

중복증후군에서 병발한 원발쓸개관간경화 환자의 아달리무맙 치료 1예

한정윤 · 이경화 · 서미령 · 최효진

가천대학교 길병원 류마티스내과

Successful Treatment of Primary Biliary Cirrhosis with Adalimumab in a Patient with Overlap Syndrome

Jung Yoon Han, Kyoung Hwa Lee, Mi Ryung Seo, Hyo Jin Choi

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

Primary biliary cirrhosis (PBC) is occasionally developed in patients with rheumatic diseases, such as systemic sclerosis or Sjogren's syndrome. However, there are a few reports of overlap syndrome with PBC. The authors report a case of a 36 year-old female with PBC and overlap syndrome. Systemic sclerosis was diagnosed in 2007, and rheumatoid arthritis in 2010. Adalimumab stopped because of her pregnancy plan in January 2012. One month after delivery, she felt increased hand joint pain and fatigue. Laboratory findings were as follows: elevated

AST, ALT, ALP, r-GTP and positive anti-mitochondrial antibody. Histology of a liver biopsy revealed moderate porto-periportal and mild lobular inflammation with bile duct inflammation, which was consistent with PBC. She was treated with prednisolone and UDCA (ursodeoxycholic acid), but her disease was not controlled. From May 2013, she has been treated with adalimumab. Her arthritis was improved and liver function test normalized up until now.
Key Words. Primary biliary cirrhosis, Overlap syndrome, Rheumatoid arthritis, Systemic sclerosis, Adalimumab

서 론

원발쓸개관간경화(Primary biliary cirrhosis)는 자가 면역성 간 질환으로, 간 내 담도에서 만성적인 염증과 섬유화를 일으켜, 담즙 배설장애, 담관의 섬유화 및 간 부전을 유발하며, 주로 40~50대 여성에서 잘 나타난다 (1). 원발쓸개관간경화는 단일 류마티스 질환 또는 중복증후군에서 동반되기도 한다 (2). 전신경화증 환자의 2%에서 병발한다는 보고 (3)가 있으나, 전신경화증, 류마티스관절염, 원발쓸개관간경화가 함께 중복되는 경우는 극히 드물며 (2,4), 국내 보고는 아직 없는 상태다. 본 저자들은 전신경

화증, 류마티스관절염 및 원발쓸개관간경화가 동반된 환자에서 아달리무맙(Adalimumab) 치료를 시행하여, 효과적인 반응을 보인 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

30세 여자 환자가 2007년 2월 우측 손목 통증과 양측 손가락, 위팔, 아래팔, 종아리, 열굴, 앞가슴의 두꺼워진 피부 및 레이노 현상을 주소로 내원하였다(Figure 1). 혈액 검사에서 항핵항체(ANA), 류마티스인자(RF) 및 항 Scl-70 항체 양성이었으나, 항 RNP 항체, 항 sm 항체, 항 Jo-1 항체는

<Received : November 6, 2013, Revised (1st : December 17, 2013, 2nd : January 16, 2014), Accepted : January 23, 2014>
Corresponding to : Hyo Jin Choi, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 1198, Guwol-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea. E-mail : hjchoi@gilhospital.com

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.



Figure 1. Skin thickening on face.

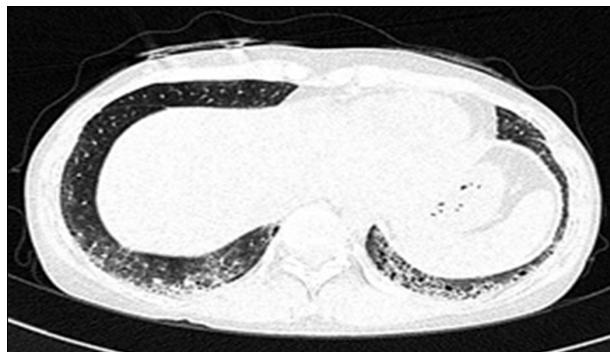


Figure 2. High resonance computed tomography revealed subpleural ground glass opacity and reticular densities in both lower lung fields.

음성이었다. 폐 기능 검사에서는 제한형 환기 장애가 보였으며, 흉부 고해상전산단층촬영에서 양측 하엽 부분이 그물망 형태(reticular density)로 관찰되어(Figure 2), 간질성 폐렴을 동반한 미만형 전신경화증으로 진단하였다. 양측 손 단순 촬영에서 특이 소견은 없었다. 환자는 D-페니실라민 및 아자티오프린을 복용하였고, 이후 피부 경화 및 레이노 현상의 호전과 양측 폐의 간질성 폐렴 호전 양상을 보였다. 2010년 10월 환자가 양측 손목 부위 관절통을 호소하여 실시한 혈액 검사에서 항 CCP 항체 54.45 U/mL (정상범위 0~24 U/mL), 류마티스인자 64.0 IU/mL (정상범위 0~20 IU/mL) 및 양측 손 단순 촬영 사진에서 양측 손목뼈사이(intercarpal) 관절, 요골손목(radiocarpal) 관절 및 좌측 손허리손가락(metacarpophalangeal, MCP) 관절의 미란 소견이 관찰되어, 류마티스관절염으로 진단하였다 (Figure 3). 전통적 치료인 프레드니솔론, 하이드록시클로로퀸, 아자티오프린에 효과가 미비하여, 아달리무맙 치료 시행 후 관절 증상이 호전되었다. 2012년 1월 둘째 아이



Figure 3. There are multiple erosions and joint space narrowing on both intercarpal, radiocarpal and left metacarpophalangeal joints.

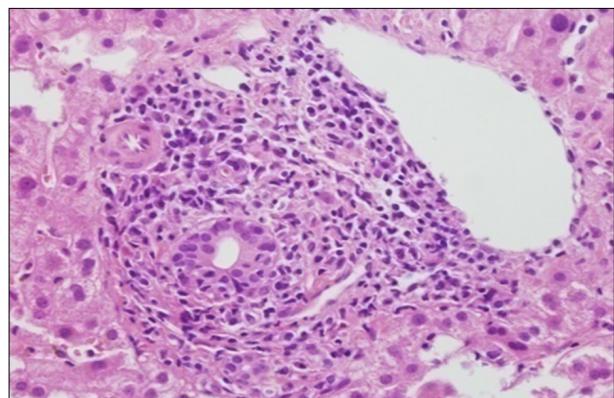


Figure 4. Moderate porto-periportal and mild lobular inflammation with bile duct inflammation/damage, consistent with primary biliary cirrhosis ($\times 400$).

임신을 위해 아달리무맙 투여를 중단하였고, 임신 기간 동안은 프레드니솔론으로 관절 증상을 조절하였다. 2012년 10월 둘째 아이 분만 1달 후, 극심한 피곤함 및 다발성 손관절통을 호소하였고, 시행한 혈액 검사에서 ESR 53 mm/hr (정상범위 0~10 mm/hr), CRP 1.34 mg/dL (정상범위 0~0.5 mg/dL), AST 223 U/L (정상범위 10~40 U/L), ALT 265 U/L (정상범위 5~40 U/L), r-GTP 703 U/L (정상범위 0~72 U/L), 항 미토콘드리아 항체 검사 양성 및 간 조직 검사에서 담관 및 담관 주변의 염증 소견과 담관 경화 소견이 관찰되어, 원발쓸개관간경화가 진단하였다(Figure 4). 환자는 항 SSA 항체 음성 및 항 SSB 항체 음성 소견이었고, 임마름 소견 및 안구 건조 증상은 없었다. 항핵 항체 정성 검사, 침샘조직검사와 안구검사는 추가로 시행하지 않았다.

환자는 6개월간 프레드니솔론과 UDCA (Ursodeoxycholic acid)를 복용하며 AST 135 U/L, ALT 200 U/L까지 감소하였으나, 더 이상의 호전을 보이지 않았고, 좌측 첫째 손목손허리(carpometacarpal) 관절 및 둘째 손허리손가락(MCP)

관절에서 염증성 부종 및 압통이 지속되어, 간 기능 및 관절 증상 호전을 위해 2013년 5월 아달리무맙을 다시 사용하였다. 재 투여 1달째부터 관절 증상의 호전 및 간 기능 정상화 되어 현재까지 추적 관찰 중이다.

고 쳤

원발쓸개관간경화는 만성적인 자가 면역성 간 질환으로 아직까지 원인이 명확하지는 않으나, 간 안의 소 담도에서 T-림프구가 작용하여, 만성적인 염증과 섬유화로 인한 협착으로 담즙 배설에 장애를 일으켜, 간 실질의 손상이 발생되는 질환이다 (1). 원발쓸개관간경화의 병인론 역시 아직 명확하지는 않지만, 원발쓸개관간경화 환자의 말초 혈액 단핵구에서 TNF-alpha mRNA가 높게 나타나고 (5), 혈청 TNF-alpha 수치가 간의 형태학적 중증도를 반영하는 것 (6) 등으로 볼 때 전염성 사이토카인으로서 TNF-alpha의 역할이 있을 것으로 여겨지고 있다. 여성에서 흔하며, 특히 40~50대에 주로 발병한다. (1) 임상 증상으로는 만성적인 가려움증, 소화불량, 황달 및 무기력증이 나타나나, 조사 연구에 따라서 절반 이상이 무증상을 보이기도 한다 (1). 원발쓸개관간경화는 간 조직 검사를 통하여 확진할 수 있으나, 대부분 항 미토콘드리아 항체(antimitochondrial antibody, AMA) 양성 및 6개월 이상의 간 기능 검사 이상을 통해서도 추정 할 수 있다 (1). UDCA가 주된 치료제이며, 궁극적인 치료는 간이식이다.

중복증후군은 최소한 2가지 이상의 류마티스 질환이 같이 존재하는 자가면역질환을 말한다. 전신홍반루푸스, 류마티스관절염, 다발근육염, 피부근육염 및 쇼그렌증후군과 같은 질환들이 복합되어 나타난다. 본 증례는 미만형 전신경화증과 류마티스관절염을 보유한 중복증후군 환자에서 원발쓸개관간경화가 나타나 치료한 예이다.

Sherlock과 Scheuer (7)은 100명의 원발쓸개관간경화 환자 중 50%에서 류마티스인자 양성이며, 5%에서 류마티스관절염이 병발함을 보고하였다. 또한 원발쓸개관간경화와 매우 밀접한 연관이 있는 항 미토콘드리아 항체가 류마티스관절염 환자의 10~18%에서 나타난다는 보고도 있다 (8). 본 증례는 초기 전신경화증 진단 당시 류마티스인자가 양성이었으나, 피부 경화로 인한 손과 양측 팔의 뺏뻣함 외에 관절 봇기나 압통은 없었고, 정상 간 기능을 유지하였던 환자이다. 이후 전신경화증 치료로 인한 류마티스관절염 증상의 억제 가능성도 배제 할 수는 없으나 임상적으로는 전신경화증 치료 3년 째에 발생한 염증성 관절염 증상과 항 CCP 항체 양성 및 방사선학적 변화를 통해서 류마티스관절염으로 진단하였다. Spadaro 등 (9)은 인플리시맙(Infliximab) 정맥주사 5회 투여에도 불구하고 관절 및 간 기능의 호전이 없어서 에타너셉트(Etanercept) 투여 후 개선을 보인 예를 보고하였고, Ogata 등 (10)은 류마티스관절염과 원발쓸개관간경화가 동반된 54세 여성에서 에타너셉트를 6개월동안 사용하여 간 기능 및 관절증상 호전된 예

를, Kubo 등 (11)은 류마티스관절염과 원발쓸개관간경화가 동반된 51세 여성에서 UDCA와 메토트렉세이트 사용에도 효과 없어 에타너셉트 사용 후 즉각적으로 관절증상이 호전되고 간 기능 수치가 정상화 된 예를 보고하였다. 반면에 Polido-Pereira 등 (8)은 류마티스관절염 진단 18년 후에 원발쓸개관간경화가 병발된 50대 여성에서 리투시맙(Rituximab) 투여에도 간 기능 및 관절증상이 호전되지 않아, 아바타셉트(Abatacept) 투여 후 간 기능은 개선되었지만, 관절증상은 호전되지 않은 예도 보고하였다. 본 증례의 경우는 프레드니솔론, 아자티오프린 및 UDCA 치료를 6개월간 유지하였으나 관절 증상 및 간 기능의 호전을 보이지 않아 아달리무맙 재투여를 시작하였고, 치료 1개월 만에 관절 증상 호전 및 간 기능이 정상화 된 경우이다.

전신경화증과 원발쓸개관간경화와의 병존은 2~8%로 알려져 있다 (2,3). 주로 제한형 전신경화증에서 원발쓸개관간경화와 높은 연관성을 보인다. 자가항체 검사로는 항 centromere 항체(anticentromere Ab, ACA)가 높은 연관성을 갖는데, 원발쓸개관간경화 환자의 9~30%에서 양성이며 (12,13), 전신경화증 환자의 25%에서 항 미토콘드리아 항체가 양성이다 (14). Rigamonti 등 (15)은 580명의 전신경화증 환자 중 43명에서 원발쓸개관간경화가 동반되었고, 이 중 93% (40명)이 제한형이며, 전신경화증이 먼저인 경우가 56% (24명), 원발쓸개관간경화가 먼저인 경우가 44% (19명)라고 보고하였다. 본 증례는 중복증후군에 원발쓸개관간경화가 후발되어 나타났으며, 전신경화증의 악형도 미만형으로 매우 드물고 특이한 임상 경과를 보인 예라고 하겠다.

Watt 등 (2)은 영국 북동지역 환자를 대상으로 시행한 연구에서 원발쓸개관간경화 환자에서 중복증후군의 경우도 보고하였는데, 쇼그렌증후군과 류마티스관절염의 중복이 12명으로 가장 많았고, 쇼그렌증후군과 전신경화증 중복이 8명, 류마티스관절염과 전신경화증이 4명으로 각각의 예상 발생 빈도(expected frequency)는 단일 질환에 비해 6.8배, 2.8배, 2.0배로 보고하였다. 하지만 중복증후군 및 원발쓸개관간경화 환자에 대한 임상 경과 및 치료에 대한 연구 보고는 단면 역학조사 연구뿐으로 질환의 선후 관계에 대해서는 아직 알 수 없다.

본 증례는 미만형 전신경화증 진단 3년 뒤에 류마티스관절염을 진단받았고, 분만 1개월 뒤 원발쓸개관간경화가 병발되어 TNF-alpha 길항제인 아달리무맙을 사용하여 치료 효과를 보인 예이다. 임상적으로 중복 증후군이 있는 경우에는 좀 더 세밀한 간 기능 추적 관찰이 필요할 것으로 여겨지며, 원발쓸개관간경화의 병발 시 기존 UDCA와 같은 전통적 치료 외에도 TNF-alpha 길항제와 같은 적극적인 치료가 필요할 것으로 판단된다.

요약

본 저자들은 전신경화증과 류마티스관절염을 가진 중복

증후군 환자에서 병발한 원발쓸개관간경화 환자에서 아달리무맙 사용 후 호전을 보인 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

1. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:1261-73.
2. Watt FE, James OF, Jones DE. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. *QJM* 2004;97:397-406.
3. Assassi S, Fritzler MJ, Arnett FC, Norman GL, Shah KR, Gourh P, et al. Primary biliary cirrhosis (PBC), PBC autoantibodies, and hepatic parameter abnormalities in a large population of systemic sclerosis patients. *J Rheumatol* 2009;36:2250-6.
4. Maekawa S, Yano E, Shintani S. A case of rheumatoid arthritis associated with progressive systemic sclerosis and primary biliary cirrhosis in the presence of various autoantibodies. *Ryumachi* 1992;32:515-21.
5. Larrea E, Garcia N, Qian C, Civeira MP, Prieto J. Enhanced expression of TNFa in patients with primary biliary cirrhosis. *Int Hepatol Commun* 1994;2:6-13.
6. Neuman M, Angulo P, Malkiewicz I, Jorgensen R, Shear N, Dickson ER, et al. Tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta reflect severity of liver damage in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:196-202.
7. Sherlock S, Scheuer PJ. The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1973;289:674-8.
8. Polido-Pereira J, Rodrigues AM, Canhão H, Saraiva F, da Silva JA, Fonseca JE. Primary biliary cirrhosis in a rheumatoid arthritis patient treated with rituximab, a case-based review. *Clin Rheumatol* 2012;31:385-9.
9. Spadaro A, Scrivo R, Riccieri V, Valesini G. Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists in a patient with rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis. *Joint Bone Spine* 2008;75:87-9.
10. Ogata A, Terabe F, Nakanishi K, Kawai M, Kuwahara Y, Hirano T, et al. Etanercept improved primary biliary cirrhosis associated with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2009;76:105-7.
11. Kubo S, Iwata S, Saito K, Tanaka Y. Successful treatment of primary biliary cirrhosis with etanercept in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2011;78:535-6.
12. Bernstein RM, Callender ME, Neuberger JM, Hughes GR, Williams R. Anticentromere antibody in primary biliary cirrhosis. *Ann Rheum Dis* 1982;41:612-4.
13. Liberal R, Grant CR, Sakkas L, Bizzaro N, Bogdanos DP. Diagnostic and clinical significance of anti-centromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:572-85.
14. Gupta RC, Seibold JR, Krishnan MR, Steigerwald JC. Precipitating autoantibodies to mitochondrial proteins in progressive systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1984;58:68-76.
15. Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, Bunn CC, Black CM, Denton CP, et al. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut* 2006;55:388-94.