

그레이브스병에서 프로필티오우라실 복용으로 유발된 Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) 양성 미만성 폐출혈 1예

가톨릭중앙의료원 내과학교실

손덕승 · 김동규 · 이호진 · 이희연 · 김대준 · 김은숙 · 조재형 · 고승현 · 김완욱 · 김치홍 · 송기호 · 안유배

A Case of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Positive, Propylthiouracil-Induced Diffuse Alveolar Hemorrhage in Graves' Disease

Der Sheng Sun, Dong Kyu Kim, Hyo Jin Lee, Hee Yun Lee, Dae Jun Kim, Eun Sook Kim,
Jae Hyoung Cho, Seung Hyun Ko, Wan Ook Kim, Chi Hong Kim, Ki Ho Song, Yu Bae Ahn

Department of Internal Medicine, The Catholic University College of Medicine

ABSTRACT

Graves' disease is one of the common autoimmune diseases, and it has been controlled by such antithyroid drugs as propylthiouracil (PTU) or methimazole. There are a number of side effects, including agranulocytosis, skin rash, hepatotoxicity, fever, arthralgia and a lupus-like syndrome during treatment. PTU has been recently observed to be associated with the development of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive vasculitis, and this can cause diffuse alveolar hemorrhage. A 32-year-old woman with Graves' disease had been treated with PTU for 4 years, and she had experienced intermittent hemoptysis for 2 weeks before she visited the hospital. Both myeloperoxidase and proteinase 3 ANCA were positive without other organ systems being involved. She was diagnosed with PTU-induced vasculitis. Cessation of PTU and administration of corticosteroids improved the clinical manifestations. (J Kor Endocrine Soc 22:215~219, 2007)

Key Words: Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), Diffuse alveolar hemorrhage (DAH), Propylthiouracil (PTU)

서 론

프로필티오우라실(propylthiouracil, PTU)은 그레이브스병과 같은 갑상선기능항진증 환자에게 투여하는 항갑상선제 중의 하나로, 흔한 부작용으로는 과민성 반응의 두드러기, 가려움증, 피부 발진 등이 있으며, 그 외 무과립구증, 발열, 탈모, 관절통과 드물게는 혈관염, 약물 유발성 루프스 등이 있다[1]. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)는 전신성 과사성 혈관염이나 자가 면역 질환에서 관찰되는 항체로, 특히 PTU 복용으로 ANCA 양성 미세혈관염을 보이면서 미만성

폐포성 출혈(diffuse alveolar hemorrhage, DAH)이 발생하는 경우는 드문 것으로 되어 있으며[2-3], 국내에서는 2예만이 보고된 바 있다[4-5]. 저자들은 그레이브스병으로 진단받고 약 4년간 PTU를 복용해오던 환자가 myeloperoxidase-ANCA와 proteinase 3-ANCA 모두 양성을 보인 혈관염에 의한 DAH가 발생하여 PTU 복용을 중단하고 경구용 스테로이드제를 투여한 후 방사성 요오드 치료로 호전된 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이○순, 32세 여자.

주 소: 내원 1개월 전 발생한 기침과 2주 전부터 심해진 호흡곤란과 혈담.

접수일자: 2007년 3월 2일

통과일자: 2007년 3월 30일

책임저자: 안유배, 가톨릭중앙의료원 내과학교실

현병력: 4년 전 그레이브스병으로 진단 받고 외래에서 PTU 300 mg을 복용해 오던 중, 내원 약 1개월 전부터 기침, 가래를 동반한 상기도 감염 증상 있어 개인 의원에서 치료 받았으나 증상 호전 없었고, 내원 2주 전부터 무릎 관절의 통증 및 기침 시 호흡곤란과 혈당의 양이 증가하면서 내원당일 각혈이 발생하여 응급실로 내원함.

과거력: 4년 전 그레이브스병으로 진단받고 PTU 투여 중이었음.

가족력: 특이사항 없음.

사회력: 흡연력이나 음주력 없음.

진찰 소견: 내원 당시 생체활력 징후는 혈압 100/70 mmHg, 맥박 분당 122회, 호흡 분당 28회, 체온 36.6℃로 심계항진 소견을 보였다. 의식상태는 명료하였고 외견상 환자는 급성 병색을 보였다. 두경부 검사에서 결막이 창백하였으며, 갑상선이 미만성으로 커져있었고 경부 림프절은 촉진되지 않았다. 흉부 청진에서 수축기 심잡음과 함께 우측 폐야에서 수포음이 청진되었으며, 복부 검사에서 압박통증이나 간비종대는 관찰되지 않았다. 사지 및 피부 검사에서는 특이 소견은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 $2,110 /\text{mm}^3$, 혈색소 10.0 g/dL, 헤마토크리트 30.3%, 혈소판 $199,000 /\text{mm}^3$ 이었고, 말초혈액 도말검사에서는 경도의 저색소, 소적혈구 빈혈(hypochromic microcytic anemia)의 소견이 관찰되었다. 혈청 내 철농도, 총 철결합능, 페리틴, 합도글로빈은 각각 30.0 $\mu\text{g/dL}$, 216 $\mu\text{g/dL}$, 85.97 $\mu\text{g/mL}$, 120 mg/dL이었다. 적혈구 침강률은 54 mm/hr, CRP 2.42 mg/L으로 상승되어 있었다.

내원 시 시행한 동맥혈 검사는 pH 7.46, 이산화탄소분압 24.7 mmHg, 산소분압 99.7 mmHg, 중탄산염 17.4 mmol/L, 산소포화도 98.9%로 빈호흡에 의한 호흡성 알칼리혈증이

관찰되었다. 혈청 생화학 검사에서 공복혈당 101 mg/dL, 혈액요소질소 19.3 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, 총 단백 6.7 g/dL, 알부민 3.5 g/dL, AST 13 IU/L, ALT 21 IU/L, 나트륨 139.2 mEq/L, 칼륨 4.3 mEq/L, 염소 104.7 mEq/L, 마그네슘 2.0 mg/dL, 칼슘 8.7 mg/dL, 인 3.4 mg/dL, 소변 검사에서 pH 5.5, 요당(-), 요단백(\pm), 적혈구 5-9 /HPF이었다.

내분비 검사 소견: 갑상선 기능 검사에서 총 T_3 2.15 ng/mL (참고치: 0.58~1.59 ng/dL), 유리 T_4 2.65 ng/dL (참고치: 0.78~1.48 ng/dL), 갑상선자극호르몬 0.35 $\mu\text{U/mL}$ (참고치: 0.35~4.54 $\mu\text{U/dL}$) 미만이었으며 항미크로솜항체 양성, 항갑상선글로불린항체는 음성이었으며 갑상선자극호르몬 결합억제 면역글로불린(thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin)은 44.1 U/L (참고치: < 9 U/L)로 증가된 소견을 보였다.

면역 혈청 검사: 류마티드유사인자와 FANA는 음성이었고 C3 및 C4는 정상 수치를 보였으나 ELISA로 측정된 MPO-ANCA 및 PR3-ANCA는 각각 213.0 IU/L와 2397.0 IU/L로 모두 상승된 소견을 보였다.

방사선 소견: 흉부 단순 X-선 사진촬영에서 우측 폐중엽 부위에 폐실질 침윤 소견이 관찰되었고(Fig. 1A), 흉부 고해상 전산화단층촬영에서 미만성 간유리 음영의 소견이 관찰되었다(Fig. 2A).

기관지 내시경 소견: 내원 2일 후 시행한 기관지 내시경 검사에서 출혈의 흔적은 없었고 기관지 점막의 손상이나 종괴 등의 이상 소견도 관찰되지 않았다(Fig. 3).

치료 및 경과: 입원 후 환자는 PTU 복용을 중단하고 prednisolon을 하루 용량 30 mg부터 투여하기 시작하였다. 내원 10일 후 10 mCi 용량의 방사성 요오드 치료를 시행하였으며 prednisolon은 총 3주간 사용하면서 감량하여 중단

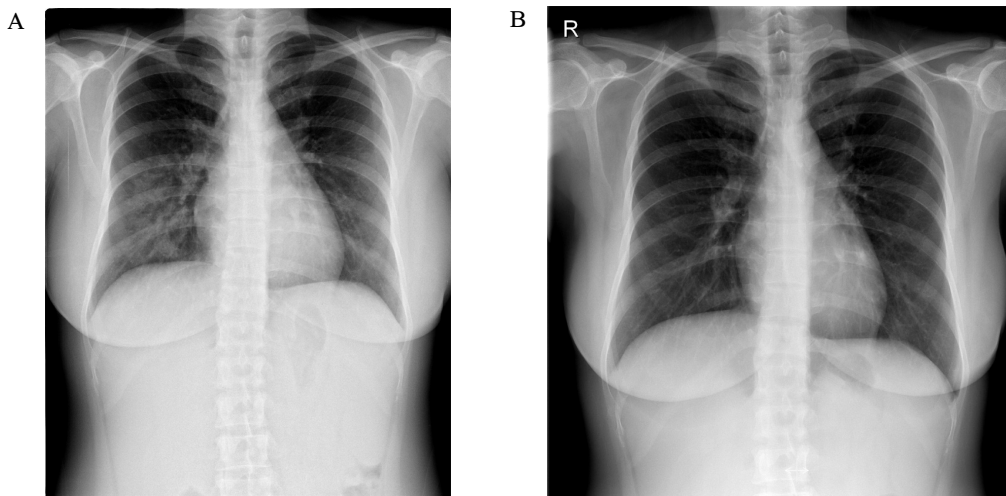


Fig. 1. A. Initial chest X-ray. Showing diffuse infiltrations in right middle lung field. B. Follow-up chest X-ray. Showing normal lung fields after treatment.

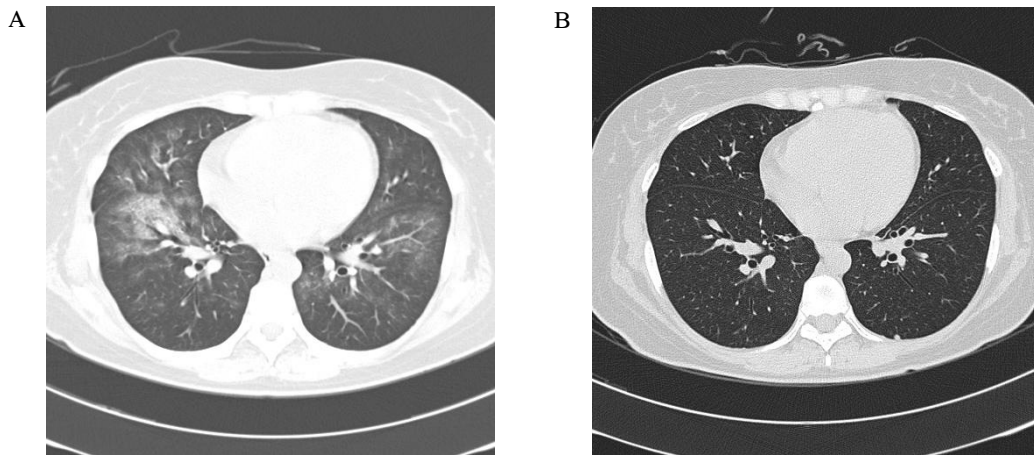


Fig. 2. A. Initial HRCT. Showing diffuse ground glass opacity in right middle lung. B. Follow-up HRCT. Showing improvement of ground glass opacity in right middle lung.

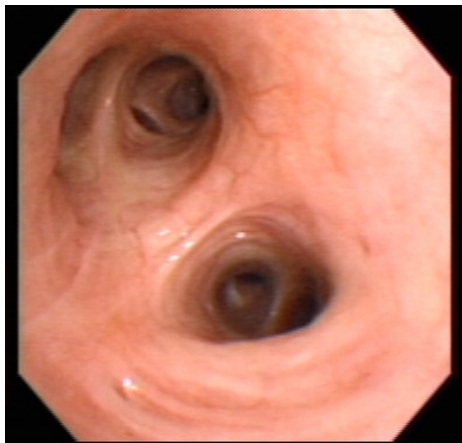


Fig. 3. Bronchoscopy. Showing normal findings.

하였고 이후로는 hydroxychlorquine 400 mg을 5개월간 투여하였다. 퇴원 후 외래에서 시행한 추적 흉부 단순 X-선 사진(Fig. 1B)과 흉부고해상전산화단층촬영(Fig. 2B)에서 미만성 침윤은 관찰되지 않았고, MPO-ANCA 및 PR3-ANCA의 농도도 정상 수치로 회복되었으며 6개월 후 시행한 갑상선기능검사 결과 총 T_3 1.53 ng/mL, 유리 T_4 1.35 ng/dL, 갑상선자극호르몬 0.35 μ U/mL 미만으로 무증상 갑상선기능항진증의 상태로 추적 관찰 중이다.

고 찰

PTU는 ANCA와 관련된 작은 혈관의 혈관염 증후군 즉, 사구체신염과 드물게 DAH를 유발하는 항갑상선제 중의 하나로 종종 보고되어 왔고, 일반적으로 기타 전신 증상을 동반한다는 보고가 있다[6~9]. 비록, PTU 복용 중 발생하는 ANCA 양성 혈관염의 발병기전은 명확히 밝혀져 있지 않지만, 보고된 DAH의 대부분은 MPO-ANCA양성과 관련

이 있었고, PR3-ANCA 양성은 흔하지 않았다[3]. 그레이브스병에서 PTU를 복용하는 환자의 ANCA 양성 혈관염 이환율이 높게 보고되었고, 그와 연관된 증상으로 관절염, 근육통, 자반, 피부 궤양, 간질성 폐렴, 폐출혈, 빈혈, 신염과 급성 신부전, 감기 유사 증상 등이 있다[10,11]. 본 증례의 환자처럼 PTU의 복용력, 빈혈, 객혈, 호흡곤란 등의 증상과 흉부방사선 소견에서 미만성 폐 침윤, 혈액 검사에서 ANCA 양성으로 비록 폐 생검을 하지 않았더라도 폐포 미세혈관염에 의한 폐포 출혈을 강력히 의심할 수가 있었다. 폐포 미세혈관염에 의한 출혈의 원인으로 (1) 구드패스츨러 증후군과 같은 항 기저막 항체 매개, (2) 전신성 홍반성 루푸스, 혼합성 한랭글로불린혈증과 헤노흐-헨리안 증후군 등을 포함한 면역 복합체 매개, (3) 베게네 육종증, 결절성 다발성 동맥염, 폐-신증후군과 이소성 폐 출혈과 같은 ANCA와 연관된 혈관염 등으로 분류할 수 있다[10]. ANCA 양성과 관련된 미만성 폐출혈을 유발하는 약제로 penicillamine, hydralazine, crack cocaine, PTU, nitrofurantoin, amiodarone 등이 있으며, PTU보다 위험성은 적지만 carbimazole, methimazole 또한 연관이 있다[3,12]. 항갑상선제 복용으로 인한 ANCA 양성 혈관염의 작용 기전은 명확히 밝혀지지 않았지만, Jiang 등은 활성화된 호중구로 myeloperoxidase가 분비되면서 PTU를 세포 독성물질로 전환 시킨다고 하였고[13], von Schmiedeberg 등은 PTU가 myeloperoxidase에 의해 PTU sulfonate로 전환되어 T세포가 자극되면서 다시 B세포를 활성화시켜 혈관염을 유발한다고 주장하였다[14]. 폐는 빈발하게 ANCA와 연관된 혈관염의 표적이 되는데, 그중 PR3-ANCA는 육아종성 혈관염에서 전형적인 베게네 육종증과 밀접한 관계가 있으며, MPO-ANCA는 현미경적 다발혈관염과 연관이 깊다. 비록 MPO-ANCA와 PR3-ANCA 모두 호중구를 활성화시키지만 출혈성 폐포 혈관염은 MPO-ANCA에서 빈도가 더 높은 것으로 되어 있다[3]. Choi 등[15]은 베게

네 육종증 환자에서 발생한 갑상선기능항진증으로 PTU를 복용 후 혈관염 증상이 발생하였고, 항체의 종류도 PR3-ANCA에서 MPO-ANCA로 바뀌었다는 보고를 하였고, Hogan 등[16]은 ANCA와 연관된 현미경적 다발혈관염과 사구체 신염 환자에서 PR3-ANCA 양성에서의 사망률이 MPO-ANCA 양성인 경우보다 3.78배 높다고 보고하였다. 본 증례의 흉부 전산화단층촬영에서 미만성 간유리 음영 소견으로 DAH를 진단 할 수 있었으나, 기관지 내시경 검사에서는 Fig. 3과 같이 점막 출혈 등의 특이 소견은 관찰되지 않았다. 폐생검을 통해 조직학적으로 혈관염을 확인할 수는 없었으나 혈액 검사에서 MPO-ANCA 및 PR3-ANCA 모두 양성하였고, 환자의 병력, 투여된 약제 및 특징적인 임상 증상으로 PTU에 의한 ANCA 관련 폐포 출혈증후군으로 진단할 수 있었다. 환자의 소변 검사에서 경도의 단백뇨와 혈뇨의 소견이 있었지만, 추적 검사에서 수일 내 음성으로 호전되었고, 특별히 다른 질환을 의심할 만한 소견은 찾을 수 없었다. 항갑상선제를 장기간 복용한 환자들에게서 혈관염은 언제든지 발생할 수 있으며, 대부분 감기증상이 선행하는 것으로 알려져 있고, 이는 아마도 항갑상선제로 인한 출혈성 폐포 혈관염의 원인 중 바이러스나 세균 감염이 병의 유발인자로 작용하는 것으로 생각된다[2]. 치료는 항 갑상선제의 투여 중단으로 대부분 증상 및 출혈 소견이 호전 되지만, 미만성 폐출혈로 환자의 전신상태가 양호하지 못하면 고용량의 스테로이드제나 면역억제제 등을 사용할 수 있다. 예후는 ANCA와 관련된 다른 질환에 비해 치료에 반응이 좋으며, 임상증상의 호전과 함께 ANCA의 역가도 떨어지지만, ANCA의 양성 역가가 지속되면 재발할 수 있어 지속적인 추적 관찰이 필요하다[9]. 본 증례에서 환자는 PTU 투여를 중단하면서 더 이상의 객혈은 없었으나, 호흡곤란과 심계항진 및 다발성 관절통을 호소하여 경구용 스테로이드제와 면역억제제를 투여하였고 갑상선기능 검사에서 총 T₃ 및 유리 T₄가 상승되어 있어 방사성요오드 치료를 시행하였다. 이후 환자의 빈혈 및 호흡기 증상이 호전되었고, 흉부 X-선에서 관찰되었던 침윤성 폐병변도 소실되어 외래에서 추적 관찰 중이다. 장기간 PTU를 복용하는 환자에서 기침, 객혈 등의 호흡기 증상과 흉부 X선 촬영에서 폐 실질내 미만성 침윤을 보이는 환자에서는 혈관염에 의한 폐출혈의 가능성을 반드시 고려해야 하며, MPO-ANCA와 PR3-ANCA의 역가 측정 및 추적 관찰은 항갑상선제에 의한 혈관염의 조기 진단 및 치료에 중요한 수단으로 생각된다.

요 약

그레이브스병은 흔한 자가 면역질환 중의 하나로, 치료 약제로는 PTU, methimazole 등이 있다. 무과립구증, 피부 발진, 간독성, 발열, 관절통과 루프스 유사 증상 등의 치료

부작용이 있고, 최근에는 PTU 복용이 ANCA 양성 혈관염으로 유발된 미만성 폐포성 출혈과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 저자들은 PTU를 복용해오던 그레이브스병 환자에서 빈혈, 기침, 객혈 등의 호흡기 증상과 함께 MPO-ANCA와 PR3-ANCA 모두에서 양성 소견을 보인 미만성 폐포성 출혈을 항갑상선제로 유발된 미만성 출혈성 폐포염으로 진단하였고, PTU 복용을 중단하고 경구 스테로이드제 및 방사성요오드 치료로 임상증상 및 방사선학적 소견의 호전을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Berkman EM, Orlin JB, Wolfsdorf J: An anti-neutrophil antibody associated with a propylthiouracil-induced lupus-like syndrome. *Transfusion* 23:135-138, 1983
2. Dhillon SS, Singh D, Doe N, Qadri AM, Ricciardi S, Schwarz MI: Diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary capillaritis due to propylthiouracil. *Chest* 116:1485-1488, 1999
3. Yamauchi K, Sata M, Machiya J, Osaka D, Wada T, Abe S, Otake K, Kubota I: Antineutrophil cytoplasmic antibody positive alveolar haemorrhage during propylthiouracil therapy for hyperthyroidism. *Respirology* 8:532-535, 2003
4. 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
5. Kang AY, Baek YH, Sohn YJ, Lee SK, Son CH, Kim K, Yang DK: Diffuse alveolar hemorrhage associated with antineutrophil cytoplasmic antibody levels in a pregnant woman taking propylthiouracil. *Korean J Intern Med* 21:240-243, 2006
6. Dolman KM, Gans RO, Vervaat TJ, Zevenbergen G, Maingay D, Nikkels RE, Donker AJ, von dem Borne AE, Goldschmeding R: Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 342:651-652, 1993
7. Romas E, Henderson DR, Kirkham BW: Propylthiouracil therapy: an unusual cause of antineutrophil cytoplasmic antibody associated alveolar hemorrhage. *J. Rheumatol* 22:803, 1995
8. Ohtsuka M, Yamashita Y, Doi M, Hasegawa S: Propylthiouracil-induced alveolar haemorrhage associated with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Eur. Respir.*

- J 10:1405-1407, 1997
9. Harper L, Cockwell P, Savage CO: Case of propylthiouracil-induced ANCA associated small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 13:455-458, 1998
 10. Yoshitaka N, Takayuki T, Yasushi I, Kenji S: Propylthiouracil (PTU)-induced vasculitis associated with antineutrophil antibody against myeloperoxidase (MPO-ANCA). *Int Med* 42:529-533, 2003
 11. Gunton JE, Stiel J, Caterson RJ, McElduff AI: Clinical case seminar: anti-thyroid drugs and antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis. a case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 84:13-16, 1999
 12. Harper L, Chin L, Daykin J, Allahabadia A, Heward J, Gough SC, Savage CO, Franklyn JA: Propylthiouracil and carbimazole associated-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol* 60:671-675, 2004
 13. Jiang X, Khursigara G, Rubin RL: Transformation of lupus-inducing drugs to cytotoxic products by activated neutrophils. *Science* 266:810-813, 1994
 14. von Schmiedeberg S, Goebel C, Gleichmann E, Uetrecht J: Neutrophils and drug metabolism. *Science* 268:585-586, 1995
 15. 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
 16. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ: Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 7:23-32, 1996