

Rituximab: 염증성 근병증 치료의 새로운 전망

강 성 욱

충남대학교 의학전문대학원 내과학교실

Rituximab in Patients with Inflammatory Myopathies

Seong Wook Kang

Department of Internal Medicine, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

염증성 근병증은 다발성근염과 피부근염으로 대표되는 만성 염증질환으로 근력저하에 의한 기능 장애를 유발할 뿐 아니라 피부나 폐 등의 여러 장기를 침범할 수 있다. 치료 약물에 대한 반응은 환자에 따라 다양하며 대부분 장기간의 치료를 필요로 한다. 일부의 환자에서는 치료 약물에 불응하거나 약물을 감량하는 과정에서 재발하는 경우도 드물지 않아 새로운 치료제에 대한 필요성은 더욱 절실하다.

염증성 근병증에서 일차 치료제는 고용량의 스테로이드이나, 상당수의 환자에서 불충분한 반응을 보이거나 심각한 부작용으로 인해 사용에 제한을 받는다. 실제 임상에서 스테로이드만으로 효과가 부족한 경우 methotrexate나 azathioprine 등의 면역억제제를 추가하고 있지만, 이러한 면역억제제의 가치를 입증할 만한 무작위대조시험(randomized controlled trial, RCT)은 부족한 것이 현실이다. 현재까지 이루어진 RCT 결과에 따르면 intravenous immunoglobulin (IVIg)는 위약에 비해 근력 호전에 유의한 효과를 보인 반면, 백혈구분반술(leukapheresis), eculizumab, infliximab, azathioprine 등은 모두 위약에 비해 유의한 차이를 보이지 않았다 (1).

생물학적제제와 같은 새로운 치료제들이 다양한 류마티스 질환의 치료에 이용되고 있으나 염증성 근병증에서는 적절한 RCT가 이루어지지 않았고, 증례 연구의 결과들도

미미한 효과를 거두는데 그친 것으로 보고되었다. 예를 들어 etanercept를 위약과 비교한 52주간의 예비연구에서 새로이 진단된 피부근염과 치료불응성 피부근염 환자 모두에서 근력과 운동 기능에 대해 유의한 차이를 보이지 못하였고 다만 스테로이드를 감량할 수 있게 하는 효과를 나타내었다 (2).

Rituximab은 B 세포 표면에 존재하는 CD20 항원에 대한 단클론 항체로서 보체를 매개로 하여 세포용해를 유발하고, 항체의 Fc 분절이 세포독성 세포의 수용체에 인식되면서 항체 및 세포 매개 세포 독성을 유발한다. 처음 개발되었을 때에는 B 세포 비호지킨림프종의 치료제로 승인되었으나, 이후 TNF 억제제에 불응하는 류마티스관절염 환자의 치료제로 승인되었고, 최근에는 ANCA-관련 혈관염의 치료에도 이용되고 있다.

Rituximab을 이용한 B 세포의 제거는 질병의 기전을 고려할 때 전신홍반루푸스나 면역성혈소판감소증과 같은 질환에 효과적일 것으로 기대되었다. 후향적 증례보고나 소규모 전향적 연구를 통해 그 효과에 기대를 모았으나, 최근에 수행된 RCT에서는 유의한 결과를 얻지 못하였다 (3). 그럼에도 쇼그렌 증후군을 비롯한 염증성 근병증, 항인지질항체증후군, 전신경화증 등에서 치료제로 시도 되고 있다.

염증성 근병증의 병태생리에 관여하는 B 세포의 역할에 대해서는 아직 충분한 이해가 이루어지지 않았다. 그럼에도

<Received : November 29, 2013, Accepted : December 12, 2013>

Corresponding to : Seong Wook Kang, Department of Internal Medicine, Chungnam National University School of Medicine, 282, Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea. E-mail : kangsw@cnuh.co.kr

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

Copyright © 2013 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.

도, B 세포는 항원제시, 염증성 시토카인 분비, T 세포에 대한 공동자극, 자가항체 생산과 면역복합체 생성 등 다양한 역할을 할 것으로 추정된다. 특히 염증성 근병증 환자의 50% 이상에서 자가항체가 검출되며, 여러 종류의 근육염-특이 자가항체(myositis-specific autoantibody, MSA)들이 알려져 있다. 또한 이러한 자가항체는 특정한 질병 양상과 연관성을 갖는 것으로 보고되어, B 세포를 중심으로 하는 체액 면역이 중요할 것으로 추정되므로 B 세포를 표적으로 하는 치료제의 효과를 기대해 볼 수 있다.

최근 양 등은 기존의 치료에 불응한 염증성 근병증 환자에서 rituximab으로 치료한 경험을 국내에서는 최초로 보고하였다. 4명 중 2명은 완전완화(complete remission)에 도달하였고, 1명에서는 부분완화(partial remission)를 이루었으며 1명은 rituximab 치료 후 오히려 급격히 근육효소가 상승하였다가 스테로이드 충격요법과 rituximab 추가요법 뒤 호전되었다 (4).

또한 4명 중 2명에서는 근병증에 동반된 폐침범이 rituximab으로 호전 또는 유지되어, 폐질환의 진행이 억제됨을 보여주었다. 근병증의 폐침범이 때때로 치명적인 경과를 밟는 것을 고려할 때 cyclophosphamide 등에 반응이 없는 환자에서 rituximab을 새로운 대안으로 고려해 볼 수 있다.

그러나, 이 연구에서는 환자에 따라 치료의 용량과 투여 간격이 일정하지 않았다는 제한점이 있다. 4명의 환자 중 3명에서는 rituximab 500 mg을 2주 간격으로 2회 주입하는 것을 한 주기로 시행하였고 1명에서는 1회 주입을 한 주기로 하였다. 치료 시기는 임상적 판단 하에 질병의 악화가 의심될 때 투여하는 것으로 하였다. 또한 임상적 호전의 평가를 주로 혈청 근육 효소의 호전으로 표시하였으며, 근력 또는 운동 기능 등에 관련하여 더 객관적인 방식으로 기술하지 못하였다. 최근에는 근육염 환자의 질병 정도를 평가하기 위해 International Myositis and Clinical Studies Group (IMACS)의 core set measure와 같은 새로운 방법들이 도입되어 있다 (5).

불응성 근병증 환자에 대한 rituximab의 긍정적인 치료 효과에 대하여 소규모 연구 결과들이 지속적으로 보고되어 왔으며 (6,7), Oddis 등이 마침내 성인과 소아 근육염 환자 200명을 대상으로 rituximab을 투여하는 이 중 맹검 무작위 대조시험(Rituximab in Myositis, RIM study)을 발표하였다 (8). 등록과 동시에 rituximab을 투여하는 조기 투여군과 8주 이후에 약물을 시작한 후기 투여군을 대상으로 임상적 호전에 이르는 시기를 평가하였을 때 양 군간에 유의한 차이를 보이지 않았으나, 전체적으로 44주째에 임상적 호전을 보인 환자가 83%에 달하였다. 또한 대다수의 환자에서 치료 군에 관계없이 스테로이드 용량을 줄일 수 있었고, 부작용 측면에서도 비교적 안전한 치료법으로 인정되었다. RIM 연구는 성인과 소아를 포함하는 염증성 근병증 환자를 대상으로 한 최대 규모의 RCT로 평가된다. 두 군간에 유의한 차이를 입증하지 못한 이유로는 50% 이상의

환자에서 rituximab의 효과가 나타나는 시기를 8주로 예상하였으나 실제로는 20주가 지나서야 이러한 효과를 보였기 때문인 것으로 설명하였다.

RIM 연구는 기존 치료에 불응하는 근육염 환자에서 rituximab의 효과를 보여주었으나, rituximab에 잘 반응하는 환자는 어떤 특성을 가지고 있는지, 어떤 환자에서 rituximab을 초기에 투여하는 것이 적절한 지에 대해 규명하여야 하며, 또한 가장 효과적인 용량과 주입 방식을 결정해야 한다. RIM 연구에서는 rituximab의 용량을 체표면적에 따라 최대 1,000 mg씩, 1주 간격으로 2회 투여하였다. 이와는 대조적으로 2005년 Levine이 시행한 연구에서 다양한 투여 방식을 시도하였고 림프종에서 투여하는 방식인 375 mg/m²을 4주간 투여한 다음, 완화에 도달할 때까지 매일 주입하는 요법도 시도된 바 있다 (9). 그러나 아직까지 서로 다른 용량과 투여 간격에 대해 치료 효과의 차이를 명확하게 확인하지는 못한 상태이다. Cutner 등은 림프종 프로토콜로 치료한 10명의 환자를 보고하였으며, 10명 모두 최소한 부분완화에 도달하였고, 10명 중 8명이 완전완화를 이루었다 (10). 4명의 환자는 1 주기의 치료를 받았고 3명은 치료반응을 유지하기 위해 추가적인 치료를 요하였다. 4명의 환자에서는 치료 후 8년까지 완화를 유지하였다.

결론적으로, 양 등의 연구는 국내에서 염증성 근병증 환자에 대한 rituximab의 효과를 보고한 최초의 논문으로 향후 전향적 연구를 진행하는 계기가 될 것으로 평가할 만하며, 앞으로는 IMACS core set measure 등과 같은 표준화되고 객관적인 지표를 포함하는 연구가 필요하리라 생각한다.

References

- Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EH. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD003643.
- Muscle Study Group. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol* 2011;70:427-36.
- 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.
- Yang JA, Lee SJ, Park JW, Kwon HM, Moon JY, Ko DJ, et al. Rituximab treatment for the patients with refractory inflammatory myopathy. *J Rheum Dis* 2013;20:303-9.
- Miller FW, Rider LG, Chung YL, Cooper R, Danko K, Farewell V, et al; International Myositis Outcome Assessment Collaborative Study Group. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1262-73.
- Bader-Meunier B, Decaluwe H, Barnerias C, Gherardi R, Quartier P, Faye A, et al; Club Rhumatismes et Inflamm

- mation. Safety and efficacy of rituximab in severe juvenile dermatomyositis: results from 9 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *J Rheumatol* 2011;38:1436-40.
7. Mahler EA, Blom M, Voermans NC, van Engelen BG, van Riel PL, Vonk MC. Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:2206-13.
 8. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, et al; RIM Study Group. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013;65:314-24.
 9. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2005;52:601-7.
 10. Cuttner J, Spiera H, Gorevic P. Rituximab in refractory and relapsed dermatomyositis and polymyositis: comment on the article by Oddis et al. *Arthritis Rheum* 2013;65:2497-8.