

## Rifampin으로 예방적 항결핵요법 후 Etanercept를 사용 중인 류마티스 관절염 환자에서 발생한 결핵 1예

이혜원 · 이태화<sup>1</sup> · 김근태

고신대학교 의과대학 내과학교실

## Active Tuberculosis Occurred in Rheumatoid Arthritis Patient Who is Treated with Etanercept after Antituberculosis Chemoprophylaxis with Rifampin.

Hae-Won Lee · Tae Hwa Lee<sup>1</sup> · Geun-Tae Kim

*Department of Internal Medicine and <sup>1</sup>Obstetrics and Gynecology,  
Kosin University, College of Medicine, Busan, Korea*

### Abstract

Tuberculosis infection is a rare but important side effect of anti-tumor necrosis factor agents that are widely used in the treatment of rheumatoid arthritis. A 63-year-old woman with rheumatoid arthritis who had been treated with etanercept visited the hospital because of polyarthralgia and right neck pain. Before use of etanercept, she was treated for latent tuberculosis. When the patient came to the hospital, she had no respiratory symptoms. But, we found abnormal findings in regularly follow-up chest x-ray. She was diagnosed as reactivation of latent tuberculosis by bronchoscopy. After stopping the etanercept, she has been treated with anti-tuberculosis agents, disease modifying anti-rheumatic drugs, and intra-articular steroid injection. We report here on this unusual case along with a review of the relevant literature.

**Key words** : latent tuberculosis, rheumatoid arthritis

### 서 론

류마티스 관절염은 비정상적인 자가면역 반응에 의해 관절과 여러 장기에 손상을 야기하는 만성 전신성 염증성 질환이다. 정확한 병인은 모르나, 관절 내 대식세포 및 T 세포 등의 염증세포 침윤 및 활막 이상증식을 특징으로 하며, interleukin (IL)-1 $\beta$  및 tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ 와 같은 전염증성 시토카인이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup>

류마티스 관절염의 치료는 전통적으로 비스테로이드성 소염제 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 스테로이드, 질병완화제 (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) 등이 사용되고 있다. 최근에는 류마티스 관절염의 병인에서 중요한 역할을 한다고 밝혀진 세포나 시토카인을 표적으로 하는 치료제가 임상에서 많이 사용되고 있는데, etanercept, adalimumab, 및 infliximab 등의 항-tumor necrosis factor (TNF) 제제를 비롯하여 rituximab, abatacept 과 같은 생물학적 제제들이 각광받고 있다. 항-TNF 제제는 류마티스 관절염 치료 효과가 뛰어나면서도 비교적 안전하게 사용될 수 있는 약제들이다. 하지만 주사부위반응, 정맥

교신저자 : 김 근 태  
주소 : 602-702 부산광역시 서구 암남동 34번지  
고신대학교 의과대학 내과학교실  
TEL : 051-990-6157 FAX : 051-990-3010  
E-mail : gtah@hanmail.net

주사 반응, 심부전, 악성종양, 감염 등과 같은 부작용이 나타날 수 있으며, 감염의 경우 상기도 감염이나 하부요로 감염과 같은 경한 감염이 대부분이지만, 드물게 결핵이 발생할 수도 있다.<sup>2)</sup>

저자들은 잠복결핵 치료 후 etanercept를 투여 중이던 류마티스 관절염 환자에서 결핵이 발생한 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

## 증 례

**환자:** 63세 여성

**주소:** 다발성 관절통 및 우측 경부 통증

**현병력:** 환자는 3년 전 혈청 양성 류마티스 관절염으로 진단 후 DMARDs로 치료해왔으나, 효과가 없어 2009년 부터 methotrexate (MTX)와 항-TNF 제제를 병용하였다. Adalimumab 40 mg을 월 2회씩 3개월간 투여 하였으나 반응이 없었으며, 이후 etanercept 25 mg을 주 2회 사용하여 6개월 동안 조절이 잘 되던 중, 내원 1주 전부터 다시 관절 증상이 악화되어 병원에 왔다. 내원 당시 발열, 오한 및 호흡기 증상은 없었고, 다발성 관절통 및 침 삼킬 때 동반되는 우측 경부 통증을 호소하였다.

**과거력:** 만성폐쇄성 폐질환과 천식으로 알레르기 내과에서 치료 중이었다. 결핵피부반응 검사는 음성이었으나, 흉부 방사선 검사에서 좌상엽에 석회음영이 관찰되어 항-TNF 제제 사용 전에 잠복결핵 치료를 위해 Rifampin 600 mg을 매일 4개월 동안 사용하였다.

**가족력:** 특이 사항은 없었다.

**이학적 소견:** 내원 당시 혈압은 120/70 mmHg, 맥박수 75회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.6°C였고, 구강 검사에서 궤양이나 인두 발적은 없었다. 흉부 청진에서 우측 폐야에 천명음이 들렸으며, 심잡음은 청진되지 않았다. 복부 촉진에서는 간이나 비장 비대소견이 없었으며, 복부 및 척추 늑골각에 압통도 없었다. 근골격계 진찰에서 양측 근위지관절, 손허리손가락관절, 손목관절, 팔꿈관절, 어깨관절, 무릎관절, 발목관절에 압통과 부종이 관찰되었고, 피부는 쉽게 멍드는 양상이었다.

**검사 소견:** 말초 혈액 검사에서 백혈구 14,600/μl (중

성구 87.4%, 림프구 7.2%), 혈색소 11.6 g/dL, 혈소판 353,000/μl 이었다. 생화학 검사에서 총 단백 7.1 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, 총 콜레스테롤 190 mg/dL, AST 20 IU/L, ALT 19 IU/L, 혈액요소질소 15.0 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, 나트륨 135 meq/L, LDH 487 IU/L (200~450 IU/L)이었다. 적혈구침강속도는 120 mm/hr, C-반응단백 16.7 mg/dL 로 증가되었고, 이전에 시행한 면역학적 검사에서 류마티스 인자 113.4 IU/ml, 항-cyclic citrullinated peptide (CCP) 항체 > 100 U/mL 으로 양성이었다. 갑상선 기능 검사와 소변검사는 정상 소견이었다.

**방사선 소견:** 단순 흉부 X-ray에서 이전에 없었던 우중엽에 국소적인 결절성 침윤소견이 관찰되었고, 좌상엽의 석회침착 소견은 변화 없었다 (Fig. 1). 흉부 CT에서는 좌상엽, 우중엽과 우하엽에 경계가 불분명한 소결절 및 작은 공동이 관찰되었다 (Fig. 2).



Fig. 1. Initial chest x-ray showed focal nodular infiltration in the right middle lobe and some irregular calcific densities in left upper lung field.

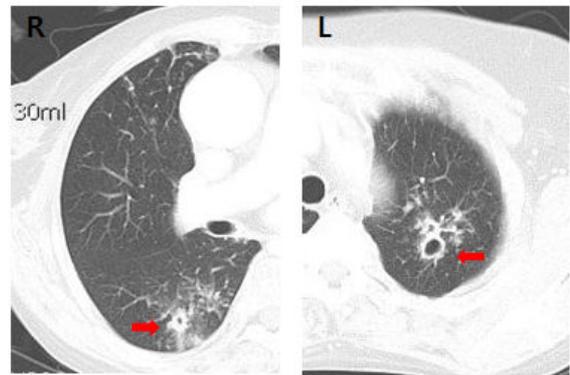


Fig. 2. CT finding revealed ill-defined nodularity and small cavitations in the left apex and right middle and lower lobe.

**후두경 검사:** 삼킬 때 경부 통증은 호소하였지만 육안으로는 특이 소견이 관찰되지 않았고, 후두경 검사에서는 우측 피열후두개주름에 부종이 관찰되었다 (Fig. 3).



Fig. 3. Laryngoscope demonstrated swelling of the right aryepiglottic fold.

**기관지경 검사:** 성대, 기관, 기관지 모두 정상 소견이었으며, 양쪽 기관지세척액에서 항산균 도말검사, 배양검사 및 세포검사를 시행하였고, 항산균 양성이었다.

**치료 및 경과:** 환자는 호흡기 증상은 없었지만, 방사선학적 소견 및 흉부 CT에서 항-TNF 제제 치료 중에 발생한 잠복결핵의 재활성화가 의심되었다. 경부 통증에 대해 시행한 후두경 검사에서 우측 피열후두개주름에 부종이 관찰되어 결핵 및 종양을 감별하기 위해 조직검사를 권유했으나, 환자가 동의하지 않아 조직검사는 시행하지 못하였다. 기관지 내시경 검사도 개인적인 사정으로 인해 바로 시행하지 못하고, 경험적으로 항결핵제를 먼저 투여하였다. Isoniazid (300 mg/day), ethambutol (1,200 mg/day), rifampicin (600 mg/day), 및 pyrazinamide (1,500 mg/day)으로 항결핵 요법을 시행하였으며, 류마티스 관절염에 대해서는 항-TNF 제제를 중지 후, MTX (7.5 mg/week), hydroxychloroquine (300 mg/day), sulfasalazine (1,000 mg/day) 및 celecoxib (400 mg/day)를 다시 투여하였다. 항결핵제 사용 후 경부 통증은 호전되었으며, C-반응단백이 3.5 mg/dL로 감소되었다. 항결핵제 투여 3주째 시행한 기관지 내시경에서 이전에 관찰되던 우측 피열후두개주름의 부종은 정상화되었고, 기관지세척액의 항산균 도말 검사에서 양성으로 나와 결핵 감염으로 확진하였다. 치료 6주째 흉부

X-ray 추적 검사에서 뚜렷한 호전이 관찰되었고 (Fig. 4), 현재 항결핵제를 계속 사용하고 있다. 관절염은 치료 중에도 호전과 악화를 반복하였으며, 심한 부위는 필요 시 스테로이드 관절 내 주사를 시행하면서 경과 관찰 중이다.



Fig. 4. Six weeks later, follow-up chest x-ray showed resolution of the right lung lesion.

## 고 찰

항-TNF 제제에는 TNF- $\alpha$ 에 대한 키메라 단일클론항체인 infliximab, 유전자 재조합 인간 단일클론항체인 adalimumab, 그리고 TNF- $\alpha$ 에 대한 가용성 수용체인 etanercept 등이 있다. 이러한 항-TNF 제제는 기존의 전통적인 DMARDs보다 효과가 빨리 나타나고 효능이 뛰어나, 불응성 류마티스 관절염 환자의 70%에서 증상을 호전시킨다.<sup>3)</sup> 항-TNF 제제는 부작용에 있어서도 다른 DMARDs와 비교할 때 비교적 안전한 편에 속하지만, 임상에서 환자에게 사용하기 전에 부작용에 대한 충분한 숙지가 필요하다. 주사부위 반응이 가장 흔한 부작용이며, 그 외에도 정맥주사 반응, 감염, 심부전, 탈수초질 환, 혈액 및 간기능 이상, 악성종양 등이 알려져 있다. 감염은 주로 상기도 감염이나 요로 감염과 같은 경한 감염이 대부분이지만, 결핵을 포함한 기회감염에 대한 가능성도 항상 고려해야 한다.<sup>2)</sup>

항-TNF 제제에 의해 발생하는 결핵은 새로운 감염보다는 잠복감염의 재활성화가 주된 기전이다. 항-TNF 제

제는 직접적인 TNF-매개 면역반응의 차단을 비롯하여, 포식리소좀의 성숙, 단핵구 세포자멸사와 같은 선천 면역반응을 방해하고, 기억 T 세포에 의한 인터페론-감마 분비, 결핵균-반응성 CD8+ T 세포의 보체매개 용해, 조절 T 세포 활성화 증가를 포함하는 세포-매개 반응을 억제하여 잠복결핵의 재활성화에 기여한다.<sup>4)</sup> 대부분 6-8 개월 이내의 치료 초기 잘 발생하며, 일반적인 폐결핵과는 달리 속립성 결핵이나 폐외결핵과 같이 비전형적인 양상을 보이는 경우가 흔하다.<sup>5)</sup> 본 예에서는 흉부 X-ray 및 CT에서 결핵을 의심할 수 있는 소견이 발견되었지만 뚜렷한 호흡기 증상은 없었던 점, 그리고 조직학적으로 증명하지는 못했지만 우측 피열후두개주름에 부종이 항결핵제 치료 후 호전된 점들이 항-TNF 제제에 의한 비전형적인 결핵 양상으로 추정된다.

류마티스 관절염의 경우 결핵의 발병율이 일반인 보다 4배 높은 것으로 알려져 있으며, 항-TNF 제제 사용할 경우 일반인 보다 8-12배까지 증가한다.<sup>6-8)</sup> 이러한 항-TNF 제제에 의해 야기되는 결핵 발병을 감소시키기 위해서는 잠복결핵을 발견하여 치료하는 것이 중요한데, 잠복결핵을 먼저 치료한 후 항-TNF 제제를 사용할 경우 결핵 발병율을 70-80 %까지 낮출 수 있다.<sup>9)</sup> 그러므로, 개인의 결핵 병력, 결핵 접촉력, PPD 검사, interferon gamma release assay (IGRA), 흉부 X-ray 검사를 통하여 잠복 결핵 환자를 선별하고, 항-TNF 제제를 사용하기 전에 잠복결핵 치료를 먼저 시행하는 것이 권장된다.<sup>2)</sup>

잠복결핵 선별과 치료에 대한 가이드라인을 살펴보면, PPD 검사에서 경결의 크기가 10 mm 또는 그 이상 이면서 과거 결핵 치료력이 없거나, 부적절하게 치료받은 자, PPD 검사에서 경결의 크기가 5-10 mm 사이에 속하는 자는 의사의 판단에 따라 잠복결핵의 치료 여부를 결정한다. 도말 양성 폐결핵이나 후두 결핵 같은 전염성 환자와의 최근 접촉자, 단순 흉부 엑스선 사진에 섬유화된 비활동성 결핵 병변이 있으면서 과거 결핵 치료력이 없는 자, 과거 결핵 치료력이 있으나 부적절하게 치료받았다고 판정되는 자는 PPD 반응 검사 결과와 상관없이 잠복결핵에 대한 치료를 시행하도록 권유하고 있다.<sup>10)</sup> 본 예의 경우 PPD 검사에서는 음성이 나왔지만, 흉부 방사선 검사에서 폐야에 석회침착이 관찰되고 이

전에 결핵 치료력이 없었던 점을 고려해 잠복결핵으로 진단하고, 항-TNF 제제 투여 전에 잠복결핵 치료를 시행하였다. Rifampin 과 pyrazinamide를 2개월간 병용하는 방법과 INH와 rifampin을 3-4개월 병용하는 방법은 잠복결핵 치료에 효과적이지만 심한 간독성의 발생율이 높아 제한적으로 사용되고 있으며, rifampin 단독으로 4개월 또는 INH 단독으로 6개월 사용하는 것이 효과적이면서도 안전해 권장되고 있다.<sup>11)</sup> 본 예에서는 잠복결핵 치료를 위해 rifampin 하루 600 mg을 4개월간 사용한 후, 항-TNF 제제를 투여하였으나, 정기적인 검사 과정에서 결핵을 진단하였다. 항-TNF 제제는 중단하고, 항결핵제를 사용한 후 환자는 방사선학적인 호전 상태를 보이고 있으며, 류마티스 관절염에 대해서는 DMARDs와 국소 스테로이드 주사요법을 병행하며 외래에서 경과관찰 중이다.

## 결 론

항-TNF 제제는 류마티스 관절염뿐만 아니라 다양한 질환에서 그 사용이 증가되고 있다. 항-TNF 제제를 사용할 경우에는 잠복결핵의 유무를 먼저 선별하고 치료하는 것이 중요하며, 우리나라처럼 결핵 유병율이 높은 지역에서는 잠복결핵을 치료하였더라도 항상 결핵 감염 가능성에 대해 유념해야 할 것이다. 저자들은 난치성 류마티스 관절염 환자에서 잠복결핵에 대한 적절한 치료를 했음에도 불구하고, 항-TNF 제제 사용 후 활동성 결핵이 발생한 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- 1) Miossec P : An update on the cytokine network in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 16:218-222, 2004
- 2) Cush JJ : Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheum Dis Clin North Am* 30:237-255, 2004
- 3) Hyrich KL : Assessing the safety of biologic therapies in rheumatoid arthritis: the challenges of study design. *J*

Rheumatol Suppl 72:48–50, 2005

- 4) Harris J, Keane J : How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exp Immunol* 161:1–9, 2010
- 5) Bieber J, Kavanaugh A : Consideration of the risk and treatment of tuberculosis in patients who have rheumatoid arthritis and receive biologic treatments. *Rheum Dis Clin North Am* 30:257–270, 2004
- 6) Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, Pallot–Prades B, Pouplin S, Sacchi A, Chichemanian RM, Bretagne S, Emilie D, Lemann M, Lortholary O, Mariette X : Risk of tuberculosis is higher with anti–tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three–year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 60:1884–1894, 2009
- 7) Gomez–Reino JJ, Carmona L, Angel DM : Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 57:756–761, 2007
- 8) Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A : Drug–specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti–TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 69:522–528, 2010
- 9) Carmona L, Gomez–Reino JJ, Rodriguez–Valverde V, Montero D, Pascual–Gomez E, Mola EM, Carreno L, Figueroa M : Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 52:1766–1772, 2005
- 10) Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, Rahman MU : The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo–controlled trial. *Arthritis Rheum* 54:1075–1086, 2006
- 11) Lobue P, Menzies D : Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology* 15:603–622, 2010