

Isoniazid에 의해 유발된 약물 유도성 루푸스 1예

원광대학교 의과대학 내과학교실, 산부인과학교실*, 해부학교실**

오성렬 · 조미영 · 류한승 · 이재훈 · 조해중* · 최민규**
오재민** · 안선호 · 송주홍 · 이명수

= Abstract =

A Case of Isoniazid Induced Systemic Lupus Erythematosus

Seong Rheol Oh, M.D., Meyoung Cho, M.D., Han Seung Ryu, M.D., Jae Hun Lee, M.D.,
Hae Joong Cho, M.D.*, Min Kyu Choi, M.D.***, Jae Min Oh, M.D.***, Sun Ho Ahn, M.D.,
Ju Hung Song, M.D., Myeung Su Lee, M.D.

Departments of Internal Medicine, Obstetrics and Gynecology, and Anatomy**,
School of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea*

Many drugs have been known to induce lupus-like syndrome, composing approximately 10% of all SLE cases. Isoniazid-induced lupus erythematosus affects either sex equally and the most common presenting feature is arthralgia or arthritis with anemia. Fever and pleuritis occur in approximately half of the cases, and pericarditis in approximately 30% of cases. We describe a 28-year-old woman receiving antituberculous medications including isoniazid for one month. She was hospitalized with fever, arthralgia and newly developed pleural effusion. The analysis of pleural fluid and serum revealed an elevated level of antinuclear antibody. We suspected of drug induced lupus and stopped isoniazid medication. After discontinuation of isoniazid and short course of prednisolone treatment, her symptoms and pleural effusion disappeared. This case is to our knowledge, the first report of isoniazid induced SLE in Korea.

Key Words: Systemic lupus erythematosus, Isoniazid, Drug

< 접수일 : 2007년 10월 10일, 심사통과일 : 2007년 11월 14일 >

※통신저자 : 이 명 수

전북 익산시 신용동 344-2번지
원광대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 063) 859-2661, Fax : 063) 855-2025, E-mail : ckhlms@wonkwang.ac.kr

This paper was supported by Wonkwang University in 2005.

서 론

1945년 sulfasalazine에 의한 과민반응이 급성 전신 홍반루푸스(이하 루푸스)와 유사하여 Hoffman에 의해 약물 유도성 루푸스로 처음 보고된 이후 (1), 여러 가지 약물이 루푸스와 비슷한 증상을 일으키는 것으로 알려져 있다. 이중 대표적인 약제로서 procainamide와 hydralazine이 가장 흔한 원인 약물로 추정되며 약물을 복용한 5~20%의 환자에서 루푸스의 경한 증상이 발생한다고 보고되어 있다 (2,3). Isoniazid는 결핵 치료에 가장 많이 쓰이는 약물로서 매우 드물게 약물 유도성 루푸스를 야기하는데 발생률은 1% 미만이나 이 약물을 복용하는 환자의 약 20%에서 자가항체의 생성이 보고되고 있다 (4). 약물로 인해 유발된 루푸스의 주된 증상은 고열, 관절통, 장막염 등이며 내부 장기 침범이나 항 dsDNA항체나 보체의 감소는 흔하게 나타나지 않고 의심되는 약물을 중지하면 루푸스 증상이나 자가 항체가 소멸되는 것으로 알려져 있다. 28세 여자가 폐결핵을 진단 받고 치료를 위해 항 결핵제인 isoniazid를 한 달 동안 복용하던 중 고열과, 관절통, 홍맥액이 발생하여 내원하였고 약물에 의한 루푸스로 생각하고 의심되는 약물을 중지하고 단기간의 스테로이드 사용을 통해 임상 증상과 홍맥액의 소실을 보인 증례를 경험 하였다. Isoniazid로 인해 유발된 루푸스는 국내에는 아직 까지 보고되지 않은 증례로 우리나라와 같이 결핵의 유병률이 많은 상황에서 중요한 고려 사항이 될 것으로 생각되어 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 28세 여자

주 소: 1주간의 발열 및 좌측 흉통

현병력: 1개월 전 흉부 사진과 흉부 전산화 단층촬영을 통하여 폐 결핵을 진단 받고 isoniazid를 포함한 항 결핵 요법을 시행 받던 중 1주전부터 기침 시 악화되는 양상의 좌 흉부 통증과 고열, 양측 수부 관절통이 발생하여 내원하였다.

과거력: 특이사항 없음.

신체검사: 내원 당시 혈압 120/70 mmHg, 맥박수

분당 102회, 호흡수 분당 20회, 체온은 38.3°C였다. 의식은 명료하였으며 급성 병색을 보였다. 결막은 창백하지 않았고 공막은 황달 소견은 없었다. 협부 발진, 구강 궤양 등은 관찰되지 않았고 경부 종물이나 경정맥의 울혈은 보이지 않았다. 흉부 청진상 좌 하부 폐야의 호흡음이 감소되었으며 심 잡음은 청취되지 않았다. 복부 진찰에서 특이 사항은 없었다. 사지의 부종은 없었다. 피부 발진이나 홍반은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사상 백혈구 8,750/mm³ (과립구 75.2%, 림프구 14.9%), 혈색소 9.7 g/dL, 혈소판 530,000/mm³, 적혈구침강속도 107 mm/hr, C-반응 단백질 58 mg/dL (0~5 mg/dL)이었으며, 생화학적 검사상 AST 27 IU/L, ALT 17 IU/L, ALP 186 IU/L, LDH 404 U/L, BUN 5.9 mg/dL, Cr 0.4 mg/dL였다. Mycoplasma 항체 음성, EBV, CMV, HIV 항체 음성이었다. 항핵항체(anti-nuclear antibody) 양성(homogenous pattern 1 : 320), 류마티스 인자 음성, 항dsDNA 항체 음성, 항Smith 항체, 항Ro/La 항체 음성, 항RNP 항체 음성이었고 항 histone 항체가 양성이었으며, C3 166 mg/dL, C4 34 mg/dL였다. 홍맥액 검사에서 항핵항체 양성(homogenous pattern 1 : 320), glucose 92 mg/dL, protein 3.0 g/dL, LDH 238 mg/dL이었고 adenosine deaminase (ADA)는 26 IU으로 상승되지 않았다. 홍맥액의 세포학적인 검사에서 백혈구 수는 2,300 mm³ (림프구 56%, 과립구 34%, 호산구 7%)였고 악성 세포는 관찰되지 않았다. 홍맥액의 그람 염색과 균 배양 검사, TB PCR은 음성이었다. 혈액 배양 검사에서 균은 동정 되지 않았다. 3차례 연속 반복되는 객담 AFB stain 음성, 객담 PCR 음성, 소변 검사에서 백혈구, 적혈구, 단백뇨는 검출되지 않았다.

방사선학 소견: 내원 1달 전 객담 검사에서 결핵균이 관찰되지 않았지만 흉부 전산화 단층촬영 소견에서 양측 폐 상부에 결핵 병변이 관찰되어(그림 1) 이를 근거로 항 결핵 요법을 시행하였고 결핵 요법 시행 1개월 후 단순 X선 촬영에서 폐 상부의 결핵 병변과 더불어 우측에 많은 양의 홍맥액의 발생이 관찰되었다(그림 2). Isoniazid를 복용 중지하고 1개월 후 단순 X선 촬영에서 홍맥액의 소실을 관찰할 수 있었다(그림 3).

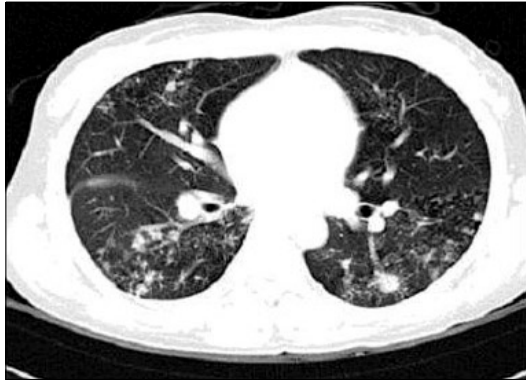


Fig. 1. Chest CT finding shows peribronchial distributed centrilobular nodules and tree in bud appearance in both upper lobes and lower lobe superior segment.

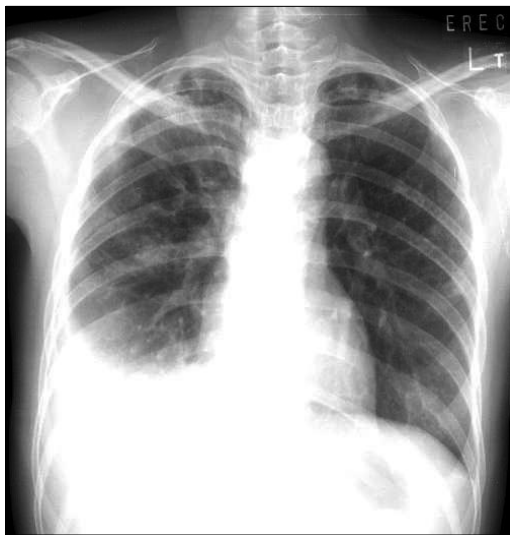


Fig. 2. Chest X-ray showed multiple nodular opacity and fibrosteaky opacity on both upper lung field with cavitary lesion. Large amount of pleural effusion was seen in right side.

치료 및 경과: 홍맥약의 원인이 될 만한 결핵이나 다른 원인 균의 감염 및 악성 종양 등의 증거가 없었고 이미 결핵에 대해서는 1달 가량 항 결핵 치료를 하던 중이어서 isoniazid로 인한 루푸스로 진단하고 isoniazid를 중지하고 ethambutol 800 mg, rifampin 450 mg, levofloxacin 600 mg, cycloserin 500 mg으로 결핵 치료를 시행하면서 스테로이드 30 mg, 비스테

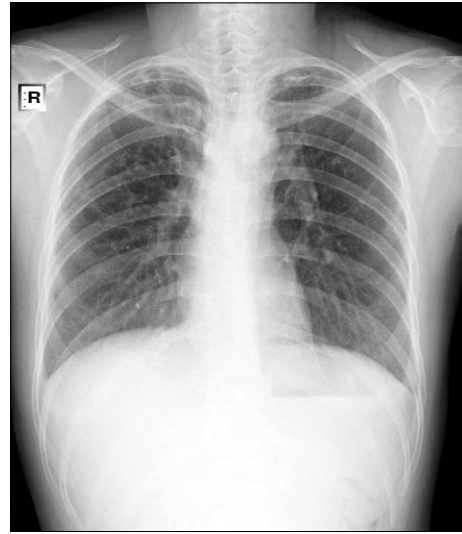


Fig. 3. Chest X-ray showed improved lesion of both upper lung fields and disappeared previous right side pleural effusion.

로이성 소염제를 투여하였고 이틀 후부터 고열과 관절통은 소실되었고 1주일 후 홍맥약은 관찰 되지 않아 스테로이드를 감량하면서 퇴원하였다. 외래 추적 관찰 시 증상의 재발은 없었고 4개월 후 시행한 항 핵항체 검사는 음성으로 전환되었다.

고 찰

약물 유도성 루푸스의 발생률은 연간 15,000~20,000건으로 알려져 있으나 많은 증례 들에서 증상이 미미하여 진단되지 않는 경우가 많아 실제 약물 유도성 루푸스의 발생 건수는 이보다 훨씬 많을 것으로 추정된다 (5). 약 80여종의 약물들이 루푸스양 증후군을 일으키는 것으로 알려져 있고 약물로 인한 루푸스는 전체 루푸스 발생의 10% 정도를 차지하고 있다 (6). 약물 유도성 루푸스는 특발성 루푸스에 비해 일반적으로 많은 나이에 발생하고 남녀의 발생 비율이 비슷하며 백인에서 흑인에 비해 6배 이상 흔하게 발생하고 발생한 경우 증상도 심한 것으로 알려져 있다.

약물 유도성 루푸스의 정립된 진단 기준은 아직 없지만 일반적으로 받아들여지는 사항은 첫째, 의심 되는 약물을 최소 1달 이상 복용한 경력이 있고 둘

제, 관절통, 근육통, 쇠약감, 고열, 장막염 등의 공통적인 증상이 발생하며 셋째, 항dsDNA항체나 항ENA항체가 음성이면서 항histone항체가 양성이고, 넷째 의심되는 약물을 중단하면 수일이나 수주 이내에 증상이 호전되는 경우를 말할 수 있다 (7). 특발성 루푸스에서 일반인보다 결핵의 유병률이 높기 때문에 본 환자에서도 이전에 루푸스가 있다가 결핵의 감염이 된 경우를 감별해야 하는데 약물에 의한 루푸스는 특발성 루푸스에서 자주 관찰되는 증상인 협부발진, 원판형 발진, 광과민성, 구강 궤양, 탈모 등은 나타나지 않고 신장 침범이나 신경 침범도 드문 (8) 반면 관절통이 90% 환자에서 나타나고 근육통이 50%, 이외에 고열과 흉막염, 심낭염등이 특징적이다.

본 증례에서는 1개월 전 결핵을 진단 받고 치료하기 이전에 잠재적인 특발성 루푸스를 의심할 만한 증상이나 검사 소견이 없이 건강하게 지내다가 의심되는 약물인 isoniazid를 1개월간 복용 하던 중 관절통, 근육통, 고열, 흉막 삼출액이 발생하여 내원하였고 항histone항체가 양성이고 약물 중단 후 증상이 호전되어 isoniazid로 인한 약물 유도성 루푸스로 진단하는데 어려움이 없었다. 본 증례에서는 심초음파 검사에서 심낭염은 관찰 되지 않았지만 procainamide, hydralazine등에 의한 심낭염 발생도 흔히 관찰되는데 isoniazid를 8개월 동안 300 mg 사용한 환자에서 심낭 삼출액이 발생하여 심낭 압전이 발생한 경우도 보고되었다 (9).

결핵 환자에서 결핵 치료도중 isoniazid를 사용하게 되는데 흉막염이나, 심낭염이 발생하면 결핵 자체로도 발생이 가능하므로 질환 자체로 인한 발생을 감별해야 하는데 약물에 의한 루푸스로 인한 경우에는 관절통이나 근육통이 동반되고 항핵항체 등의 검사가 양성이고 무엇보다, 의심되는 약물을 중단 시키면 극적인 증상의 호전을 보이므로 감별이 가능하다.

약물에 의한 루푸스의 경우 대부분 증상이 경미하여 생명을 위협하는 경우는 매우 드문데 국내에서 류마티스 관절염 치료를 위해 사용하였던 etanercept로 인해 주요 장기를 침범하는 약물 유도성 루푸스가 발생한 증례가 보고되었다 (10). 약물 유도성 루푸스의 진단에 항 histone항체의 검출이 도움이 되지

만 특발성 루푸스에서도 50~80%의 환자에서도 양성 나오기 때문에 특이성이 높지 않다. 항 histone항체는 여러 가지의 항원에 의해 나타날 수 있는데 procainamide, hydralazine등의 약물에 특이적인 항체가 있다고 보고되고 있으며, 특히 isoniazid의 경우 (H2A-H2B)-DNA항체(IgG)가 약물로 인해 유발된 루푸스의 발생에 특이적이라는 주장도 보고되었다 (11).

약물에 의해 루푸스가 유발되는 정확한 기전은 정확히 밝혀지지 않았지만 estrogen이나 TNF- α 처럼 약물 자체가 직접적으로 작용하는 경우와, hydralazine, procainamide, sulfonamide, isoniazid처럼 약물의 대사 산물에 의해 간접적으로 발생하는 경우로 나누어 추정해 볼 수 있다. Estrogen의 경우 T세포의 신호 전달체계에 매우 중요한 역할을 하고 있는 세포 내 조절 효소인 calcineurine의 활성도를 높이고 T세포의 활성화 및 T세포와 B 세포의 상호 작용을 활발하게 한다 (12). 반면 procainamide, hydralazine, isoniazid, quinidine등의 약물은 약물 자체의 직접적인 작용보다는 약물의 대사 산물에 의해 간접적으로 루푸스가 발생한다고 추측하고 있다. 이러한 약물들은 간에서 아세틸화 되는데 아세틸화가 느리게 진행되면 약물의 제거가 느려져 대사 산물이 많이 발생할 뿐 아니라 활성화된 백혈구에 의해 이런 약물들이 세포 독성을 가진 물질로 산화되어 약물의 대사 물질이 hapten과 유사한 반응을 일으켜 자가 단백을 변화시키거나 면역 반응을 일으키게 한다고 보고되었다 (13).

Isoniazid는 1962년 처음 루푸스를 야기할 수 있다고 보고된 이후 isoniazid를 복용하는 사람의 1% 미만에서 임상 증상이 나타날 수 있는데 주로 관절 증상이나 고열, 장막염이 발생한다. 증상 발현은 약물 복용 4주 후부터 복용 중 14개월까지도 발생할 수 있다고 알려져 있다. Isoniazid 사용 용량에 비례하여 루푸스 증상 발생이 증가하는데 주로 300~900 mg 사용 시에 발생한다. 이러한 약물 유도성 루푸스를 예방하기 위해서는 원인 약물로 알려진 약물을 피하는 것이 원칙이며 대체 약물이 없을 경우에는 루푸스의 발생 가능성에 대하여 항상 염두 해두고 3개월마다 항핵항체, 적혈구 침강 속도, 전체 혈구수 검사 등을 시행하는 것이 필요하고 관절통, 근육통, 고열, 피부 발진 등의 여부를 문진해야 한다. 단순히 항핵

항체 양성 소견으로 약물을 중단할 필요가 없지만 백혈구 감소나 적혈구 침강속도의 증가가 관찰 될 경우에는 약물을 중단해야 한다. 원인 약물 중단 후 대부분 증상은 4~6주 이내에 사라지나 항핵항체는 6~12개월까지 양성으로 남아 있을 수 있다. 특별한 치료가 필요하지 않은 경우도 있지만 홍막염이나 심낭염, 신장 침범이 있는 경우 스테로이드의 사용이 필요한 경우도 있다 (14).

요 약

저자들은 기존 병력이 없던 환자가 결핵 치료를 위해 isoniazid를 복용하던 중 약물로 인한 루푸스가 발생하여 홍막액의 발생 및 악화를 경험한 28세 여자 환자를 경험하여 보고하는 바이며, 특히 우리나라와 같이 결핵의 유병률이 높아 항 결핵 제제의 사용이 빈번한 환경에서 결핵의 일반적인 치료 중 고열, 관절통의 발생이나 오히려 결핵 치료도중 발생한 홍막액이 관찰된다면 약물 유도성 루푸스를 염두해 두고 접근해야 한다.

REFERENCES

- Hoffman BJ. Sensitivity to sulfadiazine resembling acute disseminated lupus erythematosus. Arch Dermatol Syphilis 1945;51:190-2.
- Lee SL, CHase PH. Drug-induced systemic lupus erythematosus: a critical review. Semin Arthritis Rheum 1975;5:83-103.
- Weinstein A. Drug-induced systemic lupus erythematosus. Prog Clin Immunol 1980;4:1-21.
- Rothfield NF, Bierer WF, Garfield JW. Isoniazid induction of antinuclear antibodies. A prospective study. Ann Intern Med 1978;88:650-2.
- Atzeni F, Marrazza MG, Sarzi-Puttini P, Carrabba M. Drug-induced lupus erythematosus. Reumatismo 2003; 55:147-54.
- Antonov D, Kazandjieva J, Etugov D, Gospodinov D, Tsankov N. Drug-induced lupus erythematosus. Clin Dermatol 2004;22:157-66.
- Hess E. Drug-related lupus. N Engl J Med 1988;318: 1460-2.
- Yung RL, Richardson BC. Drug-induced lupus. Rheum Dis Clin North Am 1994;20:61-86.
- Siddiqui MA, Khan IA. Isoniazid-induced lupus erythematosus presenting with cardiac tamponade. Am J Ther 2002;9:163-5.
- Kang MJ, Lee YH, Lee JS. Etanercept-induced systemic lupus erythematosus in a patient with rheumatoid arthritis. J Korean Med Sci 2006;21:946-9.
- Mario SP, Robert L, Ignacio G. Systemic lupus erythematosus induced by isoniazid. Ann Rheum Dis 1992;51:1085-7.
- Rider V, Abdou NI. Gender differences in autoimmunity: molecular basis for estrogen effects in systemic lupus erythematosus. Int Immunopharmacol 2001;1:1009-24.
- Jiang X, Khursigara G, Rubin RL. Transformation of lupus-inducing drugs to cytotoxic products by activated neutrophils. Science 1994;266:810-3.
- Fazano CS, Bertin P. The pharmacological management of drug-induced rheumatic disorders. Expert Opin Pharmacother 2001;10:1623-31.