

## TNF- $\alpha$ 길항제 투여로 관해가 유도된 불응성 성인형 스틸병

연세대학교 의과대학 내과학교실

박인혜 · 박민찬 · 최상태 · 박용범 · 이수곤

= Abstract =

### Refractory Cases of Adult Onset Still's Disease Successfully Treated with TNF- $\alpha$ Blocker

Inhae Park, M.D., Min-Chan Park, M.D., Sang-Tae Choi, M.D.,  
Yong-Beom Park, M.D., Soo-Kon Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Adult onset Still's disease (AOSD) is a systemic inflammatory disorder of unknown etiology characterized by spiking fever, evanescent salmon-colored rash, polyarthritis and leukocytosis. The diagnosis of AOSD remains a challenge to clinicians and requires a high index of suspicion because of its rarity and nonspecific symptoms. Although the etiology and pathogenesis of AOSD is not elucidated clearly, the pathogenetic role of inflammatory cytokines, such as interleukin (IL)-6, IL-8, IL-18 and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  were suggested and the correlations of their levels with disease activity were also reported. These results raise a possibility that the blocking of these cytokines may provide a therapeutic benefit in controlling disease activity and relieving the symptoms of AOSD. Recently, we experienced two cases of AOSD, who were refractory to the treatment with high dose glucocorticoid and immunosuppressive agents. Both were treated with TNF- blockers and experienced remissions thereafter. These experiences might support the use of biologic agents in refractory AOSD.

**Key Words:** Adult onset Still's disease (AOSD), Tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  blocker

< 접수일 : 2005년 6월 28일, 심사통과일 : 2005년 10월 7일 >

※통신저자 : 박 용 범

서울시 서대문구 신촌동 134번지

연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel : (02) 2228-1967, Fax : (02) 393-6884, E-mail : yongbpark@yumc.yonsei.ac.kr

## 서 론

성인형 스틸병(adult onset Still's disease, AOSD)은 고열, 관절통 혹은 관절염, 소실성 피부발진, 백혈구 증다증을 특징으로 하는 염증성 질환이다<sup>1,2)</sup>. AOSD는 질병에 특이적인 증상이나 검사 방법이 없어 진단하기가 매우 어려운데, 감염이나 종양, 다른 결합 조직질환을 배제한 후 진단 기준에 준하여 진단을 하게 된다<sup>3)</sup>.

현재까지 AOSD의 원인과 발생기전은 잘 알려져 있지 않으나 interleukin (IL)-6, IL-8, IL-18, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  등의 염증성 사이토카인들이 AOSD 환자들에서 증가되어 있고 질병의 활성도를 반영하는 것으로 보고되었다<sup>4,7)</sup>. TNF- $\alpha$ 는 류마티스 관절염과 강직성 척추염의 병리기전에서 주된 역할을 하며 이를 억제하는 TNF- $\alpha$  길항제 투여가 류마티스 관절염과 강직성 척추염의 치료에 있어 좋은 효과를 보이는 것으로 알려져 있다<sup>8,9)</sup>. AOSD의 치료에도 TNF- $\alpha$  길항제의 투여가 최근에 시도되고 있으며 기존의 치료약제에 반응이 없었던 환자에서 효과가 있다는 보고가 있다<sup>10-12)</sup>.

본 저자들은 고용량 부신피질 호르몬제와 면역억제제 치료에 반응이 없었던 불응성 AOSD 환자에서 TNF- $\alpha$  길항제를 투여하여 관해가 온 환자 2명을 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

### 증례 1

환 자: 35세 여자

주 소: 발열, 피부 발진, 관절통

현병력: 평소 건강하게 지내던 중, 내원 20일 전부터 전신의 피부 발진과 발열, 근육통, 관절통이 지속되어 타병원에 입원하여 10일간 발열에 대한 검사를 진행하였으나 뚜렷한 원인이 발견되지 않아 본원으로 전원되었다.

과거력: 2년 전 산후 갑상선염으로 약물치료를 받은 병력 외에 특이사항은 없었다.

가족력: 특이사항은 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 혈압은 110/70 mmHg, 맥

박수 70회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 38.7°C이었다. 발열, 오한, 손과 무릎관절의 관절통과 전신 근육통을 호소하였으며 양측 상지와 체부에서 붉은색의 발진이 관찰되었다. 흉부 청진상 천명음이나 수포음은 청취되지 않았으며 심잡음은 없었다. 복부 진찰 상 압박통이나 기관 종대는 없었으며 양측 손목관절과 무릎관절의 압통이 관찰되었으나 종창은 없었다.

검사 소견: 일반 혈액학 검사상 백혈구 33,400/mm<sup>3</sup> (중성구 93%, 림프구 3.8%), 혈색소 9.4 g/dL, 혈소판 154,000/mm<sup>3</sup>이었으며, 혈청 생화학 검사상 혈중 요소질소(BUN) 8.9 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, AST/ALT 51/14 IU/L, alkaline phosphatase는 65 IU/L이었다. 적혈구 침강속도(modified Westergren 법)는 51 mm/hr, C-반응단백(CRP)은 18.3 mg/dL이었으며 항핵항체와 류마티스 인자는 모두 음성이었다. 혈청 ferritin은 11,273 ng/mL, 젖산 탈수소화 효소 (LDH)는 1,271 IU/L로 각각 증가되어 있었으며 각종 세균배양 검사에서 동정된 균주는 없었다. HBs 항원과 항 HBs 항체, 항 HCV 항체는 음성이었으며 PPD 피부반응 검사도 음성이었다.

방사선 소견: 흉부 단순 방사선 검사상 이상소견은 없었으며 복부와 경부의 컴퓨터 단층 촬영상 다수의 림프절 비대 외에 특이 소견은 없었다.

임상 경과: 타 병원에서 10일간 시행한 세균배양 검사 및 면역학적 검사, 복부 초음파 등의 방사선학적 검사상 감염과 종양의 근거가 발견되지 않고, 발열, 백혈구 증다증, 관절통, 피부발진, 림프절 비대, 간 효소치 증가 및 자가항체 음성 소견 보여 Yamaguchi 진단기준<sup>3)</sup>에 의거하여 AOSD로 진단하였다. 내원 3일째 부신피질 호르몬제 충격 요법(methylprednisolone 1,000 mg/일)을 3일간 시행한 후, 고용량 부신피질 호르몬제(prednisolone 60 mg/일)를 계속 유지하였다. 그러나, 다시 발열 있으면서 ferritin과 적혈구 침강속도가 상승하는 소견을 보여 입원 7일째 cyclophosphamide 충격 요법(1,100 mg)을 시행하였다. 이후에 발열은 없었으나 혈청 ferritin 수치는 감소하지 않아 cyclosporine (3 mg/kg/일)을 추가하고 고용량 부신피질 호르몬제(prednisolone 60 mg/일)를 유지하며 경과 관찰하던 중 입원 16일째 AST와 ALT가 각각 386 IU/L, 469 IU/L로 증가되어 cyclosporine에 의한 약물 유도성 급성 간염 의심 하에 cyclosporine





12,939 ng/dL까지 증가되고 적혈구 침강속도와 CRP도 각각 100 mm/hr, 4.3 mg/dL로 증가되어 cyclosporine을 5 mg/kg/일로 증량한 후 AST와 ALT 수치가 각각 129 IU/L와 489 IU/L로 상승하였다. Cyclosporine에 의한 약물 유도성 급성 간염의 가능성이 있어 약제 투여를 중단하였으며 불응성 AOSD 판단 하에 내원 28일째 TNF- $\alpha$  길항제(infliximab 3 mg/kg)를 정맥투여하였다. 이후 발열은 소실되고 혈청 ferritin은 지속적으로 감소되었으며 환자의 전신 상태 동시에 호전되는 양상을 보였다(표 2). 입원 35일째 발열, 발진 등의 증상은 완전히 소실되고 적혈구 침강속도와 CRP는 각각 40 mm/hr, 0.1 mg/dL로 감소되어 환자는 퇴원하였으며 이후 외래에서 TNF- $\alpha$  길항제를 투여받으며 추적관찰 중이다.

## 고 찰

저자 등은 최근 고용량 부신피질 호르몬제 및 면역억제제 투여에 반응하지 않거나 약제로 인한 부작용으로 인해 더 이상 면역억제제의 투여가 힘든 AOSD 환자에서 TNF- $\alpha$  길항제를 투여하여 임상증상 및 검사소견의 호전을 보인 증례를 경험하였다.

AOSD는 고열, 관절통, 관절염, 피부 발진을 특징으로 하는 전신적 염증성 질환으로, 임상 증상들이 대개 비특이적이므로 다른 감염이나 종양, 결합조직 질환의 가능성을 배제한 후 진단 기준에 의거하여 진단을 하게 된다<sup>1,3)</sup>. 하지만 AOSD는 진단 자체가 어렵고 유병률이 매우 낮아 그 원인이나 발생기전에 대해 알려진 바가 거의 없다. 최근의 연구들에 의하면, 여러 가지 염증성 사이토카인인 IL-6, IL-8, IL-18, TNF- $\alpha$ , interferon- $\gamma$  등이 AOSD 환자의 혈청과 관절활액 내에서 증가되어 있는 것으로 보고되었다<sup>4,7)</sup>. 특히 혈청 IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ 의 농도는 질병의 활성도를 잘 반영하며 AOSD에서 보이는 여러 가지 임상 증상과 연관되어 있는 것으로 보고되고 있다<sup>14,15)</sup>. TNF- $\alpha$ 는 류마티스 관절염, 강직성 척추염 및 염증성 대장 질환 등의 병리 기전에 중요한 역할을 하며 이를 억제하는 TNF- $\alpha$  길항제가 이들 질병의 치료약제로 도입되어 기존의 치료에 반응하지 않던 환자에서 좋은 치료 효과를 보이고 있다<sup>8,9)</sup>. AOSD 환자에서도 정상 대조군에 비해 말초혈액에서 보조 T 림

프구가 증가되어 있고 피부 발진 부위와 관절활막 조직검사상에서 TNF- $\alpha$ 의 발현이 증가되어 있는 것으로 알려져 있다<sup>15)</sup>. 특히 최근 TNF- $\alpha$  길항제를 AOSD 환자에게 투여했을 때 효과적으로 전신증상과 검사 소견들이 호전되었던 예들이 보고되었다<sup>10-12)</sup>. 그리고 TNF- $\alpha$  길항제를 지속적으로 투여함으로써 부신피질 호르몬제의 투여량을 감량할 수 있었으며 추적 관찰 기간 동안 증상이 악화되고 질병의 활성도가 증가되는 것을 막을 수 있었다<sup>13)</sup>.

국내에서는 아직 기존의 치료에 불응성인 AOSD 환자에 있어 TNF- $\alpha$  길항제를 사용하여 성공적으로 치료된 예가 보고된 바 없다. 두 증례의 경우 AOSD 진단 후 고용량의 부신피질 호르몬제와 cyclophosphamide 및 cyclosporine 등의 면역억제제를 투여하였으나 발열과 발진 등의 전신 증상이 호전되지 않고 염증 표지자가 지속적으로 증가되었다. 두 증례 모두 이차약제로 cyclosporine을 사용하면서 부작용으로 약물유발성 간염이 발생하여 cyclosporine을 중단하고 TNF- $\alpha$  길항제를 투여하였다. TNF- $\alpha$  길항제 투여 이후 발열이나 피부 발진 등의 전신 증상이 완전히 소실되었으며 검사실 소견에서도 ferritin, CRP, 적혈구 침강속도 수치가 빠른 속도로 감소되어 정상화되었다.

AOSD의 치료에서 아스피린이나 비스테로이드성 항염증제만으로는 30% 미만의 환자에서만 효과가 있으며 대부분의 환자에서 고용량의 부신피질 호르몬제나 면역억제제를 사용하게 된다<sup>1,2)</sup>. 과거 hydroxychloroquine, methotrexate, cyclophosphamide, sulfasalazine 등이 치료에 사용되었으나 질병의 경과가 심한 환자에서는 그 효과가 만족스럽지 않았다. 최근에는 cyclosporine이 고용량 부신피질 호르몬제에 불응성인 경우 이차 약제로 좋은 효과를 보여 이차 약제로 우선적으로 선택되고 있다. 하지만 이런 면역억제제 등에 반응하지 않는 경우, 간부전, 파종혈관내용고증, 혈구포식증, 급성호흡곤란후후군 및 폐혈증 등의 합병증으로 사망하는 경우도 있다<sup>1,2)</sup>. 본 증례에서와 같이 기존의 면역억제 치료에 불응성이거나 부작용으로 인해 면역억제제를 유지할 수 없는 경우에 TNF- $\alpha$  길항제의 투여가 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다. 아직 AOSD의 병리기전에서 TNF- $\alpha$ 의 역할이 명확하게 밝혀져 있지 않으므로 TNF- $\alpha$

길항제를 사용했을 때 근본적인 치료가 가능한 것인지 아니면 일시적인 효과일 뿐인지를 보기 위해서는 보다 장기간의 추적 관찰이 필요할 것이다.

## 요 약

저자 등은 고용량 부신피질 호르몬제와 면역억제제의 투여에 반응이 없는 불응성 AOSD 환자에서 TNF- $\alpha$  길항제를 투여하여 관해가 온 것을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- 1) Cush JJ, Medsger TA, Christy WC, Hervert DC, Cooperstein LA. Adult onset Still's disease: clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987;30:186-94.
- 2) Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hiida M. Adult Still's disease: review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 1987;14:1139-46.
- 3) Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-30.
- 4) Scheinberg MA, Chapira E, Fernandes ML, Hubscher O. Interleukin 6: a passible marker of disease activity in adult onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:653-5.
- 5) Kawashima M, Yamamura M, Tanian M, Yamauchi H, Tanimoto T, Kurimoto M, et al. Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2001;44:550-60.
- 6) Fujii T, Nojima T, Yasyoka H, Satoh S, Nakamura K, Kuwana M, et al. Cytokine and immunogenic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology* 2001;40:1398-404.
- 7) Choi JH, Suh CH, Lee YM, Suh YJ, Lee SK, Kim SS, et al. Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2003;30:2422-7.
- 8) Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Eng J Med* 2000;343:1594-602.
- 9) Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.
- 10) Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, Manger B. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. *Ann Rheum Dis* 2001;60(Supple 3):iii55-7.
- 11) Caramaschi P, Biasi D, Carletto A, Bambara LM. A case of adult onset Still's disease treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:113.
- 12) Kokkinos A, Iliopoulos A, Greka P, Efthymiou A, Katsilambros N, Sfikakis PP. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. *Clin Rheumatol* 2004;23:45-9.
- 13) Huffstutter JE, Sienknecht CW. Treatment of resistant adult Still disease with infliximab- a report of 2 cases. *J Clin Rheumatol* 2004;10:218-21.
- 14) Fautrel B, Le Moel G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2001;28:322-9.
- 15) Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2004;31:2189-98.