대한내과학회지 : 제 68 권 제 6 호 2005

설파살라진 투여 후 발생한 전염성 단핵구증 유사 증후군 1예

계명대학교 의과대학 내과학교실

도주호 · 정우진 · 김혜순 · 박근규 · 도영록

=**Abstract**=

A Case of Infectious Mononucleosis-like Syndrome Induced by Sulfasalazine

Ju-Ho Do, M.D., **Woo-Jin Chung**, M.D., **Hye-Soon Kim**, M.D., **Keun-Gyu Park**, M.D. and **Young-Rok Do**, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Sulfasalazine, one of disease modifying anti-rheumatic drugs, is widely used in various rheumatic diseases. Very rarely, sulfasalazine causes drug-associated hypersensitivity syndrome that resembles infectious mononucleosis. Clinical signs include fever, lymphadenopathy, maculopapular skin rash and multivisceral involvement which appear 2 to 5 weeks after administration of drug. Atypical lymphocytosis, liver dysfunction and splenomegaly are also frequently observed. Severe infectious mononucleosis-like syndrome in sulfasalazine treated patients can be caused by reactivation of viruses such as human herpes virus-6, that often result in hypersensitivity syndrome. We report a case of patient who developed infectious mononucleosis-like syndrome after administration of sulfasalazine for the treatment of rheumatoid arthritis. This case warrents careful observation for infectious mononucleosis-like syndrome after sulfasalazine treatment.(Korean J Med 68:712-716, 2005)

Key Words : Sulfasalazine, Infectious mononucleosis, Hypersensitivity

서 론

설파살라진은 류마티스 관절염, 염증성 대장질환(inflammatory bowel disease) 그리고 건선성 관절염 등의 질환에 흔히 사용되는 약제로서 인체에 투여 후 박테리아의 아조 환원효소(azo reductase)에 의하여 sulfapyridine과 5-aminosalicylic acid로 분리되며 대부분의 부작용은 sulfapyridine에 의한다[1-4]. 설파살라진에 의한 중증 부작용은 과민반응의 형태로 나타나는데, 약제 투여 2~5주 후부터 발열, 피부 발진, 임파절 종대, 간기능 이상, 비장비대, 비정형 임파구(atypical lymphocyte) 등 전염성 단핵구증과 유사한 소견으로 나타날 수 있다[5]. 저자는 설파살라진을 포함한 류마티스 관절염 치료 후 발생한 전염성 단핵구증 유사 증후군을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 이○○, 여자, 33세

주 소 : 발열

현병력 : 1년 전부터 발생한 양측성 수부 근위지 관절

• 접 수 : 2005년 2월 11일
• 통 과 : 2005년 4월 14일
• 교신저자 : 도주호, 대구광역시 중구 동산동 194, 계명대학교 동산의료원 류마티스내과(700-712)
E-mail : dojuho@dsmc.or.kr

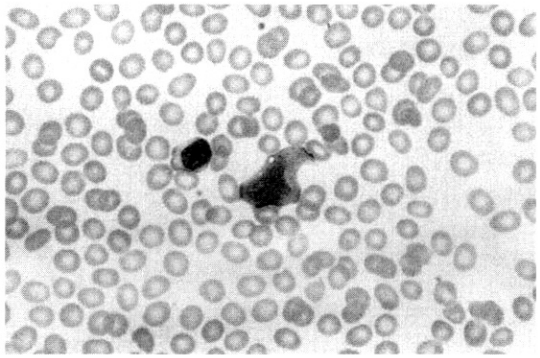

Figure 1. Light micrographic feature of peripheral blood shows some atypical lymphocytes (H&E stain, ×400).

과 중수지절 관절의 통증, 한 시간 가량의 조조강직, 간헐적인 우측 두 번째와 세 번째 근위지 관절의 부종, 4개월 전부터 동반된 양측성 손목관절과 발목관절 통증 그리고 발바닥 통증을 호소하며 1개월 전 처음으로 내원하였다. 혈액 검사상 류마티스 인자: 99.3 IU/mL로 증가되어 있었고, CRP: 1.36 mg/dL (정상 0.5 mg/L 이하)로 증가되어 있었다. 류마티스 관절염으로 진단한 후 설파살라진 2,000 mg/day, 항말라리아제(Hydroxychloroquine) 400 mg/day, 멜록시캄(Meloxicam) 15 mg/day 프레드니솔론(Prednisolone) 10 mg/day 투여하였다. 약물 투여 일주일 후 피부의 소양증을 호소하여 설파살라진 투여를 중단하였으며 이후 피부 소양증 호전되었고 관절증상도 호전을 보였다. 그 후 약물 중단 2주 후부터 발생한 발열과 오한으로 응급실을 통하여 입원하였다.

과거력 : 특이소견 없음

가족력 : 특이소견 없음

이학적 소견 : 입원 당시 생체 활력 징후는 혈압 90/60 mmHg, 맥박수 분당 100회, 호흡수 분당 24회이었고, 체온 39.7℃로 증가되어 있었다. 의식은 명료하였으며 결막은 경도의 창백 소견을 보였고, 공막의 황달 소견은 보이지 않았다. 입술과 혀는 약간 말라있었다. 양쪽 하악골 아래에서 1 cm 크기의 압통이 없고 연성인 가동성 임파절이 만져졌다. 흉부 청진상 심음은 규칙적이었으며 호흡음의 이상은 없었다. 복부 검사상 간 비대는 없었고 압통은 유발되지 않았다. 관절부위의 압통이나 부종은 최근 약물치료 후 호전된 상태이었고, 하지 부종도 없었다. 좌측 서혜부에 2 cm 크기의 압통이 없고 연성인 가동성 임파절이 만져졌다.

검사실 소견 : 말초 혈액 검사상 혈색소 10.9 g/dL, 혈소판 216,000/mm^3, 백혈구 14,420/mm^3 (중성구 41%, 림프구 30%, 단핵구 3%, 호산구 5%), 비정형 임파구 18%이었고, 말초 혈액 도말 검사상 백혈구 수의 증가와 이형 림프구 소견이 있었다(그림 1). 혈청 생화학 검사상 총 단백 4.4 g/dL, 알부민 2.5 g/dL, AST/ALT 458/323 IU/L, 총 빌리루빈 0.9 mg/dL, 혈중 요소질소 6 ng/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, 알카리 인산분해효소(alkaline phosphatase) 180 IU/L이었다. 적혈구 침강속도(ESR) 15 mm/hr, C-반응단백 10.3 mg/L로 증가되었다. 혈중 전해질은 정상이었다.

면역학적 검사상 B형 간염 표면 항원 음성, B형 간염 표면 항체 양성, 항 A형 간염 항체 음성(IgM), 항 C형 간염 항체 음성, HIV 음성, VDRL 음성, 류마티스 인자 115 IU/mL, 항핵항체 양성; 1:160 speckled type, C3

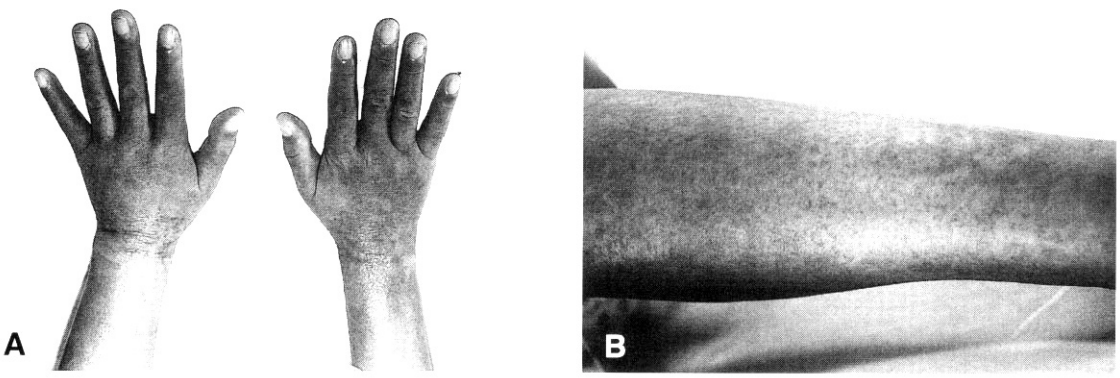

Figure 2. Purpuric macule of hand (A) and left leg (B).

60.3 mg/dL (정상 50~90 mg/dL), C4 33.3 mg/dL (정상 10~40 mg/dL)이었다. Leptospira 항체, EH fever 항체, R. tsutsugamush 항체는 모두 음성이었다. anti CMV IgG 183.1 AU/mL로 양성이었으나 anti CMV IgM 음성이었다. 이종친화항체(Heterophil antibody)는 음성이었으나, EBV VCA (viral capsid antigen) IgG 양성, EBV VCA IgM 음성, EBV EA (early antigen) 음성, EBNA (EB virus nuclear antigen) 양성이었다. Anti Herpes IgG 양성이었으나 anti Herpes IgM 음성이었다. Anti Toxoplasma IgG, IgM 모두 음성이었다.

방사선학적 검사 소견 : 단순 흉부 방사선 촬영상 폐실질의 이상소견은 없었고, 단순 복부 방사선 촬영 상에도 이상소견은 없었다. 복부 초음파 소견상 간 비대는 없었으나 비장 비대 소견이 있었다.

치료 및 경과 : 환자는 발열, 경부 및 서혜부 임파절 종대, 비장종대의 임상증상과 말초혈액검사상의 비정형 임파구, 간기능 이상 등의 소견으로 전염성 단핵구증 의심 하에 바이러스 항체검사를 실시하였으며 EBV VCA IgG 양성, EBNA 양성이었으나 이종친화항체 음성, EBV VCA IgM 음성, EBV EA 음성으로 EBV의 최근 감염이나 재활성 소견은 없었으며 과거감염으로 평가하였다. CMV, Herpes, Toxoplasma 모두 최근 감염소견은 없었다.

내원 3병일째 온몸에 광범위한 소양증을 동반한 자반성 반(purpuic macule)과 종창이 발생하였다(그림 2). 설파살라진에 의한 과민반응과 연관된 전염성 단핵구증 유사 증후군으로 진단하고 고용량 프레드니솔론(60 mg/day)으로 치료를 시작하였다.

내원 5병일째 발열, 자반성 반 및 종창은 여전하였으나 혈액 검사상 AST/ALT 158/240, C-반응단백 0.98 mg/L로 호전 소견보였다.

내원 15병일째 발열, 자반성 반 및 종창 거의 사라졌으며 혈액 검사상 비정형 임파구도 더 이상 발견되지 않았다. AST/ALT 및 C-반응단백 검사도 정상화 되었다.

고 찰

약제에 의한 과민반응은 설파살라진, 항경련제, 댑손(dapsone), 알로퓨리놀(allopurinol) 그리고 그 외 여러 약제에 의한 보고가 있어왔다[6-9]. 설파살라진에 의한 부작용은 간에서의 아세틸화를 매개하는 효소인 N-acetyltransferase의 활성도와 연관이 있다. N-acetyltransferase의 활성도가 낮은 경우(Slow acetylator) 구역, 구토, 복통, 설사 등과 같은 설파살라진의 일반적인 부작용이 나타날 가능성이 증가 되며 Slow acetylator는 백인의 50% 일본인의 10% 이하이다[4]. 설파살라진에 의한 부작용 중에서도 전염성 단핵구증 유사 증후군을 나타내는 경우는 드물어 일부 증례 보고에서 찾아볼 수 있다. 임상증상은 대부분 약제 투여 후 2에서 5주 이후에 발생한다. 발열, 임파선종대, 반점 구진성 발진(maculopapular rash)이 주로 나타나며 비정형 임파구, 호산구 증가증, 간 기능 이상, 비장비대, 신장기능 이상도 자주 동반된다[4, 5]. 저자의 경우에는 1주간의 설파살라진 투여 후 피부 소양증으로 약제를 중단하였으며 이후 소양증이 사라졌으며 특별한 임상증상이 나타나지 않았으나 약제 중단 후 약 2주 지난 후 전염성 단핵구증 유사증상이 나타나기 시작하였다.

기존 보고에 의하면 과민반응의 형태로 나타나는 전염성 단핵구증 유사 증후군은 바이러스 감염의 재활성(reactivation)에 의해 발생한다고 알려져 있으며, 특히 Human herpes virus-6 (HHV-6)와의 연관성이 높다[5, 10]. 대부분의 사람들은 아동기에 HHV-6에 감염되며, 이후 단핵구나 타액선에 잠재되어 있다. HHV-6 재활성의 기전이나 그 빈도에 대해서는 잘 알려져 있지 않지만, 면역이 약화된 환자에서의 재활성은 드물지 않다고 알려져 있다[11]. 바이러스 감염의 재활성을 확인하기 위해서는 면역학적인 검사법이 필요하다. HHV-6의 경우 anti HHV-6 IgM 음성이면서 최근 anti HHV-6 IgG 수치의 상당한 증가가 있거나 PCR법을 이용하여 말초 혈액 단핵구(PBMC)에서 HHV-6 DNA를 발견하는 것 혹은 HHV-6 바이러스 자체를 분리하여 확인하는 것이다[12, 13]. 저자의 경우 anti CMV IgG 양성, anti Herpes IgG 양성 소견으로 CMV와 Hepes 바이러스에 의한 과거감염은 확인이 되나 최근 연속적인 수치를 검사하지 못하여 재활성을 직접 확인하지는 못하였다. EBV의 경우에는 EBV EBNA 양성 및 EBV VCA IgG 양성, EBV VCA IgM 음성으로 과거 감염은 확인되나 EBV EA 음성으로 EBV 감염의 재활성은 아니었다.

설폰아마이드(sulfonamide)나 항경련제 등에 의한 과민반응의 경우, 약제들의 대사에 관여하는 효소들에 대한 개개인의 유전적인 다형성증(genetic polymorphism)에 의하며, 활동성 대사산물이 조직 거대분자(macromolecule)와 결합하여 조직손상을 주거나 합텐(hapten)

으로 작용을 하여 면역반응을 유발하는 것으로 추론된다. 하지만 이러한 약제에 의한 과민반응의 경우에는 전염성 단핵구증 유사 증상이 나타나지 않는다[14, 15].

말초혈액 단핵구에 잠복되어 있는 HHV-6 감염의 재활성을 위해서는 T 세포의 활성이 필요하다[16]. 조사에 의하면 약재에 의한 부작용은 있으나 과민반응은 나타나지 않은 경우에는 anti-HHV-6 IgG 수치의 증가가 발견되지 않았고 바이러스 자체도 분리되지 않았다. 따라서 과민반응과 HHV-6의 재활성은 특이적으로 연관되어 있는 것으로 여겨진다. Tohyama 등은 약제에 의한 중증 과민반응은 활성화된 약제 대사물에 의한 면역반응으로 T 세포의 활성화가 발생되고 이후 활성화된 T 세포에 의하여 HHV-6가 재활성 되며 재활성화된 HHV-6에 의하여 전염성 단핵구증 유사 증상이 발생되는 것으로 추론하였다[5]. 하지만 이러한 추론은 과민반응의 기전을 충분히 설명해 주기에는 부족하다. 많은 약제들이 T 세포 활성화를 통하여 알러지 반응을 일으키지만, 모든 경우에 과민반응을 일으키지는 않는다.

설파살라진은 IgA 분비와 Interleukin 1 그리고 종양괴사인자 α(TNF-α)의 생성을 방해함으로서 면역반응을 조정하는 것으로 알려져 있다. 이러한 설파살라진의 면역계에 대한 효과는 활성화된 T 세포에 의한 HHV-6의 재활성화를 촉진 시킬 수 있을 것이다[17, 18].

과민반응에 의한 임상증상은 전신적 스테로이드 투여로 호전 시킬 수 있다. 이는 스테로이드가 약제 대사물에 의한 과다 면역반응을 억제시키며 바이러스 재활성에 따라오는 바이러스 증식에 의한 싸이토카인의 생성을 방해하는 것으로 설명 된다[19, 20].

저자의 경우 설파살라진 투여 후 피부 소양증이 발생하여 약제를 중단 하였으며 이후 피부 소양증이 곧 소멸되었기 때문에 약제 중단 약 2주 후부터 발생한 전염성 단핵구증 증상에 대하여 초기에 설파살라진과의 연관성을 유추하지 못하였다. 전염성 단핵구증을 일으키는 EBV와의 연관성이 없음을 확인한 후 설파살라진에 의한 전염성 단핵구증 유사 증후군을 생각할 수 있었다. 설파살라진에 의한 전염성 단핵구증 유사증후군의 임상증상은 대부분 약제 투여 후 2에서 5주 이후에 발생하므로, 부작용 발생시에는 약제 중단 후에도 수주 동안의 증상 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

류마티스 관절염 환자처럼 여러 가지 약제를 사용하는 환자에서 약제에 의한 부작용 증상을 보이면서 전염성 단핵구증을 시사하는 임상증상 및 검사실 소견을 보일 경우 전염성 단핵구증 이외에도 HHV-6와 같은 다른 바이러스 재활성화에 의한 전염성 단핵구증 유사 증후군에 의한 과민 반응을 의심할 필요가 있을 것으로 생각된다.

요 약

설파살라진은 과민반응이 발생하였을 경우 전염성 단핵구증 유사 증후군으로 나타날 수 있으며 이는 일부 증례에서 보고될 만큼 흔치 않다. 설파살라진에 의한 전염성 단핵구증 유사 증후군은 HHV-6와 같은 바이러스의 재활성과 연관이 있다고 알려져 있다. 저자들은 류마티스 관절염으로 진단받고 설파살라진을 투여받은 환자에서 발열, 임파선 종대, 비장 종대, 비정형 임파구, 간 기능 이상, 홍반성 발진과 종창을 동반한 전염성 단핵구증 유사 증후군을 진단하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1) Klotz U. *Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine, its metabolites and other prodrugs of 5-aminosalicylic acid. Clin Pharmacokinet 10:285-302, 1985*
2) Meyer UA, Zanger UM, Skoda RC, Grant D, Blum M. *Genetic polymorphisms of drug metabolism. Prog Liver Dis 9:307-323, 1990*
3) Azad Khan AK, Nurazzaman M, Truelove SC. *The effect of the acetylator phenotype on the metabolism of sulphasalazine in man. J Med Genet 20:30-36, 1983*
4) Ohtani T, Hiroi A, Sakurane M, Furukawa F. *Slow acetylator genotypes as a possible risk factor for infectious mononucleosis-like syndrome induced by salazosulfapyridine. Br J Dermatol 148:1035-1039, 2003*
5) Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, Inagi R, Urano Y, Yamanishi K, Hashimoto K. *Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. Arch Dermatol 134:1113-1117, 1998*
6) Mihas AA, Goldenberg DJ, Slaughter RL. *Sulfasalazine toxic reactions: hepatitis, fever, and skin rash with hypocomplementemia and immune complexes. JAMA 239:2590-2591, 1978*
7) Sotolongo RP, Neefe LI, Rudzki C, Ishak KG. *Hypersensitivity reaction to sulfasalazine with severe hepatotoxicity. Gastroenterology 75:95-99, 1978*

8) Callot V, Roujeau JC, Bagot M, Wechsler J, Chosidow O, Souteyrand P, Morel P, Dubertret L, Avril MF, Revuz J. *Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome: two different clinical entities. Arch Dermatol 132:1315-1321, 1996*

9) Vittorio CC, Muglia JJ. *Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Arch Intern Med 155:2285-2290, 1995*

10) Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T. *Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. Arch Dermatol 134:1108-1112, 1998*

11) Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, Nakashima T, Yazaki T, Sobue R, Hirano M, Fukuda M, Kojima S, Matsuyama T. *Human herpesvirus-6 infection in bone marrow transplantation. Blood 78:1381-1384, 1991*

12) Gopal MR, Thomson BJ, Fox J, Tedder RS, Honess RW. *Detection by PCR of HHV-6 and EBV DNA in blood and oropharynx of healthy adults and HIV-seropositives. Lancet 335:1598-1599, 1990*

13) Jarrett RF, Clark DA, Josephs SF, Onions DE. *Detection of human herpesvirus-6 DNA in peripheral blood and saliva. J Med Virol 32:73-76, 1990*

14) Shear NH, Spielberg SP, Grant DM, Tang BK, Kalow W. *Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. Ann Intern Med 105:179-184, 1986*

15) Shear NH, Spielberg SP. *Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: in vitro assessment of risk. J Clin Invest 82:1826-1832, 1988*

16) Frenkel N, Schirmer EC, Katsafanas G, June CH. *T-cell activation is required for efficient replication of human herpesvirus 6. J Virol 64:4598-4602, 1990*

17) MacDermott RP, Schloemann SR, Bertovich MJ, Nash GS, Peters M, Stenson WF. *Inhibition of antibody secretion by 5-aminosalicylic acid. Gastroenterology 96:442-448, 1989*

18) Danis VA, Franic GM, Rathjen DA, Laurent RM, Brooks PM. *Circulating cytokine levels in patients with rheumatoid arthritis: results of a double blind trial with sulphasalazine. Ann Rheum Dis 51:946-950, 1992*

19) Barnes PJ. Therapeutic strategies for allergic diseases. *Nature 402(6760 Suppl):B31-B38, 1999*

20) Barnes PJ. *New directions in allergic diseases: mechanism-based anti-inflammatory therapies. J Allergy Clin Immunol 106:5-16, 2000*