

TNF 길항제 사용 후 결핵이 발생한 류마티스관절염 환자에서 Rituximab을 사용한 1예

김경현 · 문기원 · 허정원 · 이원호 · 이상훈 · 정철민 · 박현선

강원대학교 의학전문대학원 내과학교실

A Case of Rituximab Use in Rheumatoid Arthritis Following Anti-TNF-Associated Tuberculosis

Kyeong-Hyun Kim, Ki Won Moon, Jeong Won Heo, Won-Ho Lee,
Sang-Hoon Lee, Cheol-Min Jeong, Hyun-Sun Park

Department of Internal Medicine, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea

Rituximab has been shown to be effective in rheumatoid arthritis (RA) and is recommended for patients exhibiting an inadequate response to tumor necrosis factor (TNF) inhibitors. To date, there have been no reports of tuberculosis in RA patients treated with rituximab. We report the use of rituximab in a TNF inhibitor-refractory RA patient who had developed tuberculosis. A 52-year-old man with RA had been treated with adalimumab for 3 months, but failed to respond well to the treatment. He reported

fever, coughing, sputum, and weight loss. He was diagnosed with pulmonary tuberculosis and started anti-tuberculosis medication. His arthritis was not controlled for despite increasing the dose of prednisolone. He was treated with rituximab without serious adverse effects. Sixteen weeks later, he demonstrated improvement with both arthritis and tuberculosis.

Key Words. Rheumatoid arthritis, TNF inhibitor, Rituximab, Tuberculosis

서 론

최근 류마티스관절염 치료를 위한 여러 약물들 중 tumor necrosis factor (TNF) 길항제는 기존의 항류마티스제보다 탁월한 치료효과를 보여 류마티스관절염 치료에 새로운 지평을 연 것으로 평가되고 있다 (1). 하지만 TNF 길항제는 감염, 과민반응, 루푸스 유사 증후군, 악성종양 등 여러 부작용을 일으킬 수 있는데 이중 결핵은 임상적으로 가장 문제가 되는 부작용 중 하나이다 (2). TNF 길항제를 사용하다가 결핵이 발생한 경우 류마티스관절염을 어떻게 치료해야 하는지에 대해서는 현재까지 명확한 지침이 없다.

저자들은 TNF 길항제에 불응성인 활성도가 높은 류마티스관절염 환자에서 결핵이 발생한 경우 항결핵제와 함께 rituximab을 투여해 성공적으로 치료한 사례를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 53세 남자

주 소: 다발성 관절 통증, 발열, 기침 및 체중감소

현병력: 내원 8년 전에 류마티스 인자 양성, anti-CCP 항체 (anti-cyclic citrullinated peptide antibody) 양성의 류마티스

<Received : August 8, 2011, Revised : September 5, 2011, Accepted : September 6, 2011 >

Corresponding to : Ki Won Moon, Department of Internal Medicine, Kangwon National University School of Medicine, 17-1, Hyoja3-dong, Chuncheon 200-947, Korea. E-mail : kiwonmoon@kangwon.ac.kr

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

Copyright © 2012 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.

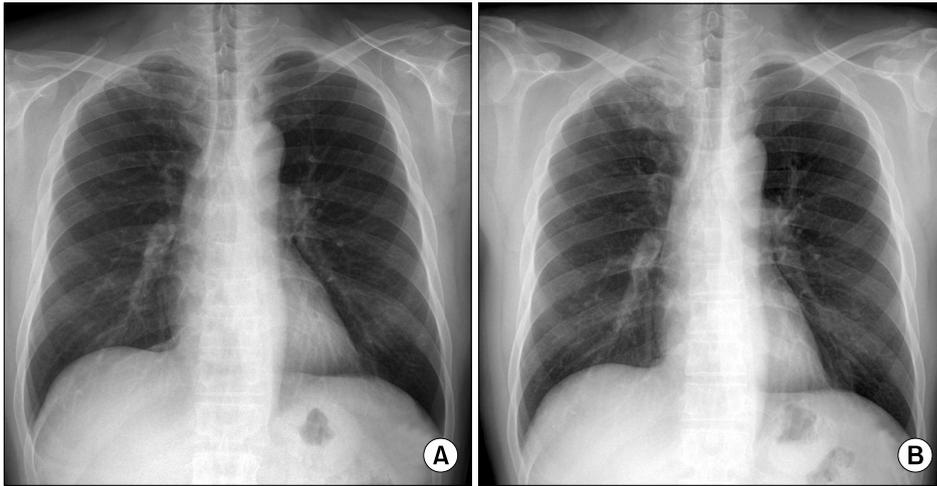


Figure 1. Simple chest radiograph showed nodules and linear opacities in the right upper lobe prior to 3 months regarding admission (A). Progression of nodular infiltrates in the right upper lobe suggests the progression of active tuberculosis at admission (B).

관절염으로 진단받고 methotrexate (12.5 mg/week), hydroxychloroquine (400 mg/day)을 복용 중이던 환자로 내원 8개월 전에 다발성 관절통이 악화되어 hydroxychloroquine을 leflunomide (20 mg/day)로 교체하였다. 하지만 무릎, 손목, 팔꿈치, 어깨 관절의 통증이 호전되지 않고 적혈구 침강속도는 12 mm/hr, C-반응단백은 3.844 mg/dL 이어서 TNF 길항제를 사용하기로 하였다. 당시 투베르쿨린 검사(tuberculin skin test)와 quantiFERON-Tb gold 검사는 모두 음성이었으며, 단순 흉부 방사선검사서 우상엽에 과거 폐결핵으로 인한 석회화 소견이 관찰되었다. 과거에 폐결핵으로 6개월간의 항결핵제 투여를 받은 병력이 있었다. 폐결핵의 과거력을 고려해 결핵 발생의 위험성이 낮은 etanercept를 권고하였으나 환자가 자가 투여에 대한 두려움으로 거부하였다. Infliximab은 결핵의 위험성이 상대적으로 높아서 제외하였고 환자가 2주에 한번씩 병원에서 adalimumab을 투여 받는 것에 동의해서 내원 3개월 전부터 methotrexate (20.0 mg/week)와 함께 adalimumab (40 mg/2 weeks) 투여를 시작하였다. Adalimumab 사용 4주 후에 무릎 및 손목, 팔꿈치, 어깨 관절의 통증이 일시적으로 호전되었으나 점차 관절의 통증 및 종창이 심해지고 적혈구 침강속도와 C-반응단백도 증가하여 TNF 길항제 치료 실패로 판단하여 약제교체를 고려하던 중 내원 10일전부터 발생한 기침, 가래, 발열 및 3개월 사이 5 kg 정도의 체중감소를 주소로 내원하였다.

과거력 및 가족력: 폐결핵 외에 특이 소견 없음.

이학적 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 86회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8°C이었다. 흉부 청진에서 심음은 규칙적이고 이상 잡음은 들리지 않았으며 호흡음은 깨끗하였다. 복부 촉진에서 종괴는 만져지지 않았고 압통이나 방사통은 없었으며 간비종대는 관찰되지 않았다. 양측 무릎, 손목, 그리고 어깨 관절에 압통 및 종창이 있었다.

검사실 소견: 내원 당시 일반 혈액 검사에서 백혈구



Figure 2. High resolution computed tomography scan of the chest indicated multiple centrilobular nodules and nodular consolidation in the right upper lobe.

9,000/mm³ (호중구 75%, 림프구 13%, 호산구 2%), 혈색소 14.6 g/dL, 혈소판 222,000/mm³이었으며 적혈구 침강속도 14 mm/hr, C-반응단백은 5.041 mg/dL이었다. 혈청 생화학 검사에서 혈당 79 mg/dL, AST 18 U/L, ALT 11 U/L, 총 빌리루빈 1.3 mg/dL, BUN 12.3 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, 요산 10.1 mg/dL, 총 단백질 6.1 g/dL, 알부민 3.3 g/dL이었고 HBs Ag과 anti-HCV는 모두 음성이었다. 소변검사에서는 당 1+, 적혈구 1-4/HPF, 백혈구 0-1/HPF이었다. 객담 AFB stain 검사는 2+, 객담 TB-PCR 검사도 양성이었고, quantiFERON-Tb gold 검사에서도 양성 소견을 보였다.

방사선 검사 소견: 내원 3개월 전에 촬영한 단순 흉부 방사선에서는 우측 상부 폐야에 과거 폐결핵을 시사하는 석회화 소견이 보였으나(그림 1A) 입원 시 촬영한 단순 흉부 방사선에서는 활동성 폐결핵의 의심되는 침윤과 함께 폐결절들이 보였다(그림 1B). 고해상도 흉부 전산화 단층촬영에서는 우상엽에서 소엽중심에 위치한 다발성의 불규칙

한 모양의 결절들과 석회화된 육아종이 보였다(그림 2).
치료 및 경과: 활동성 폐결핵으로 진단하여 adalimumab 치료를 중단하고 항결핵제(isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide)를 시작하였다. 발열 및 기침, 가래, 근육통 등의 증상은 다소 호전을 보였으나 다발성 관절통증이 호전되지 않아서 prednisolone의 용량을 10 mg/day에서 30 mg/day로 증량하고 관절강 내에 triamcinolone을 주입하였으나 호전이 없었다. 항결핵제 치료를 시작한지 10일째에 methotrexate (15.0 mg/week), methylprednisolone (125 mg/day)과 함께 rituximab 1.0 g을 2주 간격으로 2차례 정주하였다. Rituximab 투여 후 첫째 날에 경미한 발열감 및 근육통을 호소하였으나 별다른 치료 없이 둘째 날부터 이러한 증상은 소실되었다. 항결핵제 투여 2주 후에 시행한 추적 객담 검사에서 AFB는 음성이었고 관절의 압통 및 부종이 다소 호전되어 내원 3주째 퇴원하였다. Rituximab 투여 전에는 무릎, 손목, 어깨까지 총 6개의 관절에서 압통 및 종창이 있었으나 투여 16주 후에는 양쪽 무릎에서만 압통이 관찰되었고 혈액검사서 적혈구 침강속도 2 mm/hr, C-반응단백은 1.850 mg/dL으로 투여전보다 감소되었다. 환자의 DAS28 (Disease Activity Score in 28 joints)은 4.4에서 2.1로 감소되었다. Rituximab 투여 이후 폐결핵의 악화 소견은 없었으며 오심, 구토 외에 항결핵제에 의한 부작용은 관찰되지 않았다. 퇴원 후 5개월째인 현재 methotrexate (15 mg/week), prednisolone (10 mg/d) 및 항결핵제를 복용 중으로 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

Rituximab은 유전자공학에 의해 생성된 항20단일클론항체(anti-CD20 monoclonal antibody)로 CD20 양성 비호지킨림프종(non-Hodgkin's lymphoma)의 치료를 위해 승인된 약제이다. CD20은 전B세포와 성숙B세포(pre-B cell and mature B cell)에서만 발현되는 B세포의 표면항원이다. Rituximab은 CD 20양성인 B 세포만을 선택적으로 제거함으로써 치료효과를 나타낸다 (3). 류마티스관절염에서 rituximab의 치료효과는 여러 임상 시험을 통해 입증되었으며 특히 TNF 길항제에 효과를 보이지 않거나 부작용 때문에 쓸 수 없는 환자들에서도 좋은 효과를 보였다. Rituximab의 치료효과는 혈청 음성 류마티스관절염보다 류마티스 인자 양성 혹은 anti-CCP 항체 양성의 류마티스관절염에서 더 우수하다 (4). Rituximab의 가장 흔한 부작용은 주입반응으로 정주 직후에 열이나 오한, 저혈압, 호흡곤란, 쇼크 등이 나타날 수 있다. 약물 주입을 중단해야 할 정도의 심각한 부작용은 1% 미만으로 드문 것으로 알려져 있고 대부분 첫번째 주입 이후에 발생하고 이후에는 점차로 감소한다. 이는 대부분 약물 주입 속도를 늦추거나 acetaminophen, 항히스타민, 기관지 확장제, 스테로이드 등을 투여해서 조절할 수 있는 것으로 알려져 있다 (5). 그 외 주요한 부작용으로 감염이 있는데 심각한 감염의 경우 rituximab 투여 후 초기 수개월

내에 주로 발생하고 고령, 동반질환, 관절외 증상, 낮은 IgG 수치 등의 위험인자가 있을 때 잘 발생하는 것으로 알려져 있다. 심각한 감염의 발생율은 2.3%로 알려져 있고 주로 기관지 폐렴과 같은 호흡기 감염으로 나타난다. 또한 rituximab이 B형 및 C형 간염의 재활성화를 일으킬 수 있기 때문에 rituximab 투여 전에 B형 및 C형 간염 바이러스 항원에 대한 검사를 시행하도록 권고하고 있다 (6). 반면 기회 감염과 결핵의 위험은 증가시키지 않는 것으로 알려져 있다 (7). Rituximab을 림프종 환자들에게 투여했을 때보다 류마티스관절염 환자에게 투여했을 때 부작용의 발생 및 심각성이 낮은 것으로 알려져 있는데, 이런 차이의 원인으로 림프종 환자들보다 류마티스관절염 환자들이 CD 20 양성인 B 세포 비율이 낮으며 스테로이드 등으로 전 치료가 행해지기 때문으로 생각하고 있다 (8).

TNF 길항제 투여에 따른 결핵 발생의 증가는 주로 잠복 결핵의 재활성화에 의한 것이며 이는 TNF- α 가 결핵균에 대한 숙주의 면역반응에 중요한 역할을 하기 때문이다. 따라서 TNF 길항제를 사용하기 전 잠복결핵에 대한 선별검사를 시행하도록 권고하고 있으며 결핵 치료 중이라면 결핵 치료가 끝난 후에 투여하고 TNF 길항제 투여의 유익성이 위험성을 상회하면 최소 2개월간의 결핵 치료 후 투약하도록 권장하고 있다 (9). TNF 길항제는 류마티스관절염 환자에서 결핵 발생의 위험성을 4-7배 정도 증가시키는데 그 중에서도 infliximab의 위험성이 가장 높고 etanercept의 위험성이 가장 낮은 것으로 알려져 있다 (10). 국내에서는 TNF 길항제를 쓰는 류마티스관절염 환자의 경우 일반인에 비해 결핵의 위험성이 8.9배 높고 infliximab을 사용하는 경우 위험성이 30.1배에 달한다는 보고가 있었다 (11).

TNF 길항제를 사용하다가 결핵이 발생한 경우 TNF 길항제 투여를 중지하고 항결핵제 투여를 시작해야 한다. 하지만 이런 경우에 류마티스관절염을 어떻게 치료해야 하는지에 대해서는 아직 뚜렷한 치료방침이 없는 실정이다. 류마티스관절염의 활성도가 높지 않은 경우에는 항결핵제를 투여하면서 관절염에 대해서는 최소한의 유지 치료를 시행할 수 있지만, 질병활성도가 높은 경우 질병의 활성도를 낮출 수 있는 방법을 모색해야 한다. 이런 경우 몇 가지 방법들을 생각해 볼 수 있는데 첫째로 관절강 내 스테로이드를 주사하거나 스테로이드제를 증량하는 방법으로 치료해 볼 수 있겠고 둘째로 항류마티스제를 추가하거나 교체하는 방법을 사용할 수 있다. 또는 TNF 길항제 중 상대적으로 결핵의 위험성이 낮은 etanercept로 교체하는 방법을 고려해 볼 수 있다. 하지만 항류마티스제나 etanercept도 결핵을 악화시킬 수 있으므로 치료의 이익보다 위험성이 더 커질 수 있다. 외국에서 보고된 몇몇 증례를 살펴보면 류마티스관절염 환자에서 infliximab 사용으로 인해 결핵이 발생하여 infliximab 투여를 중단하고 항결핵약제를 투여한 후 류마티스관절염이 악화되어 etanercept를 투여하였지만 임상적인 호전이 없어서 rituximab을 사용해서 성공

적으로 치료했다는 보고가 있었다 (12). 또한 폐결핵과 아스퍼질러스증(aspergillosis)을 앓았던 류마티스관절염 환자에서 rituximab 단독치료로 관절염을 효과적으로 치료했다는 보고도 있었다 (13). 현재까지 전세계적으로 100,000 명이 넘는 류마티스관절염 환자에게 rituximab을 투여하였지만 결핵이 발생했다는 보고는 없다 (6). 본 증례의 경우 TNF 길항제에 효과가 없어서 약제 변경을 고려하고 있던 상황이었고 류마티스 인자, anti-CCP 항체 양성으로 rituximab의 치료 효과를 기대할 수 있으며 스테로이드 증량 등의 방법에도 반응하지 않아서 rituximab을 사용하였다. Rituximab 사용 이후 일시적으로 주입반응이 관찰되었으나 곧 소실되었고 다른 부작용이나 결핵의 악화 등의 소견은 관찰되지 않았다. 16주의 반응을 보면 DAS28 점수가 4.4에서 2.1로 good response를 보였다. 따라서 TNF 길항제에 불응성인 류마티스관절염 환자에서 결핵이 동반된 경우 rituximab을 치료의 한 방법으로 고려할 수 있을 것으로 생각된다. 하지만 결핵이 동반된 류마티스관절염 환자에서 rituximab을 안전하게 사용할 수 있는지에 대해서는 보다 객관적인 자료가 뒷받침되어야 할 것이다. 실제로 B세포가 결핍된 쥐들에서는 결핵 발병이 증가했으며 (14) 염증성 근염이 있던 두 명의 환자에서 rituximab 투여 후 비정형 마이코박테리아 감염(nontuberculosis mycobacterial infection)이 발생했다는 보고가 있었다 (15). 하지만 이 환자들에게 rituximab을 투여하기 전에 고용량의 스테로이드와 여러 종류의 면역억제제들이 투여되었기에 실제로 rituximab에 의해서 감염이 발생했는지는 명확하지 않다. 본 증례는 TNF 길항제에 불응성인 류마티스관절염 환자에서 결핵이 발생한 경우 항결핵제와 함께 rituximab을 투여해 성공적으로 치료한 사례이다. 류마티스관절염 환자에서 결핵이 동반된 경우 어떠한 치료가 가장 적절한지에 대해서는 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각되며 항결핵제와 함께 rituximab을 투여 하는 것이 치료의 한 방법이 될 수 있을 것이라 사료된다.

요 약

저자들은 TNF 길항제 사용 이후 결핵이 발생한 환자에서 항결핵제와 rituximab을 사용하여 결핵과 류마티스관절염을 성공적으로 치료한 예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

참고문헌

1. Song JS. Review of tumor necrosis factor inhibitors on rheumatoid arthritis. *J Korean Rheum Assoc* 2007;14:1-14.
2. Cush JJ. Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;30:237-55.
3. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to de-

- plete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:205-11.
4. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1575-80.
5. Hainsworth JD. Safety of rituximab in the treatment of B cell malignancies: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003;5 Suppl 4:S12-6.
6. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, et al; Rituximab Consensus Expert Committee. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:909-20.
7. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:25-32.
8. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.
9. Kwok SK, Park SH. Guidelines for prevention of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF- α blockers. *J Korean Rheuma Assoc* 2007;14:105-11.
10. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:327-46.
11. Seong SS, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CL, Uhm WS, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007;34:706-11.
12. Burr ML, Malaviya AP, Gaston JH, Carmichael AJ, Ostör AJ. Rituximab in rheumatoid arthritis following anti-TNF-associated tuberculosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:738-9.
13. Jung N, Owczarczyk K, Hellmann M, Lehmann C, Fätkenheuer G, Hallek M, et al. Efficacy and safety of rituximab in a patient with active rheumatoid arthritis and chronic disseminated pulmonary aspergillosis and history of tuberculosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:932-3.
14. Vordermeier HM, Venkataprasad N, Harris DP, Ivanyi J. Increase of tuberculous infection in the organs of B cell-deficient mice. *Clin Exp Immunol* 1996;106:312-6.
15. Lutt JR, Pisculli ML, Weinblatt ME, Deodhar A, Winthrop KL. Severe nontuberculous mycobacterial infection in 2 patients receiving rituximab for refractory myositis. *J Rheumatol* 2008;35:1683-5.