

# 프로필타이오유라실(Propylthiouracil)로 유발된 항중성구 세포질 항체 (Antineutrophil Cytoplasmic Antibody;ANCA) 양성 혈관염 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

이유미 · 정상수 · 남수연 · 송영득 · 임승길 · 김경래 · 이현철 · 허갑범

## A Case of Propylthiouracil Induced Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody(ANCA) Positive Vasculitis

Yumie Rhee, M.D., Sang Su Chung M.D., Su Youn Nam M.D., Young Duk Song M.D.,  
Sung Kil Lim M.D., Hyun Chul Lee M.D. and Kap Bum Huh M.D.

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

### ABSTRACT

A 40-year-old woman just had started to take propylthiouracil for Graves' disease. However, the treatment had to be interrupted because she developed skin rash, arthritis, chest pain, fever and proteinuria after 2 months. The serologic study revealed antineutrophil cytoplasmic antibody(ANCA) positivity, especially showing perinuclear pattern. The anti-myeloperoxidase titer was high. The hematoxylin & eosin stain of the specimen obtained from kidney was compatible with pauci-immune glomerulonephritis with crescent formation. There were no immune complex deposits under electron microscope. Such findings suggested propylthiouracil-induced vasculitis. Vasculitis is a rare side effect of propylthiouracil. Recently more cases of vasculitis associated with anti-thyroid drug with ANCA positivity are being reported up to about 36 cases worldwide. There are possibilities of underdiagnosis of this side effect, meaning more cautions on the patients under anti-thyroid drug treatment. We present a case with review of related literature (J Kor Soc Endocrinol 14:757-763, 1999).

**Key Words:** Propylthiouracil, Antineutrophil cytoplasmic antibody(ANCA), Vasculitis

### 서    론

갑상선 기능 항진증의 치료에 있어 투여되는 프로 필타이오유라실 (Propylthiouracil;PTU)은 대표적인 티 아미드 (thiamide)계열의 약제로 전체 투여 환자의 약 3%에서 주요 부작용이 보고되고 있는데, 대표적인

접수일자: 1999년 11월 3일  
통과일자: 1999년 12월 31일  
책임저자: 임승길, 연세대학교 의과대학 내분비내과

경우로는 무과립구증, 피부발진, 관절통, 발열 등이 나타날 수 있으며[1], 혈관염이나 약물 유발성 루푸스 등도 보고 된 바 있다[2~3].

최근 들어서 이러한 혈관염은 주로 항중성구 세포질 항체(antineutrophil cytoplasmic antibody; ANCA)와 관련이 있음을 주목하게 되었다[4]. 그러나 프로필타이오유라실에 의한 혈관염의 기전은 아직 명확하지 않지만 프로필타이오유라실이 주로 중성구에 축적되어 마이엘로퍼록시데이스(myeloperoxidase:MPO)와 결합하여 이의 구조적 변화를 일으켜 자가항원으로 표출되면서 자가항체를 형성할 가능성이 보고된 바 있다[5]. 최근에 프로필타이오유라실 투약 환자들에 있어서 발생한 항중성구 세포질 항체 양성 혈관염(이하 ANCA 양성 혈관염)이 계속 보고되고 있는데, 그간 대부분 간과되던 여러 체질성 증상(constitutional symptom)들이 아마도 ANCA 양성 혈관염일 가능성이 있음을 시사한다 하겠다.

본 증례에서도 그레이브스병으로 프로필타이오유라실을 투여하던 중 발생한 ANCA 양성 혈관염을 신장조직 검사와 혈청학적 검사로 진단한 1예를 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 조 ○ ○, 여자 40세.

**주 소:** 발열

**현병력:** 환자는 내원 1주전부터 심해진 발열, 관절통을 주소로 본원 내분비내과에 내원하였다. 내원 3개월전에 진전, 발한, 심계항진으로 본원에서 갑상선호르몬 검사 및 갑상선 섭취스캔 시행하여 그레이브스병을 진단받고, 프로필타이오유라실 300 mg과 카르테올롤(Carteolol) 15 mg으로 투약 시작하였다. 투약을 시작한지 1주일만에 발열감이 심해 프로필타이오유라실 용량을 75 mg으로 감량하였고, 증상이 호전되어 다시 증량하여 프로필타이오유라실 200 mg으로 투약해오던 중 내원 4주전부터는 소양감을 동반한 피부발진과 모든 손가락 관절의 통증 및 종창이 심해져 내원 10일전부터 자의로 투약 중지하였고, 내원 1주전에 고열 및 측복부통이 발생하여 본원 내분비내과에 입원하였다.

**과거력:** 당뇨, 결핵, 간염, 고혈압 등의 병력은 없었다.

**가족력:** 어머니가 40세에 불명열로 사망하였다.

**계통상 문진:** 내원 당시 문진상 진신쇠약감, 발열, 오한, 어지러움, 호흡곤란, 흉통, 심계항진, 오심, 구토, 우측 손가락 관절 모두에서의 관절통을 호소하였으며 설사나 체중감소는 없었으며 빈뇨, 배뇨곤란이나 잔뇨감 등의 증상도 없었다.

**이학적 소견:** 내원 당시 시행한 이학적 검사상 혈압은 110/60 mmHg, 맥박은 분당 126회, 체온 40.0℃였다. 환자의 의식은 명료하였고, 급성 병색 소견을 보였고, 혀와 입술은 건조하였다. 결막은 약간 창백하였으며 공막에 황달은 없었다. 갑상선이 대칭적으로 약간 커져 있으면서 부드러웠고 잡음은 들리지 않았다. 경정맥 확장이나 경부에 촉진되는 종물은 없었다. 흉부 청진상 호흡음은 깨끗하였으며, 심음은 규칙적이나 빠르고 미찰음이 청진되었다. 복부는 부드럽고 편평하였으며, 장음은 정상이었고, 간, 비장, 신장은 촉진되지 않았다. 우측 손의 근위부 지절간 관절부 모두에 부종과 압통이 있었다. 함요부종은 없었으나 늑골척추각압통이 우측에 있었다.

**검사 소견:** 내원 당시 시행한 말초혈액검사상 WBC  $14.7 \times 10^9/L$  (호중구 88.0%, 단핵구 5.7%, 호산구 0.0%, 임파구 6.7%), Hb 9.1 g/dL, Hct 27.0%, platelet  $319 \times 10^9/L$ 이었고, MCV 90.2 fl, MCH 30.1 pg/cell, MCHC 334 g/L였다. Reticount는 0.37%이고 s-iron 3.2  $\mu\text{mol/L}$ , TIBC 27.4  $\mu\text{mol/L}$ 였다. 혈청 생화학 검사상 Ca 2.1 mmol/L, P 0.7 mmol/L, BUN 5.8 mmol/L, Cr 61.9  $\mu\text{mol/L}$ , T-bilirubin 22.2  $\mu\text{mol/L}$ , T-Pro 60 g/L, albumin 27 g/L, ALP 197 IU/L, AST 0.41  $\mu\text{kat/L}$ , ALT 0.8  $\mu\text{kat/L}$ , uric acid 142.8  $\mu\text{mol/L}$ , T.cholesterol 2.02 mmol/L, TG 0.7 mmol/L, HDL cholesterol 0.34 mmol/L이었고, 혈청전해질 검사상  $\text{Na}^+$  136 mmol/L,  $\text{K}^+$  2.8 mmol/L,  $\text{Cl}^-$  102 mmol/L,  $\text{tCO}_2$  23 mmol/L이었고 CRP 18.6 mg/dL, ESR 67 mm/h였다. 요화학검사상 pH 6.0, 단백 1+/HPF, 적혈구 3+/HPF, 백혈구 0/HPF이었고 24시간 소변검사상 protein 1.3 g/d, albumin 0.605 g/d, creatinine 7.5 mmol/d, Ccr 1.64 ml/s/1.73m<sup>2</sup>이었다. 요배양 검사나

**Fig. 1.** Chest PA (A) initial - enlarged cardiac size with pulmonary venous hypertension (B) after cessation of propylthiouracil for 3weeks - normalized cardiac size

TSH <0.015 mU/L (0.34~3.5)였고, ANA는 1:160 양성소견 (mixed type)을 보였다. anti-ds DNA Ab(-), anti-Sm Ab (-), anti-Ro Ab (+), anti-La (-), anti-RNP (-), C3/C4 0.55/0.22 g/L, CH50 35.5 /mL, anti-histone Ab (-), p-ANCA (+), anti-MPO Ab 120.4 U/mL (<5), anti-PR3 (proteinase3) Ab 2.07 U/mL (<5)였다.

내원당시 심전도상 리듬은 규칙적이었으나 동방성 빈맥을 보였다.

**방사선학적 소견:** 흉부 X-선상 심비대의 소견 (Fig. 1A)을 보였고, 심초음파에서는 심박출률 69%로 정상적인 심실크기이고 경도의 심막삼출액이 있었다.

**병리학적 소견:** 신조직 검사상 광학현미경의 Hematoxylin & Eosin 염색에서 사구체에서 반월형 형성과 분절성 사구체간질 증식이 있고 그 외 간질에는 약간의 섬유증과 일부분에서는 부종과 함께 사구체 주변으로 소수의 단핵구 염증세포의 침착이 있었다. 몇몇 세뇨관에는 위축성 변화를 보이고 원주를 포함하고 있었다. 면역형광법에서는 경도의 면역글로불린 G와 M, C3가 사구체 간질에 침착되어 있었다. 전자현미경상 침착물 (electron dense deposit)의 침착 소견이 없는 소수 면역성 사구체신염 (pauci-immune glomer-

**Fig. 2.** H & E stain of renal biopsy- There was segmental mesangial proliferation and a focal cellular crescent formation (arrow). Interstitium was minimally fibrotic & focally edematous and a few mononuclear inflammatory cells were infiltrated around the glomeruli. Some tubules were atrophic & contained casts. Brown pigmented particles were seen in several tubular epithelial cells. Blood vessels were normal.

혈액배양 검사는 음성이었다.

갑상선 기능 검사상 fT<sub>4</sub> 3.88 ng/dL (0.73~1.95),

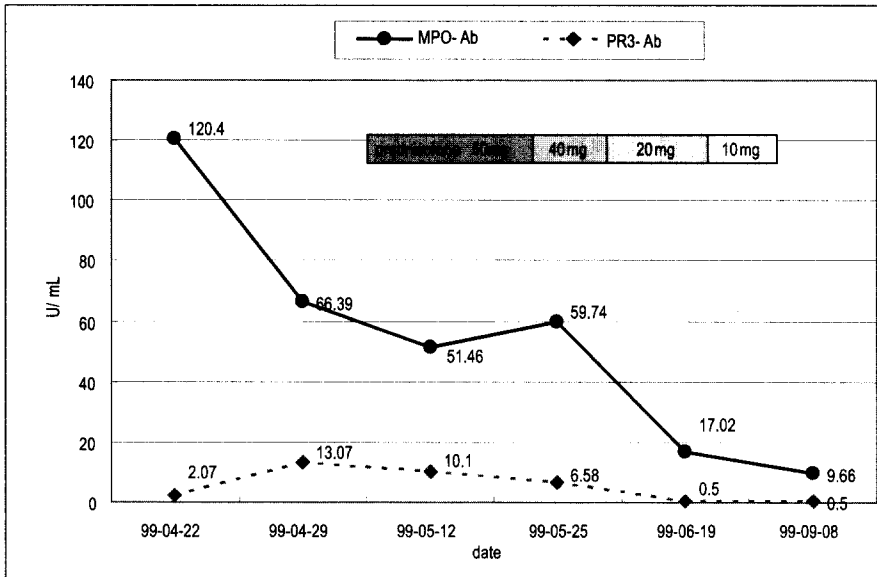


Fig. 3. Changes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) titer-anti-myeloperoxidase antibody (U/mL) & anti-proteinase 3 antibody (U/mL).

ulonephritis)으로 생각되었다 (Fig. 2).

**결 과:** 환자는 입원 후 항생제 및  $\beta$ -수용체 차단제를 투여하면서 열이 떨어지기 시작하였고 흉통 및 관절통 등 제반 증상이 호전되고 심비대가 정상화되었으나 (Fig. 1B) 단백뇨가 지속되어 신조직검사를 시행하였으며 ANCA 양성 혈관염으로 생각되어 (Fig. 2) 입원 13일째부터 프레드니솔론 1 mg/kg 투여를 시작하였다. 퇴원 후 외래 추적 관찰 중이며 투약 6주 후에 측정된 항마이엘로퍼록시데이스 항체는 17.02 U/mL로 감소되었으며 프레드니솔론을 감량하여 끊은 후에는 9.66 U/mL였고 (Fig. 3), 단백뇨는 1일 0.617 g으로 감소하였다.

## 고 찰

프로필타이오유라실은 티아미드계열의 가장 대표적인 항갑상선 약제로 이미 반세기 이상 투여되어 왔다. 비교적 약물로 인한 부작용이 흔하지 않으며 투여 환자의 약 3% 정도에서 발생하고 있다[1]. 이 중 치명적인 합병증으로 무과립구증을 들 수 있으며 약 0.4%

에서 발생하는 것으로 알려져 있으며[6], 그 외에도 피부발진, 관절통, 약물열 등이 보고된 바 있다.

드물지만 1979년에 Houston 등은 프로필타이오유라실 투여 후 발생한 혈관염을 보고 한 바 있으나[2], 프로필타이오유라실과 연관되어 발생한 혈관염에 대해서는 이해가 부족하고 정확한 기전도 알려지지 않았다. 그러나 최근 몇년간 티아미드계열의 약제 투여 환자에서 발생한 ANCA 양성 혈관염에 대한 27예를 정리한 Gunton 등에 의한 1999년 보고에 항갑상선 약제 투여시 발생할 수 있는 이러한 부작용에 대한 새로운 관심이 생기기 시작하였다[4].

본 증례에서도 프로필타이오유라실 투여 1주일 후 발생한 발열, 피부발진, 심한 관절통, 중등도 이상의 단백뇨, 심낭염 및 관절염이 있어 내원당시에는 프로필타이오유라실로 유발된 루푸스를 의심하였다. 약물유발성 루푸스의 경우 대개의 생화학적 검사에서는 항DNA 항체는 음성이면서 항히스톤 항체가 양성으로 나오기[7] 신장 기능의 이상은 약 5%에서 드물게 발견되며 조직학적 소견도 면역복합체의 침착이 동반되는 신사구체염을 보인다고 한다[8]. 그러나, 본 증례의 경

우는 신조직 검사상 소수 면역성 신사구체염인 점과 혈청학적 검사에서 핵주위 항중성구 세포질 항체 양성으로, 고농도의 항마이엘로퍼록시데이스 항체를 보여 프로필타이오유라실로 유발된 ANCA 양성 혈관염으로 생각되었다.

ANCA는 세포질 내에 있는 과립들에 대한 자가 항체로서 에탄올 고정시 고유의 전기적 성질로 염색시 나타나는 형태에 따라 세포질내 항중성구 세포질 항체(cytoplasmic ANCA; c-ANCA)와 핵주위 항중성구 세포질 항체(perinuclear ANCA; p-ANCA)로 크게 나뉜다[9]. 각각의 형태에 속한 주요 항원을 보면 c-ANCA에는 대표적으로 단백분해효소 3이 있고 p-ANCA에는 마이엘로퍼록시데이스가 있다. 혈관염의 종류에 따라서도 발견되는 양상이 다른데, 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)은 주로 c-ANCA가, 처그-스트라우스 후후군(Churg-Strauss Syndrome)이나 미시적 다발성 맥관염(microscopic polyangiitis)은 주로 p-ANCA를 보인다. 약제와 관련되어 나타나는 혈관염의 경우는 어떠한 형태도 가능하지만 주로 p-ANCA를 보이는 경우가 많다고 알려져 있다[4].

프로필타이오유라실과 관련된 ANCA 양성 혈관염에 대한 증례는 1993년 이후 본 증례까지 포함하여 약 36예가 세계적으로 보고되었다[4, 10~20]. 이들 중 프로필타이오유라실이 가장 흔한 원인이었으나 카르비마졸(carbimazole)로 인한 경우가 3예[16~18], 메티마졸(methimazole), 티아미졸(thiamazole)이 각각 1예씩 보고되었다[19~20]. 여성이 76%로 많았지만 기저질환인 갑상선 기능항진증 자체의 분포도가 여성에서 많기 때문일 것으로 생각된다. 67%에서 신장 질환이 있었고 그 외로는 주로 피부로 나타나는 경우와[17~18] 폐출혈[11~12] 등이 보고되고 있다. 임상증상으로는 대체적으로 전신적인 체질성 증상을 나타내었으며 48%에서 관절통, 37%에서 발열, 30%에서 피부발진이 있었다. ANCA 형태는 88%에서 p-ANCA 양상으로 주로 마이엘로퍼록시데이스 양성을 나타내었다. 그 외에도 c-ANCA가 양성이거나 둘 다 모두 양성을 나타내는 경우도 있다. 신조직 검사를 시행한 예에 있어서 모두 소수 면역성 사구체신염으로 나왔으며 95%에서 반월형을 형성하는 병리소견을 보였다.

이러한 혈관염이 나타나게 되는 기전은 프로필타이오유라실이 중성구에 침착하고 마이엘로퍼록시데이스와 결합하면서 마이엘로퍼록시데이스를 rhombic form에서 axial form으로 구조적인 변화를 일으킴으로써[5] 하여, 이것이 결국 자가항체를 형성하는 것으로 생각되고 있다. 현재까지 보고된 증례들을 볼 때 프로필타이오유라실의 투여기간은 2주에서 7년까지 매우 다양하였다[21]. 프로필타이오유라실로 유발된 혈관염은 투약중지시 대개는 회복되며 계속 진행되는 경우에는 글루코스테로이드나 다른 면역억제제가 투여되며 예후는 양호한 편이다[4,21].

지금까지는 대부분의 갑상선 기능항진증 환자들에서 프로필타이오유라실을 투여하면서 주로 무과립구증에 대한 부작용에 주의를 하였으나 실제로 환자들이 호소하는 여러 체질성 증상들에 대해서 프로필타이오유라실로 유발된 ANCA 양성 혈관염에 대한 가능성을 간과해서는 안될 것으로 생각된다. 아직까지 정확히 조사되지는 않았지만 프로필타이오유라실 투여 중에 증상 없이 ANCA 양성을 보이는 환자 군이 훨씬 많을 것으로 생각되고 있다. 그러나 이러한 양성반응이 차후 혈관염으로의 진행을 의미하는 지와 프로필타이오유라실의 투여 지속 여부를 결정하는 인자로 고려하여야 할지는 향후 연구가 필요하다.

## 요 약

그레이브스병으로 프로필타이오유라실을 투여하던 중 소수 면역성 사구체신염의 소견과 항중성구 세포질 항체 양성을 보여 프로필타이오유라실로 유발된 항중성구 세포질 항체 양성 혈관염으로 진단된 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고한다.

## 참 고 문 헌

1. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. pp1399-1400, McGraw-Hill, 1996

2. Houston BD, Crouch ME, Brick JE, DiBartolomeo AG: *Apparent vasculitis associated with propylthiouracil use. Arthritis and Rheum* 22:925-928, 1979
3. Berkman EM, Orlin JB, Wolfsdorf J: *An antineutrophil antibody associated with a propylthiouracil induced lupus-like syndrome. Transfusion* 23:135-138, 1993
4. Gunton JE, Stiel J, Caterson RJ, McElduff A: *Anti-thyroid Drugs and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Positive Vasculitis. A Case Report and Review of the Literature. J Clin Endocrinol Metab* 84:13-16, 1999
5. Lee H, Hirouchi M, Hosokawa M, Sayo H, Kohno M, Kariya K: *Inactivation of peroxidase of rat bone marrow by repeated administration of propylthiouracil is accompanied by a change in the heme structure. Biochem Pharmacol* 37:2151-2153, 1988
6. Meyer-Gessner M, Benker G, Lederbogen S, Olbricht T, Reinwein D: *Antithyroid druginduced agranulocytosis:clinical experience with ten patients treated at one institution and review of the literature. J Endocrinol Invest* 17:29-36, 1994
7. Goff PL, Saraux A: *Drug-Induced Lupus. Rev Rhum* 66:40-45, 1999
8. Ramesh Prasad GV, Bastacky S, Johnson JP: *Propylthiouracil-Induced Diffuse Proliferative Lupus Nephritis: Review of Immunological Complications. J Am Soc Nephrol* 8:1205-1210, 1997
9. Hoffman GS, Specks U: *Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies. Arthritis Rheum* 41:1521-1537, 1998
10. Kato H, Osajima A, Tanaka H, Serino R, Kabashima N, Tamura M, Segawa K, Anai H, Takasugi M, Nakajima Y: *A case of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive crescentic glomerulonephritis induced by propylthiouracil (PTU). Jpn J Nephro* 39:517-522, 1997
11. Ohtsuka M, Yamashita Y, Doi M, Hasegawa S: *Propylthiouracil-induced alveolar haemorrhage associated with antineutrophil cytoplasmic antibody. Eur Respir J* 10:1405-1407, 1997
12. Fujii A, Arimura Y, Minoshima S, Kobayashi M, Yoshihara K, Tanaka U, Nakabayashi K, Kitamoto K, Nagasawa T, Takahashi H: *MPO-ANCA related vasculitis with pulmonary hemorrhage during propylthiouracil (PTU) therapy. Ryumachi* 37:788-793, 1997
13. Harper L, Cockwell P, Savage CO: *Case of propylthiouracil-induced ANCA associated small vessel vasculitis. Nephrol Dial Transplant* 13: 455-458, 1998
14. Fujieda M, Nagata M, Akioka Y, Hattori M, Kawaguchi H, Ito K: *Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive crescentic glomerulonephritis associated with propylthiouracil therapy. Acta Paediatr Jpn* 40:286-289, 1998
15. Kawasaki Y, Suzuki J, Sike T, Isome M, Nozawa R, Suzuki S, Kume K, Suzuki H: *A pediatric case of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic (ANCA)-related crescentic glomerulonephritis associated with propylthiouracil treatment for Graves' disease. Nippon Jinzo Gakkai Shi* 40:612-617, 1998
16. D'Cruz D, Chesser AMS, Lightowler C: *Antineutrophil cytoplasmic antibody positive crescentic glomerulonephritis associated with anti-thyroid drug treatment. Br J Rheumatol* 34:1090-1091, 1995
17. Yazbeck R, Francoual J, Benoit P, Tauveron I, Tchen C, Thieblot P: *Carbimazole and leukocytoclastic vasculitis: apropos of a case. Rev Med Interne* 20:350-352, 1999
18. Miller RM, Savige J, Nassis L, Cominos BI:

- Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive cutaneous leucocytoclastic vasculitis associated with antithyroid therapy in Graves' disease. Australas J Dermatol 39:96-99, 1998*
19. Kawachi Y, Nukaga H, Hoshino M, Iwata M, Otsuka F: *ANCA-associated vasculitis and lupus-like syndrome caused by methimazole. Clin Exp Dermatol 20:345-347, 1995*
20. Hori Y, Arizono K, Hara S, Kawai R, Hara M, Yamada A: *Antineutrophil Cytoplasmic Auto-antibody-Positive Crescentic Glomerulonephritis Associated with Thiamazole Therapy. Nephron 47:336-340, 1997*
21. Kitahara T, Hiromura K, Maezawa A, Ono K, Narahara N, Yano S, Naruse T, Takenouchi K, Yasumoto Y: *Case of propylthiouracil-induced vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA); review of literature. Clin Nephrol 47:336-340, 1997*