

갑상선 중독발증 환자에서 PTU 사용 중 발생한 ANCA 양성 미만성 폐 출혈

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실

김수현 · 송은미 · 백두현 · 오현정 · 김현경 · 최민영
권경주 · 강혜원 · 김서우 · 심은진 · 성연아 · 홍영선

= Abstract =

Propylthiouracil-Induced ANCA-Positive Diffuse Alveolar Hemorrhage in a Patient with Thyroid Storm

Soo Hyun Kim · Eun Mi Song · Doo Hyun Beak · Hyun Jung Oh
Hyun Kyung Kim · Min Young Choi · Kyung Joo Kwon · Hye Won Kang
Seo Woo Kim · Unjin Shim · Yeon Ah Sung · Young Sun Hong

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine

Propylthiouracil(PTU) is a commonly used antithyroid drug in the management of hyperthyroidism. However, it is associated with a variety of side effects. Antineutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)-positive vasculitis is an extremely rare side effect of PTU. We report a case of a patient with diffuse pulmonary hemorrhage while being treated with PTU. A 28-year-old woman was admitted due to fever and abdominal pain. She was diagnosed as Graves' disease 4 years before the admission, and was taking PTU intermittently. Thyroid storm was suspected and we treated her with PTU, hydrocortisone, lugol solution and propranolol. However, coughing was aggravated, with chest X-ray and computed tomography revealing diffuse alveolar hemorrhage. Perinuclear-ANCA was positive. After discontinuation of PTU, all symptoms resolved. In conclusion, ANCA-positive diffuse alveolar hemorrhage is a rare but a potential side-effect of PTU. Therefore, early awareness of this complication is important.

KEY WORDS : Antineutrophil cytoplasmic antibody · Propylthiouracil · Thyroid storm · Diffuse alveolar hemorrhage.

서 론

Propylthiouracil(PTU)은 갑상선 기능 항진증에서

흔히 사용하는 약물로써, 주요한 부작용으로는 무과립구증, 재생 불량성 빈혈, 간 독성, 기질성 폐렴, 피부 발적, 관절통, 혈관염 등이 있다¹⁾²⁾. PTU에 의한 혈관염은 Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies(ANCA)와

연관되는 사구체 신염(glomerulonephritis)를 일으키고, 드물게 미만성 폐 출혈(diffuse alveolar hemorrhage)가 발생한다는 보고가 있다³⁻¹⁰⁾.

저자들은 갑상선 중독발증으로 내원한 그레이브스병 환자에서 PTU 치료 후 ANCA 양성을 보이는 미만성 폐 출혈이 발생한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 28세, 여자.

주 소 : 복통.

현병력 : 내원 4년 전 심계항진, 전경부 종물 관찰되어 타 병원 방문 후 그레이브스병 진단받았다. PTU 처방 받았으나 약물 복용 거의 하지 않고 지내던 중 내원 2일 전부터 발열과 함께 복통, 설사 증상 심하여 내원하였다.

과거력 : 갑상선 기능 항진증 외에 다른 병력 없음.

사회력 : 내원 전까지 10갑년의 흡연력.

진찰소견 : 내원 당시 혈압은 130/70 mmHg, 호흡수는 20회/분, 맥박수는 119회/분, 체온은 38.2°C였다. 환자는 급성 병색을 보이며, 전반적인 갑상선 종대가 있었고, 다소 탈수된 상태였다. 폐 청진에서 특이 소견 보이지 않았고 복부 진찰에서 하복부 통증과 청진시 장음 항진을 보였다.

검사소견 : 갑상선 기능 검사상 T3>651 ng/dL(정상 : 80~200), free T4 6.28 ng/dL(정상 : 0.93~1.7), TSH<0.01 μ U/mL(정상 : 0.27~4.0)였고 갑상선 자극 호르몬 결합역제 면역글로불린(TBII) 153.2 IU/L(정상 : <1.22), 항 마이크로솜 항체 >600 IU/mL(정상 : <34), 항 갑상선글로불린 항체는 2260 IU/mL(정상 : <115)로 증가되어 있었다. 말초혈액 검사상 백혈구 3,000/mm³(PMN 46%), 혈색소 14.1 g/dL, 헤마토크리트 40.6%, 혈소판 152,000/mm³이었고, ESR 2 mm/hr, CRP 0.12 mg/dL였다. 혈액 생화학 검사에서 BUN 7 mg/dL, Creatinine 0.6 mg/dL, Na 135 mEq/L, K 3.6 mEq/L, Cl 101 mEq/L, 칼슘 7.7 mEq/L, 인 3.0 mEq/L, 요산 5.7 mg/dL, 총 단백 5.9 g/dL, 알부민 3.2 g/dL, 총 빌리루빈 0.2 mg/dL, AST 30 IU/L, ALT 27 IU/L이었다. 동맥 혈액 가스검사에서 pH 7.456 mmHg, PaCO₂ 35.3 mmHg, PaO₂ 82.3 mmHg, HCO₃⁻ 24.5 mmol/L였고 소변 검사에서 특이 소견은 없었다.

내원 후 5일째 시행한 혈청학적 검사상 perinuclear-ANCA(p-ANCA) 양성

양성이었고 rheumatoid factor 12.5 IU/mL로 정상이었으며 HBsAg/HBsAb/anti-HCV, ANA, VDRL은 모두 음성이었고, 혈액 및 소변 배양 검사상 동정된 균은 보이지 않았다.

방사선학적 소견 : 내원 시 흉부 단순 X선 촬영에서 특이 소견 보이지 않았으나, 내원 3일째에 양측 폐의 간유리 혼탁화 소견이 보였고(Fig. 1), 흉부 CT에서 미만성 폐 출혈을 시사하는 양측 폐야의 간유리 혼탁화 소견이 관찰되었다(Fig. 2).

치료 및 경과 : 갑상선 기능 항진증의 병력을 가진 환자로서, 내원 당시 발열, 빈맥, 불안감, 복통 및 설사 증



Fig. 1. Chest X-ray on hospital day 4. Bilateral ground-glass opacities, predominantly in both the upper and middle lung zone was seen.



Fig. 2. Chest computed tomography on hospital day 5 showed diffuse ground-glass opacities in both lung fields, suggesting diffuse alveolar hemorrhage.

상과 함께 갑상선 기능 검사에서 갑상선 중독발증 상태였다. 갑상선 중독발증 진단 하에 수액요법과 함께 PTU, hydrocortisone, propranolol 및 lugol 용액을 투여하였다. 입원 3일에 기침 및 콧물 증상이 악화되며 양쪽 폐 청진에서 수포음이 들렸고, 추적 흉부 X선 촬영에서 간유리 혼탁화 소견이 보여 비전형적 폐렴 의증으로 판단되었다. 갑상선 중독발증 치료와 함께 항생제 투여하면서 입원 5일에 발열, 설사 및 복통, 빈맥, 불안 증상 호전되었으나, 기침, 가래 악화되고 경도의 호흡 불편감 호소하였다. 추적 흉부 X선에서 간유리 혼탁화 악화가 소견을 보였고, 고해상도 흉부 CT(High Resolution Computed Tomography ; HRCT) 에서 혈관염과 관련될 수 있는 미만성 폐 출혈을 시사하는 소견이 관찰되었다. 객담 및 혈액 배양 검사는 음성이었고, ESR/CRP는 2 mm/hr/0.05 mg/dL, 백혈구 7,600/mm³(PMN 37.1%)였다.

이의 원인을 규명하기 위해 시행한 혈청학적 검사에서 p-ANCA가 양성이었다고, 이 외에는 특이소견 없었다. 지난 4년간 간헐적으로 복용한 PTU에 의한 ANCA 양성 혈관염에 의한 미만성 폐 출혈 의심하여 일단 PTU의 투여를 중단한 후 메티마졸로 변경하고, hydrocortisone 사용 유지하였다.

기관지 내시경하 기관지 폐포 세척(Bronchoalveolar lavage, BAL)을 고려하였으나 환자 및 보호자의 동의가 구해지지 않아 시행하지 않았다.

PTU 중단 후 기침, 가래 등의 증상은 서서히 호전되었고, 내원 7일째부터 추적 흉부 X선 촬영에서 간유리 혼탁화의 호전 소견 있었다. 내원 10일째 증상이 완전히 소실되었고, 퇴원 후 외래에서 시행한 흉부 X선 촬영에서 간유리 혼탁 소견은 전혀 관찰되지 않았다. 환자는 현재 외래 추적 관찰 중으로 특별한 증상 없는 상태이며, 갑상선 절제술 시행 예정이다.

고 찰

특정 약물 사용에 의해 ANCA 양성 혈관염이 발생할 수 있다는 여러 보고가 있었다. 그 원인으로 보고된 약물로는 hydralazine, anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) agents, sulfasalazine, D-penicillamine, minocycline 등¹⁰⁻¹⁴⁾이 있었으나 임상에서 흔히 사용되는 약물인 PTU에 의한 경우가 많았다³⁻¹⁴⁾. 흔하게 발생하지는 않으나 ANCA 양성 혈관염에 의한 피부 병변,

미만성 폐 출혈이나 사구체 신염의 경우 PTU를 비롯한 약물 사용 여부가 충분히 고려되어야 할 것이다. 이러한 혈관염 중에서 미만성 폐 출혈은 상대적으로 빈도가 적지만, 생명을 위협할 수 있는 정도의 다양한 경과를 나타낼 수 있기 때문에 지속적인 주의와 즉각적인 치료가 필요하다¹⁵⁾. 이전까지 PTU 에 의한 ANCA 양성 미만성 폐 출혈을 일으키는 혈관염 증후군에 대한 보고들이 있었지만 대부분은 사구체 신염과 연관된 예였으며, ANCA 양성 폐 출혈 외에 콩팥 등의 다른 장기를 침범하지 않은 예는 드물었다³⁻⁶⁾¹⁵⁾. 본 증례 환자는 미만성 폐 출혈이 발생하였으나 다른 장기의 침범 소견은 보이지 않았다.

본 증례에서 p-ANCA 양성을 나타내었는데, ANCA 연관 혈관염에서 폐 침범이 있는 경우 대부분 classical-ANCA(proteinase 3-ANCA)는 전형적인 Wegener 육종증과 연관되며, p-ANCA(myeloperoxidase-ANCA)는 폐 모세혈관염이 특징적이며 출혈성 폐포 혈관염의 빈도가 더 높다¹⁵⁾.

이전 보고된 바에 의하면 PTU 복용 후 ANCA 양성 혈관염까지 발병 기간은 수 주에서 수 년까지 다양하다³⁾⁷⁻¹⁷⁾. 이 환자는 그레이브스병으로 진단 후 PTU 복용을 시작한지 4년이 지난 시점에서 미만성 폐 출혈이 발병하였다. 약물 복용이 환자의 불량한 수용 상태 때문에 일정하지 않았고, 이러한 불규칙한 복용이 약물에 대한 감각을 유도할 수 있다는 보고도 있었다⁷⁾.

PTU에 의한 ANCA 양성 혈관염 발병기전은 아직 확실하게 밝혀지지 않고 있지만, 이전 연구들에서 호중구에서 분비되는 myeloperoxidase와 PTU의 관계에서 혈관 손상의 결과로 이어지는 여러 가지 가능성을 제기하였으며, 일부 보고에서 혈관염 발생 이전에 기침, 콧물 등의 감기 증상(flu-like illness)이 있었다는 점을 들어 PTU를 복용하는 환자에서 바이러스나 세균성 감염 때의 호중구가 기폭제가 되어 혈관염을 발생시킬 것이라는 가능성을 제기하였다¹³⁾¹⁴⁾¹⁷⁻¹⁹⁾.

국내 증례에서 PTU 사용과 관련된 혈관염으로 ANCA 양성 사구체 신염, 본 증례와 같은 폐 출혈, 혈관염에 의한 피부 병변 등의 보고가 있었으며⁸⁻¹⁰⁾¹⁸⁾ 침범된 장기와 관련된 증상을 주소를 통하여 내원하여 진단되었다. 그러나 본 증례에서는 수 년간 간헐적인 PTU 복용을 한 환자가 갑상선중독발증으로 내원하였고, 그 치료를 PTU를 포함하여 유지하던 중 ANCA 양성 미만성 폐 출혈이 발생하였다.

드문 발병률과 아직 확실하지 않은 병의 기전에도 불구하고, PTU와 ANCA 양성 혈관염의 관계에 대해서는 비교적 잘 알려져 있는 편이다. 흔히 사용하는 PTU를 복용하는 환자들에게서 ANCA 양성 혈관염 같은 드문 병에 대해 선별검사를 시행하는 것은 불필요한 일이지만, 발생 가능성에 대한 기본적인 인식이 필요하겠다. 발병 시 PTU의 투여 중지가 필요하며, 항갑상선제의 투여가 불가피하다면 메티마졸 등 thionamide 계열의 약물로 바꿔 볼 수 있다¹⁸⁾.

요 약

저자들은 그레이브스병에 의한 갑상선중독발작증으로 내원한 환자에서 PTU 복용과 연관된 ANCA양성 미만성 폐 출혈을 경험하였다. 환자는 4년 전부터 그레이브스병으로 PTU를 불규칙하게 복용하였던 환자로서, 복통으로 내원하여 발열, 심계항진, 설사 등의 증상을 보여 갑상선 중독발증을 진단하고 이에 대한 치료를 시작하였다. 이후 갑상선중독 증상이 호전되었으나, 기침과 호흡 불편감이 악화되면서 청진 시 양쪽 폐하의 수포음이 들렸고, 흉부 X선 촬영 및 HRCT에서 미만성 폐 출혈을 시사하는 간유리 혼탁화 소견을 보였다. 내원 후 모든 배양 검사는 음성이었고 다른 감염을 의심할 만한 소견은 보이지 않았다. 혈청 면역학 검사에서 ANCA 양성으로, ANCA 양성 혈관염에 의한 미만성 폐 출혈로 진단하고 PTU 중단하였다. 이후 증상 소실되었고 추적 X선 촬영에서 완전히 호전되었다.

중심 단어 : 항중성구세포질항체 · 프로필티오우라실 · 갑상선 중독발증 · 미만성 폐 출혈.

References

- 1) Shiran A, Schechtnerb C, Dickstein G : Propylthiouracil induced agranulocytosis in four patients previously treated with the drug *JAMA* 1999 ; 122 : 319-330
- 2) Aksoy M, Erdem S : Aplastic anemia after propylthiouracil. *Lancet* 1968 ; 7556 : 1379
- 3) Dolman KM, Gans ROB, Vervaat TJ : Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 1993 ; 342 : 651-652
- 4) Romas E, Henderson DR, Kirkham BW : Propylthiouracil therapy : an unusual cause of antineutrophil cytoplasmic antibody associated alveolar hemorrhage. *J Rheumatol* 1995 ; 22 : 803
- 5) Ohtsuka M, Yamashita Y, Doi M, Hasegawa S : Propylthiouracil-induced alveolar haemorrhage associated with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Eur. Respir. J* 1997 ; 10 : 1405-1407
- 6) Harper L, Cockwell P, Savage CO : Case of propylthiouracil-induced ANCA associated small vessel vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant* 1998 ; 13 : 455-458
- 7) Dhillon SS, Singh D, Doe N, Qadri AM, Ricciardi S, Schwarz MI : Diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary capillaritis due to propylthiouracil. *Chest* 1999 ; 116 : 1485-1488
- 8) Lee SY, Jung JY, Lee KJ, Kim SJ, Lee EJ, Hur GY, et al : A case of propylthiouracil induced diffuse pulmonary hemorrhage. *Tuberc Respir Dis* 2005 ; 58 : 78-82
- 9) Park CK, Jung YH, Ju JH, Kim HS, Yoon CH, Seo YI, et al : p-ANCA positive vasculitis after propylthiouracil(PTU) medication in a patient with Grave's disease. *J Korean Endocr Soc* 2007 ; 22 : 24-49
- 10) 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 Grave's disease. *J Korean Endocr Soc* 2007 ; 22 : 125-219
- 11) Gao Y, Zhao MH, Guo XH, Xin G, Gao Y, Wang HY : The prevalence and target antigens of anti-thyroid drugs induced antineutrophil cytoplasmic antibodies(ANCA) in Chinese patients with hyperthyroidism. *Endocr. Res* 2004 ; 30 : 205-13
- 12) Zhao MH, Chen M, Gao Y, Wang HY : Propylthiouracil-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1477-1481
- 13) Gunton JE, Stiel J, Caterson RJ, Mcelduff A : Anti-thyroid drugs & Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Positive Vasculitis. A Case Report and Review of the Literature. *J Clin Endocrinol Metabo* 1999 ; 84 : 13-16
- 14) Kang AY, Baek YH, Sohn YJ, Lee SK, Son CH, Kim K, et al : Diffuse alveolar hemorrhage associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies levels in a pregnant woman taking propylthiouracil. *Korean J Intern Med* 2006 ; 21 : 240-243
- 15) Yamauchi K, Sata M, Machiya J, Osaka D, Wada T, Abe S, et al : Antineutrophil cytoplasmic antibody positive alveolar haemorrhage during propylthiouracil

- therapy for hyperthyroidism. Respirology 2003 ; 8 : 532-535*
- 16) Peter A. Merkel : *Drugs associated vasculitis. Current opinion in Rheumatology 1998 ; 10 : 45-50*
- 17) Gao Y, Zhao MH : *Review article : Drugs-induced anti-neutrophil cytoplasmic associated vasculitis. Nephrology 2009 ; 14 : 33-41*
- 18) Kallenberg CGM, Brouwer E, Weening JJ, Tervaert JWC : *Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies : Current diagnostic & pathophysiologic potential. Kidney Int 1994 ; 46 : 1-15*
- 19) Lee H, Katsura H, Miki Y, Kariya K : *Mechanism of inactivation of myeloperoxidase by propylthiouracil. Biochem Pharmacol 1990 ; 39 : 1467-1471*