

## Rifampin으로 유도된 혈소판 감소증 1례

이화여자대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실\*  
손혜영 · 천선희 · 홍기숙\*

= Abstract =

### A Case of Rifampin-induced Severe Thrombocytopenia

Hye Young Son · Seon Hee Cheon · Ki Sook Hong\*

*Department of Internal Medicine, Department of Clinical Pathology,\* College of Medicine,  
Ewha Womans University*

Rifampin-induced thrombocytopenia has been recognized as an immunological reaction associated with intermittent high dose therapy, or after administration of rifampin following an interruption of therapy, and rarely seen with daily low dose therapy.

The patient was a 64 year-old male who was given rifampin 600mg daily for treatment of recurrent pulmonary tuberculosis. He had been received antituberculous treatment including rifampin 4 years ago. Spontaneous gum bleeding, petechiae on whole body, hemoptysis was noted two weeks after initiating the treatment. His platelet count was 5000/mm<sup>3</sup>. Antituberculous medication was discontinued, but the platelet count was not recovered. He died of severe hypoxemia due to pulmonary hemorrhage.

With the essential use of rifampin for the treatment of tuberculosis infections, clinician should recognize the possible complication of this drug causing such serious immunologic reactions as thrombocytopenia, hemolytic anemia, and acute renal failure with daily or intermittent therapy.

**KEY WORDS** : Rifampin · Thrombocytopenia.

## 서 론

Rifampin은 1967년 상품화되어 사용된 이후로 전세계적으로 항결핵 치료제의 기본 요소를 이루어 왔다. 이후 rifampin은 적용영역이 확대되면서 그람 양성균 감염, 특히 포도상 구균 감염증에 주요하게 사용될 뿐만 아니라, Neisseria meningitidis 및 type B Hemophilus influenzae 감염증 환자와의 접촉시 그 예방요법으로도 많이 이용되어 왔다<sup>1)</sup>. 이러한 사용영역의 확대와 더불어 드물

지만 심각한 rifampin의 부작용이 보고되었다. 혈소판 감소와 용혈성 빈혈 및 신부전 등의 부작용은 면역학적 반응으로 이해되며, 이는 대개가 rifampin을 주 2~3회 정도 다량으로 간헐적 사용시 나타나나 매일 소용량으로 사용시에도 발생할 수 있다<sup>2)</sup>.

저자 등은 재발성 폐결핵 환자에서 초치료 후 4년이 경과하여 rifampin을 다시 투여받은 후 심한 혈소판 감소증을 보인 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자 : 지○성, 64세, 남자.

주 소 : 전신의 점상 출혈과 잇몸 출혈, 객혈.

현병력 : 환자는 내원 4년 전 폐결핵 진단을 받고 isoniazid 400mg, rifampin 600mg을 13개월 복용하고, 처음 2개월 동안은 pyrazinamide 1250mg과 KM 0.75mg을 병용하였었다. 환자는 내원 1개월 전부터 기침, 체중 감소 및 발열 등의 증상이 있어 재발성 폐결핵으로 진단받고, isoniazid 400mg, rifampin 600mg, ethambutol 800mg, pyrazinamide 1.5g을 다시 복용하기 시작하였다. 환자는 증세의 호전을 보여 퇴원하였으나, 약 복용 2주만에 내원 5일 전부터 발생한 전신의 점상 출혈과 객혈로 입원하였다.

과거력 : 내원 4년전 폐결핵 진단을 받고 투약 이외의 특이한 사항이 없음.

가족력 : 특이 사항 없음.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 110/70mmHg, 호흡수는 분당 20회, 맥박수는 분당 100회, 체온은 37.0℃였다. 만성 병색을 보였고, 의식은 명료하였으며, 전신의 점상 출혈의 소견을 보였다. 흉부 청진 소견상 우폐야에서 호흡음이 감소되어 있었고, 수포음이 들렸으나, 천명음은 들리지 않았다. 심음은 빠르고 규칙적이었으나 심잡음은 없었다. 복부 검사상 배부 압통은 없었으며, 간 비장도 만져지지 않았다. 신경학적 검사상 정상이었다.

검사 소견 : 본원에서 재발성 폐결핵 진단을 받을 당시 처음 말초 혈액 검사 소견은 혈액소치 10.2g/dl, 헤마토크릿은 30.7%였으며, 백혈구 수는 8,000/mm<sup>3</sup>, 혈소판치는 377,000/mm<sup>3</sup>였다. 그러나 재입원시 혈액소치는 8.0g/dl, 헤마토크릿은 26.0%이며 백혈구 수는 8,200/mm<sup>3</sup>이었고 혈소판치는 5,000/mm<sup>3</sup>으로 감소된 소견을 보였다. 혈청 화학 검사상 BUN 15mg/dl, creatinine 0.9mg/dl, ALT 13 U/L, AST 34 U/L, uric acid 9.6mg/dl이었으며 혈청 IgG 수치는 2050u/ml로 증가된 소견을 보였다. 말초 혈액 도말 소견상 심한 혈소판 감소를 보였으나 적혈구는 용혈 소견 없이 정상적인 모양이었다.

내원 2일째 환자는 객혈과 함께 심한 호흡 곤란을 호소하였으며, 이때 동맥혈 가스 검사는 비강으로 산소를 10 L/min으로 공급하였으나 pH 7.449, PCO<sub>2</sub> 31.5mmHg, PO<sub>2</sub> 36.8mmHg, 산소 포화도는 65.4% 였다. prothrom-

bim time은 13.4초(88.8%)였고, partial thromboplastin time은 23.4 초였으며, fibrinogen은 428mg/dl 이었고, FDP는 10~40μg/ml이었다. 항혈소판 항체는 양성이었다. 환자는 전신 상태가 극히 악화되어 골수 생검은 시행하지 못했다.

흉부 X-선 촬영상 기존의 전반적인 폐 실질의 파괴와 기포성 병변외에(Fig. 1) 양쪽폐야로는 폐출혈에 의한 것으로 생각되는 음영의 증가가 현저히 관찰되었다(Fig. 2).

임상 경과 및 치료 : 환자는 제 2병일째 심한 폐 출혈로 인한 호흡 부전 및 저산소증으로 기도 삽관 후 인공 호흡을 시작하였다. 면역 γ-globulin과 대량의 스테로이드 요법을 시행하였으며, 계속적인 혈소판 농축액의 수혈에도 불구하고 혈소판 수치는 2,000/mm<sup>3</sup> 이하를 보였다. 환자는 제 4병일째 폐출혈로 인한 저산소증으로 사망하였다.

## 고 찰

Rifampin은 1967년 상품화된 이후부터 항결핵 치료의 기본적인 약물로서, 또한 현재는 그람 양성균 감염증에 중요한 치료제로서 이용되고 있다<sup>1)</sup>. Rifampin의 본격적인 사용 이후 소화 기능 장애 및 정도의 간독성이 부작용으로 알려졌으나, 비교적 안전한 약물로 생각되어졌다. 그러나 rifampin의 부작용 가운데 혈소판 감소증 및 급성 신부전, flu-like syndrome 등은 면역학적 기전 등으로

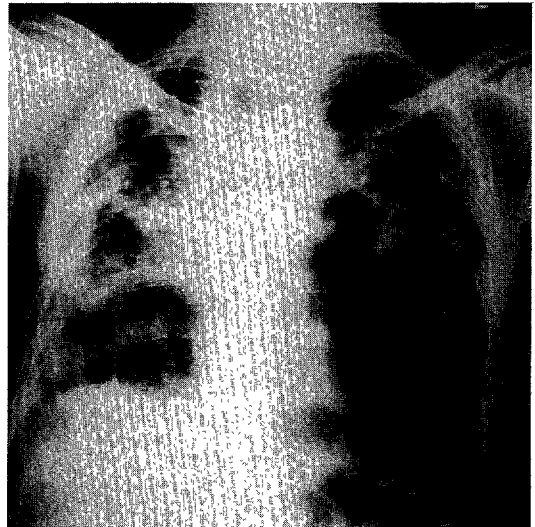


Fig. 1. Chest X-ray of first admission shows destructive change in both upper lung fields and multiple bullae in both lungs.

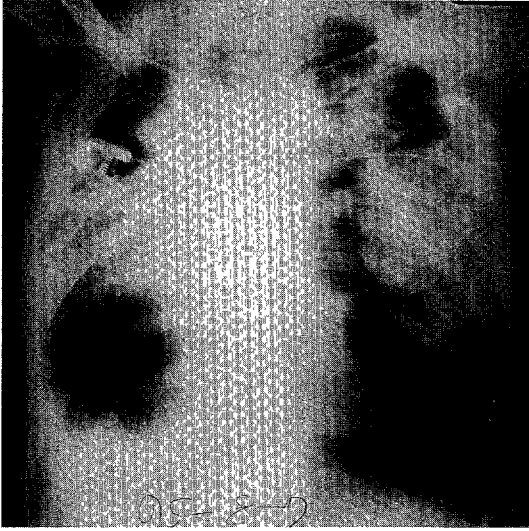


Fig. 2. Chest X-ray of second admission. As compared to first admission, more aggravated patch and ill-defined streaky density suggesting pulmonary hemorrhage was noted on both lung fields.

이해되며, 드물지만 심각한 부작용을 유발할 수 있다<sup>23)34)</sup>  
<sup>5)</sup>. Rifampin 유도성 혈소판 감소증은 1970년대 처음으로 발견된 이후 대개 다량의 rifampin을 주 2회 정도 사용하는 간헐 요법에서 주로 발견할 수 있으며, 그 빈도는 약 6%로 보고 되고 있다<sup>9)</sup>. 국내에서도 김<sup>6)</sup> 등과 원<sup>7)</sup> 등, 그리고 김<sup>8)</sup> 등이 rifampin에 의한 혈소판 감소증을 발표한 바 있다.

이러한 혈소판 감소증은 결핵 초치료의 매일 투여 치료 방법에서도 발생하나, 대부분은 결핵 치료로서 rifampin을 이미 사용했던 환자에서 그 사용을 중단하였다가 다시 rifampin이 포함된 약물로 치료를 시작했을 경우, 또는 재발성 폐결핵에서 그 치료 약물로 rifampin을 다시 이용하게 될 경우에 발생한다<sup>9)10)11)12)13)14)</sup>. 이것은 약물 복용 중단 기간에 충분한 양의 항체가 형성되며, rifampin을 재복용했을 경우 이미 형성된 항체에 의해 강력한 반응이 유발되리라 생각되고 있다.

혈소판 감소증은 rifampin에 대한 항체 (주로 IgG, IgM) 생성이 된 경우, 이러한 항체들이 다시 rifampin 약물 존재 하에 혈소판에서 보체를 결합시켜 결국 혈소판의 파괴를 가져오므로써 일어난다<sup>9)</sup>. 이러한 항체의 생성은 대개 약물의 용량 또는 투여 기간과 직접적인 관련을 가지고 있으나, 치료 기간 등과는 관련성을 보이지 않는다. 또한 증상의 존재 유무와 항체의 역가와는 연관성을 보이

지 않았는데, Bassi등은 32명의 rifampin 복용자에서 항체 형성을 조사한 결과 10명에서 rifampin 의존성 항체를 발견하였으며, 약물 사용 중단 후에는 곧 항체가 소실됨을 보고했다<sup>16)</sup>.

Rifampin에 의해 유도된 항체가 주 2회 다량 요법 보다 매일 투여 방법에서 드물게 나타나는 것은 계속적인 치료 동안에 생성된 항체가 중화되는 것이 주요한 이유이며, 항체군은 다른 알레르기 반응을 일으키기 전에 혈장에서 제거되기 때문이다<sup>17)18)19)</sup>.

Rifampin 유도성 혈소판 감소증은 약물의 투여 시작과 혈소판 감소의 발생과의 일치성 그리고 약물 중단시 회복되는 것으로 확인할 수 있다. 그의 rifampin 의존성 항체의 확인과 면역 항체 검사, 그리고 골수 검사 등을 시행할 수 있다. 진단을 위하여 rifampin을 다시 투여하여 볼 때는 반드시 주의 깊게 시행하여야 한다. 대개 혈소판은 복용 후 3~4시간 이후 정상치 이하로 감소를 보이며, 약물 중단 이후 36시간 내에 정상치로 돌아 온다<sup>9)</sup>. 본 환자에서는 혈소판 감소로 인한 점상 출혈이 나타난 후 5일 동안 환자가 병원을 찾지 않고 투약을 계속하였으며, 이 동안 계속적으로 항체 생성이 증폭되었으리라 생각된다.

Rifampin에 의한 혈소판 파괴의 면역학적 기전은 몇가지로 나누어 생각해 볼 수 있는데<sup>2)</sup>, 첫째로 Miescher-Schulman 이론으로서, 약물이 혈장의 고분자 물질과 결합하여 항체 형성을 촉진하며, 이렇게 형성된 항체는 약물과 결합하여 수용성 복합체를 만든다. 이러한 복합체는 비특이적으로 혈소판막에 흡착되어 보체를 고착시키고 결국 혈소판을 파괴시킨다. 두번째로 Ackroyd 이론에서는 약물이 혈소판 표면의 단백질과 약하게 결합되며, 이 약물 혈소판 복합체가 haptene으로서 항체 형성을 유도하며, 결국 형성된 항체는 약물-혈소판 복합체에 작용하여 혈소판의 손상을 가져온다는 것이다.

이상으로 rifampin을 포함한 결핵 치료 중 환자의 불규칙한 약복용은 rifampin 의존성 항체 유발의 주요인이 될 수 있다는 것을 알 수 있으며, 또한 rifampin이 결핵 제치료 약물로 포함될 경우 초기에 혈소판 수치 측정이 중요함을 다시 한번 인식해야 한다.

결핵 초치료이건, 치료 중단후 다시 rifampin을 복용하는 경우이건, 환자에게는 점상 출혈 및 자반증, 그리고 출혈 등의 부작용을 잘 설명해야 하며, 이러한 부작용이 출현할 때 즉각적으로 약물 복용을 중단하고 의사를 찾을 것을 교육해야 한다.

## 결 론

저자들은 재발성 폐결핵 환자에서 rifampin 복용후 심한 혈소판 감소증을 보인 환자를 경험하였으며, 현재 광범위한 rifampin의 사용으로 볼 때 이러한 심각한 부작용에 대한 재인식이 필요하리라 사료되어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## References

- 1) Pau AK, Fischer MA : *Severe thrombocytopenia associated with once-daily rifampin therapy. Drug Intelligence & Clinical Pharmacy* 1987 ; 21 : 882-884
- 2) Blajchman MA, Lowry RC, Pettit JE, Stradling P : *Rifampicin-induced immune thrombocytopenia. Br Med J* 1970 ; 3 : 24-26
- 3) 유병무 · 장대국 · 장정순 · 박찬현 · 강종명 · 박한철 : *Rifampin에 의한 급성 신 부전 1예. 대한신장학회지* 1990 ; 9 : 556-563
- 4) 양종목 · 윤호중 · 김인식 · 표석주 · 윤영석 · 방병기 등 : *Rifampin에 의한 면역 용혈성 빈혈을 동반한 급성 신부전증. 대한신장학회지* 1985 ; 4 : 299-303
- 5) 김병수 · 백세현 · 표희정 · 인광호 · 박승철 등 : *Rifampin 의존성 항체에 의한 용혈성 빈혈 및 급성 신부전. 대한내과학회지* 1990 ; 39 : 433-439
- 6) 김경석 · 선우일남 · 고윤웅 · 김기호 · 채웅석 : *Rifampicin으로 유발된 혈소판 감소성 자반증. 대한내과학회지* 1976 ; 19 : 635-640
- 7) 원진형 · 허원 · 안성구 · 이승현 · 이경주 : *Rifampin에 의한 자반증 1예. 대한피부과학회지* 1991 ; 29 : 817-821
- 8) 김오경 · 김훈교 · 박성학 · 김춘추 · 이경식 · 김동집 : *Rifampin에 의한 혈소판 감소증 1예. 대한혈액학회지* 1983 ; 18 : 113-116
- 9) Lee CH, Lee CJ : *Thrombocytopenia - A rare but potentially serious side effect of initial daily and interrupted use of rifampicin. Chest* 1989 ; 96 : 202-203
- 10) Esposito R, Vitali D : *Rifampicin and thrombocytopenia. Lancet* 1971 ; 2 : 491-492
- 11) Leggat PO : *Rifampicin and thrombocytopenia. Lancet* 1971 ; 2 : 103-104
- 12) Ferguson GC : *Rifampicin and thrombocytopenia. Br Med J* 1971 ; 3 : 638
- 13) Cameron SJ : *Rifampicin and thrombocytopenia. Lancet* 1971 ; 2 : 167
- 14) Kindelan JM, Serrano I, Jurado R, Villanueva JL, Garcia-Lazaro M, Garcia-Herola A, Torre Cisneros J : *Rifampicin-induced severe thrombocytopenia in a patient with pulmonary tuberculosis. Ann of Pharm* 1994 ; 28 : 1304-1305
- 15) Hadfield JW : *Rifampicin-induced thrombocytopenia. Postgraduate Med J* 1980 ; 56 : 59-60
- 16) Bassi L, Perna G, Silvestri LG : *Antibodies against rifampicin in patients with tuberculosis after discontinuation of daily treatment. Am Rev Respir Dis* 1976 ; 114 : 1189-90
- 17) Poole G, Stradling P, Worlledge S : *Potentially serious side effects of high-dose twice-weekly rifampicin. Br Med J* 1971 ; 3 : 343-347
- 18) Burnette PK, Ameer B, Hoang V, Phifer W : *Rifampin-associated thrombocytopenia secondary to poor compliance. Drug Intelligence & Clinical Pharmacy* 1989 ; 23 : 382-384
- 19) Dutt AK, Jones L, Stead WW : *Short-course chemotherapy of tuberculosis with largely twice-weekly isoniazid-rifampicin. Chest* : 1979 ; 75 : 441-447