

크론병 환자에서 중앙 괴사 인자 길항제 재시작 후 재발한 결핵

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과

박소정 · 양지영 · 송민주 · 천재경 · 김수한 · 김미진 · 조경욱

Recurrence of Tuberculosis after Resuming a TNF-Inhibitor in a Patient with Crohn's Disease

Sojung Park, Ji-Young Yang, Min-joo Song, Jaekyung Cheon, Soo Han Kim, Mi-jin Kim, and Kyung-Wook Jo
Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

The use of tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) increases a patient's risk of developing tuberculosis (TB). There is no consensus on whether restarting a TNFi after treating an active TB infection caused by previous TNFi exposure is safe. We report the first case of TB recurrence after recommencing a TNFi in a 37-year-old woman with a history of active TB infection caused by previous TNFi treatment. (Korean J Med 2015;88:701-705)

Keywords: Tuberculosis; Tumor necrosis factor-alpha; Crohn disease; Recurrence

서 론

Tumor necrosis factor (TNF) 길항제는 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 크론병과 같은 면역 매개성 염증성 질환의 치료제로 점차 사용이 증가되고 있다. TNF는 육아종 형성에 필수적이기 때문에 이를 억제하는 TNF 길항제로 치료받으면 결핵 발생 위험이 높아질 수 있다[1,2]. 따라서 투약 전 잠복 결핵 검사를 시행해서 양성인 환자의 경우 예방 치료를 받는 것을 반드시 하도록 권고하고 있으나[3] 일부 환자들에서는 활동성 결핵이 발생할 수 있다. 이런 환자들에서는 결핵 치료와 함께 또는 결핵 치료 종료 후 TNF 길항제를 다시

사용할 수 있지만[3] TNF 길항제로 다시 치료받는 것에 대한 임상적인 경험 및 안정성에 대한 보고는 아직 부족한 실정이다.

저자들은 TNF 길항제로 치료받던 중 활동성 결핵이 발생하여 성공적으로 항결핵 치료를 받은 크론병 환자에서 TNF 길항제를 다시 사용한 뒤 결핵이 재발한 증례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

37세 여자가 한 달 전부터 발생한 이마의 결절을 주소로 내

Received: 2014. 7. 22
Revised: 2014. 9. 23
Accepted: 2014. 10. 8

Correspondence to Kyung-Wook Jo, M.D.
Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-5783, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: heathcliff6800@hanmail.net

Copyright © 2015 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.

원하였다. 환자는 19년 전 크론병 진단 후 3년 전부터 infliximab으로 치료를 받았으며, infliximab 치료 전 검사한 tuberculin skin test (TST)와 interferon gamma release assay (IGRA)는 모두 음성으로 예방 치료는 받지 않았다. 1년 전 발열, 오한 등을 주소로 타원 내원하여 폐와 종격동 림프절을 침범한 약제 감수성 결핵을 진단받았다(Fig. 1A, 1B and 1C). Infliximab은 중단하고 항결핵치료를 받은 후 병변이 호전되어서(Fig. 1D), 6개월 전부터 infliximab 치료를 다시 시작하였고 4개월 전 항결핵치료를 종료하였다. 한 달 전부터 이마에 만져지는 결절이 발생하여 타원에서 조직 검사한 결과 만성 육아종염증 소견이 보여 본원으로 전원되었다.

내원 당시 급성 병색 소견은 보이지 않았으며, 혈압은

90/60 mmHg, 맥박수 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.7°C이었다. 이학적 검사 결과 이마와 오른쪽 손바닥에 각각 1 cm 크기의 압통을 동반하지 않은 결절이 만져졌다. 그 밖의 진찰 소견에서는 특이 소견이 없었다. 말초 혈액 검사에서 백혈구 6,300/uL (호중구 65.4%, 림프구 20.0%), 혈색소 8.8 g/dL, 혈소판 290,000/uL이었고 혈청요소질소, 크레아티닌, 간기능 검사, 전해질검사 및 C-반응성 단백질 모두 정상 범위였다. Human immunodeficiency virus 항체 검사는 음성이었다.

흉부 단층 촬영 검사 결과, 이전에 있었던 폐 병변은 호전을 보이고 림프절 병변은 이전보다 크기가 감소한 소견을 보였으나(Fig. 2A) 우상엽에 작은 크기의 다수의 결절이 새로이 발생한 소견이 보였고(Fig. 2B) 얼굴뼈 전산화 단층 촬영

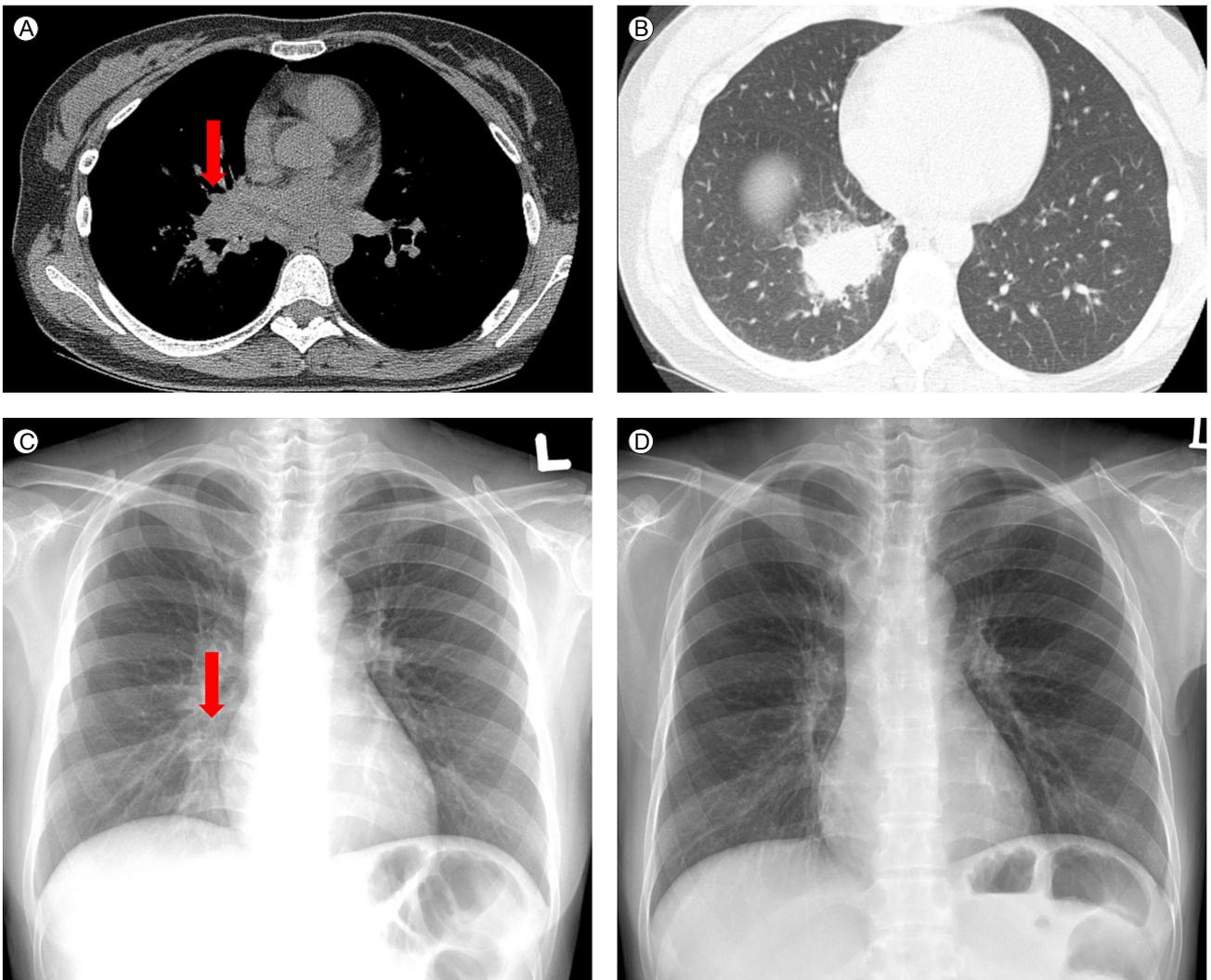


Figure 1. (A, B) Chest computed tomography and (C) simple chest radiography performed 1 year earlier show a consolidative mass in the right lower lobe (arrow) and several enlarged mediastinal lymph nodes. (D) Follow-up simple chest radiography performed 6 months earlier shows that the lung lesion has improved.

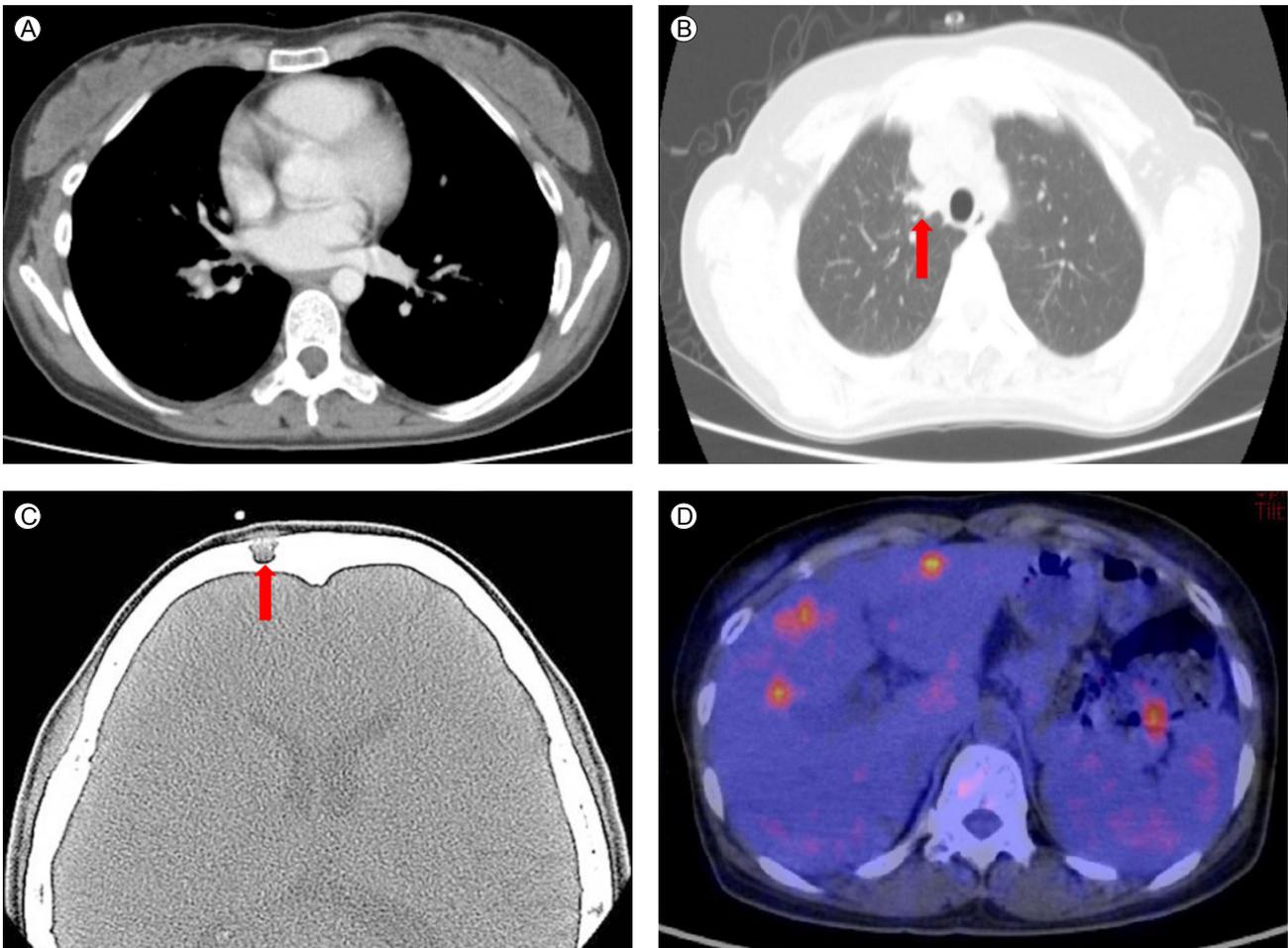


Figure 2. Chest computed tomography (CT) performed at this hospitalization. (A) The lesion previously seen in the right lower lobe is gone and the enlarged mediastinal lymph nodes have improved after treatment, but still remain. (B) There are new patchy opacities in the right upper lobe (arrow). (C) Facial bone CT shows a nodular lesion invading bone (arrow). (D) Positron emission tomography shows multiple hypermetabolic lesions in the liver.

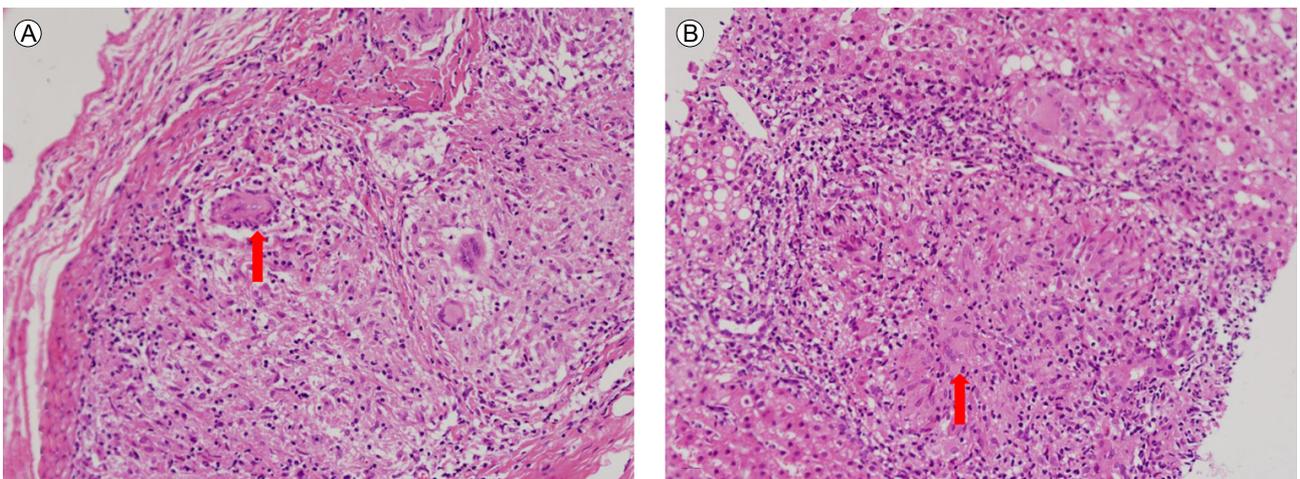


Figure 3. (A) Histologically, a skin biopsy specimen shows chronic granulomatous inflammation (arrow, H&E, ×200) and (B) a liver specimen shows chronic granulomatous hepatitis with caseous necrosis (arrow, H&E, ×200).

영에서 두개골을 침범한 결절성 병변이 확인되었다(Fig. 2C). 양전자 방출 단층 촬영 결과, 간과 뼈에도 대사가 증가된 병변이 다수 관찰되었다(Fig. 2D). 이마에서 시행한 조직 검사는 만성 육아종 염증 소견이 다시 한 번 확인되었다(Fig. 3A). 간에서 조직 검사를 시행한 결과 하얀색의 검체가 얻어졌으며, 건락성 괴사를 동반한 만성 육아종 간염 소견이 확인되었다(Fig. 3B). 조직 검체에서 항산균 도말 검사는 음성, 결핵균 핵산 증폭 검사는 음성이었고, 액체 배지와 고체 배지 모두에서 항산균은 배양되지 않았다.

파종성 결핵의 형태로 결핵이 재발한 것으로 판단하여 infliximab은 중단하고 다시 항결핵치료를 시작하였다. 2주 후 시행한 단순 흉부 X-선 사진에서는 새로이 발생한 병변이 없었고, 환자는 악화 소견 없이 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

크론병과 같은 면역 매개성 염증 질환에서 기존 치료에 반응이 없거나 면역억제제를 사용하지 못하는 환자에서 TNF 길항제를 사용하는 경우가 점차 증가하고 있다. TNF 길항제는 활동성 결핵을 유의하게 증가시킬 수 있기 때문에 투여하기 전에 잠복 결핵 검사 및 치료를 반드시 시행하도록 권고하고 있지만, 이런 검사 및 치료에도 불구하고 일부 환자에서는 활동성 결핵이 생길 수 있다[4]. 이렇게 활동성 결핵이 생겨서 치료를 받은 환자에게 다시 TNF 길항제를 투여할 경우 임상 경과 및 TNF 길항제의 안정성에 대해서는 연구가 아직 부족하다. 본 증례는 결핵이 생긴 후 다시 TNF 길항제를 투여 받은 면역 매개성 염증 질환 환자에서 활동성 결핵이 재발한 것을 보고한 최초의 증례로, 국내 및 국외 web database (PubMed, EMBASE, Google Scholar, KoreaMed 등)를 저자들이 검색했을 때 아직 이와 같은 증례가 보고된 바는 없었다.

국내 결핵 진료 지침에 의하면 결핵이 발생한 환자에서 TNF 길항제 재치료가 필요한 경우, 결핵 치료 종료 후 시작하거나 중증 결핵이 아니고 항결핵 치료 반응이 양호하거나 약제 감수성 결핵인 경우에는 2개월 집중 치료기 이후에 재치료를 고려할 수 있다[3]. 하지만 이런 환자들에서 결핵 발생의 위험 등 안전성에 대한 연구는 아직까지 거의 없다. Kim 등[5]은 국내 한 단일 기관에서 TNF 길항제로 치료 받은 후 결핵이 발생한 13명 중 다시 TNF 길항제 치료를 받은 6명의 임상 경과를 보고하였다. 이 중 4명은 결핵 치료 2개월 내, 2명은 결핵 치료 종료 후에 다시 TNF 길항제 치료를 받았는데 중앙값 30.6개월의 추적관찰 기간 동안 6명에서 모두 활

동성 결핵의 재발 소견은 없었다. 또한 프랑스에서 시행된 한 연구에서도 6명의 환자가 결핵 치료 후 infliximab을 포함한 TNF 길항제로 다시 치료받았을 때 42.7개월의 관찰 기간 동안 결핵이 재발을 하지 않았다[6].

본 증례에서는 결핵 치료가 종료된 지 3개월 후에, 그리고 infliximab으로 다시 치료한 지 5개월 후에 결핵이 재발하였다. 결핵의 재발은 치료 종료 후 언제든지 발생할 수 있는데, 일반적으로 치료 종료 후 1, 2년 내에 발생한 재발은 치료 종결 후에도 결핵 병소에 남아 있던 결핵균이 재활성화되어서 생길 가능성이 높다[7]. 또한 잠복 결핵의 활성화에 의한 활동성 결핵의 발병 위험은 TNF 길항제 3개월 후 가장 높은 것으로 알려져 있다[2]. 이런 기존 연구 결과를 종합하여, 본 증례는 이전에 결핵균에 대한 불충분한 치료가 TNF 길항제 사용 후 재활성화되었을 가능성이 높다고 판단하여 감수성 결핵균에 대한 약제 치료 중이다. 본 증례에서 조직 검체에서 결핵 균이 배양되지는 않았으나, 이는 폐외 결핵의 경우 결핵 병변에 결핵균 수가 비교적 적어서 검체에서 결핵균이 검출되지 않는 경우가 많기 때문일 것으로 생각된다[8].

본 증례는 TST 및 IGRA 두 검사를 같이 이용한 잠복 결핵 검사에서 음성 소견을 보여 예방 치료 없이 TNF 길항제를 사용하였으나 활동성 결핵이 진단되었다. 국내 단일 기관에서 이루어진 한 연구에서 2004년 12월부터 2013년 12월까지 TNF 길항제로 치료받은 1,125명 중 잠복 결핵 검사가 음성이었던 717명 중에서 15명(2.1%)에서 활동성 결핵이 발생하였음을 보고하였다[4]. 이렇게 일부 환자에서 활동성 결핵이 생긴 이유는 현재 TST와 IGRA 검사의 민감도가 잠복 결핵을 진단하기에 불충분하기 때문일 가능성이 있을 것으로 생각된다. 또는 우리나라는 아직 결핵의 유병률이 높기 때문에 면역력이 감소된 환자들이 주위의 활동성 결핵 환자들과 접촉하면서 새롭게 잠복 결핵 감염을 얻게 되고, 이것이 활동성 결핵으로 진행했을 가능성도 있다. TNF 길항제의 종류에 따라서 결핵 발생의 위험이 다른데, 일반적으로 본 증례의 환자에서 사용된 infliximab 같은 단일 클론 항체가 etanercept와 같은 수용성 TNF 수용체 억제제에 비해서 결핵 발병의 위험이 높다고 알려져 있다[4]. Infliximab으로 치료받은 환자에서 결핵이 발생하여 치료가 종료된 후 다시 TNF 길항제를 사용할 때 결핵 발생의 위험이 더 적은 약제를 선택해야 하는지에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 필요하다.

결론적으로, 저자들은 TNF 길항제를 사용한 후 결핵이 발생하여 성공적으로 치료를 마친 크론병 환자에서 TNF 길항제를 다시 사용한 후 결핵이 재발한 최초의 증례를 경험하

였기에 이를 보고하는 바이다.

요 약

본 증례는 TNF 길항제 사용 중 발생한 결핵에 대하여 적절한 항결핵 치료를 시행한 후 다시 TNF 길항제를 사용한 후에 결핵의 재발이 가능하다는 것을 보여준 첫 증례이다. 따라서 TNF 길항제를 다시 시작할 때 결핵 재발의 가능성에 대해서 염두에 두고 주의 깊은 경과관찰이 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 결핵; 중양 괴사 인자; 크론병; 재발

REFERENCES

1. Mutlu GM, Mutlu EA, Bellmeyer A, Rubinstein I. Pulmonary adverse events of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Am J Med* 2006;119:639-646.
2. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-1104.
3. Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease. Guidelines for Tuberculosis [internet]. Seoul (KR): KATRD, 2014 [cited 2014 Sep 23]. Available from: http://www.lungkorea.org/thesis/file/korean_guidelines_for_tuberculosis_2014.pdf.
4. Park SJ, Jo KW, Yoo B, et al. Comparison of LTBI treatment regimens for patients receiving anti-tumour necrosis factor therapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19:342-348.
5. Kim YJ, Kim YG, Shim TS, et al. Safety of resuming tumour necrosis factor inhibitors in patients who developed tuberculosis as a complication of previous TNF inhibitors. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1477-1481.
6. Denis B, Lefort A, Flipo RM, et al. Long-term follow-up of patients with tuberculosis as a complication of tumour necrosis factor (TNF)-alpha antagonist therapy: safe re-initiation of TNF-alpha blockers after appropriate anti-tuberculous treatment. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:183-186.
7. Lambert ML, Hasker E, Van Deun A, Roberfroid D, Boelaert M, Van der Stuyft P. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? *Lancet Infect Dis* 2003;3:282-287.
8. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician* 2005;72:1761-1768.