

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor에 의해 유발된 약제 유발 루푸스 1예

김병석 · 홍영미 · 박성민 · 박일우 · 이병희 · 정준훈 · 이충원

왈레스 기념 침례병원 내과

A Case of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor-Induced Systemic Lupus Erythematosus

Byung Seok Kim, Young Mi Hong, Seong Min Park, Il Woo Park,
Byung Hee Lee, Joon Hoon Jeong, Choong Won Lee

Department of Internal Medicine, Wallace Memorial Baptist Hospital, Busan, Korea

Drug-induced lupus erythematosus is defined as a lupus-like syndrome related to continuous drug exposure which resolves after discontinuation of the offending drug. Here we report a case of a 70-year-old man who developed drug-induced lupus erythematosus after receiving angiotensin converting enzyme inhibitor medication for unstable angina pectoris, for 5 years. He was hospitalized with arthralgia, edema, and newly developed pleural effusion. The serum analysis revealed an elevated level of antinuclear

antibody and antihistone antibody. After discontinuation of angiotensin converting enzyme inhibitor and receiving a course of prednisolone treatment, his symptoms and pleural effusion improved. To the best of our knowledge, this is, the first case report of angiotensin converting enzyme inhibitor-induced systemic lupus erythematosus in Korea.

Key Words. Systemic lupus erythematosus, ACE inhibitor, Drug

서 론

약제 유발 루푸스는 lupus-like syndrome, drug related lupus, lupus erythematosus medicamentosus 등으로 명명되며 (1) 수개월에서 수년 동안 지속적으로 약제에 노출된 사람에게서, 루푸스의 증상이 보이며 추정 약제를 중단한 경우 증상이 소실될 때 의심할 수 있다 (2). 미국의 경우 매년 15,000에서 30,000명의 환자가 발생하고 있으며 전신홍반루푸스 (systemic lupus erythematosus, SLE)의 10% 정도가 약제 유발성으로 발생한다는 보고가 있다 (3). Hoffman에 의해 1945년 sulfasalazine에 의한 약제 유발 루푸스가 처음 보고

된 이후 지금까지 80가지 이상의 약제가 그 원인으로 제시되고 있다 (4,5). 그중 잘 알려진 약제는 hydralazine, procainamide 등이 있으며 ACE inhibitor도 드물지만 유발 약제로 알려져 있다 (1). 70세 남자가 불안정성 협심증, 고혈압을 진단받고 치료를 위해 ACE inhibitor를 5년 동안 복용하던 중 관절통, 하지부종, 흉막액이 발생하여 내원하였고 약제 유발 루푸스로 생각하고 의심되는 약제를 중지하고 스테로이드 사용을 통해 임상 증상 소실을 보인 증례를 경험하였다. Isoniazid, Propylthiouracil 등에 의해 유발된 루푸스 증례는 국내에서 보고된 바 있으나 (6,7), ACE inhibitor에 의해 유발된 루푸스는 보고된 바 없었다. 저자들은 ACE inhibitor에 의해 유발된 루푸스에 대한 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남자, 70세

<접수일 : 2011년 3월 29일, 수정일 (1차: 2011년 5월 18일, 2차: 2011년 5월 31일), 심사통과일 : 2011년 6월 1일>
통신저자 : 이 충 원

부산광역시 금정구 남산동 374-75

왈레스 기념 침례병원 내과

E-mail : choong@wmbh.co.kr



Figure 1. Chest CT shows bilateral pleural effusion and pericardial effusion.

주 소: 무릎 통증, 발목 통증, 하지 부종

현병력: 2005년 불안정성 협심증, 2002년 고혈압을 진단받고 Temocapril (Acecol® 2 mg) 복용중인 분으로 2010년 2월 약 1주일 전부터 설사가 동반된 구역과 함께 전신 위약감이 있었으며 무릎 통증, 발목 통증과 하지 부종이 발생하여 내원하였다.

과거력: 2002년 고혈압을 진단받았고 2005년 6월 불안정성 협심증으로 우관상동맥과 좌관상동맥에 약물방출 관상동맥 스텐트(우: Cyper select® 3.0×33 mm, 좌: Taxus Express® 3.5×20 mm)삽입술을 시행받았다. Astrix® 100 mg, Carvediol® 25 mg, Temocapril® 2 mg, Lipidil supra® 160 mg, Imdur® 60 mg를 복용 중이었다.

신체검사: 내원 당시 활력징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박 64회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8°C였다. 환자는 의식은 명료하였고 급성 병색은 없었다. 두경부 소견, 안면 발진, 구강 내 궤양은 보이지 않았고, 촉진되는 림프절은 없었다. 흉부 청진에서 심잡음은 청진되지 않았으며, 천명음이나 수포음도 청진되지 않았다. 복부 장음은 항진되어 있었으며, 복부 촉진에서 간비대는 관찰되지 않았으며, 압통은 없었다. 양무릎 관절, 양발목 관절의 통증이 있으며 하지 부종도 관찰되었다. 피부 발진이나 홍반은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 2,900/mm³ (과립구 65.2%, 림프구 23.5%), 혈색소 9.7 g/dL, 혈소판 228,000/mm³, 적혈구 침강 속도 101 mm/hr, C-반응 단백 4.33 mg/dL (0~1.2 mg/dL)이었으며, 생화학적 검사에서 Total protein 5.2 g/dL, Albumin 2.4 g/dL, AST 25 IU/L, ALT 4 IU/L, ALP 109 IU/L, LDH 310 U/L, BUN 9.7 mg/dL, Cr 0.6 mg/dL였다. 항핵항체 양성(anti-nuclear antibody, homogenous pattern 1 : 1,280), 류마티스 인자 음성, 항 dsDNA 항체 음성, 항 Smith 항체 음성, 항 La 항체 음성, 항 RNP 항체 음성이고 항 Ro 항체 양성, 항 histone 항체 양성(51.0 U/mL)이었으며, C3 27 mg/dL, C4 5 mg/dL였다. 소변검사에서 백혈구, 적혈



Figure 2. Chest CT does not show pleural effusion and pericardial effusion is decreased in size, after treatment.

구, 단백뇨는 검출되지 않았다. 흉막액 검사에서 glucose 113 mg/dL, protein 1.7 g/dL, LDH 209 mg/dL이었고 adenosine deaminase (ADA)는 13 IU으로 상승되지 않았다. 흉막액의 세포화학적 검사에서 백혈구 수는 1,050/mm³ (림프구 80%, 과립구 20%)였고 악성 세포는 관찰되지 않았다. 흉막액의 그람 염색과 균 배양 검사, TB PCR은 음성이었다. 혈액 배양 검사에서 균은 동정되지 않았으며 객담 AFB stain 음성, 객담 PCR 음성이었다.

방사선학 소견: 흉부 전산화 단층촬영에서 양측 폐하부의 흉막액 발생이 관찰되었다(그림 1). 약제 유발 루푸스 진단 후 ACE inhibitor 중단하였고 Prednisone 7.5 mg를 투여하였으며 이후 흉부 전산화 단층촬영에서 정상 소견을 관찰할 수 있었다(그림 2).

치료 및 경과: ACE inhibitor를 중단한 이후 무릎 통증, 발목 통증, 하지 부종 등의 임상증상은 호전을 보였으나 양측 폐하부의 흉막액은 완전한 소실을 보이지 않아서 Prednisone 7.5 mg를 투여하였으며 이후 흉막액의 완전한 소실을 보였다. 이후 환자는 Prednisone 5 mg/day 복용 중으로 증상 악화 없이 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

약제 유발 루푸스는 관절통(90%)과 근육통(50%)이 가장 흔한 증상이며 고열과 흉막염, 심낭염 등이 특징적으로 나타날 수 있으나, 전신홍반루푸스에서 흔한 뽀 또는 원반형의 발진, 광과민성, 탈모, 신장 혹은 신경학적 이상은 매우 드물다 (8). 항핵항체(95% 이상), 항 histone 항체(90% 이상)가 양성을 보이나 항 ds-DNA 항체, 항 Sm 항체나 혈청 보체 농도는 음성 또는 정상 소견을 나타낸다. 의심되는 약제를 중단하면 증상은 수일이나 수주 이내에 호전을 보이나 자가항체들은 수개월 지속될 수 있다. 유발 약제에 노출된 과거력(3주에서 2년간)이 있고 약복용 이전에 SLE

의 과거력이 없어야 하며 적어도 1개 이상의 SLE의 임상 증상을 가지면서 항핵항체가 양성이다가 약제 중단 후 증상이 소실되면서 혈청검사 소견이 음전될 때, 약제 유발 루푸스 진단할 수 있다고 일반적으로 받아들여지고 있다 (3,9).

약제 유발 루푸스의 병리 기전은 명확하지 않고, 루푸스를 야기하는 약제들에 의한 자가면역반응을 단 한가지의 기전으로는 설명할 수 없다고 생각되어지고 있다. slow acetylase status, HLA-DR4, HLA-DR2, HLA-DR3, C4 null allele가 약제 유발 루푸스의 위험인자로 알려져 있다. 몇몇 연구에서는 루푸스 유발 약제들이 활성화된 백혈구에 의한 반응성 세포 독성 산물로 산화되어진다고 여겨지고 있고 이와 같은 반응성 대사산물들이 생체 내에서 자가 면역 반응을 일으켜 비슷한 임상양상들을 유도한다고 보고하고 있다. 이러한 대사산물들이 어디에 결합하는지 또 어떤 일이 발생하는지에 대해서는 합텐가설, 직접세포 독성가설, 림프구 활성화가설, 중추면역내성 파괴가설들이 있으나 정확한 기전의 규명을 위한 연구는 아직 진행 중이다 (10).

특징적인 약제 유발 루푸스의 항핵항체 형광양상은 homogenous양상으로 주로 histone에 대한 항체 또는 single stranded DNA에 대한 항체가 나타난다. Histone은 lysine과 arginine 같은 양전하를 띤 아미노산을 포함하는 기본적인 분자단백이며 genomic DNA와 밀접하게 연관되어 eukaryotic cell에서 발견된다. 이 histone DNA 복합체의 소단위를 nucleosome이라 하는데 핵심 histone (H2A, H2B, H3, H4) 중 2분자와 H1분자 그리고 200 bp 크기의 DNA로 구성되어 있다 (11). 관찰되는 histone에 대한 항체는 증상이 있고 없음에 따라 차이를 보이는데 루푸스 증상이 없는 환자에서 보이는 항 histone 항체는 주로 IgM형이고 개개의 histone과 광범위한 반응을 보인다. 반면 증상을 보이는 환자의 경우는 특정한 IgG항 histone 항체가 보이고 histone H2A-H2B dimer 복합체와 특징적인 반응을 보인다.

ACE inhibitor는 angiotensin II의 합성과 norepinephrine의 방출을 저하시키고 bradykinin의 파괴를 막아 phospholipase A를 활성화시켜 prostaglandin (PGs; PGE2 등)의 합성을 촉진시킨다. 이로 인해 신혈류량 증가, 이뇨 효과, natriuresis, 혈관이완 효과 등이 일어나며 말초저항, 혈압, 좌심실부담, 폐저항 등을 감소시킨다. 가장 흔한 부작용으로는 마른기침이 있으며 그외 first dose 현상, 급성 신부전, 급성 신장동맥협착, 백혈구 감소증, 범혈구 감소증, 저혈압, 혈관 신경 부종, 두드러기 발진, 열병, 고칼륨혈증 등이 발생할 수 있다.

이 약제로 드물게 약제 유발 루푸스를 야기하는데 이 약제를 복용하는 환자의 31%에서 항핵항체의 생성이 보고되고 있다 (12). ACE inhibitor와 항핵항체 생성 사이의 기전에 대해서는 핵단백질에 약제가 흡착함으로써 인해 치료 기간동안 항핵항체 생성을 야기한다는 설, 약제가 유핵세포의 핵항원분비를 야기해서 생성한다는 설, 약제가 자가

항체 면역조절기전에 변이를 일으켜 생성한다는 설 등이 있으나 명확하게 증명된 것은 없다 (13).

본 환자의 ACE inhibitor 복용은 2005년 6월 불안정성 협심증 진단 후부터 시작하였으나 이후 지속적으로 복용하지는 않으셨으며 약제 유발 루푸스를 의심할 만한 증상이나 검사 소견이 없이 건강하게 지내셨다. 최근 지속적으로 1년 6개월 정도 복용한 이후 갑자기 관절통, 근육통, 하지 부종, 흉막 삼출액이 발생하여 내원하였고, 심초음파 검사에서 중등도 정도의 심낭삼출액 소견은 보였으나 심낭압전의 소견은 보이지 않았으며 항핵항체와 항 histone 항체가 양성이었다. 원인 약제 중단 후 증상이 호전되었으며 스테로이드 사용 후 흉막액의 완전한 소실을 보였다. 이와 같은 사실로 말미암아 ACE inhibitor로 인한 약제 유발 루푸스로 생각하게 되었다. 확실한 진단을 위해 동일 혹은 비슷한 계통의 약제를 다시 사용하여 경과를 관찰해 보아야하나 도의적인 문제로 사용하지 못했다.

약제 유발 루푸스를 예방하기 위해서는 원인 약제로 알려진 약제를 피하는 것이 원칙이며 루푸스의 발생 가능성이 있는 약제를 사용해야 할 경우 시기에 따라 항핵항체, 적혈구 침강 속도, 전체 혈구수 검사 등을 시행하는 것이 필요하고 관절통, 근육통, 고열, 피부 발진 등의 여부를 문진해야 한다. 단순히 항핵항체 양성 소견으로 약제를 중단할 필요가 없지만 다른 검사소견 변화가 관찰될 경우에는 약제를 중단해야 하고 추이를 관찰해야 한다. 때때로 흉막염이나 심낭염, 신장 침범이 있는 경우 스테로이드의 사용이 필요한 경우도 있다 (14).

요 약

약제 유발 루푸스에 대한 여러 증례들이 보고되어 왔으나 ACE inhibitor에 의한 약제 유발 루푸스에 대한 증례는 없었다. ACE inhibitor에 의한 루푸스의 정확한 병리 기전은 밝혀지지 않았으나 고혈압과 심장질환의 다양한 환자에서 쓰이고 있는바 임상증상 추이를 관찰하면서 발생에 대해 염두 해둘 필요가 있다. 저자들은 불안정성 협심증환자에서 ACE inhibitor 사용 도중 발생한 약제 유발 루푸스 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Pramatarov KD. Drug-induced lupus erythematosus. Clin Dermatol 1998;16:367-77.
2. Chen M, Crowson AN, Woofter M, Luca MB, Magro CM. Docetaxel (taxotere) induced subacute cutaneous lupus erythematosus: report of 4 cases. J Rheumatol 2004; 31:818-20.
3. Hess E. Drug-related lupus. N Engl J Med 1988;318: 1460-2.
4. Hoffman BJ. Sensitivity to sulfadiazine resembling acute disseminated lupus erythematosus. Arch Dermatol Syph 1945;51:190-2.
5. Antonov D, Kazandjieva J, Etugov D, Gospodinov D,

- Tsankov N. Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004;22:157-66.
6. Oh SR, Cho M, Ryu HS, Lee JH, Cho HJ, Choi MK, et al. A Case of Isoniazid Induced Systemic Lupus Erythematosus. *J Korean Rheum Assoc* 2007;14:431-5.
 7. Park CO, Goo J, Ahn SK. A case of propylthiouracil-induced lupus erythematosus. *Korean J Dermatol* 2006;44:467-9.
 8. Yung RL, Richardson BC. Drug-induced lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:61-86.
 9. Lee SL, Chase PH. Drug-induced systemic lupus erythematosus: a critical review. *Semin Arthritis Rheum* 1975;5:83-103.
 10. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res* 2009;301:99-105.
 11. Rubin RL, Waga S. Antihistone antibodies in SLE. *J Rheumatol* 1987;14:118.
 12. Park PW, Kim TY. Antinuclear antibodies in patients on medication with cardiovascular drugs and antihyperglycemic agents. *J Lab Med Qual Assur* 2002;24:215-20.
 13. Kallenberg CG, Hoorntje SJ, Smit AJ, Weening JJ, Donker AJ, Hoedemaeker PH, et al. Antinuclear and antinative DNA antibodies during captopril treatment. *Acta Med Scand* 1982;211:297-300.
 14. di Fazano CS, Bertin P. The pharmacological management of drug-induced rheumatic disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:1623-31.