

TNF- α 억제제로 치료중인 연소성 류마티스관절염 환자에게서 발생한 2차성 아밀로이드증

민흥기 · 윤문희 · 김은오 · 김대원 · 김남용 · 박승기 · 박성환 · 김호연 · 주지현

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 류마티스내과

Secondary Amyloidosis Development in a Patient with Juvenile Rheumatoid Arthritis on TNF- α Inhibitors Treatment

Hong Ki Min, Moon-Hee Yoon, Eun-Oh Kim, Dae-Won Kim, Nam-Yong Kim,
Seung-Ki Kwok, Sung-Hwan Park, Ho-Youn Kim, Ji Hyeon Ju

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital,
College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Secondary amyloidosis is one of the most serious complications in chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. The extracellular deposit of aggregates of amyloid leads to target organ dysfunction. The mainstay treatment of secondary amyloidosis is the control of underlying disease activity. Many reports have reported that TNF- α inhibitors improve clinical outcomes. Here, we encoun-

tered a 34-year-old patient with juvenile rheumatoid arthritis who developed secondary amyloidosis despite treatment with TNF- α inhibitors. We present this case and include a review of the literature.

Key Words. TNF- α inhibitor, Rheumatoid arthritis, Amyloidosis

서 론

아밀로이드증은 수용성인 자가생성 단백질이 특징적인 불용성의 섬유상태로 인체 여러 장기의 세포 외부에 침착하여 장기의 형태 및 기능 장애를 가져오는 질환이며 주로 전신성으로 나타난다. 전신성 아밀로이드증은 골수종과 연관된 일차성과 만성감염이나 염증에 의한 이차성 아밀로이드증으로 분류되며 이는 그 침착 전구물질에 의해 각각 AL형 및 AA형으로 구분되어진다. 근래 항생제가 발달하면서 만성감염에 의한 염증성 질환 감소로 류마티스관절염이 AA형 아밀로이드증의 가장 흔한 원인으로 보고되

고 있다 (1). 아밀로이드증은 전신적 다장기 기능부전 (multi-organ failure)을 통해 사망을 초래할 수 있는 류마티스관절염의 치명적인 합병증 중 하나로 (2), 류마티스관절염에서 류마티스 인자가 양성이며, 약물치료에 잘 조절되지 않는 중증도 이상의 활성도를 보이는 경우, 유병기간이 15년 이상의 환자에서 잘 발생한다고 보고되어 있다 (3).

류마티스 질환이 있는 환자에서 이차성 아밀로이드증의 치료로 항류마티스 약제(Disease-Modifying-Anti-Rheumatic Drugs)를 사용하고 있으며 새로운 치료제로 TNF- α 와 단클론 항체(Anti-TNF- α Monoclonal Antibody, TNF- α 억

<Received : October 16, 2011, Revised : October 23, 2011, Accepted : October 25, 2011>

Corresponding to : Ji Hyeon Ju, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 505, Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-040, Korea. E-mail : juji@catholic.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.

제제) 사용후 경과의 호전을 보았다는 많은 보고들이 있다 (4). 그러나 최근 이에 반하는 증례가 소수 보고되면서 TNF- α 억제제의 작용 및 효과에 대한 새로운 관점의 연구가 필요할 것으로 생각된다. 이에 저자들은 장기간의 TNF- α 억제제를 사용해왔던 연소성 류마티스관절염 환자에서 발생한 이차성 아밀로이드증을 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남자, 34세

주 소: 복통, 구역, 구토, 설사, 혈변

현병력: 내원 10일 전부터 복통, 구역, 구토, 설사, 혈변배설 지속되어 타병원에서 시행한 상부위장관내시경 검사와 대장내시경 검사 상 아밀로이드증 소견 관찰되어 추가검사위해 본원으로 전원되었다.

과거력: 20년 전 고관절 통증, 우측 발목의 동통과 종창으로 연소성 류마티스관절염의 소수 관절형으로 진단받았고 10년 전 강직성 척추염 및 4년 전 우안 포도막염 추가로 진단받은 후 메토트렉세이트(methotrexate), 아자티오프린(azathioprine: 2006년 2월~2010년 7월) 복용 및 10년전부터 TNF- α 억제제인 인플릭시맵(Infliximab: 2002년~2003년), 에타너셉트(etanercept: 2005년 9월~2010년 04월, 총 6,250 mg), 아달리무맵(adalimumab: 2010년 7월~2011년 3월, 총 280 mg)으로 치료중이었다. 적혈구 침강속도(50~110 mm/hr)와 C 반응 단백(2.3~4.6 mg/dL)의 지속적인 상승과 요통 및 무릎과 발목 관절의 부종과 통증 그리고 우안 시력감소는 다양한 TNF- α 억제제의 사용에도 조절되지 않았다. 폐결핵을 앓은 적은 없었고 다른 만성 감염성 질환의 병력은 없었다.

이학적 소견: 환자는 만성 병색을 보였으며 의식은 명료하였고, 혈압은 110/70 mmHg, 맥박수 82회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.7°C 였다. 두경부 진찰상 경도의 결막빈혈을

관찰할 수 있었고 공막의 황달은 없었다. 경부 림프절은 촉진되지 않았으며 흉부진찰상 심음 및 폐음은 정상이었다. 복부진찰상 장음이 감소되어 있었고 상복부의 압통은 있었으나 반사통은 없었다. 간과 비장은 촉진되지 않았다. 사지진찰상 하지의 함요부종은 없었으나 양쪽 무릎과 오른쪽 발목의 통증을 동반한 부종이 관찰되었다.

검사 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 $9,640/\text{mm}^3$ (다형백혈구 70.2%, 림프구 19.6%), 혈색소 9.2 g/dL, 헤마토크리트 28.5%, 혈소판 $542,000/\text{mm}^3$ 이었고, 적혈구 침강속도 81 mm/hr, C반응 단백 13.91 mg/dL로 상승되어 있었다. 소변 검사에서 비중 1.009, pH 5.0, 요단백은 미량 검출되었고 24시간 소변 요단백은 0.83 g/일 이었다. 혈청 생화학 검사에서 혈액요소질소 45.8 mg/dL, 크레아티닌 4.38 mg/dL (FENa 1.32)로 증가되어 있었고, AST 13 IU/L, ALT 10 IU/L, Na/K/Cl 134/3.9/98 mEq/L, 총 단백 6.8 g/dL로 정상범위였으나 알부민 2.2 g/dL, 총 빌리루빈 0.28 mg/dL로 감소되어 있었고, 총 콜레스테롤은 85 mg/dL, 중성지방은 118 mg/dL, 고밀도 지질단백은 15 mg/dL이었다. 말초혈액 도 말표본상 적혈구부동증, 저색소성 소구성인 관찰되었고, 혈청 철 <10 $\mu\text{g/dL}$, 총결합능(TIBC) 116 $\mu\text{g/dL}$ 로 감소되어 있었고, 저장철(ferritin) 194 ng/dL이었다. HLA-B27은 양성이었으나 류마티스 인자, 항CCP항체, 항핵항체, 항DNA항체, 항기저막항체는 음성이었다. C3/C4 118/33.5 mg/dL로 정상범위였으나 IgG/A/M 2,546/420/86 mg/dL로 면역글로불린 G, A는 증가되어 있었다. 바이러스 검사상 HBV Ag/Ab, anti-HCV Ab, HIV Ag/Ab는 음성이었다. 혈청 단백전기영동검사 결과 저알부민혈증, 다클론성 감마글로불린병증(polyclonal gammopathy) 보였으며, 소변단백전기영동검사 결과 모든 혈청 단백질이 관찰되었으며 단일클론성 띠는 관찰되지 않았다. 혈청면역전기영동검사에서도 단일클론성 감마 글로불린은 관찰되지 않았으며 소변면역전기영동검사에서도 비정상적인 밴드는 관찰되지 않았다.



Figure 1. X-ray of sacroiliac joint. Partial fusion of both sacroiliac joints.

심전도는 정상이었다.

방사선 소견: 흉부 단순 X선 검사와 복부 단순 X선 검사는 정상이었다. 양쪽 무릎 단순 X선 검사상 균일하게 협소해진 관절강 및 관절주위 골감소 소견과 천장관절 단순 X선 검사상 양측 관절의 부분 융합이 관찰되었다(Figure 1, 2).

내시경 소견: 상부위장관내시경 상 출혈이나 궤양 없는 위축성 위염과 대장내시경검사서 대장 전반에 걸친 자반과 구불 결장 및 직장의 염증 및 출혈성 소견을 관찰하였다(Figure 3A, B).

병리학적 소견: 상부위장관내시경 검사 중 위축성 위염 부위와 대장내시경 검사 중 상행 결장과 직장의 염증 부위에서 각각 조직검사를 시행하였다. Congo-Red 염색 결과 위의 고유층과 대장의 점막하층에 분홍색의 균질적 무형질의 섬유상 물질이 침착되어 있었고 편광현미경 검사에서 녹황색(apple-green color)의 복굴절(birefringence)을 나타내었다. 이를 potassium permanganate로 처리한 후에는 상기한 복굴절이 소실되어 이 침착물이 AA형의 아밀로이드인 것을 확인할 수 있었다(Figure 4).

심초음파 소견: 심구혈률 63%, 대칭적인 좌심실벽 비후, 이

완성 장애, 심근의 젓빛유리모양(ground-glass appearance)의 침윤성 심근병증 소견을 보였다(Figure 5).

치료 및 경과: AA형 아밀로이드증 진단 후 부신피질호르몬(methyl prednisolone) 32.5 mg/일, 메토트렉세이트(methotrexate) 6.25 mg을 투여하였으나 위장관 증상이 호전되지 않아 내원 7주, 5주전 투여했던 인플릭시맵(Infliximab)을 3.6 mg/kg 투여하였다. 이후 입원 19일째 환자는 혈액요소질소 148 mg/dL, 크레아티닌 8.14 mg/dL로 증가하여 신장의 아밀로이드 침착이 의심되었으나 출혈성 경향과 환자의 전신 상태 악화로 신장조직 검사는 시행하지 못하였다. 요독증, 대사성산증, 고칼륨혈증, 패혈증 소견을 보여 입원 20일째부터 혈액투석을 포함한 대증적 유지요법 하였고 복통, 설사 지속되는 상태에서 입원 23일째 타병원으로 전원하였다.

고 찰

만성 염증이나 감염이 있는 경우 이차성 아밀로이드증이 잘 발생하는데, 류마티스관절염, 강직성 척추염 등이 흔하며, 골수염, 말라리아, 결핵, 나병 등에서도 발생한다 (5). AA형 아밀로이드증의 원인으로 이전에는 감염이 흔하여



Figure 2. X-ray of knee both AP (stand). Uniform joint space narrowing and periarticular osteopenia.

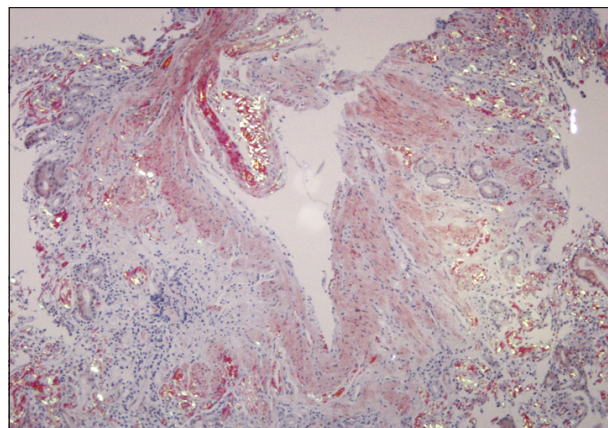


Figure 4. Congo red with polarizing microscope ($\times 100$). Moderate chronic inflammation and marked glandular atrophy, as well as amorphous eosinophilic deposits suggestive of amyloidosis (birefringence of apple green color) at the stomach.

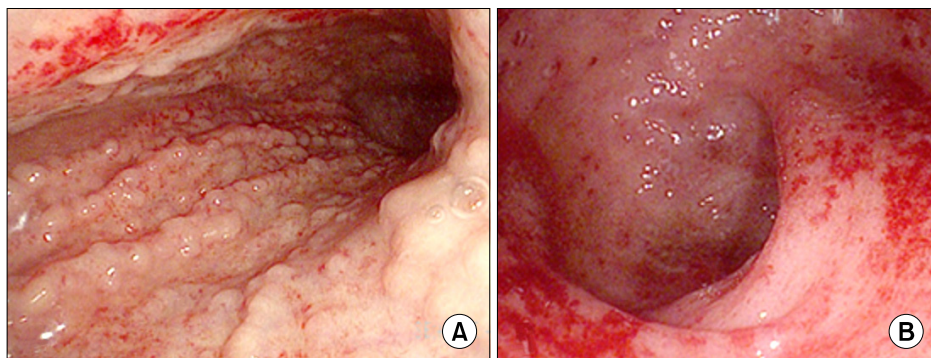


Figure 3. (A) Esophagogastroduodenoscopy, (B) Colonoscopy. (A) Severe atrophic change at body and pylorus of stomach, (B) Diffuse petechiae and inflammation and spontaneous bleeding.



Figure 5. Transthoracic echocardiogram. Severe concentric left ventricular hypertrophy with systolic kissing phenomenon, infiltrative CMP due to fine ground glass appearance of myocardium of left ventricle.

나병, 결핵 등이 17%의 빈도였으나 최근에는 항결핵제와 항생제의 사용으로 류마티스 질환과 같은 만성 염증에 의한 AA형 아밀로이드증이 증가하였다 (6). Gertz과 Kyle에 따르면 미국 Mayo clinic에서는 류마티스 질환은 전체 AA형 아밀로이드증의 원인의 66%, 류마티스관절염은 전체의 48%를 차지하는 것으로 보고되었다 (1).

아밀로이드증의 병리 기전이 명확히 밝혀지진 않았으나 AA형 아밀로이드증은 급성기 단백의 일종인 혈청 아밀로이드 A (serum amyloid A)의 증가가 주된 원인으로 알려져 있다. 혈청 아밀로이드 A 단백질은 아밀로이드종 이외에 염증, 종양, 류마티스 질환에서도 비특이적으로 증가하며 (7), 증가된 혈청 아밀로이드 A가 질병의 진행에도 관여하는 것으로 알려져 있는데, 류마티스관절염 환자에서 혈청 아밀로이드 A 단백질은 활막내의 활막세포에 의한 기질 metalloproteinase의 유도를 자극하여 류마티스관절염의 관절 증상을 악화시킨다는 보고가 있다 (8).

이에 기저의 만성 염증과정을 억제함으로써 혈청 아밀로이드 A의 생성을 막는 것이 치료가 될 수 있다. 아자치오프린(azathioprine)을 사용하여 류마티스관절염에서의 신증후군이 호전된 사례나 메토틱렉세이트와 프레드니솔론에 의해서 류마티스 관절염에 속발된 신장의 아밀로이드증에 의한 신증후군이 호전되었다는 결과가 있으며 (9), 최근에는 TNF- α 억제제인 에타너셉트(etanercept) 등이 치료제로 시도되고 있다 (8).

TNF- α 는 interleukin-1, interleukin-6처럼 염증반응의 급성기에 간세포에서 SAA 생성을 유도하고 대식세포에서 혈청 아밀로이드 A의 분해를 억제하여 아밀로이드 축적을 촉진한다. 또한 아밀로이드 섬유와 작용하여 세포독성과 조직 손상을 일으키는 RAGE (receptors of advanced glycation end products)의 발현을 돕는다. 이에 TNF- α 억제제는

아밀로이드 전구물질의 생산 감소와 아밀로이드 침착의 둔화 및 아밀로이드 섬유와 작용 수용체와의 반응을 둔화시킴으로서 AA형 아밀로이드증을 치료할 수 있다고 보고되고 있다 (10). Guttenberg 등은 AA형 아밀로이드증을 동반한 여러 염증성 질환에서 TNF- α 억제제의 사용으로 염증성 질환 및 AA형 아밀로이드증 및 신장 침범의 호전을 보여주었다 (11). TNF- α 외에 interleukin-1, interleukin-6도 염증반응의 급성기에 간세포에서 SAA의 생성을 촉진시키는 것으로 알려져 있어 interleukin-1 억제제 및 interleukin-6 억제제를 AA형 아밀로이드증 치료에 사용해 볼 수 있다는 보고도 있다 (12). 또한 생물학적 제제중 TNF- α 억제제로 조절되지 않는 중증의 활성성 류마티스관절염 환자에게 효과가 있다고 알려진 항 CD20 단클론항체로 아밀로이드증 신증이 호전된 예가 최근에 보고되었다 (13).

반면에 TNF- α 억제제가 자가 면역 질환이나 전신적 염증성 질환 전반에 걸쳐 최신의 치료제로 사용되고 있으나, AA형 아밀로이드증이나 유육종증 등 질환에서는 유지기간 동안에도 질병의 악화를 볼 수 있어 치료 효과는 불확실하다 (14). Roque 등은 TNF- α 억제제 사용으로 류마티스관절염이 잘 조절되던 두 명의 환자에서 다른 장기 침범의 증가나 증상은 없으나 복부 지방 조직 검사로 확진한 AA형 아밀로이드증의 발생을 보고하였다 (15). 이는 본 증례를 포함하여 TNF- α 억제제의 사용이 모든 환자에서 아밀로이드증의 발생이나 진행을 막을 수 있는 것은 아님을 보여주고 있다.

요 약

이차성 아밀로이드증의 예방은 기저질환의 염증과정을 통제하여 혈청 아밀로이드 A의 생성을 막는 것이 가장 중요하다. 원인 질환 치료 및 보존적 요법에도 호전이 없을 경우 TNF- α 억제제의 사용이 아밀로이드증을 호전시킬 수 있다는 여러 보고들이 있으나 약제 사용후에도 아밀로이드증이 발생한 소수의 예가 보고되고 있어 TNF- α 억제제의 효용성은 아직까지 명확하지 않은 상태다. 이에 자가 면역 질환 및 염증성 질환의 조절에 TNF- α 억제제의 치료 기전 및 효과에 대한 추가 연구 필요하겠다. 또한 이차성 아밀로이드증에 대한 다른 생물학적 제제들의 대안적 사용 및 그 효용성에 대한 연구도 활성화되어야겠다.

참고문헌

- Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:246-56.
- Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, Mita S, Matsuoka Y, Irimajiri S, et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:33-6.
- Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, Onuma M, Oyama H. Amyloidosis in rheumatoid arthritis-clinical study of 124 histologically proven cases. *Ryumachi* 1994;34:939-46.

4. Rysavá R, Merta M, Spicka I, Tesar V. Current therapeutic possibilities in primary and secondary amyloidosis and our experience with 31 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 5:v38-40.
5. Brunt EM, Tiniakos DG. Metabolic storage diseases: amyloidosis. *Clin Liver Dis* 2004;8:915-30.
6. Röcken C, Radun D, Glasbrenner B, Malfertheiner P, Roessner A. Generalized AA-amyloidosis in a 58-year-old Caucasian woman with an 18-month history of gastrointestinal tuberculosis. *Virchows Arch* 1999;434:95-100.
7. Benson MD, Cohen AS. Serum amyloid A protein in amyloidosis, rheumatic, and neoplastic diseases. *Arthritis Rheum* 1979;22:36-42.
8. Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Baba S. Efficacy of etanercept in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:518-22.
9. Komatsuda A, Morita K, Ohtani H, Yamaguchi A, Miura AB. Remission of the nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis due to rheumatoid arthritis treated with prednisolone and methotrexate. *Am J Kidney Dis* 1998;32:E7.
10. Kobak S, Oksel F, Kabasakal Y, Doganavsargil E. Ankylosing spondylitis-related secondary amyloidosis responded well to etanercept: a report of three patients. *Clin Rheumatol* 2007;26:2191-4.
11. Gotteberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 2003;48:2019-24.
12. Thornton BD, Hoffman HM, Bhat A, Don BR. Successful treatment of renal amyloidosis due to familial cold auto-inflammatory syndrome using an interleukin 1 receptor antagonist. *Am J Kidney Dis* 2007;49:477-81.
13. Narváez J, Hernández MV, Ruiz JM, Vaquero CG, Juanola X, Nolla JM. Rituximab therapy for AA-amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2011;78:101-3.
14. Régent A, Mouthon L. Anti-TNFalpha therapy in systemic autoimmune and/or inflammatory diseases. *Presse Med* 2009;38:761-73.
15. Roque R, Ramiro S, Cordeiro A, Gonçalves P, Da Canas S, Santos MJ. Development of amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis under TNF-blocking agents. *Clin Rheumatol* 2011;30:869-70.