



고용량 스테로이드 치료 저항성 폐출혈 루푸스 환자에서 Rituximab 사용 1예

임상우 · 변창규 · 박준용 · 이상엽 · 이성원 · 정원태

동아대학교 의과대학 동아대학교병원 내과

A Case of Rituximab Therapy in Diffuse Alveolar Hemorrhage of Systemic Lupus Erythematosus Refractory to Steroid Pulse Therapy

Sang Woo Yim, Chang Kyoo Byon, Jun Yong Park, Sang Yeob Lee, Sung Won Lee, Won Tae Chung

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Dong-A University Hospital, Busan, Korea

Rituximab is a chimeric murine-human monoclonal antibody that is directed against the specific B-cell CD20 antigen, which has recently been successfully used in active or refractory systemic lupus erythematosus (SLE) manifestations, such as nephritis, thrombocytopenia, and vasculitis. We report a case of a 25-year-old woman diagnosed with

diffuse alveolar hemorrhage of SLE refractory to steroid pulse therapy. The patient was treated successfully with rituximab as a part of the immunosuppressive regimen.

Key Words. Rituximab, Diffuse alveolar hemorrhage, Systemic lupus erythematosus

서 론

루푸스에 의한 미만성 폐출혈의 발생률은 루푸스 환자의 1~3% 정도로 극히 드물지만, 사망률이 50~90%에 이르는 매우 심각한 합병증으로 (1,2), 국내에서도 사망률이 61.9%로 보고되었다 (3). 루푸스에서 발생한 미만성 폐출혈의 치료는 고용량의 스테로이드 충격요법, 사이클로포스파마이드, 혈장교환술이 주로 사용되고 있다 (2). 그러나 이러한 치료에도 불구하고 치료 반응이 없거나 완전한 관해에 이르지 못해 재발하거나, 오히려 면역억제제로 인한 기회 감염 위험의 증가, 골수 억제, 비가역적인 난소부전 및 간독성 등의 부작용이 나타나는 등 치료의 한계가 있다 (4). B 림프구 표면에 존재하는 CD20에 대한 마우스의 항-CD20 키메라 단클론 항체인 rituximab은 최근 중증 루푸스

와 루푸스신장염에서 기존의 면역억제제에 불응인 환자에서 사용이 보고되고 있지만 (5,6). 기존 면역억제치료에 반응을 보이지 않는 미만성 폐출혈과 같은 생명을 위협하는 심한 합병증에서 rituximab을 사용한 보고는 극히 드물다. 이에 저자들은 용혈성 빈혈, 중증 혈소판 감소, 루푸스 신염 그리고 미만성 폐출혈이 발생한 중증 루푸스 환자에서 고용량의 스테로이드 충격요법에 불응성을 보여, rituximab 치료 후 호전된 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 25세, 여자

주 소: 호흡곤란과 객혈

현병력: 환자는 내원 12일 전 인근 병원에서 루푸스로 진

<Received : July 1, 2013, Revised (1st: August 19, 2013, 2nd: September 20, 2013), Accepted : September 21, 2013>
Corresponding to : Won Tae Chung, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Dong-A University Hospital, 1, Dongdaeshin-dong 3 ga, Seo-gu, Busan 602-715, Korea. E-mail : wtchung@dau.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.

단반고, 심한 용혈성빈혈과 혈소판감소증으로 메틸프레드니솔론 1,000 mg으로 3일간 스테로이드 충격 요법을 시행 받았다. 이후, 프레드니솔론 60 mg/일으로 교체하였고, 교체 투여 3일째부터 호흡 곤란이 발생하여 고용량의 스테로이드 투여에 의한 폐부종으로 판단하고 이노제를 투여 하였으나 호전을 보이지 않고 호흡곤란이 악화되며 객혈 소견을 보여 본원 내원하였다.

과거력 및 가족력: 특이 사항 없었다.

진찰 소견: 입원 당시 생체 징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박 136회/분, 호흡 30회/분, 체온 36.4°C이었으며, 혈중 산소포화도는 85%, 전신상태는 급성병색을 보였고, 의식은 명료하였다. 흉부 청진소견에서 심잡음이나 심낭 마찰음은 청진되지 않았고, 양측 폐하에서 흡기시 폐수포음이 청진되었다. 복부 검진 상 복수나 간, 비장비대는 동반되지 않았다. 요골동맥, 상완동맥, 대퇴동맥 및 족배동맥의 맥박은 촉진되었으며 양하지에서 경도의 전경부 오목부종이 관찰되었다. 구강 내 궤양은 없었으며 나비모양발진은 저명하지 않았고, 원반모양발진이나 다른 피부 이상은 없었으며, 활동성 관절염의 소견은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 $27,020/\text{mm}^3$ (호중구 83.8%, 림프구 8.8%), 혈색소 7.2 g/dL, 혈소판 $24,000/\text{mm}^3$ 이었고, 적혈구침강속도 67 mm/hr이었다. 일반 생화학 검사에서 총단백 5.0 g/dL, 알부민 3.0 g/dL, BUN 13 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL, C-반응단백은 3.11 mg/dL (정상 0~0.5 mg/dL)이었다. 항핵항체는 1 : 1,280 (homogeneous), 항 dsDNA 항체 (IgG형) 204 IU/mL (정상 0~92.6 IU/mL), 항 히스톤 항체 양성, 항 Sm 항체, 항 RNP 항체, 항 Ro/La 항체, C-ANCA와 P-ANCA는 모두 음성이었으며, 혈청 C3 50 mg/dL (정상 86~160 mg/dL), C4 11 mg/dL (정상 17~43 mg/dL)이었다. 요검사에서 요단백이 3+ 관찰되었고, 24시간 소변으로 정량화한 요단백은 하루 5.32 g이었다. 매독반응검사는 음성이었고 B형 간염항원 및 C형 간염항체는 음성이었다. 호흡기계 감염 유무를 확인하기 위하여 시행한 항산균 도말 검사, 폐포자충 PCR 검사, 아스페르길루스 항원 검사, 레기오넬라 항체 검사, 미코플라

즈마 항체 검사, 거대세포바이러스 IgM 검사, 엡스타인바 바이러스 IgM 검사, 리케차츠츠허기 항체 검사, 랩토스 피라 항체 검사에서 모두 음성이었다.

방사선학적 소견: 단순흉부방사선사진과 흉부전산화단층촬영에서 양측 폐하에 미만성 젓빛 유리 음영(diffuse ground-glass appearance)이 관찰 되었고, 심비대 소견이나 흉수는 관찰되지 않았다(Figure 1).

심초음파 소견: 내원 당일 시행한 경흉부 심초음파 검사에서 좌심실 구혈률은 64%였고, 소량의 심낭삼출이 관찰되었다.

치료 및 경과: 환자는 심한 혈소판 감소증, 지속적인 단백뇨, 항 dsDNA 항체 양성, 항핵항체 양성으로 루푸스에 합당한 소견을 보였다. 내원 당시 호흡곤란이 심하여 기관지 내시경 검사는 시행하지 못하였으나, 특징적인 임상소견과 검사실 검사결과를 근거로 심인성 폐부종과 호흡기계 감염의 가능성을 배제할 수 있었다. 폐출혈에 합당한 방사선학적 소견과 객혈이 확인되며 폐출혈을 일으킬 수 있는 약물 사용 병력이나 감염 소견이 없어, 루푸스에 의한 폐출혈로 최종 진단하였다. 본 병원 내원 10일 전 인근 병원에서 심한 용혈성 빈혈과 혈소판 감소증으로 먼저 메틸프레드니솔론 1,000 mg을 3일간 투여 받았으나 용혈성 빈혈이 지속되고 혈소판 $24,000/\text{mm}^3$ 에서 호전을 보이지 않은 상태로, 투여 후 시간 경과가 많이 지나지는 않았으나, 미만성 폐출혈이 새로 발생하였기 때문에 다시 메틸프레드니솔론 1,000 mg을 3일간 투여하면서, 연속적으로 rituximab 1,000 mg을 2주 간격으로 2번 정맥 투여하였다(총량 2,000 mg). 투여 전처치로 아세트아미노펜과 항히스타민제를 사용하였으며 급성 부작용은 없었다. 환자는 rituximab 1,000 mg을 1회 정맥 투여한 다음 날부터 호흡곤란의 악화가 완화되었고, 투여 4일째부터는 임상증상과 방사선학적 소견의 호전이 관찰되었다. 2주 후 rituximab 1,000 mg을 투여할 때에는 폐출혈에 의한 호흡곤란과 객혈이 완전히 소실되었으며, 혈색소 11.7 g/dL, corrected reticulocyte count 5.65%에서 4.17%로, 혈소판 $132,000/\text{mm}^3$ 로 용혈성 빈혈과 혈소판 감소증이 호전되어, 환자는 입원 54병일째 퇴원하였다(Figure 2).

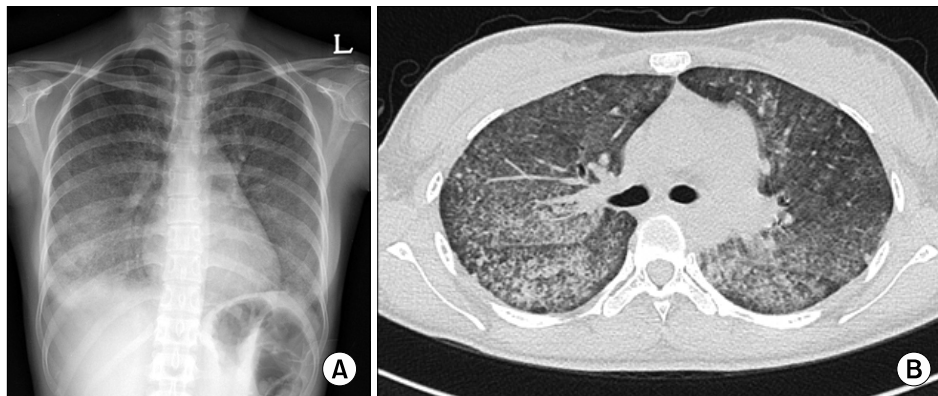


Figure 1. The initial radiologic findings. (A) Chest radiograph showed bilateral diffuse ground glass opacity. (B) High resolution computed tomography scan of the thorax showed bilateral diffuse ground glass opacity, interlobular septal thickening and multifocal consolidation in both basal lung.

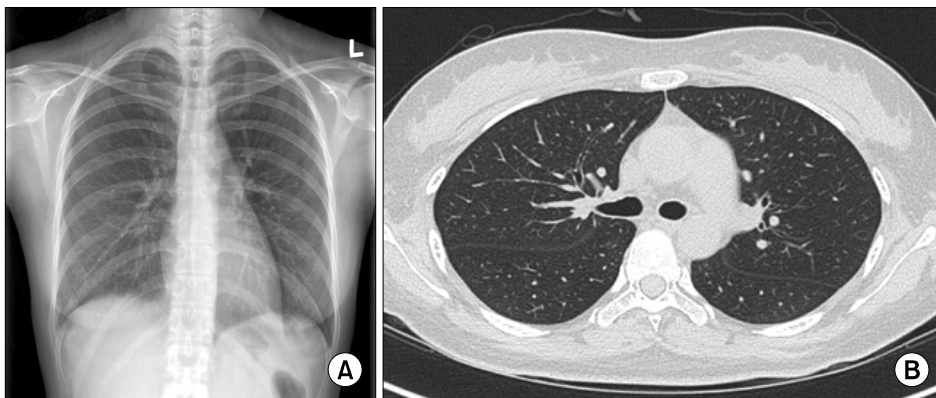


Figure 2. 6 weeks after treatment. (A) Chest radiograph showed resolution state of the previous bilateral diffuse ground glass opacity. (B) High resolution computed tomography scan of the thorax showed resolution state of the previous bilateral ground glass opacity, interlobular septal thickening and multifocal consolidation.

고 찰

루푸스는 자가반응 T 림프구와 다클론 활성화 B 림프구에 의해 생성된 자가항체 및 면역복합체에 의한 조직 손상을 특징으로 하는 자가 면역 질환이다. 피부와 근골격계 증상이 가장 흔하지만 질병 초기 또는 경과 중에 혈액, 신장, 중추신경계와 같은 신체 여러 기관에서 매우 다양한 임상 소견이 나타날 수 있다. 홍막염과 감염이 가장 흔한 폐 침범이지만, 간질성 폐질환, 급성 루푸스 폐렴도 발생 할 수 있으며, 미만성 폐출혈은 드물지만 가장 심각한 합병증으로 사망률이 50~90%에 이르는 것으로 알려져 있다. 루푸스에서 발생하는 미만성 폐출혈은 IgG와 C3로 이루어진 면역 복합체의 침착이 주요 병인으로, 조직병리적으로는 염증세포의 간질침윤과 폐포 괴사, 그에 따른 괴사성 모세혈관염의 형태를 보인다. 조기 진단과 적극적인 치료가 중요하지만, 드문 합병증이기 때문에 아직까지 대규모 무작위 대조시험 연구가 없어 표준화된 치료 방법이 없으며, 경험적 치료와 소규모 임상 결과에 근거하여 치료하고 있다. 고용량의 스테로이드 충격요법, 사이클로포스파마이드, 면역글로불린 정맥투여 또는 혈장교환술이 사용되지만 이러한 약제의 단독 또는 복합 치료에도 불구하고 치료 반응이 없는 경우가 많아 새로운 치료전략이 필요한 실정이다 (4).

최근 루푸스의 병인과 관련하여 B 림프구의 역할의 중요성이 밝혀지고 있고, B 림프구 제거치료(B cell depletion)가 루푸스를 포함한 다양한 자가면역질환에 시도되고 있다 (7,8). CD20은 칼슘통로 및 세포주기의 진행과 분화에 중요한 역할을 하는 막형단 단백질로, B 림프구의 성숙 과정에서 미성숙 B 림프구와 성숙 B 림프구에서만 발현되고, 전구 B 림프구와 말초 혈관에서 전환된 형질 세포에서는 사라진다. Rituximab은 이러한 B 림프구 표면에 존재하는 CD20에 대해 높은 친화력을 보이는 마우스의 항-CD20 키메라 단클론 IgG1 항체로서 rituximab의 Fab 영역이 B 림프구의 CD20항원에 결합하여 항체 의존성 세포독성반응과 보체 매개성 세포용해, 세포자멸사를 통해 B 림프구를 빠르고 지속적으로 제거 시킨다고 알려져 있다 (9). 이

러한 rituximab은 비호지킨 림프종 치료제로 개발된 약제이지만, 자가면역 질환으로 류마티스관절염치료에 사용한 연구에서 효과를 처음 확인하여, 이후 자가면역용혈빈혈, 만성 특발저혈소판자색반병, 혈관염의 치료제로 사용됨이 보고되었다 (5,6). 최근에는 rituximab이 기존의 면역억제제의 사용에도 불구하고 조절이 되지 않거나 면역억제제의 부작용으로 사용이 제한된 루푸스 신염, 중추신경계 침범 루푸스, 혈소판 감소증 및 루푸스 장염에 효과적인 대안 치료제로 보고되어 루푸스 환자들에게 제한적으로 사용되고 있고 (10,13), 최근에 미만성 폐출혈 환자에서 rituximab 사용 후 호전된 소규모 임상 결과 보고들이 있지만 rituximab과 고용량의 스테로이드 및 사이클로포스파마이드의 초기 병용요법에 관한 보고이며 (11), 본 증례와 같이 고용량의 스테로이드나 사이클로포스파마이드 치료를 시행함에도 불구하고 재발하거나 치료 반응이 없는 급성으로 진행되는 미만성 폐출혈 환자에 대한 임상 결과 보고는 드물다 (12).

저자들은 이러한 자료를 바탕으로 고용량의 스테로이드 충격 요법에 반응하지 않는 미만성 폐출혈 루푸스 환자에서 rituximab 치료를 시행하여 호전을 경험하였기에 임상 결과를 보고하는 바이다. 미만성 폐출혈과 같은 생명을 위협하는 합병증이 빠르게 진행 할 경우 기존의 세포독성 면역억제제들이 작용하여 임상호전을 보이기 전에 합병증에 의해 사망할 위험이 높다. 그렇기 때문에 소규모이기는 하지만 좋은 치료 반응을 보였고, 작용시간이 빠르고 지속적인 rituximab 투여가 급속히 진행되는 미만성 폐출혈에 효과적인 대안 치료가 될 수 있을 것으로 생각한다.

그러나 중등도 이상의 활성 루푸스 및 루푸스 신염 환자를 대상으로 한 제2/3상 대규모 임상 연구에서 의미있는 결과를 얻지 못했고 (13), 소규모 연구에서만 긍정적인 임상 결과를 보이고 있어, 아직 루푸스 치료에서 rituximab의 적응증, 사용량, 기간, 안정성과 효과 지속성, 약제 저항성에 대한 확립된 기준이 없는 실정으로 앞으로 표준화된 치료방법에 대해서 지속적인 연구가 필요할 것이다. 하지만 본 증례와 같이 미만성 폐출혈, 용혈성 빈혈, 중요 장기

침범과 같은 생명을 위협하는 매우 심각한 급성 루푸스 합병증이 발생하여 기존의 면역억제치료에 반응하지 않는 경우에 rituximab은 적극적으로 사용해 볼 수 있는 좋은 대안으로 판단된다.

요 약

미만성 폐출혈이 발생한 중증 루푸스 환자에서 고용량의 스테로이드 충격 요법에 치료 반응이 없어, rituximab 사용하여 호전된 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다

References

1. Badsha H, Teh CL, Kong KO, Lian TY, Chng HH. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:414-21.
2. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest* 2000;118:1083-90.
3. Kwok SK, Moon SJ, Ju JH, Park KS, Kim WU, Cho CS, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: results from affiliated hospitals of Catholic University of Korea. *Lupus* 2011;20:102-7.
4. Zandman-Goddard G, Ehrenfeld M, Levy Y, Tal S. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Isr Med Assoc J* 2002;4:470.
5. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, et al; Club Rheumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005;64:913-20.
6. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1542-5.
7. Looney RJ. B cells as a therapeutic target in autoimmune diseases other than rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44 Suppl 2:iii13-7.
8. Silverman GJ. Anti-CD20 therapy in systemic lupus erythematosus: a step closer to the clinic. *Arthritis Rheum* 2005;52:371-7.
9. Hofmeister JK, Cooney D, Coggeshall KM. Clustered CD20 induced apoptosis: src-family kinase, the proximal regulator of tyrosine phosphorylation, calcium influx, and caspase 3-dependent apoptosis. *Blood Cells Mol Dis* 2000;26:133-43.
10. Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:2970-82.
11. Narshi CB, Haider S, Ford CM, Isenberg DA, Giles IP. Rituximab as early therapy for pulmonary haemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:392-4.
12. Pottier V, Pierrot M, Subra JF, Mercat A, Kouatchet A, Parrot A, et al. Successful rituximab therapy in a lupus patient with diffuse alveolar haemorrhage. *Lupus* 2011;20:656-9.
13. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215-26.