

Ceftizoxime 투약 후 면역용혈빈혈 및 다발장기부전

허진영¹, 안아리², 김형석², 권석운², 안수종¹, 이재용¹, 권병수¹, 오은혜¹, 박도현¹, 허진원¹

울산대학교 의과대학 서울아산병원 ¹내과, ²진단검사의학과

Ceftizoxime-induced immune hemolytic anemia associated with multi-organ failure

Jin-Young Huh¹, Ari Ahn², Hyungsuk Kim², Seog-Woon Kwon², Sujong An¹, Jae Yong Lee¹,
Byoung Soo Kwon¹, Eun Hye Oh¹, Do Hyun Park¹, Jin Won Huh¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Laboratory Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Drug-induced immune hemolytic anemia (DIIHA) is a rare side effect of drugs. DIIHA may cause a systemic inflammatory response that results in acute multi-organ failure and death. Ceftizoxime belongs to the class of third generation cephalosporins, which are the most common drugs associated with DIIHA. Herein, we present a case of a 66-year-old man who developed fatal DIIHA after receiving a second dose of ceftizoxime. He was admitted to receive photodynamic therapy. He had a history of a single parenteral dose of ceftizoxime 3 months prior to admission. On the day of the procedure — shortly after the infusion of ceftizoxime — the patient's mental status was altered. The blood test results revealed hemolysis. Oliguric acute kidney injury developed, and continuous renal replacement therapy had to be applied. On the suspicion of DIIHA, the patient underwent plasmapheresis. Diagnosis was confirmed by a detection of drug-dependent antibody with immune complex formation. Although his hemolysis improved, his liver failure did not improve. He was eventually discharged to palliative care, and subsequently died.

Keywords: Ceftizoxime; Hemolytic anemia; Plasmapheresis

서 론

약물 부작용은 피부 발진 같은 가벼운 증상부터 아나필락시스성 쇼크나 사망에 이르는 중증까지 다양하게 나타난다. 이 중에서 면역용혈빈혈을 일으킬 수 있는 약물은 약 130여 가지로 알려져 있다[1].

세팔로스포린은 약물 유발 면역용혈빈혈을 일으키는 가장

흔한 원인 약물이지만[2], 세팔로스포린에 의해 용혈이 발생하고, 급성 신부전을 비롯한 다발장기부전이 발생하여 사망까지 이르는 중증 증례는 국내에서 보고가 많지 않았다[3-5].

저자들은 3세대 세팔로스포린 중 하나인 ceftizoxime 투약 후 면역용혈빈혈 및 다발장기부전이 발생하여 사망에 이르는 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

66세 남자가 광역학요법(photodynamic therapy) 위해 입원했다. 환자는 5년 전 알코올성 간경변 진단을 받았고, 3개월 전 담관암 진단을 받았다. AJCC/UICC staging system에서 영상학적 검사상 1기로 생각되었으나, 기저의 간경변

Received: May 2, 2016, Revised: August 2, 2016
Accepted: August 11, 2016

Corresponding Author: Jin Won Huh, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-Gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3130, Fax: +82-2-3010-4039
E-mail: jwhuh@amc.seoul.kr

Copyright © 2017 Yeungnam University College of Medicine
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

으로 인해 수술적 치료는 어려운 상황이었다. 따라서 2개월 전 본원에서 광역학요법을 1차례 시행했다. 3개월 전에는 내시경역행쓸개이자조영술을 시행하면서 예방적 항생제로 ceftizoxime을 투약했었고, 특히 합병증은 발생하지 않았었다.

입원 당시 혈압 92/69 mmHg, 맥박수 81회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.0°C였으며, 의식은 명료하였다. 신체검사에서 특이 소견은 관찰되지 않았다. 말초혈액검사에서 백혈구 4,800/mm³ (호중구 40.3%, 림프구 37.4%, 호산구 9.9%), 혈색소 12.6 g/dL, 혈소판 51,000/mm³였다. 생화학검사에서 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST) 46 IU/L (range, <40 IU/L), 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT) 18 IU/L (range, <40 IU/L), 총빌리루빈(total bilirubin, TB) 1.7 mg/dL (range, 0.2-1.2 mg/dL), 혈액요소질소 7 mg/dL (range, 10-26 mg/dL), 크레아티닌 0.91 mg/dL (range, 0.7-1.40 mg/dL), 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH) 291 IU/L (range, 120-250 IU/L)였다. 혈액응고검사에서 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT) 14.5초 (range, 10-13초) (INR 1.29), 활성화부분트롬보플라스틴(activated partial thromboplastin time, aPTT) 33.1초(range, 25.0-35.0초)였다. 흉부 엑스선 검사에서 이상소견을 보이지 않았다. 복부 컴퓨터단층촬영에서 2개월 전 광역학요법을 받을 당시 시행했을 때 관찰되었던 B2 담관확장, 담도내 스텐트 및 담도기종이 이전과 차이 없이 관찰되었다. 간에는 간경변에 의한 것으로 생각되는 결절성 병변이 보였으며, 이 소견도 2개월 전 검사 소견과 차이 없었다.

광역학요법을 시행하기로 하고, 입원 3일 뒤 오전 4시 40분경 예방적 항균제로 ceftizoxime 2,000 mg을 정맥내 주입하였다. 5시 5분경부터 흉부 압박감, 엉덩이 통증이 발생하였다. 당시 혈압 121/72 mmHg, 맥박수 70회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.7°C였다. Meperidine을 투약하면서 통증이 일시적으로 호전되었으나, 오전 8시경 호흡곤란을 호소하면서 맥박수가 123회/분으로 상승하였다. 동맥혈가스분석에서 산도 7.442 (range, 7.35-7.45), 이산화탄소 분압 28.8 mmHg (range, 35-45 mmHg), 산소 분압 103.6 mmHg (range, 83-108 mmHg), 중탄산염 19.8 mmEq/L (range, 23-29 mmEq/L)였고, 젖산 5.3 mmol/L (range, 0.36-0.75 mmol/L)였다. 4시간 뒤 추적한 검사 결과 산도 7.349, 이산화탄소 분압 24.6 mmHg, 산소 분압 120.5 mmHg, 중탄산염 13.7 mmEq/L, 젖산 12.8 mmol/L로 젖산산증이 진행하였다. 이학적 검사에서 의식상태가 악화되어 혼수상태까지 진행했다. 환자는 기관삽관 후 중환자실로 전실되었다. 중환자실에서 혈압이 84/52 mmHg

로 저하되어 norepinephrine을 적용 시작하였고, 기존의 신질환이 없던 환자였으나, 소변량이 시간당 10 cc 이하로 감소하여 지속적신대체요법을 시작했다. 재시행한 말초혈액검사에서 혈색소 8.0 mg/dL로 감소하였고, 용혈가능성 고려하여 시행한 콕스 검사에서 직접 콕스 검사 양성(4+, 항 C3d 항체), 간접 콕스 음성 확인되었다. 적혈구 3단위를 수혈하였으나 다음날 혈색소도 8.0 mg/dL였다. 총빌리루빈은 15.8 mg/dL로 상승하였고, LDH 6,260 IU/L, 혈장혈색소 773.0 mg/dL (range, <5 mg/dL), 합당글로빈 31.0 mg/dL (range, 16-200 mg/dL), AST 2,291 IU/L, ALT 380 IU/L, PT INR 2.91, 크레아티닌 1.98 mg/dL였고, 소변량은 12시간 동안 총 10 mL였다. Ceftizoxime에 의한 면역용혈빈혈 및 급성신부전, 급성간부전이 진행되는 것으로 판단하여 ceftizoxime을 중단하였고, 글루코코르티코이드를 시작했다. 이와 함께 혈장교환술을 시행했다. 혈장교환술시 환자의 혈장색깔은 붉은색으로 확인되었다(Fig 1). 이후 환자의 의식 상태는 혼미상태로 호전되었고, 혈액검사에서는 LDH 3,033 IU/L로 호전되었다.

7일에 걸쳐 혈장교환술을 총 6회 시행했다. LDH는 감소 추세였고, 항 C3d 항체는 음전 확인되었다. 혈색소 수치 역시 안정되어 수혈량이 감소하였다. 혈장교환술 시작한지 8일째, LDH는 915 IU/L까지 감소하였으며 추가 수혈은 필요하지 않았으나, PT INR 1.50 이상이었고, 총빌리루빈은 지속적으로 증가 추세로 29.3 mg/dL였다. 소변량은 55 mL/day 이하로 호전이 없었으며, 지속적 신대체요법을 유지하면서도 혈액요소질소는 입원 당시 확인했던 수치보다 상승하여

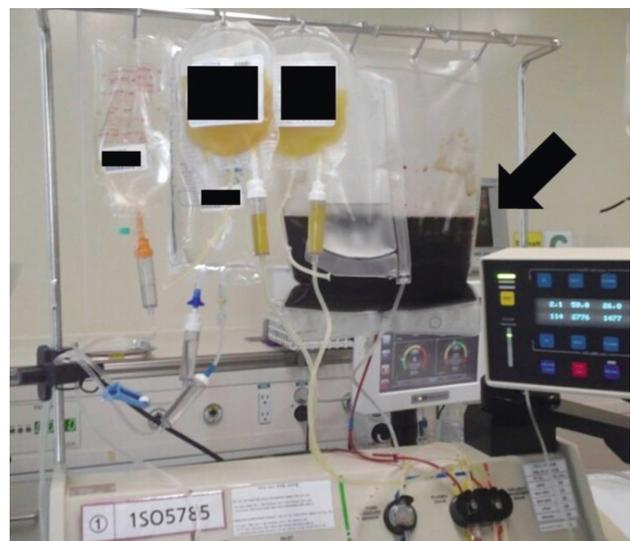


Fig. 1. The results of plasmapheresis on the patient. The color of the filtered plasma was dark red.

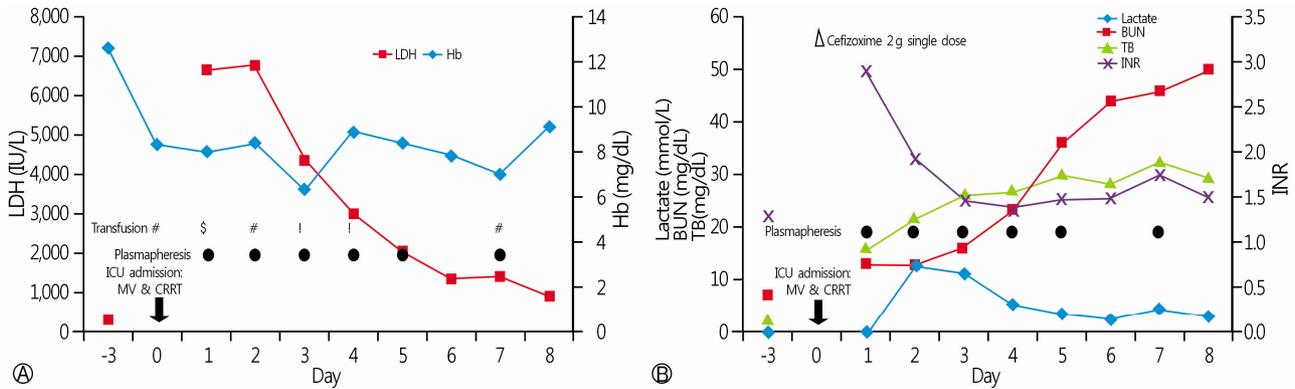


Fig. 2. Clinical course of patient after ICU admission. (A) Blood LD and Hb levels. The cross indicates the day of ICU administration. Black circles indicated the days of plasmapheresis. The elevated LD, after administration of ceftizoxime, began decreasing rapidly on the third day of plasmapheresis. The Hb levels stabilized after the patient underwent plasmapheresis six times. Circled numbers display the number of transfused red blood cell units. (B) Lactate, BUN, TB, and INR levels. The lactate level and INR were decreasing after plasmapheresis. However, total bilirubin level and BUN level were increasing during treatment. ICU, intensive care unit; LD, lactated dehydrogenase; Hb, hemoglobin; BUN, blood urea nitrogen; TB, total bilirubin; INR, international normalization ratio; MV, mechanical ventilation; CRRT, continuous renal replacement therapy.



Fig. 3. (A) Enzyme treated 5% type O blood and 5% type O blood. (B) Result of testing for drug induced immune complex.

최대 53 mg/dL까지 확인되었다. 지속적인대체요법을 지속하면서 매일 900 mL 이상의 체내수분을 제거해야 했다(Fig. 2). 용혈은 호전추세이지만 신부전은 호전이 없으며, 간부전은 비가역적으로 진행되는 것으로 평가하여 혈장교환술을 중단했다. 이후 다발장기부전이 진행하여 보존적 치료를 위해 전원하였다. 이후 면역용혈빈혈 발생 15일째 환자는 사망했다.

약물에 의한 면역용혈빈혈 확진을 위해 환자 혈청과 ceftizoxime을 같이 넣은 시험관에서 응집을 관찰하여 면역복합체에 의한 용혈성 빈혈을 확인하고자 하였다. Phosphate-buffered saline (PBS)에 ceftizoxime을 1 mg/mL로 용해시키고 상층액을 취해 1N NaOH나 1N HCl로 pH가 7.0 되도록 조정하였다. 5개의 시험관에 환자의 혈청 0.2 mL, 약물용액 0.2 mL, AB형 혈청 0.2 mL, PBS 0.2 mL, 각각 혼합한 후, 10개의 시험관에 상기 혼합물을 3방울씩 2조로 넣었다. 1조 시험관 5개에는 효소 처리된 5% O형 적혈구 1방울씩 넣고, 2조 시험관에는 효소 처리되지 않은 5% O형 적혈구를 1방울씩 넣었다.

각 시험관을 잘 흔들어 주며 37°C에 1시간 항온 후 3,400 rpm에서 15초간 원심 침전하여 응집 여부를 관찰하였다(Fig. 3A).

약제에 대한 항체 검사는 Barbitol-buffered saline 10 mL, 1 mL의 세척 O형 적혈구, 300 mg ceftizoxime을 넣고 37°C에서 2시간 항온하였다. 검사할 혈청 3방울과 5% 약제 처리 적혈구를 혼합해 실온에서 15분간 항온한 후 3,400 rpm에서 15초간 원심 침전하여 응집 여부를 관찰하였다. 환자의 혈청과 약물이 포함된 면역복합체 검사에서 응집이 관찰되었다(Fig. 3B). 하지만, 약물을 첨가하지 않은 환자 혈청에서는 음성으로 나타났고(Table 1), 환자의 혈청을 이용한 약제에 해당 항체 검사에서는 약제 처리한 혈구와 약제 미처리한 혈구 모두 Tube법과 Card법에서 음성으로 나타났다(Table 2).

고찰

약물에 의한 면역용혈빈혈은 연간 100만명당 1-4건 정도

로 드물게 발생하는 현상이다[6]. 현재까지 면역용혈빈혈을 유발할 수 있는 약물은 약 130여 가지가 보고된 바 있으며, 2세대 및 3세대 세팔로스포린이 가장 발생 빈도가 높은 약물로 알려져 있다[6]. 진단을 위해서는 약물 사용과 관련된 용혈이 확인되어야 하며, 혈청검사에서 용혈을 유발하는 항체가 확인되어야 한다.

원인이 되는 항체는 크게 약물 비의존적 항체와 약물 의존적 항체 두 가지로 나눌 수 있다. 약물 비의존적 항체의 경우 약물에 의한 면역학적 자극에 의해 생성된 항체로, 혈청학적 반응을 일으키는데 있어 혈청 내 약물의 존재가 불필요하다. 이런 경우 용혈의 근거로 약물 투여 전후 임상양상의 변화에만 의존해야 하기 때문에 약물과의 연관성을 입증하기 쉽지 않을 수 있다. 약물 의존 항체에 의한 용혈의 경우에도 다시 두 가지로 나눌 수 있다. 첫 번째는 drug-treated red blood cell의 합텐(hapten) 의존적 항체에 의해 용혈이 발생하는 경우이고, 두 번째는, 본 증례처럼 혈청 내 약물이 존재할 때 약물 의존적 항체가 적혈구와 결합하여 용혈이 발생하는 경우이다. 합텐 의존적 항체에 의해 용혈이 발생하는 경우는 발생 시간도 더 늦고 중증도도 낮으나, 본 증례처럼 면역복합체 기전으로 용혈이 발생하는 경우는 발생 시점이 더 빠르고 갑작스러울 수 있으며, 용혈의 정도도 심하며 신부전으로 이어질 수 있다[7].

면역용혈빈혈의 가장 우선되는 치료는 원인 약물을 중단

하는 것이다[8]. 이후 가장 먼저 사용할 수 있는 약물은 글루코코르티코이드이다. 많은 환자들이 치료 일주일 내로 반응을 보이는 것으로 알려졌다. 하지만 반응이 없는 경우 그 다음 치료로 비장절제술이 있다. 비장에서 용혈과 항체 생산이 일어나기 때문에 비장을 절제하면 용혈과 항체 생산의 감소를 기대할 수 있다. 비장절제술을 시행했음에도 불구하고 반응이 없는 경우 세포독성약물을 사용해 볼 수 있다. Cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporine 등의 약물이 효과적 인 것으로 알려져 있다[9].

혈장교환술은 병원성 자가항체를 체내에서 제거하는데 유용한 방법으로 알려져 있어 면역용혈빈혈 시 고려할 수 있는 치료 방법이다[10]. Endoh 등이 ceftizoxime에 의한 약물유발 용혈빈혈 시 혈장교환술을 사용했던 증례를 보고한 적 있다. 76세 남성이 ceftizoxime 투약 후 용혈이 발생하였고, 4차례 혈장교환술을 시행했다. 이후 혈장 헤모글로빈 농도는 감소하였으나 혈소판감소가 지속되었고 아스퍼질루스 패혈증 및 뇌출혈이 동반되어 사망하였다[4].

본 증례 환자는 3개월 전 ceftizoxime을 투약했던 과거력이 있었으며, 당시에는 특별한 문제가 발생하지 않았다. 하지만 두 번째 투약 시 쇼크, 급성 신부전, 급성 간부전이 발생했으며, 호전되지 않아 결국 사망에까지 이르렀다. 약물에 의한 면역용혈빈혈에서 급성 신부전은 대량 용혈과 활성화된 보체에 의해서 일어나는데 빈도가 상당히 높은 것으로 알려져 있다. 지속적으로 용혈이 일어나면서 신기능 호전이 없을 경우 혈액투석이 필요하다[11]. 심각한 간손상이 동반되었던 보고들도 있었지만[11,12], 증례 환자의 경우 급성 간부전의 원인으로 기저 질환 악화의 가능성도 고려해야 했다.

혈장교환술을 시행하면서 면역용혈은 감소하는 추세임을 확인하였으나, 다발장기부전으로 진행되는 경과를 막을 수는 없었다. 그리고 글루코코르티코이드를 함께 사용하여 혈장교환술의 정확한 효과를 평가하기는 어려웠다. 약물유발 용혈에서 혈장교환술의 역할에 대해서는 추가적인 연구가 필요하겠다. 저자들은 ceftizoxime 투약 후 발생한 면역용혈 빈혈로 글루코코르티코이드 치료와 혈장교환술을 시행하였

Table 1. Results of testing for drug induced immune complex

	Enzym-treated group O RBCs	Untreated group O RBCs
Patient's serum+ZOX	2+w	4+
Patient's serum+AB serum+ZOX	2+	4+
Patient's serum+AB serum+PBS	Negative	Negative
AB serum+PBS	Negative	Negative

RBC, red blood cell; ZOX, ceftizoxime; PBS, phosphate-buffered saline.

Table 2. Results of testing for drug induced hemolytic anemia

	Tube method		Card method
	Constant temperature control at 37°C for 1 hour	Addition of AHG	Constant temperature control at 37°C for 15 minutes
Cephalothin+washed RBC+PBS	Negative	Negative	Negative
Washed RBC+PBS	Negative	Negative	Negative

AHG, antihuman globulin; RBC, red blood cell; PBS, phosphate-buffered saline.

으나 다발장기부전으로 진행하여 사망한 증례 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Jin-Young Huh, <https://orcid.org/0000-0003-4317-8047>

Jin Won Huh, <https://orcid.org/0000-0002-3449-0461>

REFERENCES

- Garratty G. Immune hemolytic anemia caused by drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:635-42.
- Johnson ST, Fueger JT, Gottschall JL. One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia--a new paradigm. *Transfusion* 2007;47:697-702.
- Goyal M, Donoghue A, Schwab S, Hasbrouck N, Khojasteh S, Osterhoudt K. Severe hemolytic crisis after ceftriaxone administration. *Pediatr Emerg Care* 2011;27:322-3.
- Endoh T, Yagihashi A, Sasaki M, Watanabe N. Ceftizoxime-induced hemolysis due to immune complexes: case report and determination of the epitope responsible for immune complex-mediated hemolysis. *Transfusion* 1999;39:306-9.
- Punar M, Özüt H, Eraksoy H, Çalangu S, Dilmener M. An adult case of fatal hemolysis induced by ceftriaxone. *Clin Microbiol Infect* 1999;5:585-6.
- Mayer B, Bartolmäs T, Yürek S, Salama A. Variability of findings in drug-induced immune haemolytic anaemia: experience over 20 years in a single centre. *Transfus Med Hemother* 2015;42:333-9.
- Rao KV. Drug-induced hematologic disorders. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Michael Posey L, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2014. p. 365-7.
- Salama A. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:73-9.
- Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002;69:258-71.
- Current status of therapeutic plasmapheresis and related techniques. Report of the AMA panel on therapeutic plasmapheresis. Council on Scientific Affairs. *JAMA* 1985;253:819-25.
- Bell MJ, Stockwell DC, Luban NL, Shirey RS, Shaak L, Ness PM, et al. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia and hepatitis in an adolescent with hemoglobin SC disease. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:363-6.
- Longo F, Hastier P, Buckley MJ, Chichmanian RM, Delmont JP. Acute hepatitis, autoimmune hemolytic anemia, and erythroblastocytopenia induced by ceftriaxone. *Am J Gastroenterol* 1998;93:836-7.