



Etanercept로 치료 중인 강직성척추염 환자에서 발생한 폐 크립토코쿠스증 1예

임채호¹ · 이상현² · 김호연² · 김완섭³ · 강성희¹ · 권세웅¹
김지완¹ · 박수연¹ · 안상희¹ · 유형민¹ · 김해림²

건국대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 류마티스내과², 병리학교실³

Pulmonary Cryptococcosis in a Patient with Ankylosing Spondylitis treated with Etanercept

Chae Ho Lim¹, Sang-Heon Lee², Ho-Youn Kim², Wan Seop Kim³, Seonghui Kang¹, Se Woong Kwon¹,
Jiwan Kim¹, Soo-Youn Park¹, Sang Hee An¹, Hyung Min Yu¹, Hae-Rim Kim²

Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine¹, Division of Rheumatology,
Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine², Department of Pathology, Konkuk
University School of Medicine³, Seoul, Korea

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disorder, commonly characterized by inflammation of axial skeleton and development of enthesopathies. Tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) shows good therapeutic responses in AS patients without good response to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Although TNFi are relatively safe for AS patients, serious opportunistic infections, including tuberculosis and fungal infection, could develop. Here, according to our knowledge, we report a first Korean case of pulmonary cryptococcosis in a patient with AS treated with etanercept. A 64 year-old man with AS

visited due to a newly appeared pulmonary nodule on a routine chest radiography. He had been administered etanercept for 5 months. Histologic findings of the lung nodule showed characteristic features of cryptococcosis. Etanercept was discontinued and oral fluconazole was administered, as there was no evidence of central nervous system involvement. After 7 months of treatment, chest CT showed an improvement of the pulmonary lesion.

Key Words. Ankylosing spondylitis, Pulmonary cryptococcosis, Etanercept, Tumor necrosis factor inhibitor

서 론

강직성척추염은 몸통 뼈대의 강직 및 부착부위 힘줄의 염증을 특징으로 하는 만성 염증성 질환이다. 현재까지 명확한 병인은 밝혀지지 않았지만 HLA-B27 유전자와 더불어 종양괴사인자가 이 질환의 진행에 중요한 역할을 하고 이를 억제하는 생물학적인 제제를 이용한 치료가 빠른 증

상 완화와 탁월한 효과를 보여주었다 (1). 1998년 etanercept가 강직성척추염 치료에 도입된 이후 현재 infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol 등이 사용되고 있다. 그러나 종양괴사인자억제제의 사용은 좋은 임상적 효과 이면에 정상적 면역 체계를 저해하여 결핵뿐만 아니라 진균 등의 기회 감염 발생 가능성을 높인다. 종양괴사

<Received : August 12, 2013, Revised (1st: September 17, 2013, 2nd: October 11, 2013), Accepted : October 11, 2013>
Corresponding to : Hae-Rim Kim, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Konkuk University Medical Center, 120-1, Neungdong-ro (Hwayang-dong), Gwangjin-gu, Seoul 143-729, Korea. E-mail : kimhaerim@kuh.ac.kr.

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2014 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.

인자억제제를 사용하는 치료가 기존의 항류마티스제제(disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)를 사용하는 치료에 비해 비 바이러스성 기회 감염의 위험도가 1.6배 가량 상승하였다 (2). 또한 infliximab을 투여한 환자에서 드문 진균 감염인 콕시디오이데스진균증(coccidioidomycosis)의 발생 위험도는 투여하지 않은 환자에 비해 5.23배 높았다 (3). 크립토코쿠스증(cryptococcosis)도 중양괴사인자억제제 사용 후 발생할 수 있는 진균 감염 중 하나이다. 난치성 건선 소아 환자에서 etanercept 사용 후 국소적인 피부 *Cryptococcus albidus* 감염이 보고된 적은 있으나 이 약제와 관련된 폐 크립토코쿠스증이 발생은 아직까지 보고된 바 없다 (2,4). 저자들은 강직성척추염으로 5개월간 etanercept 투여 중인 환자에서 주기적 흉부단순촬영에서 우연히 발견된 폐결절을 조직 검사를 통해 폐 크립토코쿠스증으로 진단하고, fluconazole 경구 투여로 치료한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 64세 남자

주 소: 흉부 방사선 검사상 새롭게 발견된 폐결절

현병력: 1년 6개월 전 요통이 지속되어 내원하였다. 요통은 10개월 전 시작되었고 아침에 일어나면 강직감이 심하였고 활동으로 호전되는 양상을 보였다. 골반엑스선에서 양쪽 grade 2의 엉치엉덩관절염, HLA-B27 양성, 염증성 요통의 임상증상으로 강직성척추염을 진단받았다. 진단 4개월 후 중양괴사인자억제제 사용을 고려하여 시행한 잠재결핵 검사에서 활동성 폐결핵이 진단되어 9개월간 항결핵제 치료 후 완치 판정을 받았다. 이후 지속적인 비스테로이드항염제와 설파살라진 복용에도 요통의 증상이 호전되지 않고 BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) 5.8, 적혈구침강속도 43 mm/hr (정상범위 0~15), C-

반응단백 0.50 mg/dL (정상범위 0.01~0.3)로 상승되어 있어 5개월 전부터 etanercept 피하주사 50 mg/주 투여를 시작하였고 그 후 요통과 강직감은 호전되었다. 기침이나 가래 등 특이적인 호흡기 증상은 없었으나 폐결핵 치료 후 1년 경과 시점에서 시행한 정기 흉부단순촬영에서 좌하엽의 폐결절이 관찰되어(Figure 1A) 세균성 폐렴 의심하에 경험적 항생제로 augmentin 375 mg (amoxicillin 250, clavulanate 125) 1일 3회 2주간 복용하였지만 결절의 크기는 변화가 없었다.

과거력: 8년 전 기흉과 폐기종으로 치료 받았고, 고혈압이나 당뇨 등의 병력은 없었다.

사회력: 흡연력은 20갑년이나 15년 전 금연하였고 음주력은 없었다. 8년 전까지 안마사로 일하였고 이후 현재까지 무직이며 연립주택 반지하층에서 거주하고 있다.

신체검사: 활력징후는 혈압 128/81 mmHg, 맥박 91회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.0도였고, 실내공기에서 산소포화도는 98%였다. 특별한 피부 병변 및 림프절 비대 소견은 없었다. 또한 흉부 청진상 특이소견 없었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 $5,240 /\text{mm}^3$, 혈색소 10.7 g/dL, 혈소판 $293,000 /\text{mm}^3$, 적혈구침강속도 24 mm/hr, C-반응단백 0.04 mg/dL이었다. 객담의 결핵균에 대한 항산성 염색 및 배양 검사에서는 음성이었으나 혈청 크립토코쿠스 항원이 양성하였고 사람면역결핍바이러스 항체검사는 음성이었다. 뇌척수액 검사에서 뇌척수액압력 10 cmH₂O (정상범위 5~18), 백혈구 $3 /\text{mm}^3$ (정상범위 0~5), 포도당 72 mg/dL (정상범위 40~70), 총단백 33.9 mg/dL (정상범위 15~50)이었고, 크립토코쿠스 항원, india ink 검사, 세균과 진균 배양 모두 음성이었다.

방사선 소견: 1년 전과 비교하여 단순흉부촬영에서 좌하엽에 새롭게 발생한 고립성 결절이 관찰되어(Figure 1A, 1B) 시행한 흉부 컴퓨터 단층촬영 검사에서 지름 1.8 cm의 균질한 내부를 보이는 결절이 관찰되었다(Figure 2A). 그

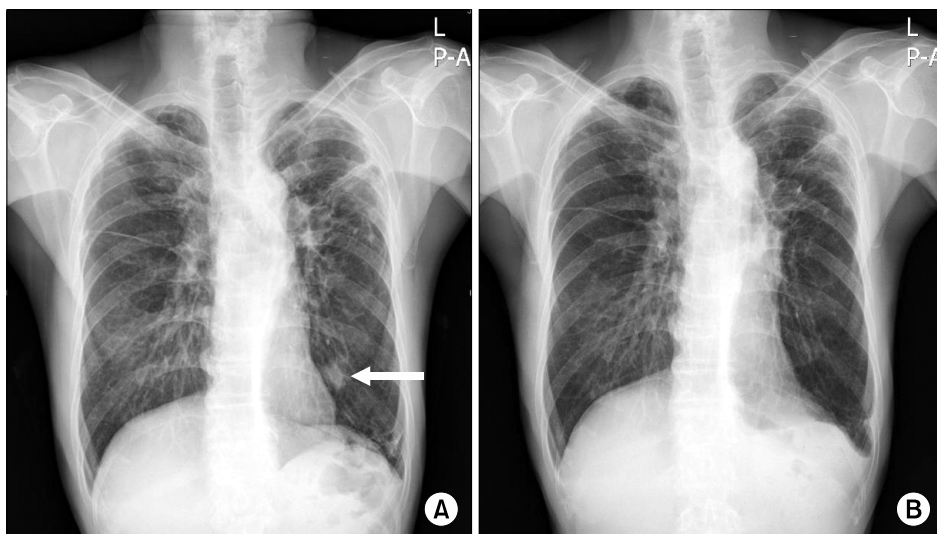


Figure 1. Chest radiograph showed a newly appeared solitary nodule (arrow) in the left lower lung (A) compared with a chest radiograph taken a year ago (B).

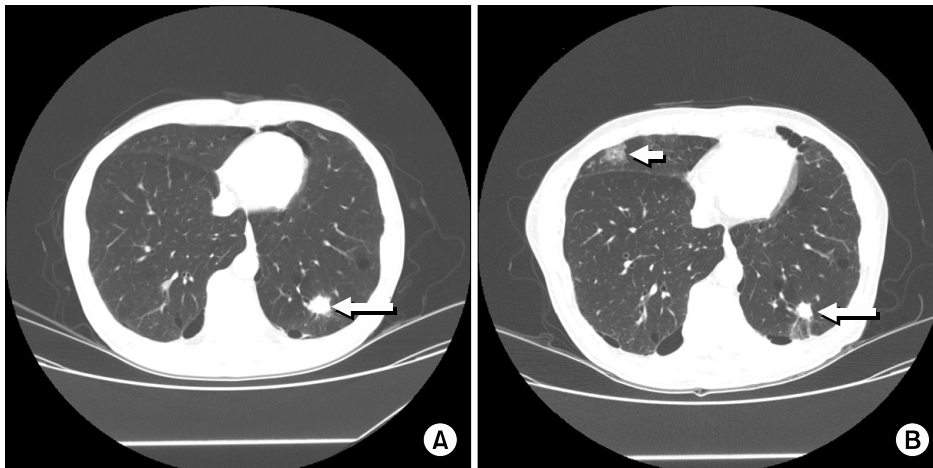


Figure 2. Computed tomography (CT) of the lung showed an 18 mm-sized nodule with irregular margins (arrow) in left lower lobe (A). After 7 months with fluconazole treatment, follow up CT showed reduced size of the pulmonary nodule (long arrow) and newly developed ground glass opacity in right middle lobe (short arrow) (B).

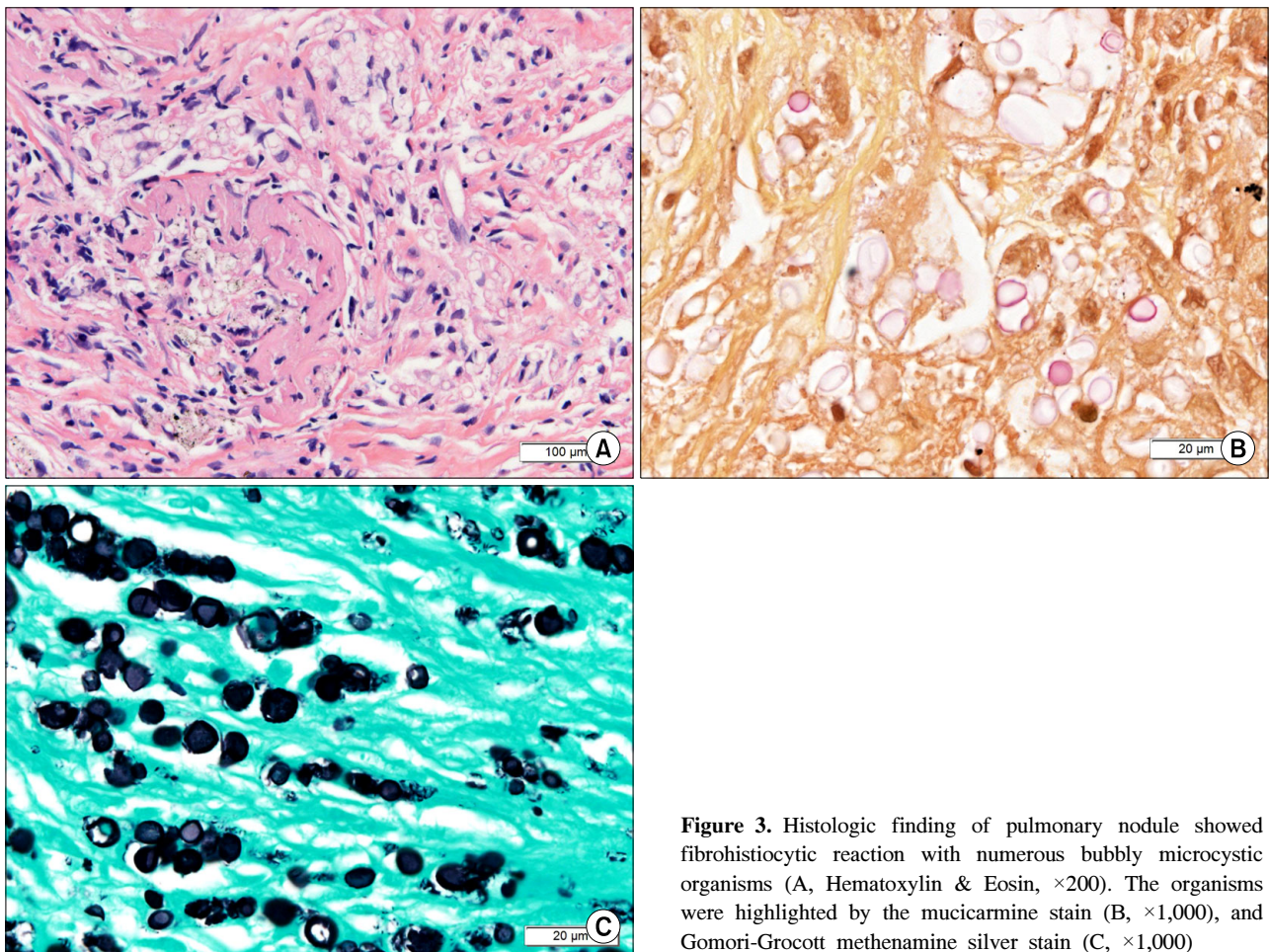


Figure 3. Histologic finding of pulmonary nodule showed fibrohistiocytic reaction with numerous bubbly microcystic organisms (A, Hematoxylin & Eosin, $\times 200$). The organisms were highlighted by the mucicarmine stain (B, $\times 1,000$), and Gomori-Grocott methenamine silver stain (C, $\times 1,000$)

밖에 양측 폐기종과 이전 염증 및 감염의 흔적으로 섬유화, 건인성 기관지 소견이 보였다.

병리검사 소견: 종양성, 감염성, 염증성 등 결절의 성상을 감별하기 위해 좌하엽 고립성 결절에서 컴퓨터단층촬영 유도하 경피 폐생검을 시행하였다. 병리 검사에서 비괴사성 육아종이 관찰되었고, mucicarmine stain, Grocott-Gomori

methenamine silver stain, periodic acid Schiff 염색에서 양성 반응을 보였다(Figure 3).

치료 및 경과: 신경학적 진찰 및 뇌척수액 검사에서 이상 소견이 없어 뇌척범 없는 폐 크립토코쿠스증으로 진단하고 fluconazole (400 mg/일)을 경구 투여하였고 etanercept 투여를 중단하였다. Fluconazole 투여 7개월 후 기침, 가래 및

흉통이 발생하여 시행한 흉부 컴퓨터 단층촬영에서 기존 좌하엽 결절은 지름이 1.8 cm에서 1.3 cm로 감소하여 fluconazole에 반응한 것으로 판단되었고, 우중엽의 새로운 간유리 음영 소견은 세균성폐렴으로 의심되어 moxifloxacin (400 mg/일)을 2주간 투여하였고 이후 증상이 소실되었다 (Figure 2B).

고 찰

강직성척추염의 치료에 비스테로이드항염제와 더불어 중양괴사인자억제제는 이미 표준 치료로 자리잡아, 2010년 개정된 ASAS/EULAR 치료 지침에서도 강직성척추염에 대한 주된 약물 치료로 이 두 약제를 우선적으로 제시하고 있다 (5). 중양괴사인자억제제를 사용한 연구들에 대한 메타분석에 따르면 중양괴사인자억제제를 사용한 군이 사용하지 않은 군에 비해 증상 개선과 치료에 대한 반응 측정 기준인 ASAS (ASsessment in Ankylosing Spondylitis) 20 반응률이 12/14주에는 2.21배, 24주 후 1.83배 높음을 보여주었고, 이와 비슷하게 BASDAI 50 반응률도 12/14주 2.87배, 24주 후 3.39배 높은 결과를 보여주었다 (6). 이 약제는 강직성척추염 외 류마티스관절염, 건선관절염, 연소성관절염, 염증성장질환에 승인되어 사용되고 있으며 다양한 염증성 피부 질환, 천식, 증근무력증에서도 임상 연구가 진행 중에 있어 점차 적응증이 확대될 것으로 예상된다 (7-9).

약제 사용량과 적응증의 확대와 더불어 약물 부작용에 대한 빈도 및 기전 연구도 활발히 발표되고 있는데, 다양한 기회감염 중 결핵에 대한 위험성은 잠재결핵의 치료 후 뚜렷이 감소되고 있으나 진균 감염에 대한 예방법은 없는 실정이다. 중양괴사인자억제제와 관련된 진균 감염에 대한 Tsiodras 등의 연구에서는 전체 281명의 감염 중 히스토플라스마증(histoplasmosis)이 30%, 칸디다증(candidiasis)이 23%, 아스페르길루스증(aspergillosis)이 23%, 콕시디오이데스진균증이 13%, 크립토코쿠스증이 12%를 차지함을 보고하였고 Salmon-Ceron 등의 연구에서는 전체 45예의 비결핵성 기회감염에서 10예가 진균 감염이었고 뉴모시스티스병(pneumocystosis)이 5예, 아스페르길루스증이 3예, 크립토코쿠스증이 2예를 차지함을 보고하였다 (10,11). 국내에도 2004년 중양괴사인자억제제가 도입되어 사용된 이후에 *Aspergillus*, *Candida* 등과 관련된 진균 감염이 보고되었다 (12,13).

크립토코쿠스증은 피막으로 싸인 효모 유사 진균인 *Cryptococcus neoformans* 또는 *C. gatti*에 의한 전신적인 감염으로 인체면역결핍바이러스 환자에서 빈번히 나타나며 최근에 비 인체면역결핍바이러스 환자에서도 발생이 증가하고 있다 (14). 폐 크립토코쿠스증의 임상 양상은 개체의 면역 상태에 의존하며 기침(54%), 흉통(46%), 가래(32%) 등의 증상이 나타날 수 있으나 1/3의 환자에서는 무증상을 보인다 (14). 크립토코쿠스증에 대한 치료는 질환의 중증도, 중추신경계 침범 여부에 따라 달라지기 때문에 중추신

경계 침범 여부를 평가를 위해 뇌척수액 검사를 시행해야 한다. 경증이고 중추신경계 침범이 없는 크립토코쿠스증에 대해서는 fluconazole (200~400 mg/일) 또는 itraconazole (200~400 mg/일)을 6~12개월 동안 투여하거나 amphotericin B (0.5~1.0 mg/kg/일)를 총량 1~2 g 범위에서 투여할 수 있다. 중증 또는 중추신경계 침범이 있는 크립토코쿠스증에 대해서는 amphotericin B (0.7~1.0 mg/kg/일)와 flucytosine (100 mg/kg/일)을 병합하여 2주간 투여 후 유지요법으로 fluconazole (400 mg/일)을 최소 10주 이상 투여하거나 amphotericin B (0.7~1.0 mg/kg/일)와 flucytosine (100 mg/kg/일)을 병합하여 6~10주 투여하거나 amphotericin B (0.7~1.0 mg/kg/일)를 단독요법으로 6~10주 투여할 수 있다 (14).

중양괴사인자억제제 사용 후 심각한 감염은 약물 사용 1년 이내에 가장 빈번히 발생하고 고령, 스테로이드 사용, 그리고 만성 폐 및 신장 질환이 위험 요인으로 작용한다 (15). 본 증례 환자도 중양괴사인자억제제 사용 시 감염의 위험 요인 중 고령, 만성 폐질환을 가지고 있었고, 약물 투여 후 5개월이라는 비교적 초기에 발생하였다. 환자는 감염을 의심할 만한 폐증상이나 검사실 이상 소견이 없었으나 정기적인 단순흉부촬영에서 우연히 발견되었기 때문에 비교적 질환이 진행되지 않고 국소적 진균 감염 상태에서 치료를 하여 좋은 결과를 보일 수 있었다. 따라서 감염의 위험 인자를 가지고 있는 경우 특이적인 증상이 없더라도 주기적인 흉부 단순촬영 검사를 통해 무증상의 진균 감염에 대한 조기 진단과 적절한 치료가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

강직성척추염에 대한 주된 약물 치료로 중양괴사인자억제제의 사용이 증가하면서 좋은 치료 효과를 보이고 있으나 이와 함께 기회 감염의 발생 가능성도 증가하고 있다. 진균 감염은 결핵과는 달리 예방적 치료가 불가능하고 무증상 감염이 많다는 문제점을 가지고 있다. 저자들은 강직성척추염 환자에서 etanercept 사용 후 폐 크립토코쿠스증이 발생하여 항진균제로 치료한 증례를 국내에서 처음으로 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346:1349-56.
- Baddley JW, Winthrop KL, Chen L, Liu L, Grijalva CG, Delzell E, et al. Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results of the SAFETY Assessment of Biologic ThERapy (SABER) Study. *Ann Rheum Dis*. In press 2013.
- Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, Villanueva I, Lisse J, Gluck O, et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2004;50:1959-66.

4. Hoang JK, Burruss J. Localized cutaneous *Cryptococcus albidus* infection in a 14-year-old boy on etanercept therapy. *Pediatr Dermatol* 2007;24:285-8.
5. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
6. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araújo VE, Kakehasi AM, Andrade EI, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2013;33:2199-213.
7. Mazza J, Rossi A, Weinberg JM. Innovative uses of tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Dermatol Clin* 2010;28:559-75.
8. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006;354:697-708.
9. Dalakas MC. Novel future therapeutic options in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2013;12:936-41.
10. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008;83:181-94.
11. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolas N, et al; RATIO group. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70:616-23.
12. Park HS, Lee JB, Park JY, Shim KN, Sung YA, Koo HS, et al. A Case of Esophageal Aspergillosis Developed in Patient with Rheumatoid Arthritis. *Infect Chemother* 2007;39:327-31.
13. Lee KS, Lee HY, Lee SW, Jung HJ, Song JS. A Case of Candida Bursitis Associated with Etanercept Treatment in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *J Korean Rheum Assoc* 2008;15:175-9.
14. Jonathan C, William GP, Steven MO. *Infectious Diseases*. 3rd ed. p. 1823-52, Edinburgh, Mosby Elsevier, 2010.
15. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen HJ, Klopsch T, Zink A, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 2011;70:1914-20.