

CASE REPORT

에탐부톨에 의한 호산구증가증과 전신성 증상증후군 및 이소니아지드에 의한 자가면역간염의 동시발생

최준혁, 허내윤, 박승하, 박찬선, 조경민, 김우경¹, 남경한¹

인제대학교 의과대학 해운대백병원 내과학교실, 병리학교실¹

Concomitant Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom Syndrome from Ethambutol and Autoimmune Hepatitis from Isoniazid

Joon Hyuk Choi, Nae-Yun Heo, Seung Ha Park, Chan Sun Park, Kyeong Min Jo, Woo Gyeong Kim¹, and Kyung Han Nam¹

Departments of Internal Medicine and Pathology¹, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Anti-tuberculosis drugs can produce levels of hepatotoxicity ranging from mild elevation of aminotransferase to severe acute hepatitis. A few cases of drug-induced autoimmune hepatitis or the drug reaction with eosinophilia and systemic symptom (DRESS) syndrome by anti-tuberculosis medications have been reported. However, concomitant occurrence of these two disorders has not been reported. Here, we present a case of severe acute hepatitis with DRESS syndrome and autoimmune hepatitis resulting from primary standard anti-tuberculosis drugs. Both conditions were successfully treated with a systemic steroid regimen. (Korean J Gastroenterol 2016;67:267-271)

Key Words: Drug hypersensitivity syndrome; Hepatitis, autoimmune; Antitubercular agents

서론

1차 항결핵제 치료 중 약제 유발 간 독성의 발생 빈도는 2-28%로 다양하게 보고되고 있으며, isoniazid, rifampin 및 pyrazinamide가 경증의 간 손상뿐 아니라 중증 급성 간부전을 일으킬 수 있으므로 정기적인 간 기능 검사를 권고하고 있다.¹ 반면, ethambutol에 의한 간 독성 보고는 매우 드물며, ethambutol에 의한 DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) 증후군에서 아미노 전달효소 상승을 동반한 보고가 있었다.^{2,3} 저자들은 항결핵제 투약 중 DRESS 증후군과 자가면역간염이 병발한 중증 간 손상 증례를 경험하여 보고하는 바이다.

증례

22세 여자가 하루 전부터 발생한 얼굴 부종으로 응급실로 왔다. 2개월 전 직장 검진 흉부 방사선검사에서 폐결핵 소견이 있었고, 가래 항산균 염색은 음성이었으나, 흉부 CT에서 활동성 폐결핵 소견을 보여 도말 음성 폐결핵으로 진단 후 1차 항결핵제(HERZ; isoniazid, ethambutol, rifampin, pyrazinamide) 투약을 시작하였다. 5일 전부터 가려움증을 동반한 피부 발진이 얼굴에서 시작하여 몸통 및 사지로 내려왔으며, 하루 전부터 얼굴 부종이 발생하여 응급실을 방문하였다. 신체검사상 혈압 102/58 mmHg, 맥박 120회/분, 체온 38.7°C, 호흡수 20회/분이었다. 경부 림프절이 만져졌고, 얼굴 전체에 홍반성 부종이 있었으며, 전신 피부에 반점구진성

Received January 15, 2016. Revised March 11, 2016. Accepted March 13, 2016.

© 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 © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 허내윤, 48108, 부산시 해운대구 해운대로 875, 인제대학교 의과대학 해운대백병원 내과학교실

Correspondence to: Nae-Yun Heo, Department of Internal Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 875 Haeundae-daero, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea. Tel: +82-51-797-0661, Fax: +82-51-797-0941, E-mail: nyheo@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

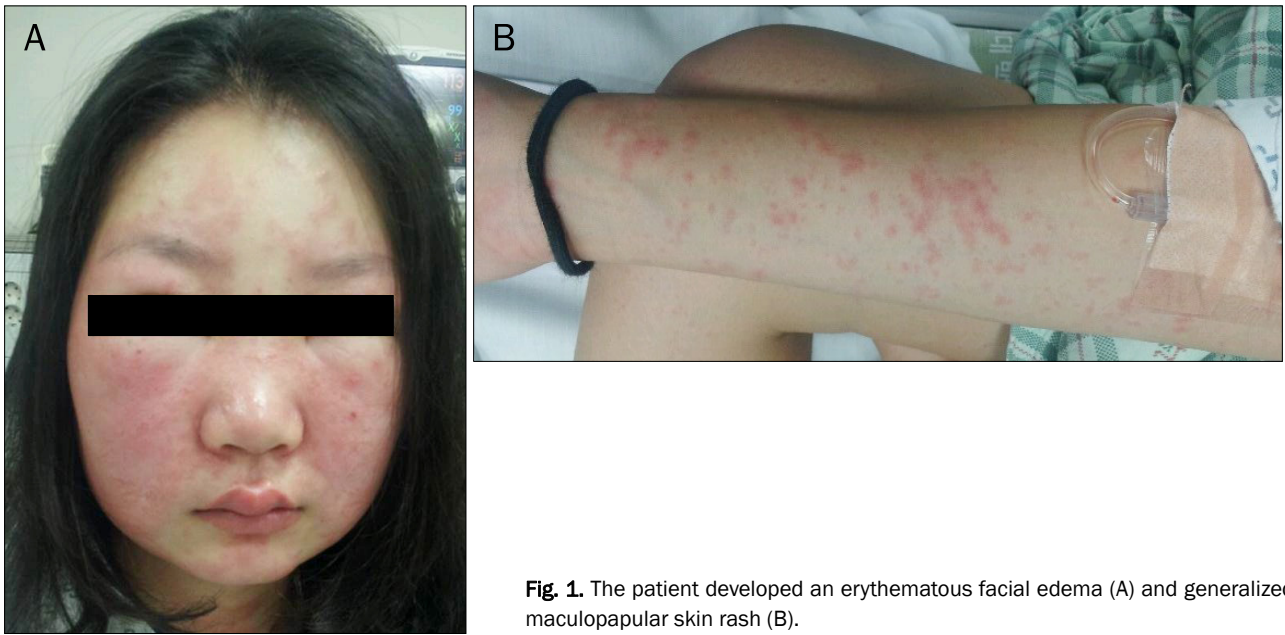


Fig. 1. The patient developed an erythematous facial edema (A) and generalized maculopapular skin rash (B).

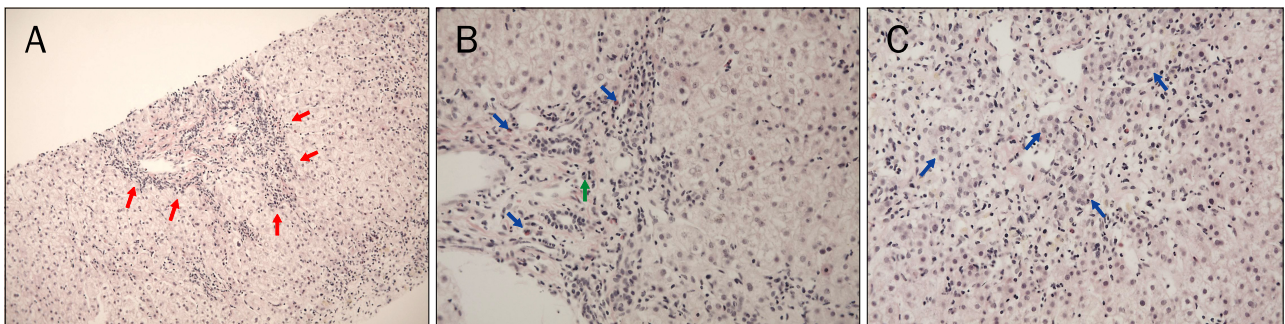


Fig. 2. Liver biopsy showed interface hepatitis (red arrows) (H&E, ×100; A), and lympho-dominant infiltration with eosinophil (blue arrows) and plasma cell (green arrow) in portal tract (H&E, ×200; B). (C) Some lobular hepatocytes showed the rosette formation (blue arrows) (H&E, ×200).

발진이 관찰되었다(Fig. 1). 검사실 소견에서 백혈구 $14,160/\text{mm}^3$ (중성구 59%, 림프구 27%, 단핵구 6%, 호산구 6%), AST 114 IU/L, ALT 140 IU/L, ALP 175 IU/L, GGT 44 U/L, 알부민 3.5 mg/dL, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL, LDH 610 IU/L, CRP 3.28 mg/dL였다. HBsAg, anti-HCV는 모두 음성이고, IgE는 110 IU/mL로 증가되어 있었다. 혈액 및 소변 배양검사는 모두 음성이었다. 항결핵제 부작용에 의한 혈관 부종으로 평가한 후 항결핵제는 모두 중단하고, 전신 스테로이드 요법(methylprednisolone 30 mg/일) 및 항히스타민제를 투약하였다. 입원 7일째 가래 배양에서 결핵균이 확인되었고, 백혈구 $13,550/\text{mm}^3$ (호산구 22%), AST 112 IU/L, ALT 316 IU/L, ALP 248 IU/L, IgM anti-HAV (-), IgM anti-HBc (-), HCV RNA 정성 (-)이었다. RegiSCAR 진단 기준 중 입원이 필요한 약제 관련 반응, 급성 피부 발진, 발열($>38^\circ\text{C}$), 림프절 비대, 최소 한 곳 이상의 내부 장기 이상, 말초 혈구 이상

(호산구 증가증) 등을 만족하여 항결핵제에 의한 DRESS 증후군으로 진단하였다.⁴ 얼굴 부종 및 전신 발진이 없어져 스테로이드는 중단하였고, 향후 간 기능이 호전되면 1차 항결핵제에 관해 탈감작 요법을 시행하기로 계획한 후 퇴원하였다. 항결핵제 투약 중단 12일 후 외래에서 AST 439 IU/L, ALT 658 IU/L로 간 기능이 악화되어 재입원하였다. 항결핵제 중단 이후에도 간 기능이 악화되어 자가면역간염 검사를 시행한 결과 항핵항체 1:40, 항平滑근항체 음성, anti-liver kidney microsomal 항체 음성, 항미토콘드리아 항체 음성이었고, IgG 908 mg/dL였다. 간 생검에서 계면 간염(interface hepatitis), 형질 세포 및 호산구 침착, 간세포의 rosette formation 소견을 보였고, 문맥역 섬유화 소견이 관찰되었다(Fig. 2). International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG)의 점수 체계에 따라 치료 전 합산 점수가 11점이므로 자가면역간염으로 평가한 후 전신 스테로이드 요법(prednisolone 60 mg/일)을

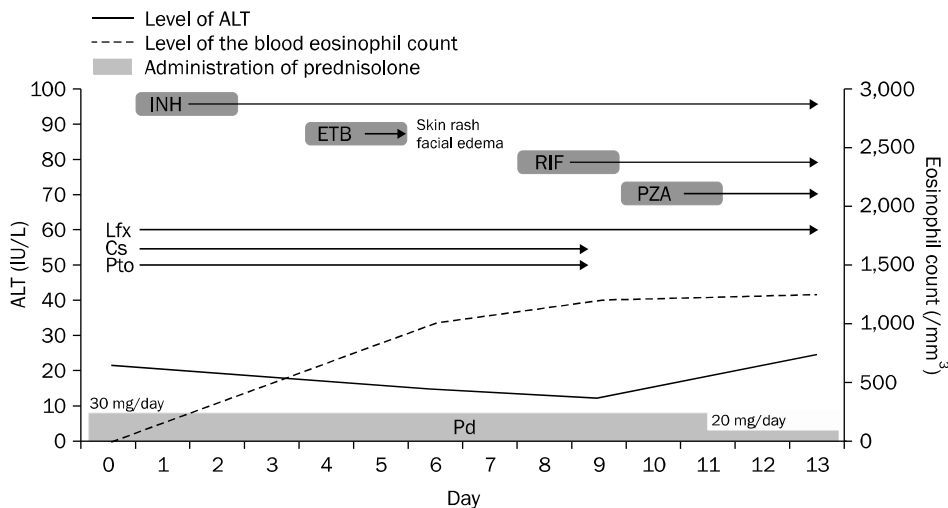


Fig. 3. The treatment flow during the desensitization for the primary anti-tuberculosis drugs.

INH, isoniazid; ETB, ethambutol; RIF, rifampin; PZA, pyrazinamide; Lfx, levofloxacin; Cs, cycloserine; Pto, prothionamide; Pd, prednisolone.

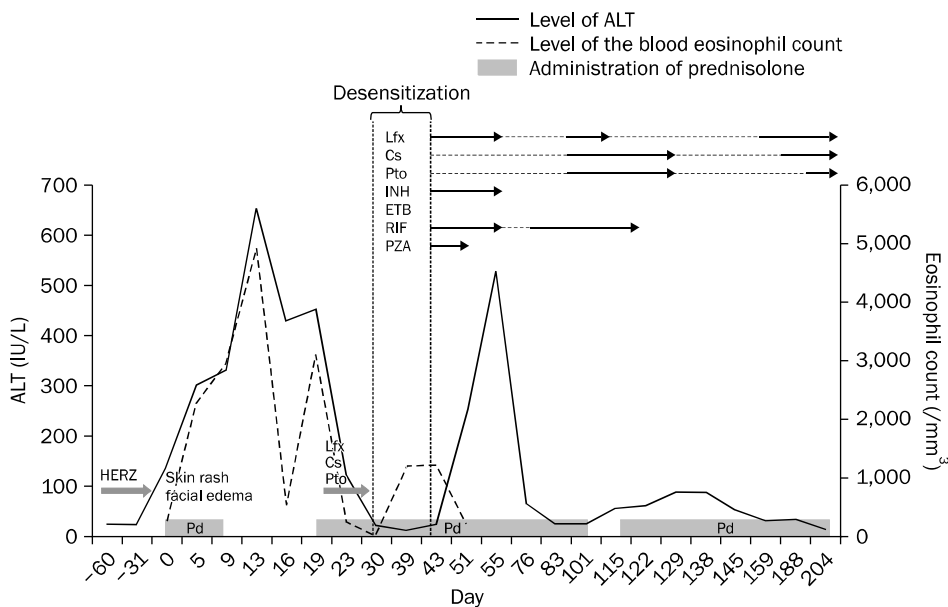


Fig. 4. The level of alanine aminotransferase according to the anti-tuberculosis medications and prednisolone administration.

Lfx, levofloxacin; Cs, cycloserine; Pto, prothionamide; INH, isoniazid; ETB, ethambutol; RIF, rifampin; PZA, pyrazinamide; HERZ, isoniazid, ethambutol, rifampin, pyrazinamide; Pd, prednisolone.

다시 시작하였다. 스테로이드 투여 나흘째, ALT 164 IU/L로 호전되었으나, 회복 기간이 길어질 것으로 예상되어 2차 결핵약제(levofloxacin, cycloserine, prothionamide)를 투약하기 시작하였다. 이후 ALT 22 IU/L로 호전된 후 2차 결핵약제를 유지하면서 1차 결핵약제에 관해 탈감작 요법을 시도하였다. Isoniazid는 탈감작 기간 동안 이상 소견이 없었다. Ethambutol 탈감작 이틀째에 얼굴 발진이, 사흘째에는 얼굴 부종 및 호흡곤란이 발생하여 탈감작을 중단하였다. 이후 rifampin, pyrazinamide은 탈감작 기간 동안 이상 소견이 없었다. 이후 항결핵제는 isoniazid, rifampin, pyrazinamide, levofloxacin으로 유지하였다(Fig. 3). 상기 4제요법으로 9일 경과 후 ALT 273 IU/L로 증가하여 pyrazinamide를 중단하였고, 그 후 4일째 ALT 531 IU/L로 지속 상승하여, 항결핵제를 모두 중단하였다. ALT 정상화 후 rifampin을 투여하였고, 이후 간 기능

은 정상이었으나, 이후 스테로이드를 감량하여 중단하자 ALT 65 IU/L로 상승하였다. 스테로이드 재투약 후 간 기능이 호전되었고, levofloxacin, cycloserine, prothionamide 등 2차 항결핵제 3제요법으로 9개월 유지 후 항결핵치료를 종료하였다. 2차 결핵약제 투여 중 스테로이드는 감량하다 중단하였고, 이후 간 기능 악화는 없었다. 치료 경과 중 항결핵제 투약과 ALT 및 혈중 호산구수 변화는 Fig. 4와 같다.

고 찰

약제 유발 간 손상의 기전은 용량 의존적으로 발생하는 직접적인 간 손상이거나, 면역 기전을 매개로 하는 특이반응(idiosyncratic reaction)에 의한 것으로 알려져 있다. 이중 특이반응은 25-30%에서 발열, 발진, 호산구 증가증을 동반한다.

대부분의 약제 유발 간 손상은 약제 투여 후 급성으로 나타나며, 조직학적 특성에 따라 간세포성, 담즙정체성, 혼합형으로 분류한다. 특이반응에 의한 약제 유발 간 손상 중 주로 ALT 상승 소견을 보이는 간세포성 간 손상은 자가면역간염과 유사한 임상 양상 및 조직학적 이상 소견을 나타내어, 항핵항체 양성 소견 및 간 생검에서 문맥역과 문맥역에 주변 림프구, 형질세포 및 호산구 침윤을 보일 수 있다.⁵ 한편, 자가면역간염은 바이러스, 알코올, 약제 등 간 독성과 연관이 있는 요인이 있는 경우 이들 요인에 의한 간염을 제외하기 위해 IAHG 점수 체계에서 이와 관련된 감점 항목을 포함하고 있으나, 다른 항목들의 합산 점수가 높으면 자가면역간염으로 진단될 수도 있다.⁶

이번 환자는 간 독성 약물 복용력이 있고 항핵항체 역가가 낮았으며 IgG가 정상 범위였으나, 간염 바이러스 감염이 없었고 음주력이 없었으며, 간 생검에서 형질세포를 포함한 계면간염, 림프구, 형질세포의 침윤, 간세포의 rosette formation 등의 소견이 있어 IAHG 점수 체계 진단 기준으로 치료 전 합산 점수가 11점, 스테로이드 치료에 반응을 보여 치료 후 합산 점수가 13점이었으므로 자가면역간염으로 평가하였다.⁶

한편, 이번 환자는 1차 항결핵제 복용 중 발생한 전신 발진, 얼굴 부종, 발열, 호산구 증가증, 간 기능 악화 등의 소견을 보였고, 이후 ethambutol 탈감작 중 동일 증상이 반복되어 ethambutol에 의한 DRESS 증후군으로 진단하였다. DRESS 증후군에서 흔히 간 기능 악화 소견이 나타나며 이와 관련된 기전은 약제와 연관된 면역매개 특이반응의 일부로 여겨지나, 자가면역간염을 동반할 수 있는지는 확실하지 않다. 따라서 이번 증례에서 발생한 자가면역간염이 ethambutol에 의한 DRESS 증후군의 합병증인지, 아니면 그 외 항결핵제에 의한 약제 유발 자가면역간염인지는 명확하지 않다. 이에 관해서 몇 가지 가정이 가능한데, 먼저 첫 번째 ALT 상승은 ethambutol에 의한 DRESS 증후군과 isoniazid에 의한 자가면역간염이 혼재되었고, 두 번째 ALT 상승은 isoniazid에 의한 자가면역간염만 발현했을 것이라 가정이다. 두 번째 가정으로 첫 번째 ALT 상승은 ethambutol에 의한 DRESS 증후군 및 자가면역간염이 동시에 발생하였고, 두 번째 ALT 상승은 isoniazid에 의한 약제 유발 간염이 발생하였다가 호전되었을 수 있다. 마지막으로 isoniazid는 간 손상 없이도 항핵항체를 유도할 수 있다고 알려져 있으므로,⁷ 이번 환자에서 낮은 역가의 항핵항체 양성은 isoniazid에 의해 유도된 소견일 뿐 자가면역간염은 발생하지 않았을 수 있다. 이 경우 첫 번째 ALT 상승은 ethambutol에 의한 DRESS 증후군으로, 두 번째 ALT 상승은 isoniazid에 의한 약제 유발 간염으로 설명이 가능하다. 두 번째 가정은 기존 문헌 검색에서 보고된 ethambutol

관련 DRESS 증후군에서 항핵항체가 보고된 예가 없었고,^{2,8} ethambutol에 의한 자가면역간염도 알려진 바가 없어 가능성이 낮다. 한편, 두 번째 ALT 상승 소견이 isoniazid 중단 후 호전을 보이다가, 스테로이드를 중단하면서 다시 상승하는 양상을 보여 스테로이드에 반응을 보이는 약제 유발 간염으로 판단된다. 대부분 isoniazid 간염의 치료로 약제 중단이 언급되며 스테로이드 치료가 거론되는 경우는 거의 알려진 바 없다. 따라서, 두 번째 ALT 상승은 단순한 약제 유발 간염보다 약제 유발 자가면역간염의 표현형일 가능성이 높다고 추측된다. 따라서, 이번 증례에서 두 번에 걸친 간세포 손상형 간염의 병태생리는 첫 번째 가정일 가능성이 가장 높다고 판단된다.

약제 유발 자가면역간염의 기전은 약제에 의해 자가항원에 관한 T-세포 매개 반응이 촉발되어 발생할 수 있다고 추측하고 있으나, 약제가 실제로 자가면역간염을 유발시키는지, 아니면 자가면역질환의 특성을 동반하는 약제 유발 간염인지는 명확하지 않다. 약제 유발 자가면역간염은 약제와 상관없는 전형적인 자가면역간염과 비교하여 약제 중단만으로도 간 기능이 호전되는 예가 흔하며, 12-28%에서 발열, 발진, 호산구 증가증 등의 과민반응 소견을 동반한다. 또한, 스테로이드에 잘 반응하며 약제를 중단했을 경우 재발은 드문 것으로 알려져 있다.⁵

원인 약제 중단 이후에도 호전이 없는 DRESS 증후군에 의한 중증 간염의 경우 스테로이드 치료가 통상적으로 추천되나 치료 용량, 치료 기간 등에 관해 과학적 근거는 빈약하다. 증례 보고에 따르면 스테로이드를 조기 감량하였을 때 다시 악화되었고 이후 고용량의 스테로이드를 재투약해서 호전된 예가 있다.⁹ 따라서, 이번 환자에서도 첫 번째 ALT 상승 시 임상증상 호전뿐 아니라, ALT, 호산구 수 등 검사실 지표들도 정상화될 때까지 스테로이드를 유지하다 감량했다면 치료기간을 단축시킬 수 있었을 것이다. 만약 급성 간부전 양상을 보일 경우 간 이식을 대비하여 이식 센터와 연계 치료를 고려해야 한다.

이번 예와 같이 호산구증가증을 동반하는 중증 약제 유발 간 손상의 경우 면역반응을 동반하는 DRESS 증후군 혹은 약제 유발 자가면역간염일 수 있으며, 해당 약제를 중단하고 충분한 기간 동안 스테로이드로 치료하면 효과적일 수 있다.

REFERENCES

1. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23: 192-202.
2. Lee JH, Park HK, Heo J, et al. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib

- and anti-tuberculosis drugs. *J Korean Med Sci* 2008;23:521-525.
3. Palmero D, Castagnino J, Musella RM, Mosca C, González Montaner P, de Casado GC. Difficult clinical management of anti-tuberculosis DRESS syndrome. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17:76-78.
 4. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:609-611.
 5. Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:958-976.
 6. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-2213.
 7. Rothfield NF, Bierer WF, Garfield JW. Isoniazid induction of anti-nuclear antibodies: a prospective study. *Ann Intern Med* 1978;88:650-652.
 8. Kim JY, Sohn KH, Song WJ, Kang HR. A case of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms induced by ethambutol with early features resembling Stevens-Johnson syndrome. *Acta Derm Venereol* 2013;93:753-754.
 9. Lens S, Crespo G, Carrión JA, Miquel R, Navasa M. Severe acute hepatitis in the DRESS syndrome: Report of two cases. *Ann Hepatol* 2010;9:198-201.