

류마티스관절염 환자에서 TNF- α 억제제 사용 후 발생한 백반증 1예

송 란¹ · 김소미¹ · 이상훈¹ · 이연아¹ · 홍승재¹ · 조희령² · 김교영³ · 양형인¹

경희대학교 의과대학 류마티스내과¹, 피부과학교실², 병리과학교실³

A Case of Development of Vitiligo Followed by TNF- α Antagonist Treatment for Rheumatoid Arthritis

Ran Song¹, So-Mi Kim¹, Sang-Hoon Lee¹, Yeon-Ah Lee¹, Seung-Jae Hong¹,
Hee-Ryung Cho², Gou-Young Kim³, Hyung-In Yang¹

*Divisions of Rheumatology¹, Dermatology², and Pathology³,
School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea*

As the usage of biologics for rheumatic diseases increases, such as rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, various cutaneous adverse events are also being increasingly reported. We experienced a case of development of vitiligo during a TNF- α antagonist therapy in a 22-year-old woman with rheumatoid arthritis. The patient was presented with vitiligo lesions on the dorsum of both hands after 1 month of treatment with etanercept. Vitiligo improved with topical tacrolimus ointment and excimer laser

treatment without the discontinuation of etanercept. No clearly defined mechanism for vitiligo induced by TNF- α antagonist exists. However, considering that vitiligo is an autoimmune disorder, the development of this skin lesion in association with the TNF- α antagonist could be explained by a paradoxical induction of the autoimmune process.

Key Words. Rheumatoid arthritis, TNF- α antagonist, Vitiligo

서 론

Tumor necrosis factor (TNF)- α 는 단핵구, 대식세포, T 림프구 등에서 유래된 염증성 시토카인으로 류마티스관절염의 비정상적인 염증반응에 중심적인 역할을 한다 (1). TNF- α 를 억제하는 치료는 현재 류마티스관절염, 강직척추염 등의 류마티스관절염에서 활발하게 사용되고 있다. 현재까지 여러 연구와 경험을 통하여 TNF- α 억제제의 안정성이 증명되었지만 약제의 사용이 확대됨에 따라 이와 연관된 부작용의 보고 역시 증가되고 있다. 대표적인 TNF- α 억제제의 부작용으로는 결핵을 비롯한 감염, 림프종을 포함한

암 발생, 루푸스모양증후군과 같은 자가면역반응 등이 있다. 이외에도 피부에 발생하는 부작용으로 주사 부위 발적, 다양한 발진, 혈관염, 건선의 발생이나 악화 등이 보고되었다.

저자들은 아직 국내에서 보고된 바 없는, 류마티스관절염 환자에서 TNF- α 억제제인 etanercept를 사용 후 발생한 백반증 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 22세 여자

<Received : September 9, 2011, Revised : October 12, 2011, Accepted : October 12, 2011>

Corresponding to : Ran Song, Division of Rheumatology, School of Medicine, Kyung Hee University, 892, Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul 134-727, Korea. E-mail : happiran@paran.com

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. Well-defined depigmented white patch on dorsum of hand following etanercept therapy.

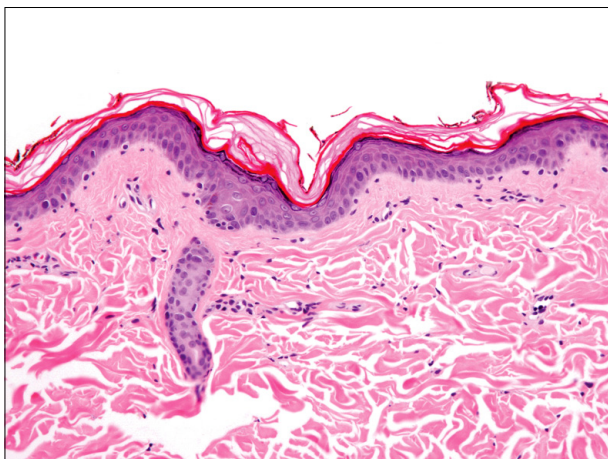


Figure 2. Decreased basal pigmentation and loss of melanocytes in basal layer of epidermis are noted (H&E, ×200).

주 소: 양쪽 손 등에 발생한 백색반

현병력: 4년 전 류마티스관절염으로 진단 받은 뒤 비스테로이드항염증제, methotrexate (17.5 mg/qw), sulfasalazine, hydroxychloroquine 등으로 치료 받았으나 관절염이 조절되지 않았다. 2010년 4월 적혈구침강속도 55 mm/hr (정상 범위 0~20), C-반응단백질 8.33 mg/dL (정상 범위 0~0.5)의 상승과 함께 활성관절수 20개 이상으로 관찰되어 etanercept 치료를 시작하였다. 이후 관절염은 호전되었으나, 2010년 5월부터 양쪽 손 등에 백색반이 관찰되어 내원하였다(Figure 1).

과거력 및 사회력: 특이 사항은 없었다.

가족력: 관절염이나 백반증에 대해 특이 사항은 없었다.

신체검사 소견: 내원 시 활력징후는 정상이었다. 오른쪽 견봉쇄골관절(acromio-clavicular joint)과 오른쪽 엄지의 지절

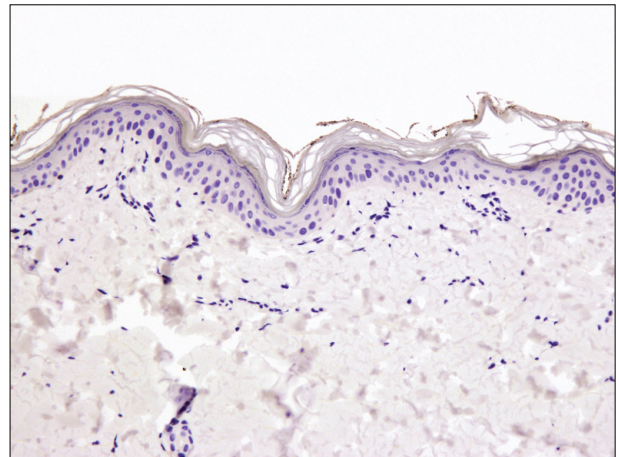


Figure 3. Immunostaining for melanocytes reveals loss of expression of S-100 protein (Polymer method, ×200).

간관절(interphalangeal joint)에 종창과 압통이 관찰되었다. 양쪽 손 등에 각각 1×3 cm, 1×2 cm 크기의 백색반이 관찰되었으며 우드등 검사(wood's lamp test)에서 병변 부위는 더 선명하게 관찰되었다. Etanercept를 주사한 부위의 피부에는 특별한 이상 반응이 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 10,200/uL (호산구 분획 0.5%, 림프구 분획 15.7%), 혈색소 12.2 g/dL, 혈소판 263,000/uL, 적혈구침강속도 8 mm/hr, C-반응단백질 0.15 mg/dL였다. 생화학 검사에서는 AST/ALT 17/11 IU/L, LDH 447 IU/L (정상 범위 233~497)로 정상이었다.

병리조직학적 소견: 피부 조직 생검에서 HE (hematoxylin and eosin) 염색 시 병변부 표피 기저층의 멜라닌색소가 감소되어 있었고(Figure 2), S-100 단백질로 면역염색을 했을 때도 멜라닌세포의 발현이 감소되어 있었다(Figure 3).

치료 및 경과: Tacrolimus 국소 도포제 사용과 함께 Excimer Laser 치료를 병행하며 1년 동안 추적관찰 하였고, 백색반은 약간 호전되었으나 완전히 사라지지는 않았다. Etanercept가 백색반의 원인으로 생각되었으나 류마티스관절염의 조절을 위해 etanercept를 중단 할 수 없어 계속 사용하였고 이후 백색반이 추가적으로 발생하지는 않았다.

고 찰

TNF- α 억제제의 사용 빈도가 증가됨에 따라 피부 부작용을 포함한 다양한 부작용이 보고되고 있다. 대표적인 피부 부작용으로 주사 부위 발적이 있으며 그 빈도는 보고에 따라 10~20%까지 나타난다 (2). 이외에도 Borrás-Blasco 등은 1996년부터 2009년까지 시행한 문헌 연구에서 가려움증(1~10%), 두드러기(0.1~10%), 루푸스모양피부질환(<0.1%), 건선모양피부질환(<0.1%)을 보고하였다 (3). TNF- α 억제제와 관련된 피부 부작용 중에서도 백반증의 발생은 매우 드물어 지금까지 5예만이 보고되었고, 국내에서 보고된 바는 없다. 보고된 5예의 환자들의 기저질환

은 각각 케양성대장염, 건선관절염, 류마티스관절염, 강직 척추염으로 다양했으나 모두 infliximab으로 치료 받은 후 손 등이나 얼굴에 백반증이 발생하였고, 본 증례의 환자와 같이 etanercept를 사용 후 발생한 경우는 보고된 바가 없다 (4-7).

백반증은 멜라닌세포가 파괴되어 피부색의 소실을 가져 오는 탈색소질환으로 그 기전은 아직 정확하게 밝혀지지 않았으나 자가면역설, 신경체액설, 멜라닌세포의 자기파괴설 등이 논의되고 있다. 이 중 가장 유력한 이론은 자가면역설로 면역기전의 이상으로 멜라닌 생성체계(melanogenic system)의 항원에 대해 자가항체가 형성되어 멜라닌형성을 방해하거나 멜라닌세포를 파괴한다는 가설이다 (8). 이에 대한 근거로 백반증 환자에서 항핵항체, 항갑상선항체, 항멜라닌세포항체와 같은 자가항체가 흔하게 발견되고, 갑상선질환, 악성빈혈, 당뇨병, 애디슨병과 같은 자가면역질환과 병발하는 빈도도 높다 (9,10). 본 증례에서도 자가면역질환의 병발로 류마티스관절염에서 백반증이 발생했을 가능성도 고려해 볼 수 있으나, 본 환자의 경우 류마티스관절염으로 진단을 받고 4년 이상 치료하는 동안 백반증 발생이 없다가 etanercept 치료를 시작한 후 한 달 만에 백반증이 발생했다는 점과 류마티스관절염이 잘 조절되는 상태에서 발생했다는 점에서 etanercept 사용에 의해 유발된 백반증으로 판단하였다. 이후 류마티스관절염의 조절을 위해 etanercept 치료를 중단 할 수 없어 지속하였고, 이에 새로운 백반증이 발생하지는 않았으나 기존의 백반증은 적절한 치료에도 약간의 호전이 있었을 뿐 병변은 지속되었다. 이전에 보고된 한 증례에서도 본 환자와 같이 TNF- α 억제제를 중단하지 못하고 백반증 치료를 병행한 경우 백반증은 50%가 호전되었으나 이후에도 지속되었다. 이 경우에도 새로운 백반증의 발생은 없었다 (6).

TNF- α 억제제와 백반증 발생 사이의 기전은 아직 확실하게 알려진 바가 없으나 TNF- α 억제제에 의해 유도된 자가면역기전에 의해 백반증이 유발된다는 가설이 제기되고 있다 (4-6). 실제 TNF- α 억제제가 자가면역질환의 치료에 사용됨에도 오히려 TNF- α 억제제로 인해 다른 종류의 자가면역질환이 발생하는 경우가 있는데 대표적인 예가 TNF- α 억제제 사용 후 발생하는 루푸스모양증후군이 다. 한 보고에 따르면 infliximab 사용 군에서 0.19~0.22%, etanercept의 경우 0.18%, adalimumab을 투여 받은 사람의 0.10%에서 루푸스모양증후군이 관찰되었다 (11). 이들 환자들에서는 항핵항체와 항이중가닥DNA항체(anti-dsDNA antibody)가 발견되는데, Williams와 Cohen은 TNF- α 억제제 투여 후 발생한 루푸스모양증후군 환자에서 항핵항체 79~100%, 항이중가닥DNA항체 72~92%의 양성율을 보고하였다 (12). 이와 같이 TNF- α 억제제가 자가면역기전을 활성화 시키는 원인으로 항 TNF- α 가 염증세포의 apoptosis를 유도하고 이 과정에서 방출된 항원입자(antigenic particle)에 의해 자가항체가 발생된다는 것을 들

수 있다. 그 외에도 TNF- α 억제제 치료가 T helper type 1 cell의 반응을 억제시키고 T helper type 2 cell을 촉진시킴으로써 체액면역반응을 증가시킨다는 가설도 있다 (12). 본 증례의 경우 백반증 발생 이후 항핵항체를 검사하지 못했으나 기존에 보고되었던 TNF- α 억제제로 인한 백반증 환자 2 예에서도 항핵항체가 양성으로 발견되었다 (5,6).

최근 기존 치료에 반응이 없는 백반증 환자들의 치료제로 TNF- α 억제제가 사용되는 것은 흥미로운 일이다 (13). 이와 같은 모순반응이 건선에서도 관찰되는데, TNF- α 억제제가 건선의 치료에 사용되고 있음에도 오히려 TNF- α 억제제 사용 후 건선이 발병하거나 기존의 건선이 악화되는 경우가 있고 국내에서도 몇몇 예가 보고되었다 (14,15).

TNF- α 억제제가 자가면역질환의 증상을 감소시키고 예후를 향상시키는 치료제로 사용이 증가하고 있으나 이 약제로 인해 오히려 루푸스모양증후군, 백반증과 같은 자가면역피부질환이 발생할 수 있다. 저자들은 TNF- α 억제제를 사용 후 발생한 백반증의 증례를 경험하였고, 이는 TNF- α 억제제의 모순반응을 시사하는 중요한 의미를 가질 수 있으므로 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

TNF- α 억제제는 류마티스관절염, 강직척추염 등의 류마티스질환에서 활발하게 사용되고 있지만 약제의 사용이 확대됨에 따라 피부 부작용을 포함하여 다양한 부작용의 보고가 증가되고 있다. 여러 피부 부작용 중에서도 TNF- α 억제제 사용 후 발생하는 백반증은 매우 드물게 보고되었고 국내에서는 보고된 바가 없다. 최근 백반증의 치료제로 TNF- α 억제제의 사용이 보고되고 있음에도 TNF- α 억제제에 의해 오히려 백반증이 발생하는 기전은 아직 확실하게 밝혀지지 않았다. 다만 TNF- α 억제제 사용 후 항핵항체가 나타나고 자가면역질환인 루푸스모양증후군이 나 건선이 발생하는 예와 같이 자가면역기전이 활성화되어 백반증이 유발된 것이라고 생각하고 있다. 저자들은 류마티스관절염에서 TNF- α 억제제 사용 후 백반증이 발생한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16.
2. Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C, Antoniou C, Sfrikakis PP, Stratigos AJ. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:486-504.
3. Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, Casterá E. Adverse cutaneous reactions induced by TNF-alpha antagonist therapy. *South Med J* 2009;102:1133-40.
4. Ismail WA, Al-Enzy SA, Alsurayei SA, Ismail AE. Vitiligo in a patient receiving infliximab for refractory ulcerative colitis. *Arab J Gastroenterol* 2011;12:109-11.

5. Lahita RG, Vernace MA. Vasculitis, vitiligo, thyroiditis, and altered hormone levels after anti-tumor necrosis factor therapy. *J Rheumatol* 2011;38:579-80.
6. Ramírez-Hernández M, Marras C, Martínez-Escribano JA. Infliximab-induced vitiligo. *Dermatology* 2005;210:79-80.
7. Exarchou SA, Voulgari PV, Markatseli TE, Zioga A, Drosos AA. Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Scand J Rheumatol* 2009;38:328-31.
8. Bologna JL, Pawelek JM. Biology of hypopigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:217-55.
9. Nordlund JJ, Lerner AB. Vitiligo. It is important. *Arch Dermatol* 1982;118:5-8.
10. Hann SK. Immunology of Vitiligo. *Korean J Dermatol* 1995;33:801-14.
11. 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.
12. Williams VL, Cohen PR. TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. *Int J Dermatol* 2011;50:619-25.
13. Lv Y, Li Q, Wang L, Gao T. Use of anti-tumor necrosis factor agents: a possible therapy for vitiligo. *Med Hypotheses* 2009;72:546-7.
14. Oh JM, Koh EM, Kim H, Lee J, Ahn JK, Cha HS, et al. Exacerbation of psoriatic skin lesion followed by TNF-alpha antagonist treatment. *J Korean Rheum Assoc* 2010;17:200-4.
15. Jwa YJ, Kim NH, Park HJ, Park JS, Bae WK, Kim KA, et al. A case of psoriasis induced by infliximab treatment for Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol* 2010;56:324-8.