

소아기특발성관절염 환자에서 Etanercept 투여 중 발생한 크론병

이 화 정 · 최 정 윤

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Development of Crohn's Disease during Etanercept Treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis

Hwajeong Lee, Jung-Yoon Choe

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

항TNF제제는 류마티스관절염, 강직척추염, 건선관절염, 소아기특발성관절염과 같은 염증성 류마티스 질환 뿐 아니라 크론병과 같은 염증성장질환에도 효과가 있는 생물학적 제제이다. 좋은 효과로 그 사용이 점점 증가하고 있지만 감염, 결핵과 같은 부작용과 자가면역질환 및 탈수초 질환 등 심각한 문제를 일으키기도 하며, 건선이 새로 생기거나 악화되며 포도막염이 발병하기도 한다. 저자들은 소아기특발성관절염 환자에서 크론병의 발생에 항TNF제제가 원인이 될 수 있음을 시사하는 etanercept 치료 중 발생한 크론병 환자 2예를 보고하는 바이다.

18세 여자가 발열 및 복통으로 입원하였다. 환자는 4년 전부터 소수관절형 소아기특발성관절염으로 매 주 methotrexate 7.5 mg와 deflazacort 3 mg, leflunomide 10 mg를 복용하면서 간헐적으로 관절내 스테로이드 주사를 맞으면서 지내오다가 최근 3개월 전부터 주 2회 etanercept 25 mg 주사를 시작하였다. 입원당시 ESR 48 mm/hr, CRP 36.2 mg/L, 류마티스인자, 항핵항체, HLA B27 음성이었다. 복부전산화단층촬영에서 회장말단부에 염증소견을 보였으며(Figure 1A), 대장내시경에서 회장말단부 및 회맹판막 부위에 다양한 크기의 궤양과 용종이 관찰되었고(Figure 2), 조직검사에서 비건락성 육아종을 동반한 만성염증소견을 보였으며(Figure 3), 항산균 염색검사, 결핵균 중합효소 연쇄반응

검사, 거대세포 바이러스 검사 모두 음성이었다. 환자는 크론병에 합당한 소견으로 생각하고 mesalamine을 투여하던 중 혈변이 발생하여 infliximab을 5 mg/kg 정맥 주사 후 증상의 호전을 보여 2주 후 한차례 더 주사하였으며, 퇴원 후 외래에서 경구약으로 경과관찰 중이며 추적관찰한 단층촬영에서도 호전된 상태가 확인되었다(Figure 1B).

13세 여자 환자가 혈변을 주소로 방문하였다. 환자는 4년 전부터 류마티스인자 양성, ESR 36 mm/hr, CRP 11 mg/L로 다수관절형 소아기특발성관절염으로 진단 받은 후 naproxen와 methotrexate 주 7.5 mg을 복용 중이었으며, 관절염이 잘 조절되지 않아서 2년 전부터 매주 etanercept 25 mg 주사하였으며, 1년 전부터는 10일에 한 번씩 주사를 맞고 있는 중이었다. 대장내시경에서 대장전반의 염증 소견과 조직검사에서 비건락성 육아종을 동반한 만성염증소견을 보여 etanercept를 보류하고 mesalamine을 추가한 후 증상의 호전이 있어 현재 외래에서 추적관찰 중이다.

염증성 류마티스 질환에서 항TNF제제를 사용 중 발생한 크론병의 증례를 종합해 보면, 현재까지 보고된 11예의 소아기특발성관절염에서 발생한 크론병의 경우는 etanercept 사용 후 7~80개월 후에 발생하였으며 (1-3), 본 증례는 3~24개월 후에 발생하였다. 모든 증례들이 etanercept 사용 후 발생한 점을 볼 때 이는 etanercept와 다른 항TNF제제와

<Received : November 4, 2014, Revised : November 15, 2014, Accepted : November 18, 2014>

Corresponding to : Jung-Yoon Choe, Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33, Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea. E-mail : jychoe@cu.ac.kr

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

Copyright © 2014 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.

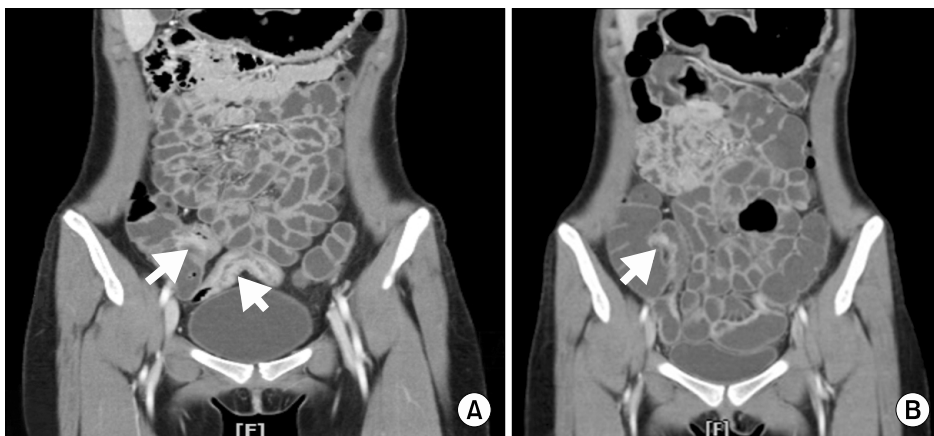


Figure 1. Dynamic CT scan shows irregular mural thickening and enhancement in IC valve and terminal ileum in initial study (A), and much improved inflammation in follow-up study (B).



Figure 2. Endoscopic finding shows multiple various sized shallow ulcers with inflammatory polypoid at terminal ileum.

의 차이점으로 인한 것으로 생각된다.

Etanercept는 2개의 p75 융합단백질이 면역글로불린 G1의 Fc영역과 결합한 수용성 수용체로 단클론항체인 다른 항TNF제제들과는 그 작용기전이 다르다. Etanercept는 크론병에는 효과가 없을 뿐 아니라 유발시키는 기전으로 작용할 수 있으며 그 기전은 몇 가지로 설명될 수 있다 (4). 첫째, 단클론항체인 infliximab은 종양괴사인자에 특이적으로 결합하여 작용하나 etanercept는 세포간 신호전달에 반드시 필요한 수용체와의 결합을 차단하고 종양괴사인자와 리프독소를 중화한다. 둘째, TNF 분자의 3개의 결합부분 중 infliximab은 3개 모두에 결합하지만 etanercept 이합체는 2개에만 결합한다. 셋째, etanercept 수용성 TNF 복합체는 infliximab에 비하여 안정성이 떨어진다. 넷째, etanercept는 크론병 환자에서 유래된 말초혈액세포와 고유충단핵세포와 결합할 수 없으며 membrane bound TNF에 직접결합하여 caspase-3 활성화와 염증세포의 세포자멸사를 유

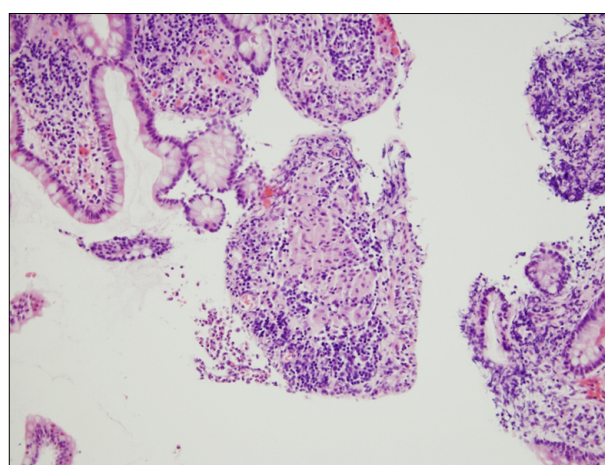


Figure 3. Light microscopy shows chronic inflammation with noncaseous granuloma.

도할 수 없다 (5). 이러한 차이점과 함께 etanercept에 영향을 받지 않는 T 세포가 과도하게 종양괴사인자와 감마인테페론을 생성해서 감수성있는 환자의 장점막에 영향을 주어서 염증성장질환을 유발할 수 있을 것으로 생각되며, 이는 adalimumab으로 치료하는 환자에서 건선이 유발되는 것과 같은 역설적 반응으로 설명될 수 있으나 지속적인 연구가 필요하리라 생각된다.

항TNF제제 사용 중 크론병이 발생한 경우 치료는 항TNF제제를 중단하고 다른 항TNF로 교체하거나 mesalamine, azathioprine 등 크론병에 준하는 치료를 하면 좋은 예후를 보이는 것으로 알려져 있으며 본 증례에서도 한 예에서는 infliximab 주사와 mesalamine 투여로, 다른 예에서는 etanercept 중단 후 mesalamine만으로 좋은 경과를 보였다.

저자들은 소아기특발성관절염 환자에서 항TNF제제인 etanercept 사용 중 발생한 크론병 증례를 경험하였기에 보고하는 바이며, 실제 임상에서도 etanercept 투여 중 위장관 증상이 있다면 염증성장질환의 발생여부를 점검할 필요성이 있음을 권유하는 바이다.

References

1. Dallochio A, Canoni D, Ruemmele F, Duquesne A, Scoazec JY, Bouvier R, et al. Occurrence of inflammatory bowel disease during treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept: a French retrospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1694-8.
2. Wiegering V, Morbach H, Dick A, Girschick HJ. Crohn's disease during etanercept therapy in juvenile idiopathic arthritis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 2010;30:801-4.
3. Toussirot É, Houvenagel É, Goëb V, Fouache D, Martin A, Le Dantec P, et al; Le CRI. Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF- α therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series. *Joint Bone Spine* 2012;79:457-63.
4. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088-94.
5. Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:1774-85.