

□ 증 레 □

Rifampin, Pyrazinamide and Ciprofloxacin에 의한 혈소판 감소증, 자반증 1예

국립의료원 흉부내과

손형대, 김창선, 박미란, 서지영, 류남수, 조동일

= Abstract =

A Case of Thrombocytopenia and Purpura Induced by Rifampin, Pyrazinamide, and Ciprofloxacin

Hyung-Dae Son, M.D., Chang-Sun Kim, M.D., Mi-Ran Park, M.D.,
Ji-Yung Seo, M.D., Nam-Soo Rhee, M.D., Dong-Il Cho, M.D.

The Department of Chest Medicine, National Medical Center, Seoul, Korea

Drug-induced thrombocytopenia and purpura have been developed by many various agents. Rifampin and Pyrazinamide have been known as bactericidal antituberculous drugs, but, the above side effects have been a problem. Especially, hematologic side effects are fatal to patients occasionally. Rifampin-induced thrombocytopenia and purpura have been well known, also, pyrazinamide-induced thrombocytopenia have been reported. A new quilonone agent, Ciprofloxacin, has been commonly used in clinics now, but it's side effects are not known well. So, we report a case of a 23-year-old female with thrombocytopenia and purpura after taking Rifampin, Pyrazinamide, and Ciprofloxacin as antituberculous agents.

Key words : Thrombocytopenia, Purpura, Rifampin, Pyrazinamide, Ciprofloxacin

서 론

1957년 Genus Streptomyces에서 Rifamycin이라 불리는 새로운 항생제가 개발된 이후 1965년부터 Rifampin이 임상에서 주로 결핵의 치료에 이용되어 왔다¹⁾. 그리고, niacinamide유도체인 Pyrazinamide는 산성 환경에서 강력한 살균력을 보이는 특성으로 항결핵제로 사용되고 있으며²⁾, nalidixic acid 유도체이며, 새로운 quinolone제인 Ciprofloxacin

또한 항결핵제로서 임상에서 사용 중이다³⁾. Rifampin에 의한 혈소판 감소증은 잘 알려진 사실이며¹⁾, Pyrazinamide, Ciprofloxacin에 의한 혈액학적 부작용도 유발될 수 있는 것으로 알려져있다^{3,4)}. 이에 저자들은, 23세 여자에서 결핵 치료 도중 Rifampin, Pyrazinamide, Ciprofloxacin에 의한 부작용으로 발생한 것으로 사료되는 혈소판 감소증, 자반증 1예를 경험하였기에 문헌과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자 : 김 ○ 회, 23세, 여자

1차 입원(96년 10월 11일~10월 17일)

주소 : 3개월간의 미열, 기침

병력 : 평소 별다른 불편 없이 지내던 중 내원 3개월 전 미열, 기침 등이 발생하여 이에 대한 관찰 및 치료 위하여 입원함.

과거력 : 특이사항없음.

가족력 : 특이사항없음.

진찰 소견 : 내원 당시 환자는 의식은 명료하였으며, 급성 병색을 보였고, 혈압은 120/80mmHg, 맥박수 76회/분, 체온 37.5°C였다. 결막은 창백하지 않았고 각막에 황달은 없었으며, 좌 쇄골상 임파절이 콩크기(bean-sized)로 만져 졌다. 폐 청진상 특이 사항 없었고, 심잡음은 들리지 않았으며, 복부 소견과 신경학적 검사에는 이상소견 없었다.

검사 소견 : 말초 혈액 검사상 혈색소 9.8g/dl, 백혈구 3800/mm³(호중구 84%, 임파구 11%, 단핵구 5%), 혈소판 130,000/mm³ 이고, ESR 66mm/hr 이었다.

생화학 검사, 소변, 대변검사 모두 정상이었다.

치료 및 경과 : 환자 입원하여 실시한 좌 쇄골상 임파절의 흡인 생검결과 건락성 결핵성 임파선 염이었고, 흉부 단층 촬영 결과 중격동 임파선염 진단되었으며, 기관지 내시경상 약간의 염증소견(non-specific bronchitic type)보였기에, 다제 병용 항결핵요법(HERZ+S)투여하였고, 별다른 부작용이 없어서 퇴원하였다.

2차 입원(96년 10월 21일~11월 26일)

주소 : 약 1주일간의 오심, 구토

병력 : 96년 10월 11일 부터 항결핵제 투여 중인 환자로서 약 1주일 전부터 나타난 오심, 구토 등으로 항결핵제 부작용이 의심되어 이에 대한 관찰 위하여 입원함.

이학적 및 검사실 소견 : 오심, 구토, 경증의 우하복부 통증이 있었고, 혈소판 156,000/mm³, SGOT 52 IU/L, SGPT 75 IU/L 외에는 모두 정상이었다.

치료 및 경과 : 환자의 간 효소치는 200IU/L 이하 였으나,(SGOT 52IU/L, SGPT 75IU/L)과거력상 위장관계 증상을 나타낼수있는 위염, 위궤양등의 기왕력이 없음에도, 오심, 구토등의 간 독성 의심되는 증상이 심하였고, INH(H)에 의한 간독성은 나이에 비례하여 나타난다고 알려져 있고¹³⁾, 또한 RF(R)에 의한 간독성은 주로 direct bilirubin의 증가로 표현되는바, 본 증례에서는 0.6mg/dl로 다소 정상수치 보다는 높았으나, 입원하여 계속 관찰하기로 하고, 임상-경험상 가장 원인일 가능성이 높은 PZA(Z)를 투여 중단하고, HER+S로 치료하며 28일(입원 7일) 실시한 혈액학적 검사에서 간효소치는 정상(SGOT 40IU/L, SGPT 19IU/L, direct bilirubin 0.2mg/dl)으로 되었으나, 혈소판 수치가 77,000/mm³ 이었기에 RF에 의한 혈소판 감소증 의심되어 R은 투여 중단하고, 재차 투여를 시도하지 않았으며, INH는 계속 투여되었음에도 간독성이 나타나지 않았기에 HE+S처방으로 치료중, 11월 1일(입원 10일) 혈소판 152,000 mm³, SGOT 30IU/L, SGPT 10IU/L, Total bilirubin 0.8mg/dl, 항 혈소판 항체(Anti-PLT Ab) 음성, 직, 간접 크롬즈 시험(Direct, Indirect Coombs test) 음성 이었기에, 결핵균 살균력을 높이는 치료를 위하여, 새로운 퀴론제인 Ciprofloxacin을 추가하여 네 가지 약제로 치료 하였다. 11월 7일(입원 16일) 혈소판 수치가 155,000/mm³ 으로 정상으로 되었기에, PZA에 의한 혈소판 감소증을 배제하기 위하여 PZA를 추가한바, 11월 11일(입원 20일) 검사에서 혈소판 2,000/mm³ 으로 나와, 모든 약제 투여 중단하고 혈소판 10pints 수혈하였으며, 11월 14일(입원 23일) 혈소판 74,000/mm³ 이기에 혈소판 감소증의 원인일 가능성이 희박한 INH, MBT, SM(HE+S)세 가지 약제로 치료 하였고, 11월 18일(입원 27일) 혈소판 179,000/mm³으로, 정상으로 되었기에, Ciprofloxacin에 의한 혈소판 감소증을 확

인하기 위하여, Ciprofloxacin을 투여한바, 11월 19일(입원 28일) 혈소판 7,000/mm³이고, 전신에 자반증이 나타나 Ciprofloxacin 투여 중단하고, 위 세 가지 약제(HE+S)만 투여하며, 경과 관찰한 결과, 11월 22일 (Cipro 투여중단 72시간 경과후) 혈소판 113,000/mm³, 자반증 없어졌으며, 다른 부작용 관찰되지 않았기에 11월 26일(입원 34일) 퇴원하였고, 현재까지 외래관찰중 혈소판감소증이나 자반증 보이지 않고 있다.

(약제투여와 혈액학적 소견-Fig. 1).

(자반증이 나타난 시기의 소견-Fig. 2, 3).

고 찰

Rifampin(RF) 은 1957년 Genus Streptomyces 에서 분리되어 1965년부터 임상에 응용되어 왔다. Rifampin은 주로 결핵의 치료에 이용되어 왔는데 작용 기전은 DNA 전사에 관여하는 효소인 RNA polymerase를 억제함으로써 작용한다⁵⁾. 이 약제의 부작용은 주로 간헐적 복용시에 발생하며 드물게는 매일 복용시에도 발생한다. 가장 많은 부작용은 홍조, 소양증, 속, 혈소판감소증등이 있겠다⁶⁾. 이중 혈소판 감소증은 Rifampin 투여후 생길 수 있는 부작용중 비교

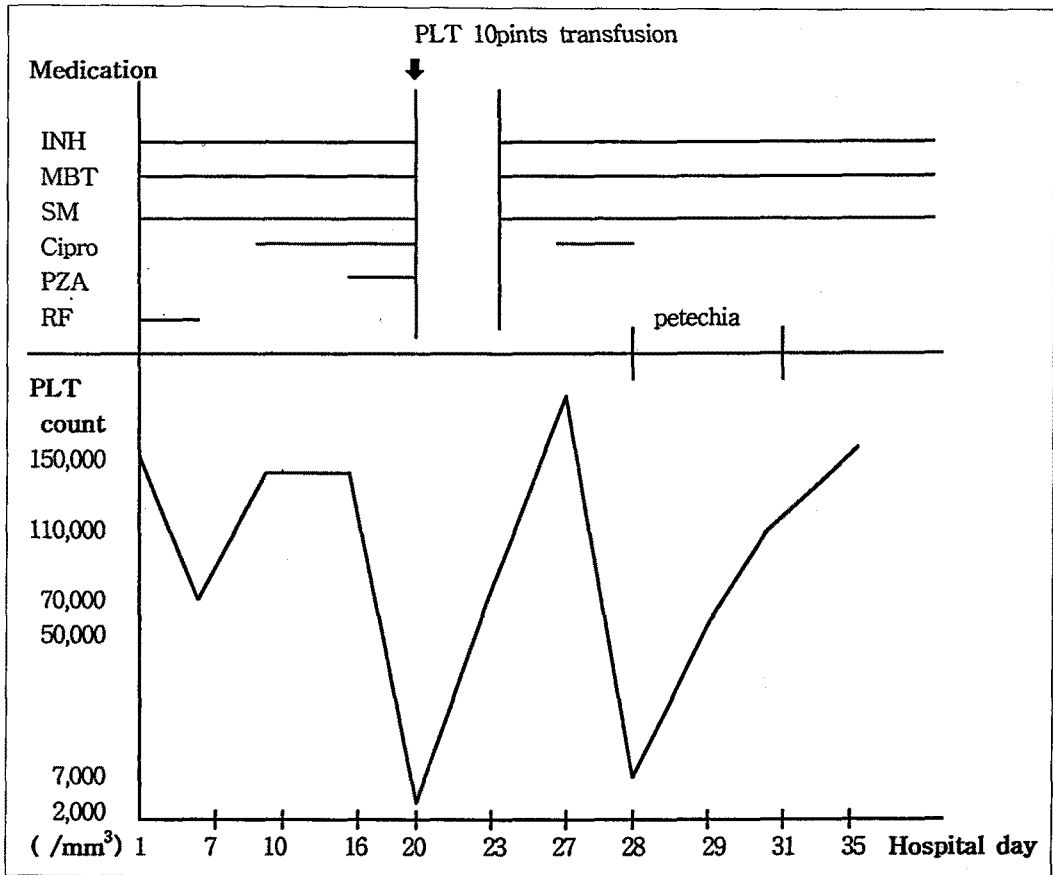


Fig. 1. Hematology data and medicine

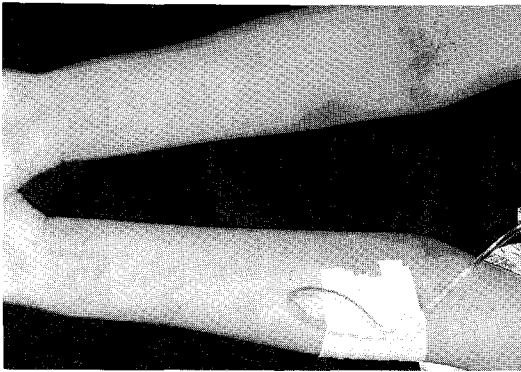


Fig. 2. Multiple pea sized erythematous colored purpura on the upper arm



Fig. 3. Multiple pea sized erythematous colored purpura on the back

적 드물게 일어나는 것으로 알려져 있으며, 이에 동반하여 혈소판 감소성 자반증과 출혈이 발생할 수 있는

데 대개는 간헐적인 복용시에 일어나며 매일 복용시에도 발생한 경우도 보고되었다^{7,8)}. 병인론으로 혈소판 감소증은 면역학적 기전에 의하여 발생하며 이는 환자의 혈청에 IgG와 IgM항체가 존재 하에 혈소판에 보체를 고정시키게 되는 것으로 알려져있으며, 임상적으로 혈소판감소증은 보통 Rifampin 투여 3시간 후에 발생하며 약투여 중지후 36시간 내에 정상 범위로 회복되고, 자반증은 조직학적으로 혈관의 염증 없이 적혈구의 혈관외유출이 관찰되는 것이 특징으로되어있다¹⁾. 본 예의 경우에는 원인은 알 수 없으나 Rifampin투여 약 10일 후에 혈소판 감소증이 나타났으며, 확진을 위한 약물 재투여나, 혈병수축 저지시험 등은 실시하지 않았고, Rifampin투여 중단 약 72시간 내에 정상 수치를 보이는 것으로, Rifampin에 의한 혈소판감소증이라 진단하고 다시는 투여하지 않았다.

Rifampin 외의 항결핵제들도 다양한 혈액학적 부작용을 야기하는 것으로 보고되고 있으며, Pyrazinamide(PZA)은 niacinamide의 유도체로서, 약물기전은 잘 알려져있지 않으나, 특히, 산성 환경에서 강력한 작용을 나타내며 pyrazinoic acid로 전환되어 항균적 작용을 나타내는 것으로 알려져있다⁹⁾. PZA는 간독성외에는 부작용이 드문 것으로 알려져 있으나⁹⁾, 철 적모구성 빈혈(Siderblastic anemia) 을 일으키는 것으로 알려져 있으며^{10,11)}, 혈소판 감소증 또한 보고되고 있다⁹⁾. 본예 에서는 Ciprofloxacin(Cipro)와 중복되나 혈소판 수치가 투여 약 4일후 2,000/mm³까지 감소되는 소견을 보인바, PZA이 혈소판감소증의 원인이라 추정하여 재투여 하지 않았다.

Cipro는 1984년 개발된 새로운 약제로서³⁾, 현재 광범위한 살균력을 특징으로 결핵 치료에 사용되고 있으나 이 약제의 부작용에 대하여는 널리 알려져 있지 않으나, 혈소판 감소증을 일으킨 경우는 보고된바 있다¹²⁾. 본 예에서는 11월 1일 부터 약 10일간 투여 후 혈소판 감소증이 나타나, PZA와 중복 투여되었으나, 약물 투여 중단하였고, 그후 11월 18일 1일 투여후 혈소판 감소 증과 자반증이 재차 나타났기에

약물 투여 즉시 중단하였으며 약 24시간후 혈 소판 수치는 증가하여 약 3일후 정상화되었으며, 자반증 또한 투여 중단 약 3일 후에 사라졌다. 이에 저자들은 Cipro또한 혈소판 감소증의 원인이라 추정 하였다.

RF, PZA, Cipro. 등은 강력한 항결핵 효과 때문에 그 사용이 증가되고 있다. RF에 의한 혈소판 감소증은 잘 알려져 있기에 임상에서 많은 주의를 기울이고 있으나, PZA, Cipro 등은 혈소판 감소증에 대한 임상 보고가 많지 않기에 향후 특히 Cipro에의 부작용, 혈소판 감소증, 자반증에 대한 연구가 필요한 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 RF, PZA, Cipro. 에 의하여 발생한 것으로 추정되는 혈소판 감소증과 자반증이 나타난 환자 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는바이다.

참 고 문 헌

1. 원진형, 허원, 안성구, 이승현, 이경주 : Rifampin에 의한 자반증 1예. 대한피부과학회지 29:6:817, 1991
2. Gerald K. : Drug information, p413, American Hospital Formulary Service, 1996
3. 장우현, 최명식 : 국내분리균주에 대한 Ciprofloxacin 및 9종의 항생제의 시험 관내 항균능. 대한 화학요법 학회지 5:2:137, 1987
4. V.K.Jain, Harsh Vardhan, and O.M. Prakash : Pyrazinamide induced thrombocytopenia. Tubercle 69:217, 1988
5. Wehrii W : Rifampin : Mechanism of action and resistance, Rev Infect Dis 5 : 407, 1983
6. Aquinas SM, Allan WGL, Horsfall PAT et al : Adverse Reactions to Daily and Intermittent Rifampicin Regimens for Pulmonary Tuberculosis in Hong Kong. Br Med J 1 : 765, 1972
7. 김경석, 선우일남, 고윤용등 : Rifampin으로 유발된 혈소판 감소성 자반증. 대한내과학회지 19:635, 1976
8. 김오경, 김훈교, 박성화등 : Rifampin에 의한 혈소판 감소증 1예. 대한혈액학회지 18:113, 1983
9. M.Zierski and E.Bek : Side-effects of drug regimens used in short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. A controlled clinical study. Tubercle 61 : 41, 1980
10. Mack R. Holdiness : A review of blood dyscrasias induced by the antituberculosis drugs. Tubercle 68 : 301, 1987
11. R.K. MacCurdy, M.D., and E.R. Simon, M.D. : Thrombocytopenia and Siderblastic Anemia with Pyrazinoic Acid Amide(Pyrazinamide)Therapy. Chest 57:4:378, 1970
12. McKondrick M. : Ciprofloxacin induced thrombocytopenia[letter]. Journal of Infection 27(2): 213, 1993Sep.
13. William N. Rom : Tuberculosis : P774, Little Brown, 1996