

결핵성 심막염으로 항결핵약을 복용하던 중 발생한 혈구 탐식증후군 1예

가톨릭대학교 의과대학 성모병원 내과학교실

노진희, 강지영, 이보희, 김윤지, 이정은, 민진수, 강민규, 김경희, 윤형규, 송정섭

A Case of Tuberculosis-associated Hemophagocytic Syndrome during Antituberculosis Medication for Tuberculous Pericarditis

Jin Hee No, M.D., Ji Young Kang, M.D., Bo Hee Lee, M.D., Yun Ji Kim, M.D., Jung Eun Lee, M.D., Jin Soo Min, M.D., Min Kyu Kang, M.D., Kyung Hee Kim, M.D., Hyoung Kyu Yoon, M.D., Jeong Sup Song, M.D.

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

A 63-year old woman was admitted to our hospital for an evaluation of thrombocytopenia. She had been diagnosed with tuberculous pericarditis three months earlier in a local clinic and treated with anti-tuberculosis medication. Two months later, thrombocytopenia developed. The medication was subsequently stopped because it was suspected that the anti-tuberculosis medication, particularly rifampin, might have caused the severe platelet reduction. However, the thrombocytopenia was more aggravated. A bone marrow biopsy was performed, which showed moderate amounts of histiocytes with active hemophagocytosis. This finding strongly suggested that the critical thrombocytopenia had been caused by hemophagocytic syndrome, not by the side effects of the anti-tuberculosis medication. Furthermore, the development of hemophagocytosis might have been due to an uncontrolled tuberculosis infection and its associated aberrant immunity. Therefore, she was started with both standard anti-tuberculosis medication and chemotherapy using etoposide plus steroid. One month after the initiation of treatment, the thrombocytopenia had gradually improved and she was discharged in a tolerable condition. At the third month of the follow-up, her platelet level and ferritin, the activity marker of hemophagocytic syndrome, was within the normal range. (*Tuberc Respir Dis* 2008;65:522-526)

Key Words: Hemophagocytic syndrome, Tuberculosis pericarditis, Antituberculosis medication

서 론

Hemophagocytic syndrome (HPS)은 1939년 Scott와 Robb-Smith¹에 의해 최초로 제안된 질환으로 고열, 임파선비대, 간비종대, 혈구 감소증 등의 주 증상과 함께 골수의 혈구 탐구 증식 소견이 진단에 필수적이다. 이 질환은 상염색체 열성으로 유전되는 원발성 혹은 가족성 혈구 탐식성 조직구 증식증과 다른 원인에 의한 이차성 혈구 탐식성 조직구 증식증으로 분류된다. 이차성의 원인으로 Epstein-Barr Virus 등의 바이러스², 세균³, 결핵^{4,5}, 악성종

양(주로 T 세포 림프종), 자가면역질환(류마티스 관절염, 전신성 홍반성 루프스), 면역억제치료, phenytoin 등의 약물, 고영양주입, BCG 접종, Chediak-Higashi 증후군 등이 알려져 있다. 이 중에서 결핵에 의한 HPS는 드물어 저자가 조사한 바에 따르면 국내에서는 최근까지 4예^{6,9}의 증례만이 보고되었고, 대부분이 면역 저하 상황에서 결핵 진단과 함께 발병한 경우였다. 이와 달리, 저자들은 결핵성 심막염으로 진단된 환자에서 2개월간 항결핵제를 복용하던 중 혈구 탐식성 조직구 증식증이 진단된, 매우 희귀한 경험을 하였기에 문헌 고찰과 함께 증례를 보고하는 바이다.

Address for correspondence: Jeong Sup Song, M.D.

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 62, Yeouido-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea
Phone: 82-2-3779-1102, Fax: 82-2-786-1518

E-mail: jssong@catholic.ac.kr

Received: Sep. 21, 2008

Accepted: Oct. 30, 2008

증 례

환 자: 서○○, 63세, 여자

주 소: 혈소판 감소증

현병력: 내원 3개월 전 기침과 근육통으로 타 병원 방문하였다. 일반 혈액 검사에서 백혈구 $8,300/\text{mm}^3$, 혈색소 10.2 g/dL , 혈소판은 $210 \times 10^9/\text{L}$, LDH 550 IU/L 였고 흉부 방사선 촬영에서 심비대 소견 보여 시행한 심초음파에서 심막 삼출 소견이 있어 심막액 천자 검사를 하였다. 심막액의 항산화 염색, 결핵 중합 효소 연쇄반응 및 배양 검사는 모두 음성이었으나, 림프구 80%의 여출액으로 ADA도 72 U/L 로 상승되어 결핵성 심막염이 강력히 의심되어 표 준 항결핵약제 및 스테로이드 치료를 시작하였다. 결핵 치료 2개월째부터 열이 발생하였으나 상기도 감염 증상 등의 발열을 일으킬 만한 다른 감염 증상은 보이지 않았고, 동시에 혈소판 감소증이 발생하여 원인 감별을 위해 시행한 혈액 배양 검사, Epstein-Barr virus (EBV)와 cytomegalovirus (CMV) 항체 검사 또한 이상 소견 발견되지 않았다. 따라서 약제 부작용의 가능성을 고려하여 항결핵제와 스테로이드를 2주간 모두 중단하였으나 혈소판 감소증이 지속적으로 악화되어, 이에 대한 검사 및 치료 위해 본원으로 전원되었다.

과거력 및 사회력, 가족력: 특이 소견 없었다.

이학적 소견: 환자는 급성 병색 소견을 보였다. 혈압은 $140/80 \text{ mmHg}$, 맥박 $103/\text{분}$, 호흡수 $20/\text{분}$ 이었으며, 체온은 37°C 이었다. 환자의 피부 및 두경부 이학적 검사에서 이상은 없었다. 흉부 청진 시 호흡음과 심음은 정상 이었고 기타 부위의 진찰상 특이 소견은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액검사서 백혈구 $3,890/\text{mm}^3$ (호중구 74.5%), 혈색소 9.0 g/dL , 혈소판은 $20 \times 10^9/\text{L}$, 적혈구 침강속도는 120 mm/h , CRP 23.94 mg/L , LDH 337

IU/L 였고, 간 기능과 신장 기능 검사는 정상이었다. 혈액 응고 기능 지표인 PT와 aPTT도 정상 범위였다. 타 병원에서 시행한 혈액검사서 혈청 ferritin은 656.4 ng/ml , fibrinogen 489 mg/dL , triglyceride 63 mg/dL 였다. B형 간염 바이러스 표면 항원과 표면 항체, C형 간염 바이러스 항체는 음성이었으며 본원에서의 Epstein-Barr virus (EBV)와 cytomegalovirus (CMV)에 대한 항체도 음성이었다. 이 외 투베르쿨린 반응 검사, 항산화 객담 검사, 객담의 그람 염색 및 배양 검사, 혈액 배양 검사 모두 특이 소견 없었다.

방사선 검사 소견: 흉부 방사선에서 경도의 심 비대증 이외에 특이소견은 없었다(Figure 1).

심 초음파 소견: 좌심실 수축력은 정상 범위였으며 교착성 심막염(constrictive pericarditis) 소견은 없었으나 국소적인 심막 석회화가 관찰되었다(Figure 2).

골수검사 소견: 골수 흡인 검사에서 세포 충실도는 20%로 감소되어 있었으나, 비전형적인 세포는 관찰되지 않았다. 특징적으로, 조직구의 증가와 혈구 탐식소견이 관찰되었다(Figure 3). 결핵에 합당한 건락 육아종 조직 소견은 보이지 않았고, 결핵 중합 효소 연쇄반응, 항산균 염색 검사는 모두 음성이었다.

치료 및 경과: 환자는 내원 초 간헐적인 고열과 혈소판 감소증 이외 출혈 등의 다른 임상 증상은 없었다. 총 3주간 지속적으로 항결핵제를 중단하고, 예방적 혈소판 수혈을 시행하며 보존적 치료를 하였으나 혈소판 수치가 호전



Figure 1. Chest X-ray shows mild cardiomegaly.

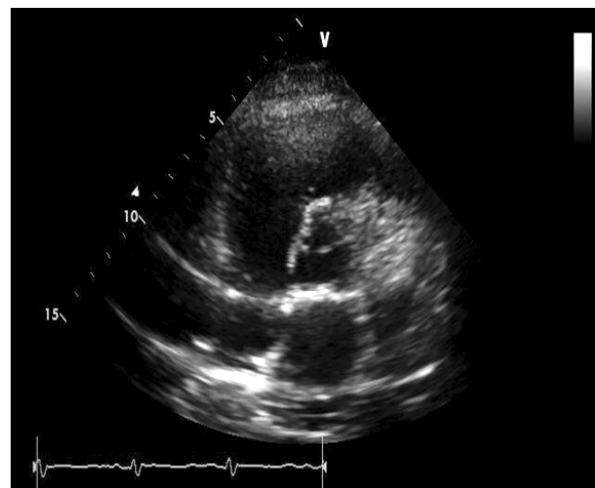


Figure 2. Echocardiogram shows focal calcification of the pericardium, which was possibly caused by tuberculous pericarditis.

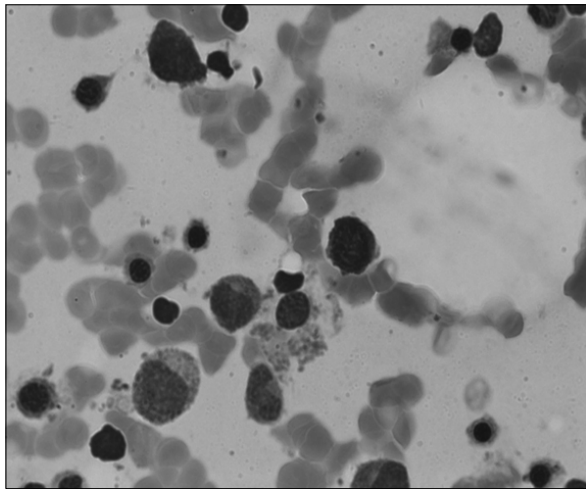


Figure 3. Bone marrow aspirate reveals histiocytes showing active hemophagocytosis (H&E stain, $\times 1,000$).

되지 않아, 입원 3병일째 골수 검사를 시행하여 혈구 탐식 증후군을 진단하였다. 이후 표준 항결핵요법 및 스테로이드(dexamethasone 매일 10 mg/m², 2주간 투여 후 점차 감량)와 etoposide (150 mg/m², 주 2회, 2주간)의 병합 항암 치료 후 혈소판 감소증이 점차 호전되어 퇴원하였으며, 이후 3개월째 외래에서 시행한 혈액 검사에서 혈소판 수치는 정상 범위로 회복되었고, 혈구 탐식 증후군의 활성도 지표인 ferritin 수치도 정상으로 호전되었다(Figure 4).

고 찰

2차성 HPS 중에서 결핵에 의한 혈구 탐식 증후군(tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome)은 매우 드물다. 이에 대해 해외에서는 Brastianos 등⁵이 2006년에 36 증례를 요약, 분석하여 보고한 바 있다. 내용을 분석해 보면, 36명의 환자 중 83%가 폐외 결핵 환자였고 절반 가량이 말기신부전, 암, 후천성 면역 결핍증, 유육종증 등의 기저질환을 동반하고 있었다. 한편, 국내에서는 1994년 Yang 등⁶이 혈액투석환자에서 발생한 증례, 1996년 Park 등⁷이 속립성 결핵에서 발생한 예, 2002년 Yu 등⁸이 신이식 환자에서 발생한 예, 2004년 Shin 등⁹이 부신 결핵에서 발생한 예 등 현재까지 4예가 보고되었다. 위에 기술한 증례들은 상당수가 기저질환을 동반하고 있었으며 결핵 진단을 받는 초기에 HPS가 동반되어 확인되는 경우가 대부분이었다. 그러나 본 예는 특별한 기저 질환이 없던 면역력이 정상인 환자에서 결핵성 심막염을 진

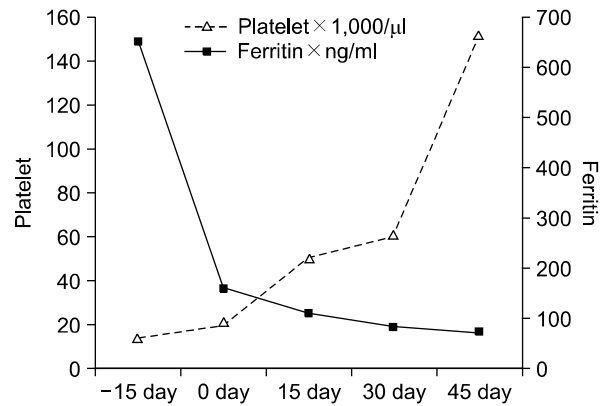


Figure 4. Platelet count was minimally improved, even though antituberculous medication and high dose steroid (1 mg/kg) were started at the time when the patient was diagnosed with tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome (4th hospital day). After substituting steroid to chemotherapy which consisted of etoposide and steroid on the 14th hospital day, platelet count was increased and serum ferritin level was decreased within the normal range.

단 받아 항결핵제를 2달간 복용하고 난 뒤에 HPS가 발생하였다는 점에서 다른 증례들과 차이를 보였다.

이차성 HPS의 경우 병리 기전이 명확하게 밝혀지지 않았으나 결핵균이나 바이러스 등의 감염, 교원성 질환, 악성질환과 같은 원인 질환으로 인해 T-림프구의 자극이 과도하게 되어 IFN- γ , IL-12, IL-18과 같은 T helper type 1 사이토카인이 자극되고 이들이 결국 조직구를 활성화시키면서 정상적인 조혈세포들을 과도하게 탐식하여 질환이 발생하는 것으로 추정하고 있다¹⁰.

HPS의 진단 기준은 1991년 The International Society of Histiocyte에서 처음 제시하였고, 2004년에 개정되었다. 이에 따른 진단으로는 분자생물학적 방법으로 확인(e.g., PRF mutation, SAP mutations, MUNC 13-4 mutation)이 되거나, 다음의 8가지, 즉 1) 고열, 2) 비장 종대, 3) 혈구 감소증(혈색소 ≤ 9 g/dl, 혈소판 $< 100,000/\mu\text{L}$, 중성구 $< 1,000/\mu\text{L}$ 중 2가지 이상), 4) Hypertriglyceridemia (≥ 265 mg/dL) 또는 hypofibrinogenemia (≤ 150 mg/dL), 5) 골수, 비장, 림프절 등에서 조직구의 혈구탐식 소견, 6) 자연 살해 세포의 활성도 저하, 7) Hyperferritinaemia (≥ 500 ng/mL), 8) 수용성 CD25의 상승 중 5가지 이상을 만족시키는 경우를 말한다¹¹.

본 증례는 이와 같은 진단 기준에서 열, 혈구 감소증, 골수의 혈구탐식증, ferritin ≥ 500 ng/mL 등 4가지 기준

만이 부합하여 진단 시에는 전형적인 혈구탐식 증후군으로 확진하기 어려웠다. 하지만 HPS의 기준에 모두 만족하는 전형적인 임상 양상은 뒤늦게 나타나는 경우가 드물지 않게 있으며, 또한 질환 자체가 50%에 달하는 치명적인 사망률을 나타내기 때문에 치료를 가급적 빨리 시작하는 것이 예후에 매우 중요하다고 알려져 있어, 최근에는 위의 진단기준을 다 충족시키지 않아도 HPS가 강력히 의심이 되는 경우 치료를 시작하도록 권고되는 실정이다¹¹. 본 증례도 진단 기준을 모두 만족시키지는 못하였으나, 지속적으로 항결핵약을 복용하고 있어 상대적으로 경한 임상 양상을 보였을 가능성이 있고, 항결핵제 투여 중단 및 혈소판 수혈에도 혈소판 감소증이 악화되었으며, 골수 검사 소견이 매우 전형적이어서 HPS가 혈소판 감소증의 원인일 가능성이 임상적으로 가장 높다고 판단하고, 치료를 시작하게 되었다. 한편, 환자는 골수 검사에서 혈구 탐식 소견을 보이고 있었으나, 결핵의 골수 침범 소견인 건락 육아종성 병변이나 결핵 중합 효소 연쇄반응, 항산균 염색 및 결핵 배양 검사에서는 모두 음성이었다. 따라서, 결핵 자체가 효과적으로 치료되지 않아서 발생하는 결핵에 의한 HPS가 아니라 항결핵약제에 의한 HPS 가능성도 고려해 보았다. 하지만 약물에 의한 HPS의 예는 드물고, 특히 항결핵제가 원인이 되어 HPS가 발생한 증례는 세계적으로 1예¹²만이 보고될 정도로 그 가능성은 매우 희박하였다. 또한 HPS 진단 후 이전과 동일한 항결핵제를 다시 복용하였음에도 혈소판 감소증이 다시 발생하지 않았으므로 이러한 상황들을 종합해 볼 때, 결핵 약제에 의해 HPS가 발생했을 가능성은 떨어질 것으로 사료된다.

이차성 HPS의 치료는 HPS 자체에 대한 치료뿐만이 아니라, 본 질환을 유발한 원인에 대한 조절을 함께 하는 것이 중요하다. 결핵에 의한 HPS의 치료 역시 항결핵제의 단독 투여, 또는 면역 조절 치료(가장 흔히 고용량의 스테로이드나 그외 비장절제술, 혈장교환술, 면역글로불린, epipodophyllotoxin) 혹은 두 치료의 병합 요법 등이 이용되고 있으나, 사망률이 높고 치명적인 경우가 많았다⁵. 본 증례는 HPS 진단 후 결핵 치료 및 고용량(1 mg/kg) 스테로이드 요법을 병행하였으나 혈소판 수치의 증가가 뚜렷하지 않았다. 따라서 항결핵약제를 유지하면서 2004년 개정된 혈구탐식 증후군의 표준 치료 요법에 따른 etoposide와 스테로이드 병합 항암 치료로 변경하였고, 이후 혈소판 수치는 빠른 회복을 보였다. 본 증례는 결핵에 의한 HPS의 치료에 있어서 항결핵제 단독 치료보다는 항암 요법을 병행한 치료가 보다 효과적일 수 있다는 하나의 예시

가 될 수 있을 것이다.

결론적으로, 항결핵제를 복용하고 있다고 하더라도 결핵 환자에서 심한 혈소판 감소증을 보일 때, 그 원인으로 리팜핀 등의 항결핵약제에 의한 부작용 혹은 결핵의 골수 침범 등의 중증 결핵뿐만 아니라 본 예와 같이 결핵과 연관된 혈구 탐식 증후군의 발현일 가능성에 대한 고려도 필요할 것으로 생각된다.

요 약

결핵과 연관된 혈구 탐식 증후군은 매우 드물며 사망률이 50% 정도로 높은 질환이다. 저자들은 결핵성 심막염 진단 후 2달간 항결핵약을 복용하고 있는 환자에서 지속적인 혈소판 감소증을 보이고 골수검사상에서 혈구탐식증을 보였으나 이전에 보고된 증례와는 다르게 경한 임상증상을 보이면서 항결핵약제 및 스테로이드와 etoposide의 병합 항암 치료에 빠른 호전을 보인 예를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Scott R, Robb-Smith AH. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 1939;2:194-8.
2. Mills MJ. Post-viral haemophagocytic syndrome. *J R Soc Med* 1982;75:555-7.
3. Risdall RJ, Brunning RD, Hernandez JI, Gordon DH. Bacteria-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1984;54:2968-72.
4. Campo E, Condom E, Miro MJ, Cid MC, Romagosa V. Tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome: a systemic process. *Cancer* 1986;58:2640-5.
5. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, Sperati J, Karakousis PC. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2006;6:447-54.
6. Yang CW, Lee JH, Kim YG, Kim YO, Lee SH, Kim BK, et al. Tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome in a hemodialysis patient: case report and review of the literature. *Nephron* 1996;72:690-2.
7. Park SS, Kang JH, Kim CH, Chang ED. A case of pancytopenia associated with disseminated tuberculosis and reactive histiocytic hemophagocytic syndrome. *Korean J Hematol* 1996;31:167-73.
8. Yu SE, Kim HW, Shin YS, Kim HS, Lee JM, Kim HJ, et al. A case of tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome in renal transplant recipient. *Korean J Nephrol* 2002;21:1037-42.

9. Shin BC, Kim SW, Ha SW, Sohn JW, Lee JM, Kim NS. Hemophagocytic syndrome associated with bilateral adrenal gland tuberculosis. *Korean J Intern Med* 2004; 19:70-3.
 10. Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmun Rev* 2004;3:69-75.
 11. Roupael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007;7:814-22.
 12. Jain D, Dash S. Pancytopenia due to extensive hemophagocytosis following anti-tubercular treatment. *Am J Hematol* 2004;75:118-9.
-