



Propylthiouracil에 의한 Antineutrophil Cytoplasmic Antibody 양성 괴저성 농피증 1예

이지연 · 이지민 · 이태한 · 정혜진 · 최 고 · 채진녕 · 김지민 · 김상현

계명대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Propylthiouracil induced Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Positive Pyoderma Gangrenosum

Ji Yeon Lee, Ji Min Lee, Tae Han Lee, Hye Jin Jeong,
Go Choi, Jin Nyeong Chae, Ji-Min Kim, Sang-Hyon Kim

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Pyoderma gangrenosum (PG) is a rare disease that causes chronic skin ulcers, and it has recently been known to be related to changes in the immune system such as dysfunction of neutrophils. Over 50% of patients with PG have an underlying systemic disease, and rarely are there various medicines causing the disease, including iodide, bromide, and isotretinoin. A 49-year-old man had recurrent skin ul-

cers in his lower extremities. He had a history of taking propylthiouracil (PTU) for 10 years as a treatment for Graves' disease. Here, we describe a case of PTU-induced ANCA positive PG in a patient with hyperthyroidism, who has been improved after the cessation of PTU.

Key Words. Pyoderma gangrenosum, Propylthiouracil, ANCA

서 론

괴저성 농피증은 만성적인 피부궤양과 점액농성 또는 출혈성 삼출액 및 동통을 동반하는 드문 질환으로 1930년 Brunsting 등이 처음 기술하였다. 통증이 동반된 구진성 수포나 농포로 시작하여 빠르게 중심부 괴사 및 궤양을 형성하며 궤양의 가장자리로 잠식성 경계가 나타나는 것이 특징이며, 발병률은 매년 백만 명당 3~10명 정도이다 (1,2).

괴저성 농피증의 원인은 세균 감염과 더불어 최근에는 호중구의 기능이상 등 변화된 면역체계와의 연관성이 제기되고 있으며 50%의 환자에서 전신질환과 동반되며 염증성 대장질환과 동반된 경우가 가장 많았고 그 외 C형 간염,

류마티스관절염, 척추염, 단일클론성 감마글로불린 혈증, 백혈병, 림프종, 골수이형성 증후군 등이 동반된 사례들이 보고되었다 (3). 항호중구세포질항체(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)와 관련하여 생기는 괴저성 농피증도 드물게 보고된 바 있으며 이는 propylthiouracil (PTU), hydralazine, carbimazole, minocycline, penicillamine 등 약물들에 의해 이차적으로 생긴 혈관염과 관련되어 있다. 1999년 Darben 등 (4)에 의해 PTU에 의한 ANCA 양성인 괴저성 농피증이 보고되었다.

저자들은 PTU 사용 후 발생한 ANCA 양성 괴저성 농피증 사례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

<Received : May 1, 2013, Revised : July 5, 2013, Accepted : July 9, 2013>

Corresponding to : Sang-Hyon Kim, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keimyung University Dongsan Medical Center, 56, Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea. E-mail : mdkim9111@hanmail.net

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2014 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증 례

환 자: 49세 남자

주 소: 하지 궤양 및 동통

현병력: 내원 3개월 전부터 오른쪽 허벅지 및 양측 종아리 부위에 괴사성 궤양이 반복적으로 생겨 괴저성 농피증 진단 하에 타원에서 피부이식술 시행 후 치료 지속하였으나 동통성 괴사성 궤양 지속되어 본원으로 전원 되었다 (Figure 1A).

과거력 및 약물복용력: 내원 10년 전 갑상샘 항진증 진단 후 PTU 복용 중이며 내원 3년 전 뇌졸중 진단받았고 내원 2년 전 골수조직검사에서 골수형성이상증후군(Myelodysplastic syndrome) 진단받고 특별한 치료 없이 외래 경과 관찰 중이며 내원 9개월 전 당뇨병 진단 후 경구용 혈당 강하제(metformin) 복용 중이다.

신체검사 소견: 내원 당시 혈압 136/100 mmHg, 맥박 93회/분, 호흡 26회/분, 체온 36.1°C이었으며 의식은 명료하였고 우측 허벅지 안쪽, 양측 바깥쪽 복사뼈, 좌측 안쪽 복사뼈 부위에 압통을 동반한 괴사성 궤양 소견 보였으며, 신경학적 검사에서 운동 및 감각 소실 소견 보이지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액 검사상 백혈구 $2,110/\text{mm}^3$ (중성구 57.1%), 혈색소 9.8 g/dL, 혈소판 $130,000/\text{mm}^3$ 이었으며, C 반응단백은 6.49 mg/dL이었다. 혈청 생화학 검사상 BUN 11 mg/dL, Creatinine 0.5 mg/dL, AST 21 IU/L, ALT 15 IU/L, 총 콜레스테롤 95 mg/dL, CK 26.8 IU/L이었다. 면역학적 검사상 류마티스인자 음성, 항CCP항체 음성, 항핵항체 음성, ANCA profile상 PR3(2+), MPO(3+)이었으며, HLA B51 음성이었다. TSH 0.01 uIU/mL (정상치 <5.0), fT4 4.56 ng/dL (정상치 0.89~1.78), T3 249.50 ng/dL (정상치 80~200), thyroglobulin Ab 2,929.9 IU/mL (정상치 <70), micro-

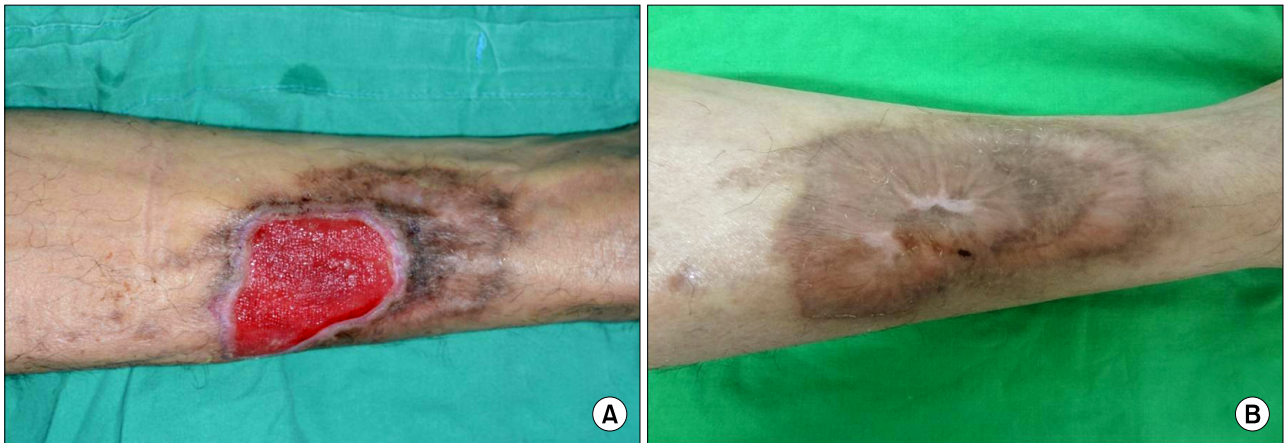


Figure 1. (A) Initial presentation, painful central necrosis and ulcer on the medial aspect of the left mid calf had undermined violaceous borders. (B) Ten months after discontinuation of PTU, resolution of the ulcer was observed.

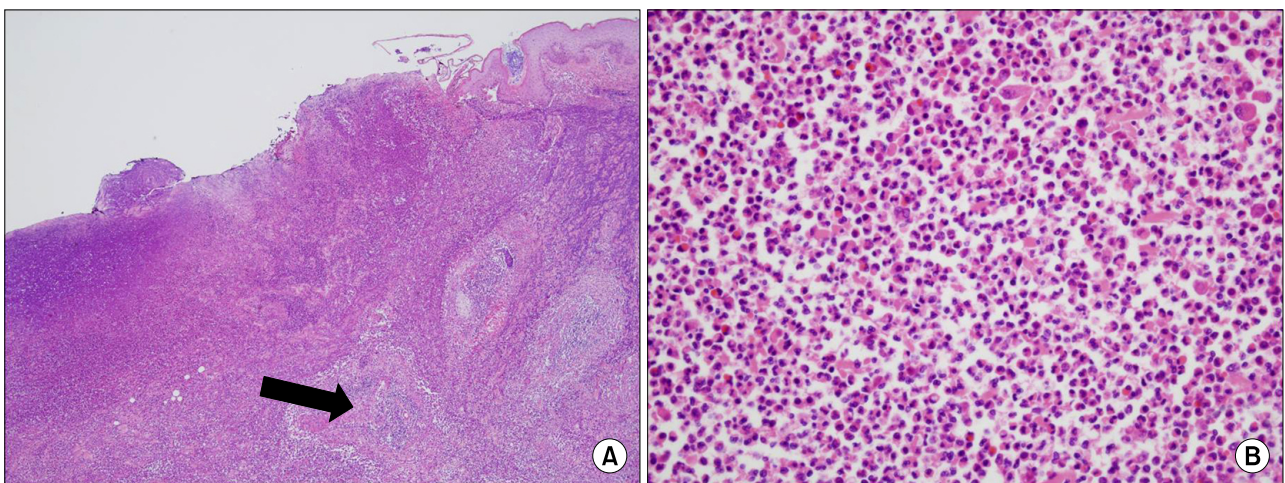


Figure 2. The skin biopsy from the border of the ulcer revealed massive inflammatory infiltrates with abscess (arrow) formation (A, H&E, $\times 40$) and marked diffuse dermal neutrophilic infiltrate (B, H&E, $\times 400$).

somal Ab (anti TPO Ab) 774.47 IU/mL (정상치 < 12), TSH-R-Ab 10.51 IU/L (정상치 < 1.5)이었다.

방사선 소견: 하지 혈관 컴퓨터촬영에서 혈관협착 소견은 보이지 않았다.

치료 및 경과: 환자에서 보이는 호중구 감소 소견은 PTU에 의한 부작용으로 인한 무과립구증으로 판단 하에 PTU 중단하였고, 갑상샘 항진 상태는 방사선 요오드 치료를 시행하였다. 궤양 부위는 추후 피부이식술 계획하에 변연절제술 및 소독 지속하였으나 궤양 지속되는 소견 보였으며 조직검사에서 괴저성 농피증에 합당한 소견이었다(Figure 2).

궤양 부위의 세균 배양 검사에서 균이 동정되지 않았고 발열 등 감염을 의심할 만한 전신 증상 관찰되지 않아 괴저성 농피증의 원인으로 감염을 배제하였다. MDS는 특별한 치료 없이 잘 조절되고 있었으며 PTU 중단 후에 호중구 감소증 호전되었고 통증 및 피부 병변 호전 보여 MDS에 의한 가능성 배제하였다.

그 외 괴저성 농피증을 일으킬 만한 다른 원인이 분명하지 않고 PTU 복용 중이던 환자로 PTU에 의한 ANCA 양성인 괴저성 농피증 진단하였고 PTU 중단 지속하면서 동통 및 병변 호전 보였고 고용량 스테로이드 요법(methylprednisolone 1 g/일) 3일간 시행하였으며 prednisolone 60 mg/일로 변경하여 복용하였으며 궤양 및 통증이 호전되었다(Figure 1B).

고 찰

괴저성 농피증은 만성적인 피부궤양과 동통 및 삼출액을 동반하는 드문 질환으로 통증과 함께 구진성 수포나 농포로 시작하여 빠르게 중심부 괴사 및 궤양을 형성하며 궤양의 가장자리로 잠식성 경계가 나타나는 것이 특징이다. 주로 하지, 특히 전경골부(pretibial area)를 침범하며 그 외 유방, 손, 몸통, 머리, 목 등을 침범한다 (1,2). 임상양상, 경과 및 조직소견에 따라 궤양성, 농포성, 수포성, 증식성의 4가지 아형으로 분류할 수 있으며 그 중 궤양성이 가장 많은 비율을 차지한다. 50%의 환자에서 전신질환과 동반되며 염증성 대장질환, C형 간염, 류마티스 관절염, 척추염, 단일클론성 감마글로불린 혈증, 백혈병, 림프종, 골수이형성 증후군 등이 동반될 수 있다 (3). 약제에 의해 유발되는 경우도 드물게 있으며 관련약제로 요오드, bromide, isotretinoin, G-CSF 등이 있다. 주로 20~50대에 호발하며 여성의 비율이 남성보다 높은 것으로 보고되고 있으며 (2), 국내 증례에서는 남녀 비는 1 : 1.2, 평균발생나이 42.1세, 궤양성 임상 형태가 가장 많았다 (5).

ANCA는 호중구내의 아주르친화성 단백에 대한 자가항체이다. c-ANCA는 anti-serine protease-3 antibody (anti-PR3 Ab)의 존재를 반영하며 다발혈관염 육아종(Granulomatosis with polyangiitis)에서 관찰할 수 있다. p-ANCA는 anti-myeloperoxidase antibody (anti-MPO Ab)의 존재를 반영하며 현미경 다발혈관염(microscopic polyangiitis), Churg-Strauss 증

후군(Churg-Strauss syndrome), 저면역복합체 사구체신염(pauci-immune crescent glomerulonephritis)과 관련되어 있다 (6). 또한 ANCA는 약제에 의한 혈관염에서 양성 소견을 보이기도 하며, 관련약제로 PTU, hydralazine, carbimazole, minocycline, penicillamine 등이 있다 (4).

PTU는 갑상샘 항진증 치료에 중요한 약제이며 간 독성, 무과립구증, 범혈구감소증, 발진, 혈관염, 호중구성 피부증 등의 부작용을 일으킬 수 있다. 그레이브스병으로 PTU 복용 중인 자에서 ANCA 양성률은 20~67%까지 다양하며, PTU 용량, 항갑상선글로불린 항체(anti thyroglobulin antibody) 및 그레이브스병의 심각도와 p-ANCA 양성이 관련이 있을 것이라는 보고가 있다. PTU 치료 환자 중 ANCA 양성인 자 중 10~20%에서 혈관염이 발생한다 (7).

Kitahara 등 (6)은 PTU에 의한 ANCA 양성인 혈관염 19례에 대해 조사하였다. 일반적으로 여성의 비율이 더 높았고 대부분 PTU 복용 후 수년 후에 발생하는 경향을 보였다. 증상은 발열, 전신피로감, 다발성 관절통, 근염, 신염(nephritis), 공막염(scleritis), 피부궤양 등이 보고되었으며, p-ANCA가 양성이었다. 피부의 괴사성 혈관염을 주로 PTU 복용기간과 관련 있으며 대부분 약물을 중단하면 자연적으로 호전된다고 알려져 있다 (8).

PTU에 의한 ANCA 양성인 괴저성 농피증은 1999년 Darben 등에 의해 처음 보고되었으며 (6), 국내에서는 Hong 등 (9), Seo 등 (10)에 의해 보고되었다. 대부분 여성에서 발생하고 PTU 복용 2~3년 후에 발병하는 경로를 보였다. 본 증례는 드물게도 남성에게 발생하였고 PTU 복용 후 발병까지의 기간이 10년으로 더 길었으며, c-ANCA와 p-ANCA 모두 양성이었다.

PTU가 괴저성 농피증을 일으키는 기전은 아직 밝혀지지 않았다. 그러나 PTU가 선택적으로 호중구에 축적되어 골수세포형과산화효소(Myeloperoxidase, MPO)에 결합하여 MPO의 heme 구조를 변화시키게 되고 변화된 MPO는 합텐(hapten)으로 작용하며 다른 호중구를 자극시키는 anti-MPO Ab를 생산하게 될 것으로 추측하고 있다. 활성화된 초기 호중구는 호중구와 내피세포에 부착분자의 발현 증가 및 인터루킨-8 분비를 자극하며 이러한 효소 활성화도 조절을 방해한다 (9). 또한 PTU는 ANCA 특이성에도 변화를 주게 되는데 PTU 복용하는 동안 c-ANCA가 p-ANCA로 전환되고 PTU를 중단하게 되면 c-ANCA로 다시 돌아오게 된다 (13). ANCA 양성률은 PTU 복용기간과 높은 연관성이 있어 PTU 복용기간이 길수록 ANCA 양성률이 높아진다 (14). 현재까지 PTU 복용 후에 발생한 혈관염 및 괴저성 농피증에서 p-ANCA 양성인 증례보고가 많으나 c-ANCA 양성인 사례도 보고되었다 (11,12). PTU 복용시 c-ANCA 양성인 사례에 대해서는 아직 명확히 그 원인이 밝혀지지 않았으며 c-ANCA 양성인 경우 다발혈관염 육아종을 감별해야 하며 본 증례에서는 비강 및 구강 내 염증, 폐침윤, 미세혈뇨 및 적혈구 원주 소견 없었고 조직검사상 육아종

성 염증 소견 관찰되지 않았기 때문에 c-ANCA 양성의 원인으로 다발혈관염 육아종은 배제하였다.

특발성 괴저성 농피증에서 치료약제는 전신성 스테로이드(systemic steroid)이지만, PTU에 의한 괴저성 농피증은 대부분 PTU 중단만으로도 호전을 보인다. 이외에 ciclosporin A, dapsone, clofazimine, thalidomide, colchicines, azathioprine, mycophenolate mofetil, ECMPs (enteric-coated mycophenolate sodium), TNF inhibitor (infliximab, etanercept), tacrolimus 등이 사용되기도 한다. 국소적 치료 방법으로는 반밀봉 드레싱(seim-occlusive dressing)은 금기이며 생리식염수나 젖산나트륨함유용액(Lactated Ringer's solution) 및 알긴산 드레싱이 효과적이며, 이차적 감염 없는 얇고 범위가 작은 병변은 국소적 스테로이드 도포가 효과적이다 (3). 수술적 치료는 그 자체가 괴저성 농피증을 유발하는 요인이 될 수 있으므로 주의해야 하며 질병안정기 또는 부분 관해 상태에서 시행해야 한다.

MDS에 의한 괴저성 농피증의 경우 골수이식이나 면역글로불린, thalidomide, 전신성 스테로이드 등을 이용하여 치료한 증례가 보고되어 있다 (15). 본 증례에서는 MDS에 대한 치료는 시행하지 않았고 전신성 스테로이드 투여 이전에 PTU 중단만으로도 범혈구 감소증 호전되었고 궤양 및 통증 또한 호전 보이고 있었으므로 괴저성 농피증의 원인으로 MDS 보다는 PTU에 의한 것이 더 합당하다고 생각된다.

요 약

ANCA 양성 괴저성 농피증은 PTU 복용 시 발생할 수 있는 드문 합병증이나 발생 가능성을 인지하여야 하고, 괴저성 농피증 환자에서 기저 질환뿐만 아니라 약물 복용력 확인이 반드시 필요하다.

References

- Brunsting LA, Goeckerman WH, O'LEARY PA. Clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Derm Syphilol* 1930;22:655-80.
- Crowson AN, Mihm MC Jr, Magro C. Pyoderma gangrenosum: a review. *J Cutan Pathol* 2003;30:97-107.
- Wollina U. Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:149-58.
- Darben T, Savige J, Prentice R, Paspaliaris B, Chick J. Pyoderma gangrenosum with secondary pyarthrosis following propylthiouracil. *Australas J Dermatol* 1999;40:144-6.
- Lee SD, Lee JH, Kim KM, Yu DS, Park CJ, Park YM, et al. Pyoderma Gangrenosum: A Clinical Study. *Korean J Dermatol* 2008;46:1028-35.
- Kitahara T, Hiromura K, Maezawa A, Ono K, Narabara N, Yano S, et al. Case of propylthiouracil-induced vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA); review of literature. *Clin Nephrol* 1997;47:336-40.
- Sato H, Hattori M, Fujieda M, Sugihara S, Inomata H, Hoshi M, et al. High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4270-3.
- Jacobs EM, Hartkamp A, Kaasjager HA. PTU-associated cutaneous vasculitis with ANCA anti-MPO and anti-PR3 antibodies. *Neth J Med* 2003;61:296-9.
- Hong SB, Lee MH. A case of propylthiouracil-induced pyoderma gangrenosum associated with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Dermatology* 2004;208:339-41.
- Seo JW, Son HH, Choi JH, Lee SK. A Case of p-ANCA-Positive Propylthiouracil-Induced Pyoderma Gangrenosum. *Ann Dermatol* 2010;22:48-50.
- Hoffman MD. Pyoderma gangrenosum associated with c-ANCA (h-lamp-2). *Int J Dermatol* 2001;40:135-7.
- García-Morales I, Herrera-Saval A, Camacho F. Pyoderma gangrenosum over a saphenectomy scar in a cANCA-positive patient with diverticulitis. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96:258-60.
- Choi HK, Merkel PA, Tervaert JW, Black RM, McCluskey RT, Niles JL. Alternating antineutrophil cytoplasmic antibody specificity: drug-induced vasculitis in a patient with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1999;42:384-8.
- Gunton JE, Stiel J, Clifton-Bligh P, Wilmsheurst E, McElduff A. Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti-thyroid medication. *Eur J Endocrinol* 2000;142:587-90.
- Koca E, Duman AE, Cetiner D, Buyukasik Y, Haznedaroglu IC, Uner A, et al. Successful treatment of myelodysplastic syndrome-induced pyoderma gangrenosum. *Neth J Med* 2006;64:422-4.