

전신홍반루푸스 환자에서 Ceftriaxone과 Isepamicin 투여 후 발생한 전염성 단핵구증 유사 증후군 1예

계명대학교 의과대학 내과학교실

도 주 호 · 류 성 열

= Abstract =

A Case of Infectious Mononucleosis-like Syndrome Induced by Ceftriaxone and Isepamicin in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus

Ju-Ho Do, Seong-Yeol Ryu

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

A severe adverse reaction to certain drug could be associated with hypersensitivity syndrome, showing the clinical features of infectious mononucleosis including maculopapular rash, fever, lymphadenopathy, leukocytosis, atypical lymphocytes, liver dysfunction, and renal disturbance. We report a systemic lupus erythematosus patient who developed infectious mononucleosis-like syndrome with administration of ceftriaxone/isepamicin for the treatment of pneumonia. This case warrants careful attention to infectious mononucleosis-like syndrome associated with antibiotics administration, especially in febrile patients with known autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus.

Key Words: Infectious mononucleosis-like syndrome, Antibiotics, Ceftriaxone, Isepamicin, Systemic lupus erythematosus

서 론

전염성 단핵구증 유사 증후군(infectious mononu-

cleosis-like syndrome)은 발열, 임파선 종대, 반점 구진성 발진(maculopapular rash)의 임상증상과 혈액검사 상의 비정형 임파구, 호산구 증가증, 간 기능 이상, 신장 기능 이상 그리고 비장비대 등의 전염성

< 접수일 : 2008년 1월 28일, 심사통과일 : 2008년 3월 10일 >

※통신저자 : 도 주 호

대구시 중구 동산동 194

계명대학교 동산의료원 류마티스내과

Tel : 053) 250-7020,

Fax : 053) 250-7434,

E-mail : dojuho@dsmc.or.kr

단핵구증 소견을 보이지만 전염성 단핵구증의 원인이 되는 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus, 이하 EBV) 감염에 의한 것이 아닌 경우를 말한다 (1). 이는 약제에 의한 과민반응의 한 형태로 여겨지는데, 특정 약제에 감수성이 있는 사람이 그 약제에 노출되어 과민 반응이 일어나고, 이 과정에 EBV가 아닌 다른 잠재되어 있던 기저 바이러스 감염이 활성화되면서 전염성 단핵구증 유사 증후군을 유발하는 것으로 제안되고 있다 (2).

저자는 전신홍반루푸스 환자에게서 발생한 폐렴 치료를 위해 ceftriaxone/isebamycin 정주치료 후 발생한 전염성 단핵구증 유사 증후군을 경험 하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 28세 여자

주 소: 발열

현병력: 6년 전 특발성 혈소판 감소증을 진단 받았으며 4년 전 나비모양 홍반, 관절염, 항핵항체 양성 소견으로 전신홍반루푸스를 진단받고 정기적으로 외래 추적 관찰 중인 자로, 2주 전부터 기침과 점액 고름가래(mucopurulent sputum)가 발생하였고 1주 전부터 기침과 점액고름가래가 심해지면서 발열, 오한, 그리고 좌측 가슴박동증이 동반되어 내원하였다.

과거력: 6년 전 비장절제술 시술받음.

가족력: 3주 전 아버지가 폐렴으로 치료받음.

이학적 검사: 내원 당시 생체 활력 징후는 혈압 110/80 mmHg, 맥박수 분당 94회, 호흡수 분당 22회 이었고, 체온 37.8°C로 증가되어 있었다. 의식은 명

료하였으며 결막은 경도의 창백 소견을 보였고, 공막의 황달 소견은 보이지 않았다. 심장박동은 규칙적인 정상 동성 리듬이었다. 호흡음은 규칙적이었으나 청진 상 흉부 좌측 하부에서 마찰음이 들렸다. 복부 검사 상 간 비대는 없었고 압통은 유발되지 않았다.

검사실 소견: 입원 당시 말초 혈액 검사에서 혈색소 10.9 g/dL, 혈소판 518,000/mm³, 백혈구 12,589/mm³ (중성구 79.9%, 림프구 12.2%, 단핵구 3.6%, 호산구 2.1%)이었고, Westergren 적혈구침강속도 33 mm/hr, C-반응성단백질 11.31 mg/L로 증가되어 있었다. 혈청 생화학 검사에서 혈중 요소질소 8 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 총 단백질 8.2 g/dL, 알부민 3.5 g/dL, AST/ALT 21/11 IU/L로 정상 범위이었다. 항핵항체는 1:10,240 (speckled type)으로 양성이었고, C3와 C4는 각각 70.3 mg/dL (참고치 50~90), 18.8 mg/dL (참고치 10~40), 항 dsDNA는 5.53 IU/mL (정상치 7.0 이하)로 정상 범위이었다. 객담 배양검사와 혈액 배양검사에서 균이 동정되지는 않았다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선 촬영 및 흉부 컴퓨터단층촬영 상 좌측 폐하엽을 주로 하는 경화(consolidation)와 소량의 늑막액 소견이 보였다(그림 1).

임상경과 및 치료: 내원 후 실시한 방사선학적 소견 상 폐 좌하엽의 침윤소견과 소량의 늑막액 소견이 있어 폐 좌하엽에 발생한 폐렴으로 평가하고 ceftriaxone과 isepamicin의 항생제 정주 치료를 시작하였으며 치료 3일째부터 임상증상의 호전을 보였다. 하지만, 항생제 치료 5일째 기침과 점액고름가래 소견 없이 발열이 40°C로 다시 시작되었고 혈압은 80/60 mmHg로 감소되었으며 얼굴과 몸통에 반점 구

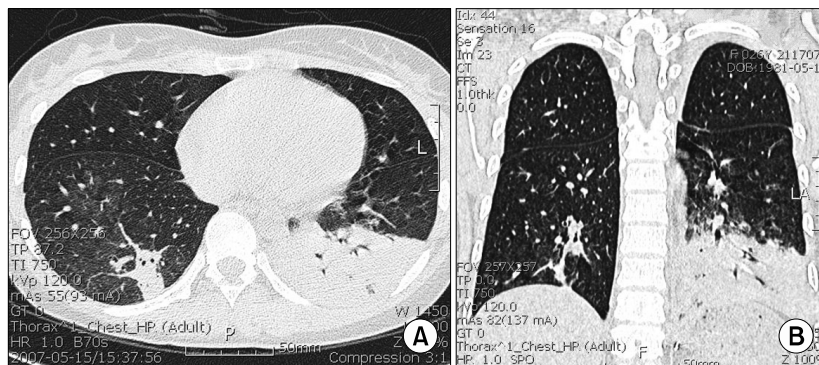


Fig. 1. Chest CT scan shows consolidation with parapneumonic effusion mainly involving left lower lobe with parapneumonic effusion. (A) Transverse scan and (B) coronal scan.

진성 발진(maculopapular rash)이 발생하였다(그림 2). 감소되었던 C-반응단백의 증가소견이 있어 항생제 치료 실패로 평가하고 piperacillin으로 항생제를 바꾸었다. 하지만, 기침과 점액고름가래와 같은 폐렴의 임상증상 없이 말초 혈액 검사 상 백혈구 $15,970/\text{mm}^3$ (중성구 28%, 림프구 50%, 단핵구 6%)으로 림프구의 증가 소견이 있었고, 말초혈액도말검사 상 비정형 임파구가 20%로 나타났다. 혈청 생화학 검사에서 AST/ALT가 518/214 IU/L로 증가되었다. 항생제 치료 후 0.4 mg/L 까지 줄어들었던 C-반응단백은 6.11 mg/L로 다시 증가되었다. 혈액검사에서 비정형임파구의 증가, 반점 구진성 발진, 간 기능 수치 증가의 증가는 전염성 단핵구증을 의심하였으며 바이러스 항체검사를 실시하였다. 검사 상 EBV VCA IgG (positive: 8.86)와 EBNA IgG (positive: 3.62)는 양성이었으나 EBV VCA IgM 음성으로 EBV의 최근 감염 소견은 없었다. EBV 이외 다른 바이러스 항체 검사에서 anti-CMV IgG 양성(>250 AU/mL)이었으나 anti-CMV IgM 음성, anti-herpes IgG 양성(3.8 index)이었으나 anti-herpes IgM 음성, anti-measle virus IgG 양성(2.18 index)이었으나 anti-measle virus IgM 음성이었다. B형 간염 항체 검사에서 HBsAg 음성이었고 anti-HBs 항체는 양성(501.5 mIU/mL)이었다. 항생제 교체 후 5일째부터 발열과 발진의 호전이 보였고 9

일째부터 말초혈액 검사에서 비정형 임파구가 더 이상 보이지 않았으며 간기능 수치도 정상 소견을 보였다.

고 찰

약제에 의한 과민반응(drug-induced hypersensitivity syndrome)은 특정 약제에 노출되었을 경우 심각하게 여러 장기를 침범하는 전신 반응의 형태로 나타나는 것이 특징적이다. 이러한 증상이 전염성 단핵구증과 유사한 임상증상을 가지는 것은 특정약제에 감수성이 있는 개체에서 그 약제가 투여되었을 경우 기저 바이러스 감염(underlying viral infection)의 유발(trigger)과 활성화(activation)가 일어나 전염성 단핵구증과 유사한 증상을 일으키는 것으로 보고된 바가 있다 (2).

이전에 덤손(dapsone), 알로푸리놀(allopurinol), 암피실린(ampicillin) 등이 치명적인 약제 과민반응을 일으키는 것으로 알려져 있었으나 (3-5), 저자의 경우처럼 ceftriaxone이나 isepamicin에 의한 경우는 보고된 바가 없다. 일반적인 약제 과민반응과 달리 처음 약제가 투여된 이후 증상이 나타나기 까지는 4일에서 수 주에 이르는 시간간격이 있다. 이러한 긴 잠복기간은 특이약물반응(idiosyncratic drug response)이나 특정 기저요인이 질환을 유발하고 활성화시키는 것으로 제안되었고, 그 중에서도 기저 감염(underlying infection)이 원인이 될 것이라는 가설이 보고되었다 (2). 심한 형태로 나타나는 약제반응의 위험도가 후천성 면역결핍증 환자에서 1000배나 높다는 점, 과민반응의 임상증상이 전염성 단핵구증의 증상과 유사하며 급성 EBV 감염환자의 3~15%에서 피부발진 소견을 보이는 점, 그리고 급성 EBV 감염 환자 중 암피실린 투여시 95~100%에서 피부발진 소견을 보이는 것은 기저 바이러스 질환의 재활성이 약제에 의한 심한 피부 소견을 포함한 임상증상의 병인에 기여할 것이라는 것을 시사한다 (2).

과민반응의 형태로 나타나는 전염성 단핵구증 유사 증후군은 특히 제6형 사람 헤르페스바이러스(human herpes virus-6, 이하 HHV-6)와의 연관성이 높다고 보고되었다 (6,7). 대부분의 사람들은 아동기에 HHV-6에 감염되며, 이후 단핵구나 타액선에 잠재되



Fig. 2. Maculopapular rash of face.

어 있다. HHV-6의 경우 바이러스 감염의 재활성을 확인하기 위해서는 anti-HHV-6 IgM 음성이면서 최근 anti-HHV-IgG 수치의 상당한 증가가 있거나 PCR법을 이용하여 말초 혈액 단핵구에서 HHV-6 DNA를 발견하는 것 혹은 HHV-6 바이러스 자체를 분리하여 확인하는 것이다 (9,10). 저자의 경우 anti-herpes IgG 양성소견으로 herpes 바이러스에 의한 과거감염은 확인 되나 최근 연속적인 수치를 검사하지 못하여 면역학적인 방법으로 재활성을 확인하지는 못하였다. HHV-6이외에도 CMV, parvovirus B19, HIV에 의한 전염성 단핵구증 유사 증후군이 보고되었다 (8).

약제 과민반응 중 설폰아마이드(sulfonamide)나 항경련제 등에 의한 과민반응인 경우는 약제 대사에 관여하는 효소들에 대한 개개의 유전적인 다형성증(genetic polymorphism)에 의하며, 활동성 대사산물이 조직 거대분자와 결합하여 조직손상을 주거나 합텐(hapten)으로 작용을 하여 면역반응을 유발하는 것으로 추론된다. 하지만 이들 약제에 의한 과민반응의 경우에는 전염성 단핵구증 유사 증상이 보고된 바가 없다 (11,12).

약제 과민반응에 의한 임상증상은 원인 약제를 중단함으로써 호전을 기대할 수 있으나 필요시에는 전신적 스테로이드 투여가 고려된다. 이는 스테로이드가 약제 대사물에 의한 과다 면역반응을 억제시키며 바이러스 재활성에 따라오는 바이러스 증식에 의한 싸이토카인의 생성을 방해하는 것으로 설명 된다 (13). 본 증례의 경우에는 원인 항생제 중단 후 스테로이드 투여 없이 임상 증상 및 혈액학적 검사 소견이 호전 되었다.

전신홍반루푸스와 약제 과민반응과의 연관성에 대한 보고에 의하면 전신홍반루푸스 환자에서 약제에 대한 과민반응이 정상인 보다 의미 있게 증가되어 있다고 하며, 이는 전신홍반루푸스 환자에서의 비정상적인 면역기능이 연관되어 있을 것으로 생각된다 (14). 전신홍반루푸스 환자에서 감염이 동반되는 경우 항생제를 사용하게 되는데 이러한 경우 약제 과민반응의 발생 가능성을 염두에 둘 필요가 있겠으며 전염성 단핵구증을 시사하는 임상증상 및 검사실 소견을 보일 경우 EBV가 원인이 되는 전염성 단핵구증 이외에도 다른 바이러스의 재활성에 의한 전염성 단핵구증 유사 증후군의 가능성도 고려해야 할 것으

로 생각한다.

요 약

전염성 단핵구증 유사 증후군은 EBV의 현성 감염 없이 전염성 단핵구증의 임상 증상과 검사실 소견을 보이는 경우를 말하며, 특정 약제에 의한 EBV 이외의 기저 바이러스 감염의 재활성에 의해 발생하는 것으로 보인다. 저자는 전신홍반루푸스 환자에서 항생제인 ceftriaxone과 isepamicin을 투여한 후 발생한 전염성 단핵구증 유사 증후군을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Furukawa K, Ohtani T, Furukawa F, Suzuki Y. Infectious mononucleosis-like syndrome induced by salazosulfapyridine in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007;17:492-5.
- 2) Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998;134:1108-12.
- 3) Mihas AA, Goldenberg DJ, Slaughter RL. Sulfasalazine toxic reactions. Hepatitis, fever, and skin rash with hypocomplementemia and immune complexes. *JAMA* 1978;239:2590-1.
- 4) Callot V, Roujeau JC, Bagot M, Wechsler J, Chosidow O, Souteyrand P, et al. Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome. Two different clinical entities. *Arch Dermatol* 1996;132:1315-21.
- 5) Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995;155:2285-90.
- 6) Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:124-33.
- 7) Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998;134:1108-12.
- 8) Naito T, Kudo N, Inui A, Matsumoto N, Takeda N, Isonuma S, et al. Causes of infectious mononucleosis-like syndrome in adult patients. *Intern Med* 2006;45: 833-4.
- 9) Gopal MR, Thomson BJ, Fox J, Tedder RS, Honess

- RW. Detection by PCR of HHV-6 and EBV DNA in blood and oropharynx of healthy adults and HIV-seropositives. *Lancet* 1990;335:1598-9.
- 10) Jarrett RF, Clark DA, Josephs SF, Onions DE. Detection of human herpesvirus-6 DNA in peripheral blood and saliva. *J Med Virol* 1990;32:73-6.
- 11) Shear NH, Spielberg SP, Grant DM, Tang BK, Kalow W. Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. *Ann Intern Med* 1986;105:179-84.
- 12) Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988;82:1826-32.
- 13) Barnes PJ. New directions in allergic diseases: mechanism-based anti-inflammatory therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:5-16.
- 14) Takegoshi K, Tohyama T, Okuda K, Kumagai T, Fujita S, Nakanuma Y. Drug-induced mononucleosis-like hepatic injury in a patient with systemic lupus erythematosus. *Gastroenterol Jpn* 1989;24:65-9.
-