

류마티스관절염 환자에서 Trimethoprim-Sulfamethoxazole 사용 중 발생한 혈전성 혈소판감소자반증 (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura) 1예

전북대학교 의학전문대학원 내과학교실 류마티스내과

손지연 · 이경애 · 홍윤경 · 류완희

= Abstract =

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Induced by Trimethoprim-Sulfamethoxazole in a Patient with Rheumatoid Arthritis

Ji Youn Sohn, Kyung Ae Lee, Yun Kyung Hong, Wan-Hee Yoo

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Chonbuk National University
Medical School and The Research Institute of Clinical Medicine, Jeonju, Korea*

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a multisystem disorder that's characterized by consumptive thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, and neurologic symptoms. TTP is associated with many diseases and several therapeutic drugs. We report here on the first Korean case of a patient with rheumatoid arthritis (RA) and who developed TTP that was associated with trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in Korea. She recovered from the TTP following daily sessions of therapeutic plasma exchange (TPE) with fresh plasma replacement and glucocorticoid therapy. Awareness of the possible development of TTP in patient with RA and who is being treated with TMP-SMX is important for making the early diagnosis and administering proper treatment.

Key Words: Thrombotic thrombocytopenic purpura, Rheumatoid arthritis, Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Therapeutic plasma exchange, Glucocorticoid

< 접수일 : 2009년 6월 15일, 수정일 : 2009년 7월 22일, 심사통과일 : 2009년 7월 22일 >

※통신저자 : 류 완 희

주소 전북 전주시 덕진구 금암동 634-18

전북대학교 의학전문대학원 내과학교실 류마티스내과, 임상의학연구소

Tel : 063) 254-1609, Fax : 063) 250-1672, E-mail : ywhim@chonbuk.ac.kr

서 론

혈전성 혈소판감소자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)은 미세 혈관병성 빈혈, 소모성 혈소판 감소증, 신경학적 증상에 의해 특징 지워지는 다발적 전신이상을 말한다. 원인으로서는 임신, 감염, 암, 약물, 독소 등으로 알려져 있고 그 외에 결체 조직 질환도 연관되어 있는 것으로 보고되고 있다 (1). Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP-SMX)은 요로감염, 신우신염, 주폐포자충 폐렴 등에 사용되는 항생제로서 드물게 혈전성 혈소판감소자반증을 유발하였던 외국의 보고가 있으나 (2,3) 이는 매우 드물게 발생하며, 국내에서는 아직 보고된 바가 없다. 또한 류마티스관절염에서 혈전성 혈소판감소자반증이 동반될 수 있음을 외국의 드문 사례를 통해 알게 되었으며 (4) 따라서 저자들은 류마티스관절염으로 유병중인 환자가 TMP-SMX 사용 중에 혈전성 혈소판감소자반증이 발생하였던 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 44세 여자

주 소: 호흡곤란

과거력: 2년 전에 류마티스관절염을 진단받았으며, 스테로이드, methotrexate (MTX)와 leflunomide 등으로 치료하고 있었다.

사회력 및 가족력: 특이 소견 없음.

현병력: 환자는 갑자기 발생한 호흡곤란을 주소로 내원하였다. 내원 당시 이학적 소견상 혈압은 120/70 mm/Hg, 체온은 36.5°C, 호흡수는 20회였으며, 가래가 없는 기침과 함께 운동성 호흡곤란이 관찰되었다. 흉부 청진시 양측 폐야에서 비정상인 잡음이 들렸고 흉부 방사선 촬영(그림 1) 및 고해상전산화촬영(high resolution computed tomography, HRCT) (그림 2) 에서 주폐포자충(Pneumocystis Carinii) 폐렴이 의심되었다. 동맥혈 가스 분석상 PO₂ 72 mm Hg (>70 mmHg)로 경증으로 분류하여 치료로 TMP 280 mg - SMX 1,400 mg을 하루 4회 주사하기 시작하였고, 복용 중이던 MTX, leflunomide의 투여를 중단하였다.

TMP-SMX 항생제 사용 4일 만에 흉부 방사선 촬영상 폐렴은 현저히 호전되었고(그림 3) 증상 또한 완화되었으나 환자가 수면장애 및 간헐적인 설상 증상 보이기 시작하였다. 내원시 말초혈액검사에서 백혈구 8,300/mm³, 헤모글로빈 12.7 g/dL, 혈소판 282,000/mm³이며 C반응단백 (CRP) 38.03 mg/L로 증가되어 있었으나 치료 8일째 CRP는 4.13 mg/L까지 감소되었다.

치료 11일째 환자의 흉부 방사선 소견은 호전되고

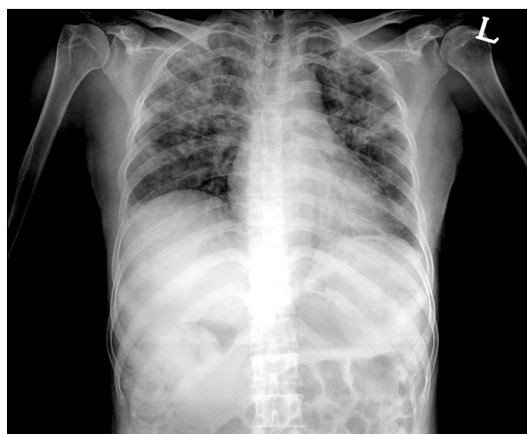


Fig. 1. Overall, this X-ray shows an irregular ground glass appearance in both lung fields, and this aspect is prominent on the upper lung fields.



Fig. 2. The HRCT shows consolidations and ground glass opacities in both lung fields, and this it appears with a sparing patterns at the subpleural regions.



Fig. 3. After 4 days treatment with TMP-SMX, the X-ray shows markedly improved findings.

있었으나 38°C 정도의 열이 새롭게 발생하였고 백혈구 12,880/mm³, 헤모글로빈 9.8 g/dL, 혈소판 74,000/mm³, CRP 1.52 mg/L로 빈혈과 혈소판감소증 소견을 보였다. 14일째 백혈구 2,700/mm³, 헤모글로빈 9.4 g/dL 혈소판은 4,000/mm³까지 감소하였다. 환자의 하지에 점상 출혈 및 반상 출혈이 나타나기 시작하였고 정신상태가 착란 증상을 보이며 간헐적인 두통을 호소하였지만 신경학적 검사상 이상소견은 없었다. 15일째 황달과 혈뇨가 발생하였으며 정신상태는 더욱 혼미해졌다. 혈액 검사상 AST 127 IU/L, ALT 86 IU/L, 총 빌리루빈 3.57 mg/dL, 직접 빌리루빈 1.79 mg/dL, LDH 1,050 IU/L, CRP 102.89 mg/L으로 상승되어 있었고 직접 콕스시험 음성, 말초혈액도말검사상 분열적혈구(schistocytes)가 보였다. 복부 초음파, 뇌 전산단층촬영 및 뇌 자기공명영상 상 이상소견 보이지 않았다. 신경학적 증상과 검사실 검사 결과를 토대로 혈전성혈소판감소자반증으로 진단하였으며 이에 쇄골하정맥으로 이중관 카테터를 통해 혈장분리교환술을 시행함과 동시에 스테로이드를 사용하였다. 혈장분리교환술 후 정신상태가 호전되었으며 혈소판 수는 증가하고 LDH 수치는 감소하였다. 퇴원 후 환자는 혈전성 혈소판감소자반증의 재발은 없었다.

고 찰

혈전성 혈소판감소자반증은 1925년 Moschowitz에 의해 처음 소개된 질환으로 여러 기관에 장애를 초래하여 생명을 위협하는 내과적 응급 질환이다 (5). 혈전성 혈소판감소 자반증의 진단은 신경학적 증상, 신기능 이상 등의 소견과 함께 혈소판 감소증, 미세혈관병 용혈빈혈(microangiopathic hemolytic anemia)의 소견을 동반하고 용혈빈혈을 일으킬만한 다른 원인이 배제되면 진단할 수 있다.

혈전성 혈소판감소자반증을 유발하는 원인으로 임신, 암, 감염, 결체조직 질환 및 여러 약제들이 알려져 있다 (1). 감염에 대해서 보고된 병원체로는 포도구균성 감염, HIV 감염, 클라미디아 폐렴균감염등이 보고되었는데, 최근 주폐포자충 폐렴에 의해 혈전성 혈소판감소자반증이 유발된 증례가 보고되었으며 혈전성 혈소판감소자반증 치료와 함께 TMP-SMX를 병용하여 증상 회복을 보였다 (6). 본 증례에서도 방사선학적으로 주폐포자충 폐렴이 가장 의심되었던 환자였으나 TMP-SMX를 사용하여 호전되었을 무렵에 혈전성 혈소판감소자반증이 발생하여 직접적으로 주폐포자충 폐렴이 선행요인이 되었을 가능성은 적다고 하겠다.

결체조직 질환과 관련되어 전신홍반루푸스, 항인지질, 성인발병성 스틸병 등이 알려져 있다 (7). 류마티스 관절염 환자에서도 드물기는 하나 혈전성 혈소판감소자반증이 보고된 바가 있으며 그 중 몇몇 경우는 D-penicillamine 치료 중에 발생한 경우였고 (8,9), 페니실린을 복용한 환자에서 1예 (10), 특별한 약화요인 없이 발생한 1예가 보고되었다 (4). 특히 약화요인 없이 류마티스관절염 환자에서 발생한 경우는 일반적으로 환자의 혈청에 존재하는 항카르디올리핀 항체(anticardiolipin antibody)가 발병에 관여할 수 있다. 혈소판과 혈관 내피세포의 인지질에 대해 항인지질 항체가 관여하여 기능적 변화 및 손상이 초래되어 발생하는 것으로 알려져 있다 (4). 본 증례가 이전 예와 다른 점은 prednisolone, chloroquine phosphate 뿐만 아니라 methotrexate와 leflunomide를 일년 이상 사용하고 있었으며 약제에 잘 반응하여 관절증상 및 기타 여러 증상의 악화를 보이지 않았

다는 점이다. 물론 methotrexate 사용으로 인하여 혈전성 혈소판감소자반증이 발생할 수 있으나 이는 대부분 methotrexate, cyclosporine 등을 집중적으로 항암치료 한 후에 골수이식 하였을 시 발병한 경우로 주로 cyclosporine 약제에 의한 영향이 높은 것으로 알려져 있어 본 증례에서 사용한 류마티스관절염의 약제들의 직접적인 작용을 뒷받침할 수 있는 보고는 드문 상태이다 (11). 일반적으로 류마티스관절염에서 항인지질항체가 작용하는 병태생리를 고려할 때 질병의 활성도가 높을수록 혈전성 혈소판감소자반증이 일어날 가능성은 높아질 수 있겠고, 따라서 본 증례에서는 이전 예와는 달리 질병의 활성도가 높지 않아 류마티스관절염 이외에 다른 요인에 의한 영향을 완전히 배제할 수는 없겠다. 물론 위의 가정을 뒷받침 할 수 있는 여러 증례보고 및 병태생리에 대한 연구가 필요한 실정이다.

혈전성 혈소판감소자반증을 일으킬 수 있는 약제에는 항암제(mitomycin C, tamoxifen, bleomycin, cisplatin, gemcitabin)와 면역억제제(cyclosporine A, tacrolimus), 페니실린(penicillin), 리팜핀(rifampin), 경구 피임제, 코카인, 퀴닌(quinine) 등이 있다. TMP-SMX는 sulfonamide와 trimethoprim의 두 가지 항생제가 혼합된 약제로 호기성 그람양성염성 세균, P. carinii와 일부 protozoa에 효과가 있어서 요로감염, 위장관염, 주폐포자충 폐렴 등의 다양한 감염 질환에서 사용한다. 부작용은 6~8%의 환자에서 나타날 수 있는 데 오심, 구토, 발진, 백혈구 감소증, 드물게 독성표피괴사증(toxic epidermal necrolysis) 등과 실폰아마이드 항생제에 대한 알레르기 반응으로 천식, 습진 두드러기, 피부염, 스티븐존슨 증후군, 아나필락시스 등이 있으며 (12), 드물게 혈전성 혈소판감소 자반증을 유발하였던 보고가 있었다 (2,3). 일반적으로 약물에 의해 유발된 혈전성 혈소판감소자반증은 약물에 대한 항체가 발생되어 간접적으로 혹은 약물 자체의 독성으로 인하여 직접적으로 내피세포의 손상을 가져올 수 있고 ADAMTS-13에도 영향을 가져올 수 있다 (13). TMP-SMX가 혈전성 혈소판감소자반증을 유발하는 기전에 대해서는 아직 명백하지는 않으나 한 가지 가능성 있는 이론은 설파약제에 대한 과민반응으로 미반성으로 내피세포 손상이나 혈관염이 발생한다는 것이다. 이를 뒷받침하는 보고들을 보면 TMP-

SMX로 치료 2주 후에 두드러기 혈관염이 발생되었던 1예가 있었으며, 이 때 시행한 조직검사 소견상 혈관주위에 IgG와 C3가 침착되어 있으며 백혈구 파쇄성 혈관염(leucocytoclastic vasculitis)을 보여주었다 (14). 또한 요로계 감염 치료로 TMP-SMX 사용 후 백혈구 감소증, 두드러기, 위장장애와 같은 설과 과민반응이 나타났으며 이때 ADAMTS-13 단백질 수치는 정상소견을 보여 위의 주장을 뒷받침하고 있다 (3). 본 증례에서는 혈관염 부위의 조직검사나 ADAMTS-13 단백질의 검사가 시행되지 못한 제한점이 있으나 위의 보고를 통해 TMP-SMX가 선행요인으로 작용하였을 가능성을 시사할 수 있겠다.

이 질환의 조기 진단 및 치료는 환자의 생존율을 높이기 위해서는 필수적이다. 혈전성 혈소판감소자반증의 표준 치료는 혈장분리 교환술로 치료 시작이 늦어지면 치료 실패로 이어지게 된다. 또한 경구용 prednisone (1 mg/kg daily) 혹은 고용량의 methylprednisolone (125 mg twice daily)을 주사할 수 있으며 (1) 실제 TMP-SMX에 의해 발생한 혈전성 혈소판감소자반증에서 혈장분리교환술 없이 단독으로steroid, 혈장 면역글로불린을 주사하거나 이 둘을 병합하여 호전된 사례가 보고되었다 (2,3). 불응성이거나 재발한 경우에는 vincristine, rituximab과 같은 2차 약제를 사용할 수 있다 (15). 또 다른 치료 방법으로 비장적출술(splenectomy), 혈장 면역글로불린(IVIG), aspirin 등을 고려할 수 있다.

결론적으로, 본 증례는 류마티스관절염 환자에서 주폐포자충 폐렴이 의심되어 TMP-SMX를 사용한 후 혈전성 혈소판감소자반증이 발생하여 혈장분리교환술과 스테로이드 치료를 시행하여 호전된 1예로 아직까지는 국내에서 보고된 바가 없다. 따라서 TMP-SMX를 사용할 때에는 다른 여러 부작용과 함께 혈전성 혈소판감소자반증의 발생할 가능성이 있음을 미리 숙지하여 이에 대해 조기에 진단하여 빠른 치료를 함으로써 생존율을 높일 수 있겠다.

요 약

저자들은 류마티스 관절염 환자에서 주폐포자충 폐렴으로 TMP-SMX 치료를 받은 후 발생한 혈전성 혈소판감소 자반증을 스테로이드와 혈장 분리 교환

술을 이용하여 치료 후 호전된 증례를 경험하였으며, TMP-SMX 치료시에 혈전성 혈소판감소 자반증의 발생 가능성을 숙지하고 조기 진단과 치료가 필요함을 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Murrin RJ, Murray JA. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: aetiology, pathophysiology and treatment. *Blood Rev* 2006;20:51-60.
- 2) Herrington A, Mahmood A, Berger R. Treatment options in Sulfamethoxazole Trimethoprim-induced thrombotic purpura. *South Med J* 1994;87:948-50.
- 3) Martin MG, Whitlatch NL, Shah B, Arepally GM. Thrombotic thrombocytopenic purpura induced by Thrimethoprim-Sulfamethoxazole in a Jehovah's Witness. *Am J Hematol* 2007;82:679-81.
- 4) Kfoury Baz EM, Mahfouz RA, Masri AF. Thrombotic Thrombocytopenic purpura in a patient with rheumatoid arthritis treated by plasmapheresis. *Ther Apher* 1999;3:314-6.
- 5) Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: An undescribed disease. *Am J Med* 1952;13:567-9.
- 6) Li CH, Ho CL. Thrombotic thrombocytopenic purpura as the initial presentation of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in an immunocompetent patient. *Ann Hematol*. 2007;86:223-4.
- 7) Gopal M, Cohn CD, McEntire MR, Alperin JB. Thrombotic thrombocytopenic purpura and adult onset Still's disease. *Am J med Sci* 2009;337:373-6.
- 8) Speth PA, Boerbooms AM, Holdrinet RS, Van de Putte LB, Meyer JW. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with D-penicillamine treatment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1982;9:812-3.
- 9) Trice JM, Pinals RS, Plitman GI. Thrombotic thrombocytopenic purpura during penicillamine therapy in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1983;143:1487-8.
- 10) Parker JC, Barrett DA, Hill C. Microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia related to penicillin drug. *Arch Intern Med* 1971;127:474-7.
- 11) Elliott MA, Nichols WL Jr, Plumhoff EA, Ansell SM, Dispenzieri A, Gastineau DA, et al. Posttransplantation thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and a contemporary review. *Mayo Clin Proc* 2003;78:421-30.
- 12) Smilack JD. Trimethoprim-sulfamethoxazole. *Mayo Clin Proc* 1999;74:730-4.
- 13) Zakarija A, Bennett C. Drug-induced thrombotic microangiopathy. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:681-90.
- 14) Feiza BA, Samy F, Asma D, Rym B, Insaf M. Urticarian vasculitis A case report after Sulfamethoxazole-trimethoprim ingestion. *Tunis Med* 2005;83:714-6.
- 15) Kremer Hovinga JA, Meyer SC. Current management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2008;15:445-50.