

## 척추관절염 환자에서 TNF-alpha 길항제 치료 중 발생한 전도차단을 동반한 다초점운동신경병증 1예

김을빈 · 강동훈 · 이성연 · 한지숙 · 임수경 · 송수희 · 서영일 · 김현아

한림대학교 성심병원 내과학교실

### Multifocal Motor Neuropathy with Conduction Blocks During TNF-alpha Antagonist Therapy in a Patient with Spondyloarthritis

Rul Bin Kim, Dong Hoon Kang, Sung Yeon Lee, Ji Suk Han,  
Soo Kyung Lim, Su Hee Song, Young-Il Seo, Hyun Ah Kim

Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea

Tumor necrosis factor (TNF)-alpha antagonist has been proven to have benefit for rheumatologic diseases. Because TNF-alpha is not only an important mediator of inflammation in human body, but plays many physiologic roles, it can cause unique adverse effects or complications related to these functions. Adverse effects involving neurological systems, such as Guillain-Barre syndrome, Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, multifocal

motor neuropathy with conduction blocks (MMNCB), distal symmetric polyneuropathy, and small fibers neuropathy have been previously reported. However, only several cases of infliximab-associated MMNCB are reported. We report a case of MMNCB which developed while treating spondyloarthritis with infliximab.

**Key Words.** Infliximab, TNF-alpha antagonist, Multifocal motor neuropathy with conduction blocks

## 서 론

전도차단을 동반한 다초점운동신경병증(Multifocal Motor Neuropathy with Conduction Block; MMNCB)은 비교적 드문 진행성 운동신경병증으로 신경전도검사서 특징적인 다초점 전도차단과 함께 감각신경의 침범없이 근위약과 위축을 주증상으로 한다. 일반적인 말초신경병증과는 달리 비대칭적이며 첫 증상으로 손목하수와 같은 상지 말단의 침범이 가장 흔한 것으로 알려져 있다 (1,2).

Infliximab은 TNF-alpha 길항제로 전통적인 경구 약제에 반응하지 않는 류마티스관절염이나 척추관절염과 같은 염증성 관절염의 치료에서 의미있는 효과를 보여주고 있다

(3,4). TNF-alpha 길항제의 부작용으로는 두통, 육지기, 상기도 감염이 흔하며 폐렴, 결핵과 같은 중증감염의 위험성도 알려져 있다.

치명적인 부작용은 드문 것으로 알려져 있으나 치료 경과 중 중추신경계 또는 말초신경계의 침범에 대한 보고가 있어 왔다 (3,5-11). 특히 말초신경계의 침범은 탈수초화를 동반하는 신경병증이 발생하며 급성특발다발신경염, 밀려피서 증후군, 만성탈수초성다발신경염, 단발성 신경병증, 그리고 다초점운동신경병증(multifocal motor neuropathy with conduction blocks, MMNCB) 등이 있다.

드물게 MMNCB에 대한 보고가 있어 왔으나 현재까지 국

<Received : May 9, 2012, Revised (1st: May 23, 2012, 2nd: May 31, 2012), Accepted : June 2, 2012>

Corresponding to : Hyun Ah Kim, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, 896, Doyongchon-dong, Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea. E-mail : Kimha@hallym.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2013 by The Korean College of Rheumatology

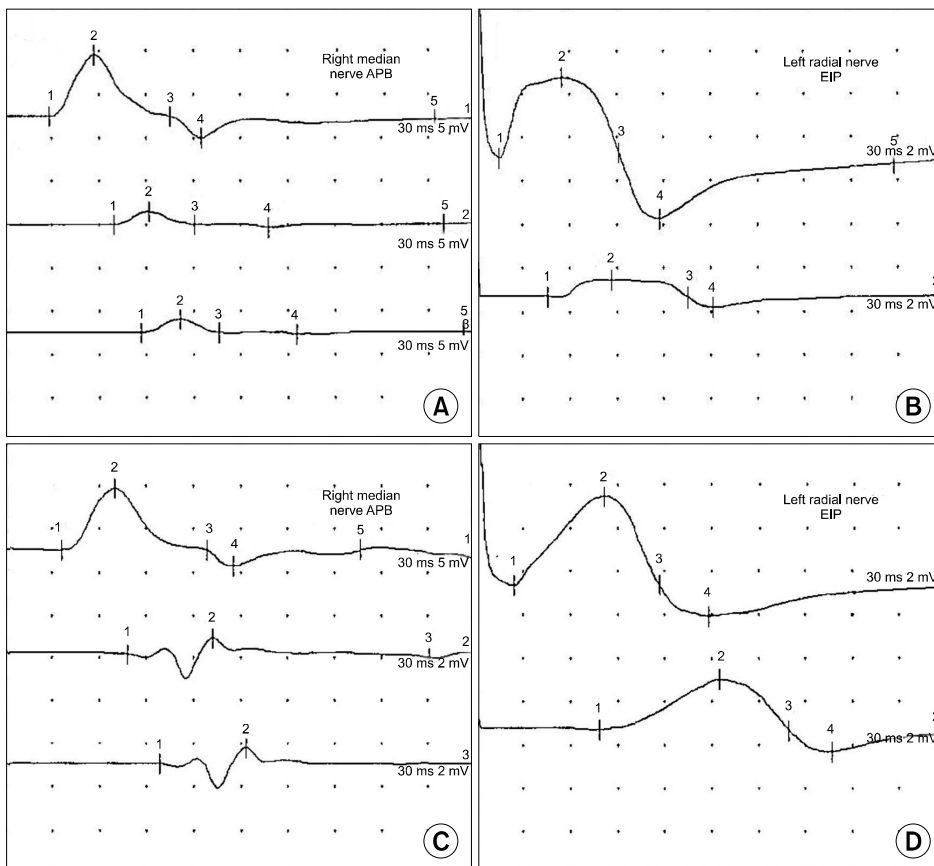
This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

내에 보고된 사례는 없다 (6,7,11,12). 이에 저자들은 infliximab 치료 시작 이후 MMNCB의 임상 양상 및 진단 기준에 합당한 양상을 보인 환자를 경험하여 보고한다.

## 증 례

49세 여자가 2주전부터 발생한 왼쪽 손목의 위약감을 주소로 병원을 방문하였다. 환자는 2008년 무릎 및 염증성 요통으로 처음 내원하였으며 신체 검진에서 왼쪽 무릎에 종창과 압통이 있고, 천장굴에 압통이 있었으며 요추의 전방굽힘에 제한이 있었다. 단순방사선검사상 특별한 이상소견 없었으나, 뼈스캔검사상 특징적으로 우측 천장관절염과 복장뼈자루에 섭취율 증가소견이 관찰되었고, 혈액검사상 류마티스인자와 HLA-B27은 음성이었으며, 적혈구침강속도는 24 mm/hr로 상승되어 척추관절염을 진단받았다. 비스테로이드소염제, 설과살라진으로 치료를 받던 중 설과살라진 과민증이 발생하여 설과살라진을 중단하고 2009년 5월부터 infliximab 치료를 시작하였다. 7차례 infliximab 주사치료 후 증상 호전되어 주사치료 중단하였으나 3개월 뒤 다시 무릎에 통증과 부종이 발생하여 2010년 6월부터 infliximab 주사 치료를 시작하였다. 재치료 시작 2주 후 왼쪽 손목의 신전 및 오른쪽 엄지손가락의 외전이 되지 않는 증상이 발생하여 외래를 방문하였다. 과거력에서 외상, 당뇨병, 알코올중독 등은 없었고 특별한

가족력은 부인하였다. 신경학적 검사에서 왼쪽 손목의 신전 및 오른쪽 엄지손가락의 외전이 Medical Research Council (MRC) 등급 2~3 정도였으나 다른 부위의 위약감은 없었으며 감각신경기능은 정상이었다. 뇌신경검사를 포함한 다른 신경학적 검사는 정상이었다. 혈액 검사 결과 호산구 수치를 포함한 전체혈구계산 및 적혈구침강검사, 생화학 검사, 혈액 응고 검사는 정상 범위였고, 갑상선 기능검사, 비타민B12, 엽산(folic acid), 한랭글로불린, 단백질 전기이동검사, 면역전기이동검사, 항DNA 항체, 형광항핵 항체검사, 항 GM1 항체검사 및 소변검사는 정상이거나 음성 반응이었다. 경추자기공명영상 및 방사선 검사는 정상이었다. 신경전도검사에 양측 정중신경 및 왼쪽 요골신경의 운동신경에서 전도차단이 관찰되었고(Figure 1, Table 1), 이외 감각신경은 모두 정상이었다. 침근전도검사에서 삼입활동전위가 왼쪽 abductor pollicis brevis (APB)근 및 extensor indicis proprius (EIP)근에서 상승되어 있고 EIP근에서 양성예과(Positive sharp wave) 및 섬유자발전위(Fibrillation potential)가 1+로 관찰되었다. 이에 motor neuropathy with conduction blocks (MMNCB) 진단하에 다른 원인을 시사하는 소견이 관찰되지 않아 infliximab 치료를 중단하였다. 3개월간의 경과 동안 왼쪽 손목의 위약감은 호전되었고 전기 생리학적검사에서 전도차단이 호전되는 양상을 보였다(Figure 1). Infliximab 치료 중단 후 환자가 주



**Figure 1.** Serial motor nerve conduction studies of the right median nerve and left radial nerve among the 4 months. (A, B) The first study was done at 14 days after symptom onset, muscle response after stimulation at the axilla is 50% reduced in amplitude and area as compared with that after more distal stimulation at the forearm. This fits the definition of focal motor conduction block across that nerve segment. (C, D) Four months after stopping infliximab, the conduction blocks had slightly improved in the right median nerve and left radial nerve. APB: abductor pollicis brevis, EIP: extensor indicis proprius.

**Table 1.** Nerve conduction study in the patient

Motor (R/L)	Terminal latency (ms)	Amplitude (mV)	Conduction velocity (m/s)	F-latency (ms)
Median (APB)				
Wrist	2.8/2.7	10/12		24.3/UC
Elbow	6.7/6.6	<b>2.3/12</b>	56.4/54.9	
Axillary	8.6/7.5	<b>2.1/1.4</b>	61.6/36.8	
Erb's	UC/9.55			
Ulnar (ADM)				
Wrist	2.1/2.1	10.1/10.9		24.6/27.1
B.Elbow	5.7/5.6	9/8.7	54.7/59.2	
A.Elbow	7.3/7.4	9/7.4	65.2/52.8	
Axillary	9.5/8.2	9/7.4	61.2/69.3	
Radial (EIP)				
Forearm	1.5/1.4	3.5/3.8		
Elbow	4.9/4.6	3.3/0.8	71.6/69.8	

R/L: right/left, F-latency: F-wave, APB: abductor pollicis brevis, ADM: abductor digiti/minimi, EIP: extensor indicis proprius, UC: unchecked, B.Elbow: below elbow, A.Elbow: above elbow.

로 호소하던 왼쪽 무릎의 종창은 악화되지 않았으며, BASDAI score도 감소하였다.

## 고 찰

TNF- $\alpha$ 는 면역반응, 면역체계형성 등에서 중요한 역할을 하는 사이토카인으로 정상적인 염증 반응 및 면역조절에 영향을 끼친다 (3,13). TNF- $\alpha$  길항제는 이러한 면역반응을 조절하여 류마티스 관절염이나 척추관절염, 크론병 등에서 효과적인 치료제로 사용되고 있다. TNF- $\alpha$  길항제로 인한 신경병증의 발생기전으로는 TNF- $\alpha$  길항제의 반복적인 치료로 TNF- $\alpha$ 의 결핍과 이로 인해 myelin specific T세포의 퇴화를 방해함으로써 T 세포의 증식반응 및 사이토카인 생성을 증가시키며 이러한 T세포를 통한 세포자멸사의 감소 및 항원제시세포의 기능의 변화를 일으켜 체내에서 자가면역반응을 강화시키는 기전이 제시된다 (5,13). 전신적으로 투여가 되어도 운동신경뿌리 또는 말단과 같이 혈관-신경 장벽이 없거나 약한 부위로 침투적으로 TNF- $\alpha$  길항제가 침투하게 되어 TNF- $\alpha$ 를 감소시키며 이는 말초신경의 T세포의 증가를 유발하여 면역유전학적으로 민감한 류마티스 질환 환자들에서 신경병증의 발생을 촉진시킬 수 있다 (5,10). 다초점운동신경병증의 발생기전에서도 신경생검을 통한 병리검사에서 운동신경뿌리에 면역글로불린의 침착 및 염증성 탈수초화가 관찰되고 신경세포의 침범은 보이지 않는 점에서 위와 같은 자가면역반응의 근거가 제시되고 있으며 체액성면역의 관여를 시사하는 항강글리오사이드 항체가 약 50%의 환자에서 관찰된다 (1,2). 하지만 본 증례처럼 일반적인 다초점운동신경병증의 진행경과에 비하여 빠른 경과를 보이고, 항 GM1 항체가 음성을 보이는 등 면역학적 기전의 근거가 부족한 경우가 보고되고 있으며 자가면역반응 이외에 축삭의 허혈성 손상기전도 제시되고 있어 명확한 병태

생리에 대해서는 논란이 있다 (14).

본 증례는 2주만에 진행되는 아급성의 경과를 보이며 3개월 이상 지속되는 비대칭적인 상지의 위약감을 보인 환자의 신경전도검사 및 근전도검사에서 전도차단이 동반된 신경이 2군데 이상이며 운동신경에 국한된 신경병증을 보였고, 이외 상위운동신경세포질환을 시사하는 소견이 관찰되지 않아 다초점운동신경병증에 합당한 소견을 보였다. 비록 현재까지 infliximab과 다초점운동신경병증 발생에 뚜렷한 연관성은 밝혀지지 않았지만 유사한 신경병증 발생에 대한 보고가 있어왔으며 infliximab 치료 이후 발생하였고, 드문 질환인 다초점운동신경병증의 다른 원인을 찾을 수 없었다. 또한 약물 치료 중단 이후 증상의 악화없이 호전경과를 보인 점은 약물에 의한 발생 가능성을 높게 시사한다. infliximab 치료 이후 발생하는 신경병증은 약물 중단 이후 비교적 좋은 예후를 보이는 것으로 알려져 있으나 일부에서 항구적인 장애 또는 치명적인 합병증이 발생할 수 있어 면역글로불린 투여 등의 적극적 치료가 필요할 수 있다 (2,5). 따라서 TNF- $\alpha$  길항제로 치료 중인 환자에서 신경병증 발생에 대해 주의 깊은 경과 관찰이 필요하며 의심이 될 경우 TNF- $\alpha$  길항제의 신속한 중단 및 신경전도검사 및 근전도검사를 통한 진단이 요구된다.

## 요 약

척추관절염 환자에서 TNF- $\alpha$  길항제(infliximab) 치료 후 발생한 MMNCB 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## References

1. Pestronk A. Multifocal motor neuropathy: diagnosis and treatment. *Neurology* 1998;51(6 Suppl 5):S22-4.
2. Meuth SG, Kleinschnitz C. Multifocal motor neuropathy:

- update on clinical characteristics, pathophysiological concepts and therapeutic options. *Eur Neurol* 2010;63: 193-204.
3. Baraliakos X, Braun J. Anti-TNF-alpha therapy with infliximab in spondyloarthritides. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:9-19.
  4. Braun J, Baraliakos X. Treatment of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:324-34.
  5. Stübgen JP. Tumor necrosis factor-alpha antagonists and neuropathy. *Muscle Nerve* 2008;37:281-92.
  6. Rodriguez-Escalera C, Belzunegui J, Lopez-Dominguez L, Gonzalez C, Figueroa M. Multifocal motor neuropathy with conduction block in a patient with rheumatoid arthritis on infliximab therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:132-3.
  7. Paolazzi G, Peccatori S, Cavatorta FP, Morini A. A case of spontaneously recovering multifocal motor neuropathy with conduction blocks (MMNCB) during anti-TNF alpha therapy for ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2009;28:993-5.
  8. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-9.
  9. Kotyla PJ, Sliwinska-Kotyla B, Kucharz EJ. Treatment with infliximab may contribute to the development of peripheral neuropathy among the patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1595-6.
  10. Day R. Adverse reactions to TNF-alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2002;359:540-1.
  11. Barber CE, Lee P, Steinhart AH, Lazarou J. Multifocal motor neuropathy with conduction block following treatment with infliximab. *J Rheumatol* 2010;37:1778-80.
  12. Cocito D, Bergamasco B, Tavella A, Poglio F, Paolasso I, Costa P, et al. Multifocal motor neuropathy during treatment with infliximab. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10:386-7.
  13. Cope A, Ettinger R, McDevitt H. The role of TNF alpha and related cytokines in the development and function of the autoreactive T-cell repertoire. *Res Immunol* 1997;148: 307-12.
  14. McCluskey L, Feinberg D, Cantor C, Bird S. "Pseudo-conduction block" in vasculitic neuropathy. *Muscle Nerve* 1999;22:1361-6.