

EDITORIAL

## 염증성 장질환에서의 종양 괴사 인자 억제제와 결핵

정윤호

순천향대학교 천안병원 소화기내과

### Anti-tumor Necrosis Factor Agents and Tuberculosis in Inflammatory Bowel Disease

Yunho Jung

Division of Gastroenterology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea

**Article:** Clinical Features and Outcomes of Tuberculosis in Inflammatory Bowel Disease Patients Treated with Anti-tumor Necrosis Factor Therapy (Korean J Gastroenterol 2020;75:29-38)

종양 괴사 인자(tumor necrosis factor, TNF)는 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 건선성 관절염(psoriatic arthritis) 및 염증성 장질환(inflammatory bowel diseases)과 같은 면역 매개 염증성 질환의 발병에 관여하는 것으로 알려져 있는데, 이러한 결과를 바탕으로 항 TNF 제제와 관련된 첫 임상실험이 류마티스 관절염 환자에서 1994년에 시행되었으며 환자의 임상증상과 염증 상태의 호전을 확인할 수 있었다.<sup>1</sup> 크론병(Crohn's disease)에서도 항 TNF 제제의 효과를 검증하는 임상 연구가 진행되었고, 여러 명의 환자에서 크론병 활동 지수 점수(Crohn's disease activity index)의 호전과 궤양의 치유를 관찰할 수 있었다.<sup>2</sup> 그 이후에도 항 TNF 제제에 대한 효과와 안정성을 입증하기 위한 다양한 연구가 진행되었고, 1998년 미국 식품의약국(Food and Drug Administration)에 크론병 치료제로 승인되었으며, 현재는 크론병과 궤양성 대장염(ulcerative colitis)과 같은 염증성 장질환 환자 치료의 패러다임을 바꾸는 새로운 표준 치료법 중 하나로 널리 사용되고 있다.

항 TNF 제제인 TNF- $\alpha$  억제제는 infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept와 golimumab 등이 있다. 세포와 세포 사이의 화학적 매개물로 작용하여 세포의 성장과

분화, 조직의 치유와 재형성 그리고 면역 반응을 조절하는 과정에 관여하는 단백질인 사이토카인(cytokine) 중 사이토카인 TNF- $\alpha$ 와 결합하여 TNF 수용체와의 상호작용을 억제하고, 장내 염증과 관련된 다수의 경로의 활성화와 염증성 사이토카인의 생성을 제한하여 염증을 조절하는 역할을 한다.<sup>3-5</sup>

항 TNF 제제가 사용되기 시작하면서 결핵 발병과의 연관성이 보고되기 시작하였는데, 2001년도에 Keane 등<sup>6</sup>이 항 TNF 제제를 사용하는 환자에서 발생한 70예의 결핵을 분석한 결과에 의하면 42.9%는 폐결핵으로 57.1%는 폐외결핵(림프절, 복막, 장, 흉막, 뇌수막 등)으로 발병하였으며, 대부분은 결핵의 유병률이 낮은 지역에서 발생하여 약물 사용에 따른 결핵 발병의 위험성을 경고하였다. 최근 메타분석을 통하여 항 TNF 제제와 결핵의 위험도를 분석한 연구에 의하면 항 TNF 제제를 사용한 군에서 사용하지 않은 군에 비하여 약 4배 정도로 결핵 발생률이 높은 것으로 보고하였다.<sup>7,8</sup>

결핵은 전 세계적으로 상대적으로 높은 유병률과 사망률을 보이는 질환으로, 특징적으로 군에 노출, 감염, 발병의 3단계의 과정을 거치며, 발병한 환자는 다시 다른 사람과 접촉하여 감염을 일으키는 순환을 반복하면서 전파된다. 현재 전 세계 인구의 1/3 정도가 감염되어 있는 것으로 추정되고 있는데,<sup>9</sup>

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.  
Copyright © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정윤호, 31151, 천안시 동남구 순천향6길 31, 순천향대학교 천안병원 소화기내과

Correspondence to: Yunho Jung, Division of Gastroenterology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea. Tel: +82-41-570-3741, Fax: +82-041-574-5762, E-mail: yoonho7575@naver.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7760-0050>

감염된 환자의 약 90%는 면역 기전에 의하여 결핵균을 육아종(granuloma) 안에 잘 격리함으로써 결핵에 대한 증상과 징후가 나타나지 않고 잠복결핵(latent tuberculosis) 상태로 지내게 되지만 약 10% 정도에서는 균이 다시 성장 및 발현하여 이 중 일부는 전염성을 가지게 되는 것으로 알려져 있다.<sup>10</sup> 특히 TNF- $\alpha$ 는 결핵 감염에 대한 면역계 방어의 중심이 되는 사이토카인으로 감염을 예방하는 육아종의 발달과 유지에 기여하는 것으로 알려져 있기 때문에 항 TNF 제제의 사용은 이러한 방어 기전을 약화시켜 결핵 발병의 위험도를 높일 수 있다.<sup>11</sup>

항 TNF 제제를 투여받는 염증성 장질환 환자에서 결핵의 발생률에는 다양한 인자들이 영향을 미칠 수 있다. 또한, 결핵의 유병률이 높은 지역에 거주하거나 사용된 항 TNF 제제의 종류 및 기저 질환에 따라 영향을 받을 수 있다.<sup>12</sup>

결핵의 발생률과 잠복결핵 감염률이 서구 국가들보다 훨씬 높은 많은 아시아 국가들의 염증성 장질환 환자들에서 결핵 발병의 위험이 상당히 높을 수 있고, 항 TNF 제제의 사용이 점차 대중화되고 있기 때문에 최근 활동성 결핵의 위험성이 더욱 부각되고 있다.<sup>12,13</sup> 2009년에서 2016년까지 8년 동안 국내의 크론병과 궤양성 대장염의 유병률의 변화를 분석한 연구 결과에 의하면 크론병의 유병률은 1.9배 증가하였으며, 궤양성 대장염의 유병률은 1.6배 증가하였다. 또한, 크론병의 발생률은 1.2배 증가하였고, 궤양성 대장염의 발생률도 1.3배 증가하였다.<sup>14</sup>

이처럼 국내의 염증성 장질환의 유병률과 발생률이 증가하고 있고, 이에 따른 항 TNF 제제의 사용도 증가하고 있다. 또한, 우리나라는 결핵의 유병률이 높은 지역 중 하나여서 항 TNF 제제 사용에 따른 결핵 발생률의 증가가 우려된다.

항 TNF 제제를 투여받는 환자에서 결핵 발생의 위험은 기저 질환과 항 TNF 제제의 종류에 따라 다를 수 있는데, 국내의 항 TNF 제제를 투여받은 8,421명의 환자를 분석한 결과 염증성 장질환에서의 발생률이 가장 높았고, 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염의 순으로 발생률이 보고되었다.<sup>15</sup> 또한, 가용성 TNF 수용제의 길항제(soluble TNF-receptor antagonist)인 etanercept보다 단일클론항체(monoclonal antibody)인 infliximab, adalimumab에서 결핵 발병의 위험도가 높은 것으로 보고되었다.<sup>16</sup> 항 TNF 제제와 다른 약물을 병합 치료할 경우의 결핵 발생 위험도를 확인하기 위하여 미국 식품의약국 부작용 보고 시스템을 분석한 연구 결과에 따르면, 결핵 감염률이 5-아미노살리실산 제제로 치료받는 환자에 비교하여 항 TNF 단일 요법(OR: 8.52, 95% CI: 1.96-37.01;  $p < 0.001$ ), 항 TNF 제제와 면역 억제제의 병합(OR: 25.27, 95% CI: 5.66-112.72;  $p < 0.001$ ), 항 TNF 제제와 전신 코르티코스테로이드 병합(OR: 317, 95% CI: 0.22-46.76;  $p = 0.42$ ), 항 TNF 제제와

두 약제 병합(OR: 24.28, 95% CI: 5.29-111.43;  $p < 0.001$ ) 모두 결핵의 발생률이 현저히 증가하였다.<sup>17</sup> 따라서, 항 TNF 작용제와 면역억제제 및 전신 코르티코스테로이드를 병합 투여받는 환자에서는 보다 집중적인 잠복결핵 선별 및 감시 프로그램이 필요하다.

현재까지 항 TNF 제제를 투여받는 염증성 장질환 환자에서 결핵이 발병한 경우와 일반 인구에서 결핵이 발병한 경우의 임상 양상에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 이번에 발표되는 연구에 따르면 두 그룹 간의 임상적으로 뚜렷한 차이는 관찰되지 않지만 일반 인구에서 발생하는 결핵에서는 기침, 발열을 동반한 호흡기 증상이 주 증상이었다면 항 TNF 제제를 투여받는 염증성 장질환 환자에서는 비호흡기 증상이 가장 흔한 증상으로 보고하였고, 객담 검사에서의 결핵 양성률도 일반 인구보다는 낮은 것으로 보고하였다. 다른 문헌 보고에서는 일반 인구에서는 20% 이내의 폐외결핵이 나타났고 환자의 2%만이 파종(disseminated) 질환이 나타났으나,<sup>18</sup> 항 TNF 제제를 투여받는 환자에서는 최대 60%가 폐외결핵으로 나타났고 환자의 약 25%에서 파종 질환으로 발현되었으며, 이러한 경우 사망률은 17%로 높은 것으로 보고되었다.<sup>6,19</sup>

이처럼 항 TNF 제제를 투여받고 결핵이 발병한 경우에 비특이적인 증상을 호소하여 진단이 어려운 경우가 많고, 파종 결핵으로의 심한 질환으로 발현될 수 있다. 이러한 이유로 관심과 적절한 추적 관찰이 필요할 것으로 생각되고, 무엇보다 항 TNF 제제 투여 전 잠복결핵 검사를 시행하는 것이 중요하겠다.

잠복결핵 검사 방법은 투베르쿨린피부검사(tuberculin skin test), 인터페론감마분비검사(interferon-gamma releasing assay) 등이 있는데, 2018년 세계보건기구는 최근까지 나온 잠복결핵 감염과 관련된 각 나라의 지침 내용을 살피고 개정된 통합된 지침을 발간하였는데, 각 나라의 검사실 사정, 경제적 가용성 여부 등에 따라 투베르쿨린피부검사와 인터페론감마분비검사 중 하나를 선택하거나 두 가지 모두를 사용할 것을 권장하고 있다.<sup>20</sup> 항 TNF 제제를 사용하는 환자에서 잠복결핵 감염의 검사와 예방적 치료 요법을 받은 환자에서 결핵 발생률이 현저히 감소한 여러 연구 결과를 바탕으로 항 TNF 사용 전 잠복결핵에 대한 검사 및 치료가 권고되고 있다.<sup>21</sup> 하지만 국내 후향적 코호트 연구에 의하면 환자 873명 중 18.5%는 항 TNF 요법을 시작하기 전에 잠복결핵 선별 검사를 실시하지 않았고, 잠복결핵 감염 환자에서도 13.7%는 예방적 치료 요법을 시행받지 않았다고 보고하였다.<sup>22</sup>

국내의 염증성 장질환의 유병률과 발생률의 지속적인 증가와 함께 항 TNF 제제의 사용도 빈번해지고 있다. 또한 결핵의 유병률과 잠복결핵의 감염률이 높은 지역에 속하기 때문에 항 TNF 제제의 사용과 연관된 결핵의 발병의 위험도 증가하

고 있다.

특히 항 TN 제제를 투여받는 염증성 장질환 환자에서 결핵이 발생할 경우 임상 양상이 비전형적이거나 심한 질환으로 발현될 수 있어 잠복결핵에 대한 선별 검사와 예방적 치료에 주의를 기울여야 한다. 하지만 이러한 예방적 치료에도 불구하고 결핵이 발생하는 경우가 있기 때문에 주기적인 관찰과 증상을 확인하는 것이 무엇보다 중요하겠다.

## REFERENCES

1. Caporali R, Crepaldi G, Codullo V, et al. 20 years of experience with tumour necrosis factor inhibitors: what have we learned? *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(57 Suppl 7):vii5-vii10.
2. van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995;109:129-135.
3. Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol* 2002;168:4620-4627.
4. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* 2001;19:163-196.
5. Gottlieb AB. Tumor necrosis factor blockade: mechanism of action. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2007;12:1-4.
6. 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.
7. Ai JW, Zhang S, Ruan QL, et al. The risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonist: a metaanalysis of both randomized controlled trials and registry/cohort studies. *J Rheumatol* 2015;42:2229-2237.
8. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(sup1):11-34.
9. Getahun H, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2015;373:1179-1180.
10. Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33:956-973.
11. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2001;19:93-129.
12. Navarra SV, Tang B, Lu L, et al. Risk of tuberculosis with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy: substantially higher number of patients at risk in Asia. *Int J Rheum Dis* 2014;17:291-298.
13. Song HK, Lee KM, Jung SA, et al. Quality of care in inflammatory bowel disease in Asia: the results of a multinational web-based survey in the 2(nd) Asian Organization of Crohn's and Colitis (AOCC) meeting in Seoul. *Intest Res* 2016;14:240-247.
14. Kwak MS, Cha JM, Lee HH, et al. Emerging trends of inflammatory bowel disease in South Korea: a nationwide population-based study. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:1018-1026.
15. Jung SM, Ju JH, Park MS, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with anti-tumor necrosis factor therapy: a nationwide study in South Korea, a country with an intermediate tuberculosis burden. *Int J Rheum Dis* 2015;18:323-330.
16. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. 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* 2010;69:522-528.
17. Deepak P, Stobaugh DJ, Ehrenpreis ED. Infectious complications of TNF- $\alpha$  inhibitor monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in inflammatory bowel disease: analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22:269-276.
18. Carpio D, Jauregui-Amezaga A, de Francisco R, et al. Tuberculosis in anti-tumour necrosis factor-treated inflammatory bowel disease patients after the implementation of preventive measures: compliance with recommendations and safety of retreatment. *J Crohns Colitis* 2016;10:1186-1193.
19. Sichelidis L, Settas L, Spyrtatos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1127-1132.
20. Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union. [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2018 Oct 15 [cited 2020 Jan 13]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/programmatic-management-latent-tuberculosis-infection-european-union>
21. Park DI, Hisamatsu T, Chen M, et al. Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 2: management. *Intest Res* 2018;16:17-25.
22. Byun JM, Lee CK, Rhee SY, et al. Risks for opportunistic tuberculosis infection in a cohort of 873 patients with inflammatory bowel disease receiving a tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:312-320.