

## 그레이브스병 환자에서 프로필티오우라실 복용 후 발생한 p-ANCA 양성 혈관염

가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 내과학교실 류마티스내과, 한림대학교 성심병원 류마티스내과<sup>1</sup>

박찬권 · 정윤화 · 주지현 · 김현숙 · 윤종현 · 서영일<sup>1</sup> · 김호연 · 박성환

### p-ANCA Positive Vasculitis after Propylthiouracil (PTU) Medication in a Patient with Graves' Disease

Chan-Kwon Park, Yun-Hwa Jung, Ji-Hyeon Ju, Hyun-Sook Kim, Chong-Hyeon Yoon,  
Young-Il Seo<sup>1</sup>, Ho-Youn Kim, Sung-Hwan Park

Kangnam St. Mary's hospital, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea and Sacred Heart hospital; and Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Hallym University<sup>1</sup>

#### ABSTRACT

A 34-year old woman was admitted to our hospital complaining of fever and multiple palpable purpura. She presented with symmetrical, polymorphic, dark-violet and black colored, edematous, tender, necrotic ulcerations and palpable purpuric lesions on her upper and lower extremities and face, except for her trunk, after restarting PTU therapy for relapsing Graves' disease. Palpable purpura can have many causes, including infectious and autoimmune processes. A rare cause is drug-induced vasculitis, and this may result from the production of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in response to a medication. The patient's PTU-induced vasculitis was diagnosed by skin biopsy, and biopsy displayed remarkable p-ANCA positivity. The skin lesions resolved immediately after discontinuation of the drug and steroid therapy. We report here on a case of PTU induced vasculitis in a woman with Graves' disease who presented with palpable purpuric lesions and myeloperoxidase ANCA positivity in the blood. We observed clinical resolution of her symptoms following withdrawal of the PTU. (J Kor Endocrinol Soc 22:45~49, 2007)

**Key Words:** Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), Graves' disease, PTU-induced vasculitis

#### 서 론

프로필티오우라실(propylthiouracil, PTU)은 갑상선기능 항진증의 치료제로 자주 사용되는 약제이며 그 작용기전은 과산화효소의 경쟁억제를 통해 갑상선호르몬 합성을 막는 것이다. 부작용으로는 백혈구감소증, 약제성 발열, 피부발진, 관절통 등이 있으며 극히 드물게 피부의 괴사성 혈관염이

발생할 수 있는 것으로 알려져 있다. 피부의 괴사성 혈관염은 주로 약물 복용 기간과 관련이 있으며 2주 또는 1달 이내에서도 발생하고 대부분 약물을 중단하면 자연적으로 호전되는 것으로 알려져 있다. 프로필티오우라실에 의한 혈관염의 진단은 조직 검사와 혈액 내에서 항중성구세포질항체(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 양성으로 할 수 있으며, PTU에 의해 발생한 혈관염의 경우에는 대부분 p-ANCA와 연관되어 있다[1].

저자 등은 프로필티오우라실 사용 후 발생한 p-ANCA 양성 괴사성 혈관염 1예를 경험하여 국내에 보고된 프로필

접수일자: 2006년 6월 17일

통과일자: 2006년 7월 21일

책임저자: 박성환, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

티오우라실에 의해 발생한 혈관염의 다양한 임상 증상을 문헌 고찰해 보고자 한다.

## 증 례

**환 자:** 이OO, 34세 여자

**주 소:** 열, 다발성 피부발진

**현병력:** 환자는 내원 12년 전 갑상선기능항진증 진단 하에 1년 동안 프로필티오우라실을 투약하였고 갑상선 기능이 정상으로 유지되어 관찰 중에 추적 소실되었던 환자로 내원 4주 전 피로감, 심계 항진 등의 증상이 있어 내원하여 그레이브스병으로 진단 받았다. 프로필티오우라실을 처방 받고 3주 정도 복용하던 중 5일 전부터 특히 밤에 악화되는 하루 종일 지속되는 38℃의 고열이 발생하였다. 이후 무릎부터 시작해서 전신으로 퍼져나가며 몸통은 침범하지 않는 다발성 홍반성 피부 발진이 동반되어 병원을 다시 방문하였

다. 병원 방문 당일에는 2회의 무른 변을 보았다

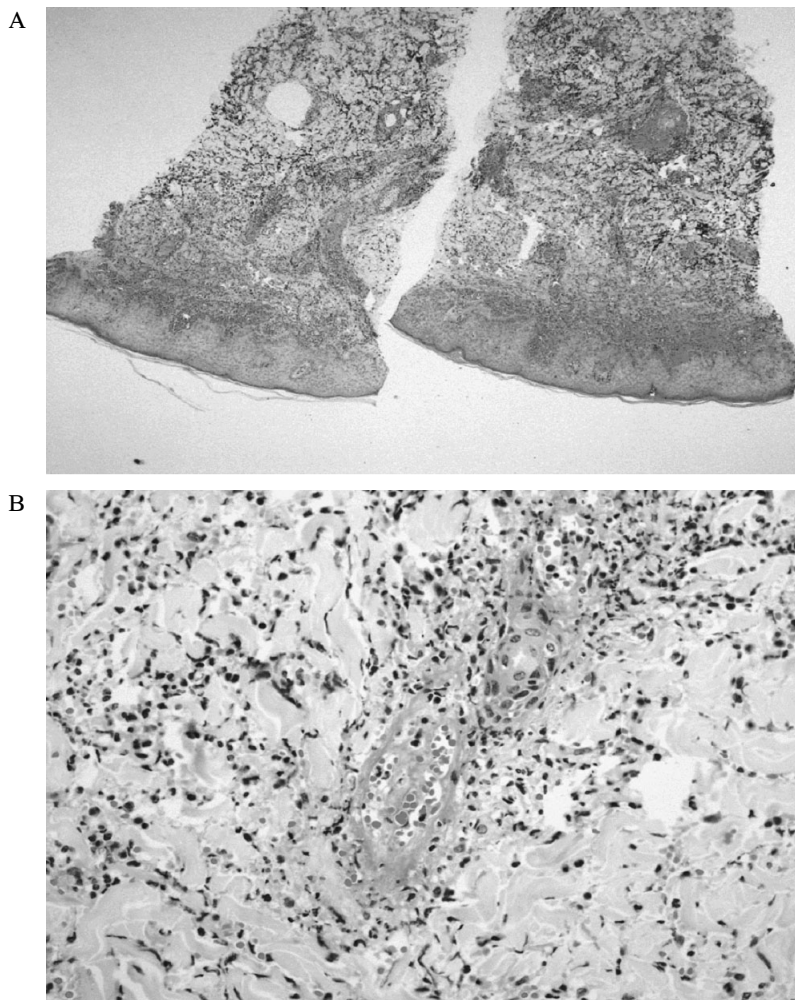
**과거력:** 특이사항 없었다.

**사회력:** 흡연력과 음주력은 없었다.

**가족력:** 특이소견 없었다.

**약물복용력:** 내원 4주 전부터 프로필티오우라실 300 mg을 복용함

**진찰 소견:** 내원 당시 의식 상태는 명료하였으며 급성 병색을 보였다. 혈압은 140/80 mmHg, 맥박은 분당 128회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 39℃였다. 안구돌출, 양측 갑상선 비대가 있었고 결막은 정상소견을 보였으며 공막의 황달은 없었다. 흉부청진에서 호흡은 규칙적이었으며 심음은 정상이었다. 복부의 장음은 다소 항진되어 있으며 부드러웠고, 촉진 시 동통은 없었으며 간비종대도 없었다. 몸통을 제외한 양측 상하지 부위와 얼굴의 피부에 부종을 동반한 대칭성, 점상 출혈의 경향이 있는 다수의 진한 자색 반점과 괴사성 궤양성 병변들이 있었고 발적과 압통이 동반되어 있었다.



**Fig. 1.** Skin biopsy section showed hemorrhage, thrombi formation, findings of vasculitis, acute and chronic inflammation in the dermis and fibrinoid necrosis, RBC extravasation, and thrombi formation. (A: H&E. ×40, B: H&E. ×400)

신경학적 검사에서 동공반사는 정상이었고 국소적인 신경학적 결함은 관찰되지 않았다.

**검사 소견:** 말초 혈액 검사에서 백혈구  $5.6 \times 10^9/L$ , 혈색소 10 g/dL, 적혈구용적률 28.4%, 혈소판 수  $272 \times 10^9/L$  이었고, 소변 pH는 6.0, 비중은 1.020이었으며 단백 1+, 잠혈 3+ 및 적혈구 many/HPF가 관찰되었다. 일반혈청학적 검사는 ESR 58 mm/h, CRP 0.77 mg/dL, 칼슘 2.03 mmol/L, 인 0.87 mmol/L, BUN 1.1 mmol/L, 크레아티닌 14  $\mu\text{mol/dL}$ , 포도당 6.5 mmol/L, 요산 321  $\mu\text{mol/L}$ , AST 15 U/L, ALT 27 U/L, 근 효소(creatinine phosphokinase) 43 U/L, 젖산 탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH) 599 U/L이었다. 전해질 검사에서  $\text{Na}^+$  134 mmol/L,  $\text{K}^+$  4.1 mmol/L,  $\text{Cl}$  98 mmol/L였다. 갑상선기능검사는 TSH 0.004 mU/L (정상범위: 0.5~4.7 mU/L), free  $\text{T}_4$  23.2 pmol/L (정상범위: 10.3~35 pmol/L),  $\text{T}_3$  12.1 nmol/L (정상범위: 0.92~2.78 nmol/L),  $\text{T}_4$  333.17 nmol/L (정상범위: 58~140 nmol/L), THS-R-Ab 양성, 항미크로솜 항체 양성(1:6400), 항갑상선글로불린 항체 양성(1:320) 이었고 보체 중 C3는 0.716 g/dL, C4는 0.169 g/dL였으며 cryoglobulin은 음성, FANA는 음성이었고, myeloperoxidase-ANCA는 1:320 이상으로 양성이었다. 심전도는 정상 소견이었으며 흉부 방사선 촬영과 복부방사선 촬영에서 특이소견은 없었다.

**치료 및 임상경과:** 입원 후 다발성 괴사성 혈관염의 소견을 보여 프로필티오우라실을 중단하였으며 피부 병변과 신장 침범을 고려하여 피부조직 검사와 함께 당질코르티코이드(메틸프레드니솔론 125 mg)를 정맥주사 하였다. 피부 조직 검사에서는 진피의 혈관주위에 다수의 염증세포의 침윤 및 혈관벽의 섬유소양 괴사가 관찰되었으며, 혈관 내에 혈전이 형성된 소견을 보여 항중성구세포질항체 양성 괴사성 혈관염으로 진단하였다(Fig. 1). 환자는 프로필티오우라실을 중단하고 당질코르티코이드 투여 후 고열이 사라지고 피부

병변의 호전을 보였으며 내원 2일째부터 메틸프레드니솔론 62.5 mg, 내원 3일째부터 메틸프레드니솔론 30 mg 유지하였으며 피부 병변의 빠른 회복과 정상 소변 검사 소견을 보여 퇴원하였고 외래 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

갑상선기능항진증에 사용하는 thionamide 계열의 약물 (PTU, carbimazole, methimazole)의 부작용으로는 경미한 것으로 소양증, 피부 발적, 두드러기, 관절통 등이 약 6%에서 발생할 수 있으며, 심각한 부작용으로는 무과립증, 담즙정체간염, 괴사성 간염, 혈관염, 루프스양증후군 등이 있다[2]. 1992년에 항갑상선 치료제에 의해 유발된 항중성구세포질항체 양성 혈관염이 처음으로 보고되었으며 대부분의 경우(88%)에 프로필티오우라실과 연관하여 발생하였다. 자가항체 형성은 프로필티오우라실 사용 기간과 밀접한 관련이 있으며 아시아 인종에서 더 많이 발생한다[3]. 유발 용량 또는 호발 연령 등은 보고되어 있지 않다.

대부분의 경우에 증상은 약물 복용 후 몇 개월 이후에 발생하였으나 2주 또는 1달 이내에 발생한 경우가 있으며 증상은 열, 전신쇠약감, 다발성관절염, 근육염, 공막염, 늑막염, 폐포출혈, 심내막염, 사구체신염, 간염, 피부괴양 등으로 나타나기도 하지만 특히 유방, 귀둘레, 얼굴, 하지의 원위부의 피부전체에 국한해서 발생하는 경우도 보고되고 있다[3].

발병기전에 대해서는 명확하게 알려진 바는 없으나 myeloperoxidase (MPO)에 대한 항체 형성에는 프로필티오우라실이 약물의 산화과정과 연관하여 중성구 안에 축적되며 이에  $\text{H}_2\text{O}_2$  축적이 세포 안에서 증가함이 발견되었다[4].

다른 보고로는 이들 약제가 활성화된 중성구들이 높은 세포독성을 나타내도록 하는 것이다. 활성화된 중성구들은 많은 양의 MPO를 발생하도록 하며 약제에서 자유라디칼을

**Table 1.** PTU-induced vasculitis with major organ involvement in Korea

Authors	Sex/Age	Clinical manifestation & Diagnosis	Reference No.
Lee JC, et al.	F/28	Polyarthralgia, edema, fever, myalgia, discoid rash PTU-induced lupus	12
Rhee Y, et al.	F/40	Skin rash, arthritis, chest pain, fever, proteinuria p-ANCA positive pauci-immune glomerulonephritis with crescent formation	13
Park YK, et al.	F/41	Erythematous purpuric maculopapular rash, proteinuria, hematuria p-ANCA-positive focal segmental glomerulosclerosis	14
Kim JH, et al	F/30	Fever, erythematous purpuric macules and patches, proteinuria, hematuria ANCA-positive crescentic glomerulonephritis	15
Lee SY, et al	F/57	Anemia, dyspnea, blood tinged sputum p-ANCA positive diffuse pulmonary hemorrhage	16
Kim JW, et al.	F/29	Fever, myalgia, arthralgia, dyspnea, palpitation, proteinuria, gross hematuria p-ANCA positive lupus erythematosus	17
This Case	F/34	Fever, palpable purpura with ulceration p-ANCA positive vasculitis	

발생하게 함으로써 결론적으로 혈관벽에 손상을 주게 된다는 것이다[1,5]. 특히 질환의 급성기 동안에 프로필티오우라실에 감작된 경우가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[6]. 흥미롭게도 프로필티오우라실은 ANCA 특이성에도 변화를 주게 되는데 프로필티오우라실로 치료하는 동안에 c-ANCA에서 p-ANCA로 전환되고 약물을 사용하지 않으면 c-ANCA로 다시 돌아온다는 것이다[7]. 프로필티오우라실 치료를 중단하게 되면 증상이 완화되고 p-ANCA 적정량도 감소하게 된다[8]. 치료의 가장 중요한 점은 약물을 중단하는 것이며 단순히 약물 중단하는 것만으로 대부분 회복되지만 과중성 혈액응고 장애, 폐 또는 신장 침범 등의 소견을 보일 때는 비스테로이드성 항염증약 등을 사용하거나 고용량의 프레드니솔론을 몇 개월간 사용할 수 있고 이외에 cyclophosphamide, azathioprine, 혈장반출술 등이 사용될 수도 있다[9~11].

보고된 후유증으로는 괴사된 피하조직으로 인한 반흔이나 관절통이며 대부분의 경우에 ANCA는 정상치로 환원되며 몇몇의 경우에는 오랫동안 지속된 경우도 있다.

국내에서 프로필티오우라실 사용과 관련된 혈관염의 임상 보고를 살펴보면 본 증례와 같은 혈관염, 약물 유발 루푸스, 사구체신염, 폐출혈 등[12~17] (Table 1)과 같은 주요 장기 침범 소견을 보였다. 본 증례는 발병 후 빠른 시기에 진단을 받았으며 빠른 치료의 시작으로 다른 장기의 침범 소견 없이 피부에 국한된 병변과 빠른 호전을 보여주었다.

저자들은 그레이브스병의 재발로 프로필티오우라실을 다시 복용하기 시작한 34세 여자에서 서양인에 비해 아시아인에 비교적 흔히 발생하는 것으로 알려진 프로필티오우라실 사용과 관련하여 발생한 항중성구세포질항체 양성 혈관염을 경험하였기에 프로필티오우라실 사용에 따른 다른 장기 침범의 국내 예와 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Jacobs EM, Hartkamp A, Kaasjager HA: PTU-associated cutaneous vasculitis with ANCA anti-MPO and anti-PR3 antibodies. *Neth J Med* 61:296-299, 2003
2. DeGroot LJ, Jameson JL, Kretser D: *Endocrinology*, 5th ed. pp2009-2010, Saunders, 2006
3. Gunton JE, Stiel J, Clifton-Bligh P, Wilmschurst E, McElduff A: Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti-thyroid medication. *Eur J Endocrinol* 142:587, 2000
4. Lam DC, Lindsay RH: Accumulation of 2-14 Cpropylthiouracil in human polymorphonuclear

- leukocytes. *Biochem Pharmacol* 28:2289-2296, 1979
5. Jiang X, Khursigara G, Rubin RL: Transformation of lupus inducing drugs to cytotoxic products by activated neutrophils. *Science* 266:810-813, 1994
6. Wolf D, Ben-Yehuda A, Okon E, Naparstek Y: Nodular vasculitis associated with propylthiouracil therapy. *Cutis* 49:253-255, 1992
7. Choi HK, Merkel PA, Tervaert JW, Black RM, McCluskey RT, Niles JL: Alternating antineutrophil cytoplasmic antibody specificity: drug-induced vasculitis in a patient with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 42:384-388, 1999
8. Noh JY, Asari T, Hamada N, Makino F, Ishikawa N, Abe Y, Ito K: Frequency of appearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) in Graves' disease patients treated with propylthiouracil and the relationship between MPO-ANCA and clinical manifestations. *Clin Endocrinol* 54:651-654, 2001
9. Khurshid I, Sher J: Disseminated intravascular coagulation and vasculitis during propylthiouracil therapy. *Postgrad Med J* 76:185-186, 2000
10. Harper L, Cockwell P, Savage CO: Case of propylthiouracil-induced ANCA associated small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 13:455-458, 1998
11. Chastain MA, Russo GG, Boh EE, Chastain JB, Falabella A, Millikan LE: Propylthiouracil hypersensitivity: report of two patients with vasculitis and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 41:757-764, 1999
12. Lee JC, Yoo B, Lim YJ, Kim SH, Lim M, Cho YS, Shong YK, Moon HB: A case of propylthiouracil-induced lupus. *J Korean Rheum Assoc* 6:75-78, 1999
13. Rhee Y, Chung SS, Nam SY, Song YD, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB: A case of propylthiouracil induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive vasculitis. *J Korean Soc Endocrinol* 14:757-763, 1999
14. Park YK, Yun YW, Sung SS, Park US, Park SH, Woo JH, Park JI, Jang SJ, Han SW, Oh YH, Park YW, Park MH, Kim HJ: Propylthiouracil-associated p-ANCA positive vasculitis with focal segmental glomerulosclerosis. *Korean J Nephrol* 23:997-1003, 2004

15. Kim JH, Kim HW, Jang EC, Jung WR, Ko SH, Shin YS, Park CW, Song KH, Choi YJ, Chang YS, Bang BK: A case of ANCA-positive crescentic glomerulonephritis after propylthiouracil treatment in Graves' disease. Korean J Nephrol 24:305-312, 2005
16. Lee SY, Jung JY, Lee KJ, Lee SH, Kim SJ, Lee EJ, Hur GY, Jung HC, Kim JH, Shin C, Shim JJ, In KH, Kang KH, Yoo SH: A case of propylthiouracil induced diffuse pulmonary hemorrhage. Tuberc Respir Dis 58:78-82, 2005
17. Kim JW, Kim JS: A case of propylthiouracil-induced lupus erythematosus accompanied by antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis. Korean J Dermatol 43:496-500, 2005