

중양괴사인자 억제제 불응 강직성 척추염 환자에서 발생한 아밀로이드증

¹부산대학교 의학전문대학원 내과학교실, ²고신대학교 의과대학 내과학교실

이민진¹ · 이승근¹ · 박은경¹ · 장선미¹ · 백성민¹ · 송근암¹ · 김근태²

A Case of Secondary Amyloidosis in a Patient with Ankylosing Spondylitis Refractory to TNF- α Inhibitors

Min-Jin Lee¹, Seung-Geun Lee¹, Eun-Kyoung Park¹, Sun-Mi Jang¹,
Sung-Min Baek¹, Geun-Am Song¹, and Geun-Tae Kim²

¹Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine;

²Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Secondary amyloidosis occurs in patients with chronic inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS). The major therapeutic approach to secondary amyloidosis involves controlling the underlying inflammatory disease. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors have revolutionized the treatment of rheumatic diseases; in many cases dramatic clinical improvement of secondary amyloidosis due to AS has been observed in response to treatment with these agents. However, the development of secondary amyloidosis associated with AS refractory to treatment with TNF- α inhibitors has been infrequently reported. Here, we described a case of a 37-year-old male patient with longstanding AS who was diagnosed with secondary amyloidosis due to high disease activity despite treatment with etanercept, adalimumab and infliximab. (Korean J Med 2014;87:514-519)

Keywords: Spondylitis, Ankylosing; Amyloidosis; Tumor necrosis factor- α

서 론

아밀로이드증은 불용성의 원섬유 단백질이 여러 장기의 세포 외부에 침착되어 형태와 기능 장애를 유발하는 질환으

로서 원인에 따라 일차성, 이차성, 노인성, 유전성과 혈액투석과 연관된 형태로 분류된다. 이차성 아밀로이드증은 만성 감염이나 류마티스 질환에 의해서 염증 상태가 지속될 경우 아밀로이드 A (AA) 단백질의 혈중 농도 증가 및 조직 침착에

Received: 2013. 10. 26

Revised: 2014. 1. 8

Accepted: 2014. 3. 7

Correspondence to Seung-Geun Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital, Pusan National University School of Medicine, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan, 602-739, Korea

Tel: +82-51-240-7580, Fax: +82-51-241-7581, E-mail: sglee@pnuh.co.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

의해서 발생한다. 최근에는 항생제의 발전으로 인해서 감염성 질환보다 류마티스 관절염과 강직성 척추염을 포함하는 류마티스 질환이 이차성 아밀로이드증의 주요 원인으로 보고되고 있다. 특히, 류마티스 질환의 유병 기간이 길고 질병 활성도의 조절이 불량한 경우 이차성 아밀로이드증의 발생이 증가하는 것으로 알려져 있다.

최근 보고에 따르면, 강직성 척추염 환자의 약 7%에서 조직학적으로 이차성 아밀로이드증이 동반되었으나[1] 심각한 전신 증상을 동반하는 경우는 다소 드문 것으로 알려져 있다[2]. 또한, 종양괴사인자 억제제를 사용하였을 때 강직성 척추염에 의한 이차성 아밀로이드증이 호전된 증례들이 많이 보고되고 있으나[3-5] 이에 반하는 보고는 비교적 드물다[6]. 저자들은 강직성 척추염 환자에서 장기간 종양괴사인자 억제제를 투여했음에도 불구하고 강직성 척추염에 의한 염증이 조절이 되지 않아 발생한 이차성 아밀로이드증을 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 37세 남자

주 소: 복통, 전신 부종

현병력: 내원 3개월 전부터 상복부 통증과 소화불량이 지속되던 중 내원 3시간 전부터 복통이 심해져 응급실 내원하였다.

과거력: 15년 전에 오른쪽 무릎 관절의 통증과 부종으로 부산대학교병원 정형외과 내원하여 활액막 절제술을 시행받았으나 이후에도 간헐적으로 양쪽 무릎 관절의 통증이 지속되었다. 8년 전 요통으로 류마티스 내과를 방문하였고, 염증성 요통 및 단순 골반사진에서 양측 천장골염이 확인되어 (Fig. 1) 강직성 척추염을 진단받았다. 진단 시 HLA B27은 양성이었다. 이후 비스테로이드성 소염진통제, 설파살라진, 메토타렉세이트, 프레드니솔론으로 치료했으나 질병활성도가 조절되지 않아서, 종양괴사인자 억제제인 etanercept (2006년 5월-2009년 8월, 5,650 mg), adalimumab (2009년 8월-2012년 2월, 총 2,560 mg), infliximab (2012년 3월-2013년 5월, 총 3,000 mg)으로 순차적으로 투여했으나 큰 호전이 없었다(Table 1). B형 및 C형 간염은 없었고, 잠복 및 활동성 결핵의 병력은 없었다.

가족력: 없음.

이학적 소견: 환자는 만성 병색을 보였으며 의식은 명료하였고 응급실 내원 당시 혈압은 140/80 mmHg, 맥박수 64회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.1℃였다. 두경부 진찰상 결막 빈혈이나 공막 황달은 없었으며 경부 림프절은 촉진되지 않았고 흉부 진찰상 심음 및 폐음은 정상이었다. 복부 진찰상 배꼽 아래쪽으로 압통이 관찰되었으나 반사통은 없었고 간과 비장은 촉진되지 않았다. 사지진찰상 양하지의 함요부종이 있었고, 양손의 근위지절간 관절에 압통 및 부종이 있었다.

검사 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 $8,870/\text{mm}^3$ (다형핵혈구 83.2%, 림프구 10.0%), 혈색소 12.1 g/dL, 헤마토크리트 34.6%, 혈소판 $513,000/\text{mm}^3$ 였고, 적혈구 침강속도 62 mm/hr, C-반응 단백질 10.96 mg/dL로 상승되어 있었다. 소변 검사에서 비중 1.010, pH 5.5, 요단백 2+, 단백/크레아티닌비는 569.9 mg/mmol로 측정되었다. 혈청 생화학 검사에서 혈액요소질소 11.1 mg/dL, 크레아티닌 0.56 mg/dL, AST 10 IU/L, ALT 9 IU/L, Na/K/Cl 132.3/3.87/97.3 mmol/L로 특별한 이상 소견은 없었고, 총 단백 4.5 g/dL, 알부민 1.8 g/dL로 감소되어 있었고, 총 빌리루빈 0.20 mg/dL, 총 콜레스테롤 169 mg/dL로 다소 낮았다.

류마티스 인자, 항CCP항체, 항핵항체, 항DNA항체, 항기저막항체는 음성이었다. C3/C4 92.9/11.4 mg/dL로 정상범위였으며, IgG/A/M 650/174/43 mg/dL로 면역글로불린의 증가

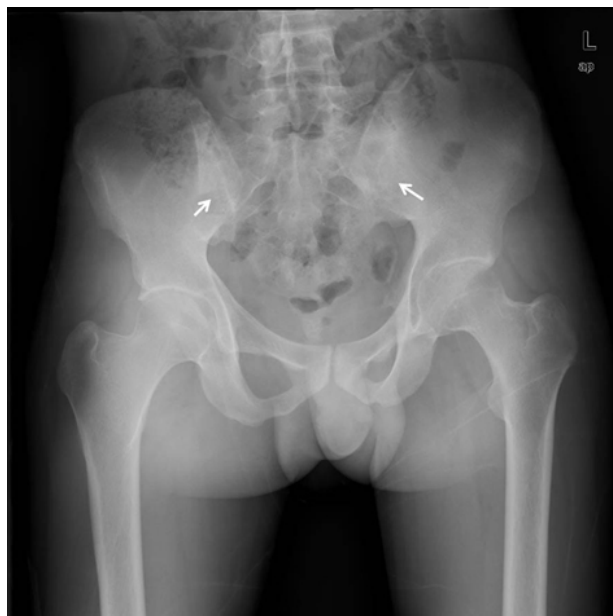


Figure 1. Pelvic radiography revealed obliteration of the sacroiliac joints (arrows).

Table 1. Clinical course of the patient.

Treatment	CRP mg/dL	ESR mm/hr	BASDAI	
Etanercept start	10.03	101	8.7	May 2006
Etanercept	1.05	46	3.1	Aug 2006
Etanercept	0.37	28	2.2	Aug 2007
Etanercept	1.40	31	3.4	Mar 2009
Switch to adalimumab	6.26	81	8.1	Aug 2009
Adalimumab	6.45	93	6.0	Oct 2009
Adalimumab	2.30	25	4.2	May 2010
Adalimumab	0.16	20	1.5	Mar 2011
Adalimumab	3.92	32	4.6	Oct 2011
Switch to infliximab	14.56	120	8.2	Feb 2012
Infliximab	5.19	38	5.5	May 2012
Infliximab	5.84	49	5.4	Sep 2012
Infliximab	5.48	56	5.3	May 2013
Switch to golimumab	10.96	61	8.3	Jun 2013
Golimumab	1.19	22	5.2	Sep 2013

CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI).

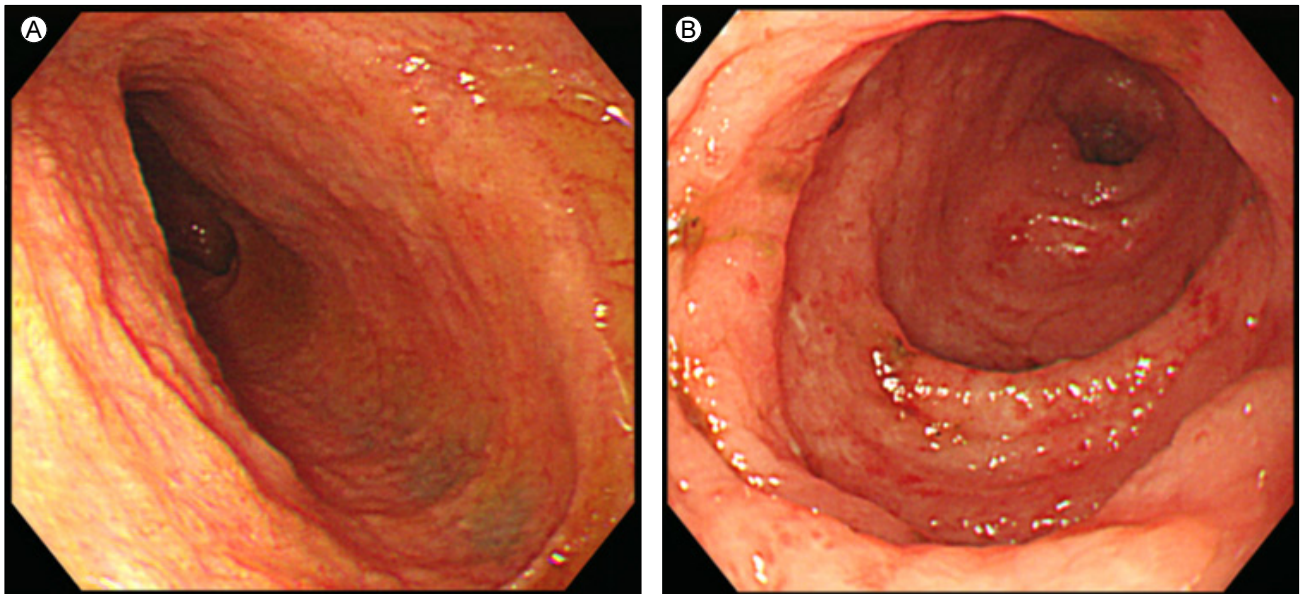


Figure 2. (A) Esophagogastroduodenoscopy revealed granular mucosa, discharge and decreased vascular marking in the descending duodenum; (B) Sigmoidoscopy revealed decreased vascular marking, coarse granularity and easy contact bleeding in the rectum.

소견은 보이지 않았고, $\beta 2$ microglobulin도 1.95 mg/L로 정상 범위였다. 바이러스 검사상 HBs Ag/Ab, anti-HCV Ab, HIV Ab는 모두 음성이었다. 혈청 및 소변의 면역 고정, 단백질 전기 영동 검사상 단일 클론 면역 글로불린은 관찰되지 않았다. 심전도는 정상이었다.

방사선 소견: 흉부 단순 X-선 검사는 정상이었으나 복부

단순 X-선 검사에서는 소장 부분적인 장폐색증으로 인한 공기음영이 관찰되었고, 복부 통증으로 시행한 복부 전산화 단층촬영에서는 상행결장 및 소장에서 넓게 두꺼워진 장벽이 관찰되었다.

내시경 소견: 상부위장관 내시경에서는 전정부와 체부에 전반적인 발적 이외에 특이소견은 관찰되지 않았고, 십이지

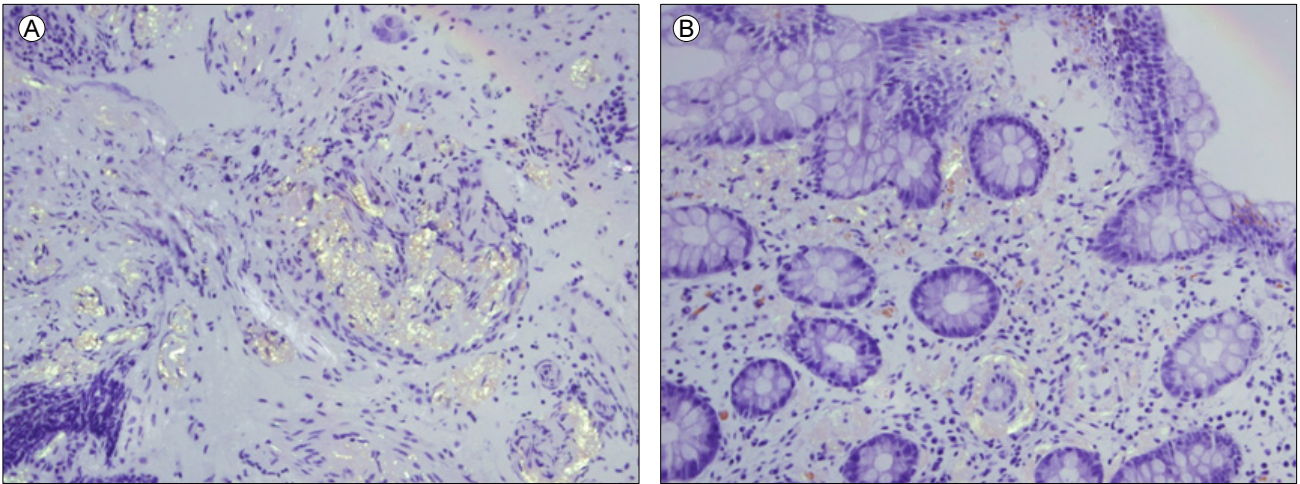


Figure 3. Biopsies of duodenal (A) and rectal (B) mucosa revealed birefringence of amyloid deposits in lamina propria under a polarizing microscope (Congo red stain, $\times 200$).

장에는 발적과 삼출물, 혈관상의 감소, 과립이 관찰되었으나 이외에 출혈 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 2A). 직장경 검사에서는 직장부위에 혈관모양의 소실과 거친 과립이 관찰되며 내시경 접촉으로 인해 쉽게 출혈을 보이는 병변이 관찰되었다(Fig. 2B).

병리 조직 소견: 상부위장관 내시경 검사와 대장내시경 검사에서 위십 부위에서 무작위 생검 조직 검사를 시행하였다. 십이지장과 대장의 고유층에 분홍색의 균질적 무형질의 섬유상 물질이 침착되어 있었고, Congo-red 염색 후 편광현미경검사서 녹색(apple-green color)의 복굴절(birefringence)을 나타내어 아밀로이드인 것을 확인할 수 있었다(Fig. 3). 환자는 전신부종, 저알부민혈증, 단백뇨가 동반되어 있어 아밀로이드의 콩팥 침범 가능성을 고려하여 입원 경과 중에 콩팥조직검사 시행하였으며 아밀로이드의 침착을 확인할 수 있었다(Fig. 4).

심장 초음파 소견: 심구혈률 58%, 대칭적인 좌심실벽 비후와 우심실벽 비후, 이완성 장애, 정도의 폐동맥 고혈압이 있었다. 하지만 침윤성 심근병증의 모양은 보이지 않았다.

치료 및 경과: 위장관, 콩팥 조직 검사를 통해서 아밀로이드 침착을 확인하였고, 혈청 및 소변의 면역 고정과 단백질 전기 영동 검사에서 단일 클론 면역 글로불린이 관찰되지 않아 강직성 척추염에 의한 이차성 아밀로이드증으로 진단하였다. 위 환자는 여러 종류의 종양괴사인자 억제제(Etanercept, adalimumab, infliximab)를 변경하여 투여하였음에도 불구하고, 적혈구 침강속도 및 C-반응 단백질이 상승하였고 관절통

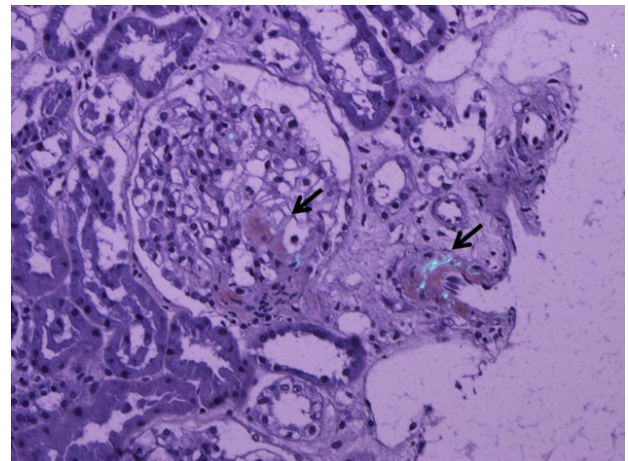


Figure 4. Renal biopsy revealed birefringence of amyloid deposits in the mesangium and renal vessels, under a polarizing microscope (arrows, Congo red stain, $\times 400$).

의 호전이 없었으며 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)가 증가하였다(Table 1). 기존 종양괴사인자 억제제의 치료 실패로 생각하여 이전에 투여한 적이 없는 종양괴사인자 억제제인 golimumab으로 전환하여 투여 시작하였다. 한 달 간격으로 golimumab 50 mg을 피하주사하였고, 현재 6개월째 투여 중에 있다. 적혈구 침강 속도와 C-반응 단백질, BASDAI는 다소 호전을 보였고(Table 1) 양손 근위지절간 관절의 부종과 압통은 소실되었으나 부종, 단백뇨 및 저알부민혈증은 지속되고 있어 대증적 치료 유지하며 경과관찰 중이다.

고 찰

이차성 아밀로이드증은 류마티스 관절염, 척추관절병증, 염증창자 질환, 만성 감염, periodic fever syndromes 등에 의해서 염증 상태가 지속될 경우 발생할 수 있다. 강직성 척추염에 동반된 이차성 아밀로이드증은 드문 질환으로 알려져 있다. 최근 한 연구에서 강직성 척추염 환자의 약 7%에서 조직학적으로 이차성 아밀로이드증의 동반이 있었고[1], 다른 연구에서는 약 1.1%에서 임상적으로 이차성 아밀로이드증을 진단할 수 있었다[7]. 하지만 강직성 척추염에 동반된 이차성 아밀로이드증에서 심각한 전신 증상을 동반하는 경우는 다소 드문 것으로 알려져 있다[2]. 본 증례의 경우, 비록 면역조직화학적으로 AA 단백질의 조직 침착을 확인하지는 못했으나 혈청 및 소변의 면역 고정과 단백질 전기영동 검사에서 단일 클론 면역 글로불린이 관찰되지 않았고, 장기간의 지속적인 높은 염증 상태가 지속되었음을 고려할 때 강직성 척추염에 의한 이차성 아밀로이드증이 콩팥과 위장관을 침범하여 심한 전신증상을 유발한 것으로 판단할 수 있었다. 또한, Cho 등[8]도 강직성 척추염에서 아밀로이드증에 의해서 가정장폐쇄가 병발한 증례를 보고한 바가 있으므로, 강직성 척추염 환자에서 이차성 아밀로이드증의 발생에 대한 임상적 감시가 필요할 것으로 판단된다.

만성 염증 상태에서 급성기 단백질 일종인 혈청 아밀로이드 A의 농도 증가 및 조직 침착이 이차성 아밀로이드증의 주된 병리기전으로 생각된다. 따라서 이차성 아밀로이드증의 치료 목표는 기저 질환의 염증 과정을 조절하여 혈청 아밀로이드 A의 생성을 억제하는 것이다. 혈청 아밀로이드 A를 10 mg/L 이하로 유지할 경우, 아밀로이드의 조직침착을 막을 수 있었고 아밀로이드에 의한 기관 손상을 줄이고 예후를 개선할 수 있다고 알려져 있다[9]. 또한 혈청 아밀로이드 A의 생성에 관련하는 사이토카인으로 종양괴사인자, 인터루킨 1, 인터루킨 6, 혈청 아밀로이드 A 활성화 인자 (serum Amyloid A activating factor)와 같은 전사 인자들, 그리고 지질다당질(lipopolysaccharide) 등이 알려져 있다. 최근에는 강직성 척추염을 포함한 염증성 질환에 속발된 콩팥의 이차성 아밀로이드증에서 종양괴사인자 억제제 치료가 혈청 아밀로이드 A를 낮추고, 단백뇨를 줄이며 콩팥기능을 유지할 수 있다는 결과가 있었다[4].

종양괴사인자(tumor necrosis factor)는 강직성 척추염 환자

의 혈청, 윤활막, 영치영덩관절에서 발현의 증가가 관찰되었고 강직성 척추염의 병리기전에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 또한 종양괴사인자는 염증반응의 급성기에서 혈청 아밀로이드 A 생성을 유도하여 아밀로이드의 축적을 촉진하고, Recetors of advanced glycation end products (RAGE)의 발현을 도와서 조직 손상을 일으키는 데 관여하는 것으로 알려져 있다. 이에 종양괴사인자 억제제는 강직성 척추염의 치료뿐만 아니라, 이차성 아밀로이드증을 치료할 수 있다고 보고되고 있다[5]. Gottenberg 등[3]은 여러 류마티스 질환에 의한 콩팥을 침범한 이차성 아밀로이드증에서 종양괴사인자 억제제인 infliximab과 etanercept의 사용으로 조조강직 및 관절통증의 호전뿐만 아니라 단백뇨의 감소와 사구체 여과율의 증가를 보여주었다.

하지만 최근에는 이에 반하는 증례가 소수에서 보고되면서 종양괴사인자 억제제의 효과에 대한 새로운 관점이 필요함을 언급하고 있다. Roque 등[10]은 두 명의 류마티스 관절염 환자에서 종양괴사인자 억제제의 사용으로 질병 활성도는 잘 조절되었으나 복부 지방 조직 검사에서 이차성 아밀로이드증의 발생이 동반된 예를 보고 하였다. 또한 Min 등[6]은 장기간의 종양괴사인자 억제제를 사용하여도 염증 조절이 잘되지 않았던 연소성 류마티스 관절염 환자에서 발생한 이차성 아밀로이드증을 보고 하였다. 본 증례에서는 강직성 척추염 환자가 세 종류의 종양괴사인자 억제제(Etanercept, adalimumab, infliximab)를 장기간 사용하였으나 염증이 잘 조절되지 않아서 이차성 아밀로이드증이 발생한 것으로 판단된다. 시간관계를 고려할 때, 종양괴사인자 억제제 자체가 이차성 아밀로이드증의 발생을 유발했을 가능성을 배제할 수는 없으나 종양괴사인자 억제제의 잦은 효과 소실과 장기간 높은 상태로 유지되었던 염증상태를 고려하면, 강직성 척추염에 의해서 아밀로이드 단백질이 침착되어 심한 전신 증상을 일으킨 것으로 생각된다. 종합하면 본 증례는 강직성 척추염에 의한 이차성 아밀로이드증에서 다양한 종양괴사인자 억제제를 투여하더라도 효과적인 치료 목표 및 염증 조절에 도달하지 못 할 수 있을 가능성을 시사한다. 또한, 본 증례에서는 국내 최초로 강직성 척추염에 동반된 이차성 아밀로이드증에서 goliumuamb의 투여를 시도하였는데, 강직성 척추염의 질병 활성도와 이차성 아밀로이드증의 조절에 대한 평가는 추적 관찰이 필요할 것으로 판단된다.

이차성 아밀로이드증의 치료 목표는 기저 질환의 염증 과

정을 조절하여 혈청 아밀로이드 A의 생성을 억제하고 아밀로이드의 조직침착을 막는 것이다. 종양괴사인자 억제제를 사용하였을 때 강직성 척추염에 의한 이차성 아밀로이드증이 호전된 증례들이 많이 보고되고 있으나, 본 증례와 같이 이에 반하는 보고도 있다[6]. 그리고 종양괴사인자 억제제의 사용으로 기저 질환이 잘 조절되는 경우에도 아밀로이드증이 발생한 경우가 있어 종양괴사인자 억제제의 효용성은 아직까지 명확하지 않다[10]. 따라서 강직성 척추염에 의한 이차성 아밀로이드증에 있어서 종양괴사인자 억제제에 대한 치료 효과에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단되며 종양괴사인자 억제제를 제외한 다른 생물학적 제제의 시도에 대한 평가도 고려할 필요가 있을 것으로 보인다.

요 약

저자들은 강직성 척추염 환자에서 여러 종류의 종양괴사인자 억제제를 장기간 투여하였음에도 불구하고 강직성 척추염에 의한 염증이 조절이 되지 않아 이차적으로 발생한 아밀로이드증을 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 강직성 척추염; 이차성 아밀로이드증; 종양괴사인자 억제제

REFERENCES

1. Singh G, Kumari N, Aggarwal A, Krishnani N, Misra R. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2007;34:371-373.
2. Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R, et al. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis: a systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol* 1997;24:912-915.
3. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 2003;48:2019-2024.
4. Fernández-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaría V, et al. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med* 2005;118:552-556.
5. Kobak S, Oksel F, Kabasakal Y, Doganavsargil E. Ankylosing spondylitis-related secondary amyloidosis responded well to etanercept: a report of three patients. *Clin Rheumatol* 2007;26:2191-2194.
6. Min HK, Yoon MH, Kim EO, et al. Secondary amyloidosis development in a patient with juvenile rheumatoid arthritis on TNF-alpha inhibitors treatment. *J Rheum Dis* 2012; 19:280-284.
7. Dönmez S, Pamuk ÖN, Pamuk GE, Aydoğdu E, Inman R. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2013;33:1725-1729.
8. Cho SK, Kim TK, Her MY, Kim DY, Kang MS, Yoon JH. A case of amyloidosis with intestinal pseudo-obstruction in an ankylosing spondylitis patient. *Korean J Med* 2008;74: 245-249.
9. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001;358:24-29.
10. Roque R, Ramiro S, Cordeiro A, Gonçalves P, Da Canas S, Santos MJ. Development of amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis under TNF-blocking agents. *Clin Rheumatol* 2011;30:869-870.