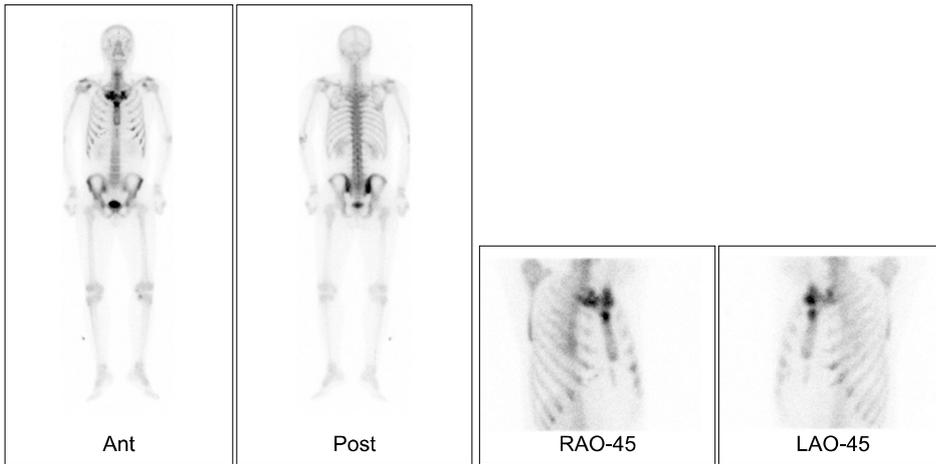


Figure 3. Technetium-99m bone scan shows increased uptake in the sternocleidoclavicular regions. This is known as “bull’s head” or “bull-horn” sign and is characteristic for SAPHO syndrome.

SAPHO 증후군의 유병률은 정확히 알려져 있지 않으나, 대략 1/10,000 미만일 것으로 추정된다. SAPHO 증후군은 프랑스, 독일, 일본, 호주 및 스칸디나비아 반도 국가들에서 대부분 보고되고 있다 (6,7).

Benhamou 등에 의해서 처음으로 SAPHO 증후군의 진단 기준이 제시되었고, Kahn 등이 2003년에 열린 67회 annual scientific meeting of American College of Rheumatology에서 진단 기준을 재정의하였다 (8). 이에 따르면, 수장족저 농포증이나 농포성 건선이 동반된 골관절계 질환이나 심각한 여드름이 동반된 골관절계 질환, 소아에서 만성적인 장 질환을 동반한 만성적이고 재발성, 다발성의 골수염이 발생하는 경우에 SAPHO 증후군으로 진단할 수 있다고 하였으며, 이는 감염성 골염이나 뼈종양, 비염증성의 골병변을 배제한 경우로 제한하였다. SAPHO 증후군의 진단에 있어서 가장 빠지기 쉬운 함정은 감염성 골수염으로 오진하여 본 증례와 같이 장기간의 불필요한 항생제 치료를 하는 경우이다.

SAPHO 증후군의 정확한 병인은 알려져 있지 않으나 낮은 발병력을 갖는 병원체가 혈액을 통해 골관절의 병변을 일으킨다는 것이 첫번째 가설이다. *Propionibacterium acnes*가 여드름의 원인균으로서 SAPHO 증후군과의 연관성이 보고되고 있으나, 대부분의 균배양 검사에서 음성으로 나와 원인균으로서 확립되지는 못한 상태이다 (9). 두번째 가설은 SAPHO 증후군을 혈청 음성 척추 관절병증의 일부로 보는 견해로서, 이는 SAPHO 증후군이 천장골염이나 척추의 침범, 건선이나 염증성 장질환등과 병발하는 경우가 많고, HLA-B27과 연관성이 있기 때문이다. 따라서 SAPHO 증후군의 치료 역시, 척추관절병증의 치료에 크게 영향을 받았다 (2).

SAPHO 증후군은 증상이 다양하게 발현되고, 발생률도 적어서 단편적인 증례 위주로 치료의 효과를 평가해 온 경향이 있다. 비스테로이드성 소염제가 증상의 완화에 효과적이며, 가장 널리 쓰이는 약제로 알려져 있고, 그 외에도 스테로이드, sulfasalazine, methotrexate, cyclosporine, le-

fluno- mide, calcitonin, bisphosphonates와 같은 약제들이 SAPHO 증후군 치료에 사용되고 있다. 그러나 완전 관해가 안되거나 재발하는 경우가 대략 삼분의 일 정도를 차지하는 것으로 알려져 있고, 이런 난치성 SAPHO 증후군은 집중적인 치료를 요한다. TNF- α 차단제는 현재 임상적인 효용성에 대한 근거가 확실하지 않지만, 난치성 SAPHO 증후군에서 효과적인 치료제로 여겨지고 있다. 몇몇 연구에서 TNF- α 와 같은 proinflammatory 사이토카인이 SAPHO 증후군의 관절 증상의 발생과 악화에 연관성이 있다고 밝혀졌다. TNF- α 가 SAPHO 증후군의 발병에 미치는 영향에 대해 명확한 기전을 밝히는 연구가 TNF- α 차단제를 난치성 SAPHO 증후군의 치료제로 사용하는 근거를 제공할 수 있을 것으로 사료된다 (10).

본 증례에서는 난치성 SAPHO 증후군으로 진단된 환자가 TNF- α 차단제를 투약한 뒤, 일주일 만에 임상적인 반응을 보였으며 증상 호전이 6개월 이상 지속되었다. 또한, 치료에 대한 심각한 부작용은 발견되지 않았고, 약물에 대한 환자의 순응도도 양호하였다.

이전 연구에서도 bisphosphonate 계통의 약제에 저항성을 보이는 SAPHO 증후군에서 TNF- α 차단제가 효과적이었던 보고들이 있었는데, 대부분 Infliximab을 사용한 경우가 많았다 (1,11,12). 그 중에서 몇몇 저자들은 infliximab이 관절 증상의 조절에는 효과가 좋지만 피부 증상의 완화에 는 효과적이지 않다는 사실을 발표하기도 하였다. 저자들은 난치성 SAPHO 증후군의 치료에 있어서 etanercept가 효과적이었던 문헌들을 참고하여 etanercept를 치료 약제로 선택하였다 (13).

본 증례도 감염성 관절염과의 구분이 힘들었던 경우로, 일 년간 환자가 통증을 호소하였고, 불필요한 항생제 치료를 받았었는데, 피부 병변 및 골관절의 이상 소견이 보이는 경우 SAPHO 증후군의 가능성을 생각하고, 적절한 진단 검사를 통하여 부적절한 치료를 방지하는 것이 중요하다 하겠다. 또한 이번 증례를 통해서 TNF- α 차단제가 난치성 SAPHO 증후군 치료에 효과적인 대안이 될만한 치료

약제라는 사실을 확인할 수 있었다.

요 약

저자들은 피부 병변과 연관된 골관절계 증상을 호소하는 28세 남자 환자에서 SAPHO 증후군을 진단하였고, 기존의 치료에 불충분한 반응을 보여 난치성 SAPHO 증후군에 준하여 TNF- α 차단제인 Etanercept으로 성공적으로 치료하였기에 이를 보고하는 바이다.

참고문헌

- Olivieri I, Padula A, Ciancio G, Salvarani C, Niccoli L, Cantini F. Successful treatment of SAPHO syndrome with infliximab: report of two cases. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:375-6.
- Matzaroglou Ch, Velissaris D, Karageorgos A, Marangos M, Panagiotopoulos E, Karanikolas M. SAPHO Syndrome Diagnosis and Treatment: Report of Five Cases and Review of the Literature. *Open Orthop J* 2009;3:100-6.
- Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, Roux S, Palazzo E, Silbermann-Hoffman O, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:159-71.
- Cotten A, Flipo RM, Mentre A, Delaporte E, Duquesnoy B, Chastanet P. SAPHO syndrome. *Radiographics* 1995; 15:1147-54.
- Eyigör S, Karapolat H, Adanur H, Kirazli Y. SAPHO syndrome with adrenal deficiency: a case report. *Cases J* 2009;2:6281.
- Hayem G. Valuable lessons from SAPHO syndrome. *Joint Bone Spine* 2007;74:123-6.
- Van Doornum S, Barraclough D, McColl G, Wicks I. SAPHO: rare or just not recognized? *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:70-7.
- Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beranek L, Kaplan G, Prost A. Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987;54:187-96.
- Assmann G, Kueck O, Kirchoff T, Rosenthal H, Voswinkel J, Pfreundschuh M, et al. Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: an interventional study. *Arthritis Res Ther* 2009;11: R140.
- Schwartz BD. Infectious agents, immunity, and rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1990;33:457-65.
- Duncan RC, Hay EM, Saklatvala J, Croft PR. Prevalence of radiographic osteoarthritis--it all depends on your point of view. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:757-60.
- Ben Abdelghani K, Dran DG, Gottenberg JE, Morel J, Sibilia J, Combe B. Tumor necrosis factor-alpha blockers in SAPHO syndrome. *J Rheumatol* 2010;37:1699-704.
- Vilar-Alejo J, Dehesa L, de la Rosa-del Rey P, Novoa-Medina J, Valerón Almazán P, Santana Medina N, et al. SAPHO syndrome with unusual cutaneous manifestations treated successfully with etanercept. *Acta Derm Venereol* 2010;90:531-2.