

항결핵제에 의한 호산구성다발근육염과 DRESS증후군

신규식 박민수

영남대학교 의과대학 신경과학교실

Eosinophilic Polymyositis and DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) Syndrome by Antitubercular Agents

Kyu Sik Shin, MD, Min Su Park, MD

Department of Neurology, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Eosinophilic polymyositis (EPM) is a heterogeneous disorder characterized by eosinophilic infiltration into skeletal muscles. EPM is occasionally associated with a systemic disease, such as hypereosinophilic syndrome, connective tissue disease, or parasitic infection. However, EPM is rarely reported in drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. We experienced a 17-year-old female who presented with EPM with DRESS syndrome associated with taking antitubercular agents.

J Korean Neurol Assoc 34(2):154-156, 2016

Key Words: Polymyositis, DRESS syndrome, Antitubercular agents

호산구성다발근육염(Eosinophilic polymyositis, EPM)은 골격근에 호산구가 침윤하는 염증성근육질환이다. Cytokines에 의해 증가된 호산구의 활성화 및 탈과립에 의한 조직손상에 의해 생기며,¹ 특발성호산구성증후군, 결합조직질환, 기생충감염 등과 같은 전신적인 호산구성증과 동반될 수 있다.²⁻⁴ 하지만 DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)증후군과 함께 발생한 EPM은 매우 드물다. 저자들은 결핵성능막염으로 항결핵제 복용 후 생긴 DRESS증후군과 함께 발생한 EPM 증례를 경험하였기에 보고한다.

증례

17세 여자가 갑작스런 고열, 호흡곤란과 전신의 피부발진으로 병원에 왔다. 한 달 전부터 결핵성능막염으로 1차 항결핵제(isoniazid

300 mg, rifampicin 600 mg, ethambutol 500 mg, pyrazinamide 1,500 mg)를 복용 중이었으며, 다른 약물은 복용하지 않았다. 가슴 X-선과 computed tomography (CT)에서 한 달 전과 비교하여 결핵성능막염의 악화는 없었다. 혈액검사상 호산구가 1.5%에서 7.6%로 증가되었고 말초혈액도말검사에서 비정형림프구가 13% 관찰되었으며, AST/ALT/SGT가 174/112/271 U/L로 증가되었다. 배 CT에서 간비종대, 쓸개부종과 함께 대동맥 근처와 복강에서 림프절병증과 다량의 복수가 관찰되었다. 발진 부위 피부생검에서 진피 혈관주위에 림프구의 침윤, 적혈구 누출, 그리고 해면화가 관찰되었다. 항결핵제에 의한 DRESS증후군으로 진단하여, 항결핵제를 중단하고, prednisolone 30 mg을 투여하였다.

항결핵제 중단 7일째 양쪽 가슴막삼출이 증가되어 2차 항결핵제(ethambutol 800 mg, cycloserine 250 mg, kanamycin 1 g 근육주사)를 투여하였으며, 이전에 있던 발열, 호흡곤란, 피부발진은 호전되어 prednisolone은 10일 동안 사용 후 점차적으로 감량하여 중단하였다. 하지만 스테로이드 중단 5일 후 양하지근력저하가 발생했고, 7일 후 호흡곤란과 삼킴곤란이 생겼으며, 피부발진이 악화되고 전신 부종이 발생하였다(Fig. 1A). 호산구성증은 전체 백혈구의 36%까지 초기에 증가된 것이 감소를 보이다가 그 이후 19.7%로 큰 변화 없이 지속되었다.

Received January 12, 2016 Revised February 17, 2016

Accepted February 17, 2016

Address for correspondence: Min Su Park, MD
Department of Neurology, College of Medicine, Yeungnam University,
170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea
Tel: +82-53-620-3685 Fax: +82-53-627-1688
E-mail: minsupark@ynu.ac.kr



Figure 1. Skin findings of the patient. (A) Skin rash with edema were shown in trunk, face and foot. (B) After steroid therapy, skin rash with edema were completely recovered.

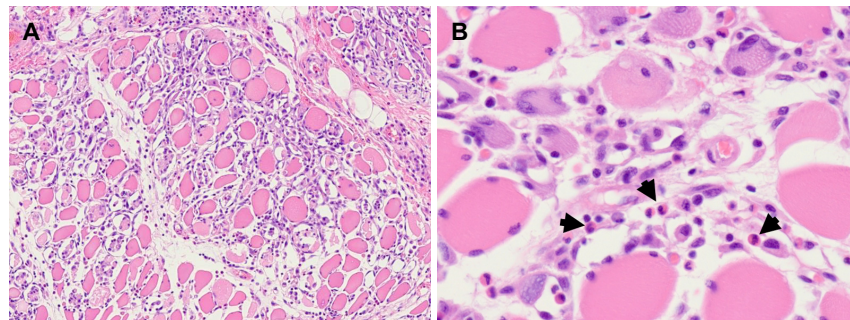


Figure 2. Muscle biopsy (H&E, AX100, BX400). Histologic view of myofibers show necrosis and atrophic change. Eosinophils (arrow) and lymphocytes are infiltrated in perimysial and endomysial spaces.

신경계 진찰에서 양측 얼굴마비, 삼킴곤란, 상하지의 대칭적 근력저하(Medical Research Council 등급: 근위부 2등급, 원위부 4등급)가 있었고, 감각장애는 없었다. 혈액검사에서 근력저하 전에는 36 IU/L로 정상이었던 크레아틴인산활성효소(creatinine phosphokinase)가 6,008 IU/L로 증가되어 있었으며, myoglobin 또한 4,588 ng/mL로 증가되어 있었다. 신경전도검사서 감각신경은 정상이었으나 운동신경에서 왼쪽 정중신경, 척골신경과 양쪽 비골신경의 복합근육활동전위가 감소되었고, 근전도검사에서는 섬유연축(fibrillation), 양성예파(positive sharp wave), 작은 진폭의 운동단위 전위가 왼쪽 가쪽넓은근, 앞장강근과 오른쪽 첫째 등쪽뼈사이근에서 관찰되어 급성근육병증에 합당한 소견이었다. 오른쪽 가

쪽넓은근에서 시행한 근육생검에서 근육섬유의 괴사와 림프구 및 호산구침윤이 관찰되었다(Fig. 2). 항Jo-1항체, 항핵항체, 항중성구세포질항체와 바이러스(cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes virus, human immunodeficiency virus) 항원은 음성이었다. 항결핵제에 의한 DRESS증후군 후에 생긴 EPM을 의심하였고, 모든 항결핵제를 중단하고 prednisolone 60 mg을 투여했다. 스테로이드 투여 5일 뒤에는 자가보행이 가능했고, 얼굴마비, 삼킴곤란과 피부 발진은 모두 호전되었으며(Fig. 1B), 호산구도 전체 백혈구의 0.4%로 정상화되었다. 증상이 호전되어 30 mg으로 감량하였고 2개월에 걸쳐 감량 후 중단하였다.

고 찰

EPM은 기생충감염, 결합조직질환, 특발성과다호산구증후군과 같이 전신적인 호산구 증가를 일으킬 수 있는 질환에 의해서 나타날 수 있으며,^{2,3} 이러한 호산구증가증에서 근육에 침윤된 호산구가 cytokine, 효소, 독성단백질 등을 분비하여 유발된 근육손상으로 인해 발생한다.² EPM에서 병변 부위 근육세포는 다른 정상 근육세포와 비교하여 interleukin-5 유전자 발현이 증가되어 있다.⁵ 스테로이드는 이러한 호산구의 생성, 분화, 활성화, 생존과 관련이 있는 interleukin-5를 억제하여 치료에 효과가 있다.⁶

DRESS증후군은 1) 약물발진, 2) 호산구증가증($\geq 1.5 \times 10^9/L$) 또는 비전형적인 림프구, 3) 전신 증상: 림프절병증(직경 ≥ 2 cm), 간염(정상의 2배 이상의 간기능검사 수치), 사이질신장염, 사이질폐렴, 심장염 중 하나, 위의 3가지가 만족하면 진단할 수 있다.⁷ 원인은 아직 정확하게 밝혀지진 않았지만 약물해독작용에서 발생된 대사물질들이 여러 가지 cytokine에 영향을 미쳐 생기는 것으로 추정되며, 원인 약물에 노출된 뒤 대개 2-6주 내에 증상이 발생한다.⁷ 증례에서도 다른 결합조직질환 등의 혈청검사가 음성이고, 4주 만에 증상이 발생하였으며, 지속기간 또한 6개월 미만으로 항결핵제에 의한 DRESS증후군으로 진단하였으며 이로 인한 EPM으로 진단하였다.

DRESS증후군을 일으키는 대표적인 약제로는 항경련제, sulfonamides, dapsone, allopurinol, minocycline 등이 있다.⁸ DRESS증후군과 동반된 EPM의 보고는 국외에서는 없으며, 국내에서는 관절염으로 celecoxib을 복용 중이던 환자에서 항결핵치료를 병행하다 발생한 DRESS증후군에서 EPM이 동반되었으며 피부접촉검사를 통해 DRESS증후군의 원인이 ethambutol과 COX-2억제제가 원인으로 밝혀졌다.⁸ 이 증례에서 환자가 퇴원 후 스테로이드를 제대로 복용하지 않아 7일만에 재발했으며, 진단과 치료가 늦어져 3일간 고용량 스테로이드주사(methylprednisolone 1,000 mg/day), 인공호흡기, 2일간의 면역글로불린정맥주사(1 g/kg/day), 약 2개월간을 입원치료하였다. 그 후 1년 이상 prednisolone를 포함한 면역억제치료를 하였다. 이번 증례와 같이 스테로이드치료 종료 후에도 지속적으로 관찰하여 증상의 재발을 조기에 발견할 경우 단기간의 저용량 스테로이드 치료를 통해서도 증상을 호전시킬 수 있다. DRESS증후군에서 피부접촉검사는 원인 약물을 알아보는 데 있어 많은 도움을 받을 수 있으며, 특히 항경련제에 대해 민감도가

높다.⁹ 이번 증례에서는 항결핵제에 대한 피부접촉검사를 시행하지 못하였으나, 만약 시행하였다면 1차 항결핵제 중 DRESS증후군의 원인이 된 약제를 감별할 수 있었을 것이다.

항결핵제를 사용함에 있어 약물 발진은 흔하게 볼 수 있으나, DRESS증후군이 생기거나 이로 인한 EPM이 동반되는 경우는 드물다. DRESS증후군은 사망률이 10%까지 보고되고 있으며,¹⁰ EPM이 동반될 경우 국소 호산구성근염(focal eosinophilic myositis), 호산구성주위근염(eosinophilic perimyositis)과 달리 스테로이드를 투여하지 않을 경우 증상이 호전되지 않으므로⁴ 조기 발견과 적절한 치료가 이루어지지 않을 경우, 호흡근육 기능저하로 인해 환기장애가 유발되어 호흡부전 등의 치명적인 부작용이 발생할 수 있다. 따라서 항결핵제를 사용하는 환자에서 약물 발진이나 전신 증상이 생길 경우 빨리 약물을 중단하고 스테로이드치료를 하는 것이 필요하다.

REFERENCES

1. Trueb RM, Pericin M, Winzeler B, Wuthrich B, Burg G. Eosinophilic myositis/perimyositis: Frequency and spectrum of cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:385-391.
2. Ishizawa K, Adachi D, Kuboi K, Yamaguchi T, Mitsunashi T, Shimizu Y, et al. Multiple organ involvement in eosinophilic polymyositis: an autopsy report. *Hum Pathol* 2006;37:231-235.
3. Pickering MC, Walport MJ. Eosinophilic myopathic syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:504-510.
4. Hall FC, Krausz T, Walport MJ. Idiopathic eosinophilic myositis. *QJM* 1995;88:581-586.
5. Murata K, Sugie K, Takamura M, Fujimoto T, Ureno S. Eosinophilic major basic protein and interleukin-5 in eosinophilic myositis. *Eur J Neurol* 2003;10:35-38.
6. Kahn JE, Blétry O, Guillemin L. Hypereosinophilic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:863-882.
7. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:250-257.
8. Lee JH, Park HK, Heo J, Kim TO, Kim GH, Kang DH, et al. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs. *J Korean Med Sci* 2008;23:521-525.
9. Santiago F, Goncalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis* 2010;62:47-53.
10. Roujeau JC, Stern R. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-1283.