

류마티스관절염 환자에서 Infliximab 투여 후 발생한 수포성 유천포창 1예

메리놀병원 류마티스내과

박 성 오 · 이 지 현

= Abstract =

A Case of Bullous Pemphigoid Arising after Infliximab Therapy in a Patient with Rheumatoid Arthritis

Seong Oh Park, Ji Hyun Lee

Department of Rheumatology, Maryknoll Hospital, Busan, Korea

Bullous pemphigoid is an autoimmune, subepidermal blistering disease commonly seen in the elderly. It is known as autoimmune bullous dermatoses with an estimated prevalence of 1 in 40,000 and shows no gender or racial predilection. It has an autoimmune nature with immunoglobulin (Ig) G and/or C3 complement targeting hemidesmosomal antigens located in the epidermal basement membrane zone. Drug-induced pemphigoid, although rare, can occur in patients taking penicillamine, furosemide, captopril, penicillin, or sulfasalazine, but infliximab-induced pemphigoid has not been reported. We experienced a case of infliximab-induced pemphigoid in 54-year-old woman with a 17-year history of rheumatoid arthritis.

Key Words: Infliximab, Bullous pemphigoid, Rheumatoid arthritis

서 론

수포성 유천포창은 표피 아래의 소낭(vesicle)과 수포(blister)를 특징으로 하는 후천성 자가면역질환이

다. 수포성 유천포창은 주로 60세 이상의 노인에서 발생하며 80세 이상에서 높은 유병률을 보인다. 전형적인 병변은 정상 혹은 벌집된 피부 위에 발생한 수포로 팔과 다리의 굴곡면과 서혜부, 액와부, 흉부와 복부에서 주로 관찰된다 (1).

<접수일 : 2010년 6월 10일, 수정일 (1차 : 2010년 7월 19일, 2차 : 2010년 8월 11일) 심사통과일 : 2010년 8월 12일>
※통신저자 : 이 지 현
부산시 중구 대청동 4가 12번지
메리놀병원 류마티스내과
Tel : 051) 461-2475, Fax : 051) 441-6950, E-mail : ete@lycos.co.kr

원인은 명확하지 않으나 표피 기저막에 위치한 반부착반점 항원(hemidesmosomal antigen)에 대한 immunoglobulin (Ig) G나 C3를 동반하는 자가면역성 질환으로 약물에 의한 경우는 드물기는 하나 penicillamine, captopril, furosemide, penicillin과 sulfasalazine과 같은 일부 약제가 수포성 유천포창을 발생시킨다고 알려져 있다 (2). 전선 치료제인 efalizumab과 같은 약제에서 수포성 유천포창의 발생이 보고된 바는 있으나 (3) infliximab에서 수포성 유천포창의 발생은 보고된 적이 없다. 저자들은 류마티스관절염 환자에서 infliximab 투여 후 발생한 수포성 유천포창 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례

환자: 54세 여자

주소: 복부, 서혜부, 수지의 발진, 소낭(vesicle) 및 미란

현병력: 1993년부터 류마티스관절염을 진단받고 이후 2003년 7월까지 methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine 등을 사용하였으며 2003년 7월 이후 leflunomide 20 mg으로 비교적 잘 조절되었다. 2008년 8월 CRP 10.4 mg/L (<3 mg/L)의 상승과 함께 다발성 관절염(활성관절수 20) 소견을 보여 adalimumab 주를 시작하였다. 이후 2009년 5월 다시 관절염 증상이 악화되면서 활성관절수가 26으로 늘어나고

조조강직 60분, CRP 11.94 mg/L (<3 mg/L) 소견 보여 infliximab 3 mg/kg로 전환하였으며 2009년 6월, 7월, 8월 3회 주사하였다. 2009년 9월 복부에서 서혜부에 이르는 부위에 발진, 소낭, 미란 등의 피부병변 관찰되고 좌측 중지부에 소낭 관찰되어 내원하였다.

과거력: 고혈압, 30년 전 결핵성 늑막염

가족력: 특이 사항은 없었다.

사회력: 술, 담배는 하지 않았다.

진찰소견: 내원시 활력 정후는 정상이었고 체온 또한 정상이었다. 하복부에서 서혜부까지 이르는 부위에 다수의 발진과 소낭 및 미란 등이 관찰되었으며 좌측 중지부에 소낭 관찰되었으며(그림 1, 2) 안구 및 구점막은 정상이었다.

검사실 소견: 내원 당시 말초 혈액 검사상 백혈구 $4,300 \times 10^3/\text{mm}^3$ (호산구 분획 40.2%, 림프구 분획 51.3%), 혈색소 13.3 g/dL, C-반응단백질은 1.32 mg/L (참고치 <3 mg/L), 적혈구침강속도는 19 mm/hr (참고치 0~30)이었다. 생화학적 검사에서는 AST/ALT는 정상, LDH 401 IU/L (참고치 <400)로 경한 증가 소견 보였고 류마티스인자는 442.6 IU/mL (참고치 <15)으로 증가 소견 보였다.

병리조직학적 소견: 피부 조직 생검의 광학 현미경 검사에서 표피하 수포(subepidermal blister)가 관찰되고(그림 3) 면역형광염색 검사상 기저막을 따라서 선상으로 침착된 IgG가 관찰되었다(그림 4).

치료 및 경과: Infliximab 사용 후 피부 병변이 발



Fig. 1. Multiple vesicles and erosion on groin.



Fig. 2. Vesicle on third finger, left.

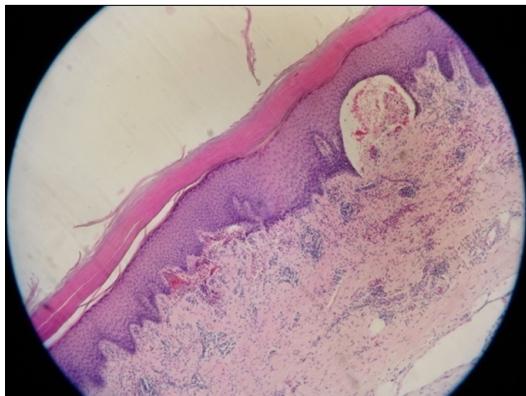


Fig. 3. Subepidermal bullae was found with inflammatory infiltrates on the dermis (hematoxylin and eosin, $\times 100$).

생한 병력과 피부 조직 생검의 광학현미경 검사 및 면역형광염색 검사상 infliximab에 의한 수포성 유천포창으로 진단하여 infliximab 주사를 중단한 후 기존의 약물인 leflunomide를 사용하였다. 이후 피부의 병변은 호전되었으며 재발 소견 없이 외래에서 경과 관찰 중이다.

고 칠

수포성 유천포창은 자가면역성 표피하 수포성 질환으로 주로 60세 이상의 연령에서 관찰된다. 인구 백만명 당 10명 정도의 유병률을 보이며 성별이나 인종에 따른 차이는 보고되지 않고 있다 (1). 주로 팔과 다리의 굴곡면과 서혜부, 액와부, 흉부와 복부에서 관찰되며 얼굴이나 목, 점막 등을 잘 침범하지 않는다. 5 mm~2 cm 정도의 액이 들어 있는 수포(blister)가 특징적으로 다소간의 소양감을 동반하는 경우도 있다. 주로 정상으로 보이는 피부나 흥반성 변화를 보이는 부위에서 발생하고 파열된 후에는 미란을 보이고 가피를 남기나 치유된 후에는 주로 반흔이나 색소 침착은 관찰되지 않는다. 환자의 약 20%에서는 구강점막에서도 병변이 관찰되며, 간혹 식도나 항문 또는 질점막에서도 수포나 미란성 병변이 발생할 수도 있다. 이러한 고전형 이외에도 작은 물집 유천포창, 결절성 유천포창, 지루성 유천포창, 흥피성 유천포창 등의 변형도 보고되고 있다 (4,5).

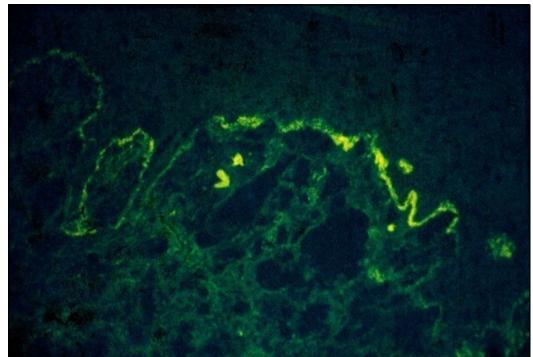


Fig. 4. Immunofluorescent stain of patient's serum shows linear pattern of IgG deposition on the epidermal basement membrane of normal skin.

수포성 질환은 화상이나 동상과 같은 물리 화학적 원인, 대상포진, 수포성 전염성 농가진 등에 의한 감염증, 고정 약진이나 Stevens-Johnson 증후군 등의 염증성 질환, 수포성 선천성 어린선양, 흥피증이나 수포성 표피박리증의 유전성 질환 등으로 다양한 원인과 인자들에 의해 피부에 수포가 발생할 수 있어 각각에 대한 정밀한 검사가 필요하다. 수포성 유천포창은 특징적으로 표피 기저막에 위치한 반부착반점 항원에 대한 IgG/C3를 동반한다. 그 병리기전으로는 반부착반점의 구성 단백질인 BPAg1과 BPAg2에 Ig G형의 자가항체가 결합하고 이 자가항체가 보체를 고정하여 화학매개물을 유도하여 그 결과 비만 세포의 탈과립과 염증세포의 침윤이 초래되어 반부착반점의 구조가 파괴됨에 따라 수포가 형성된다. BPAg1은 반부착반점의 비교원질성 세포내 구성성분으로 6 번 염색체의 단완부에 위치하며 BPAg2는 교원질성 세포막 투과단백으로 제 17형 교원질로 명명되며 10 번 염색체의 장완부에 위치한다. 이들 유전자는 분열하는 기저세포에서만 발현되어 세포의 성장과 분화에 밀접하게 관여한다 (6).

자가면역 기전을 유발시키는 원인으로는 외상이나 자외선, 정수압(hydrostatic pressure) 같은 요소가 역할을 할 것으로 생각되며 (7) 드물게 penicillamine, captopril, furosemide, penicillin, sulfasalazine과 같은 약제에 의해 유발되기도 한다 (2). 생물학적 제제의 사용시 발생이 보고된 바로는 건선의 치료로 efalizumab의 사용 후의 발생과 류마티스관절염 환자에서 etanercept를

사용한 후 발생된 보고가 있다 (8). Eflaizumab의 경우 2회 주사 이후 발생한 것으로 보고되고 있으며 저자들은 전선에 의한 기저막의 만성적인 파괴로 항원성이 변화하고 이에 따라 기저막에 대한 항체가 발생하여 수포성 유천포창이 생긴 것으로 추정하고 있다 (3). Etanercept가 유발하는 기전은 분명하지 않지만 etanercept의 TNF- α 에 대한 작용 감소에 의해 감수성이 있는 개인에서 수포성 유천포창과 같은 자가면역 질환이 발생된 것으로 추정된다.

Infliximab과 같은 TNF- α 억제제의 경우 육아종성 질환이나 호중구성 피부염, 혈관염, 자가면역 질환에서 관찰되는 피부 병변, 자가면역 수포성 질환 및 염증성 피부염 등 여러 가지 피부 질환에서 허가 사항 외의 사용(off-label use)이 보고되고 있다. 특히 미란농포낭포피부염(hidradenitis suppurativa), 피지성 농포증(pyoderma gangrenosum), 사르코이드증이나 크론씨 병과 같은 육아종성 질환에서 etanercept는 효과가 없으나 infliximab은 효과가 있었던 경우가 보고되고 있으나 본 증례의 경우 오히려 infliximab의 사용 후 자가면역 수포성 질환이 관찰되었다.

진단은 피부 조직 검사에 의해 이루어지며 표피하수포(subepidermal blister)와 함께 면역 형광 염색상 기저막에 염증세포의 침윤이 관찰할 수 있다.

대부분 저절로 치유되나 경우에 따라 수년간 지속되는 경우도 있다. 수포성 유천포창의 치료는 자가 항체 생산의 억제와 병적인 항체, 그리고 염증 매개체의 제거에 목표를 두고 있으며 보통 국소적으로 치료하나 심한 경우 스테로이드 1 mg/kg/day, azathioprine, mycophenolate mofetil, tetracyclines, 저용량 methotrexate 등을 사용한다. 사망률은 1년에 10~40%에 이르는 것으로 보고되고 있다 (9).

본 증례의 경우 류마티스관절염으로 infliximab 치료 중이던 54세 여자 환자에서 병리조직학적 소견에 의해 수포성 유천포창을 진단한 예로서 이 후 infliximab을 중단하고 별 치료 없이 1개월 후부터 피부의 병변은 호전되었다. 이 후 기존의 약물치료를 유지하면서 7개월째 재발 없이 외래에서 경과 관찰 중이다.

요약

Infliximab의 경우 수포성 유천포창에 대한 치료제로서의 사용이 보고된 바 있으나 (10) 수포성 유천포창을 일으킨 경우는 보고된 바가 없다. 이에 저자들은 류마티스관절염 환자에서 infliximab 투여 후 발생한 수포성 유천포창 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Cleveland Clinic: Current Clinical Medicine 2009. 1st ed. Chapter 44, Philadelphia, PA, Saunders, 2009.
- 2) Ferri FF. Ferri's Clinical Advisor 2010. 1st ed. p. 240, Philadelphia, PA, MOSBY, 2010.
- 3) Duong TA, Buffard V, André C, Ortonne N, Revuz J, Bagot M, et al. Efalizumab-induced bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:161-2.
- 4) Rongioletti F, Parodi A, Rebora A. Dyshidrosiform pemphigoid: report of an additional case. *Dermatologica* 1985;170:84.
- 5) Levine N, Freilich A, Barland P. Localized pemphigoid simulating dyshidrosiform dermatitis. *Arch Dermatol* 1979;115:320-1.
- 6) Tamai K, Li K, Uitto K. Identification of a DNA-binding protein (keratinocyte transcriptional protein-1) recognizing a keratinocyte-specific regulatory element in the 230 kDa bullous pemphigoid antigen gene. *J Biol Chem* 1994;269:493-502.
- 7) Pfau A, Hohenleutner U, Hohenleutner S, Eckert F, Landthaler M. UVA-provoked localized bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 1994;74:314-6.
- 8) Bordignon M, Belloni-Fortina A, Pigozzi B, Tarantello M, Alaibac M. Bullous Pemphigoid during Long-Term TNF-a Blocker Therapy. *Dermatology* 2009;219:357-8.
- 9) Chang YT, Liu HN, Wong CK. Bullous pemphigoid: a report of 86 cases from Taiwan. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:20-2.
- 10) Heffernan MP, Bentley DD. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with infliximab. *Arch Dermatol* 2006;142:1268-70.