



## 궤양대장염 환자에서 인플릭시맙 치료 후 발생한 시신경염

김남영 한정완 박상진 전윤식 주요한 김현재

충북대학교병원 신경과

### Optic Neuritis after Infliximab Treatment in a Patient with Ulcerative Colitis

Namyoung Kim, MD, Jeungwan Han, MD, Sang Jin Park, MD, Yoon Shik Chun, MD, Yohan Ju, MD, Hyun-Jae Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Chungbuk National University Hospital, Cheongju, Korea

#### Address for correspondence

Hyun-Jae Kim, MD, PhD  
Department of Neurology, Chungbuk National University Hospital, 776 1sunhwanno, Seowon-gu, Cheongju 28644, Korea  
Tel: +82-43-269-6197  
Fax: +82-43-275-6200  
E-mail: NONO2020@cbnuh.or.kr

Received August 15, 2023

Revised September 1, 2023

Accepted September 1, 2023

Optic neuritis is a rare extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease. Antitumor necrosis factor alpha (anti-TNF- $\alpha$ ) agents are essential treatment options in inflammatory bowel diseases. However, anti-TNF- $\alpha$  agents can implicate optic neuritis and other demyelinating diseases as complications of these agents. We report a patient of infliximab-induced optic neuritis in a patient with ulcerative colitis who was treated with high-dose steroids after discontinuation of infliximab.

**J Korean Neurol Assoc 42(1):31-34, 2024**

**Key Words:** Optic neuritis, Infliximab, Colitis, ulcerative

염증장질환(inflammatory bowel disease, IBD)은 위장관에 발생하는 만성 특발 염증질환으로 궤양대장염(ulcerative colitis)과 크론병(Crohn disease)이 대표적인 질환이다.<sup>1</sup> IBD 환자의 6-47%에서 다양한 장외 증상(extraintestinal manifestation, EIM)이 발생하는데, 근골격계, 눈, 피부 및 간담도계 이상 등이 주로 발생한다.<sup>2</sup> 눈 EIM 발생률은 1.0-43%로 보고되었고, 시신경염은 IBD 환자의 최대 4%에서 나타날 수 있는 것으로 보고되었으나,<sup>3-5</sup> 인구 기반 연구에서는 0.11-0.18%로 더 낮게 보고되었다.<sup>3,6</sup> 시신경염은 IBD 환자에서 드물게 발생하지만 삶의 질에 심각한 영향을 미치고 회복 불가능한 시력 상실을 동반할 수 있기 때문에 빠른 진단과 치료가 중요하다. 하지만 IBD 환자에서 시신경염의 병인은 여전히 논란이 있다. IBD 환자에서 더 흔하게 발생하는 시신경염이 독립된 질병으로 나타나는 것인지, IBD와 연관되어 발생한 자가면역질환의 징후인지, 다발경화증과 같

은 탈수초질환의 초기 징후인지는 명확하게 밝혀지지 않았다.<sup>3</sup> IBD 치료에 많이 사용되는 항종양괴사인자- $\alpha$  (anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ , anti-TNF- $\alpha$ ) 제제에 의해서도 탈수초질환이 발생할 수 있는데, 여러 자가면역질환의 치료에 anti-TNF- $\alpha$  제제가 사용되면서 anti-TNF- $\alpha$  제제에 의한 탈수초화로 시신경염이 발생한 증례들이 보고되었다.<sup>7</sup>

저자들은 궤양대장염을 진단받고 anti-TNF- $\alpha$  제제인 인플릭시맙(infliximab)으로 치료받은 후 시신경염이 발생한 젊은 여자 환자를 경험하였는데, infliximab과 연관되어 시신경염이 발생한 궤양대장염 환자는 국내에 보고된 바가 없어 환자의 진단과 치료 경험을 보고하고자 한다.

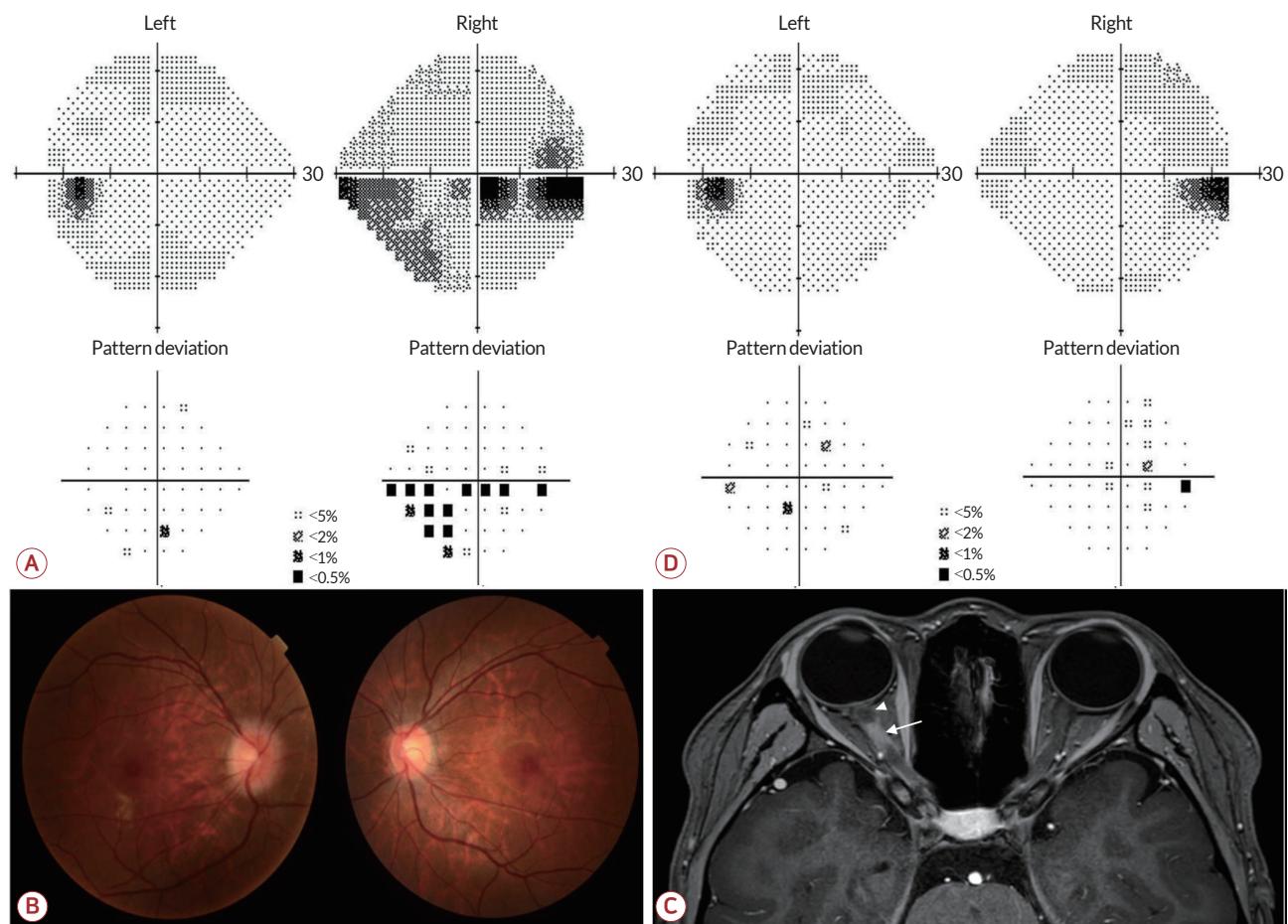
## 증례

20세 여자 환자가 내원 3일 전부터 상방 주시할 때 나타나

는 우안 통증, 시력 저하 및 우안의 시야장애를 호소하며 본원 응급실로 내원하였다. 우안의 하방으로 시야 결손이 있었으며 색각 이상이 발생하여 우안 시야 전체가 회색으로 보였다. 안구운동 시 안구통이 발생하였고, 우안의 압통을 호소하였다. 환자는 16세에 혈변이 발생하였고, 18세에 본원에서 위, 대장 내시경 후 궤양대장염을 진단받았다. 진단 후부터 경구 프레드니솔론을 복용하며 증상을 조절해 왔으나 증상이 악화되어 7개월 전부터는 infliximab을 투여하였다. 첫 번째로 infliximab 200 mg을 투여한 후 2주, 4주 뒤 투여하였고, 3차 투여 이후 장 증상은 호전되어 궤양대장염에서 질병의 중증도 지표로 사용되는 궤양대장염 질병 활동지수(ulcerative colitis disease activity index)는 11점에서 0점으로 감소하였다. 3차 투여 후 8주에 한 번씩 infliximab을 투여했고,

6차 투여 후 우안의 시야장애가 발생하였다.

신경계진찰에서 밝은 곳에서 시행한 직접 빛반사는 양안 모두 정상이었으나 우안에서 상대 들신경동공결손(relative afferent pupillary defect)을 보였다. 우안의 교정시력은 0.3 이었고, 시야 검사에서는 우안 하방으로 시야 결손이 확인되었다(Fig. A). 안저 검사에서는 우안 시신경 유두부종이 관찰되었다(Fig. B). 공막염, 상공막염 및 앞포도막염 등 전안부의 안과적 이상은 없었다. 양안의 안구 움직임의 제한은 없었으며 뇌신경 검사, 근력 검사, 감각 검사, 심부건반사, 소뇌기능 검사 등의 신경계진찰은 모두 정상이었다. 혈액 검사에서 전혈구계산, 신기능 검사, 간기능 검사, 전해질 검사, C-반응성단백질 및 혈청 내 화학 검사는 모두 정상이었다. 항아쿠아포린-4 면역글로불린G항체(anti-aquaporin-4 immunoglobulin



**Figure.** (A) Standard automated perimetry reveals inferior field defect on threshold value map and pattern-deviation map in the right eye. (B) Fundus examination showed moderate papilledema in right eye. (C) Axial T1-weighted magnetic resonance images show focal swelling in the head of an optic nerve (arrowhead) and enhancing lesion with the right optic nerve (arrow). (D) Standard automated perimetry returned to normal after 3 months.

G antibody, anti-AQP4 IgG Ab), 말이집희소돌기아교세포당단백질항체(myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody, MOG-Ab) 검사 결과는 음성이었다. 뇌척수액 검사에서 뇌척수액압 13.0 cmH<sub>2</sub>O, 단백질 33.7 mg/dL (정상, 15.0-40.0), 포도당 60 mg/dL (정상, 40-70), 백혈구 1/μL, 적혈구는 없었다. Immunoglobulin G (IgG) 지수는 0.54로 정상 범위였고, 등전점전기영동(isoelectric focusing) 방법으로 시행한 올리고클론띠(oligoclonal band) 검사 결과는 양성이었다. 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 검사에서 우안 눈뒤시신경(retrobulbar optic nerve)에 국소적인 부종과 신경을 따라 조영증강되는 병변이 확인되었고(Fig. C), 뇌실질은 정상이었다.

Infliximab과 연관된 시신경염을 의심하여 infliximab을 중단하고 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 1 g을 5일간 정주한 후 경구용 프레드니솔론 40 mg으로 교체하여 2주에 10 mg씩 감량하였다. 치료 1개월 후 우안의 교정시력은 0.5로 호전되었다. 치료 3개월 후 우안의 교정시력은 1.0으로 호전되었고 시야 검사도 정상 소견을 보였다(Fig. D). 치료 후 1년 동안의 추적 관찰 기간 동안 시신경염의 재발은 없었고, 다발경화증 등 다른 탈수초질환을 시사하는 신경계 이상 소견도 보이지 않았다.

## 고 찰

IBD 환자에서 눈 EIM 중 상공막염(episcleritis) 및 포도막염(uveitis)이 가장 흔하게 발생하며, 시신경염은 발생 빈도는 낮으나 IBD가 없는 환자들에 비해서 발생률이 4배 이상 높다고 알려져 있다.<sup>3</sup> IBD가 없는 환자에 비해 IBD 환자에서 시신경척수염(neuromyelitis optica), 급성 파종뇌척수염(acute disseminated encephalomyelitis), 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus)를 포함한 다양한 자가면역질환이 더 많이 발생하고, IBD는 다발경화증과도 연관성이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>3</sup> IBD 환자에서 발생한 시신경염은 다발경화증의 첫 번째 증상일 수도 있고, IBD의 자가면역적 소인에 의해 유발된 EIM일 수 있기 때문에 진단에 주의를 기울여야 한다.

Infliximab은 장관의 염증에 가장 중요한 사이토카인(cytokine)이자 매개체인 anti-TNF-α의 단일클론항체(monoclonal antibody)로 가장 처음 개발된 생물학적 제제이며, IBD 환자에서 스테로이드나 면역억제제에 비해 좋은 효과를 나타내어 IBD 치료에 많이 사용되고 있다. Anti-TNF-α 제제의 사용이 증가하면서 anti-TNF-α 제제 사용 후 발생한 다발경화증과 시신경염 등 탈수초질환이 보고되어 anti-TNF-α 제제가 중추신경계 탈수초질환을 유발할 수 있는 것으로 알려졌다. Anti-TNF-α 제제가 중추신경계 탈수초질환을 어떻게 유발하는지 명확하게 밝혀지지는 않았으나, 중추신경계와 같이 혈액-뇌장벽에 의해 약물이 통과하지 못해 약물 농도가 낮은 조직에서는 anti-TNF-α 제제가 말초자기반응(T-SPOT)의 중추신경계 유입을 촉진해 오히려 염증을 유발한다는 설명과 미성숙 회돌기아교세포(oligodendrocyte)의 증식과 수초(myelin) 복구에 필요한 종양괴사인자수용체 2(tumor necrosis factor receptor 2) 감소, 인터루킨(interleukin), 인터페론-γ(interferon-γ) 농도의 변화, 약제가 잠복 감염을 드러나게 만들어 자가면역을 촉발한다는 이론 등 다양한 기전이 제시되었다.<sup>8</sup> IBD 환자에서 infliximab은 투여 6주 이내에 최대 효과를 나타내는 것으로 알려져 있으나 infliximab 투여 후 시신경염이 발생하는 시기는 수개월에서 수년 후로 다양하게 보고되고 있다.<sup>9,10</sup>

Anti-TNF-α 제제에 의해 유발된 시신경염은 증상을 조기에 발견하고 anti-TNF-α 제제를 신속하게 중단했을 때 좋은 예후를 보였으나 모든 환자가 완전히 회복되지는 않으며 일부 환자에서는 시력이 회복되지 않았다.<sup>9,10</sup> Anti-TNF-α 제제에 의해 유발된 시신경염의 급성기 치료는 주로 코르티코스테로이드 정맥 주사이며, 스테로이드에 반응이 없는 경우에는 면역글로불린 또는 혈장교환술을 고려할 수 있다.<sup>10</sup>

본 증례에서 시신경염의 발생이 IBD의 자가면역적 소인에 의해 발생했을 가능성을 완전히 배제할 수는 없으나, 4년 전에 IBD의 첫 증상이 발생하고, 2년간 스테로이드 복용 중에는 눈 EIM이 없었으며, anti-TNF-α 제제 사용 7개월 후인 6번째 투약 이후 증상이 발생하였고, infliximab 중단과 스테로이드 치료 후 증상의 호전을 보여 infliximab과 시신경염이 시간적인 연관성이 있다고 판단하였다. IBD와 연관된 탈

수초질환의 증상일 가능성도 있으나 anti-AQP4 IgG Ab, MOG-Ab, IgG 지수 모두 음성이었고, MRI에서 뇌실질의 병변은 없었으며, 시신경염이 가장 많이 재발하는 증상 발생 후 1년 동안 시신경염의 재발이 없고, 다발경화증을 시사하는 증상이 없어 infliximab과의 연관성을 우선적으로 의심할 수 있었다.

Anti-TNF- $\alpha$  제제를 사용한 IBD 환자에서 시신경염이 발생했을 때 자세한 병력 청취와 종합적인 검사를 통하여 약제와의 연관성 유무를 판단하고, 연관성이 의심될 경우 anti-TNF- $\alpha$  제제의 사용을 중단하고 고용량 스테로이드 치료를 함으로써 양호한 시력 회복을 기대할 수 있다. 하지만 IBD 환자의 시신경염의 발생 기전에 대해서는 아직 명확하게 밝혀지지 않았고, 기타 탈수초질환과 연관된 증상일 수 있기 때문에 지속적인 추적 관찰이 필요하다.

## REFERENCES

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-1657.
2. Rogler G, Singh A, Kavanagh A, Rubin DT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology* 2021;161:1118-1132.
3. Hsieh YH, Chung CH, Sun CA, Chen PH, Chen YH, Liang CM, et al. Association between optic neuritis and inflammatory bowel disease: a population-based study. *J Clin Med* 2021;10:688.
4. Troncoso LL, Biancardi AL, de Moraes HV Jr, Zaltman C. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol* 2017;23:5836-5848.
5. Ghanchi FD, Rembacken BJ. Inflammatory bowel disease and the eye. *Surv Ophthalmol* 2003;48:663-676.
6. Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005;129:819-826.
7. Katsanos A, Asproudis I, Katsanos KH, Dastiridou AI, Aspiotis M, Tsianos EV. Orbital and optic nerve complications of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:683-693.
8. Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS demyelination with TNF- $\alpha$  blockers. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:36.
9. Park SH, Kang MS, Kim SY, Lee JE, Kim SJ. Infliximab-related optic neuritis in a patient with Crohn's disease: a case report and literature review. *J Korean Ophthalmol Soc* 2021;62:1160-1166.
10. Dermawan A, So K, Venugopal K, Picardo S. Infliximab-induced optic neuritis. *BMJ Case Rep* 2020;13:e236041.