

류마티스관절염 환자에서 Infliximab 사용 후 발생한 심방세동 1예

최종욱 · 태혜진 · 오일환 · 이민규 · 신진호 · 김태환 · 전재범 · 엄완식

한양대학교 의과대학 한양대학교병원 내과학교실

A Case of Atrial Fibrillation Induced by Infliximab in a Patient with Rheumatoid Arthritis

Jong-Wook Choi, Hye-Jin Tae, Il-Hwan Oh, Min-Kyu Lee, Jin-Ho Shin,
Tae-Hwan Kim, Jae-Bum Jun, Wan-Sik Uhm

Department of Internal Medicine, Hanyang University Medical Center,
Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Infliximab, a chimeric monoclonal immunoglobulin antibody to tumor necrosis factor (TNF)- α is widely used in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). The commonly reported cardiac side effects of infliximab include exacerbation of congestive heart failure, hypotension, and syncope. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances have been reported only rarely in a few case reports and to the best of our knowledge, there are no previous reports

on the occurrence of atrial fibrillation secondary to infliximab use in RA patients. Here, we report a case of acute atrial fibrillation with rapid ventricular response that occurred 24 hr after first dose of infliximab in a 55-year-old female patient with RA, who recovered to sinus rhythm after pharmacologic management.

Key Words. Infliximab, Atrial fibrillation, Rheumatoid arthritis

서 론

종양괴사인자- α (TNF- α) 억제제는 류마티스관절염의 활막에서 발현되어 염증 지속과 활막 증식에 중요한 역할을 하는 종양괴사인자를 억제함으로써, 메토트렉세이트(methotrexate)에 불응성인 류마티스관절염에서 증상 및 기능을 호전시킬 뿐 아니라 방사선학적 골과괴의 진행을 늦출 수 있다 (1,2). TNF- α 억제제는 구성 성분에 따라 etanercept, infliximab, adalimumab 등으로 나눌 수 있는데, 이 중에서 infliximab은 쥐에서 유래한 단백질과 인간에서 유래한 단백질을 결합한 키메라 단일클론항체(chimeric monoclonal antibody)이며, 종양괴사인자 수용체에 결합하여 염

증 신호 전달을 억제한다 (3).

TNF- α 억제제 사용 시 발생하는 부작용으로는 주사부위 반응, 주사 후 반응, 결핵의 재활성화, 감염, 말이집탈락(demyelination), 심부전, 피부반응, 악성종양 등이 있으나 최근까지 10년 이상 사용되면서 전반적으로 약제가 안전하다고 평가되고 있다. Infliximab 사용 시 발생하는 심혈관계 부작용으로는 심부전의 악화, 저혈압, 실신 등이 있으나, 부정맥과 관련된 부작용은 매우 드물게 보고되고 있으며 (4-8) 국내에서는 아직 보고가 없다. 저자들은 항류마티스제에 반응하지 않는 중증의 류마티스관절염 환자에게 infliximab을 처음 사용한 후 발생한 급성 심방세동의 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 55세 여자

주 소: 다발성 관절통

현병력: 환자는 9개월 전 개인 의원에서 류마티스인자 양성 류마티스관절염으로 진단받은 후 methotrexate, sulfasa-

<접수일 : 2011년 5월 18일, 수정일 (1차: 2011년 6월 18일, 2차: 2011년 7월 18일), 심사통과일 : 2011년 7월 19일>
통신저자 : 엄 완 식

서울시 성동구 행당 1동

한양대학교 의과대학 한양대학교병원 내과학교실

E-mail : wsuhm@hanyang.ac.kr

lazine, hydroxychloroquine, bucillamine을 복용하기 시작하였고, 2개월 전 본원으로 전원되어 외래에서 통원 치료를 시작하였다. 당시 류마티스인자는 음성이었으며, 관절염 증상을 조절하기 위해 3주 동안 입원 치료 받았다. 그 후 외래에서 증상하기 조절 위해 leflunomide를 추가로 복용하였으나 지속적으로 관절통을 호소하여 내원 1주일 전 외래에서 약물 조절 및 스테로이드 미니충격요법을 받았다. 그러나 환자는 이후에도 지속적으로 다발성 관절통을 호소하여 더 자세한 검사와 치료를 받기 위해 재입원하였다. 내원 당시 환자가 복용하고 있던 약은 prednisolone, methotrexate, leflunomide, nabumetone이었다.

과거력: 부정맥이나 심혈관질환을 시사할 만한 증상은 없었으며, 5년 전 위궤양으로 약물 치료받은 것 이외에 특이한 병력은 없었다.

사회력 및 가족력: 음주력 및 흡연력은 없었으며, 특이한 가족력도 없었다.

계통적 문진 및 신체 검진 소견: 입원 당시 활력징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박수 76회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C였다. 의식은 명료하였고 흉부 청진에서 호흡음과 심음은 정상이었으며 복부 진찰에서 특이소견은 없었다. 양측 어깨관절과 오른쪽 손목관절, 왼쪽 무릎관절 및 양측 발목관절에 압통이 관찰되었으며 왼쪽 손목관절에 종창과 압통이 관찰되었고, 왼쪽 셋째와 넷째 손허리손가락관절, 근위손가락뼈사이관절과 양측 둘째, 셋째, 넷째 발허리발가락관절에 굴곡변형 및 운동 범위 제한이 있었다. 양측 하지에 함요부종은 없었다.

검사실 소견: 내원하여 시행한 말초혈액검사에서 백혈구는 7,600/mm³였고 혈색소 9.4 g/dL로 감소되어 있었으며, 혈소판 396,000/mm³이었다. 적혈구침강속도는 114 mm/hr로, C-반응성단백은 5.0 mg/dL (0~0.3)로 상승되어 있었다. 항핵항체는 음성이었고, 류마티스 인자는 10 IU/mL 미만이었으며 항CCP항체는 음성이었다. 갑상샘자극호르몬은 0.95 uIU/mL, 유리 T4는 1.08 ng/dL로 갑상샘기능검사는 정상이었고, 심전도 검사는 정상동리듬이었다.

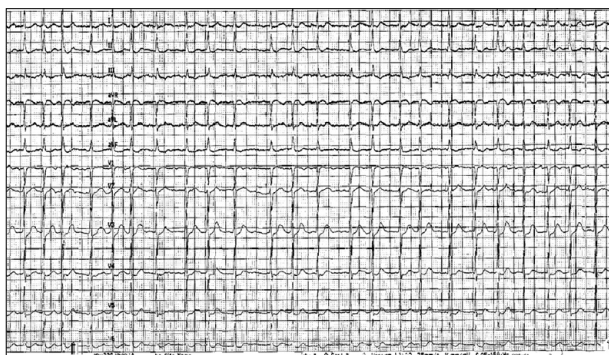


Figure 1. ECG, 12-lead electrocardiogram and rhythm strip showing atrial fibrillation with rapid ventricular response on presentation.

영상검사 소견: 내원 2개월 전과 변함없이 흉부 방사선사진에서 오른쪽 상폐야에 폐결핵 반흔이 보였다. 수부 방사선사진에서 전반적인 관절주위 골다공증과 왼쪽 셋째, 넷째, 다섯째 손허리손가락관절과 근위손가락뼈사이관절에 굴곡변형이 관찰되었으며 양 손목관절, 손목뼈사이관절, 손목손허리관절에 골미란 소견이 있었다.

치료 및 경과: 입원 당시 환자의 종합적인 소견은 1987년 ACR 분류기준에서 4개 이상의 항목을 만족하며, 새로운 ACR/EULAR 분류기준에서도 총 7점으로 류마티스관절염에 해당하였고 (9), 입원 후 MTX는 지속하였으며 leflunomide는 효과가 없어 중단하였다. 입원 2일째에 환자의 증상을 조절하기 위해 스테로이드 미니충격요법을 시행하였으나 증상의 호전은 미미하였으며 입원 3일째 오후 4시경 처음으로 200 mg의 infliximab을 3시간 동안 점적정맥주사하였다. Infliximab을 투여한 직후 특별한 초기 부작용은 관찰되지 않았으며 점차적으로 증상의 호전이 관찰되었으나, infliximab을 투여한 다음날인 입원 4일째, 오전 9시경에 환자가 갑자기 흉통과 어지러움을 동반한 가슴두근거림을 호소하였다. 당시 활력징후는 혈압 90/60 mmHg, 맥박수 84회/분, 호흡수 22회/분, 체온 36.4°C였고 맥박이 불규칙하게 측지되었다. 심전도검사를 시행한 결과, 분당 110회의 빠른 심실반응을 보이는 심방세동이 보여서(그림 1) 환자에게 저분량라파린 피하주사 및 경구 베타차단제를 투여하였다. 베타차단제 투여 후 1시간 경과 시점에서 150 mg의 amiodarone을 10분 동안 정맥주사하고 이어서 60 mg/hr로 점적정맥주사를 지속하였다. 환자가 부정맥 증상을 호소하고 나서 3시간이 지난 후, 증상이 호전되었으며 심전도검사 소견은 정상동리듬으로 회복되었다(그림 2). 그 후 시행한 심초음파에서 심방 내 혈전 없이 정상 소견이 관찰되어 헤파린 투여는 중지하였으며 amiodarone을 주사제제에서 경구제제(200 mg/일, 하루 1회)로 변경하였고, 더 이상 특별한 부작용이 나타나지 않아 입원 10일째에 퇴원하였다. 퇴원 후 3개월째에 amiodarone의 장기 사용에 따른 부작용을 우려하

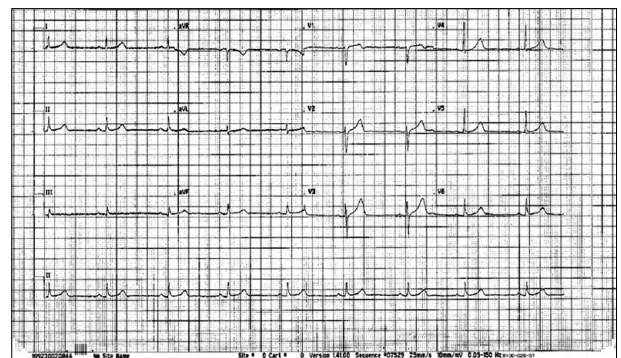


Figure 2. ECG, 12-lead electrocardiogram and rhythm strip after atrial fibrillation with rapid ventricular response reverted back to normal sinus rhythm following treatment with amiodarone.

Table 1. Case reports of arrhythmia after therapy with a tumor necrosis factor- α blocker or monoclonal anti-CD20 antibody

| | Age, y | Sex | Indication | Cardiac arrhythmia |
|-----------------------------|--------|--------|------------|--------------------------------------|
| After etanercept use | | | | |
| Wooten et al., 2000 (12) | 57 | Male | RA | Atrial fibrillation |
| After infliximab use | | | | |
| Singh et al., 2009 (8) | 60 | Male | RA | Supraventricular tachycardia |
| Anand, 2003 (4) | 52 | Female | CD | Second-degree atrioventricular block |
| | 70 | Male | CD | Type 2 sinoatrial exit block |
| Sood and Midha, 2004 (5) | 22 | Male | UC | Sinus bradycardia |
| Sote et al., 2008 (7) | 78 | Female | RA | Complete atrioventricular block |
| Boyer et al., 2005 (13) | 50 | Male | SpA | Ventricular tachycardia |
| Sofos et al., 2007 (6) | 25 | Female | CD | Complete atrioventricular block |
| After rituximab use | | | | |
| Arai et al., 2005 (14) | 79 | Male | MCL | Ventricular tachycardia |
| Poterucha et al., 2010 (15) | 79 | Female | SLL | Polymorphic ventricular tachycardia |

CD: Crohn's disease, MCL: Mantle cell lymphoma, RA: Rheumatoid arthritis, SLL: Small lymphocytic lymphoma, SpA: Spondyloarthritis, UC: Ulcerative colitis

여 propafenone (300 mg/일, 하루 2회)으로 변경하였고, 퇴원 후 7개월이 지난 현재 propafenone을 유지하고 정기적으로 infliximab을 투여하면서 추적 관찰하고 있다.

고 찰

심방세동은 가장 흔한 부정맥으로 발생 시간으로부터 48 시간을 기준으로 급성과 만성으로 나눈다. 심방세동의 원인으로는 심부전, 고혈압, 심근경색증, 폐혈전색전증, 판막성심장병, 폐렴, 갑상샘항진증, 알코올, 수술, 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증 등이 있으며, 드물게 심근병증, 협착심장막염, 동기능부전증후군, 폐암, 심장점액종, 심내막염, 혈색소침착증, 사르코이드증 등이 원인이 될 수 있다. 심방세동의 치료는 크게 동물동의 회복 및 유지, 심실반응의 조절, 항혈전요법 등으로 나누어지며, 급성과 만성을 기준으로 치료 계획이 달라진다 (10). 본 증례의 환자는 심방세동의 원인이 될 만한 기저 심질환이나 특별한 위험인자 없이 infliximab 투여 후 17시간이 지나서 부정맥 증상이 발생하였고 혈액학적으로 안정적인 급성 심방세동이 진단되어 약물학적 심장율동전환이 가능하였다. 이 환자에서 심방세동이 발생한 원인으로 infliximab이 가장 가능성이 높지만 저자들이 이에 대한 문헌 조사를 한 결과, TNF- α 억제제가 미주신경의 긴장항진을 조성하여 서맥성부정맥을 일으킬 수 있다는 가능성을 제시한 연구는 있었지만, 심방세동과 같은 빈맥성부정맥과의 연관성에 대해서 뚜렷하게 밝혀진 기전은 없었고, 단지 TNF- α 억제제가 관상동맥 혈류나 심근의 전기생리학에 직간접적으로 영향을 미칠 수 있다는 가설을 세워볼 수 있었다 (11). 그 밖에 TNF- α 억제제 투여 후 심방세동이 발생한 다른 증례로 류마티스관절염 환자에서 etanercept을 5개월 동안 사용 후 심방세동이 발생하였던 1예의 보고가 있었다(표 1) (12).

본 증례의 경우처럼 TNF- α 억제제로 인하여 부정맥이

발생하였을 때, 부정맥이 치료되더라도 TNF- α 억제제 치료를 지속해도 되는지, 다른 종류의 TNF- α 억제제로 변경해도 되는지 결정하는 것은 중요한 문제이다. 그러나 TNF- α 억제제를 계속 사용할 경우 부정맥이 재발하는지, TNF- α 억제제의 종류를 변경함으로써 부정맥 발생의 위험도가 달라지는지에 대한 연구는 아직 없다. 본 증례에서 저자들은 심방세동의 재발을 예방하기 위해 amiodarone을 함께 투여하면서 2주, 4주, 이후 2달 간격으로 infliximab 투여를 지속하였는데, 환자에게서 심방세동의 재발은 관찰되지 않았다. 따라서 심부전과 같은 기저 심질환이나 전도장애의 과거력이 없고 비교적 고령이 아닌 환자의 경우에서도 TNF- α 억제제 치료 후 부정맥이 발생할 수 있다는 것을 유념해야 하며, TNF- α 억제제 치료를 하기 전에 충분한 임상적 고려와 함께 심전도와 같은 심장검사가 선행되어야 할 것이다.

요 약

국내에 종양괴사인자억제제 사용 중 발생한 부정맥에 대한 보고가 없었으며 저자들은 류마티스관절염의 치료로 infliximab을 사용한 후 심방세동이 발생한 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-9.
2. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370:1861-74.

3. Knight DM, Trinh H, Le J, Siegel S, Shealy D, McDonough M, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 1993;30:1443-53.
4. Anand C. Heart block occurring during infliximab infusion: a report of two cases. *Am J Gastroenterol* 2003;98:S144.
5. Sood A, Midha V. Symptomatic sinus bradycardia with infliximab. *Indian J Gastroenterol* 2004;23:118-9.
6. Sofos S, Savoye G, Ramirez S, Bauer F, Lerebours E. Transient type III atrioventricular block after infliximab infusion in a fistulizing perianal Crohn's disease patient. *Am J Gastroenterol* 2007;102:217-9.
7. Sote Y, Green S, Maddison P. Complete heart block after infliximab therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:227-8.
8. Singh M, Diwan MM, Patel KC. A rare case of supra-ventricular tachycardia induced by Infliximab: a case report. *Cases J* 2009;2:147.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
10. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al; Task Force on Practice Guidelines, American College of Cardiology/American Heart Association; Committee for Practice Guidelines, European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation- executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006;27:1979-2030.
11. Lazzerini PE, Acampa M, Hammoud M, Maffei S, Capecchi PL, Selvi E, et al. Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, single-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with chronic arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:1958-65.
12. Wooten MD, Reddy GV, Johnson RD. Atrial fibrillation occurring in a patient taking etanercept plus methotrexate for rheumatoid arthritis. *Del Med J* 2000;72:517-9.
13. Boyer JF, Jamard B, El Mahou S, Laroche M, Mazières B, Cantagrel A, et al. New-onset acute heart failure and ventricular tachycardia after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:274-5.
14. Arai Y, Tadokoro J, Mitani K. Ventricular tachycardia associated with infusion of rituximab in mantle cell lymphoma. *Am J Hematol* 2005;78:317-8.
15. Poterucha JT, Westberg M, Nerheim P, Lovell JP. Rituximab-induced polymorphic ventricular tachycardia. *Tex Heart Inst J* 2010;37:218-20.