

항결핵제 복용 중 발생한 호산구성 근염 1예

김현정 · 박정은 · 류영하 · 우대형 · 신경철 · 정진홍 · 이관호
영남대학교 의과대학 내과학교실

Eosinophilic Myositis Induced by Anti-tuberculosis Medication

Hyun Jung Kim, Jung Eun Park, Yeong Ha Ryu, Dae Hyung Woo,
Kyeong Cheol Shin, Jin Hong Chung, and Kwan Ho Lee

*Department of Internal Medicine,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Eosinophilic myositis is a rare idiopathic inflammatory muscle disease, and the patients with this malady present with diverse signs and symptoms such as muscle swelling, tenderness, pain, weakness, cutaneous lesions and eosinophilia. The etiology and pathogenesis of eosinophilic myositis remain elusive. Several drugs may occasionally initiate an immune mediated inflammatory myopathy, including eosinophilic myositis. We report here on a case a 17-year-old female patient who had taken anti-tuberculosis medicine for tuberculosis pleurisy. She presented with many clinical manifestations, including fever, skin rash, proximal muscle weakness, dyspnea, dysphagia and hypereosinophilia. She was diagnosed with eosinophilic myositis by the pathologic study. The muscle weakness progressed despite of stopping the anti-tuberculosis medicine, but the myositis promptly improved following the administration of glucocorticoid. Although drug induced myopathies may be uncommon, if a patient presents with muscular symptoms, then physicians have to consider the possibility of drug induced myopathies.

Key Words: Eosinophilic myositis, Anti-tuberculosis medicine

책임저자 : 정진홍, 대구광역시 남구 대명5동 317-1, 영남대학교 의과대학 내과학교실
Tel: (053) 620-3840, Fax: (053) 623-8201, E-mail: jhchn@med.yu.ac.kr

서 론

호산구성 근염은 근육통, 근육 압통, 근력 저하와 호산구 증가를 특징으로 하는 드문 특발성 염증성 근육 질환이다.¹⁾ 병리 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았으나, 임상에서 치료 목적으로 사용되는 여러 가지 약물이 호산구성 근염을 포함한 면역매개 염증반응을 일으킬 수 있다.²⁾ 약물에 의한 근육 병증은 아무런 증상이 없는 경우부터 경미한 근육통, 심각한 근력 저하를 일으키는 경우까지 임상 양상이 다양하다. 그러므로 환자들이 근육통, 피로감, 근력 저하 등을 호소할 때 약제에 의한 근육병증을 반드시 고려해 보아야 한다.³⁾ 스타틴 계열의 콜레스테롤 저하제, amiodarone, D-penicillamine 등은 이미 근육병증의 원인이 되는 약물로 잘 알려져 있다.⁴⁾ 저자들은 본원에서 결핵성 늑막염으로 항결핵제를 복용하던 환자에서 피부발진과 함께 근력 저하가 생겨 근육 생검을 시행하였고, 호산구성 염증성 근육병증을 진단하였다. 임상에서 항결핵제를 복용하는 환자에서 피부발진, 소화기계 장애, 황달 등은 비교적 흔하게 나타나는 부작용이지만, 근력 저하가 생겨 염증성 근육병증을 진단받는 경우는 드물어 저자들이 경험한 1예를 보고하는 바이다.

증 례

내원 한달 전부터 결핵성 늑막염으로 1차 항결핵제(isoniazide, rifampin, ethambutol, pyrazinamide)를 복용 중이던 17세 여자가 이틀간의 발열을 주소로 본원 응급실을 방문하였다. 환자는 항결핵제 이외에 다른 약물 복용력은 없었고, 가족력은 없었다. 신체 검진에서 환

자 의식은 명료하였고, 혈압은 120/70 mmHg, 맥박수 96회/분, 호흡수 22회/분, 체온은 38.3°C 였다. 환자는 외관상 급성 병색을 보였고, 경부 검진에서 비정상적인 림프선 종대는 관찰되지 않았다. 경한 정도의 호흡 곤란과 기침, 객담이 있었으며 복부 진찰 소견에서 특이 소견은 없었다. 얼굴, 몸통, 사지에 다발성으로 좁쌀 크기의 과립이 홍반성 구진과 반을 형성하고 있었다. 말초혈액검사에서 백혈구 3,160 /mm³ (호산구 7.6%), 혈색소 13.3 g/dL, 혈소판 107,000 /mm³, 적혈구 침강속도 3 mm/hr, C-반응단백 3.128 mg/dL 이었다. 약제에 의한 피부 발진 및 발열로 판단하여 항결핵제 복용을 중단하고, 프레드니솔론 30 mg을 투약하였으나 발열이 지속되었다. 내원 4일째부터 2차 항결핵제(ethambutol 800 mg, closerin 500 mg, levofloxacin 500 mg, kanamycin 2 g/week)를 사용하기 시작했으며, 내원 5일째 말초혈액검사에서 백혈구 18,480 /mm³ (호산구 36%)의 소견을 보여 기생충에 대한 항체를 검사하였고, *Paragonimus westermani* 2.55, *Clonorchis sinensis* 3.35로 항체 역가가 높게 나타나 praziquantel 4.5 g을 투약하였다. 발열 및 호흡 곤란이 호전되어 프레드니솔론을 감량하여 입원 13일째부터는 중단하고 경과를 관찰하던 중 입원 15일째부터 양쪽 하지의 근력 저하가 발생하였다. 신체 검진에서 원위부보다는 근위부의 근력 저하가 심하였고, 피부 발진 및 부종을 동반하였다. 근력 저하는 빠르게 진행되어 삼킴 곤란과 중등도의 호흡 곤란이 생겼으며, 입원 17일째부터 걷는데 지장이 생기고, 19일째는 혼자서 걷지 못하였다. 조음곤란, 복시는 없었으며 삼킴 곤란이 있었으나 감각 장애는 없었다.

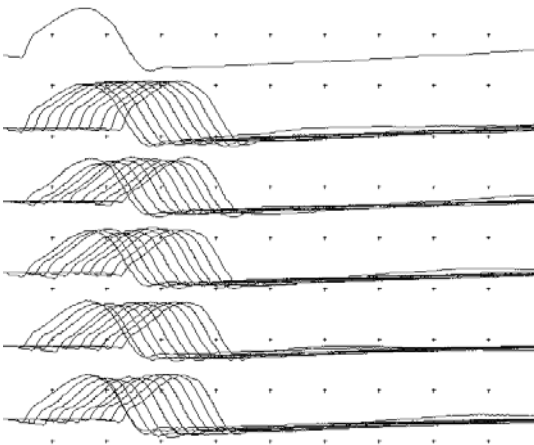


Fig. 1. The result of repetitive nerve stimulation testing. There was no abnormal decremental responses at low rate stimulation (2,3,5 Hz) in the trapezius muscles.

감각 장애가 없는 근위부 침범의 근육병증이 의심되어 신경 전도 검사 및 근전도 검사를 시행하였다. 신경 전도 검사에서 감각 및 운동 신경의 전도 장애는 없었고, 운동 신경을 반복 자극하여 근육을 구성하는 근섬유들의 활동 전위를 합한 복합근육활동전위(compound muscle

action potential, CMAP)가 감소하는지 반복신경자극검사를 시행하였다. 이 검사에서 반복 자극에도 근섬유의 피로가 없었던 것을 통해 중증 근무력증과 같은 신경-근육 접합부 질환의 가능성은 배제할 수 있었다(Fig. 1). 근전도 검사에서는 가쪽넓은근과 앞쪽종아리근, 이두근 등에서 전반적인 근병증 및 다발성 운동신경병증 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 혈중 크레아틴키나제는 6000 U/L로 증가된 소견을 보였고, 호산구 증가 및 근력 저하가 지속되어 가쪽넓은근의 조직검사 시행후 프레드니솔론 1 mg/kg/day를 사용하기 시작하였다. 조직검사 결과에서 림프구, 형질세포, 호산구를 포함한 염증세포가 분포되어 있었고, 근섬유위축과 변성, 괴사와 재생이 관찰되었다. 봉입체(inclusion body)와 기생충은 관찰되지 않았으며 CD4+와 CD8+ T림프구가 관찰되었다(Fig. 3). 조직학적으로는 염증성 근육병증이 의심되었고, 림프구, 형질세포와 함께 호산구의 존재는 호산구성 근염을 시사하는 소견이다. 프레드니솔론

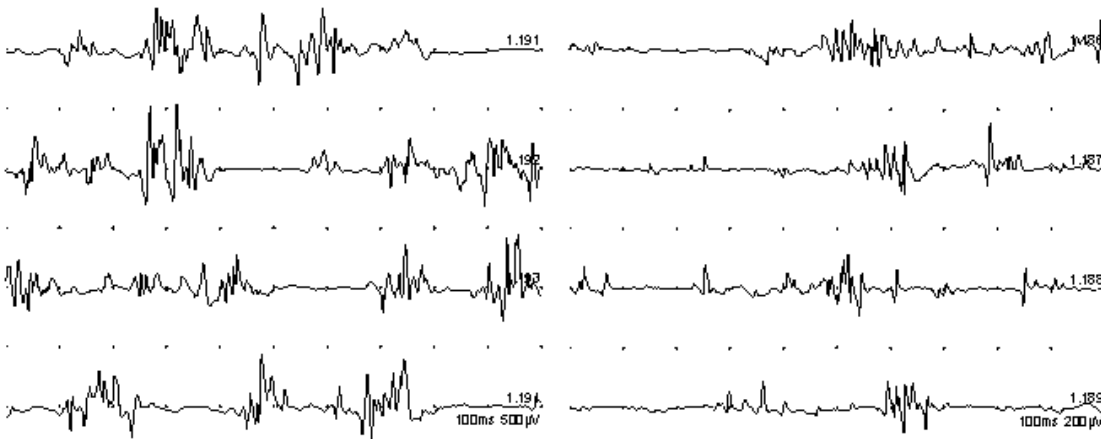


Fig. 2. The results of needle electromyography. There are increased insertional activities, fibrillations, positive sharp waves, and a short duration and small amplitude of the motor unit potential's early recruitment in the tibialis anterior (left) and first dorsal interosseous muscles (right).

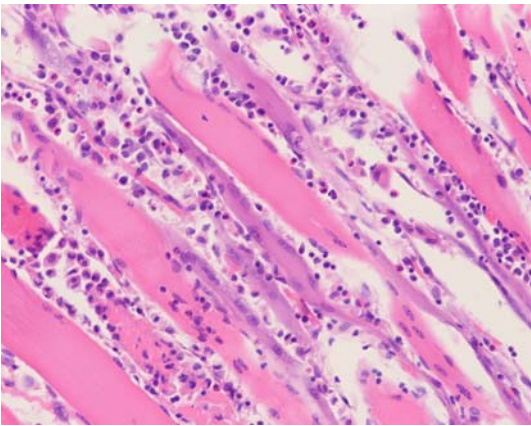


Fig. 3. The vastus lateralis biopsy shows a diffuse inflammatory cell infiltration, and it is mainly lymphocytes, plasma cells and eosinophils. The muscle fibers show atrophy, degeneration, necrosis and regeneration.

복용 다음날부터 증상이 빠르게 호전되어 팔들기, 걷기가 가능하게 되었고, 피부 발진 및 삼킴 곤란도 호전되었다. 이후로 말초혈액검사에서 호산구가 감소하였으며 근력이 호전되어 프레드니솔론을 감량하였다. 다시 1차 항결핵제를 시도하였으나 피부 발진이 생겨 2차 약제로 치료중이다.

고 찰

항결핵제에 의한 약물 발진은 비교적 흔하게 나타나는 편이다. 본 증례에서는 피부 발진과 함께 근력 저하가 생겨 근전도 검사, 신경전도검사 및 조직검사까지 시행하였고, 근육조직 검사에서 호산구성 근염을 진단한 예이다.

국내에서는 폐결핵과 관절염으로 항결핵제 및 cyclooxygenase-2 (COX-2) 억제제를 복용하던 환자가 발열, 림프절 종대, 발진, 호산구의 증가와 간염 등의 소견이 있어 DRESS 증후군(Drug rash with eosinophilia and systemic

symptoms syndrome)으로 진단된 예를 보고한 바 있으며 패취 검사에서 ethambutol과 COX-2 억제제에 강양성 반응을 보였다.³⁾ 본 증례의 환자에서도 호산구성 근염의 원인 약제를 파악하기 위해 추가검사를 시행해 볼 필요가 있겠다. 상기 환자에서도 항결핵제 복용 후 약 6주 만에 증상이 생겼으며, 발열, 피부 발진, 호산구 증가 등의 소견으로 볼 때 DRESS 증후군의 범주에 속한다고 볼 수 있다. DRESS 증후군은 명확한 기전이 밝혀지지 않았으나, 약물 대사 과정에서 여러 가지 요인들에 의해 면역기전과 관련이 있을 것으로 생각된다.⁵⁾

호산구성 근염의 병인은 기생충 감염, 혈관염, 악성 종양과 특발성 호산구 증후군 등을 포함한다.⁶⁾ 증례의 환자에서 기생충 특이 항체 역가가 높아 기생충 감염으로 인한 호산구성 근염의 가능성도 배제할 수 없으나, praziquantel 투약 후에도 발열, 피부 병변 등 임상 경과의 호전이 없고, 조직검사에서도 기생충은 보이지 않았던 점, 스테로이드 투약 중단 후 근력 저하 등의 증상이 생겨 고용량 스테로이드 치료에 즉각적인 반응이 있었던 점 등을 고려할 때, 기생충 감염에 의한 요인보다는 약물에 의한 면역반응 요인이 더 크다고 할 수 있겠다. 환자에서 출혈성 경향이나 자가 항체의 존재 등 혈관염의 증거는 찾을 수 없었으며, 말초혈액에서 호산구 증가가 6개월 이상 지속되지 않은 점에서 특발성 호산구 증후군은 배제할 수 있다.

호산구성 근염에서 근조직이 손상되는 기전으로는 주로 cytokine과 호산구에서 분비되는 여러 종류의 과립이 중요한 역할을 한다. 증가된 interleukin-5는 호산구의 축적을 유발하고, 호산구로부터 과립 단백질을 방출시킨다.⁷⁾ 스

테로이드는 이러한 호산구 과립의 방출을 억제하는데 작용하는 것으로 알려져 있다.⁸⁾

약제에 의한 근육 병증은 증상없이 크레아틴키나제만 증가하는 형태에서부터 근육통, 근육 경련, 근육 위축까지 다양하게 나타날 수 있다. 근육 질환의 증상이 있는 환자에서 약제에 의한 가능성을 고려해야 하는 이유는 약물로 인한 근육병증은 약물을 중지하면 가역적이지만, 그렇지 않을 경우 치명적인 결과를 가져올 수도 있기 때문이다.⁴⁾ 따라서, 근육관련 증상을 호소하는 환자에게서 콜레스테롤 저하제, 아미오다론, 콜히친 등과 같이 잘 알려진 근육병증의 원인이 될 수 있는 약물을 복용하고 있는지, 최근에 추가된 약으로 인해 약물 상호작용에 의한 가능성은 없는지 반드시 살펴보아야 한다.

참 고 문 헌

1. Trueb RM, Pericin M, Winzeler B, Wuthrich B, Burg G. Eosinophilic myositis/perimyositis : frequency and spectrum of cutaneous manifestations. J Am Acad Dermatol 1997 Sep; 37(3pt1):385-91.
2. Trueb RM, Lubbe J, Toriccelli R, Panizzon RG, Wuthrich B, Burg G. Eosinophilic myositis with eosinophilic cellulitis-like skin lesions: Association with increased serum levels of eosinophil cationic protein and interleukin-5. Arch Dermatol 1997 Feb;133(2):203-6.
3. Mastaglia FL. Drug induced myopathies. Practical Neurology 2006;6:4-13.
4. Dalakas MC. Toxic and drug-induced myopathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Aug;80(8):832-8.
5. Lee JH, Park HK, Heo H, Kim TO, Kim GH, Kang DH, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs. J Korean Med Sci 2008;23:521-5.
6. Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS Syndrome): an update. Dermatology 2003;206(4):353-6.
7. Kaufman LD, Gleich GJ. The expanding clinical spectrum of multisystem disease associated with eosinophilia. Arch Dermatol 1997 Feb;133(2):225.
8. Meng Q, Ying S, Corrigan CJ, Wakelin M, Assoufi B, Mogbel R, et al. Effects of rapamycin, cyclosporine A, and dexamethasone on interleukin 5-induced eosinophil degranulation and prolonged survival. Allergy 1997 Nov;52(11):1095-101.