Journal of Rheumatic Diseases
Vol. 21, No. 5, October, 2014
http://dx.doi.org/10.4078/jrd.2014.21.5.274

□ Case Report □

강직성 척추염에서 Infliximab 사용 후 발생한 건선 1예

김민정 · 이지현 · 임호준 · 여현정 · 이홍직 · 변기섭

메리놀병원 류마티스내과

A Case of Infliximab-induced Psoriasis in Treatment of Ankylosing Spondylitis

Min Jeong Kim, Ji Hyun Lee, Ho Joon Im, Hyun Jung Yeo, Hong Jik Lee, Ki Sup Byun

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Maryknoll Medical Center, Busan, Korea

Infliximab, which is indicated for refractory rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS) and Crohn's disease, has cutaneous adverse events including skin rash, urticaria, pruritus, and lupus-like eruption. Psoriasis induced by infliximab is very rare. In Korea, it is infrequently reported in Crohn's disease or RA and never reported in AS. We encountered a case of psoriasis induced by infliximab treatment for AS, and report here on this case along with a review of the relevant literature.

Key Words. **Infliximab, Psoriasis, Ankylosing spondylitis**

서 론

Infliximab은 면역반응에 중요한 역할을 하는 사이토카인인 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF)를 억제하여 염증 반응을 조절하는 항종양괴사인자(anti-TNF, TNF-α 길항제)로 고전적 치료에도 활성도가 높게 유지되는 류마티스 관절염이나 강직척추염, 크론병 등의 치료에 사용된다. 가장 흔한 부작용은 주사 부위의 이상 반응이며, 그 외에 흔하지는 않으나 감염의 증가나 안구 신경염, 간질성 폐질환, 재생불량성 빈혈, 간독성, 심부전, 다발성 경화증 등이 생길 수 있다. 부작용으로 피부질환이 나타나는 것은 드물며 소양증, 두드러기, 루푸스양 피부질환, 건선 등이 나타날 수 있다 (1). 건선의 경우 0.1% 미만의 빈도로 아주 드물게 발생하나 최근 국외 보고에서 TNF-α 길항제 사용에 따른 건선의 발생의 보고가 늘어나는 추세이다. 이전 연구에서 infliximab 치료 후 발생한 건선은 주로 크론병이나 류마티스 관절염의 치료 중 발생하였으며 강직척추염이나 건선관절염, 궤양장염이나 베체트병의 치료 중 발생한 예는 드물었다 (2). 국내에서도 크론병 환자나 류마티스 관절염에서 TNF-α 길항제 치료 중 발생한 건선은 몇 차례 보고된 바 있으며 (3-7) 강직척추염 환자에서 etanercept 사용 후 건선이 악화된 예 (8,9) 및, 강직척추염에서 adalimumab 투여 후 발생한 건선은 최근 1예 보고된 바가 있으나 (10), 강직척추염에서 infliximab 사용 후 발생한 건선은 보고된 바가 없다. 저자들은 10년 전 강직척추염으로 진단 후 infliximab으로 치료를 하던 중 건선이 발생하고 투약 중단 후 피부 병변이 소실된 예를 경험하여 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남자 54세

주 소: 손발바닥에 발생한 농포성 구진 및 인설성 홍반성 판

과거력: 17년 전 위암으로 위아전절제술을 받은 병력이 있

＜Received : September 16, 2013, Revised (1st: November 6, 2013, 2nd: December 3, 2013), Accepted : December 4, 2013＞
Corresponding to : Ji Hyun Lee, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Maryknoll Medical Center, 121, Junggu-ro, Jung-gu, Busan 600-730, Korea. E-mail : ete@lycos.co.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-commerical use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

으며 이외에 다른 질환은 없었다. 흡연력은 31갑/년이었고 음주력은 없었다.

가족력: 없었다.

현병력: 환자는 17년 전 염증성 요통과 어깨 통증으로 타 병원에서 강직척추염을 진단 받았으나 별 치료 없이 지내다 7년 전부터 약물치료를 시작하였다. Methotrexate 및 비스테로이드성 소염진통제의 치료에도 효과가 없어서 5년 전부터 etanercept를 총 51개월 투약하였다. 이후 2년 전부터 다시 질병활성도가 높아져 adalimumab으로 변경하여 3개월간 투약하였지만 증상이 점점 악화되고 질병활성도가 높아 중단하였다. 이 후 다시 methotrexate, 비스테로이드성 소염진통제를 사용하다가 염증성 요통이 지속되어 내원 11개월 전 infliximab으로 변경하였다. 이후 질병활성도는 조절이 되었으나 양측 하지(Figure 1A)와 손바닥(Figure 1B)에 홍반성 구진과 농포가 발생하여 내원하였다.

이학적 소견: 두경부상 이상 소견은 관찰되지 않았으며 흉부 청진과 복부 소견에서 특이소견은 없었다. 양측 하지에 다발성 홍반성 구진과 농포가 관찰되었고 압통이나 부종은 없었다. 쇼버 검사(modified Schober test) 2 cm, 흉곽 팽창 3 cm, 손끝과 바닥 사이의 거리(fingertip to ground distance)는 20 cm, 후두부와 벽 사이 거리(occiput to wall distance)는 5 cm으로 관찰되었다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 10,500/mm^3 (호중구 42.8%, 림프구 47.05%, 단핵구 9.6%), 혈색소 15.7 g/dL, 혈소판 233,000/mm^3이었다. 적혈구침강속도 11 mm/hr (참고치 0～20 mm/hr), C-반응단백 <0.1 mg/L (참고치 0～5 mg/L)로 정상범위였고 그 외 요산 수치를 포함한 생화학검사, 소변 검사, 갑상선 호르몬 검사 등도 모두 정상으로 관찰되었다. 첫 외래 방문시 시행한 HLA-B27 검사는 양성이었으며 이번 내원시에는 시행하지 않았다.

방사선학적 소견: 단순 방사선 검사에서 왼쪽 grade 2 (Figure 2A), 오른쪽의 grade 3 (Figure 2B)의 천장관절염이 관찰되었다. 경추, 흉추 및 요추에는 미란이나 염증 소견은 관찰되지 않았다.



Figure 1. (A) Erythematous scaly plaques on extensor surfaces of lower extremities (B) pustules with reddened skin of palm.

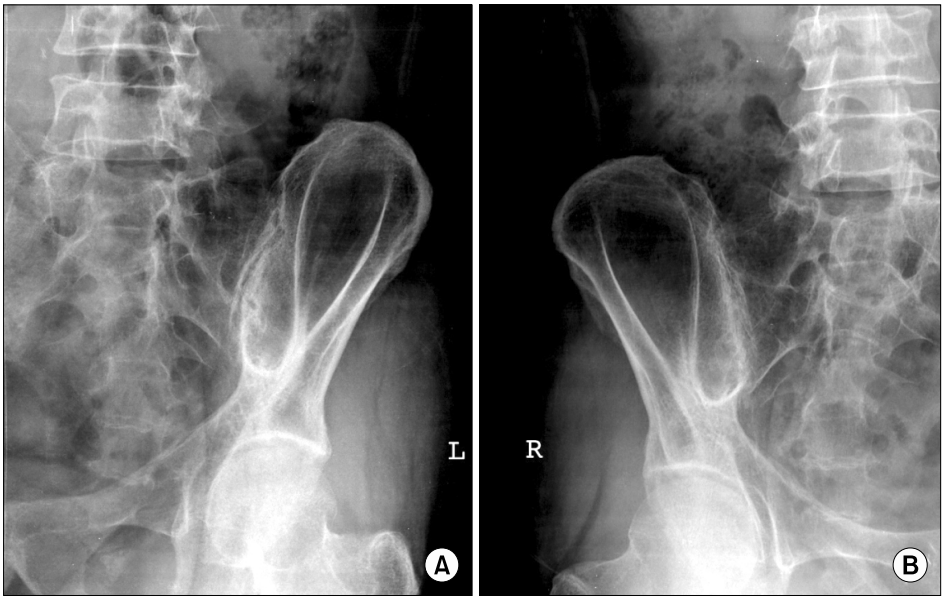


Figure 2. Anteroposterior radiograph of the pelvis showing periarticular erosions and sclerosis of both sacroiliac joints.

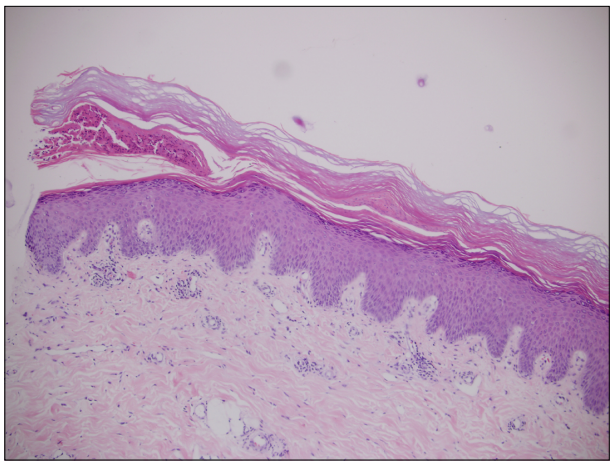


Figure 3. Microscopic finding of the skin lesion. Hyperkeratosis, dermal papillar elongation, perivascular lymphocytic infiltration were seen (H&E stain, ×100).

병리조직 소견: 양측 하지의 홍반성 구진에 대해서 피부생검을 시행하였다. 광학현미경에서 표피층의 가시세포증, 상대적인 과립층 감소, 호중구의 국소적인 침윤(Munro's microabscess, Munro 미세농양)이 관찰되었고, 표피 능선(rete ridge)이 연장되었으며, 상부 진피의 모세혈관 확장 소견과 림프구의 침윤이 관찰되었다(Figure 3).

치료 및 경과: 농포성 구진 및 인설성 홍반성 판의 조직소견으로 농포선 건선을 진단하였다. Infliximab을 중단하고 국소적으로 스테로이드를 8주간 도포한 결과 대부분의 병변은 호전되었으나 통증으로 인한 보행장애가 발생하였다. 피부 병변 확인하면서 정상 투약시점보다 수주 뒤 infliximab을 재투약하였으나 다시 건선 병변이 악화되어 infliximab 중단하였다. 이후 다시 피부 병변은 호전되었으며 현재 methotrexate 및 비스테로이드성 소염진통제를 유지하면서 경과 관찰 중이다.

고 찰

건선은 흔한 만성 피부염으로 인설을 동반한 구진을 특징으로 하며 점차 주위로 확산되어 다양한 크기의 판상 병변을 나타내거나 농포형, 박탈형, 물방울양형 등 여러 가지의 모양으로 나타난다. 건선의 병인은 아직 잘 알려져 있지는 않으나 유전적 요인이 크게 작용하며 그 외에 표피의 성장과 분화, 생화학적 대사, 혈관의 이상과 면역 기능의 이상이 병인에 연관이 있을 것으로 생각된다 (11).

면역학적 요인 중 주된 작용을 하는 것은 T세포로 CD4+, 그리고 CD8+ T세포 아형세포들이 건선에서 관찰되는데 CD8+ 아형세포는 표피에, CD4+ 아형세포는 상부진피에 존재한다. 건선 병변에 풍부한 interferon-γ는 CD4+세포의 T helper (Th) 1 polarization과 CD8+세포의 T cytotoxic polarization을 유도하는 것으로 알려져 있다. 또한 interleukin 17 (IL-17)을 생산하는 Th17 세포는 건선의 만성 염증을 유지하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 그 외에 가지세포(dendritic cell), natural killer (NK) 세포, 각질형성세포(keratinocyte) 등이 병인에 관여한다. T 세포가 건선을 일으키기 위해서는 T 세포의 활성화와 함께 피부로의 이주와 침윤, 그리고 피부에서 T 세포의 염증 반응의 유발이 필요하다. 이를 위해 부착인자의 발현이 필요하며 여러 Th1 사이토카인과 케모카인, 성장인자 등의 신호전달물질이 서로 복잡하게 작용하여 T 세포의 작용을 활성화하고 건선에서 나타나는 일련의 반응들을 유발한다. 사이토카인 중에서는 TNF-α가 건선에서 나타나는 복잡한 염증 반응에 중심적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

건선의 치료는 국소요법, 광선치료 및 cyclosporine, methotrexate, retinoids를 포함한 전신요법 이 있으나 이런 고전적인 치료 방법으로 조절이 잘 되지 않는 경우 건선의 발병 기전에 관여하는 주요 세포 및 사이토카인을 표적으로 하는 생물학적 제제들이 새로운 치료제로 임상에서 사용 중이거나 개발 중에 있다.

TNF-α 길항제는 IL-8, IL-6, colony stimulating factor (CSF)의 생성을 억제하여 염증 및 각질세포의 증식을 억제하는 효과가 있어 불응성 건선의 치료에 사용되나 최근 오히려 TNF-α 길항제 사용에 따른 건선의 발생은 늘어나는 추세이다. Fidder 등 (12)의 연구에 따르면 염증성 장질환에서 infliximab 사용 후 약 20%에서 피부 질환에 나타났고 이 중 26%가 건선양 피부염으로 진단되었다고 보고하였다. 최근 Joyau 등 (13)은 2002년부터 2009년까지 French database를 분석한 결과 TNF-α 길항제 사용에 의한 건선의 발생이 57명이었으며 이 중 infliximab에 의한 발생이 가장 많았다고 보고하였다. 2012년까지의 pubmed를 기초로 한 Famenini 등 (2)의 문헌 연구에서는 TNF-α 길항제 사용 후 건선의 발생은 142건이었으며 이 중 infliximab에 의한 발생이 가장 많았고 기저 질환으로는 크론병, 류마티스관절염, 강직척추염의 순으로 관찰되었다고 보고하였다. 강직척추염에서 건선 발생의 보고가 적은 이유는 명확하지는 않으나 강직척추염이나 척추관절증에서 TNF-α 길항제의 사용과 관계 없이도 건선의 발생이 흔한 것을 그 원인으로 생각해 볼 수 있다.

국내에서도 강직척추염 환자에서 etanercept 사용 후 건선이 악화된 예는 드물게 보고된 바 있으며 (8,9), 최근 강직척추염에서 adalimumab을 약 4년간 사용 후 건선 모양 발진이 발생하고 adalimumab 중단 1주 후 피부 병변이 호전된 예가 보고된 바 있다 (10).

이제까지 보고된 대부분의 증례에서는 TNF-α 길항제 사용 시작 후 빠르면 2주 후에 건선이 발생되며 평균 13.6개월 이후 피부 병변이 나타났으나 6.5년과 같이 늦게 발생한 경우도 있었다 (2). 본 증례의 경우 infliximab 사용 11 개월 후 건선이 발생하였으며 조직 검사상 건선을 확인하였고 infliximab 중단 후 피부 병변이 호전된 후 현재까지 특별한 재발이 없어 infliximab에 의해 발생한 건선으로

진단할 수 있었다.

건선의 치료로 사용되는 TNF-α 길항제가 역설적으로 건선을 발생시키는 기전은 분명하지는 않으나 TNF-α와 interferon-α (IFN-α)의 불균형이 그 원인 중 하나로 생각되고 있다. TNF-α는 IFN-α 생성세포 중 하나인 가지세포를 억제하는데 TNF-α 길항제를 사용할 경우 IFN-α의 과발현이 발생할 수 있다 (11). IFN-α는 건선의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있으며 실제로 IFN-α 제제인 imiquimod를 투여한 경우 건선이 발생하거나 악화되었던 증례가 보고된 바가 있다 (14). 그 외에도, TNF-α 길항제 사용이 자가반응성 T세포를 표피로 이동시키는데 관여하는 케모카인인 CXCR3를 활성화하여 건선이 발생할 수도 있다. 류마티스 관절염에서 infliximab이나 etanercept를 사용시 말초 T세포에서 CXCR3의 발현이 증가되었다는 보고도 있다 (15). 이 외에도 건선의 아형에 따라 TNF-α 길항제에 대한 면역 반응이 달라 서로 다른 종류의 건선이 발생할 수도 있다.

이상과 같이 아직 발생 기전은 분명하지 않으나, 강직척추염 환자에서 infliximab을 비롯한 TNF-α 길항제를 투여할 때 건선이 발생할 수 있으므로 주의를 요한다. 저자는 강직척추염에서 infliximab 사용 중 발생한 건선 1예를 경험하고 이를 보고하는 바이다.

요 약

Infliximab의 사용에 따른 부작용 중 피부질환이 나타나는 것은 드물며 특히 건선의 경우 아주 드물게 발생하나 최근 국외 보고에서 그 발생이 늘어나는 추세이다. 저자들은 강직척추염 환자에서 infliximab 사용 중 건선이 발생하고 투약 중단 후 피부 병변이 소실된 예를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

References

1. Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, de Jong EM, van de Kerkhof PC, van Riel PL. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Arthritis Res Ther 2005;7:R666-76.
2. Famenini S, Wu JJ. Infliximab-induced psoriasis in treatment of Crohn's disease-associated ankylosing spondylitis: case report and review of 142 cases. J Drugs Dermatol 2013;12:939-43.
3. Kim JY, Choi M, Cho KH. A case of pustular psoriasis developed during infliximab treatment for crohn's disease. Korean J Dermatol 2012;50:810-3.
4. Jwa YJ, Kim NH, Park HJ, Park JS, Bae WK, Kim KA, et al. A case of psoriasis induced by infliximab treatment for Crohn's disease. Korean J Gastroenterol 2010;56:324-8.
5. Park BC, Lim HJ, Kim BS, Lee WJ, Kim do W, Lee SJ. Repeated Paradoxical Aggravation of Preexisting Psoriasis during Infliximab Treatment for Crohn's Disease. Ann Dermatol 2009;21:60-2.
6. Choi YJ, Kim DS, Park JM, Oh SH, Park YK, Lee JH. A case of psoriasiform eruption triggered by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy. Korean J Dermatol 2008;46:721-3.
7. Kim SY, Kim GM, Kim SY. Case of recurrent generalized pustular psoriasis treated with a combination of infliximab with methotrexate and retinoid. Korean J Dermatol 2006;44:67-70.
8. Oh JM, Koh EM, Kim H, Lee J, Ahn JK, Cha HS, et al. Exacerbation of psoriatic skin lesion followed by tnf-alpha antagonist treatment. J Korean Rheum Assoc 2010;17:200-4.
9. Park JJ, Lee SC. A Case of Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibitors-induced Pustular Psoriasis. Ann Dermatol 2010;22:212-5.
10. Hahn HJ, Jung JW, Park HJ, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. A case of psoriasiform dermatitis following adalimumab injection for treatment of ankylosing spondylitis. Korean J Dermatol 2013;51:743-5.
11. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med 2009;361:496-509.
12. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. Gut 2009;58:501-8.
13. Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V, Jolliet P. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? Clin Exp Rheumatol 2012;30:700-6.
14. Gilliet M, Conrad C, Geiges M, Cozzio A, Thürlimann W, Burg G, et al. Psoriasis triggered by toll-like receptor 7 agonist imiquimod in the presence of dermal plasmacytoid dendritic cell precursors. Arch Dermatol 2004;140:1490-5.
15. Aeberli D, Seitz M, Jüni P, Villiger PM. Increase of peripheral CXCR3 positive T lymphocytes upon treatment of RA patients with TNF-alpha inhibitors. Rheumatology (Oxford) 2005;44:172-5.