

## 류마티스관절염 환자에서 Etanercept 사용 중 발생한 Candida Parapsilosis 윤활낭염 1예

중앙대학교 의과대학 내과학교실, 정형외과학교실\*

이광선 · 이하연 · 이상원 · 정호중\* · 송정수

= Abstract =

### A Case of Candida Bursitis Associated with Etanercept Treatment in a Patient with Rheumatoid Arthritis

Kwang Sun Lee, Ha Yeon Lee, Sang-Won Lee, Ho Joong Jung\*, Jung Soo Song

Departments of Internal Medicine and Orthopedic Surgery\*,  
Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Tumor necrosis factor (TNF)-alpha blockade has been well proved to significantly improve the disease course of rheumatoid arthritis. However, since TNF-alpha plays an important role in the immune system against external infectious organisms, it was reported that TNF-alpha blockade could increase the frequency of serious opportunistic infections such as tuberculosis. Fungal bursitis is a rare infectious disease following severe infections, malignancies and immune deficiencies. Moreover, there was no report on fungal bursitis occurring after administration of TNF-alpha blockade in Korea to date. Recently we experienced a 58-year-old female patient with rheumatoid arthritis who presented soft buttock mass after treatment with etanercept and was finally diagnosed as fungal bursitis by *Candida parapsilosis*.

**Key Words:** Etanercept, *Candida parapsilosis*, Bursitis, Rheumatoid arthritis

---

<접수일 : 2007년 10월 8일, 심사통과일 : 2008년 5월 7일>

※통신저자 : 송정수

서울시 동작구 흑석동 224-1

중앙대학교병원 류마티스내과

Tel : 02) 6299-1409, Fax : 02) 825-7571, E-mail : drsong@cau.ac.kr

## 서 론

종양괴사인자- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )억제제는 류마티스관절염, 강직척추염, 크론병과 같은 여러 만성 염증성 질환에서 우수한 효과로 그 사용이 증가되고 있으며 현재 국내에서는 etanercept, infliximab, adalimumab 등이 사용되고 있다. 이 약물들은 기존 항류마티스제제에 불응성인 류마티스관절염 환자에서 증상을 호전시킬 뿐 아니라 관절손상의 진행을 늦출 수 있다. Infliximab과 adalimumab이 TNF- $\alpha$ 에 대한 단일세포 항체로서 작용하는 것과는 달리 etanercept는 기존 TNF- $\alpha$  수용체에 결합하여 작용을 억제한다 (1).

TNF- $\alpha$ 는 정상인에서 감염원에 대한 숙주반응에 중요한 역할을 하며, 특히 육아종에 의해 제거되는 병원체에 대한 중요한 방어인자이다. 따라서 TNF- $\alpha$  억제제의 사용은 종종 감염과 각종 기회감염의 위험성을 증가시키는 부작용을 가지고 있다 (2). 특히 결핵에 대해서는 잘 알려져 있으며 TNF- $\alpha$  억제제 사용 전에 잠복 결핵에 대한 선별검사(예: 투베르쿨린 피부검사)를 시행할 것을 권유하고 있다 (3). 하지만 그 외에 다른 기회감염에 대해서는 적절한 예방 방법이 없다. TNF- $\alpha$  억제제의 적응증과 사용 빈도가 현재 급격히 증가하고 있으며, 그로 인한 감염의 증가가 예측된다. 국내에 종양괴사인자억제제 사용과 관련되어 발생한 진균감염증에 대한 보고가 아직 없어 저자들은 류마티스관절염의 치료로 etanercept를 사용하던 중 *Candida parapsilosis*에 의한 엉덩이 윤활낭염이 발생된 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 증례를 보고하는 바이다.

## 증례

환자: 58세 여자

주소: 입원 1개월 전부터 발생된 좌측 엉덩이 종괴

과거력: 25년 전에 류마티스관절염, 10년 전에 당뇨병을 진단받고 인슐린으로 치료 중이다. 9개월 전 좌측의 대퇴골 경부골절로 고관절 반치환술을 받았다. 고혈압, 간염, 결핵, 기타 질환의 과거력은 없었다.



Fig. 1. non-tender 6×5 cm left buttock soft tissue mass was found.

가족력: 특이 병력 없음.

사회력: 전업주부로 술과 담배는 하지 않았다.

현병력: 류마티스관절염으로 hydroxychloroquine, 스테로이드, methotrexate 등으로 치료받다가 1년 전 시행한 혈액검사에서 혈색소 6.6 g/dL, 백혈구 6,400/mm<sup>3</sup>, 혈소판 284,000/mm<sup>3</sup>으로 빈혈 관찰되어 methotrexate는 중지하였다. 그후 5개월 전부터 양측 무릎과 손목, 손가락 등에 다발성 관절통이 악화되어 etanercept를 투여하기 시작하였다. 투여당시 진찰 소견 상 급성 감염의 소견이나 단순 흉부 X선 촬영에서 특이 소견 관찰되지 않았으며 투베르쿨린검사는 음성으로 확인되었다. 그 후 관절통은 호전되었으나, 입원 1개월 전부터 왼쪽 엉덩이에 통증과 압통을 동반하지 않은 6×5 cm 크기의 덩이가 발생하였다(그림 1). 류마티스관절염에 의한 엉덩이 윤활낭염(ischial bursitis)이 의심되어 외래에서 윤활액을 뽑은 후 병변 안에 스테로이드를 주사하였으나 일주일 후 덩이가 재발하여 입원하였다. 뽑은 윤활액 검사에서 적혈구 8,750/mm<sup>3</sup>, 백혈구 6,750/mm<sup>3</sup> (다핵구 95%, 림프구 5%)이었으며, 그람염색에서 소수의 효모가 관찰되었고, 배양검사에서 *Candida parapsilosis*가 동정되었다. 입원 시 혈액검사에서 백혈구 5,400/mm<sup>3</sup>이었고, 적혈구침강속도 26 mm/hr, C반응단백은 16.77 mg/L로 증가되어 있었으며, 골반 단순 X선 검사는 정상이었지만 자기공명영상에서 왼쪽 엉덩이 부위에 윤활낭염의 소견이 관찰되었다(그림 2). 환자는 칸디다 윤활낭염으로 진단되어 etanercept 투여를 중단하

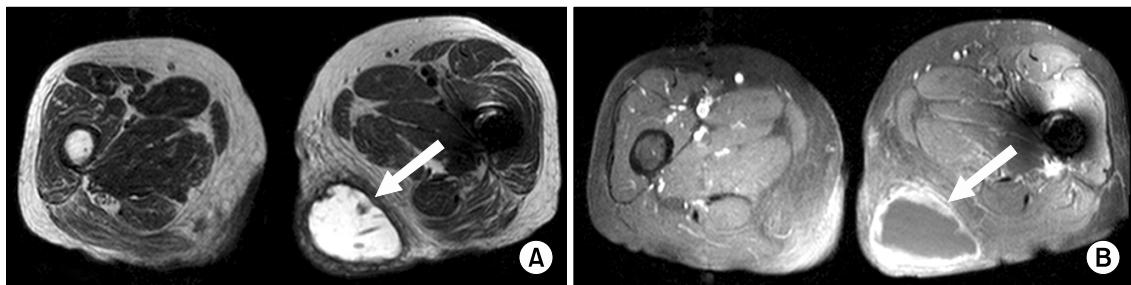


Fig. 2. Left ischial bursal mass (arrow) was detected on T2 weighted image of enhanced pelvis MRI (A) and capsular enhancement was showed on T1 weighted image (B).

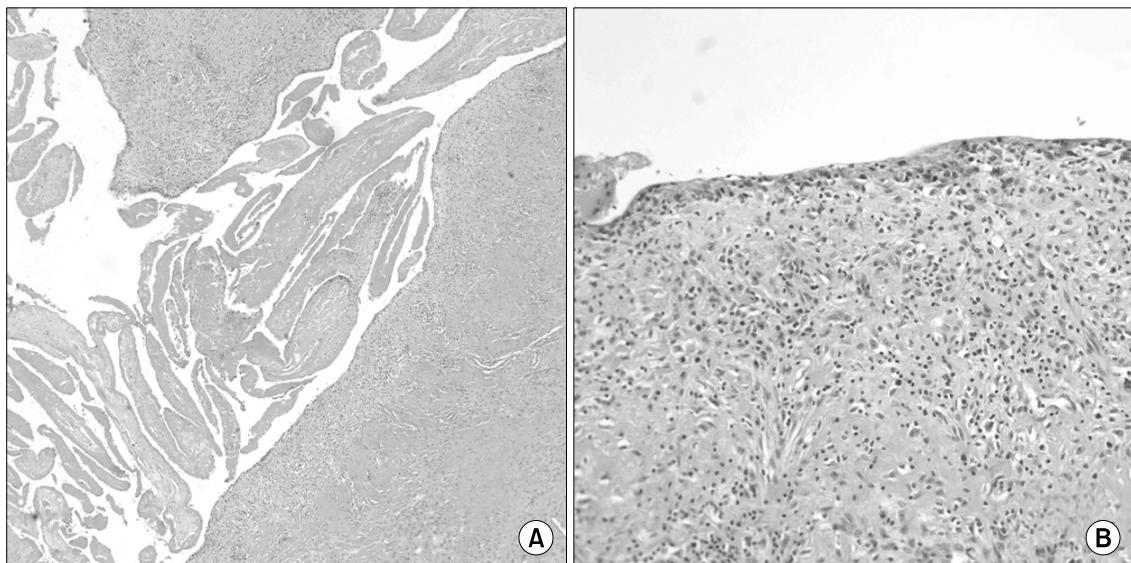


Fig. 3. Left ischial bursal biopsy shows degeneration of synovium (A) (H&E,  $\times 100$ ) and chronic inflammation with fibrosis (B) (H&E,  $\times 400$ ).

고 그 외에 hydroxychloroquine, 스테로이드등 기존 류마티스관절염약은 유지하고, amphotericin B 1 mg/kg을 하루 한번 정맥 투여하였으며, 정형외과에서 전신 마취 하에 병소내 절제 및 생검을 시행하였다. 수술 당시 육안으로는 윤활낭염에 의한 활막의 비후소견이 관찰되었고, 윤활낭은 점성을 가진 불투명한 회백색의 액체로 충전되어 있었다. 수술 부위 윤활낭에 대한 조직학적 검사에서 만성 염증 및 섬유화가 관찰되었다(그림 3). Amphotericin B 투여 8 일후 항진균제 감수성 결과에서 배양된 *Candida parapsilosis*가 fluconazole에 감수성을 보여 ampho-

tericin B 투여를 중지하고 fluconazole 200 mg을 하루 한번 총 6일간 정맥주사 후 fluconazole 300 mg 경구 투여로 유지하고 퇴원하였다. 2주 후에 수술 부위에 발진 관찰되고 *Pseudomonas aeruginosa*가 2차 감염되어 이미 사용하고 있던 fluconazole에 ceftazidime을 추가한 후 재수술 시행하였다. fluconazole은 총 4주, ceftazidime은 총 2주간 사용하였으며 재수술 후 덩이가 재발되지 않고 발진은 사라졌으며 수술부위 상처가 치유되어 퇴원 후 외래에서 추적 관찰 중이다.

## 고 칠

윤활낭염은 국소적 손상 혹은 류마티스관절염, 통풍, 패혈증 같은 전신질환과 동반되어 발생한다. 류마티스관절염 환자에서 비교적 흔히 동반되며, 대부분의 경우는 감염과 관련 없이 질환 자체의 활성화에 의한 유행막에 자가면역 기전에 의해 발생한다. 본 증례의 경우도 처음 유통낭염 진단 당시 통증이나 압통, 유통낭 주위로 홍반이나 국소적 발열 같은 감염 소견이 보이지 않아 류마티스관절염 자체에 의한 유통낭염으로 생각하여 흡입한 유행액에 대한 세균학적 검사를 시행하지 않았다. 감염성 유통낭염 중 표재성의 경우는 대부분 상재피부의 침술이나 연조직염이 퍼져 발생한다 (4). 또한 숙주의 유행액과 유행조직이 증가하거나, 면역력이 감소되어 있으면 감염성 유통낭염이 더 흔히 발생하는 것으로 알려져 있다 (5,6). 유행액 검사는 감염성 유통낭염과 다른 질환에 의한 유통낭염의 감별 진단에 가장 중요하며 감염성 관절염이 아닌 경우 백혈구가  $50,000/mm^3$  이하인 경우가 흔하다 (5). 또한 확진을 위해서는 그람 염색과 배양검사가 매우 중요하다.

TNF- $\alpha$ 는 활성화된 대식세포와 T 세포에서 주로 합성되어 분비된다. 분비된 TNF- $\alpha$ 는 삼합체를 형성하여 그 수용체와 결합하여 각종 염증성 시토카인을 분비시키고, 내피부착분자와 캐모카인을 발현하며, 목적장기로의 백혈구 이동과 통합에 주요역할을 한다 (7). 감염에 대한 방어인자로서의 역할은 *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium*, *M. bovis*, *BCG*, *Listeria monocytogenes*, *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsulatum*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*와 같이 육아종 형성에 의해 제거되는 병원균방어에 중요 역할을 하는 것으로 알려져 있다 (8-11).

TNF- $\alpha$  억제제는 중증감염과 기회감염을 증가시키는 것으로 알려져 있으며, 결핵과 같은 육아종성 질환뿐 아니라 각종 세균, 진균, 바이러스에 의한 감염이 증가 한다. 이러한 감염은 infliximab과 etanercept가 다른 양상으로 나타나는데, etanercept가 infliximab에 비해 결핵 위험이 낮으며, 치료기간 내내 일정한 비율로 발생한다. 하지만 infliximab은 대부분 90일

이내에 발생한다. 하지만 이러한 이유의 원인은 명확하지 않다 (12).

TNF- $\alpha$  억제제 사용 중 발생한 진균 감염에 대한 외국의 증례 보고를 보면 미국의 경우 오하이오강이나 미시시피강 주위에서의 파종성 히스토플라스마증이 보고되고 있으며, 그 외에 파종성으로 발생하는 크립토콕스증, 콕시디오아이데스진균증, 칸디다증, 아스페르길루스증 등이 다양하게 보고되고 있다 (12). 국내에는 아직까지 진균감염증의 보고는 없으나 etanercept 사용 중 발생한 아데노바이러스 폐렴과, infliximab 사용 중 발생한 결핵성 뇌수막염의 보고가 있다 (13,14).

TNF- $\alpha$  억제제를 사용하는 경우 결핵을 제외하고는 현재까지 적절한 예방법이 없다. 따라서 감염의 가능성을 항상 의심해야하며, 증상이 발생하면 빠른 평가를 해야 한다. 또한 TNF- $\alpha$  억제제로 인해 드문 감염원에 의한 감염이 발생할 수 있으므로 조직검사와 배양 같은 적극적인 검사가 반드시 이루어져야 한다.

본 증례의 환자와 같이 장기간 류마티스관절염과 당뇨병을 앓아와 이미 면역력이 저하된 상태에서 TNF- $\alpha$  억제제를 사용하는 류마티스관절염 환자에게서는 세균 또는 진균에 의한 기회감염의 가능성의 증가하므로 이에 대한 조기의 적극적 검사와 치료를 시행하여야 한다.

## 요 약

국내에 종양괴사인자억제제 사용 중 발생한 진균 감염증에 대한 보고가 아직 없어 저자들은 류마티스 관절염의 치료로 etanercept를 사용하던 중 *Candida parapsilosis*에 의한 엉덩이 유통낭염이 발생된 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- 1) Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7.

- 2) Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261-5.
- 3) Hamilton CD. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16: 393-8.
- 4) Zimmermann B 3rd, Mikolich DJ, Ho G Jr. Septic bursitis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:391-410.
- 5) Canoso JJ, Yood RA. Reaction of superficial bursae in response to specific disease stimuli. *Arthritis Rheum* 1979;22:1361-4.
- 6) Ho G Jr, Tice AD, Kaplan SR. Septic bursitis in the prepatellar and olecranon bursae: an analysis of 25 cases. *Ann Intern Med* 1978;89:21-7.
- 7) Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol* 2002;168:4620-7.
- 8) Allendoerfer R, Deepe GS Jr. Blockade of endogenous TNF-alpha exacerbates primary and secondary pulmonary histoplasmosis by differential mechanisms. *J Immunol* 1998;160:6072-82.
- 9) Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity* 1995;2:561-72.
- 10) Huffnagle GB, Toews GB, Burdick MD, Boyd MB, McAllister KS, McDonald RA, et al. Afferent phase production of TNF-alpha is required for the development of protective T cell immunity to *Cryptococcus neoformans*. *J Immunol* 1996;157:4529-36.
- 11) Mehrad B, Strieter RM, Standiford TJ. Role of TNF-alpha in pulmonary host defense in murine invasive aspergillosis. *J Immunol* 1999;162:1633-40.
- 12) Giles JT, Bathon JM. Serious infections associated with anticytokine therapies in the rheumatic diseases. *J Intensive Care Med* 2004;19:320-34.
- 13) Kang MJ, Kim MS, Choi EH, Lee KE, Kim YK, Choi HJ. Adenoviral pneumonia during etanercept treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med* 2007;22:63-6.
- 14) Kim YH, Lee BJ, Park JJ, Lee WW, Han WS, Oh SN, et al. Tuberculous meningitis in a patient with Crohn's disease, which was treated with infliximab. *Korean J Gastrointest Endosc* 2007;34:339-42.