

크론병에서 Infliximab 치료에 의해 발생한 건선 1예

인제대학교 의과대학 일산백병원 내과학교실, 피부과학교실*

좌윤정 · 김남훈 · 박혜진* · 박준섭 · 배원기 · 김경아 · 이준성 · 문영수

A Case of Psoriasis Induced by Infliximab Treatment for Crohn's Disease

Yoon Jung Jwa, M.D., Nam-Hoon Kim, M.D., Hai Jin Park, M.D.*, Jun Sup Park, M.D.,
Won Ki Bae, M.D., Kyung-Ah Kim, M.D., June Sung Lee, M.D. and Young Soo Moon, M.D.

Departments of Internal Medicine and Dermatology*, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

Infliximab, the monoclonal antibody to tumor necrosis factor, is indicated for refractory luminal and fistulizing Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Infliximab treatment has adverse events including infusion reactions, opportunistic infections, and the potential for the event such as reactivation of latent tuberculosis. Cutaneous adverse reactions of TNF- α agents include skin rash, urticaria, pruritus, lupus-like eruption, and injection site reactions. Most of all, psoriasis or psoriasiform dermatitis induced by infliximab treatment for Crohn's disease is rarely reported in Korea. We report a case of psoriasis induced by infliximab treatment for Crohn's disease with a review of world literature. (*Korean J Gastroenterol* 2010;56:324-328)

Key Words: Crohn's disease; Infliximab; Psoriasis

서 론

Infliximab은 전 염증성 사이토카인인 tumor necrosis factor- α (TNF- α)의 기능을 차단하는 단클론 항체로서, 기존 치료에 반응하지 않는 크론병 환자의 관해 유도 및 유지 치료와 항문 누공을 동반한 크론병, 류마티스 관절염에서 좋은 효과를 보인다.¹ 드물지만 infliximab 치료는 부작용이 나타날 수 있는데, 가장 흔하게 보고되는 것이 열, 두드러기, 관절통과 같은 주입 반응과 잠복결핵의 활성화와 같은 감염이며, 이 외에도 소수에서 림프종의 발생 등과 같은 합병증이 동반될 수 있다.² 이전 연구들에 의하면 infliximab 치료 후 발생한 건선은 드물고, 외국 연구에서는 다소 발표되었으나,³⁻¹² 국내에서는 매우 드물게 보고되었다.^{13,14} 저자들은 복통과 혈변을 주소로 내원한 항문 누공 동반 크론병 환자

에서 infliximab 치료 중 발생한 건선을 경험하고 이에 대한 치료 및 경과에 대해 보고하고자 한다.

증 례

1년 전부터 경미한 복통과 점액성 변으로 1차 병원에서 항문 누공과 농양 수술을 받은 경력이 있는 20세 여자 환자로 내원 3개월 전부터 복통이 심해지고 혈변이 동반되어 본원으로 전원되었다. 신체검진에서 항문 누공의 재발이 확인되었고 피부에는 특이 소견이 없었다. 입원 다음날 시행한 대장내시경검사서 항문 누공과 회장말단의 종주상 궤양과 조약돌모양의 병변이 관찰되었으며 하행 결장과 S자 결장에 다수의 아프타성 궤양이 관찰되었으며 병변 사이의 점막은 정상 소견이었다(Fig. 1A-D). 조직검사서 비건락육아

접수: 2010년 2월 22일, 승인: 2010년 5월 25일
연락처: 김남훈, 411-706, 경기도 고양시 일산서구 대화동 2240번지
인제대학교 일산백병원 내과
Tel: (031) 910-7200, Fax: (031) 910-7219
E-mail: n-hkim@paik.ac.kr

Correspondence to: Nam-Hoon Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, 2240, Daehwa-dong, Ilsan-seogu, Goyang 411-706, Korea
Tel: +82-31-910-7200, Fax: +82-31-910-7219
E-mail: n-hkim@paik.ac.kr

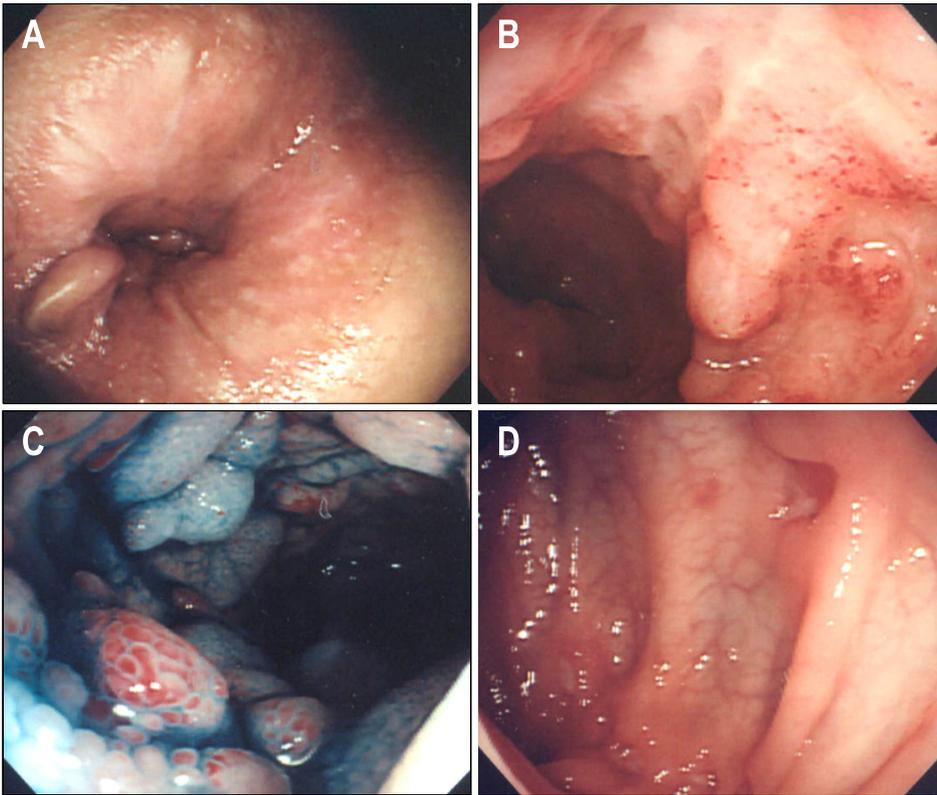


Fig. 1. Initial colonoscopic findings. (A) Perianal fistula was seen. (B, C) Longitudinal ulcers with cobble stone appearance were observed at the terminal ileum. (D) Another aphthous ulcers were noted at the descending colon.

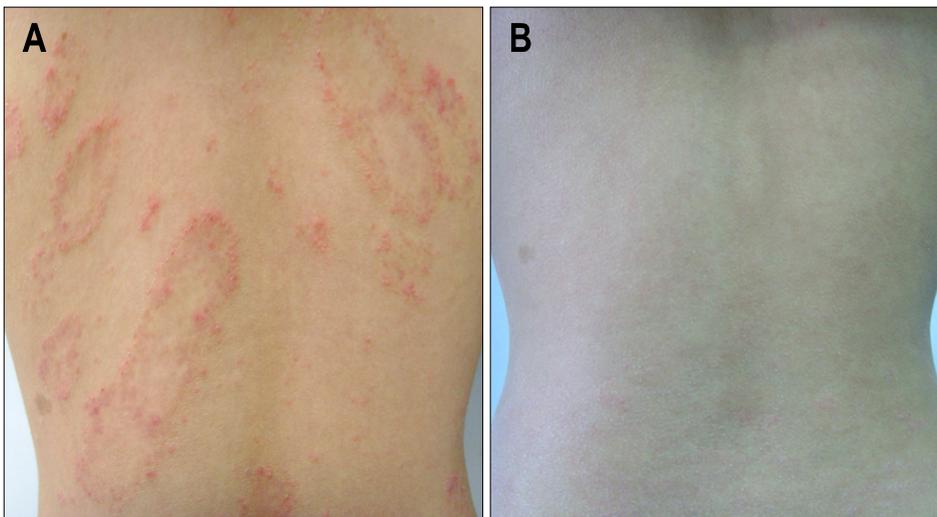


Fig. 2. Photographs of the skin lesion. (A) Psoriasis with reddened skin and pustules was developed on the back. (B) After treatment, the skin lesion was completely healed, with no signs of discoloration or scarring.

종이 관찰되었다. 항문 주위 누공을 동반한 크론병으로 진단하였고 Crohn's disease activity index (CDAI)는 295점이었다. 고용량의 전신적 스테로이드와 azathioprine, pentasa, metronidazole로 치료하였으나 2주 뒤에도 치료효과가 없어 infliximab 치료를 시작하였다. 0, 2, 6주의 infliximab 치료 후 8주 뒤, 첫 유지요법 치료 후 CDAI는 150으로 현저히 감소되었으나 얼굴과 목, 등과 가슴에 방사형의 작은 농포와 함께 가려움증이 발생하였다(Fig. 2A). 이전 피부 발적, 알리지

반응의 과거력이나 가족력은 없었다. 일반혈액검사는 백혈구 5,870/mm³, 호중구 53.6%, 호산구 2.9%, 적혈구 침강 속도(ESR) 46 mm/hr였으며, 생화학 검사는 AST/ALT 19/22 IU/L, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL였다. 면역 검사에서 C 반응성 단백질(CRP) 0.8 mg/dL로 바이러스나 박테리아 감염의 증거는 보이지 않았다. 피부 조직은 표재성 혈관주위 림프성 침윤 소견을 보이고 표피능이 진피 내로 길게 연장되면서 동시에 심한 과각화증을 보여 건선으로 진단되었다(Fig. 3).

국소 스테로이드와 경구 히스타민제, 중간파장자외선 (ultraviolet B)으로 치료하였고 소양감과 피부 병변은 호전되었다(Fig. 2B). 8주 간격의 재차 infliximab 유지 치료 후 건선이 다시 활성화되는 양상을 보였으나 보존적 치료에 호전을 보여 총 1년 간의 infliximab 치료를 완료하였다. Infliximab 치료의 종결 후 건선은 완전히 소실되었으며 소양증의 증상도 재발되지 않았다. 또한, infliximab의 총 1년 간의 치료 후 추적 대장내시경검사에서 항문 누공의 폐쇄와

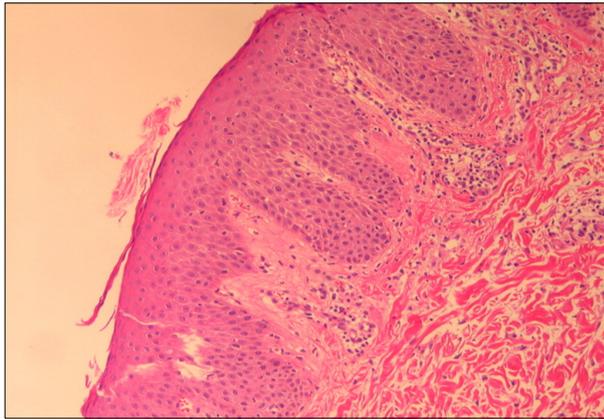


Fig. 3. Microscopic finding of the skin lesion. Hyperkeratosis, dermal papilla elongation, and perivascular lymphocytic infiltration were seen (H&E stain, ×100).

회장말단의 중주성 궤양 및 대장에서 관찰된 아프타성 궤양 등도 궤양 반흔만이 관찰되는 완전 관해를 확인하였다(Fig. 4A-D). 1년 간의 infliximab 치료 후 20개월 동안 CDAI는 100 미만으로 유지되고 항문 누공과 건선의 재발 없이 외래 추적 관찰 중이다.

고찰

크론병은 소화기 전체에 염증을 나타내는 만성 육아종성 질환으로 국내에서는 매우 드문 질환으로 인식되어 왔으나, 최근 그 발생빈도가 점차 늘어나는 추세이다. 5-aminosalicylic acid (5-ASA) 및 스테로이드가 일차 치료약으로 사용되며 스테로이드는 48%의 환자에서 관해를 유도한다. 그러나 약 20%의 환자는 초기부터 스테로이드에 불응하며, 초기 반응을 보인 환자 중 45%가 스테로이드 치료에 의존적이다. 스테로이드 치료에 불응하거나 의존적인 환자에게 azathioprine 등 면역억제제가 사용되며 infliximab과 같은 생물학적 제제의 사용이 늘어나고 있다.¹⁵ Infliximab은 전염증성 사이토카인인 TNF- α 의 기능을 차단하는 단클론 항체로서, 기존 치료에 반응하지 않는 중증도 이상의 크론병과 항문 누공 크론병의 치료에 있어서 효과적이다. 초기 치료 약물의 양은 5 mg/kg이 권장되며 이후 유지 치료에는 5-10 mg/kg이 사용된다. 관해 유도를 위해 첫 3회는 0주, 2주, 6

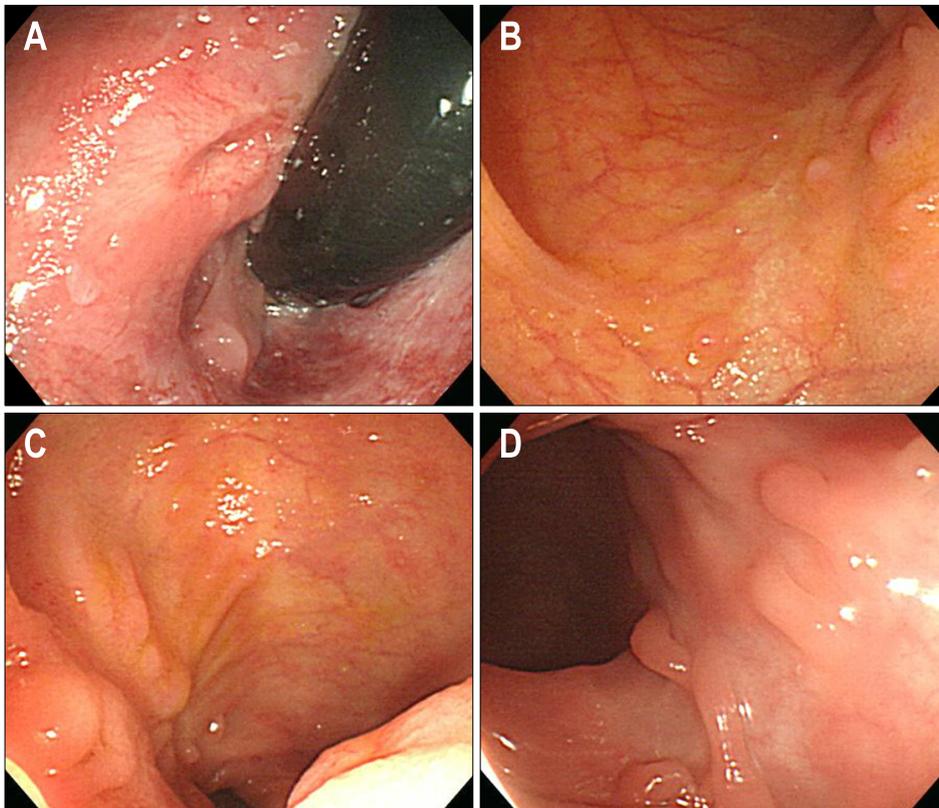


Fig. 4. Post-infliximab treatment colonoscopic findings. (A) The closure of perianal fistula opening was noted. (B, C) Longitudinal ulcer scars with pseudopolyps were noted at the terminal ileum. (D) Ulcer scars with pseudopolyps were seen at the descending colon.

주에 사용되고, 이후 8주 간격으로 유지 치료가 시행된다.^{1,2}

Infliximab은 비교적 안전한 약물이지만, 주입 관련 반응과 상기도 감염 등의 급성 부작용, 세포 매개성 면역억제 작용에 의한 기회 감염의 증가, 잠복결핵의 재활성화, 탈수초성 질환 등의 신경계 이상, 부종, 발진 및 루푸스양 증상을 포함한 자가면역반응 등이 발생할 수 있다.² 이전 연구들에 의하면 TNF- α 길항제 사용에 의한 피부질환의 부작용은 드물다. Borrás-Blasco 등¹⁶이 1996년부터 2009년까지 PubMed, EMBASE, MEDLINE을 기초로 한 문헌 연구에서 infliximab 사용에 의한 피부질환은 소양증(1-10%), 두드러기(0.1-10%), 루푸스양 피부질환(<0.1%), 건선양 피부질환(<0.1%) 순으로 나타났다. 그러나 최근 국외 연구에서 TNF- α 길항제 사용에 따른 건선의 발생에 대한 보고는 늘어나는 추세이다.³⁻¹² Fidler 등³이 발표한 염증성 장질환의 infliximab 사용에 따른 안정성에 대한 단일 기관 연구에 따르면 총 734명 중 150명(20%)에서 피부질환이 나타났고, 이 중 39명(26%)이 건선양 피부염으로 가장 높게 진단되었다.⁶ MEDLINE을 기초로 한 Wollina 등⁴의 문헌 연구에서도 TNF- α 길항제 사용에 의한 농포성 피부질환이 120명 보고되었고, 이 중 73명(61%)이 건선으로, 37명(31%)이 손발 농포성 건선, 6명(5%)이 손톱 건선으로 확인되었다. 또한, de Gannes 등⁵의 연구보고에서도, 1999년부터 2005년까지 TNF- α 길항제로 치료한 후 새로 건선 또는 건선 모양 발진이 발생하거나 기존 진단된 건선이 악화된 예가 43예 이상 보고되었다.

국내에서는 크론병에서 infliximab 사용에 따른 건선의 재발 및 악화 1예와 류마티스 관절염 치료를 위해 golimumab 사용 후 발생한 건선양 발진 1예에 대한 보고가 있었다.^{13,14}

흥미롭게도, TNF- α 길항제는 interleukin (IL)-8, IL-6, colony-stimulating factor (CSF)의 생성을 감소시킴으로써 염증과 각질세포의 증식을 억제하는 효과를 가지고 있어 불응성 건선의 치료에 사용되어 왔다.¹⁷ 건선의 치료제인 TNF- α 길항제가 역설적으로 건선을 일으키는 기전은 확실히 밝혀진 바가 없으나 몇 가지 가능성이 제안되고 있다. 즉, TNF- α 는 형질세포모양 수지상세포의 성숙과 interferon (IFN)- α 분비 모두를 억제하는 작용을 가지고 있는데, TNF- α 길항제를 사용할 경우 이러한 TNF- α 의 작용이 억제되어 IFN- α 의 과발현이 발생할 수 있다. 이와 함께 외상 또는 감염성 요인 등의 자극이 동반될 경우 피부에서 건선모양 병변이 유발될 수 있다. 최근 건선과 IFN- α 에 관한 연구 결과에 따르면, IFN- α 생성 세포 중 하나인 형질세포모양 수지상세포가 초기 건선의 피부 병변에서 다수 발견되고 있어 이 세포에 의한 IFN- α 의 생성이 건선의 발생에 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있다.⁵ 이 외에도, 과도한 TNF의 억제로 인해 자가반응성 T세포가 활성화되어 자가면역반응에

의해 조직이 손상되었다는 가정도 가능하다.¹² 또한, 크론병과 건선, 두 질병 모두 세포성 면역반응을 촉진하는 역할의 사이토카인(TNF- α , IFN- γ)을 생성하는 helper T1 세포에 의한 염증 반응이기 때문에 단순히 동시에 발생한 것으로도 판단해 볼 수 있다.¹⁸ 이 외에도, 건선의 아형에 따라 TNF- α 길항제에 대한 면역학적 반응이 다르므로 서로 다른 종류의 건선이 발생한 것으로 생각해 볼 수 있다.¹²

이번 증례에서는, 건선의 기왕력이 없는 환자에서 infliximab 사용 도중 건선이 발생하면서 크론병의 재활성화를 보이지 않았으므로 단순히 같은 면역 반응 과정에 의해 발생하였다고 보기 힘들고, infliximab의 중단 없이 대증적 치료로 회복된 점을 볼 때 자가항체나 자가면역반응에 의한 건선으로도 보기 어렵다. 따라서 TNF에 의해서가 아니라 IFN- α 의 생성이나 또 다른 신호전달체계에 의한 건선의 발생을 고려해 볼 수 있을 것으로 생각한다.

이번 예에서 스테로이드 치료에 반응하지 않는 항문 누공 동반 크론병 환자에서 infliximab을 사용하였고, infliximab 사용 도중 유지치료 과정에서 건선이 발생하였다. Infliximab의 중단 없이 국소 스테로이드와 경구 히스타민제, 중간파장자외선(ultraviolet B)을 이용하여 건선을 치료하였고 현저한 피부 병변의 호전을 보여 infliximab의 유지치료를 지속하였다. 재차 infliximab의 치료 후 건선이 다시 활성화되는 양상을 보였으나 보존적 치료로 호전되었으며 추적 대장내시경검사서 궤양 반흔만이 관찰되어 점막의 완전 회복과 함께 완전 관해를 확인하였다. Infliximab의 총 1년 치료 후 20개월 경과 시점에서 CDAI는 100미만으로 유지되고 항문 누공과 건선의 재발 없이 외래 추적관찰 중이나 앞으로 infliximab의 재치료 시에 건선의 재활성화의 가능성이 높을 것으로 생각한다. Azathioprine의 면역억제제를 통한 유지요법을 지속하고 있으나 다시 크론병이 재활성화시에는 adalimumab의 사용도 고려해 볼 수 있을 것으로 생각한다.

저자들은 크론병에서 infliximab 사용 중 발생한 건선 1예를 경험하고 infliximab의 중단 없이 보존적 치료로 치유된 건선을 경험하여 이를 보고한다.

참고문헌

1. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2962-2972.
2. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease--seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:451-463.
3. Fidler H, Schnitzler F, Ferrante M, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a

- single-centre cohort study. *Gut* 2009;58:501-508.
4. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, Köstler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:1-14.
 5. de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007; 143:223-231.
 6. Takahashi H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Ashida T, Kohgo Y, Iizuka H. Psoriasiform and pustular eruption induced by infliximab. *J Dermatol* 2007;34:468-472.
 7. Severs GA, Lawlor TH, Purcell SM, Adler DJ, Thompson R. Cutaneous adverse reaction to infliximab: report of psoriasis developing in 3 patients. *Cutis* 2007;80:231-237.
 8. Umeno J, Matsumoto T, Jo Y, Ichikawa M, Urabe K, Iida M. Psoriasis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1188-1189.
 9. Peramiqel L, Puig L, Dalmau J, Ricart E, Roe E, Alomar A. Onset of flexural psoriasis during infliximab treatment for Crohn's disease. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:713-714.
 10. Angelucci E, Cocco A, Viscido A, Vernia P, Caprilli R. Another paradox in Crohn's disease: new onset of psoriasis in a patient receiving tumor necrosis factor-alpha antagonist. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1059-1061.
 11. Cohen JD, Bournierias I, Buffard V, et al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: a case series. *J Rheumatol* 2007;34:380-385.
 12. Sfrikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum* 2005;52:2513-2518.
 13. Park BC, Lim HJ, Kim BS, Lee WJ, Kim DW, Lee SJ. Repeated paradoxical aggravation of preexisting psoriasis during infliximab treatment for Crohn's disease. *Ann Dermatol* 2009;21:60-62.
 14. 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;46:721-723.
 15. Choi KD, Song HJ, Kim JS, Jung HC, Song IS. Efficacy and safety of treatment with Infliximab in Crohn's disease-the experience of single center in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2005;46:48-55.
 16. Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, Casterá E. Adverse cutaneous reactions induced by TNF-alpha antagonist therapy. *South Med J* 2009;102:1133-1140.
 17. Mease P. TNFalpha therapy in psoriasis arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:755-758.
 18. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:805-821.