

크론병에 동반된 속발성 아밀로이드증에서 infliximab 치료

송민주, 김효상, 박소영, 천재경, 박소정, 양지영, 박수길

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

Secondary amyloidosis complication of Crohn disease treated with infliximab

Min-Joo Song, Hyo Sang Kim, Soyoung Park, Jaekyung Cheon, Sojung Park,
Ji-Young Yang, Su-Kil Park

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Secondary systemic (AA) amyloidosis is a severe complication of progressed Crohn disease (CD) characterized by the deposition of amyloid A in body organs and tissues. Various therapeutic approaches have been recommended, however there is still no effective treatment. Recently, several case reports have demonstrated the effects of anti-tumor necrosis factor- α therapy in patients with AA amyloidosis associated with CD. We report on a 35-year-old female patient with CD complicated by AA amyloidosis in the gastrointestinal tract and renal involvement, who was treated with infliximab. The infliximab therapy improved the gastrointestinal symptoms and decreased the serum creatinine.

Keywords: Crohn disease; Amyloidosis; Infliximab

서론

아밀로이드증은 아밀로이드라는 불용성 섬유단백질이 신체 일부 또는 전신에 침착하여 여러 장기의 비대 또는 기능 장애를 초래하는 질환이다. 원발성 아밀로이드증(primary amyloidosis)은 뚜렷한 선형원인 없이 발생하지만, 속발성 아밀로이드증(secondary amyloidosis)은 염증성장질환, 류마티스관절염, 자가면역증후군, 암과 같은 만성 염증성 질환의 합병증으로 나타난다[1]. 크론병에 동반된 속발성 아밀로이드증은 발생빈도는 낮지만 심각한 합병증을 일으키고 사망의 주요 원인이다[2,3]. 특히, 속발성 아밀로이드증에서 신장을 침범한 경우에 가장 예후가 좋지 않고 신부전으로 진행되는 경우가 많다[2]. 하지만 다양한 시도에도 불구하고, 이에

대한 확립된 치료법은 없는 실정이다. 크론병을 치료하는데 효과적이라고 알려져 있는 tumor necrosis factor- α (TNF- α) 억제제인 infliximab이 크론병과 동반된 속발성 아밀로이드증에서 치료효과를 보여주는 외국의 임상연구들이 발표되고 있다[4-7]. 그리고, 국내에서는 크론병에 동반된 신장과 위장관을 침범한 속발성 아밀로이드증에 infliximab을 투약하고 호전된 1예가 보고된 바 있다[8]. 저자들은 크론병에 동반된 신장과 위장관을 침범한 속발성 아밀로이드증에서 infliximab (Remicade)을 사용한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 여자, 35세**주소:** 신기능 악화

현병력: 내원 14년 전 크론병을 진단 받고 mesalazine을 복용하기 시작하였다. 내원 11년 전 항문에 누공이 생겨 수술을 받았고 이후로는 안정적인 상태로 지냈다. 내원 2년 전 복통과 혈변이 악화되어 대장내시경을 시행하였고 크론

Received: July 1, 2014, Revised: August 13, 2014,
Accepted: August 18, 2014

Corresponding Author: Su-Kil Park, Department of Nephrology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3260, Fax: +82-2-3010-6963

E-mail: skpark@amc.seoul.kr

병의 급성악화로 진단되어 부신피질호르몬(프레드니솔론)과 mesalazine으로 치료를 시작하였다. 이후 소화기 증상이 호전되어 규칙적으로 외래 추적관찰 하던 중에 내원 4개월 전부터 혈청 크레아티닌이 1.2 mg/dL에서 3.01 mg/dL로 상승하고 소변검사에서 단백뇨가 확인되어 입원하였다.

이학적 소견: 활력징후는 혈압 110/60 mmHg, 맥박수 72 회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.3℃였으며, 이학적 검사상 만성병색을 보였고 의식은 명료하였다. 결막은 창백하였고 공막의 황달은 없었다. 경부 림프절은 촉지되지 않았고 흉부 검사에서 폐음은 정상이었으며, 심음도 규칙적이었고 심잡음도 청진되지 않았다. 복부검진에서 장음은 정상이었으나 복부 전체에 압통은 있었으나 반사통은 없었다. 간, 비장, 신장 및 기타 복부에 촉지되는 종괴는 없었고, 양측 하지에 함요 부종이 있었다.

검사 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 2,800/mm³ (다형백혈구 65.9%, 림프구 19.6%), 혈색소 7.8 g/dL, 헤마토크리트 24.6%, 혈소판 259,000/mm³였고, 적혈구침강속도 43 mm/hr, C-반응단백질 1.13 mg/dL였다. 소변검사에서 비중 1.025, pH 5.0, 단백질(2+), 적혈구(TR), 백혈구(-)였으며, 소변 알부민:크레아티닌 비율은 1,449.8 mg/g였다. 혈청생화학검사에서 혈액요소질소/크레아티닌/총빌리루빈 39/3.01/0.3 (mg/dL), 아스파르테이트아미노전이효소/알라닌아미노전이효소 15/15 (IU/L), Na/K/Cl/tCO₂ 140/3.9/112/21.0 (mmol/L)였다. 총단백 4.8 g/dL, 알부민 2.6 g/dL로 감소되어 있었다.

항핵항체, 항호중구세포질항체, anti-saccharomyces cerevisiae antibody, anti-streptolysin O는 음성이었고, 혈청단백 전기영동검사에서 저알부민혈증 소견, 소변단백 전기영동 검사에서 알부민이 관찰되었다. 혈청면역 전기영동검사에서 특이 소견 관찰되지 않았고, 소변면역 전기영동검사에서도 비정상적인 밴드는 관찰되지 않았다.

신장 초음파 소견: 우측 신장 10.6 cm, 좌측 신장 10.4 cm로 크기는 정상이었으나 신실질의 음영이 증가되어 있었다. 신실질 내에 종괴나 낭종은 없었다.

신장 조직검사 소견: 광학현미경 검사에서 40개의 사구체 중 17개는 미만성 사구체경화증을 보이고 22개는 분절성 사구체경화증을 보였으며, 메산지움 내의 세포증가가 보이는 사구체도 있었다. H&E 염색에서 사구체에 아밀로이드 침착을 관찰할 수 있었고, Congo-red 염색 후 편광현미경하에서는 apple-green birefringence를 사구체, 소동맥, 세뇨관 및 간질에서 관찰되었다. 면역형광현미경 검사에서 경쇄의 침착은 관찰되지 않았으며, serum amyloid A에 대한 항체를 이용

한 면역조직화학염색 결과 양성반응을 보여 속발성 아밀로이드증으로 진단하였다(Fig. 1).

내시경 소견: 상부위장관내시경검사에서 중등도의 위축성 위염 이외 이상소견은 관찰되지 않았다. 대장내시경검사에서 소장과 근위부 횡행결장, 구불결장과 직장에 반흔과 다발성의 궤양, 염증성 용종이 관찰되어 크론병에 합당한 소견을 보였다. 아밀로이드증의 위장관 침범여부를 확인하기 위해 시행한 말단회장과 구불결장, 직장 생검에서 속발성 아밀로이드에 대한 면역염색이 양성이었다(Fig. 2).

치료 및 임상 경과: 속발성 아밀로이드증으로 진단 받은 뒤 tacrolimus (4 mg/일)와 부신피질호르몬(프레드니솔론 20 mg/일)으로 치료를 시작하였다. 투약 2주 후 혈청 크레아티닌은 3.17 mg/dL에서 2.52 mg/dL, 투약 4주 후 2.08 mg/dL로 감소하였고, tacrolimus blood drug level은 각각 4.0 ng/mL,

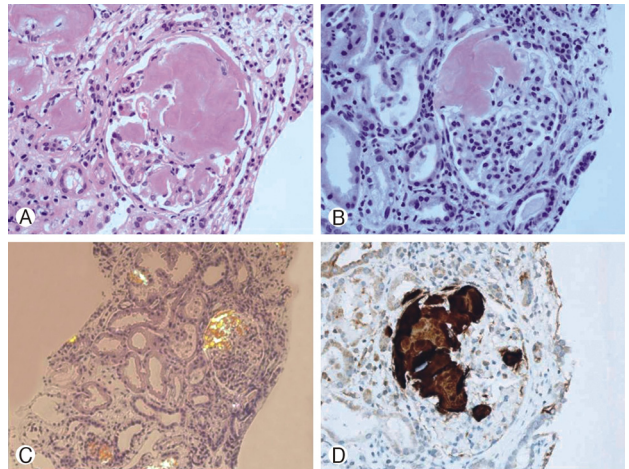


Fig. 1. (A) Pinkish acellular amorphous materials were seen in the glomeruli, mainly in the mesangium, tubules, and vessels (H&E stain, ×400). (B, C) These amorphous materials in the mesangium were salmon-pink in color in the congo-red stain (Congo-red, ×400) and showed a birefringent apple-green color under polarized light (Congo-red, ×200). (D) These materials were positive for amyloid A (Immunohistochemical stain, ×400).

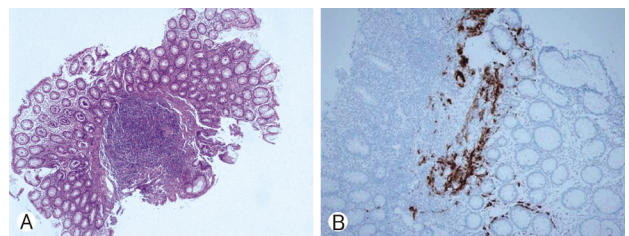


Fig. 2. (A) Amorphous eosinophilic depositions were seen in the colonic mucosa (H&E stain, ×100). (B) These depositions were positive for amyloid A (Immunohistochemical stain, ×100).

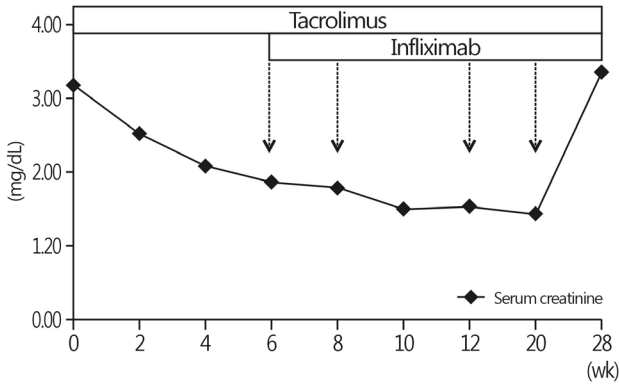


Fig. 3. The serum creatinine level before and after administration of infiximab.

5.0 ng/mL였다. 혈청 크레아티닌은 감소하였으나 투약 4주째 복통, 설사, 혈변과 같은 소화기증상이 악화되면서 크론병의 disease activity index (CDAI)가 152.04에서 303.08로 상승하였다. 증상의 호전이 없어 infiximab (Remicade)을 5 mg/kg로 0, 2, 6주 투여 이후 8주 간격으로 투여하기로 하였다. 투약 2주 후 혈청 크레아티닌은 1.79 mg/dL, CDAI는 187.92로 감소하였고, 소변검사에서 단백질이 (2+)에서 (1+)로 감소하였다. 투약 4, 6, 14주 후의 혈청 크레아티닌은 1.49 mg/dL, 1.54 mg/dL, 1.43 mg/dL로 신장기능은 호전된 상태로 유지되었다(Fig. 3). 하지만 투약 22주 후 소화기 증상이 악화되면서 CDAI가 218.47로 상승하였고, 지속되는 혈변으로 hemoglobin이 8 g/dL에서 5.1 g/dL가 되어 수혈을 하였다. 크레아티닌은 3.38 mg/dL로 상승하였고 tacrolimus blood drug level은 5.9 ng/mL였다. 이후 신기능이 급격히 악화되면서 속발성 아밀로이드증으로 진단된 지 11개월이 지난 시점부터 빈혈, 폐부종 등이 조절되지 않고, 요독 증상이 나타나 혈액투석을 시작하였다.

고 찰

속발성 아밀로이드증은 염증성장질환, 류마티스관절염, 자가면역중후군, 암과 같은 만성 염증성 질환의 합병증이다 [1]. 만성 염증 반응으로 인하여 형성된 급속 반응 물질의 일종인 serum amyloid A (SAA) 단백질 신장, 장, 간, 심장 및 비장에 침착되고, 이러한 장기의 치명적인 기능손상을 일으킨다. 크론병에 동반된 속발성 아밀로이드증의 유병률은 0.9%-3%이고 남자에서 2.5-3배 발생률이 높으며, 크론병을 진단 받은 후 속발성 아밀로이드증이 발생하는 평균 기간은

10-15년이었다[2,3]. 본 증례의 환자는 속발성 아밀로이드증으로 진단되기 14년 전에 크론병이 발병하였고, 11년 전에 누공으로 수술을 시행한 과거력이 있었다. 보고된 연구에 따르면 크론병에 동반된 속발성 아밀로이드증으로 진단된 환자의 2/3에서 속발성 아밀로이드증이 진단되기 이전에 누공과 농양과 같은 화농성 합병증이 발생하였고, 절반 이상의 환자에서 장외 증상을 경험하였다[2,3].

크론병에 동반된 속발성 아밀로이드증의 진단은 침범의 의심되는 장기의 조직검사를 통해 아밀로이드 섬유 침착을 확인하는 것이다. 신장에 속발성 아밀로이드증이 확인된 대부분의 환자는 장 점막에도 아밀로이드 섬유 침착이 확인된다[4-8]. 본 증례에서는 단백뇨가 증가되고 혈청 크레아티닌이 상승하면서 하지의 함요 부종이 발생하여 신장 조직검사를 시행하였고, 동시에 대장내시경을 통해 말단회장과 직장에서 생검을 실시하였다. 두 곳의 조직검사에서 아밀로이드 섬유 침착이 확인되었고 면역조직화학적 검사에서 SAA 단백질에 면역반응을 보여 속발성으로 확인되었다.

염증성 질환에서 발생하는 속발성 아밀로이드증을 치료하기 위해서는 SAA 단백질의 생성을 줄이는 것이 중요하다. 장의 염증이 오랜 기간 조절되지 않을 때 SAA 단백질의 생성이 증가되므로, 치료의 주된 목표는 크론병의 관해를 유도하여 아밀로이드의 생성을 감소시키는 것이다. 하지만 크론병에 동반된 속발성 아밀로이드증의 치료를 위한 다양한 시도가 있었으나 현재까지 확립된 치료법은 없다. 대부분의 연구에서 크론병에 동반된 속발성 아밀로이드증을 예방하거나 치료하기 위해 장을 절제하는 것은 효과가 없었고, 약물적 치료를 추천한다[2,9]. 약물적 치료로는 colchicine, azathioprine 및 dimethyl sulfoxide가 신장 손상이 진행되는 것을 늦추었다는 보고가 있지만 이러한 약제들의 효과는 아직 입증되지 않았다[9]. 또한 eprodisate가 SAA 단백질의 생성과 침착을 막아서 사구체 여과율 감소를 늦출 수는 있지만, 단백뇨를 감소시키거나 생존기간을 연장시키지는 못한다[10]. 본 증례에서는 속발성 아밀로이드증이 진단된 후 tacrolimus와 부신피질호르몬으로 치료를 시작하였고 혈청 크레아티닌은 호전되었으나 복통, 혈변과 같은 소화기 증상에는 호전이 없었다. Ueda 등[11]은 동물실험에서 tacrolimus를 주입하였을 때 아밀로이드 섬유 침착이 줄어들었음을 보여주면서, T세포가 속발성 아밀로이드증에서 SAA 단백질의 생성에 중요한 역할을 할 것이라고 주장하였다. 하지만 속발성 아밀로이드증에서 tacrolimus를 사용한 임상적 보고는 현재까지 없다.

최근에는 TNF- α 억제제인 infiximab이 강력한 항염증작

용 때문에 크론병을 포함한 면역질환을 치료하는데 널리 사용되고 있고, 크론병과 동반된 속발성 아밀로이드증에서도 소화기 증상과 신기능을 개선시킨다는 보고가 발표되고 있다[4-8]. 본 증례에서도 부신피질호르몬과 tacrolimus 사용 후 신기능은 호전되었으나 소화기 증상의 호전이 없어 infliximab (0, 2, 6주 투약 후 8주마다 5 mg/kg)을 추가로 투약하였다. 이후 복통, 설사 및 혈변이 줄면서 CDAI가 감소하였고 혈청 크레아티닌도 이전보다 감소하였다.

Infliximab을 투약한 후 5개월 동안 소화기 증상은 악화되지 않았고 혈청 크레아티닌도 감소된 상태를 유지하였다. 하지만 이후 복통, 설사 및 혈변이 악화되었고 혈변으로 인해 빈혈이 심해지면서 신장 기능이 급격히 떨어져 속발성 아밀로이드증으로 진단된 지 11개월 후 혈액투석을 시작하게 되었다.

저자들이 보고한 증례에서는 속발성 아밀로이드증으로 진단된 후 infliximab을 투약하기 전에 약 4주간 부신피질호르몬과 tacrolimus를 투약하였다. 당시 소화기 증상이 더욱 악화되었는데, 이는 크론병이 조절되지 않으면서 속발성 아밀로이드증이 진행했을 것이라고 판단된다. 반면, 크론병에 동반된 속발성 아밀로이드증으로 진단된 후 바로 infliximab을 투약한 증례에서는 추적 기간 동안 소화기 증상과 신기능이 호전된 상태를 계속 유지하였다[4-8]. 특히, Cabezuelo 등[6]은 infliximab (2개월마다 5 mg/kg)과 azathioprine (1-1.5 mg/kg/day)을 투약하여 약 4년간 소화기 증상과 신기능이 호전된 상태를 유지하였고, Bosca 등[7]은 infliximab 투약 후 5년 뒤 장의 점막에 여전히 아밀로이드 축적이 감소된 상태를 확인하였다. 따라서, 아직까지는 크론병에 동반된 속발성 아밀로이드증에서 infliximab을 사용한 보고가 많지 않기 때문에 infliximab을 어떤 약물과 병합하면 좋은지 또는 단독으로 사용해도 효과가 있는지와 infliximab의 장기적인 효용성에 대해서는 더 많은 연구가 필요하겠지만 infliximab을 크론병에 동반된 속발성 아밀로이드증에 효과적인 치료제로 기대할 수 있겠다.

크론병에 동반된 속발성 아밀로이드증은 드물지만 침착된 장기의 기능손상을 일으키는 치명적인 합병증이다. 현재까지 확립된 치료법은 없으나 최근 TNF- α 억제제인 infliximab을 사용한 임상적 보고들이 발표되고 있다. 저자들은 크론병에

동반된 신장과 위장관을 침범한 속발성 아밀로이드증 환자에서 infliximab을 사용하고 소화기 증상과 혈청 크레아티닌이 호전된 증례를 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Obici L, Merlini G. AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and future treatments. *Swiss Med Wkly* 2012;142: w13580.
2. Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, Dikman SH, Meyers S, Heimann T, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:261-70.
3. Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:295-300.
4. Iizuka M, Konno S, Horie Y, Itou H, Shindo K, Watanabe S. Infliximab as a treatment for systemic amyloidosis associated with Crohn's disease. *Gut* 2006;55:744-5.
5. Iizuka M, Sagara S, Etou T. Efficacy of scheduled infliximab maintenance therapy on systemic amyloidosis associated with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:E67-8.
6. Cabezuelo JB, Egea JP, Ramos F, Torrella E, Muray S, Alcázar C. Infliximab in the treatment of amyloidosis secondary to Crohn's disease. *Nefrologia* 2012;32:385-8.
7. Bosca MM, Pérez-Baylache CM, Solís MA, Antón R, Mayordomo E, Pons S, et al. Secondary amyloidosis in Crohn's disease: treatment with tumour necrosis factor inhibitor. *Gut* 2006; 55:294-5.
8. Park YK, Han DS, Eun CS. Systemic amyloidosis with Crohn's disease treated with infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14: 431-2.
9. Serra I, Oller B, Mañosa M, Naves JE, Zabana Y, Cabré E, et al. Systemic amyloidosis in inflammatory bowel disease: retrospective study on its prevalence, clinical presentation, and outcome. *J Crohns Colitis* 2010;4:269-74.
10. Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP, Gorevic PD, Merlini G, Butrimiene I, et al. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356: 2349-60.
11. Ueda M, Ando Y, Nakamura M, Yamashita T, Himeno S, Kim J, et al. FK506 inhibits murine AA amyloidosis: possible involvement of T cells in amyloidogenesis. *J Rheumatol* 2006; 33:2260-70.