

Propylthiouracil 복용 후 발생한 사구체신염이 동반된 미만성 폐출혈 1예

성균관대학교 의과대학 내과학교실 삼성창원병원 호흡기내과

이지현, 김민수, 이재곤, 김대식, 양혜진, 강경우

A Case of Diffuse Alveolar Hemorrhage with Glomerulonephritis after Propylthiouracil Treatment

Ji Hyun Lee, M.D., Min Su Kim, M.D., Jae Gon Lee, M.D., Dae Sik Kim, M.D., Hae Jin Yang, M.D., Kyung Woo Kang, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Changwon, Korea

Propylthiouracil (PTU) is one of the most common drugs used in the treatment of Graves' disease. There are a number of side effects found with PTU use including fever, rash, arthralgia, and flu-like symptoms. Recently antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) positive vasculitis after PTU treatment was reported as a rare side effect, which can cause diffuse alveolar hemorrhage and glomerulonephritis. A 45-year-old woman with Graves' disease had been treated with PTU for five months, complained of hemoptysis due to pulmonary alveolar hemorrhage causing anemia, and also had hematuria. Simple chest X-ray and HRCT showed bilateral consolidation and bronchoalveolar lavage fluid revealed alveolar hemorrhage. A serologic test was positive for ANCA against myeloperoxidase and proteinase-3. Such findings suggested that the presence of PTU induced ANCA positive vasculitis. Cessation of PTU and the administration of high dose steroids improved the clinical manifestation, radiologic and serologic findings. We observed ANCA titer serially for 6 years. During the follow up period, ANCA titer decreased slowly and stayed within the acceptable upper normal limit.

Key Words: Propylthiouracil; Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic; Hemoptysis

서 론

Propylthiouracil은 갑상선기능항진증환자에게 흔히 투여하는 thiamide계열의 항갑상선제로 3~5%에서 부작용이 나타난다. 두드러기, 가려움증, 피부발진, 발열, 관절통 등의 과민성 반응 및 위장장애, 말초신경장애, 미만성 탈모, 중독성 간염, 무과립구증이 있으며, 드물게는 혈관염

및 약물유발성 루프스 등이 나타날 수 있다. 항호중구세포질항체(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)는 혈관염과 연관된 자가면역질환에서 관찰되는 항체로 최근 PTU복용과 관련되어 ANCA 양성 혈관염이 보고되었다. 대다수의 환자가 2년 이상의 PTU복용력이 있으며, 신장침범 시 반월상 사구체신염(crescentic glomerulonephritis)이 가장 흔한 형태로 보고되었다. 국내에서는 2년 이상 장기간 PTU복용 후 발생한 미만성 폐출혈 4예만이 보고되었으며^{1,2}, 신장침범의 경우 반월상 사구체신염(crescentic glomerulonephritis) 2예, 초점성 분절성 사구체경화증(focal segmental glomerulonephritis) 1예가 보고되었다^{3,4}.

저자들은 그레이브스병으로 5개월간 PTU복용 후 발생한 미만성 폐출혈과 혈뇨를 주소로 내원한 환자에게서 ANCA 양성을 보인 혈관염과, 신 조직 검사를 통해 메산

Address for correspondence: **Kyung Woo Kang, M.D.**
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of medicine, 50, Hapseong 2-dong, Masanhoewon-gu, Changwon 630-723, Korea
Phone: 82-55-290-6006, Fax: 82-55-290-6654
E-mail: kangkw9@naver.com

Received: Sep. 17, 2011

Revised: Sep. 30, 2011

Accepted: Oct. 7, 2011

지옴증식성 사구체신염(mesangial proliferative glomerulonephritis)을 확인하였다. 저자들은 이전의 보고들에 비해 PTU복용기간이 상당히 짧았으며 드문 형태의 신장 침범을 보인 환자를 경험하였고, 6년간 치료종결 후 장기간 ANCA를 추적관찰하여 재발이 없었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 45세, 여자

주 소: 내원 3일 전부터 발생한 호흡곤란 및 객혈

현병력: 내원 5개월 전부터 그레이브스병으로 PTU 100 mg/day 복용 중인 환자로 내원 3일전부터 마른 기침과 운동 시 호흡곤란, 열감이 있어 인근 병원에서 감기에 준해 치료하였으나 증상 호전이 없고, 흉부불편감을 동반한

호흡곤란이 심해지며 객혈이 동반되어 응급실로 내원하였다.

가족력: 특이사항 없음.

흡연력: 비흡연자

진찰소견: 내원 당시 생체징후는 혈압 130/90 mm Hg, 맥박수 112회/분, 호흡수 28회/분, 체온은 37°C였다. 환자의 의식은 명료하였고 급성 병색을 보였다. 전신상태 및 영양상태는 양호하였다. 결막은 다소 창백해 빈혈 소견을 보였으며 공막의 황달 소견은 없었다. 경부에 미만성 갑상선 종대가 촉진되었으나 압통은 없었고 경부 림프절비대는 없었다. 흉부 청진상 양폐야에서 수포음이 들렸으며 심음은 규칙적이었고 심잡음은 없었다. 복부 및 사지 검사상 특이 소견은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액 검사상 혈색소 8.5 g/dL (MCV 76.9 fL, MCH 24.1 pg, MCHC 31.4%), 혈소판 428,000/ μ L, 백혈구 11,700/ μ L였다. 말초혈액 도말 검사상 저색소 소적혈구성 빈혈(hypochromic microcytic anemia)이 관찰되었다. 혈청 내 철농도, 총철결합능, ferritin은 31 g/dL, 302 μ g/dL, 57.41 μ g/mL이었으며 적혈구침강율은 90 mm/hr, CRP 17.10 mg/L로 상승되어 있었다. 내원 시 동맥혈 가스 검사는 pH 7.48, 이산화탄소분압 30.1 mm Hg, 중탄산염 25.3 mmol/L, 산소포화도 96%로 빈 호흡에 의한 호흡성 알칼리혈증이 관찰되었다. 전해질 검사 및 혈청 생화학 검사상 이상 소견은 관찰되지 않았다. 요화학 검사상 pH 5.5, 적혈구 many/HPF, 백혈구 3~5/HPF으로 혈뇨 소견이 있었다. 요 현미경 검사상 이형적혈구(dysmorphic RBC)는 없었으며 요당 및 요단백은 검출되지 않았다. B형 및 C형 간염바이러스 검사상 이상 소견은 없었다. 갑상선기능 검사상 Free T4 2.3 ng/dL (0.8~2.4 ng/dL), TSH 0.01 mIU/mL (0~8 mIU/mL), anti-micro-

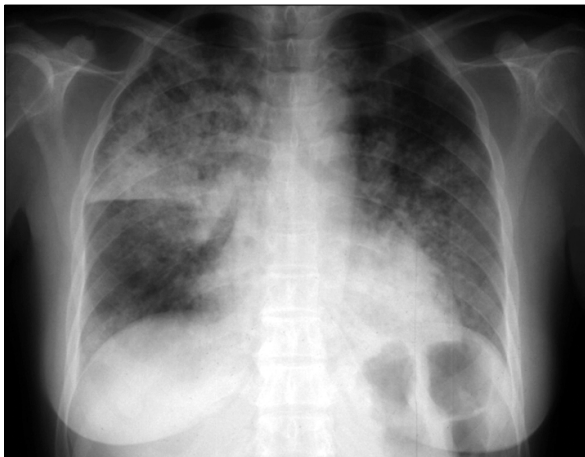


Figure 1. Initial Chest X-ray showing diffuse infiltration in both lung fields.

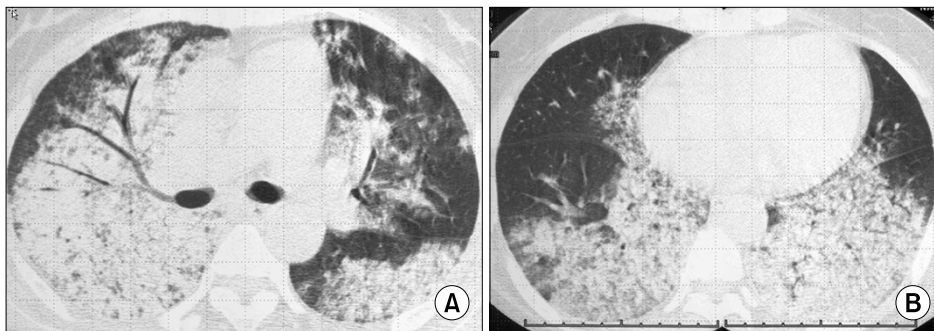


Figure 2. Initial chest CT revealed (A) diffuse consolidation and air-bronchogram in the dependent portion of both upper lungs, and (B) diffuse consolidation and ground glass attenuation in both low lungs. CT: computed tomography.

somal Ab 양성, anti-thyroglobulin Ab 양성이었다. 면역 혈청 검사상 류마티스인자는 9.8 IU/mL 이하, 항핵항체 음성, Anti-GBM Ab, Anti-ds DNA Ab 모두 음성이었으나, ELISA로 측정된 MPO-ANCA 1436.0 AAU (음성 <150 AAU), PR3-ANCA 592.0 AAU (음성 <150 AAU)로 모두 상승되어 있었다.

방사선 소견: 흉부 단순 X-선 촬영에서 양측 폐에 미만성 폐실질 침윤이 관찰되었으며(Figure 1), 고해상도 흉부 단층촬영(HRCT)에서 미만성 폐경화 및 간유리 음영이 관찰되었다(Figure 2). 심부전으로 인한 폐울혈 및 폐출혈을 배제하기 위해 시행한 심초음파 검사상 박출계수 60%로 정상이었고 관막의 이상 소견은 없었다.

기관지내시경 소견: 주기관지 전반에 혈성 분비물이 고여 있었고(Figure 3A) 기관지 폐포 세척술을 우중엽에서 시행하였다. 생리식염수 주입 후 회수하는 세척액에서 점차 짙어지는 혈성 분비물을 확인할 수 있었다(Figure 3B). 기관지 폐포 세척술 후 살펴 본 각각의 기관지점막에서는 출혈병변이 없었다. 기관지세척술을 통해 얻은 검체로 세균배양, AFB 염색 및 배양을 하였으나 동정된 균은 없었다.

병리학적 소견: 경기관지 폐생검을 통해 얻은 폐조직의 Hematoxyline and Eosin (H&E) 염색상 폐포 내에 hemosiderin을 함유한 탐식세포 및 두꺼워진 혈관벽이 관찰되었다. 입원 후 지속되는 혈뇨가 있어 신장조직 검사를 시행하였다. H&E 염색상 메산지움 및 신모세혈관에 염증세포의 침윤을 동반한 미세변화가 확인되었으나 기저막의 비후나 보우만 낭의 경화성 병변 및 섬유화는 관찰되지 않았다. 전자현미경상 사구체간질에 림프구침윤 및 정도

의 섬유화가 관찰되었으며 메산지움세포의 증식을 확인하였다.

치료 및 임상 경과: 내원 당시 백혈구의 증가와 호중구의 좌측편위, 발열을 보이며 흉부 X-선상 양측에 미만성 폐침윤이 동반되어 폐렴 의심하에 2세대 cephalosporin (cefotiam)과 macrolide (roxithromycin)로 경험적 항생제 치료를 하였다. 빈혈 및 선홍색 객혈이 지속되며 흉부 고해상도 CT상 간유리음영 및 폐경화가 양측 폐하엽에 주로 분포되어 있어 미만성 폐출혈 의심하에 기관지내시경 검사를 통해 폐출혈 확인 및 경기관지 폐생검을 시행하였다. 내원 시 혈뇨 및 폐출혈이 있어 혈관염 의증하에 methylprednisolone 500 mg을 하루 2회 정맥주사하였으며 이후 임상증상 및 흉부 X-선상 호전되어 3일마다 절반 용량으로 감량하여 9일 뒤 prednisolone 1 mg/kg을 경구로 투약하였다. 호흡곤란 및 객혈은 호전되었으나 혈뇨가 지속되어 혈관염의 신장침범 의심하에 신조직 검사를 시행하였다. 전자현미경상 메산지움증식성 사구체신염으로 진단하였으며 ANCA 역가상승 소견을 보여 PTU로 인한 ANCA 양성 혈관염 의심하에 갑상선 기능 검사를 통해 정상 갑상선 기능을 확인 후 PTU를 중단 하였다. 이후 흉부 X-선사진에서 양측 폐야의 미만성 침윤병변의 감소(Figure 4), 혈뇨가 호전 되어 단계적으로 스테로이드를 감량하였으며 입원 17일만에 퇴원하였다. 퇴원 후 prednisolone 15 mg/day로 감량하여 1개월간 복용하였다. 발병 2개월 후 MPO-ANCA 592 AAU, PR3-ANCA 113 AAU로 감소하였으며 발병 3개월이 경과한 시점에 추적관찰한 MPO-ANCA 287 AAU, PR3-ANCA 119 AAU로 감소

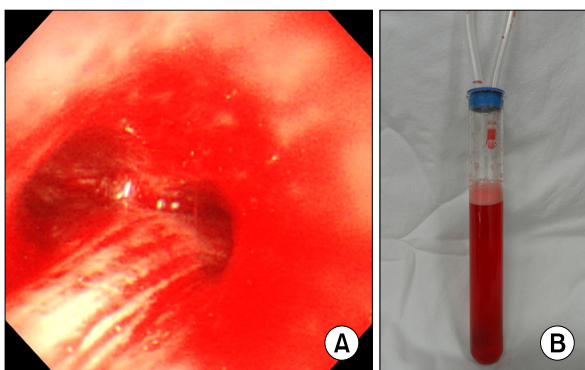


Figure 3. (A) Bronchoscopic finding demonstrated diffuse hemorrhage at the trachea and both main bronchi. (B) Bronchoalveolar lavage fluid analysis found that pinkish blood was retrieved from the right middle lobe.

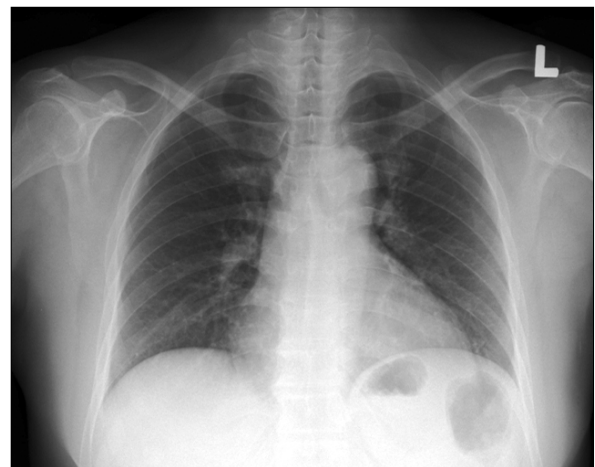


Figure 4. Follow up chest X-ray indicated resolution of previous infiltration.

하였다. 이후 prednisolone 7.5 mg/day으로 감량하였으며 발병 6개월째 prednisolone복용을 중단하였다. 퇴원 후 외래에서 시행한 흉부 X선 사진상 미만성 침윤은 소실되었으며 증상의 재발은 없었다. ANCA는 서서히 감소하여 3년 뒤 정상범위로 회복되었으며 6년간 추적검사 하였으나 역가의 갑작스런 증가 없이 정상상한선으로 유지되었다. 6개월 후 시행한 갑상선기능 검사결과 Free T4 1.6 ng/dL, TSH 0.2 mIU/mL로 정상 갑상선기능을 유지하였다. 현재 메산지움증식성 사구체신염으로 면역억제제 없이 안지오텐신 전환효소억제제로 혈압조절 하면서 외래 경과관찰 중이다.

고 찰

미만성 폐출혈은 폐소혈관의 출혈로 정의되며 대부분 혈관기저막의 손상을 동반한다. 출혈의 원인으로는 Goodpasture's syndrome과 같은 항기저막 항체 매개, 전신성 홍반성 루푸스와 같은 면역복합체 매개, 베게너 육아종증, Churg-Strauss syndrome과 같은 ANCA와 연관된 혈관염으로 인한 출혈 및 이차적인 원인으로 약물에 의한 출혈로 분류할 수 있다. 본 증례에서와 같이 ANCA와 연관된 혈관염을 유발하는 약제로는 항갑상선제(PTU, Methimazole, Carbimazole), Penicillin, Hydralazine, Nitrofurantoin, Amiodarone 등이 있다.

Propylthiouracil로 인한 ANCA 양성 혈관염은 1993년 Dolman 등⁵이 PTU를 복용 후 혈관염이 발생한 환자에서 ANCA를 발견한 이후 드물게 보고되고 있다. 약제와 연관된 혈관염의 경우 주로 anti-MPO Ab에 양성을 보이나, 일부에서는 anti-PR3 Ab에 양성을 보이며 매우 드물게 둘 다 양성인 경우도 보고되었다. Gunton 등⁶에 의하면 ANCA 양성 혈관염환자를 대상으로 Anti-MPO Ab 검사를 시행한 22명 중 18예(82%)에서 양성, anti-PR3 Ab 검사를 시행한 11명 중 8예(73%)에서 양성을 보이며 4예에서 두 가지 모두 양성을 보였다. 본 증례에서는 Anti-MPO Ab, anti-PR3 Ab 모두 높은 역가로 양성을 보였다.

혈관염이 발생하는 시점은 PTU복용 후 언제라도 발병 가능하나, 문헌고찰에 의하면 평균적으로 소아는 약 37개월, 성인에서는 약 40개월 복용 후 발병하는 것으로 알려져 있다⁷. Dhillon 등⁸은 PTU를 2개월 복용 후 미만성 폐출혈이 발생한 환자를 보고한 적 있는데 이는 발병 10년 전부터 불규칙적으로 PTU에 노출된 과거력이 있어 PTU에 감작된 과민반응으로 생각된다. 국내에서 미만성 폐출

혈과 관련된 증례는 4예가 보고되었으며 모두 24개월 이상 장기간 PTU 복용 중 발생하였으나, 본 증례에서의 PTU 복용기간은 5개월로 기존에 보고된 증례에 비해 단기간 복용 후 발생하였다.

PTU 유발 ANCA 양성 혈관염의 발병기전은 명확히 밝혀지지 않았다. 설명 가능한 혈관염의 발병기전으로는 활성화된 호중구의 myeloperoxidase가 분비되면서 PTU를 세포독성물질로 전환시키거나⁹, PTU가 호중구에 축적되어 호중구 내의 myeloperoxidase와 결합하여 myeloperoxidase의 구조적 변화를 만들고 이런 변화가 자가항체 형성을 유도함으로써 혈관염을 유발하며⁷, PTU와 myeloperoxidase의 상호작용으로 헴(Heme)의 구조를 바꾸어 합텐(hapten)으로 작용한다는 것 등이 있다. ANCA가 양성인 모든 환자에서 혈관염이 발생하는 것은 아니며 대부분의 환자들이 발열, 마른기침과 같은 감기증상이 선행되었음을 미루어 볼 때 상기도감염의 원인인 바이러스나 세균의 감염이 혈관염의 유발인자로 작용하는 것으로 보고 있으며⁸, 그레이브스병의 활성화 정도에 따라 발병률이 달라지므로 ANCA 이외의 유발요인이 복합적으로 작용할 것으로 생각된다.

PTU유발 ANCA 양성 혈관염에 의한 주요 장기침범은 사구체신염인데 Gunton 등⁶의 연구에서 신장증상으로 사구체신염이 발생한 18예 중 17예에서 신조직 검사를 시행하였으며 이중 16예(94%)에서 반월상 사구체신염이 확인되었으며 1예에서 메산지움세포 증식 소견을 보였다. 본 증례와 같이 PTU복용 후 폐출혈 및 혈뇨가 지속되어 시행한 신조직 검사상 메산지움증식성 사구체신염을 확인한 경우는 국내에 아직 보고된 바 없다.

치료는 PTU의 중단만으로도 발열 및 관절통 등 전신증상의 호전을 기대할 수 있으나 미만성 폐출혈로 인한 저산소증이 있을 경우 고용량의 스테로이드나 또는 스테로이드와 Cyclophosphamide병합치료를 할 수 있다. 예후는 베게너육아종증과 같이 약제와 연관이 없는 ANCA 양성 혈관염일 경우에 비해 스테로이드나 면역억제제에 반응이 좋다고 알려져 있다. 약제 중단 및 스테로이드치료 후 임상양상의 호전과 함께 ANCA의 역가도 현저히 감소하나 문헌보고에 의하면 33.3%에서만 정상화되었으며 이는 약제와 관련 없는 ANCA 양성 혈관염에서의 정상화 비율(77.3%)보다 낮은 것으로 보고되었다⁷. 또한 ANCA 역가가 높은 상태로 유지될 경우 임상양상의 재발가능성이 높은 것으로 알려져 있어 향후 지속적인 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다¹⁰. 본 증례에서는 진단 당시 Anti-MPO

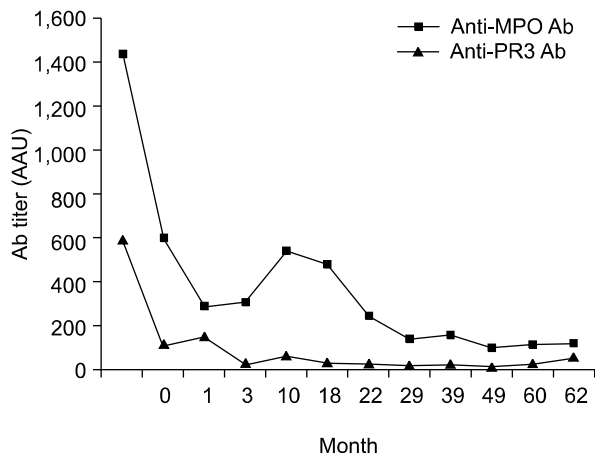


Figure 5. Serial change of serum levels of Anti-MPO Ab and Anti-PR3 Ab titers.

Ab, anti-PR3 Ab 모두 높은 역가를 보였으며 PTU 중단 및 스테로이드치료를 하면서 임상증상의 호전 및 역가의 감소를 확인하였다. 보고된 다른 증례에 비해 복용 후 발병까지의 기간이 짧았기 때문에 약제로 인해 이차적으로 유발된 ANCA 유발성 혈관염이 아니라 원발성 자가면역 질환일 가능성을 배제하기 위해 진단 후 PTU복용을 중단한 상태에서 6년간 주기적으로 추적관찰 하면서 증상의 재발, 요 검사 및 ANCA 역가를 확인하였다(Figure 5). 퇴원 후 추적관찰 하는 동안 객혈 및 호흡곤란의 재발은 없었으며 현미경적 혈뇨는 소실되었다. PTU복용 중단과 동시에 ANCA 역가는 지속적으로 감소하여 3년 뒤 정상범위 내로 회복되었다. ANCA 역가의 갑작스런 증가는 없었으며 정상 상한치에서 지속적으로 유지되어 PTU에 의한 2차적인 ANCA 양성 혈관염으로 진단하였다.

결론적으로 항갑상선제를 복용중인 환자에게서 비교적 단기간 복용 후에도 사구체신염을 동반한 미만성 폐출혈로 나타나는 ANCA 양성 혈관염이 발병할 수 있다. PTU 유발성 ANCA 양성 혈관염은 드물지만 투약을 중단함으로써 회복할 수 있는 질환이므로 증상 발생시 Anti-MPO Ab, anti-PR3 Ab 역가 측정 및 추적관찰이 조기진단 및 치료에 도움이 될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Lee SY, Jung JY, Lee KJ, Lee SH, Kim SJ, Lee EJ, et al. A case of propylthiouracil induced diffuse pulmonary hemorrhage. *Tuberc Respir Dis* 2005;58:78-82.
2. Sun DS, Kim DK, Lee HJ, Lee HY, Kim DJ, Kim ES, et al. A case of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive, propylthiouracil-induced diffuse alveolar hemorrhage in Graves' disease. *J Korean Endocr Soc* 2007;22:215-9.
3. Park YK, Yun YW, Sung SS, Park US, Park SH, Woo JH, et al. Propylthiouracil-associated p-ANCA positive vasculitis with focal segmental glomerulosclerosis. *Korean J Nephrol* 2004;23:997-1003.
4. Kim JH, Kim HW, Jang EC, Jung WR, Ko SH, Shin YS, et al. A case of ANCA-positive crescentic glomerulonephritis after propylthiouracil treatment in Graves' disease. *Korean J Nephrol* 2005;24:305-12.
5. Dolman KM, Gans RO, Vervaat TJ, Zevenbergen G, Maingay D, Nikkels RE, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 1993;342:651-2.
6. Gunton JE, Stiel J, Caterson RJ, McElduff A. Clinical case seminar: Anti-thyroid drugs and antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis. A case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:13-6.
7. Fujieda M, Hattori M, Kurayama H, Koitabashi Y; Members and Coworkers of the Japanese Society for Pediatric Nephrology. Clinical features and outcomes in children with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive glomerulonephritis associated with propylthiouracil treatment. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:437-45.
8. Dhillon SS, Singh D, Doe N, Qadri AM, Ricciardi S, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary capillaritis due to propylthiouracil. *Chest* 1999;116:1485-8.
9. Jiang X, Khursigara G, Rubin RL. Transformation of lupus-inducing drugs to cytotoxic products by activated neutrophils. *Science* 1994;266:810-3.
10. Harper L, Cockwell P, Savage CO. Case of propylthiouracil-induced ANCA associated small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:455-8.