

## Rituximab 치료로 호전된 재발성 베게너 육아종증

한지원 · 강귀영 · 반태현 · 조익현 · 박성환

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

### A Case of Relapsing Granulomatosis with Polyangiitis Treated Successfully with Rituximab

Ji Won Han, Kwi Young Kang, Tae Hyun Ban, Ik Hyun Jo, Sung-Hwan Park

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,  
Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a rare anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated with systemic disease characterized by granulomas and vasculitis affecting small and medium vessels. Neurological manifestations in GPA are less frequent than classical manifestations, such as lung and kidney involvement, and cranial nerve palsies are much rarer. Cyclophosphamide and glucocorticoids have been conventionally administered as an initial induction immunosuppressive therapy for GPA. However,

increasing evidence has demonstrated the efficacy and safety of rituximab, an anti-B cell monoclonal antibody, for the treatment of GPA. Herein, we describe a successful treatment of relapsing GPA with cranial nerve involvement using rituximab in a 56-year-old male patient who was previously treated with cyclophosphamide plus glucocorticoids.

**Key Words.** Granulomatosis with polyangiitis, Cranial nerve, Rituximab

### 서 론

베게너 육아종증(granulomatosis with polyangiitis)은 주로 상기도 및 하기도, 신장을 침범하는 전신 질환으로, 침범 조직에서는 괴사, 육아종성 변화, 혈관염이 특징적으로 나타난다 (1). 항호중구 세포질 항체(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)가 혈청에서 흔히 나타나며, 대표적인 항체는 anti-PR3/c-ANCA이다 (2). 항 CD20 단클론성 항체인 rituximab은 지난 40여 년간 관해 유도의 표준 치료였던 cyclophosphamide 및 glucocorticoid 병용치료와 비교하여 관해 유도에서도 효과가 떨어지지 않을 뿐만 아니라, 재발성 베게너 육아종증에서는 오히려 더 효과가 우월하

다고 보고된 바 있다 (3). 국내에서는 류마티스 관절염 및 루푸스, 종양성 질환들 이외에 청피반성 혈관염을 rituximab 및 cyclophosphamide로 치료한 1례가 보고된 바가 있으나 (4), 베게너 육아종증을 rituximab으로 치료한 증례보고는 아직 없는 상태이다.

저자들은 안면 신경 침범으로 cyclophosphamide 및 glucocorticoid 치료 후 재발한 베게너 육아종증 환자에서 rituximab 치료로 호전된 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

### 증례

환자: 56세 남자

<Received : June 22, 2013, Revised (1st: August 20, 2013, 2nd: October 10, 2013), Accepted : October 16, 2013>  
Corresponding to : Kwi Young Kang, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Catholic University of Korea, Incheon St. Mary's Hospital, 56, Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 403-720, Korea. E-mail : kykang@catholic.ac.kr

print ISSN: 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.

### 주 소: 복시

**현병력:** 상기 환자는 2009년부터 만성 중이염을 진단받고 치료받아 왔던 환자로, 2011년 3월 양측 만성 비후성 부비동염, 비중격 천공, 비점막 출혈이 쉽게 일어나는 소견 있어 부비동 점막의 조직 검사를 시행하였다. 검사 당시 양쪽 다리의 점상 출혈 소견이 동반되어 있었으며, 양쪽 중이염, 특히 우측 미로염으로 우측 귀는 거의 청력을 소실한 상태였다. 조직 검사 결과 육아종성 염증 소견(Figure 1) 및 코의 염증 소견, 시행한 흉부 CT에서 발견된 결절, 소변 검사에서 현미경적 혈뇨 소견을 보여 베게너 육아종증으로 진단받았다. 이후 류마티스내과에서 kg당 1 mg의 prednisolone 및 cyclophosphamide 750 mg 3회 치료받았으나 증상 재발되어 본원으로 의뢰되었고, 2012년 4월까지 총 7차례 cyclophosphamide 750 mg 치료받고 증상 호전된 상태로 매일 경구 prednisolone 10 mg 및 매주 methotrexate 10 mg 복용하면서 약 9개월간 외래 경과 관찰하였으나, 내원 7일 전부터 우안의 불편감과 함께 복시 증상이 점점 악화되어 입원하였다. 환자는 해당 증상으로 내원 2일 전 본원 안과 외래를 방문하였으나 각막, 망막 등의 안과적 검진에서는 큰 이상 소견은 보이지 않았고, 시력도 정상으로 유지되는 상태였다.

**과거력 및 사회력:** 5년 전 진단받은 고혈압으로 약 복용 중이었으며, 4년 전 부비동염 진단받고 수술받은 경력이 있었다. 3년 전 양쪽 중이염 및 우측 미로염 진단받았고 지속적인 우측 청력 감소가 있는 상태였다. 흡연력은 없었고 2년 전부터 금주 중인 상태였다.

**가족력:** 특이 사항 없음

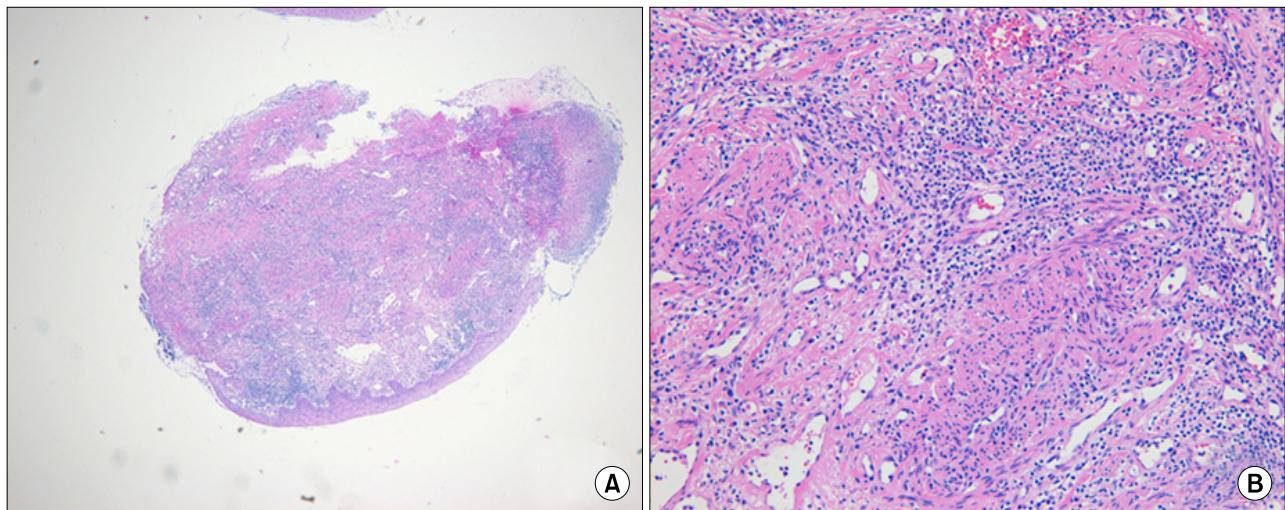
**신체검사:** 입원 시 측정하였던 생체징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박 60회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.7°C이었다. 경부 및 흉부, 복부, 사지 및 피부 검진에서 특이 소견은 관찰되지 않았다. 신경학적 검진에서 대광반사, 시야 장애

는 관찰되지 않았으나 우안의 외전 장애가 관찰되었고, 특히 우측으로 응시할 때 복시 증상이 더욱 악화되는 양상으로, 6번 뇌신경(외전신경) 마비가 의심되는 소견이었다. 이 외에 우측 청력 감소 소견도 여전히 보이고 있었다.

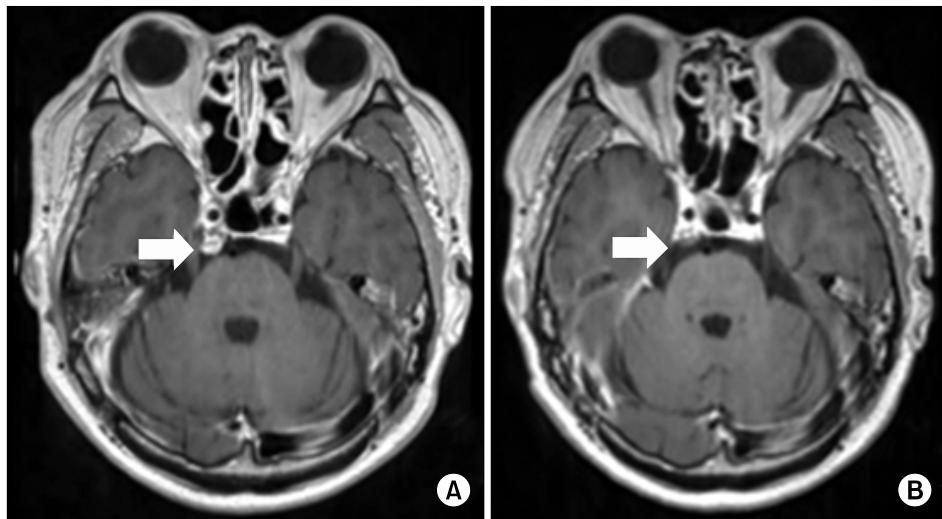
**검사실 소견:** 입원하여 시행한 말초 혈액 검사에서 백혈구  $11,600/\text{mm}^3$  (중성구 80.7%, 림프구 13.4%, 단핵구 5.6%, 호산구 0.2%, 호염구 0.1%), 혈색소 12.8 g/dL, 혈소판  $224,000/\text{mm}^3$ 으로, 백혈구 증가 및 빈혈 소견을 보이고 있었다. 생화학 검사에서 혈액 요소질소 20.1 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, 총 단백 7.0 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, AST/ALT 20/19 U/L, 총 빌리루빈 0.71 mg/dL, 나트륨 144 mEq/L, 칼륨 4.0 mEq/L로 정상수치였고, LDH는 484 U/L (정상치: 250~450)로 증가되어 있었다. ESR 27 mm/h, CRP 0.18 mg/dL (정상: 0.01~0.47)이었으며 소변검사에서 백혈구, 적혈구는 관찰되지 않고 단백뇨도 관찰되지 않는 정상 소견이었다. 진단 당시에는 c-ANCA는 음성이었으나 p-ANCA 2018AAU로 양성이었던 환자로, 본 병원으로 전원되어 시행한 ANCA는 모두 음성 소견이었다.

**방사선 소견:** 진단 당시 흉부 CT에서 결절이 보였던 환자이나 내원 당시 단순 방사선 사진에서는 특이 소견 관찰되지 않았다. MRI T1 강조 영상에서 뇌 실질에서의 이상소견은 관찰되지 않았으나 우측 사대(clivus)에서 6번 뇌신경(외전신경)이 진입하는 부분(Dorello's canal)의  $5 \times 9 \times 11$  mm 크기의 조영 증강되는 결절이 발견되었으며(Figure 2A), 이는 이전 뇌 영상 검사에서는 보이지 않은 소견이었다.

**치료 및 경과:** 증상 완화를 위해 methylprednisolone (250 mg/일)을 8일간 투여하였으나 증상 호전은 보이지 않았다. 이후 투베르쿨린 검사 및 결핵균 특이 항원자극 인터페론 감마 분비검사(Interferon gamma releasing assay)를 시행하였고 음성임을 확인 후 kg당 1 mg의 경구 prednisolone과 함께 rituximab을  $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 로 투여하기 시작하였으며, 1



**Figure 1.** Biopsy specimens of the paranasal sinus showing necrotic granulomatous vasculitis without caseous necrosis (A: Hematoxylin and eosin stain,  $\times 40$ ; B:  $\times 200$ ).



**Figure 2.** (A) Contrast-enhanced T1-weighted image showing an enhancing nodule at the Rt. petroclival region, entrance site of the right abducens nerve, and Dorello's canal, suggesting Wegener's granuloma. (B) Contrast enhanced T1-weighted image showing complete resolution of an enhancing nodule after 8 weeks of treatment with rituximab.

주일에 한 번 총 3차례 투여하고 4차 투여를 고려하였으나, 3차 투여 후 일주일 후 우측 대뇌부의 대상 포진이 발생하였다. Acyclovir 투여 중 급성 신부전이 발생하였고 보존적 치료 후 회복되었지만, rituximab은 추가 투여하지 않고 경과 관찰하기로 하였다. 복시 증상은 여전히 남아있는 상태였다. 이후 kg당 1 mg의 경구 prednisolone만 유지하면서 경과 관찰하였고, 이후 서서히 복시 증상은 호전 추세를 보였고, prednisolone은 서서히 감량하기 시작하였다. Rituximab 투여를 시작한 지 8주가 경과한 후 복시는 모두 호전되었으며 치료 반응 평가를 위해 뇌 MRI를 다시 촬영하였고, 6번 뇌신경의 주행 경로를 따라 발생하였던 결절은 완전히 사라진 것을 확인할 수 있었다(Figure 2B). 이후 환자는 현재 경구 prednisolone을 10 mg까지 감량하였으며, 증상 악화 없이 외래 추적 관찰 중이다.

### 고 찰

베게너 육아종증은 1931년 Klinger에 의해 처음 서술되었는데, 당시에는 결절성 다발 동맥염의 일종으로 생각되었지만, 1936년과 1939에 Wegener에 의해 더욱 세분화되어 분류되게 되었고, 이후 "Wegener's granulomatosis"로 불리게 되었으나 2011년 American College of Rheumatology (ACR) 및 European League Against Rheumatism (EULAR)의 권고에 따라 병리학적 및 임상적인 특성에 맞춰 "Granulomatosis with polyangiitis"로 명명하기로 하였다. 베게너 육아종증은 주로 상기도 및 하기도에 육아종성 염증이 발생하며, 괴사성 혈관염이 소혈관, 또는 중혈관에 걸쳐 발생하는 전신 질환으로 괴사성 신염도 흔하게 발생한다. 베게너 육아종증에서 ANCA는 80~90%에서 양성으로 나타나는데, 대부분의 환자에서(80~90%) PR3-ANCA가 효소면역 검정법에서 검출되거나, 면역형광법에서 cytoplasmic pattern을 보이는 c-ANCA가 양성으로 나타난다 (2). 본 환자는 진단 당시 p-ANCA가 양성으로 나타났으나, 전체 베게너

육아종증 환자의 약 10%에서는 p-ANCA가 양성일 수 있으며, 특히 척수병증이나 뇌신경 침범과 같은 신경학적 침범을 보이는 환자에서 p-ANCA 양성을 높아질 수 있다고 보고된 문헌도 있다 (5).

유병기간 중 대부분의 환자(90%)에서 본 증례와 같이 부비동염 등의 이비인후과적 증상 및 증후가 발생하게 되고, 이 외에 폐(85%), 신장(70%)에도 흔하게 나타나게 된다 (1). 이에 따라 1990년 ACR에서 발표한 진단 기준에 따르면, 베게너 육아종증의 진단은 1) 코 혹은 입의 염증, 2) 흉부 방사선상에서 결절, 고정된 침윤, 공동과 같은 이상 소견, 3) 소변 침전물의 이상(적혈구 원주를 동반하거나, 혹은 동반하지 않는 현미경적 혈뇨), 4) 동맥 혹은 혈관 주위의 육아종성 염증이 생검에서 증명으로 이루어진 4가지 기준을 따르게 되며 이 중 2가지 이상의 기준을 만족하면 88%의 민감도 및 92%의 특이도로 베게너 육아종증을 진단할 수 있다고 알려져 있다 (6). 본 증례에서 보였던 신경 침범은 일반적으로 나타나는 호흡기나 신장 침범보다는 드문 것으로 보고되고 있는데, 특히 뇌신경 침범은 5~10%의 환자에서 나타날 수 있고, 이러한 증상들은 신경의 주행 경로를 따라서 국소적인 육아종성 혹은 염증성 변화가 나타남에 따라 발생한다 (7).

베게너 육아종증의 표준 관해 유도 치료는 cyclophosphamide와 glucocorticoid를 포함한 강력한 면역억제 치료를 조기에 시행하는 것인데, 그렇지 않을 경우 90%의 환자에서 사망할 정도로 치명적인 질환들이 때문이다 (1). 이에 따라 관해가 유도되는데 걸리는 기간은 대개 2개월에서 6개월 가량이며 85%에서 90%의 환자에서 관해가 유도되고, 여기에서 75%는 완전 관해를 경험하게 된다 (8,9). 관해를 유지하기 위한 치료로는 methotrexate와 azathioprine, mycophenolate mofetil이 효과가 있는 것으로 알려져 있는데, methotrexate 및 azathioprine은 효과에 큰 차이가 없고 azathioprine이 mycophenolate mofetil보다 효과적이라는 것이 알려져 있다 (10,11). 관해가 있었던 환자에서 재발은 비교적 흔하게

나타나는데, cyclophosphamide 및 glucocorticoid 병용치료를 받은 10~50%의 환자는 재발성 혹은 치료 저항성 경과를 겪게 된다고 보고되고 있다 (9). 베게너 육아종증이 재발하였을 때 전통적으로는 초기 면역억제 치료를 재시행하는 방법을 사용했지만, 2001년부터 이러한 면역억제 치료를 대신해 rituximab이 사용될 수 있다는 사실이 알려지기 시작하였다 (12). 최근에는 재발성 베게너 육아종증에서 rituximab이 cyclophosphamide에 비해 오히려 우월한 결과를 보인다는 단기 무작위 연구(RAVE trial) 결과도 보고되고 있다 (3). Rituximab은 B 림프구를 감소시킬 수 있는 항 CD-20 단클론성 항체로, ANCA의 유무, 역가와는 관계없이 재발성, 치료 저항성 베게너 육아종에 효과적인데, 이는 베게너 육아종증의 질병 형성 과정 자체에 B 림프구가 중요한 역할을 하기 때문으로 생각되지만, 아직 그 기전이 명확하게 밝혀지지는 않았다 (12). Rituximab 투여 후 수일에서 수주 이내에 효과가 나타나나, 본 증례와 같이 육아종성 병변을 형성한 경우 수주에서 수개월에 걸쳐 효과가 서서히 나타날 수도 있으며, 아예 반응하지 않을 수도 있다 (12,13). 본 환자에서는 치료 3주째에도 여전히 복시 증상이 호전되지 않고 있었으나, 이후 점점 증상이 호전되기 시작하여 치료 8주째 증상이 모두 호전되었고 MRI T1 강조 영상에서 보이던 결절도 사라진 것을 확인할 수 있었다.

Rituximab을 유지치료로써 사용하는 연구도 진행 중이다. 39명의 관해 상태의 ANCA 연관 혈관염 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서는 4주에 한번 rituximab 유지 치료를 하였을 때 3명의 환자에서만 치명적이지 않은 재발이 있었다고 보고하였다 (14). Rituximab 치료를 받은 환자에서 본 증례와 같이 심각하지 않은 감염이 발생 할 수도 있지만, 호중구 감소와 이에 따른 증증 감염이 온 사례도 보고되고 있어서 (15) 장기적인, 좀 더 대규모의 안정성 및 효과에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요약

재발성, 혹은 치료 저항성 경과를 보이거나, 면역억제 및 스테로이드 치료가 어려운 베게너 육아종증 환자들에서 rituximab은 관해 유도 약제로써 적극적으로 고려해 볼 수 있는 약제이다. 저자들은 베게너 육아종증을 진단받고 cyclophosphamide를 포함한 전통적인 관해 유도 치료 후 methotrexate 및 glucocorticoid로 유지 중 발생하였던 재발성 육아종성 병변이 rituximab으로 호전된 예를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## References

- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116: 488-98.
- Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic anti-body-associated vasculitides. *Am J Med* 2004;117:39-50.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32.
- Song EJ, Kang JW, Kim JH, Kang JY, Nam EJ, Kang YM. Successful treatment of refractory livedoid vasculitis with rituximab and cyclophosphamide. *Korean Journal of Internal Medicine* 2010;78:527-30.
- Nagashima T, Maguchi S, Terayama Y, Horimoto M, Nemoto M, Nunomura M, et al. P-ANCA-positive Wegener's granulomatosis presenting with hypertrophic pachymeningitis and multiple cranial neuropathies: case report and review of literature. *Neuropathology* 2000;20:23-30.
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-7.
- Holle JU, Gross WL. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:7-11.
- de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al; EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670-80.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J, et al; European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.
- Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al; French Vasculitis Study Group. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790-803.
- Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381-8.
- Aouba A, Pagnoux C, Bienvenu B, Mahr A, Guillevin L. Analysis of Wegener's granulomatosis responses to rituximab: current evidence and therapeutic prospects. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:65-73.
- Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, Both M, Nölle B, Holl-Ulrich K, et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis* 2006;65:853-8.
- Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1394-400.
- Tesfa D, Ajeganova S, Hägglund H, Sander B, Fadeel B, Hafström I, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum* 2011;63:2209-14.