

Etanercept 치료 중 발생한 류마티스성 결절 1예

가천의과학대학교 내과학교실¹, 피부과학교실²

한우진¹ · 이종록² · 윤규현¹ · 최효진¹ · 백한주¹

= Abstract =

Etanercept-related Cutaneous Nodulosis in a Patient with Rheumatoid Arthritis

Woo Jin Han¹, Jong Rok Lee², Kyu Hyun Yoon¹, Hyo Jin Choi¹, Han Joo Baek¹

*Departments of Internal Medicine¹ and Dermatology², Gil Medical Center,
Gachon University of Medicine and Science, Incheon, Korea*

Etanercept is a recombinant human tumor necrosis factor (TNF) receptor fusion protein, which inhibits the biological activity of TNF- α . The common side effects of TNF- α inhibitors are injection site reactions, infusion reactions and infection. Rheumatoid nodules are the most common extraarticular manifestation of rheumatoid arthritis. Drugs such as methotrexate were reported to be associated with rheumatoid nodules, but etanercept-related nodules were uncommonly observed. We report the new formation of cutaneous rheumatoid nodules in a 58-year-old man during anti-TNF α therapy with etanercept. He had 2-year history of seropositive rheumatoid arthritis, and been treated with methotrexate, hydroxychloroquine, sulfasalazine, prednisolone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs before etanercept regimen. Rheumatoid nodules developed on the palmar surface of fingers 4 month after treatment of etanercept, although his disease activity was maintained low. One month later, we decided to stop etanercept because his nodulosis extended to elbow. Since then, he has been followed up without any progression of rheumatoid nodules or aggravation of arthritis.

Key Words: Tumor necrosis factor, Etanercept, Rheumatoid nodule

< 접수일 : 2008년 5월 28일, 심사통과일 : 2008년 6월 27일 >

※통신저자 : 최 효 진

인천광역시 남동구 구월동 1198번지

가천의과학대학교 길병원 류마티스내과

Tel : 032) 460-8218, Fax : 032) 469-4320, E-mail : hjchoi@gachon.ac.kr

서 론

Etanercept은 중양피사인자 알파(TNF- α)에 수용체와 경쟁적으로 결합하는 수용성 단백질로 TNF- α 억제제 역할을 하여 류마티스관절염 치료에 탁월한 효과를 가져왔다 (1). Etanercept 치료에 가장 흔한 부작용은 주사부위의 국소반응과 투여 후 과민반응이며 그 다음으로 감염이다 (1). 류마티스성 결절은 류마티스관절염 환자의 약 25%에서 나타나는 관절 외 증상으로 아직까지 원인은 명확치 않으며, 약물 에 의해서도 발생한다 (2,3). Etanercept와 연관된 류마티스성 결절은 드물어 외국에서는 몇 예 보고가 있으나 (4-7) 국내에서는 아직 없다. 또한 etanercept 치료 후 질병 활성도가 낮은 상태에서도 발생하는 것으로 보아 류마티스관절염의 윤활막 염증과는 다른 병리 기전이 작용하는 것으로 보인다 (8-10). 이에 저자들은 류마티스관절염 환자에서 etanercept 투여 중 발생한 류마티스성 결절 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

58세 남자 환자가 내원 1년 전부터 시작된 다발관절통으로 2005년 5월 내원하였다. 첫마디 손가락 뼈 사이 관절(proximal interphalangeal joint)과 손허리 손가락뼈 관절(metacarpophalangeal joint)에 1시간 이상 지속되는 아침뻣뻣함과 대칭적인 팔꿈치, 손목의 관절통이 있었다. 말초혈액검사에서 백혈구 $10,520/\text{mm}^3$ (호중구 66.0%), 혈색소 13.5 g/dL, 혈소판 $446,000/\text{mm}^3$, 적혈구침강속도 74 mm/hr (정상치 0~10 mm/hr), C반응성단백 3.69 mg/dL (정상치 0.01~0.5 mg/dL)이었다. 생화학 검사에서 총단백 8.1 g/dL, 알부민 4 g/dL, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, alkaline phosphatase 259 IU/L, AST 15 IU, ALT 10 IU/L, BUN 10.9 mg/dL, creatinine 0.9 mg/dL이었다. 류마티스인자 765 IU/mL이었고 항핵항체는 음성이었다. 흉부단순촬영에서 그물망흔탁(reticular pattern)이 관찰되어 흉부 고해상전산화단층촬영을 시행하였으며 간질성 폐질환이 의심되었다. 과거력에서 30년 전 폐결핵으로 항결핵제 투여 후 완치판정을 받았으며, 사회력에서



Fig. 1. 0.5~1 cm sized skin-colored 4 nodules on palmar surface of fingers.

30갑년의 흡연력 외에 특이소견은 없었다. 환자는 비스테로이드항염증제, prednisolone, hydroxychloroquine, sulfasalazine으로 치료하였으나 호전을 보이지 않아 methotrexate (MTX)를 추가하였으며 이후 관절통은 호전되었다. 2006년 8월 호흡곤란이 심화되어 시행한 흉부 고해상전산화단층촬영에서 간질성 폐질환의 악화소견을 보여 MTX를 중단하였다. 이 후 적혈구 침강속도 81 mm/hr, C반응성단백 4.51 mg/dL로 상승하면서 다발관절통이 악화되어 2007년 3월부터 etanercept (25 mg twice weekly) 치료를 시작하였다. Etanercept 투여 3개월 후 적혈구침강속도 41 mm/hr, C반응성단백 0.32 mg/dL로 감소하며 관절통은 호전을 보였으나, 투여 4달째에 양손 손가락의 손바닥측면에 0.5~1 cm 크기의 결절이 10개 가량 보이기 시작하였다(그림 1). 피부조직검사서 중심부 섬유소성 변성조직을 울타리처럼 둘러싼 조직구가 관찰되었으며 류마티스성 결절에 합당한 소견이었다(그림 2). 피부 병변 내 스테로이드 주입치료를 하였으나 호전을 보이지 않았고, 병변이 팔꿈치까지 진행되어 etanercept 투여 5개월째에 중단하였다. 추적 검사한 흉부 고해상전산화단층촬영에서 류마티스성 결절은 관찰되지 않았다. 현재 etanercept 중단 8개월째로 비스테로이드항염증제 (nabumetone 1 g/일), prednisolone 15 mg/일, hydroxychloroquine 400 mg/일, sulfasalazine 2 g/일로 유지 중이며 관절통의 악화나 피부 병변의 진행 없이 추적관찰 중이다.

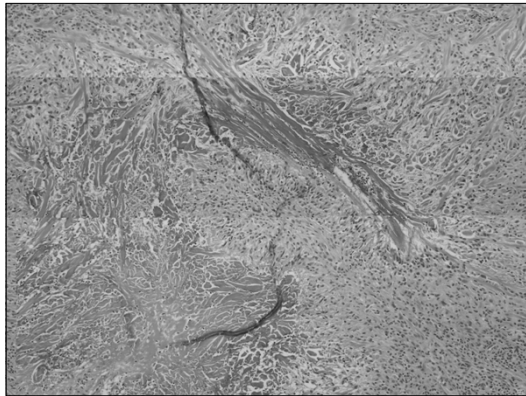


Fig. 2. There is a fibrinoid degeneration of collagen surrounded by histiocytes in a palisaded arrangement (H&E stain, $\times 100$).

고 찰

TNF- α 는 전염증성 시토카인으로, 면역 체계의 다양한 세포를 활성화시켜 염증반응을 일으키고 연골, 뼈, 인대 등에 손상을 입혀 질병을 악화시킨다. Etanercept는 TNF- α 수용체와 경쟁적으로 결합하여 항염증 반응을 보이며 기존의 disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)에 비해 탁월한 효과가 입증되었다 (1). 그러나 부작용도 점차 보고되고 있는데 TNF- α 억제제에 관한 50 여개의 연구를 메타분석한 바에 의하면 주사부위의 국소적 반응과 약물 주입에 따른 과민 반응이 가장 흔하고, 그 다음으로 결핵을 포함한 감염, 악성종양, 자가면역질환, 말기 집탈락 증후군, 심부전, 혈구감소증, 간독성 등이 나타났다 (1).

류마티스성 결절은 류마티스관절염 환자의 약 25% 정도에서 발생하는 가장 흔한 관절 외 증상으로 잦은 마찰을 받는 뼈돌출 부위, 신축(extensor surface), 관절 주변에 호발하며 드물게는 폐, 심장, 신경계 등 내부 장기에도 발생한다 (2). 조직병리학적으로 류마티스성 결절은 3개의 층으로 구분되는 특징이 있다. 가장 안쪽에 호산성 괴사물질들이 있고 그 주변을 조직구들이 울타리처럼 둘러싸고 있으며 가장 바깥쪽은 염증성 육아조직으로 채워져 있다 (3). 류마티스성 결절의 원인은 명확치 않으나 흡연, 류마티스 인자 양성, HLA-DRB1*0401, 긴 유병 기

간, 미란성 관절염이 있는 경우에 더 잘 발생하는 것으로 알려져 있다 (11,12). 항류마티스 약물, 특히 MTX에 의해서도 발생하며. 약물에 의한 류마티스성 결절의 병리 소견과 고전적 류마티스성 결절 소견은 유사하다 (2). 본 증례는 흡연과 류마티스 인자가 양성이었으나 유병 기간은 2년 가량으로 비교적 짧았고 관절의 미란은 없었다.

류마티스성 결절의 발병 기전은 아직까지 명확하지 않지만, 반복적인 국소적 손상으로 인해 신생 혈관 및 육아조직 형성으로 혈관 손상이 유발되고, 여기에 IgM RF 면역복합체 침착으로 인한 전염증성 시토카인(IL-1, TNF- α , TGF- β , PGE2)의 분비가 관여하는 것으로 보인다 (2,3,13). 과거에는 류마티스성 결절이나 염증성 윤활막내의 전염증성 물질이 유사하므로 TNF- α 억제제 치료가 결절 형성도 억제할 것으로 여겨졌다 (4). 그러나 TNF- α 억제제 사용 후 임상적으로 류마티스관절염이 호전되에도 불구하고 류마티스성 결절이 발생한다는 최근의 보고가 (4-7,14,15) 나오면서 결절 형성에 TNF- α 보다는 TGF- β 나 IL-1 등의 시토카인이 관여하는 것으로 추정된다. 실제로 Wikaningrum 등은 15명의 류마티스관절염 환자에서 윤활막 및 류마티스성 결절 조직을 얻어 조사한 결과, 관절윤활조직에 비해 류마티스성 결절에서 B 세포나 형질 세포가 적고, TNF- α 는 낮으며 IL-1 β 는 높게 나타났다 (8). Kaiser 등은 87명의 류마티스 관절염 환자에게 6개월간 etanercept 치료를 시행하였으나 류마티스성 결절의 의미있는 감소를 보이지는 않았고 (9), Zielinski 등은 류마티스관절염 환자에서 etanercept의 사용이 혈중 TGF- β 농도에 영향을 주지 않음을 보고한 바 있다 (10).

최근까지 TNF- α 억제제의 사용과 연관된 류마티스성 결절 발생은 총 8예가 보고되었는데 etanercept에 의한 경우가 6예, infliximab과 adalimumab에 의한 경우가 각각 한 예씩이었다 (4-7,14,15). Etanercept 투여 시작 후 류마티스성 결절 발병까지의 기간은 2개월부터 (5) 21개월까지 (6) 다양하였으며 6예 모두 류마티스인자 양성이고 MTX 복용력이 있었다. 기존 류마티스성 결절은 3예에서 피부에 있었고 (5,6) 새로 발생한 류마티스성 결절은 피부에 2예 (5), 폐 2예 (5,6), 피부와 폐 동시에 나타난 경우 2예였다 (4,7). 피부 결절만 생긴 2예에서는 etanercept를 지속하여

Table 1. Reported cases of tumor necrosis factor inhibitors-related nodulosis in rheumatoid arthritis

Biologic agents	Sex	Age	RF	Pre-existent Nodules	New Nodules	Time to Event (mo)	Drug Withdrawal	Outcome	Reference
Etanercept	F	53	+	No	Lung/SC	4	Yes	Regression < 2 ms	4
Etanercept	M	52	+	SC	SC	2	No	Stable	5
Etanercept	M	50	+	SC	SC	3	No	Stable	5
Etanercept	M	67	+	No	Lung	2	Yes	Regression < 3 ms	5
Etanercept	F	41	+	SC	Lung	21	Yes	?	6
Etanercept	M	50	+	No	Lung/SC	12	Yes	Regression < 3 ms	7
Etanercept	M	58	+	No	SC	4	Yes	Stable	Present case
Infliximab	F	44	+	SC	SC	12	No	?	14
Adalimumab	F	45	+	No	SC	27	No	Stable	15

RF: rheumatoid factor, SC: subcutaneous

도 진행되지 않았고 (5), 3예는 etanercept 중단 후 호전되었다 (표 1).

본 증례는 류마티스인자 양성이면서 기존에 류마티스성 결절이 없었던 환자로 etanercept 투여 4달 후에 손가락의 손바닥측면에 다발의 류마티스성 결절이 발생한 경우이다. 피부 결절 발생 후 4주간 etanercept 치료를 지속하였으나 피부 증상의 악화를 보여 투여 5개월째에 중단하였다. ① MTX를 끊은 지 11개월이 지났고, ② etanercept 투여 후 관절통이 호전되어 적혈구침강속도 및 C반응성단백 수치가 낮게 유지되는 상황에서 발생하였으며, ③ etanercept 중단 후 더 이상 진행하지 않은 점으로 보아 etanercept 약물에 의한 류마티스성 결절일 것으로 판단하였다. 환자는 etanercept 중단 후 비스테로이드 항염증제, prednisolone, hydroxychloroquine, sulfasalazine을 복용하며 결절의 악화 없이 외래 추적 관찰 중이다.

요 약

저자들은 etanercept 치료 중 손가락의 손바닥 측면에 발생한 류마티스성 결절 1 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2006;33:2398-408.
- Garcia-Patos V. Rheumatoid nodule. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26:100-7.
- Ziff M. The rheumatoid nodule. *Arthritis Rheum* 1990;33:761-7.
- Kekow J, Welte T, Kellner U, Pap T. Development of rheumatoid nodules during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with etanercept. *Arthritis Rheum* 2002;46:843-4.
- Cunnane G, Warnock M, Fye KH, Daikh DI. Accelerated nodulosis and vasculitis following etanercept therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47:445-9.
- Hübscher O, Re R, Iotti R. Pulmonary rheumatoid nodules in an etanercept-treated patient. *Arthritis Rheum* 2003;48:2077-8.
- van Ede A, den Broeder A, Wagenaar M, van Riel P, Creemers MC. Etanercept-related extensive pulmonary nodulosis in a patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1590-2.
- Wikaningrum R, Highton J, Parker A, Coleman M, Hessian PA, Roberts-Thompson PJ, et al. Pathogenic mechanisms in the rheumatoid nodule: comparison of proinflammatory cytokine production and cell adhesion molecule expression in rheumatoid nodules and synovial membranes from the same patient. *Arthritis Rheum* 1998;41:1783-97.
- Kaiser MJ, Bozonnat MC, Jorgensen C, Daurès JP, Sany J. Effect of etanercept on tenosynovitis and

- nodules in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:559-60.
- 10) Zielinski S, Kühne C, Kujath K, Kekow J. Etanercept does not affect elevated $TGF\beta 1$ plasma levels in rheumatoid arthritis [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2000;59 Suppl 1:158S.
- 11) Matthey DL, Dawes PT, Fisher J, Brownfield A, Thomson W, Hajeer AH, et al. Nodular disease in rheumatoid arthritis: association with cigarette smoking and HLA-DRB1/TNF gene interaction. *J Rheumatol* 2002;29:2313-8.
- 12) Gorman JD, David-Vaudey E, Pai M, Lum RF, Criswell LA. Lack of association of the HLA-DRB1 shared epitope with rheumatoid nodules: an individual patient data meta-analysis of 3,272 Caucasian patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50: 753-62.
- 13) Kato H, Yamakawa M, Ogino T. Complement mediated vascular endothelial injury in rheumatoid nodules: a histopathological and immunohistochemical study. *J Rheumatol* 2000;27:1839-47.
- 14) Mackley CL, Ostrov BE, Ioffreda MD. Accelerated cutaneous nodulosis during infliximab therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2004;10:336-8.
- 15) Scrivo R, Spadaro A, Iagnocco A, Valesini G. Appearance of rheumatoid nodules following anti-tumor necrosis factor alpha treatment with adalimumab for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:117.
-