

Anti-TNF- α 치료받은 강직성 척추염에서 체중 및 골밀도 변화

한양대학교 류마티스병원

김태환 · 윤혜진

Weight Gain and Improvement of Osteoporosis with Anti-TNF Therapy

Tae-Hwan Kim and Hyaejin Yun

Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disorder primarily involving the sacroiliac joints and spine. It usually affects young people, and bone formation and resorption are implicated in the pathogenesis of AS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the first line therapy and are very effective in most of patients who have inflammatory back pain. If NSAIDs are not effective, anti-TNF- α agents are strongly recommended in severe inflammatory back pain. Anti-TNF- α is very effective in most of AS patients. A study by Lee et al. showed that AS patients who were treated with anti-TNF- α have weight gain and improvement of osteoporosis. In this editorial, studies on the improvement of weight and osteoporosis with anti-TNF- α agents are reviewed. (Korean J Med 2013;85:485-488)

Keywords: Anti-TNF; Osteoporosis; Weight gain

강직성 척추염은 만성 경과를 보이는 골파괴/골형성이 복합된 질환으로 천장관절을 포함한 척추강직을 특징으로 한다. 비교적 경한 경과를 보이지만 이에 따른 치료 및 관리가 필요하며 염증을 조절하고 강직 예방을 목표로 치료한다. 척추의 바른 자세와 운동 범위를 유지하는 운동이 치료의 가장 기본이며 비스테로이드성 항염제가 가장 중요한 치료 약물이다[1]. 일반적으로 두 개 이상의 비스테로이드성 항염제를 한 달 이상 치료하였음에도 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 4점 이상을 호소하는 강직성 척추염의 경우 생물학적제제인 종양괴사인자- α 길항제가 추천된다. 염증성 요통 및 척추증상만 있는 경우 항류마티스

약제 사용에 관계없이 사용할 수 있으며 말초관절염이 심한 경우 스테로이드 주사치료 및 설파살라진을 포함한 항류마티스약제에 효과가 없을 때 골부착염 역시 기존약제에 효과가 없는 경우 추천되고 있다[2,3].

생물학적제제는 생물이 생산한 물질로 만든 약품을 통틀어 이르는 말로 유전자 재조합 기술을 이용하여 목표한 단백질을 만들어 내고 이를 세포주를 통해 대량 생산함으로써 실용화한 치료제이다. 종양괴사인자- α 길항제는 대표적인 생물학적제제로 강직성 척추염 치료에 등장하면서 강직성 척추염의 치료에 획기적인 변화가 생기게 되었다.

국내에서는 네 가지 약제(etanercept, infliximab, adalimumab

Correspondence to Tae-Hwan Kim, M.D., Ph.D.

Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea
Tel: +82-2-2290-9245, Fax: +82-2-2298-8231, E-mail: thkim@hanyang.ac.kr

Copyright © 2013 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.

과 golimumab)가 사용 중이고 여러 대규모의 임상시험에서 네 가지 모두 BASDAI, 조조강직, 통증 및 잠 설침 등 모든 임상적 소견과 ESR, CRP를 포함하는 염증 수치가 호전되었다. 특히 X-선에서 변형이 적으며 유병 기간이 짧고 HLA-B27이 양성이거나 과거 종양괴사인자- α 길항제를 사용한 적이 없는 환자에게서 더욱 효과적이다. 관절변형이 심한 경우에는 효과가 있긴 하지만 변형이 없는 경우보다는 효과가 많이 떨어진다. 따라서 비스테로이드성 항염제에 반응이 없는 경우, 치료에도 불구하고 염증이 있는 경우, 목이나 고관절 통증이 있는 경우, 새벽녘에 통증이 심해 잠을 못 이루는 경우, 젊은 나이에 증상이 생긴 경우나 남자 등에서는 종양괴사인자- α 길항제 투여를 조기에 고려해야 한다. 물론, 피부 이상, 상기도 감염 등 부작용이 빈번하고 결핵에 대한 예방이 반드시 필요하지만 증상이 심한 경우에 강력히 추천되고 있다[1]. 특히, 젊은 환자가 대부분인 강직성 척추염 치료에 더욱 기대되고 있는데 아마도 이러한 좋은 임상 성적이 있기 때문일 것이다.

종양괴사인자- α 길항제는 강직성 척추염 이외에도 류마티스 관절염, 건선 및 건선 관절염, 염증성 대장염인 크론병과 염증성 궤양염 등에서 많이 사용되고 있는데, 강직성 척추염에서의 종양괴사인자- α 길항제 치료 후 체중 및 골다공증에 관한 연구는 국내에서는 없지만 국외, 다른 질환 및 동물모델에서는 여러 보고가 있다[4-9]. Lee 등[10]은 이번 호에서 종양괴사인자- α 길항제로 치료받은 31명(남자 25명, 여자 6명)의 강직성 척추염 환자들의 체중과 골밀도 변화에 대한 연구를 발표하였다. 종양괴사인자- α 길항제 치료 전과 비교했을 때 치료 1년 후와 2년 후의 몸무게 평균은 68.6 ± 13.2 kg, 69.2 ± 15.2 kg로 p value가 0.02로 통계적으로 유의하게 증가하였고, 골다공증 역시 치료 1년 후와 2년 후의 요추부 평균 골밀도는 각각 0.1 ± 1.6 , 0.2 ± 1.6 으로 통계적으로 유의한 증가를 보여주었다.

종양괴사인자- α 는 가장 강력한 염증매개 물질로 T 림프구, 섬유아세포, 대식세포 등 많은 세포에서 분비된다. 이 물질은 지방을 분해시키고, 근육 이화작용, 지질과 단백질 분해를 증가시키며 성장호르몬과 연계하여 단백질 합성을 감소시킨다. 종양괴사인자- α 는 위배출 시간을 지연시키고 연동운동을 줄여 입맛을 감소시킨다. 또한 만성 염증이 있으면 통증으로 인한 운동부족, 장기간 염증으로 인한 근력약화로 체중은 더욱 감소되게 된다. 따라서 종양괴사인자- α 길항제

는 식욕과 에너지소비를 조절하는 호르몬인 leptin을 증가시켜 식욕 상승에 따른 체중 증가 역할을 한다[4]. Florin 등[5]은 건선에서 infliximab 치료 후 1년에 약 3 kg, 3년에 약 5 kg의 체중 증가가 있고 Briot 등[6]은 19명의 척추관절염에서 infliximab과 etanercept 치료 후 체중 증가를 보인다고 보고하였다. 또한 Franchimont 등[4]은 크론씨병에서 종양괴사인자- α 길항제 치료 후 체중 증가를 보고하였다. 류마티스 관절염에서는 다른 질환에 비해 더디게 체중이 증가하는 경향을 보이는 하나[7,8] 이제까지의 보고는 치료 후 시점에 따라 차이가 있긴 하지만 종양괴사인자- α 길항제 치료 후에 체중이 증가하는 것으로 전반적 의견이 모아지고 있다.

강직성 척추염은 주로 축 골격을 침범하는 만성 염증성 질환으로 척추변형을 특징으로 한다. RANK/RANKL signaling을 통한 NF- κ B pathway의 활성화는 파골세포형성(osteoclastogenesis)과 골 형성에 중요한 인자이며 NF- κ B의 활성화는 종양괴사인자- α 를 통한 활성화에서 나타나는 특징이다. 따라서 종양괴사인자- α 는 파골세포 분화를 증가시키는 반면 사멸을 억제하여 결국 파골세포를 증가시키고 조골세포에서 M-CSF와 RANKL의 발현을 증가시키고 동시에 간접적으로도 파골세포 분화를 촉진시킨다. 또한 종양괴사인자- α 의 NF- κ B pathway는 조골세포 분화에도 관여하여 조골세포의 생존과 분화는 억제시키고 세포사멸은 증가시켜 조골세포 수 및 기능을 감소시킨다. 이런 현상으로 종양괴사인자- α 는 골감소 및 골다공증을 일으키는데[9,11] ESR, CRP가 지속적으로 상승되면 결과적으로 골감소 및 골다공증이 더욱 심하게 나타난다[12]. 병의 초기에는 통증 때문에 진행이 된 경우 척추강직 및 골융합으로 인하여 움직임이 감소되어 골감소증 및 골다공증 위험이 증가되고 일반인에 비해 척추 골절의 위험이 높아지게 되는데, 대퇴골목 및 요추에서의 골밀도 감소가 질환의 초기부터 관찰된다[13,14]. 강직성 척추염에서의 골다공증 유병률은 18.7-62%로 매우 다양하게 보고되고 있는데, 이는 골밀도 측정 방법과 환자 연령 분포의 차이에 의한 것으로 생각된다[15]. 강직성 척추염에서 골다공증을 측정하기 위한 방법으로 1980년 이후부터 Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)가 이용되는데, 초기 강직성 척추염에서는 골밀도가 감소되어 있으면서 이는 척추 골절과의 연관성을 보이거나 강직이 진행되어 척추강직 및 골융합된 강직성 척추염에서는 골다공증 검사 시 실제보다 강직으로 인해 골밀도가 더 높게 측정되는 경향이 있어 척추골감소와 골다공증 진단 및

예후 판정에 어려움이 있다. 대부분의 경우 전후방 DEXA 검사를 시행하여 골다공증을 판단하는데, 전후방 검사 시 섬유골(trabecular bone)보다는 피질골(cortical bone)이 많이 포함되어 강직이 진행된 경우 골밀도가 높게 나오는 경향이 있다. 최근 연구에서는 골다공증에 더 큰 영향을 주는 섬유골에 초점을 맞추는 lateral DEXA와 volumetric BMD (bone mineral content/volume)가 더 추천되고 있다[15]. 하지만 Lee 등[10]의 연구에서는 검사한 환자에서 강직점수(mSASSS)가 없어 강직 진행 여부를 알 수 없고 lateral DEXA와 volumetric BMD 등 강직에 영향을 주는 검사가 시행되지 않은 한계가 있다.

중양괴사인자- α 길항제는 염증 감소로 인해 질병의 활동도를 감소시키고, 통증감소, 근육강화 및 운동범위 확대로 인해 골다공증을 호전시킨다. 이는 강직성 척추염에 국한된 현상이 아니며, 류마티스 관절염, 건선 및 건선 관절염, 염증성 대장염에 치료 후 효과에 대한 보고에서도 알 수 있다. Visvanathan 등[16]은 279명의 강직성 척추염에서 infliximab 치료 24개월 후 대조군에 비해 척추 및 고관절 골밀도의 증가를 보고하였고 투약 전 osteocalcin의 증가와 치료 2주째 bone alkaline phosphates의 증가가 골다공증 호전과 밀접한 관계가 있다고 보고하였다. 활성도가 높은 류마티스 관절염을 대상으로 한 1년간 adalimumab의 연구에서도 대조군에서는 골감소가 심해지는데 반해 치료군에서는 골밀도가 변화없거나 증가됨을 알 수 있다[17]. 류마티스 관절염은 손가락 및 손목관절을 포함한 전신 골 감소를 특징으로 하는데, 중양괴사인자- α 길항제는 척추 및 고관절의 골밀도 및 골감소 예방에 효과가 있는 것에 비해 손가락 등 작은 관절에는 효과가 없는 것으로 보고되고 있다[18].

중양괴사인자- α 길항제가 류마티스 관절염, 강직성 척추염에 탁월한 효과를 보이면서 기존 약제에 효과가 없는 경우 많이 사용되고 있고 타 약제에 비해 탁월한 효과를 보이는 것으로 보아 앞으로 더 많은 환자에 사용이 예상되는 치료제이다. 하지만 효과와 더불어 기존에 알려진 부작용을 관찰하면서 체중변화, 골감소증, 골다공증에 대한 장기간의 관찰도 반드시 필요하리라 생각한다.

중심 단어: 중양괴사 인자- α 길항제; 골다공증; 체중증가

REFERENCES

1. Longo DL, Fauci FD, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.
2. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
3. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:423-432.
4. Franchimont D, Roland S, Gustot T, et al. Impact of infliximab on serum leptin levels in patients with Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3510-3516.
5. Florin V, Cottencin AC, Delaporte E, Staumont-Sallé D. Body weight increment in patients treated with infliximab for plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:e186-190.
6. Briot K, Garnero P, Le Henanff A, Dougados M, Roux C. Body weight, body composition, and bone turnover changes in patients with spondyloarthropathy receiving anti-tumour necrosis factor {alpha} treatment. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1137-1140.
7. Engvall IL, Tengstrand B, Brismar K, Hafström I. Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: a randomised study over 21 months. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R197.
8. Alcorn N, Tierney A, Wu O, Gilmour H, Madhok R. Impact of anti-tumour necrosis factor therapy on the weight of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69: 1571.
9. Maillefert JF, Aho LS, El Maghraoui A, Dougados M, Roux C. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. *Osteoporos Int* 2001;12:605-609.
10. Lee J, Jung M, Kim D, et al. Body weight and bone density changes in patients with ankylosing spondylitis receiving anti-tumor necrosis factor- α treatment. *Korean J Med* 2013;85:489-494.
11. Kawai VK, Stein CM, Perrien DS, Griffin MR. Effects of anti-tumor necrosis factor α agents on bone. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:576-585.
12. Wendling D. Bone loss in ankylosing spondylitis: can we put the puzzle together? *J Rheumatol* 2005;32:1184-1185.
13. Magrey M, Khan MA. Osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:332-336.
14. Gratacós J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone

- mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2319-2324.
15. Klingberg E, Lorentzon M, Mellström D, et al. Osteoporosis in ankylosing spondylitis-prevalence, risk factors and methods of assessment. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R108.
 16. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:175-182.
 17. Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MG, Gerlag DM, van Eck-Smit BL, Tak PP. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis* 2009;68:373-376.
 18. Eekman DA, Vis M, Bultink IE, et al. Stable bone mineral density in lumbar spine and hip in contrast to bone loss in the hands during long-term treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:389-390.