



Infliximab 치료로 호전된 재발다발연골염 1예

이상진 · 양지애 · 박준원 · 고동진 · 권현미 · 문진영 · 김영기 · 최영훈 · 이은영

서울대학교 의과대학 서울대학교병원 내과학교실

A Case of Relapsing Polychondritis Improved by Infliximab Treatment

Sang Jin Lee, Ji Ae Yang, Jun Won Park, Dong Jin Ko, Hyun Mi Kwon,
Jin Young Moon, Young Ki Kim, Young Hoon Choi, Eun Young Lee

Department Internal Medicine, Seoul National University Hospital,
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Relapsing polychondritis is an episodic, systemic inflammation of the cartilage with unknown autoimmune etiology. It leads to the destruction of cartilaginous structures of the ear, eye, nose, respiratory tract, joints, skin, and heart valve, and its presented symptoms are diverse. It can be improved mainly by corticosteroid or immunosuppressive agents. Recently, the use of biologic

agents (TNF inhibitors, rituximab, tocilizumab et al) was reported from abroad. However, there is no reported case of relapsing polychondritis, which is treated by biologic agents in Korea. We report this first case of refractory relapsing polychondritis, which was improved with a treatment of Infliximab.

Key Words. Relapsing polychondritis, Infliximab

서 론

재발다발연골염은 1923년 Jaksch-Wartenhorst에 의해 최초로 기술된 원인이 불분명한 자가 면역질환이다 (1). 1960년 Pearson 등 (2)에 의해 재발다발연골염이라는 용어가 사용되었으며, 전신의 연골 조직을 침범하여 빈번히 재발하는 경과를 취한다. 임상증상으로 콧바퀴 연골염이 가장 흔하며, 코 후두 및 기관지 연골염, 관절염을 유발하며 연골 조직 외에도 눈과 내이의 염증 등을 유발한다 (3).

치료는 대부분 당질코르티코이드(corticosteroid), 면역억제제 등이 사용되며 증상이 심할 경우, 혈장만출술을 통한 자가 면역 항체의 제거가 도움이 될 수 있다 (4). 최근에는 생물학적 제제 - 종양괴사인자 억제제(TNF inhibitor), rituximab - 등이 재발다발연골염의 치료에 사용되어 호전을

보인 사례가 외국에서 다수 보고 되고 있다 (5,6). 하지만 국내에서는 생물학적 제제인 종양괴사인자 억제제를 사용하여 치료한 예가 보고된 바가 없어 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 17세 남자

주 소: 오른쪽 콧바퀴 부종 및 통증, 발적

현병력: 17세 남자가 7일전부터 발생한 왼쪽 콧바퀴 부종, 통증 및 발적으로 외부병원 입원하였다. 당시 혈액검사 상 백혈구 $12,980/\text{mm}^3$ (중성구 64.3%, 림프구 26.3%), C-반응 단백질은 5.12 mg/dL (정상 범위 $0.0 \sim 0.5 \text{ mg/dL}$), 적혈구 침강속도는 17 mm/hr (정상 범위 $0 \sim 9 \text{ mm/hr}$) 측정되었으며

<Received : May 9, 2013, Revised (1st: June 28, 2013, 2nd: July 13, 2013), Accepted : July 15, 2013>

Corresponding to : Eun Young Lee, Department Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea. E-mail : elee@snu.ac.kr

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

Copyright © 2014 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.

활력징후 안정적인 상태였다. 상기에 대해 연골막염(perichondritis) 의심 하에 항생제 치료하였으며 임상적 호전소견 보여 1주간 입원 후 퇴원하였다.

하지만 왼쪽 귓바퀴 부종, 발적, 통증 재발하였고 항생제 치료 중에도 불구하고 백혈구 $19,450/\text{mm}^3$ (중성구 81.4%, 림프구 11.6%), C-반응 단백은 0.99 mg/dL 로 혈액학적 검사 및 임상상 호전 없어 왼쪽 귓바퀴 조직 검사 및 흉부 전산화 단층 촬영 시행하였다.

조직 검사 결과, Degenerative cartilage with fibrosis, suggestive of relapsing polychondritis로 재발다발연골염 진단되었으며 흉부 전산화 단층 촬영에서는 특이 사항 없었다. 재발다발연골염에 대해 경구 프레드니솔론(prednisolone) 60 mg/day 로 7일 간 투여하였으며 이후 귓바퀴 발적이 호전되어 프레드니솔론은 줄여 나갔다. 프레드니솔론을 줄여나가는 상황에서 추가적 평가 위해 본원 내원하였다.

과거력 및 약물 복용력: 결막염(+), 고혈압(+)

사회력 및 개인력: 흡연력(-), 음주력(-)

신체 검진: 본원 내원 시 활력징후 안정적이었으며 발열은 없었다. 왼쪽 귓볼을 제외하고 귓바퀴에 부종 및 통증, 발적이 있었으나 코에는 이상 없었으며 청력에도 이상 없었다. 양측 폐 청음은 깨끗하였으며 관절 부종이나 발적 소견은 동반되지 않았다.

임상경과: 본원 내원 후 시행한 신체검진에서 왼쪽 귓볼을 제외한 귓바퀴에 발적, 부종 외 특이 소견은 보이지 않았다. 외부병원에서 프레드니솔론 사용 중 안압 상승 관찰되었고 본원에서 시행한 검진에서 당질코르티코이드 유발 안압 상승 의심된다고 하였다. 귓바퀴 주위의 발적은 점차로 호전되어 프레드니솔론은 15 mg/day 에서 천천히 줄여나갔다. 1개월 가량 프레드니솔론 사용 후, 귓바퀴 주위 발적은 거의 사라졌으며 백혈구 $7,890/\text{mm}^3$, C-반응 단백은 0.01 mg/dL 로 혈액학적 수치도 이상 소견 없어 프레드니솔론은 중단하게 되었다.

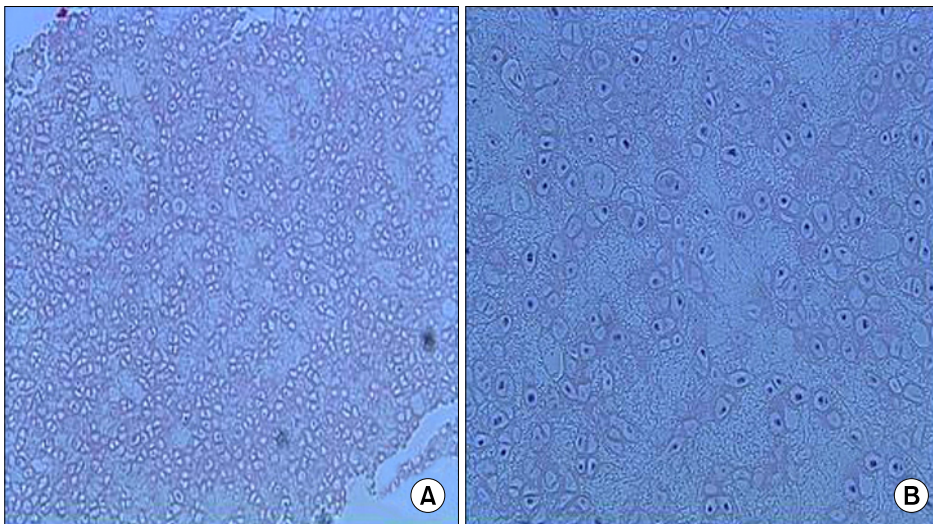


Figure 1. Photomicrograph of left auricular cartilage Biopsy. Auricular cartilage showing degeneration with vacuolization of chondrocyte, fibrosis (H&E stain, A $\times 100$, B $\times 200$).



Figure 2. Photograph of right auricle in the patient. Left photo is the patient's right ear before the infliximab infusion. It shows swelling and redness of the ear, but sparing of the earlobe (A). Right photo is the patient's right ear after the infliximab infusion. It shows no swelling, redness of the ear (B).

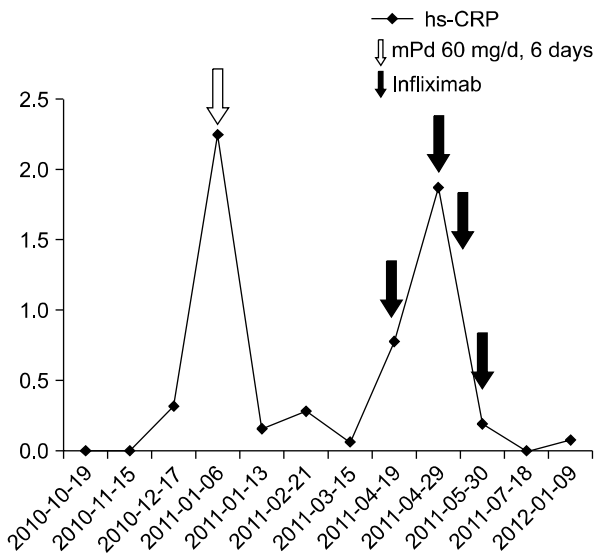


Figure 3. Timeline of patient's medication and serum C-reactive protein (CRP). The patient received methylprednisolone 60 mg/d for 6 days when he had first flare (empty arrow). The patient received infliximab when he had second flare (filled arrow).

프레드니솔론 중단 후 2개월 뒤 오른쪽 컷바퀴 부종, 통증, 발적 증상이 나타나서 외래 재방문 하였다. 다른 감염의 소견은 보이지 않고 혈액학적 검사에서 백혈구 $11,240/\text{mm}^3$, C-반응 단백 2.25 mg/dL 로 병이 재발한 것으로 판단하였으며, 프레드니솔론 60 mg/day 로 6일 간 투여하였다. 프레드니솔론 투여 후 상기 증상은 조금 호전되는 듯 하였지만, 증상의 호전과 악화가 3개월간 반복되었으며 이에 따라 프레드니솔론 용량을 40 mg/day 로 증량하기도 하고 10 mg/day 로 감량하여 사용하기도 하였다. 증상이 재발현하고 나서 3개월 간 프레드니솔론 유지 및 메토트렉세이트(methotrexate) 12.5 mg/wk 를 추가로 사용하였으나 뚜렷한 호전 소견 없어 입원하여 infliximab를 투여하게 되었다.

Figure 1은 환자의 귀 조직검사로 100배와 200배에서 H&E 염색 결과를 보여준다. Figure 2 왼쪽 사진은 infliximab 투여하기 전의 오른쪽 귀 사진으로 컷볼을 제외한 컷바퀴 부위에 발적, 부종의 소견이 관찰되었다. 입원 후 infliximab 2 mg/kg 를 투여하였으며 프레드니솔론 10 mg/day , 메토트렉세이트 12.5 mg/wk 유지하여 퇴원하였다. 퇴원 후 10일 뒤 경과관찰 하였을 때 증상 호전 없었고 infliximab 3 mg/kg 다시 투여하였다. 2회 투여 한 후, 4일 뒤 외래 추적 시 컷바퀴 부종 및 발적은 조금 호전 되었고 infliximab 3 mg/kg 를 추가 투여하였다. Infliximab 3회 주사 후 한 달 뒤에는 기존에 보였던 부종 및 발적은 거의 사라져 경구 프레드니솔론은 중단하였으며 infliximab 2 mg/kg 를 더 투여하고 메토트렉세이트 15 mg/wk 유지하였다. infliximab는 0, 10, 14, 44일 째 각각 2 mg/kg , 3 mg/kg , 3 mg/kg , 2 mg/kg 투여되었고 이 후 컷바퀴 염증 소견 없이

안정적으로 경과 관찰하였다.

Figure 2 오른쪽 사진은 infliximab 4회 투여 후 호전된 시점에서 사진이며 약제 투여 전 보였던 컷바퀴의 부종, 발적은 보이지 않는다. infliximab 투여 시작 시점으로부터 30일째 기존에 유지하던 프레드니솔론은 중단하였고 메토트렉세이트 15 mg/wk 및 비스테로이드소염제(NSAIDs)를 유지한 채 경과관찰 하였다. 16개월 간 별다른 증상 없었고 이후 메토트렉세이트는 7.5 mg/wk 까지 감량하였다. Figure 3은 환자에서 프레드니솔론 및 infliximab 사용 전 후의 C-반응 단백질의 수치 변화를 도표로 나타내었다.

이후로 메토트렉세이트 유지한 채 호소하는 증상 없이 안정적이었고 infliximab 처음 투여한 지 16개월 가량 지난 시점에서 코피, 코중격 통증 및 부종 발생하였다. 자기공명영상에서 이상 소견 보이지 않았으나 임상증상을 고려하여 재발로 판단하였고 3일 간 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 100 mg/day 투여 및 6주 동안 (0, 3, 35일째) infliximab 2.5 mg/kg 용량으로 3회 투여하였다. 상기 치료 후 코중격 통증 및 염증 소견 호전된 상태로 현재 메토트렉세이트 17.5 mg/wk 사용하며 경과 관찰 중이다.

고 찰

재발다발연골염은 컷볼을 제외한 부위에 연골염이 발생하며 주로 컷바퀴 주위에 염증을 나타낸다. 하지만 통계에 의하면 73%에서 첫 내원 후 다른 질환과 감별진단이 잘 되지 않아 오진이 발생하며 그로 인해 진단과 치료가 늦어진다 (3). 본 증례에서도 초기에 귀 주위의 감염성 질환으로 오진하여 항생제 치료를 하였으나 호전 없었고 이후 조직 검사를 통해 확진 되었다.

1976년 McAdam은 양측 컷바퀴 연골염, 비미란성 다발성 관절염, 비 연골염, 안구염증, 호흡기계 연골염, 청각 전정 손상 등의 6가지 임상 진단기준을 제시하였다 (7). 이후 1979년 Damiani 등 (8)이 이전에 McAdam 등이 제시한 진단기준을 수정 보완하였다. 이에 따르면 1) 적어도 3가지 이상 임상 진단기준이 있으면 조직학적 확진은 필요치 않고 2) 조직학적 확진이 있으면서 임상 진단기준이 하나 이상 있거나 3) 당질코르티코이드나 dapsone에 반응하는 2군데 이상의 해부학적 연골염이 있으면 진단된다. 본 증례의 환자는 임상적 진단기준인 컷바퀴 연골염과 조직학적 소견으로 재발다발연골염을 확인할 수 있었다.

치료는 당질코르티코이드 및 면역억제제가 주로 사용되며 비교적 경증의 컷바퀴 연골염의 경우 비스테로이드소염제를 사용해 볼 수 있으며 dapsone 200 mg/day 로 수일간 사용 후 증상이 호전되었다는 보고도 있다 (9). 호흡기계 침범 등으로 생명을 위협하는 경우 고용량 당질코르티코이드가 사용되며 당질코르티코이드 부작용을 피하기 위해 점진적으로 줄여 나가는 과정에 메토트렉세이트를 투여하기도 한다 (10). 하지만 아직까지 표준화된 치료 방침은 정해져 있지 않다.

최근에는 생물학적 제제가 사용되어 효과가 있었다는 증례가 외국에서 다수 보고 되었다. Barros 등 (5)은 당질코르티코이드, 메토크세이트, 아자티오프린(azathioprine) 등의 통상적 치료에 자주 재발하던 환자에게 infliximab를 류마티스 관절염에 준한 용량(3 mg/kg) 및 용법(0, 14, 42 days. 이후 8주마다)으로 투여 하였을 때 2번째 투여 후부터 증상이 호전되었다고 기술했다. Abdwani 등 (6)은 기도 침범을 동반한 10세 남자 환자에게 고용량 당질코르티코이드와 Infliximab 투여 후 증상이 지속되었지만 Rituximab 투여 후 기도 염증이 호전되었다고 한다. 재발다발연골염에서 infliximab 투여 용량 및 용법은 아직 정해진 바 없다. 본 증례의 경우 초기 infliximab 투여 시점에서는 류마티스 관절염에서 사용하는 통상용량보다 조금 많았으며 재발 시점에서는 통상용량보다 조금 적게 투여되었다. 또한 외래에서 infliximab를 투여하게 되어 류마티스 관절염에서 투여하는 날짜와 조금씩은 달랐지만, 전체적 용량은 류마티스 관절염에 사용하는 용량과 비슷하였다.

재발다발연골염 치료에 생물학적 제제 사용이 국내에서는 보고된 바 없다. 본 증례는 재발다발연골염에 대해 당질코르티코이드 유지 중 재발하였던 환자로 infliximab를 투여 후 호전된 경우이다. Infliximab가 고용량 당질코르티코이드 치료의 대안으로 가능성을 보여주는 증례이다.

요 약

저자들은 국내에서 처음으로 재발다발연골염에 생물학적 제제 사용으로 호전된 바 있는 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

1. Jaksch-Wartenhorst R. Polychondropathia. Wien Arch Inn Med 1923;6:93-100.
2. Pearson CM, Kline HM, Newcomer VD. Relapsing polychondritis. N Engl J Med 1960;263:51-8.
3. Yang H, Peng L, Jian M, Qin L. Clinical analysis of 15 patients with relapsing auricular polychondritis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014;271:473-6.
4. Yeo SW, Kim HR, Yoon CH, Park SN. A case of relapsing polychondritis with inner ear symptom improved by plasmapheresis. Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery 2005;48:1290-3.
5. de Barros AP, Nakamura NA, Santana Tde F, Motta JQ, Bianchi WA. Infliximab in relapsing polychondritis. Rev Bras Reumatol 2010;50:211-6.
6. Abdwani R, Kolethekkat AA, Al Abri R. Refractory relapsing polychondritis in a child treated with antiCD20 monoclonal antibody (rituximab): first case report. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2012;76:1061-4.
7. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1976;55:193-215.
8. Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis--report of ten cases. Laryngoscope 1979;89:929-46.
9. Martin J, Roenigk HH, Lynch W, Tingwald FR. Relapsing polychondritis treated with dapsone. Arch Dermatol 1976;112:1272-4.
10. Park J, Gowin KM, Schumacher HR Jr. Steroid sparing effect of methotrexate in relapsing polychondritis. J Rheumatol 1996;23:937-8.