

# BNT162b2 접종과 면역관문억제제 치료 이후 발생한 이상 반응 1예

연세대학교 의과대학 <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>산부인과학교실, <sup>3</sup>류마티스내과학교실

김원명<sup>1\*</sup> · 박문수<sup>1\*</sup> · 서동현<sup>1\*</sup> · 이정윤<sup>2</sup> · 표정윤<sup>3</sup>

## Immune-related Adverse Effect after BNT162b2 Vaccination with Parallel Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: A Case Report

Won Myung Kim<sup>1\*</sup>, Mun Su Park<sup>1\*</sup>, Dong Hyun Seo<sup>1\*</sup>, Jung Yun Lee<sup>2</sup>, and Jung Yoon Pyo<sup>3</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine, <sup>2</sup>Obstetrics and Gynecology, <sup>3</sup>Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

COVID-19 vaccination is essential in cancer patients. However, there is limited evidence of the prognosis of these patients, especially for those taking immune checkpoint inhibitors (ICIs). We present a patient on pembrolizumab for advanced endometrioid adenocarcinoma experiencing continuous diarrhea and subsequent episodes of fever with pain in multiple joints following a second dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. An ICI-induced immune-related adverse effect (irAE) was the main diagnosis; cytokine release syndrome and rheumatoid arthritis were also considered. Notably, the novel irAE occurred after the 19th pembrolizumab trial, highlighting the potential effect of changes in systemic immunogenicity after BNT162b2 vaccination. Ultimately, the patient was treated with steroid, which alleviated her symptoms. Here, we report a rare adverse effect after COVID-19 vaccination in an endometrioid carcinoma patient on ICI therapy. This report shows that there is a need to consider and investigate vaccine-related adverse events. (Korean J Med 2023;98:93-97)

**Keywords:** COVID-19 vaccines; Ovarian neoplasms; Immune checkpoint inhibitors; Drug-related side effects and adverse reactions

### 서 론

2020년 12월 미국 FDA에서 COVID-19 mRNA 백신의 긴급

급 사용을 승인한 이후, 전 세계적으로 백신 접종이 이루어졌다. 암환자들은 건강한 사람들에 비해 COVID-19에 감염되었을 때 중환자실 입원율과 사망률이 높고, 항암 치료 과

Received: 2022. 8. 13

Revised: 2022. 12. 13

Accepted: 2023. 2. 16

Correspondence to Jung Yun Lee, M.D., Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-2237, Fax: +82-2-313-8350, E-mail: JUNGYUNLEE@yuhs.ac

\*These authors equally contributed to this work.

Copyright © 2023 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.

정에 어려움이 발생한다[1]. 이러한 이유로 일부 국가에서는 암환자를 포함한 고위험 환자군들에게 우선적으로 백신 접종을 시행하고 있다[2]. 여러 임상시험을 통하여 COVID-19 mRNA 백신의 접종은 권고되고 있지만, 단기적인 이상 반응을 중점적으로 평가했다는 한계가 있다. 특히 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor, ICI) 치료 도중에 접종한 백신의 이상 작용에 대해서 연구된 바는 극소수이며, 백신 접종으로 인한 면역원성의 변화가 항암 치료를 받고 있는 환자에게 어떠한 예후로 이어질지는 미지수다[3].

본 증례 보고의 환자는 고위험 자궁내막암을 진단받아 2차례의 수술 후 보조항암요법과 방사선요법으로 치료를 받았지만 자궁내막암이 재발하였고, 이후 면역관문억제제를 투여하며 특별한 부작용 없이 질병의 진행 양상을 조절하고 있었다. COVID-19 BNT162b2 백신 2차 접종 이후 1주일 후부터 10일째 지속되는 설사가 나타났고, 3개월이 지난 이후 간헐적인 발열 및 슬관절, 견관절, 손목관절 등에서 다발성의 관절 통증과 종창을 새롭게 호소하며 입원하였다. 본 논문에서는 환자의 이상 증상과 백신 접종의 연관성, 치료 방침의 설정과 그에 따른 경과 및 예후를 보고하고자 한다.

## 증 례

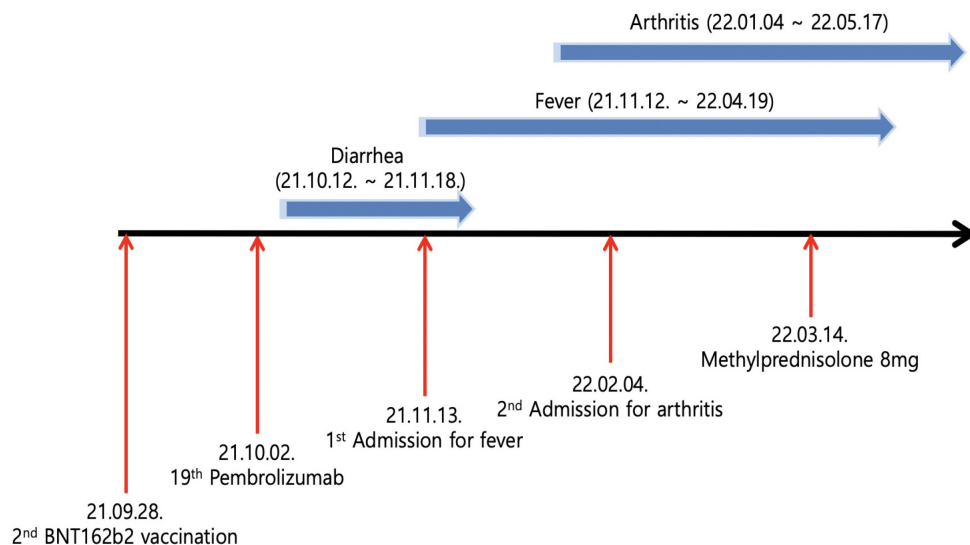
**환 자:** 54세 여자

**주 소:** 다관절성 통증 및 종창

**현병력:** 자궁근종 치료 목적으로 실시한 자궁적출 및 양측 부속기절제술 이후 자궁내막암을 진단받고 진단적 개복술 및 보조항암요법(paclitaxel/carboplatin)과 방사선요법으로 치료를 받았으나, 간의 양 엽에 다발성 전이 병소가 확인되었다. 전이 병소의 면역조직화학염색에서 mismatch repair protein의 일종인 MLH-1/PMS2 단백 발현 소실이 확인되어 pembrolizumab으로 치료를 시작하였으며, 3주의 간격으로 1년 동안 진행된 18차례의 항암요법에서 완전관해(complete remission)에 도달하며 특히 부작용 또한 관찰되지 않았다. COVID-19 BNT162b2 백신 접종(1차: 21.08.25, 2차: 21.09.18) 이후 진행한 19번째 항암요법(21.10.02) 1주일 후부터 10일간 지속되는 설사를 호소하여 항암요법 중단 및 고용량 스테로이드 요법(IV methylprednisolone 100 mg, 21.10.27-21.11.09)으로 치료하였다. 2022년 2월에는 1달 동안 지속되는 38.5℃ 이상의 간헐열(intermittent fever) 및 슬관절, 견관절, 손목관절을 포함한 다관절성 통증과 종창, C-reactive protein (CRP) 상승이 확인되어 평가 및 치료 위해 입원(22.02.04)하였다(Fig. 1).

**신체 진찰 소견:** 신체 진찰에서 혈압 117/77 mmHg, 맥박수 122회/분, 호흡수 18회/분, 체온 37.2℃였으며, 심전도에서는 동성빈맥 외에 특이 소견이 관찰되지 않았다. 양측 슬관절, 양측 견관절, 왼쪽 주관절, 오른쪽 고관절, 양측 손목관절 등에 압통이 있으나, 명확한 관절 종창과 근력 저하 소견은 관찰되지 않았다.

**검사실 소견:** 말초혈액 검사에서 백혈구 7,110/mm<sup>3</sup>, 혈색소



**Figure 1.** Patient history timeline.

8.1 g/dL, 헤마토크리트 25.2%, 혈소판 288,000/mm<sup>3</sup>, erythrocyte sedimentation rate (ESR) 120 mm/hr였고, 혈청생화학 검사에서 총 단백 6.6 g/dL, 알부민 3.2 g/dL, 총 빌리루빈 0.2 mg/dL, alkaline phosphatase 196 IU/L, alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) 22/60 IU/L, ferritin 934.6 ng/mL, lactate dehydrogenase (LDH) 247 IU/L, creatine kinase (CK) 21 IU/L, albumin globulin ratio 0.94였고, 면역혈청 검사에서 CRP 175.3 mg/L, 감염혈청 검사에서 procalcitonin 0.12 ng/mL였다. 자가면역 질환 검사에서 antinuclear antibodies 1:80 (negative), anti-DNA, anti-RNP (-), anti-Sm (-), anti-SS-A/Ro (-), anti-SS-B/La (-), anti-Scl 70 (-), anti CCP Ab (-), anti-Jo 1 (-), anti-centromere Ab (-), 면역단백 검사에서 C3 149.6, C4 33.93, 면역혈청 검사에서 rheumatoid factor 12.0 IU/mL로 특이 소견은 관찰되지 않았다.

**방사선 소견:** 천장관절 및 골반부 단순 촬영에서는 양측 고관절에 퇴행성 변화(degenerative change of both hip joints) 소견, 경추부 단순 촬영에서는 경한 퇴행성 경추증(mild degenerative spondylosis) 소견이 확인되었다. 이외에 진행한 무릎 단순 방사선 촬영, 손 방사선 촬영(hand AP) 및 견관절, 주관절, 하지에 대한 방사선 촬영에서 특이 소견이 관찰되지 않았다. 흉부 X선 검사(chest PA)에서도 특이 소견은 관찰되지 않았다.

**자기공명영상 소견:** 입원 1달 전 외부 병원에서 시행한 좌측 슬관절 자기공명영상에서 활막의 증식과 관절강 내 삼출이 관찰되었다.

**임상 경과 및 치료:** 입원 기간 동안 지속적인 관절 통증과 간헐적인 발열을 호소하였으나, 염증성 관절염의 가능성이 떨어져 비스테로이드성 소염진통제의 한 종류인 naproxen 1,000 mg을 하루 1회 경구 투여하며 관찰하였다. 또한 만성 질환에 의한 빈혈 소견에 대해서 수혈을 포함한 내과적 치료를 진행하였다. 입원 13일째 상태가 호전되어 퇴원 조치하였으며, 진통제(acetaminophen 325 mg, tapentadol 100 mg)와 항생제(levofloxacin 750 mg)를 처방하였다.

외래 추적 관찰에서 지속적인 발열과 함께, 양측 발목, 양측 중족지관절(metatarsophalangeal joint), 양측 손목관절, 양측 제 2, 4, 5수지의 근위지간관절(proximal interphalangeal joint)을 포함한 다관절성 통증과 종창 및 조조강직을 호소하였으며, CRP는 149.4 mg/L로 상승하여 염증성 관절염의 양상으로 재평가되었다. 따라서 methylprednisolone 8 mg을 경구 투약하였고, 증상이 완화되는 것을 확인한 이후 용량을 점차적으로 줄이면서 관찰 중이다.

## 고 찰

ICI 요법으로 인해 다양한 면역 관련 이상반응(immune-related adverse effects, irAEs)이 나타나며, 이는 평균적으로 5번째 치료 이후(전체 ICI 치료 기간 평균 3.5개월) 나타나는 것으로 보고되어 있다[4]. PD-1 억제 기반 ICI인 pembrolizumab을 사용하는 약 20%의 환자에서 irAE가 나타나며, 그중 적극적인 치료를 요하는 grade 3 이상의 중증 부작용은 10% 정도인 것으로 알려져 있다. 구체적인 부작용의 양상은 갑상선염으로 인한 갑상선 기능 이상이 15% 정도로 가장 많이 보고되며, 발진(9-13%), 장염(6-7%)이 다른 흔한 급성 부작용으로 언급된다. 이외에도 드물지만 폐렴(4-5%), 기타 신경학적 이상(2%), 간염(0.3-1%)이 장기적인 치료에서 나타나며 중증의 합병증으로 이어질 가능성이 높다. 마지막으로 본 증례와 같은 근골격계 부작용(1-10%)이 치료 도중 여러 시기에 걸쳐 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다[4].

특히, ICI 치료 이후의 염증성 관절염은 약 3.3% 정도로 드물게 발생하며, 그 양상은 다양하게 보고되고 있다[5]. 주관절, 슬관절 등의 대관절에 국한되어 나타나는 소수성 관절염의 형태도 보고되지만 중수지관절, 수지의 근위지간관절, 손목관절 등 양측의 다수 관절을 주로 침범하는 특성이 나타나 류마티스 관절염과의 감별이 요구되는 경우가 잦다[6]. 하지만 면역 관련 부작용으로 발생한 관절염은 류마티스 질환과는 달리 비스테로이드성 소염진통제와 스테로이드의 단독 사용으로도 호전을 보이는 경우가 일반적이다[5].

본 증례의 환자는 19번째 pembrolizumab을 투여하고 3개월 후 양쪽 발목, 발가락, 손목, 손가락 등의 10개 이상의 크고 작은 관절에서 조조강직이 동반된 통증과 종창이 있는 다발성 관절염의 소견이 있었다. 또한, 환자의 관절염 증세는 스테로이드요법만으로 완화되는 경과가 나타났으며 이러한 점은 일반적인 ICI 치료 이후 발생하는 관절염의 임상적 특징과 부합하는 모습이다.

그러나 보통의 근골격계 irAE와는 다르게 본 증례의 면역 관련 부작용은 치료를 시작한지 1년째, ICI를 19차례 진행한 이후에 나타났기 때문에 이례적으로 평가된다. 보고된 바에 따르면, 염증성 관절염은 평균적으로 4번째(최대 8번째) ICI 치료에 나타나거나 치료 개시 이후 평균 3.5개월 후에 나타나는 것으로 알려져 있다[5]. 또한, 염증성 관절염의 부작용이 보고된 환자들에게서 항핵항체, HLA-B27, 류마티스 인자와 항CCP항체 양성, 자가면역 질환 가족력 등의 위험 인자

가 공통적으로 보고되었는데, 본 증례의 환자는 해당되는 바가 없었다는 점에서 차이가 나타난다[7].

특히 본 증례는 BNT162b2 접종과의 인과성이 의심된다는 점에서 특징점이 존재한다. 상기 환자는 전체 18차례의 ICI 치료를 진행하는 동안(전체 치료 기간 약 1년) 주의가 필요한 부작용이 발생하지 않았다. 그러나 2차 BNT162b2 접종 직후 시행한 19번째 ICI 치료 이후, 스테로이드를 이용한 면역 억제 치료와 입원 치료를 요하는 치명적인 irAE로 이어져 진단적 어려움이 있었다.

BNT162b2 백신 접종의 면역원성 효과가 ICI 치료 과정에 미치는 영향에 대하여 알려진 바는 희소하다. 그러나 PD-1 억제제 기반 ICI 치료를 진행하던 대장암 환자에서 BNT162b2 접종 이후 발생한 발열과 설사, 근육통 등을 동반한 사이토카인 방출 증후군의 증례가 제시된 바 있기 때문에, 가능성이 존재한다. 또한 앞서 서술한 보통의 ICI 관련 부작용이 발생하는 시점과 예외적인 모습이 관찰되어 본 증례에서는 BNT162b2를 알려진 ICI 부작용의 유발 요인으로 주목하였[8].

COVID-19 백신 접종으로 인한 급성 부작용은 일반적인 백신 접종으로 인한 부작용의 발현 양상처럼 피로(59%), 두통(52%), 오한(35%), 발열(16%)이 흔히 보고된다[9]. 또한 일부 COVID-19 백신 접종 인구에서 근골격계 부작용(22-37%)이 나타날 수 있는 것으로 알려져 있으며 일부에선 관절염의 증례가 보고되었다[9]. 그러나 BNT162b2 접종에 의해 직접적으로 관절염이 발생한 사례는 매우 드물며, 환자들에게서 고역가의 자가항체(rheumatoid factor, anticitrullinated protein antibody)가 관찰되고, 치료를 위하여 DMARDs (tocilizumab, etanercept)를 이용하면 호전되는 전형적인 류마티스 질환의 양상으로 나타났다는 점에서 본 증례와는 차이가 있다[10]. 또한, 문헌에서 보고된 COVID-19 백신 접종으로 인한 근골격계 부작용은 통상적으로 7일 이내의 급성적인 경과를 보이는 것이 일반적이기에 차별점이 부각된다[9].

본 증례는 알려진 진행성 자궁내막암을 위한 항암요법으로 pembrolizumab 단독 요법을 1년간 진행하였다. 그러나 BNT162b2 접종 이후 19번째 pembrolizumab 치료로 급성적인 발열과 장염의 증상을 시작으로 비특이적인 관절염으로 이어져 입원적 치료가 필요하였다. 상기 환자의 irAE는 1) 오랜 면역 치료 기간 이후 발생하였고, 2) BNT162b2라는 유발 인자가 의심되며, 3) 나타난 류마티스성 관절염이 일반적인 pembrolizumab에 의한 면역 관련 부작용의 특징점들과 차이

가 나타난다는 점에서 새로운 사례이다.

COVID-19 백신 접종이 암환자의 항암 치료 과정에 미치는 영향에 대해서 연구된 바는 적다. 지금까지의 연구 결과에 따르면 백신 접종 이후 irAE는 통계적으로 유의하지 않아 COVID-19 백신 접종은 권고되고 있다. 그러나 본 증례와 더불어 일부의 환자에서는 백신 접종에 의한 면역 관련 부작용이 치명적인 예후로 이어질 가능성을 제시한다. 이러한 발견은 앞으로의 관련 환자군에서 향후 이상 반응에 대한 다각적인 분석을 촉구하며 특히 COVID-19 백신 접종과 ICI 치료의 약물적 상호작용의 이해를 위한 연구 필요성을 역설한다.

## 요 약

신종 코로나바이러스 백신 접종 이후 발생한 ICI 연관 이상 반응은 매우 드문 사례이다. 백신 접종으로 인한 면역원성의 변화가 ICI 치료에 미칠 영향력에 대해서는 알려진 바가 적다. 본 증례 보고는 신종 코로나 감염 예방을 위한 백신 접종 이후, ICI 치료 과정에서 발생한 비특이적인 irAE의 가능성을 제시한다.

**중심 단어:** COVID-19 백신; 난소 종양; 면역관문억제제; 면역 관련 이상 반응

## CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## FUNDING

None.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: D.H.S., M.S.P., W.M.K., J.Y.L.

Data curation: W.M.K., M.S.P.

Investigation: D.H.S., M.S.P.

Visualization: D.H.S., W.M.K.

Methodology: W.M.K., J.Y.L.

Writing - original draft: D.H.S., M.S.P., W.M.K.

Writing - review & editing: J.Y.P.

## ACKNOWLEDGEMENTS

None.

## REFERENCES

1. Desai A, Gainor JF, Hegde A, et al. COVID-19 vaccine guidance for patients with cancer participating in oncology clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18:313-319.
2. Korompoki E, Gavriatopoulou M, Kontoyiannis DP. COVID-19 Vaccines in patients with cancer-a welcome addition, but there is need for optimization. *JAMA Oncol* 2021;7: 1113-1114.
3. Green AK, Feinberg J, Makker V. A review of immune checkpoint blockade therapy in endometrial cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2020;40:1-7.
4. Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:563-580.
5. Richter MD, Crowson C, Kottschade LA, Finnes HD, Markovic SN, Thanarajasingam U. Rheumatic syndromes associated with immune checkpoint inhibitors: a single-center cohort of sixty-one patients. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71:468-475.
6. Ghosh N, Tionson MD, Stewart C, et al. Checkpoint inhibitor-associated arthritis: a systematic review of case reports and case series. *J Clin Rheumatol* 2021;27:e317-e322.
7. Albandar HJ, Fuqua J, Albandar JM, Safi S, Merrill SA, Ma PC. Immune-related adverse events (irAE) in cancer immune checkpoint inhibitors (ICI) and survival outcomes correlation: to rechallenge or not? *Cancers (Basel)* 2021;13: 989.
8. Au L, Fendler A, Shepherd STC, et al. Cytokine release syndrome in a patient with colorectal cancer after vaccination with BNT162b2. *Nat Med* 2021;27:1362-1366.
9. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-2615.
10. Watanabe T, Minaga K, Hara A, Yoshikawa T, Kamata K, Kudo M. Case report: new-onset rheumatoid arthritis following COVID-19 vaccination. *Front Immunol* 2022;13:859926.