

TNF- α 억제제 사용 후 비장 결핵이 발생한 류마티스관절염 환자의 Rituximab 치료

김진수¹ · 최정란² · 송정수¹ · 김경준¹ · 박윤수¹ · 조준환¹ · 한민지¹ · 최상태¹

중앙대학교 의과대학 내과학교실¹, 포항성모병원 내과²

Rituximab for Rheumatoid Arthritis Following TNF- α Inhibitor Associated Splenic Tuberculosis

Jin Su Kim¹, Jung Ran Choi², Jung-Soo Song¹, Kyung Joon Kim¹,
Youn Su Park¹, Jun Hwan Cho¹, Min Jee Han¹, Sang Tae Choi¹

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University School of Medicine¹, Seoul,
Department of Internal Medicine, Pohang St. Mary Hospital², Pohang, Korea

One of the most important adverse effects of a tumor necrosis factor (TNF)- α inhibitor is the reactivation of tuberculosis. Most of them occur in the lung, but sometimes they can be found in other organs. Moreover, the proper management of active rheumatoid arthritis (RA) in patients with anti-TNF- α associated tuberculosis is still in debate. We present the case of a seropositive RA patient who showed good response with rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, after developing splenic tuberculosis, fol-

lowing treatment with TNF- α inhibitor. Confirming a diagnosis of splenic tuberculosis is difficult and can be delayed due to its nonspecific symptoms and rare occurrence. This case suggests that splenic tuberculosis should be doubted in RA patients treated with TNF- α inhibitor, and that rituximab may be considered as an alternative treatment option in RA patients with anti-TNF- α associated tuberculosis. **Key Words.** Splenic tuberculosis, TNF- α inhibitor, Rituximab, Rheumatoid arthritis

서 론

TNF- α 는 류마티스관절염에서 염증 반응을 증가시키는 역할을 담당하는 대표적인 시토카인 중의 하나이다. TNF- α 는 면역 세포들의 집합과 면역 매개 물질들의 생산을 자극하는데 중요한 역할을 담당하여, 인체 내의 미생물들을 포식하는 대식 세포의 능력을 증진시키고 육아종을 형성하는 등, 숙주의 방어 기전에 있어서도 핵심적인 역할을 수행한다 (1). TNF- α 억제제는 TNF- α 와 결합하여 그 작용을 방해하는 약제로서 류마티스관절염 환자에서 널리

사용되고 있다 (2). 그러나 이들 약제의 사용은 세균 감염, 특히 결핵의 위험성을 증가시키는 것으로 알려져 있으며 (1,2), TNF- α 억제제 사용 후에 발생하는 결핵 중에서 폐외 결핵의 비율은 약 33~56%로 보고되고 있다 (3,4). 그러나 폐외 결핵 중에서도 비장 결핵의 발생은 매우 드물어 현재까지 단지 3례만이 보고되었으며 (5-7), 아직까지 국내에서 보고된 적은 없다.

한편, 이렇게 류마티스관절염 환자에서 TNF- α 억제제를 사용한 후에 발생한 결핵을 치료하면서 다시 활성화되는

<Received : April 16, 2012, Revised (1st: April 24, 2012, 2nd: April 26, 2012), Accepted : April 27, 2012>

Corresponding to : Sang Tae Choi, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University School of Medicine, 224-1, Heukseok-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-752, Korea. E-mail : beconst@cau.ac.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.

류마티스관절염을 어떻게 치료하는 것이 좋은지에 대해서는 아직까지도 명확하게 알려진 바가 없다. 따라서 저자들은 TNF- α 억제제 사용 후에 비장 결핵이 발생한 류마티스관절염 환자를 진단하고, rituximab을 사용하여 좋은 치료 반응을 보였던 경험을 하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

64세 여자가 5일전부터 시작된 발열을 주소로 내원하였다. 환자는 1년 6개월 전 관절 통증을 주소로 내원하여 2010 류마티스관절염 분류 기준에 의해 혈청 양성 류마티스관절염(류마티스 인자 212 IU/mL, 항-CCP 항체 19.1 U/mL)으로 진단받았다. Methotrexate와 hydroxychloroquine 등의 항류마티스 약물을 복용하였으나 효과가 충분하지 않아, 내원 6개월 전부터 infliximab (4 mg/kg)으로 치료받기 시작하였다. Infliximab을 투여하기 전에 시행한 투베르쿨린 검사와 QuantiFERON-TB Gold in-tube assay 검사는 모두 음성이었고, 가슴 흉부 X-선 검사에서 특별한 이상 소견은 관찰되지 않았으며, 혈청 HBsAg 음성, 항-HBs IgG

항체 양성, C형 간염 항체는 음성이었다. Infliximab을 3차례 투여 하였으나 적혈구 침강 속도로 측정된 DAS28 점수는 5.57점에서 5.67점으로 증상의 호전이 없어서, 내원 3개월 전부터 adalimumab (40 mg/2주), methotrexate (15 mg/주), meloxicam (7.5 mg/일), folic acid (1 mg/일), methylprednisolone (4 mg/일)으로 치료하기 시작하였다. 이후 증상은 호전되었으나, 내원 5일전부터 발열과 우측 옆구리 통증 및 전신의 근육통이 발생하여 본원 응급실로 내원하였다.

내원 당시 활력 징후는 혈압 140/80 mmHg, 맥박 76회/분, 호흡수 24회/분, 체온 38.9°C이었다. 의식은 명료하였으며 흉부 청진에서 호흡음은 깨끗하였고 수포음은 들리지 않았다. 환자는 복통을 호소하고 있었으며, 전체 복부에 압통이 있었다. 혈액 검사에서 백혈구 8,840 /mm³, 혈색소 11.0 g/dL, 혈소판 341,000/mm³, AST/ALT 22/18 IU/L이었으며, 적혈구 침강 속도 107 mm/hr, C-반응단백은 241 mg/L으로 상승되어 있었다. 흉부 X-선 검사에서 특이 소견이 관찰되지 않았으나, 복부 전산화 단층 촬영 검사에서 비장에 저음영의 다발성 결절이 관찰되었고, 이와 함께 그물막 침윤 및

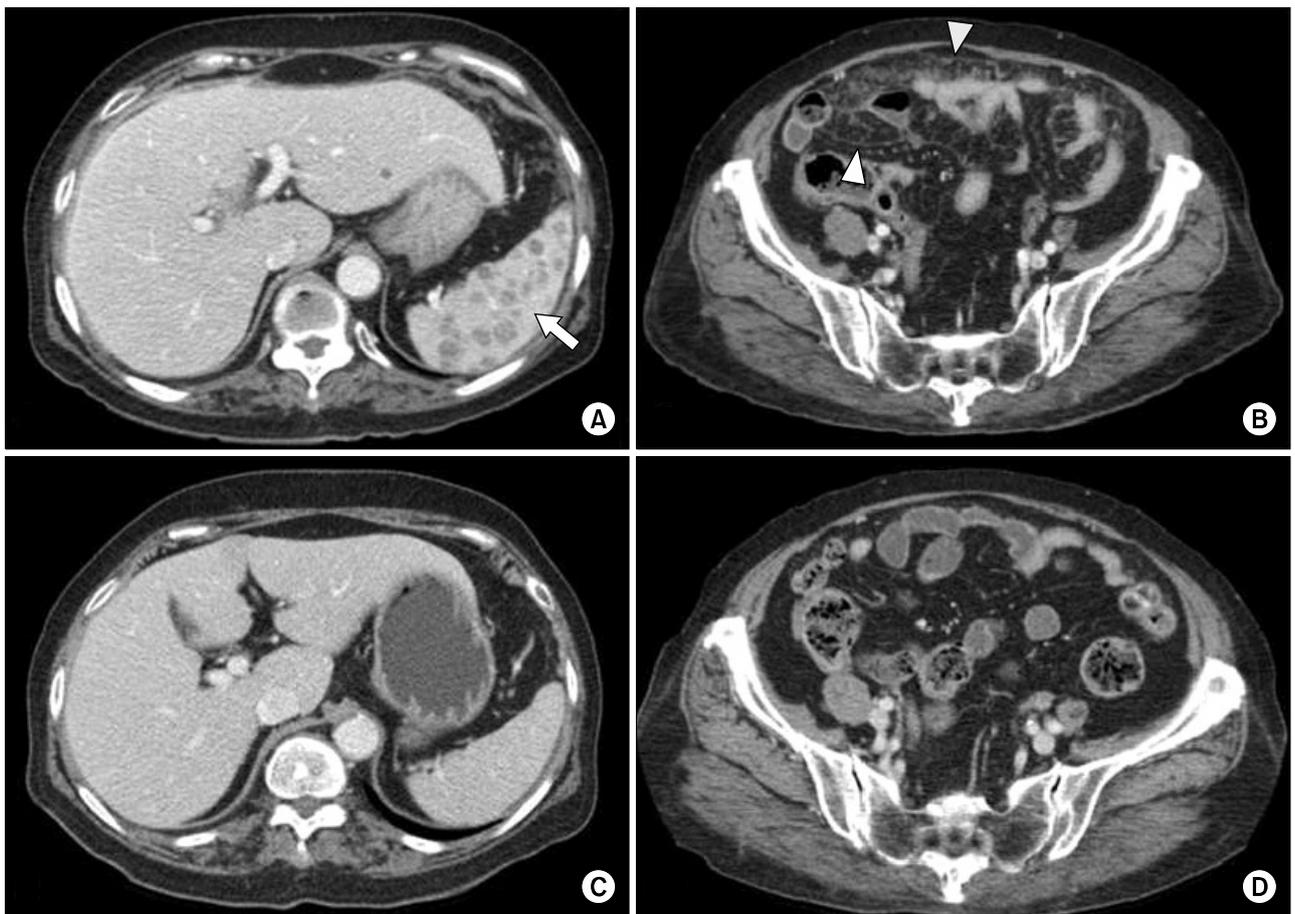


Figure 1. Computed tomographic finding. (A) Multiple small low attenuations are seen in the spleen (arrow). (B) Diffuse omental infiltration and peritoneal thickening are seen, suggested acute peritonitis (head of arrows). (C) Resolution of multiple spleen nodule, (D) Improvement of omental infiltration.

복막의 비후가 발견되었다(Figure 1A, B). 내원 후 시행한 투베르쿨린 검사는 18 mm, QuantiFERON-TB Gold in-tube assay는 양성 소견을 나타냈다. 환자는 비장 결절에 대해 조직 검사를 시행 받았다. 생검 결과 AFB 염색 양성인 건락성 괴사를 동반한 육아종성 결절이 관찰되어, 비장 결핵

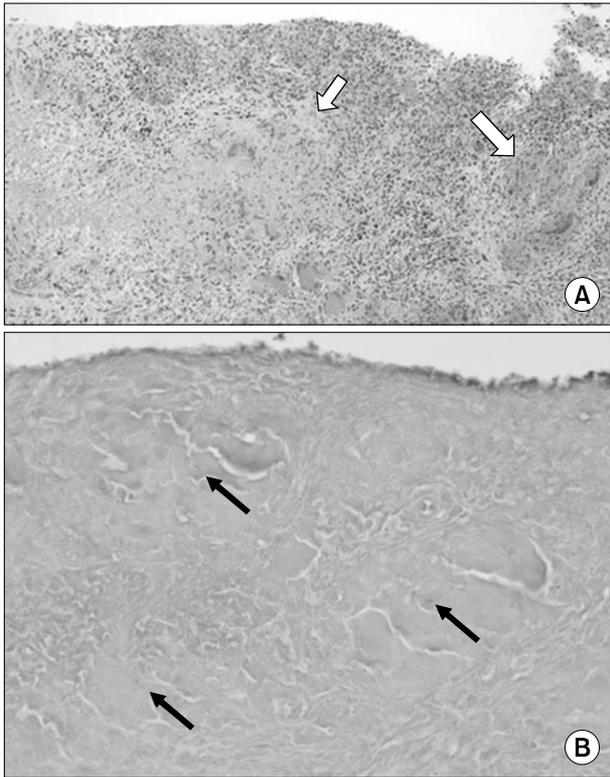


Figure 2. Biopsy of spleen tissue. (A) HE stain (×100), Chronic granulomatous inflammation with caseous necrosis are seen (arrow). (B) AFB stain (×200), *Mycobacterium tuberculosis* are seen in necrotic tissue (arrow).

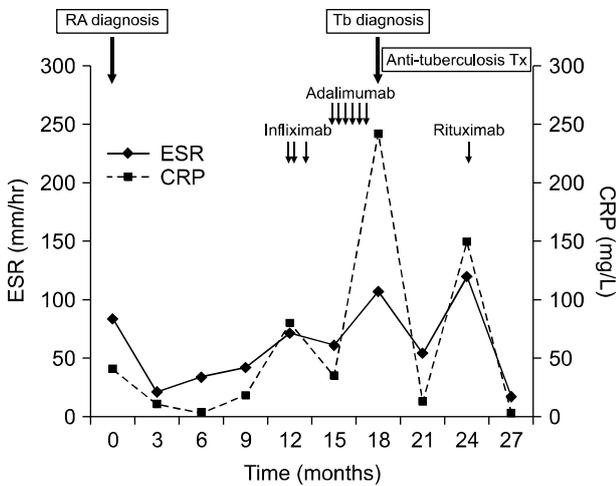


Figure 3. A schematics for the patient's history.

으로 진단하였다(Figure 2).

이에 따라 adalimumab은 중단하고, isoniazid (300 mg/일), rifampin (600 mg/일), ethambutol (800 mg/일), pyrazinamide (1,500 mg/일)을 사용하기 시작하였다. 2주 후 오심, 피로감과 함께 AST/ALT가 97/46 IU/L로 상승하여, pyrazinamide와 rifampin을 중단하고, levofloxacin (750 mg/일)과 cycloserine (250 mg/일)을 추가하였다. 그러나 6주 후에 양팔에 두드러기가 발생하여 cycloserine은 중단하였다. Isoniazide, ethambutol 및 levofloxacin으로 4개월 동안 치료한 후에 시행한 복부 전산화 단층 촬영 검사에서 복막 및 비장 결절의 크기가 감소된 것을 관찰할 수 있었다(Figure 1C, D). 환자는 총 9개월 동안 위의 약물로 치료하였다. 항결핵제로 치료하는 동안 류마티스관절염의 질병 활성도를 조절하기 위해 hydroxychloroquine (400 mg/일), methylprednisolone (8 mg/일), meloxicam (7.5 mg/일)을 사용하였다. 그러나, 항결핵제를 사용하기 시작하고 6개월이 지난 후, 손목 및 손가락 관절의 부종과 압통 관절수가 증가하였고, 적혈구 침강 속도와 C-반응단백은 각각 120 mm/hr, 149 mg/L으로 상승하였다. DAS28 점수 6.35점으로 중증의 류마티스관절염 활성도를 나타내어, rituximab (1,000 mg)을 한 차례 투여하였다. 항결핵제 사용 후 9개월, rituximab 사용 3개월 후에 시행한 검사에서 적혈구 침강속도와 C-반응단백은 각각 17 mm/hr, 1.54 mg/L으로 감소하였고, DAS28 점수도 2.96점으로 호전되었다. 환자는 비장 결핵으로 진단되고 10개월이 지난 현재, hydroxychloroquine (200 mg/일), sulfasalazine (2,000 mg/일), methylprednisolone (6 mg/일)을 유지하고 있으며, 더 이상 결핵의 재발은 없는 상태이다(Figure 3).

고찰

TNF- α 의 주요한 기능 중의 하나는 *Mycobacterium tuberculosis* 감염과 관련하여 육아종을 형성함으로써 숙주를 보호하는 것이다 (1). 따라서 TNF- α 억제제를 사용하는 류마티스관절염 환자에서 잠복결핵의 재활성화 및 결핵의 감염이 증가할 수 있다. Gómez-Reino 등이 시행한 메타 분석 결과에 의하면 류마티스관절염에서 TNF- α 억제제를 사용하였을 경우 결핵의 발생은 TNF- α 억제제를 사용하지 않은 환자군에 비해 관계위험도가 4.13배 높게 보고되고 있다 (4).

일반적으로 결핵의 10~27%는 폐외 결핵으로 나타나는 데 반해, TNF- α 억제제를 사용한 환자에서 나타나는 폐외 결핵은 33~56%로 빈도가 더 높게 나타나는 것으로 보고되고 있으나, 아직까지 그 원인이 명확하게 밝혀져 있지는 않다 (3,4). 비장 결핵의 경우, 폐외 결핵 중에서도 매우 드물게 발생하는 결핵 중에 하나로서, 대부분 혈행성으로 감염되며, 많은 경우 파종성 결핵에서 함께 발견된다 (8,9). 이 환자의 경우에도 내원 당시 시행한 복부 전산화 단층 검사에서 복막의 비후와 그물막 침윤의 소견이 관찰되고

있었는데, 항결핵 약제사용 후 호전되는 것으로 미루어 볼 때, 파종성 결핵에 의한 결핵성 복막염과 비장 결핵이 함께 발생한 것으로 생각된다. 다만 대부분의 경우 파종성 결핵은 1차 결핵 이후에 발생하는 것으로 보고되고 있으나 (10), 이 환자의 경우에는 1차 결핵의 증거가 뚜렷하지 않았다.

비장의 결절은 축지가 안되며 외부에서 보이지 않는다. 일반적으로 비장 결핵에 특이적인 증상은 뚜렷하지 않으며, 가장 흔한 증상은 이 환자와 같이 원인을 알 수 없는 발열로 알려져 있다 (7). 이와 같이 비장 결핵의 증상들은 비특이적이고 그 발생율이 낮기 때문에, 진단이 늦어지는 경우가 많으며, 이는 사망률의 증가와도 연관이 있다 (9). 특히 이 증례와 같이 1차 결핵의 증거가 뚜렷하지 않을 경우 진단이 더 늦어질 수 있다. 따라서 비장 결핵의 빠른 진단을 위해서 폐외 결핵 발생의 위험 인자를 통해 접근하는 것이 도움이 된다. 현재까지 보고된 폐외 결핵에서 보이는 대표적인 위험 인자로는 HIV 감염, 면역 억제 환자, 남성, 만성 알코올 중독, 집단 수용시설 거주자 등이 있으며 (8,9,11), 이 증례와 같이 TNF- α 억제제를 사용하는 경우도 위험 인자로 고려해 볼 수 있겠다 (12). 기존에 보고되었던 TNF- α 억제제 사용 후 발생한 비장 결핵의 환자들은 모두 기저질환(진선, 류마티스관절염, 크론병) 이외에 동반질환이 없고 위에서 제시한 요인들이 모두 달라 TNF- α 억제제로 인한 면역저하 이외에 위험요인이 없는 상태에서 비장결핵이 발생하였다.

확진을 위해서는 영상의학적 검사 및 조직 검사가 도움이 될 수 있다. 복부초음파 검사나 복부 전산화 단층 촬영 검사가 도움을 줄 수 있으나, 림프종 등 다른 질환과의 감별도 필요하다. 따라서 결절이 확인되었다면 체침 흡인 검사나 생검을 통해 진단을 하게 된다 (5,7). 비장 결핵의 치료는 폐 결핵과 동일한 약제 사용하여 치료하지만, 치료 기간은 최소 6개월 이상 필요하며, 주기적인 영상의학적 방법을 통한 경과관찰을 하여 추후 수술적 치료가 필요할지에 대해서도 고려하여야 한다 (8).

결핵의 치료 기간 도중에 악화되는 류마티스관절염의 치료에 대해서는 현재 정립된 치료 방침이 없는 상태이다. Rituximab은 B세포의 표면에 발현하는 CD20에 대한 단클론 항체로서, TNF- α 억제제에 효과가 뚜렷하지 않은 류마티스관절염 환자들에게 사용되는데, 특히 혈청 양성 류마티스관절염에서 좋은 효과를 보이고 있다 (13). Rituximab은 TNF- α 억제제와는 달리 류마티스관절염의 치료에서도 결핵 재활성화의 위험성이 높지 않은 것으로 알려져 있으며, 아직까지 류마티스관절염에서 rituximab을 사용한 후에 결핵이 발생한 사례는 보고되고 있지 않다 (10). 또한 림프종에서 rituximab을 사용한 더 많은 환자들에 대한 자료에서도, rituximab이 결핵 발생을 증가시킨다는 증거는 뚜렷하지 않다 (14). 따라서 TNF- α 억제제 사용 후에 발생한 결핵을 치료하면서 다시 악화된 류마티스관절염 환자에게

rituximab은 좋은 치료 대안 중의 하나로 고려해 볼 수 있다. 해외에서도 이와 같은 경우에 rituximab을 사용하여 결핵의 악화 없이 성공적으로 치료한 사례가 보고된 바 있다 (10). 그러나 저자들은 감염의 위험성을 완전히 배제할 수 없어, 1) 마지막으로 adalimumab 투여 시점으로부터 adalimumab의 반감기가 지나고, 2) 항결핵 치료에 반응이 양호하였기에 대한결핵학회의 결핵 치료 지침을 따라 2개월 집중 치료기 이후에 투약하였으며 (15), 3) rituximab 용량을 감량하여 1,000 mg을 한 차례만 사용하였다. 이후 4개월 동안 결핵의 재발은 없었으며 류마티스관절염의 질병 활성도 역시 잘 조절되는 것을 경험할 수 있었다. 따라서 TNF- α 사용 후에 악화된 류마티스관절염 환자를 치료하는데 있어서, rituximab은 하나의 대안으로 고려해 볼 수 있으리라 생각된다. 다만 결핵을 포함한 기타 감염의 위험성을 완전히 배제할 수는 없어, 이에 대한 추가적인 연구가 필요하겠다.

요 약

저자들은 류마티스관절염에서 TNF- α 억제제 치료 후에 비장 결핵이 발생한 64세 여자 환자를 진단하고 치료하였으며, 결핵 치료 도중 악화된 류마티스관절염에 대하여 결핵의 악화 없이 rituximab으로 치료한 경험을 하였기에 이에 보고하는 바이다.

참고문헌

- Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2167-79.
- Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2006;355:704-12.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-7.
- Samaila MO, Oluwole OP. Extrapulmonary tuberculosis: fine needle aspiration cytology diagnosis. *Niger J Clin Pract* 2011;14:297-9.
- Fortaleza GT, Brito Mde F, Santos JB, Figueiredo AR, Gomes P. Splenic tuberculosis during psoriasis treatment with infliximab. *An Bras Dermatol* 2009;84:420-4.
- Cappello M, Randazzo C, Rizzuto G, Bonura C, Di Vita G, Galia M. Splenic tuberculosis in a patient with Crohn's disease on infliximab: case report. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:368-70.
- Zhan F, Wang CJ, Lin JZ, Zhong PJ, Qiu WZ, Lin HH, et al. Isolated splenic tuberculosis: A case report. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2010;1:109-11.

9. Yang Z, Kong Y, Wilson F, Foxman B, Fowler AH, Marrs CF, et al. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004;38: 199-205.
10. 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.
11. Kruijshaar ME, Abubakar I. Increase in extrapulmonary tuberculosis in England and Wales 1999-2006. *Thorax* 2009;64:1090-5.
12. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39: 327-46.
13. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-806.
14. Mohrbacher A. B cell non-Hodgkin's lymphoma: rituximab safety experience. *Arthritis Res Ther* 2005;7 Suppl 3:S19-25.
15. Kang YA, Ko WJ, Kwon OJ, Kwon YS, Kim DH, Kim YK, et al. Korean guidelines for tuberculosis. p. 218, 2011.