

전신성 경화증 환자에서 발생한 경구 Sildenafil (Phosphodiesterase-5 억제제) 투여로 호전된 수지궤양 1예

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김수경 · 정현영 · 김지영 · 김성규 · 최정윤 · 박성훈

= Abstract =

A Case of Digital Ulcer in Systemic Sclerosis, Treated with Oral Sildenafil (Phosphodiesterase-5 Inhibitor, Viagra®)

Soo-Kyung Kim, M.D., Hyun-Young Chung, M.D., Ji-Young Kim, M.D.,
Seong-Kyu Kim, M.D., Jung-Yoon Choe, M.D., Sung-Hoon Park, M.D.

*Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu
School of Medicine, Daegu, Korea*

Systemic sclerosis is a connective tissue disease characterized by cutaneous and visceral fibrosis, as well as vascular disease involving arterioles, small and medium arteries of the peripheral circulation. Digital ulcers, defined as necrotic lesions that occur either at distal aspects of digits or over bony prominence, occur in up to 50% of patients with limited or diffuse systemic sclerosis. These lesions are exquisitely painful, heal slowly, and lead to substantial functional disability. We describe a 59-year-old woman with systemic sclerosis, suffering from a painful, non-healing digital ulcer despite conventional therapies, who demonstrated dramatic improvement with oral sildenafil treatment.

Key Words: Systemic sclerosis, Digital ulcer, Sildenafil

< 접수일 : 2007년 7월 3일, 심사통과일 : 2007년 8월 6일 >

※통신저자 : 박 성 훈

대구시 남구 대명 4동 3056-6

대구가톨릭대학병원 내과

Tel : 053) 650-4577, Fax : 053) 629-8248, E-mail : yourii99@cu.ac.kr

서 론

전신성 경화증은 만성적인 피부와 내부장기(소화기계, 폐, 심장, 신장)의 섬유화를 특징으로 하는 결체조직 질환이다 (1). 이 질환은 피부와 폐, 심장, 신장, 식도, 위, 소장, 대장 등의 여러 장기가 딱딱하게 변화되고 혈관 내경이 좁아져 이로 인해 다양한 증상들이 나타나는 것이 특징이다. 피부 침범은 전신성 경화증의 가장 흔한 증상으로 처음에는 손가락이나 발가락이 조금씩 붓는 증상으로 시작하여 좀더 진행되면 손등과 손목이 두꺼워지고 딱딱해져 손가락의 주름이 소실된다. 손과 발은 레이노 현상에 따라 피부색이 자주 변화하게 되며, 심하게 진행된 환자에서는 손가락이나 발가락에 혈액 순환이 되지 않아 수지나 족지 말단부가 괴사되어 떨어져 나가는 경우도 있다. 저자들은 원위 수지 궤양을 주소로 내원한 전신성 경화증 환자에서 항생제, 칼슘채널 차단제, 안지오텐신 수용체 차단제, 항혈소판 제제 치료와 더불어 경구 sildenafil (phosphodiesterase-5 억제제) 을 추가하여 호전을 보인 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 59세 여자

주 소: 좌측 4번째 원위 수지의 궤양

현병력: 1997년 9월, 손등과 손목, 얼굴의 피부가 두꺼워지는 증상으로 입원하여 항핵항체 양성(1 : 1,280, homogeneous 양성), 항Scl 70 항체 양성으로 확인되고 modified Rodnan skin score (2)는 14점의 제한성 경피증으로 진단받은 후 정기적으로 외래 추적 관찰 중, 좌측 4번째 원위 수지 말단부가 붓고 발적이 생기며 수지 말단부에 피부색 변화가 동반되면서 괴사가 진행하여 내원하였다(그림 1). 식도 내 압검사상 하부식도 괄약근의 압력이 감소되어 식도 침범을 의심할 수 있었으며, 폐기능 검사상 제한성 폐기능 장애 소견은 보이지 않았으나 이후 시행한 흉부 전산화 단층촬영 결과 미만성 간질성 폐질환의 소견이 관찰되었다.

과거력: 당뇨, 고혈압을 비롯한 이전의 특이병력은 없었으며 중증 감염이나 수술력도 없었다. 과거 장기간 복용하였던 약제도 없었다.

가족력: 특이 사항은 없었다.

사회력: 특이 사항은 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 혈압은 110/50 mmHg, 맥박은 분당 80회, 호흡수는 분당 16회, 체온은 36.5°C 이었다. 입술 주위에 굵은 주름을 관찰할 수 있었고 흉부 청진상 호흡음과 심음은 모두 정상하였고, 복부 소견상 장음도 정상이었다. 내부장기 비대 소견은 없었으며 압통이나 반발통도 없었다. 손등과 손목의 피부가 두껍고 딱딱하였으며 손가락의 주름도 관찰할 수 없었다. 좌측 4번째 원위수지의 부종, 발적을 관찰할 수 있었고, 손가락 끝부위는 검게 피부

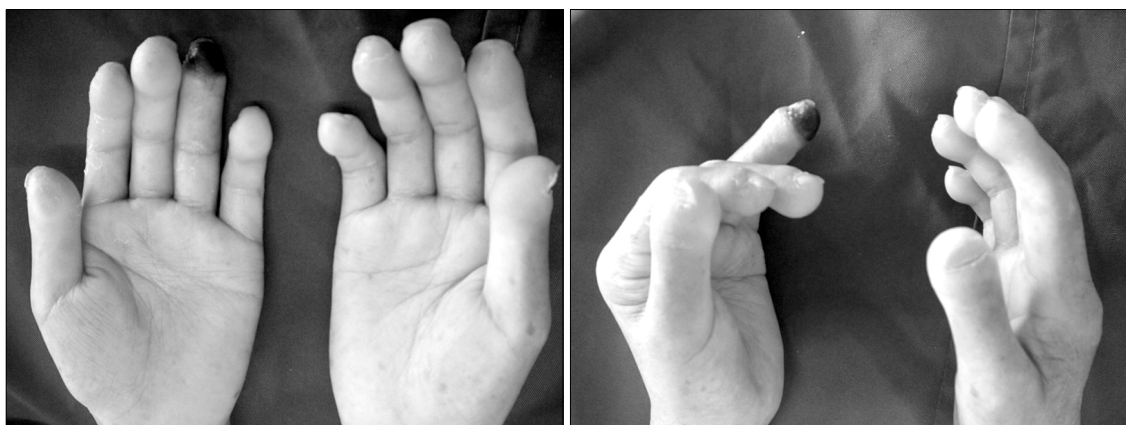


Fig. 1. The patient's left forth finger tip is swollen and shows necrotic change.

색이 변화하였으며 압통을 동반하였다.

검사 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 $4,900/\text{mm}^3$, 혈색소 3.6 g/dL , 혈소판 $327,000/\text{mm}^3$, 적혈구 침강속도 4 mm/hr , C-반응단백 2.3 g/dL 이었다. 생화학적 검사에서 aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) $15/2 \text{ IU/L}$, 혈중요소질소 21.9 mg/dL , 크레아티닌 0.7 mg/dL , 총단백질 6.3 g/dL , 알부민 3.4 g/dL 이었다. 빈혈 검사상 혈청철 $10.2 \mu\text{g/dL}$, 총철결합능(TIBC) $377.3 \mu\text{g/dL}$, 망상적혈구 계산 1.30% , ferritin 2 ng/mL , 비타민 B12 165 pg/mL , 엽산 2.86 ng/mL , 말초혈액 도말검사에서 소아구성 저색소성 소견을 보이는 등 철결핍성 빈혈 소견을 보

였다. 혈청 lactate dehydrogenase (LDH), 간접 빌리루빈은 정상 범위였고, Coomb's 검사는 시행하지 않았으나 말초혈액 도말검사에서 용혈의 증거는 나타나지 않았다. 동맥혈류검사상 좌측 3번째와 4번째 수지 동맥압이 감소되어 허혈성 병변을 의심해 볼 수 있었다.

치료 및 임상경과: 내원 후 안지오텐신 수용체 차단제 150 mg , 프로스타글란딘 I_2 20 mg , 칼슘통로 길항제 30 mg , 부신피질호르몬제 2 mg 복용하였고, 항생제를 정맥 투여하고, 프로스타글란딘 E_1 을 정주, 항응고 치료로 헤파린을 주사하였다. 내원 시 확인한 혈액 검사상 철결핍성 빈혈 소견으로 상부위장관

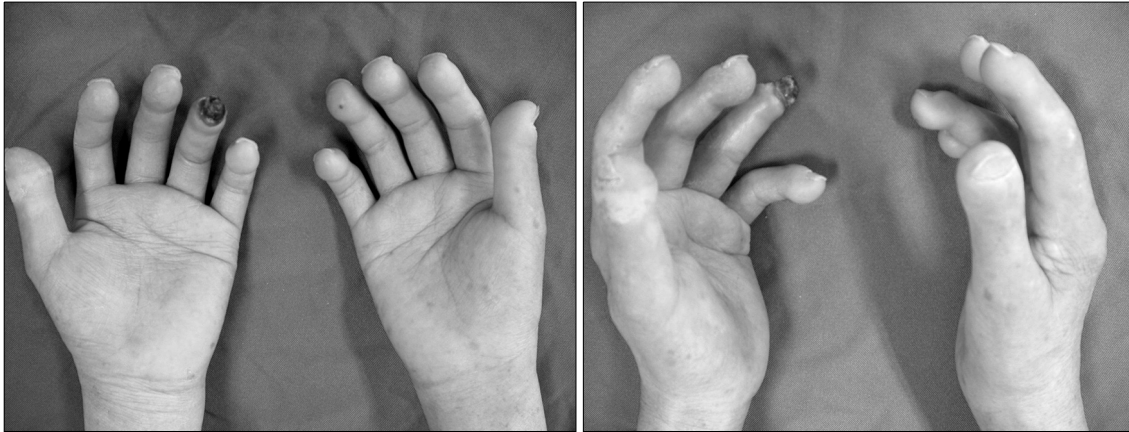


Fig. 2. After one month of oral sildenafil treatment, the swelling and necrotic change of left fourth finger is improving.

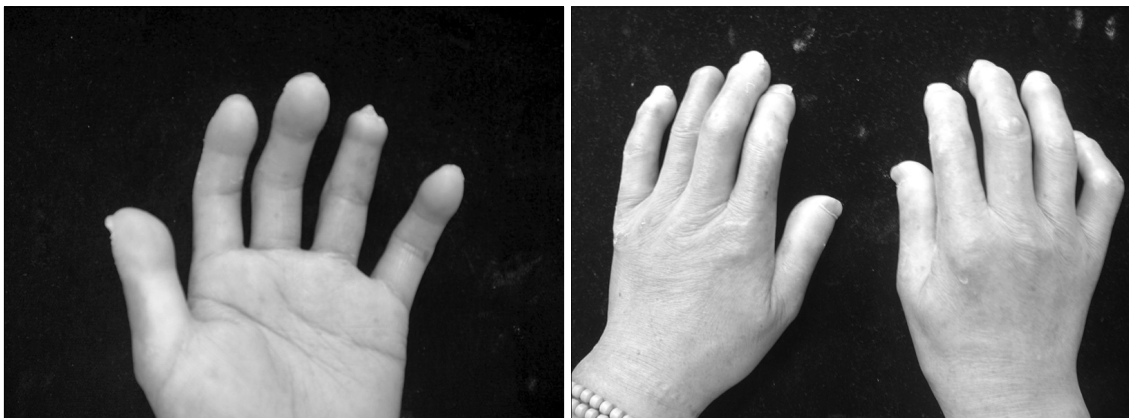


Fig. 3. After three months after treatment, and two months after discontinuation of sildenafil treatment, the finger tip is recovered from necrotic change and resume its color.

내시경 검사를 시행하였으며 식도에 출혈소견이 없는 궤양 소견이 보여 항응고 치료는 보류하고 아스피린 100 mg, pentoxifylline 800 mg을 추가 복용하였으며 기존의 프로스타글란딘 I₂ 제제를 80 mg으로 증량하여 복용하였다. 빈혈에 대한 치료로 농축적혈구 수혈 후 철분제 경구 투여를 시작하였으며, 치료 3개월 후 혈색소 10.4 g/dL로 회복되었다. 이와 같은 치료에도 원위 수지 말단부 괴사는 점차 악화되어 내원 10일째 sildenafil 50 mg을 복용하기 시작하였다. Sildenafil을 추가한 후 3주째부터 통증은 완화되었고 원위 수지의 부종, 발적은 감소하고 피부색 변화도 없어지는 양상을 보여(그림 2), 치료 5주 후에 퇴원하였으며 퇴원 이후 sildenafil을 지속적으로 복용하면서 추적관찰 하였다. 환자는 지속적인 호전을 보이면서 3개월간의 sildenafil 복용 후 수지 말단부의 괴사는 치유되어(그림 3) 약물을 중단하고 현재 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

경피증은 침범 부위와 정도에 따라 전신성과 제한성으로 나눌 수 있으며, 발생 원인은 아직 잘 밝혀지지 않았으나 항핵항체와 여러 자가 항체들이 나타나는 것으로 보아 면역체계에 이상과 관련된 것으로 생각된다.

레이노 현상은 추위나, 외부의 다른 자극에 의해 말단에 생기는 색깔 변화로 전신성 경화증 환자의 혈관이상 of 가장 흔한 현상이다 (3). 말단 궤양은 사지 말단 혹은 이를 덮고 있는 뼈 돌출부위에 발생하는 괴사성 병변으로 (4) 제한성, 혹은 미만성 경피증 환자의 50% 정도에서 나타나는 흔한 증상이다 (5). 이 병변들은 심한 통증을 유발하며 결국 기능장애를 유발할 수 있다. 말단 궤양의 병인은 그 위치에 따라 다양하며 사지 말단 궤양은 레이노 현상에 따른 혈관수축, 섬유조직 증식, 말단에 위치하는 동맥의 혈전형성 등의 과정에서 생기는 조직 허혈과 관련 있다고 생각된다 (4). 손가락 관절, 팔꿈치 관절과 같은 돌출된 뼈에 발생하는 말단 궤양은 반복되는 작은 외상과 관절을 덮고 있는 위축성, 무혈성 조직이 치료되기 어렵기 때문인 것으로 생각된다. 전신성 경화증 환자에서 발생한 말단 궤양의 치료에는 비약

물적 치료와 약물적 치료가 있는데 비약물적 치료에는 레이노 현상의 유발인자를 피하는 것, 니코틴에 노출을 피하는 것 (6), 외상을 피하는 것 등을 포함한다 (1). 약물적 치료방법에는 통증조절, 항생제 사용 등의 보존적 치료와 칼슘통로 길항제, 안지오텐신 수용체 차단제, 안지오텐신 전환효소 차단제, 아드레날린성 알파수용체 차단제, 질산염제제, 경정맥 프로스타사이클린(iloprost, epoprostenol), 경구 엔도텔린 수용체 차단제 등의 혈관 확장제와 phosphodiesterase-5 억제제(sildenafil), 피하 프로스타사이클린 유사체(treprostinil), 항혈소판제제(aspirin, dipyridamole), 항응고제제(heparin, pentoxifylline), 스타틴제제 등의 시험적인 치료방법이 있다 (1,7-9). Sildenafil은 cyclic guanosine monophosphate (cGMP)을 축적하게 하는 phosphodiesterase 5 억제제이다. cGMP는 세포 내 칼슘을 감소시켜 혈관 평활근의 이완과 확장을 야기시켜 전신성 경화증 환자의 말단 궤양의 치료에 기여한다 (10). 2000년 경부터 Lichtenstein이 최초로 레이노 현상을 보이는 10명의 결체조직 질환 환자들에게 하루 50 mg의 경구 sildenafil을 투여하여 좋은 효과를 보인 것으로 알려져 있으며 (11), 이후, 여러 연구에서 phosphodiesterase-5 억제제는 레이노 현상의 증상을 경감시키고 전신성 경화증 환자에서 말단 청색증의 강도와 빈도를 감소시키는데 효과가 있는 것으로 밝혀졌다 (12). 발기부전 치료제로 널리 사용되면서 알려진 부작용으로는 저혈압, 심장부정맥, 심근경색, 뇌혈관계질환, 안면홍조, 두통 등이 있으며 대부분 용량에 비례하여 나타나고 일시적인 것으로 알려져 있으나 (13) Lichtenstein의 증례 (11)에서나 본 증례에서는 특별한 부작용이 나타나지 않았다. 수지 궤양의 치료로 사용되었을 때의 부작용에 관한 자료는 아직까지 증례의 수가 많지 않아 정확히 파악되지 않은 것으로 보인다.

이에 저자들은 기존에 알려진 여러 가지 약물치료와 더불어 경구 sildenafil을 사용하여 수지 궤양의 호전을 보인 경우를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고 한다. 단 기존의 고식적 치료제들의 치료 효과를 판정하기에는 다소 이른 10일 후에 경구 sildenafil을 추가하여 단정적으로 새로운 치료에 의한 효과라고 볼 수만은 없을 수도 있으나, 향후 더 많은 증례가 축적되어 치료 효과와 부작용 등에 대한 연구

가 있어야 할 것으로 생각된다.

요 약

말단 궤양은 사지 말단 혹은 이를 덮고 있는 뼈 돌출부위에 발생하는 괴사성 병변으로 레이노 현상이나 제한성, 혹은 미만성 전신성 경화증 환자에서 관찰되는 증상이다. 저자들은 말단 궤양을 주소로 내원한 전신성 경화증 환자에 경구 phosphodiesterase-5 억제제(sildenafil) 사용 후 호전을 보인 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Chung L, Fiorentino D. Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2006;5:125-8.
- 2) Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22:1281-5.
- 3) Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:765-81.
- 4) Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:293-313.
- 5) Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:139-53.
- 6) Palesch YY, Valter I, Carpentier PH, Maricq HR. Association between cigarette and alcohol consumption and Raynaud's phenomenon. *J Clin Epidemiol* 1999;52:321-8.
- 7) Janini SD, Scott DG, Coppock JS, Bacon PA, Kendall MJ. Enalapril in Raynaud's phenomenon. *J Clin Pharm Ther* 1988;13:145-50.
- 8) Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999;42:2646-55.
- 9) Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1841-7.
- 10) Gore J, Silver R. Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1387.
- 11) Lichtenstein JR. Use of sildenafil citrate in Raynaud's phenomenon: comment on the article by Thompson et al. *Arthritis Rheum* 2003;48:282-3.
- 12) Rosenkranz S, Diet F, Karasch T, Weihrauch J, Wassermann K, Erdmann E. Sildenafil improved pulmonary hypertension and peripheral blood flow in a patient with scleroderma-associated lung fibrosis and the raynaud phenomenon. *Ann Intern Med* 2003;139:871-3.
- 13) McCullough AR. Four-year review of sildenafil citrate. *Rev Urol* 2002;4 Suppl 3:S26-38.