

류마티스 관절염 환자에서 Adalimumab 사용 후 발생한 사르코이드증 1예

한양대학교 의과대학 내과학교실

이승호, 김사일, 송준석, 김태형, 손장원, 김상현, 윤호주, 김태환, 신동호, 박성수, 곽현정

Sarcoidosis Induced by Adalimumab in Rheumatoid Arthritis

Seung Ho Lee, M.D., Sa-Il Kim, M.D., June Seok Song, M.D., Tae Hyung Kim, M.D., Ph.D., Jang Won Sohn, M.D., Ph.D., Sang-Heon Kim, M.D., Ph.D., Ho Joo Yoon, M.D., Ph.D., Tae-Hwan Kim, M.D., Ph.D., Dong Ho Shin, M.D., Ph.D., Sung Soo Park, M.D., Ph.D., Hyun Jung Kwak, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Adalimumab is a full human monoclonal antibody that inhibits tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). This has recently been shown to be effective in the treatment of rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis, and other conditions. Sarcoidosis is known to be the target for adalimumab but we describe a patient who has developed sarcoidosis with lung involvement during adalimumab therapy for RA. A 48-year-old woman, who was treated with adalimumab for 5 months, was admitted because of chronic cough and both hilar lymphadenopathy on chest radiography. Chest computed tomography revealed the enlargement of multiple lymph nodes in the right supraclavicular, subcarinal, both hilar and right axillary area. She was diagnosed with sarcoidosis based on the biopsy of supraclavicular lymph node, skin and lung through video-associated thoracoscopic surgery, which was non-caseating epithelioid cell granuloma and excluded from a similar disease. She was treated for sarcoidosis with prednisolone and methotrexate instead of adalimumab.

Key Words: Tumor Necrosis Factor-alpha; Antibodies, Monoclonal, Humanized; Sarcoidosis; Arthritis, Rheumatoid

서 론

Adalimumab은 종양괴사 인자 차단제 중 하나로 최근 류마티스 관절염이나 강직성 척추염과 같은 류마티스질환 및 염증성 장질환, 건선, 사르코이드증과 같은 면역질환에서 사용되고 있다^{1,2}. 다른 종양괴사인자 차단제인 infliximab이나 etanercept와 달리 adalimumab은 특히 재조합 순수 인간면역 글로불린G 단일 클론항체로 선택적으로 종양괴사인자 알파(tumor necrosis factor- α , TNF- α)의 작용을 억제한다. 스테로이드나 면역억제제 사용 중에도 치료반응이 없는 불응성 사르코이드증에서 종양괴사

인자 차단제가 효과있음이 보고된 이후 사르코이드증에서도 adalimumab이 사용되고 있다³. 그러나 종양괴사인자 차단제의 사용이 늘면서 역설적으로 사르코이드증이 발생하는 증례가 종종 보고되고 있어 그 원인과 발생기에 대한 많은 연구가 필요한 실정이다^{4,6}. 이에 저자들은 류마티스 관절염환자에서 adalimumab으로 치료하던 중 사르코이드증이 발생한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 48세 여성

주소: 마른 기침

현병력: 12년 전 6개월 이상 지속되었고 점차 악화되는 다발성 관절통과 손, 손목, 팔꿈치, 어깨, 무릎의 부종 및 팽팽함으로 본원에 내원하였다. 통증은 근위지관절을 시작으로 점차 진행하여 손목, 팔꿈치, 어깨 및 무릎까지

Address for correspondence: Hyun Jung Kwak, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, Hanyang University
College of Medicine, 17, Haengdang-dong, Seongdong-gu,
Seoul 133-792, Korea
Phone: 82-2-2290-9218, Fax: 82-2-2298-9183
E-mail: whitedawne@hanmail.net

Received: Jul. 11, 2011

Accepted: Aug. 16, 2011

진행하였고 열감과 부종이 동반되었다. 아침에 뺨뺨함이 2시간 이상 지속되다가 활동하면 조금 호전을 보였고 타원에서 1달간 약물치료를 받았지만 호전이 없었다. 손, 손목, 무릎, 어깨의 방사선 소견과 류마티스인자 106 IU/mL 및 임상 소견으로 류마티스 관절염을 진단받았고 이후 methotrexate (MTX), haloxin, prednisolone 및 비스테로이드성 소염제를 사용하면서 치료받았다. 치료 중 심한 소화장애, 탈모, 약물에 의한 독성 간염 등 약물을 견디지 못하여 Methotrexate 감량 및 스테로이드 증량을 반복하다 이후 leflunomide, leflumomide와 MTX병용, MTX와 tacrolimus 병용도 시도하였지만 효과를 보지 못하였다. 이에 adalimumab을 사용하기로 결정하고 2주 간격으로 40 mg을 피하로 5개월간 치료받았다. Adalimumab치료



Figure 1. Photography of skin lesions. Face (A) and inguinal area (B). There were localized erythematous papules (arrow).

시작 당시 결핵 피부반응 검사 음성, 흉부 단순 촬영 정상으로 결핵의 증거는 없었다. Adalimumab치료 중 관절 증상은 많이 호전되었다.

치료 5개월째부터 마른 기침이 지속되고 흉부 방사선 검사 및 컴퓨터 단층촬영에서 다발성 림프절 종대가 의심되어 호흡기내과로 내원하였다. 당시 마른 기침과 함께 왼쪽 안구의 건조와 이물감을 호소하였다.

과거력 및 사회력: 류마티스 관절염 외의 다른 기저질환은 없었고 흡연력이나 음주력은 없었다.

가족력: 특이 사항은 없었다.

신체검진 소견: 문진에서 환자는 최근 호전된 다발성 관절통 및 마른 기침 외 왼쪽 눈의 시력저하를 호소하였다. 하지만 발열이나 체중감소 등 다른 전신적인 증상은 없었으며, 전신상태는 양호하였다. 얼굴과 목, 서혜부의 피부에서 국소적 홍반성 구진이 관찰되었다(Figure 1). 우측 쇄골상 림프절이 만져졌고, 두경부, 액와부 및 서혜부에서 촉지되는 림프절은 없었다. 흉부 진찰에서 심음은 규칙적이었고 호흡음은 약간 감소되어 있었다. 복부 진찰에서 간 비장 비대는 없었고 압통도 없었다. 근골격계 진찰에서 관절염이 있던 부위의 악화 소견은 보이지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 $6,200/\text{mm}^3$, 혈색소 12.4 g/dL, 혈소판 $300,000/\text{mm}^3$ 이었다. C-반응 단백질은 0.7 mg/dL로 약간 상승되었지만 adalimumab 사용 전 1.0~5.0 mg/dL였던 것에 비하면 감소된 양상이었다. 일반 화학 검사, 혈액응고 검사 및 요 검사는 정상이었다. 결핵 피부반응 검사는 음성이었으며 혈중 안지오텐신 전환효소는 73 U/L로 증가되어 있었다. 객담 도말 검사에서

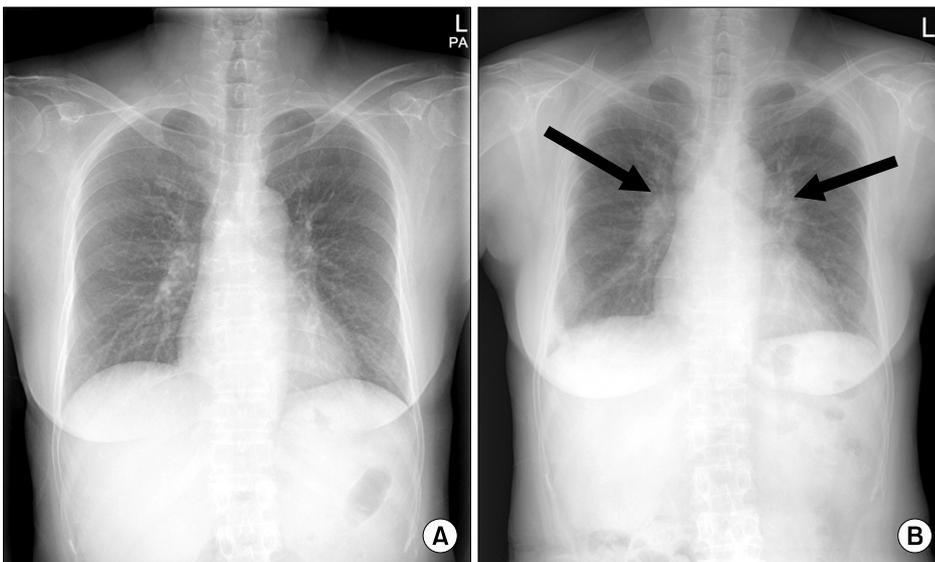


Figure 2. Simple chest radiography. Chest X-ray shows normal findings 6 months earlier (A) and both hilar lymph node (arrows) enlargement at a regular follow-up (B).

항산균은 관찰되지 않았고 결핵균과 비결핵항산균에 대한 중합효소 연쇄반응에서 모두 음성이 나왔다. 안과 검진에서 포도막염은 없었고 심장질환은 없었다.

폐기능 검사: FEV₁/FVC 72.11%, FVC 82.8%로 정상 소견이었고 기관지확장제 사용에 대해 반응을 보이지 않았다. 폐확산능은 약간 감소를 보였다(DLCO/VA 72.4%).

방사선 소견: 흉부 방사선 검사에서 6개월 전에는 보이지 않았던 양측 폐문부 및 기관옆 림프절 종대가 보였고 양측 폐의 주변부에 폐침윤 소견이 관찰되었다(Figure 2). 흉부 전산화 단층촬영에서는 우측 쇄골상 림프절, 양측 폐문부 림프절, 양측 기관 옆 림프절, 기관지분지부 하방 림프절 및 우측 액와 림프절의 종대가 관찰되었고, 커진 림프절 안쪽으로 조영 증강이나 괴사의 소견은 보이지 않았다. 또한, 양측 폐상엽의 주변부에 경화가 관찰되었다(Figure 3).

조직학적 검사 소견: 좌측 쇄골상 림프절과 폐의 상엽

주변부, 피부 홍반성 구진 병변이 있는 코와 서혜부에서 각각 조직 검사를 시행하였다. 폐의 상엽 주변부의 조직 검사는 비디오보조 흉강경수술(video-assisted thoracoscopic surgery, VATS)로 시행하였다. 우측 쇄골상 림프절과 폐 조직 생검에서 주변에 조직구들로 구성된 작은 비건락성 육아종들이 관찰되었고 항산균 염색과 결핵 중합효소 연쇄반응에서 모두 음성으로 나타났다. 코와 서혜부에서 시행한 피부조직에서도 만성 육아종성 염증이 보였으나 항산균 염색과 결핵 중합효소 연쇄반응이 음성으로 나타나 사르코이드증에 합당한 소견을 보였다(Figure 4).

기관지내시경 소견: 기관지 내 이상 소견이나 점막의 병변은 관찰되지 않았다.

치료 및 경과: 환자는 임상 증상과 조직 검사 소견, 결핵의 배제로 사르코이드증으로 최종 진단하였다. 류마티스 관절염의 증상은 호전되어 있는 상태에 있고, 중앙괴사인

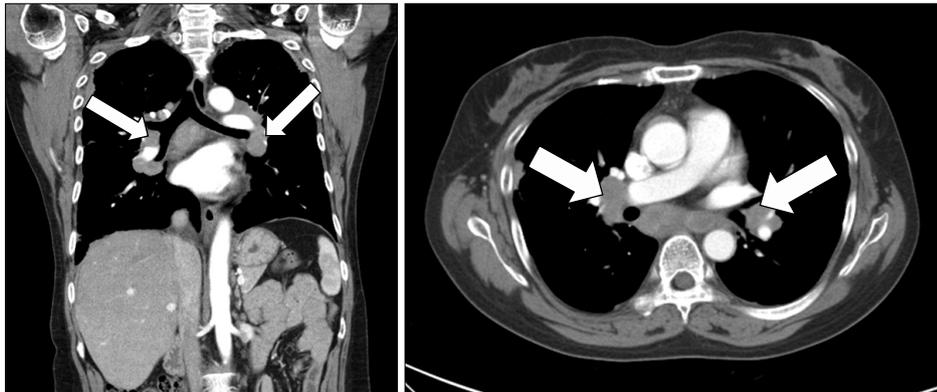


Figure 3. Chest CT scans show both hilar, subcarinal lymphadenopathy and right upper paratracheal lymphadenopathy (arrow). CT: computed tomography.

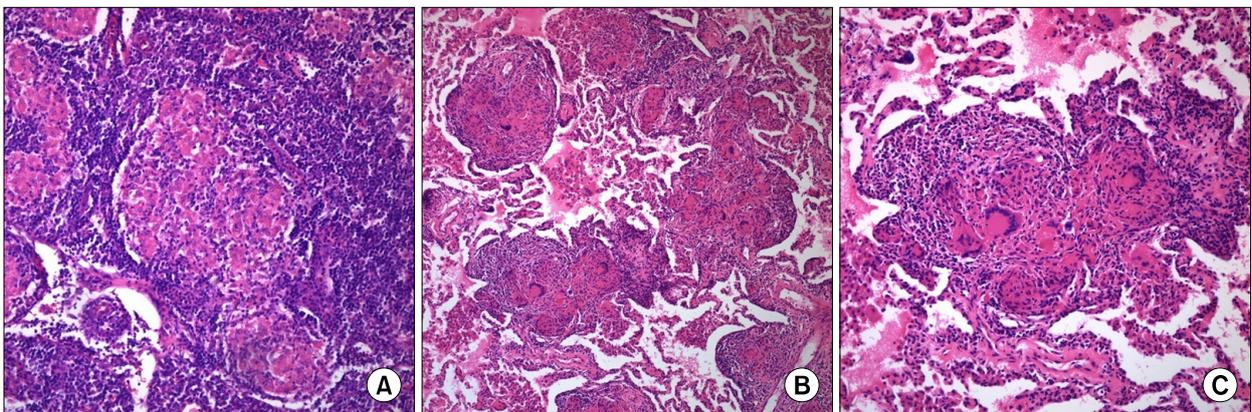


Figure 4. Supraclavicular lymph node and lung biopsy showing evenly distributed small non caseating granulomas (A) Supraclavicular lymph node biopsy (H&E stain $\times 200$). (B) Lung biopsy (H&E stain $\times 100$). (C) Lung biopsy (H&E stain $\times 200$).



Figure 5. Simple chest radiography after treatment with systemic corticosteroid and MTX. Chest X-ray shows improvement in the hilar lymphadenopathy and peripheral infiltrates.

자 차단제와 사르코이드증의 발생 사이의 연관성을 고려하여 adalimumab은 중단하였다. 환자의 증상은 스테로이드 증량과 MTX병용으로 치료하면서 1개월째 환자의 증상 및 흉부 방사선 소견의 호전을 보여 외래를 통해 경과관찰 중에 있다(Figure 5).

고 찰

본 증례에서 저자들은 류마티스관절염환자에서 TNF- α 차단제인 adalimumab으로 치료 중 5개월째 생긴 사르코이드증을 보고하였다. 환자의 호흡기적 증상과 방사선학적 소견 및 조직 검사를 통하여 진단할 수 있었고 adalimumab을 중단하고 스테로이드로 치료하면서 증상이 호전됨을 확인 할 수 있었기 때문에 adalimumab에 의한 육아종성 병변임을 알 수 있었다.

최근 면역학적 발병기전에 대한 지식이 축적되고, 그에 입각한 치료제와 치료방식이 많이 개발되어 류마티스질환에 더 효율적인 치료제들이 고안되었다. 과거에 개발된 치료약제가 비특이적인 면역작용을 통한 치료였다면, 현재 대두되고 있는 치료는 특정한 한 가지 물질을 억제하거나 이용하는 방법으로 개발되었고 이 중 하나가 생물학적 제제이다¹². 특히 인터루킨, 종양괴사인자 등의 생체 내에서의 기능을 억제시키는 물질이 개발되어 사용 중이며, adalimumab은 종양괴사인자의 단일 클론항체를 이용하

여 중성화시킴으로써 수용체에 부착하는 것을 방해하여 CD4+Tcell의 활성화를 방해하고 육아종의 형성과 만성염증을 억제한다⁷. 이러한 작용을 바탕으로 본 증례에서처럼 류마티스관절염뿐만 아니라 많은 자가면역질환에서 치료제로 사용되고 있다. 하지만 그 사용이 늘면서 치료 후 역설적으로 자가면역질환이 발생한 증례들이 보고되고 있고⁸⁹ 그 중 종양괴사인자차단제 사용 중 생긴 사르코이드증의 보고는 약 40여개로 생각된다^{6,8-13}. 외국의 한 보고에서 etanercept에 대한 자가면역질환 805명의 증례를 보고한 바 있고⁹, 이들 805증례 중 38개의 사르코이드증의 증례가 있었다. 이와 같이 보고된 증례들의 대부분은 infliximab이나 etanercept에 의한 것이 많고, Adalimumab의 경우 사르코이드증이 발생한 증례가 8개 정도 보고된 바 있지만^{9,12-14} 국내에서는 보고된 바 없다. 본 증례가 adalimumab에 의한 사르코이드증의 국내 첫 보고이다.

종양괴사인자차단제 사용 중 생긴 사르코이드증의 임상 양상은 본 증례에서처럼 대부분 40대 여성에서 나타난 것으로 보고되었으며, 류마티스관절염 치료 중 생긴 예가 대부분이지만 강직성 척추염, 건선 등에서도 보고되었다. 종양괴사인자차단제 중에서는 etanercept가 반 정도로 가장 많았으며 infliximab이 다음으로 많았고 adalimumab은 그 수가 가장 적었다. 본 증례에서 종양괴사인자차단제 사용 후 6개월 만에 증상이 나타나 기존 보고의 평균 23개월경 보다 짧은 기간에 발생하였다. 하지만 adalimumab의 경우 사용 1개월 만에 사르코이드증이 발생한 보고도 있어 adalimumab과의 관련성을 의심할 수 있었다. 대부분의 증례에서 폐문부를 중심으로 쇄골위 림프절이나 종격동 림프절 등의 다발성 림프절 비대로 나타나며, 함께 양측성 폐침윤 혹은 피부, 침샘 침범 등의 모습으로 나타나기도 하였다¹¹.

사르코이드증은 침범된 장기의 조직 생검을 통하여 비건락성 상피양세포성 육아종을 보이면서 비슷한 양상을 가지는 질환을 배제함으로써 진단되며, 종양괴사인자차단제 사용 후 생긴 사르코이드증의 약 40%에서 안지오텐신전환효소가 증가된 소견을 보이지만 진단에 특이적이지는 못하다¹⁴. 본 증례에서도 마찬가지로 다발성 림프절 비대와 폐 침윤에 대하여 조직 검사에서 육아종을 확인하였다. 종양괴사인자차단제가 사용 시 결핵이나 진균에 의한 육아종성 호흡기감염의 가능성이 커지므로 본 증례에서는 결핵 혹은 세균배양이나 중합효소 연쇄반응으로 감염을 감별하였다. 또한 혈중 안지오텐신 전환효소가 증가된 소견도 진단에 도움이 되었다. 재투약을 하지 않아 재

투약 후 악화 여부는 알 수 없었지만, 종양괴사인자차단제의 중단 및 스테로이드치료로 호전되는 양상으로 종양괴사인자차단제가 본 증례의 사르코이드증의 원인이 됨을 알 수 있다. 이전 증례들에서는 보고된 증례들의 다양한 임상 양상에도 불구하고 약 90%에서 완전관해가 되어 예후는 좋은 것으로 생각되었다.

종양괴사인자차단제 사용 중 생기는 사르코이드증의 발생기전에 대하여 정확히 밝혀진 바는 없다. 다만 여러 가지 가설이 제시되고 있는데 종양괴사인자에 대한 단일 클론항체는 T세포의 세포자멸사(apoptosis)를 유발하지 못하기 때문에 역설적으로 육아종의 형성이 더 잘 일어난다는 가설도 있고, 종양괴사인자차단제가 종양괴사인자를 감소시키는 반면 인터페론- γ 를 발현하는 T세포들을 증가시켜 오히려 육아종의 형성을 유도하는 것으로 보여진다⁴. 이는 etanercept에서 더욱 잘 설명되는데, 다른 종양괴사인자차단제와 달리 인터페론의 억제효과가 없어서 infliximab이나 adalimumab에 비하여 사르코이드증이 더 많이 발생함으로 설명될 수 있다. Adalimumab사용이 말초혈액의 Th1/Th2의 배율을 증가시키는 것이 etanercept 사용 중 인터페론- γ 의 생산을 증가시키는 작용과 대비되는 것도 이러한 설명의 근거가 된다¹³. Etanercept가 다른 육아종을 유발하는 질환인 포도막염, 크론병, 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 전신 홍반성 루푸스, 혈관염, 간질성 폐질환, 일부 건선에는 그 효과가 입증되지 않았고 결핵 같은 만성 육아종을 유발하는 감염에 취약하게 만드는 것도 사르코이드증을 유발하는 근거가 될 수 있다¹⁵. 하지만 이런 가설들은 대부분 etanercept사용 중 생기는 사르코이드증 설명에 해당하고 본 증례 같은 adalimumab에 대한 설명으로는 부족하다. 아직까지 adalimumab에 의한 사르코이드증에 대한 근거 있는 가설은 없다.

류마티스 관절염환자에서 종양괴사인자차단제 사용은 점점 증가되고 많은 환자에서 효과를 보이고 있다. 이미 잘 알려진 부작용으로 세균 및 결핵 감염, 심부전 등이 있지만 이외 사르코이드증 같은 흔하지 않은 질환을 유발할 수 있음을 염두에 두어야 하며 사르코이드증 외의 다른 자가면역질환도 생길 수 있음을 고려해야 한다. 아직까지 그 예후가 나쁘지 않은 것으로 알려져 있지만 기전과 예후에 대한 더 많은 연구가 필요한 것으로 생각된다.

감사의 글

This research was supported by a grant (09182KFDA-889) from Korea Food & Drug Administration in 2011.

참고 문헌

1. Tak PP, Kalden JR. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthritis Res Ther* 2011;13 Suppl 1:S5.
2. Senolt L, Vencovský J, Pavelka K, Ospelt C, Gay S. Prospective new biological therapies for rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2009;9:102-7.
3. Lahmer T, Knopf A, Lanzl I, Heemann U, Thuermel K. Using TNF-alpha antagonist Adalimumab for treatment for multisystem sarcoidosis: a case study. *Rheumatol Int* 2011 Jun 5 [Epub]. DOI: 10.1007/s00296-011-1968-x.
4. Javot L, Tala S, Scala-Bertola J, Massy N, Trenque T, Baldin B, et al. Sarcoidosis and anti-TNF: a paradoxical class effect? Analysis of the French pharmacovigilance system database and literature review. *Therapie* 2011;66:149-154.
5. Toussiroit E, Pertuiset E, Kantelip B, Wendling D. Sarcoidosis occurring during anti-TNF-alpha treatment for inflammatory rheumatic diseases: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:471-5.
6. Clementine RR, Lyman J, Zakem J, Mallepalli J, Lindsey S, Quinet R. Tumor necrosis factor-alpha antagonist-induced sarcoidosis. *J Clin Rheumatol* 2010;16:274-9.
7. Murdaca G, Colombo BM, Puppo F. Adalimumab for the treatment of immune-mediated diseases: an update on old and recent indications. *Drugs Today (Barc)* 2011;47:277-88.
8. Pink AE, Fonia A, Smith CH, Barker JN. The development of sarcoidosis on antitumour necrosis factor therapy: a paradox. *Br J Dermatol* 2010;163:648-9.
9. 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.
10. Kerjouan M, Jouneau S, Lena H, Luraine R, Desrues B, Delaval P. Pulmonary sarcoidosis developing during treatment with etanercept. *Rev Mal Respir* 2011;28: 360-4.
11. Gifre L, Ruiz-Esquide V, Xaubet A, Gómez-Puerta JA, Hernández MV, Sanmartí R. Lung sarcoidosis induced by TNF antagonists in rheumatoid arthritis: a case pre-

- sentation and a literature review. *Arch Bronconeumol* 2011;47:208-12.
12. Toussirot E, Pertuiset E, Kantelip B, Wendling D. Sarcoidosis occurring during anti-TNF-alpha treatment for inflammatory rheumatic diseases: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:471-5.
 13. Daïen CI, Monnier A, Claudepierre P, Constantin A, Eschard JP, Houvenagel E, et al. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:883-6.
 14. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153-65.
 15. 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.
-