

## 혈소판 Glycoprotein Ib/IX 및 IIb/IIIa에 특이한 항체를 보인 Rifampin에 의한 혈소판 감소증 1례

포천중문외과대학 분당차병원 임상병리과<sup>1</sup>, 내과<sup>2</sup>, 소아과<sup>3</sup>  
연세대학교 의과대학 임상병리과학교실<sup>4</sup>

강명서<sup>1</sup> · 오도연<sup>1</sup> · 김영철<sup>2</sup> · 강신혜<sup>3</sup> · 김현옥<sup>4</sup>

= Abstract =

### A Case of Rifampin-Induced Thrombocytopenia Associated with Specific Antibodies for Platelet Glycoprotein Ib/IX and IIb/IIIa

Myung Seo Kang M.D.<sup>1</sup>, Doyeun Oh M.D.<sup>1</sup>, Young-Cheol Kim M.D.<sup>2</sup>  
Shin-Heh Kang M.D.<sup>3</sup> and Hyun Ok Kim M.D.<sup>4</sup>

*Department of Clinical Pathology<sup>1</sup>, Internal Medicine<sup>2</sup> and Pediatrics<sup>3</sup>,  
Pochon CHA University Medical College, Pundang CHA Hospital, Sunghnam, Korea  
Department of Clinical Pathology<sup>4</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Rifampin is sometimes associated with hematologic complications such as hemolytic anemia or thrombocytopenia. Patients with drug-induced thrombocytopenia develop a drug-dependent antibody that binds to platelets in the presence of the drug causing platelet clearance. It has been previously proposed that the antibody binds the drug, resulting in an immune complex that is then adsorbed onto platelets. However, it has been recently known that drug-dependent antibodies bind to one or more of the platelet membrane glycoprotein Ib, IIb, IIIa, and IX.

We, hereby, report a case of rifampin-induced thrombocytopenia in which drug-dependent antibody specific for platelet glycoprotein Ib/IX and IIb/IIIa was demonstrated by modified antigen capture ELISA method. The case was a 37 year-old female who had had pulmonary tuberculosis and taken antituberculous regimen including rifampin. Intermittent epistaxis appeared 10 days after treatment with rifampin. She was admitted to hospital due to gingival bleeding for 3 days and menorrhagia for 2 days. On admission, her platelet count was dropped to 7,000/ $\mu$ L.

**Key Words** : Rifampin, Thrombocytopenia, Drug-dependent antibody, Platelet glycoprotein Ib/IX and IIb/IIIa

## 서    론

강명서 : 463-070, 경기도 성남시 분당구 야탑동 351  
Tel : 0342)780-5451 Fax : 0342)780-5476

Rifampin은 탁월한 살균효과로 가장 많이 사용되는 항결핵약제이나, 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증

등의 혈액학적 부작용이 보고되고 있으며, 이는 rifampin에 의해 형성된 항체에 의한 것으로 알려져 있다.<sup>1-3)</sup>

약물에 의한 혈소판 감소증의 기전은 과거에는 약물과 약물항체의 면역복합체에 의한 것으로 단순히 설명되었으나<sup>4)</sup> Quinine과 quinidine에 의해서 유발된 혈소판 감소성 자반증 환자에서 약물의존성 혈소판 항체가 혈소판막 당단백 Ib/IX과 IIb/IIIa에 특이성을 가지는 항체임이 최근 밝혀지게 됨에 따라<sup>5-8)</sup> 약물의존성 항체의 혈소판에 대한 표적 항원(target antigen)에 대한 관심이 높아지고 있다.

Rifampin에 의한 혈소판 감소증은 국내에서도 여러 차례 보고되었으나,<sup>9-12)</sup> 저자들은 폐결핵 치료 중에 rifampin에 의한 혈소판 감소증을 보인 37세 여자환자에서 국내에서는 처음으로 변형 항원포획 효소면역법(Modified Antigen Capture ELISA; MACE)에 의해 rifampin 의존성 혈소판 항체가 당단백 Ib/IX과 IIb/IIIa에 특이성을 가지는 항체임을 증명할 수 있었기에 이를 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자 : 김○○ 37세/여자

주 소 : 잇몸출혈 및 월경과다

과거력 : 출혈 등의 특이소견이 없었음.

현병력 : 15일전에 본원에서 폐결핵으로 진단받

고 isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide로 항결핵치료를 받던 중 5일전부터 간헐적으로 비출혈이 있고 3일전 잇몸출혈과 2일전부터 월경 과다증이 지속되어 내원하였다.

이학적 소견 : 전신적으로 급성 병색을 보였고 결막은 창백하였으나 공막에 황달은 없었다. 흉부에 점상 출혈이 관찰되었고 복부소견상은 간비장종대는 없었다.

검사결과 : 내원 당시 혈액검사상 백혈구수  $4.1 \times 10^9/L$ 로 정상이었고 적혈구수  $3.2 \times 10^{12}/L$ , 혈색소 95g/L, 헤마토크리트 27.2%으로 빈혈이 관찰되었고 혈소판수는  $7 \times 10^9/L$ 로 심한 혈소판 감소증을 보였다. 그러나 한달전 외래에서 실시한 혈액검사는 적혈구수  $4.1 \times 10^{12}/L$ , 혈색소 121g/L, 헤마토크리트 34.9%, 혈소판수  $245 \times 10^9/L$ 로 정상범위였다. 적혈구침강속도(Westergren법)는 119mm/시간으로 증가되었고, CRP 양성, 프로트롬빈시간 92.8%, 활성화부분트롬보플라스틴시간은 22.7초로 정상범위였다. 생화학검사상 AST 484IU/L, ALT 470IU/L, rGPT 73IU/L로 증가되었다. 유세포분석기를 이용한 혈소판 항체 검사상 rifampin과 환자 혈청을 함께 넣어 정상 O형 혈소판과 반응시킨 경우에는 relative fluorescence index(RFI)가 2.48로 양성이었으나, rifampin 없이 환자의 혈청과 정상 O형 혈소판과 반응시킨 경우는 RFI 1.87으로 음성이었다(음성대조 RFI 1.76). 변형항원 포획효소 면역법으로<sup>13)</sup>

Table 1. Reactions of the Patient's Sera with Rifampin against anti-GPIb/IX and GPIIb/IIIa Tested in MACE Assay

Immune complex formation	Control cell	Monoclonal antibody	
		anti-GPIb/IX	anti-GPIIb/IIIa
Patient's serum + rifampin*	O platelet	0.449 <sup>†</sup>	0.669
Patient's serum + PBS +	O platelet	0.227	0.249
Normal serum <sup>†</sup> + rifampin +	O platelet	0.270	0.314
Normal serum + PBS +	O platelet	0.215	0.240
Positive control <sup>§</sup> + rifampin +	O platelet	0.149	0.782

\* rifampin concentration : 1mg/mL

<sup>†</sup> expressed as optical density

<sup>‡</sup> collected from AB male healthy donors (n=3)

<sup>§</sup> anti-Pl<sup>A1</sup> serum

<sup>14)</sup> 검사한 결과는 Table 1에 요약하였으며, 약물과 같이 반응시킨 검체에서만 당단백 Ib/IX 및 IIb/IIIa에서 모두 양성을 보여 rifampin의 존재하에 혈청내 혈소판항체가 당단백 Ib/IX 및 IIb/IIIa와 특이하게 반응하는 항체임을 증명하였다. 검사방법은 중복검사로 흡광도의 평균값을 구했으며 검사시에 3명의 음성대조혈청을 동시에 측정하여 흡광도의 평균값에 1.5배 이상을 보이는 검체를 양성으로 판정하였다.<sup>15, 16)</sup> 양성대조혈청은 혈소판당단백 IIb/IIIa에 반응을 보이는 anti-PI<sup>1</sup>이 확인된 혈청을 사용하였다.

경과 : 입원치료를 권유하였으나 본인의 의사로 다른 병원으로 전원되어 경과 추적은 불가능하였다.

## 고 찰

Rifampin은 살균효과가 탁월한 항결핵약이지만 비교적 드물게 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증 등의 혈액학적 부작용을 유발하나, 증상이 나타나지 않는 환자까지 포함하면 약 6%까지 발생하는 것으로 보고되고 있다.<sup>17)</sup> 혈소판 감소증은 rifampin을 다량으로 간헐적으로 투여시 빈발하고, 매일 소량씩 투여하거나 치료중단 후 재투약의 경우는 드물게 발생하며,<sup>18~20)</sup> 대부분 투약 3일에서 3주 후에 나타나서 약을 중단하면 수일만에 회복되나 간혹 수주 이상 소요되기도 한다.<sup>2, 21, 22)</sup>

약물에 의한 혈소판 감소증은 약물복용 전 혈소판수가 정상이고 약물복용 후 혈소판 감소증을 보이고 약물복용을 중단했을 때 그 수가 회복되며, 다른 원인으로 인한 혈소판 감소증을 배제할 수 있을 때 임상적으로 진단하게 된다. 혈소판 감소증을 유발할 수 있는 약제는 항암제와 같이 골수에서의 혈소판 생성을 직접 억제하는 경우와 면역성 혹은 비면역성으로 혈소판을 말초혈액에서 파괴하는 경우로 크게 나누어진다. 면역성으로 혈소판 감소증을 일으키는 약제는 3가지로 그 기전이 분류된다.<sup>1)</sup> 첫째는 hapten mechanism(drug-adsorption)이다. 저분자량의 약물이 혈소판 표면의 당단백에 결합하여

면역성항원이 되어 항체생성을 유도하고, 항체가 결합하여 혈소판 감소증을 일으키며, 이에는 penicillin 등이 속한다. 둘째는 약물이 suppressor T 림프구의 작용을 억제하여 림프구로부터 자가항체를 유도한다는 자가항체 유도기전으로 정확한 기전은 확실치 않으며, gold salts,  $\alpha$ -methyl dopa 등이 이에 속한다.

세째는 면역복합체(immune complex)기전으로서 약물에 대한 항체가 약물-항체복합체를 형성하고 이 복합체가 혈소판에 비특이적으로 결합하여 혈소판을 파괴하는 기전으로, quinine, quinidine, clindamycin, ampicillin, rifampin 등 혈소판 감소증을 일으키는 대부분의 약물이 이 기전에 속한다.

약물의 존재하에 생성된 면역복합체가 단순히 혈소판 표면에 부착되어 혈소판에는 아무 문제가 없으나 파괴된다고 하여 'innocent bystander theory'로도 불리웠다.<sup>4, 23, 24)</sup> 그러나 최근에 quinine, quinidine에 의한 혈소판 감소증환자의 약물항체 연구과정에서 이러한 약물의존성 항체가 혈소판막의 특정 당단백과 결합한다는 사실이 발견되었다.<sup>5~8)</sup> Visentin 등은 13명의 quinine, quinidine에 의한 혈소판 감소증 환자에서 약물의존성 항체의 혈소판 당단백에 대한 반응여부를 조사한 결과, 10명은 Ib/IX과 IIb/IIIa 모두에 대한 특이도를 보였고, 2명은 Ib/IX, 1명은 IIb/IIIa에만 특이도를 나타내었다고 보고하였다.<sup>7)</sup> Chong 등도<sup>8)</sup> quinine, quinidine에 의한 혈소판 감소증 환자 12명 중에서 3명은 Ib/IX과 IIb/IIIa 모두에 대한 특이도를 나타내었고, 9명은 Ib/IX에만 반응하였으며, IIb/IIIa에 대한 특이도를 나타내는 경우는 없다고 하였다. 이러한 연구를 기초로하여 혈소판의 특정 당단백에 결합하는 항체가 만들어지는 기전은 약물이 혈소판막의 특이 당단백과 결합하여 가역적인 구조변화를 일으켜 새로이 형성된 약물-혈소판당단백 복합체가 항체형성을 유발하는 것으로 추정되고있다.<sup>7)</sup> 따라서 면역복합체기전은 'innocent bystander theory'가 아니라 혈소판막 당단백-약물-항체의 3차원적인 복합체에 의해 혈소판이 파괴된다는 기전으로 설명되고 있다.<sup>23, 24)</sup> 그러나 혈소판막 당단백중 왜 IIb/IIIa

와 Ib/IX이 표적항원이 되는지에 대해서는 아직 알려지지 않았으며, 앞으로 이에 대한 연구가 진행될 것으로 생각된다.

약물에 의한 혈소판 감소증환자에서 혈소판 항체를 증명하는 방법은 크게 3단계로 나눌 수 있다.<sup>24)</sup>

첫단계는 항체가 혈소판에 부착되면 활성화되어 분비하는 platelet factor 3를 측정함으로써 간접적으로 혈소판항체의 존재를 증명하는 비특이적인 방법이다. 둘째는 효소면역법, 면역형광법, 유세포분석기 등을 이용하여 혈소판에 결합된 IgG를 직접 증명하는 방법이며, 현재 임상검사실에서 가장 널리 이용되고 있다. 셋째는 가장 최근에 소개된 항원포획 효소면역법 혹은 변형 항원포획 효소면역법으로, 혈소판 당단백항원에 대한 단클론항체를 이용하여 혈소판항체의 특이성까지 검사하는 방법이다.<sup>13, 14)</sup> 항원포획 효소면역법에 의해 quinine제제에 의한 약물의존성 혈소판 항체의 항원 결정기가 혈소판막 당단백 Ib/IX과 IIb/IIIa에 위치한다는 보고는 다수 있었으나,<sup>7, 8)</sup> rifampin에서 증명된 예는 없었다. 우리나라에서도 rifampin에 의한 혈소판 감소증은 다수 보고되었으나 단순히 임상적으로 진단하였거나,<sup>9, 10, 12)</sup> 혈소판항체의 존재유무를 증명하는 예는 없었다.<sup>11)</sup>

이에 저자들은 rifampin에 의한 혈소판 감소증의 정확한 기전을 밝히기 위해 약물과 함께 반응시킨 환자의 혈청으로 변형 항원포획 효소면역법을 시행하여 rifampin 의존성 혈소판항체가 당단백 Ib/IX과 IIb/IIIa에 특이성을 가지는 항체임을 증명하였으며, 따라서 rifampin도 quinine 이나 quinidine과 같은 기전에 의해 혈소판 감소증을 일으킨다는 사실을 알 수 있었다. 본 증례에서 변형 항원포획 효소면역법으로 검출된 당단백 Ib/IX과 IIb/IIIa 항체를 추후 immunoprecipitation이나 immunoblotting법에 의해 좀더 정확히 확인하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

## 요 약

저자들은 rifampin에 의한 혈소판 감소증을 보인 37세 여자환자에서 국내에서는 처음으로 변형 항원포획 효소면역법에 의해 rifampin 의존성 혈소판항체가 혈소판 당단백 Ib/IX과 IIb/IIIa에 특이성을 가지는 항체임을 증명한 예를 경험했기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Salama A, Eckhardt CM: *Immune-mediated blood cell dyscrasias related to drugs*. *Semin Hematol* 29:54-63, 1992
- 2) Blajchman MA, Lowry RC, Pettit JE, Stradling P: *Rifampin induced immune thrombocytopenia*. *Br Med J* 3:24-26, 1970
- 3) Kakaiya RM, Dehertogh D, Walker FJ, Cummings E, Uzdejczyk M: *Rifampin-induced immune thrombocytopenia*. *Vox Sang* 57:185-87, 1989
- 4) Shulman NR: *Immunologic reactions to drugs*. *N Engl J Med* 287:408-409, 1972
- 5) Christie DJ, Weber RW, Mullen PC, Cook JM, Aster RH: *Structural features of the quinidine and quinine molecules necessary for binding of drug-induced antibodies to human platelets*. *J Lab Clin Med* 104:730-740, 1984
- 6) Christie DJ, Mullen PC, Aster RH: *Fab-mediated binding of drug-dependent antibodies to platelet in quinidine- and quinine-induced thrombocytopenia*. *J Clin Invest* 75:310-314, 1985
- 7) Visentin GP, Newman PJ, Aster RH: *Characterization of quinine- and quinidine-induced antibodies specific for platelet glycoproteins IIb and IIIa*. *Blood* 77:2668-2676, 1991
- 8) Chong BH, Du X, Berndt MC, Horn S, Chesterman CN: *Characterization of the binding domains on platelet glycoproteins Ib-IX*

- and IIb/IIIa complexes for the quinine/quinidine-dependent antibodies. *Blood* 77:2190-2199, 1991
- 9) 김경석, 선우일남, 고운응, 김기호, 채응석 : Rifampin으로 유발된 혈소판감소성자반증 -1례 보고-. 대한내과학회지 19:635-640, 1979
  - 10) 최규식, 황영남, 조효균, 김영자, 이달우 : Rifampin으로 유발된 혈소판감소성 자반증 1례. 대한의학협회지 24:610-612, 1981
  - 11) 김오경, 김훈교, 박성화, 김춘추, 이경식, 김동집 : Rifampin에 의한 혈소판 감소증 1예. 대한혈액학회지 18:113-116, 1983
  - 12) 원진형, 허원, 안성구, 이승현, 이경주 : Rifampin에 의한 자반증 1례. 대한피부과학회지 29:817-821, 1991
  - 13) 김현옥, 임환섭, 김문정, 조성란, 이정운, 남정현, 김휘준 : 혈소판 감소증 환자에서 혈소판항체 검출을 위한 Modified Antigen Capture ELISA 방법의 적용. 대한혈액학회지 31:373-381, 1996
  - 14) Visentin GP, Wolfmeyer K, Newman PJ, Aster RH : Detection of drug-dependent, platelet-reactive antibodies by antigen-capture ELISA and flow cytometry. *Transfusion* 30:694-700, 1990
  - 15) McMillan R, Tani P, Millard F, Berchtold P, Renshaw L, Woods VL Jr : Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood* 70:1040-1045, 1987
  - 16) 김길영, 박세명, 양창현, 유철주, 조현상, 오승환, 김현옥 : 소아 만성 특발성 혈소판감소성 자반증에서 혈소판 당단백 Ib/IX과 IIb/IIIa항체에 관한 검출과 임상적 의의. 대한소아혈액종양학회지 4:280-290, 1997
  - 17) Poole G, Stradling P, Worledge S : Potentially serious side effects of high-dose twice-weekly rifampicin. *Br Med J* 3:343-347, 1971
  - 18) Lee CH, Lee CJ : Thrombocytopenia- a rare but potentially serious side effect of initial daily and interrupted use of rifampicin. *Chest* 96:202-203, 1989
  - 19) Burnette PK, Ameer B, Hoang V, Phifer W : Rifampin-associated thrombocytopenia secondary to poor compliance. *Drug Intell Clin Pharmacol* 21:882-884, 1987
  - 20) Pau AK, Fisher MA : Severe thrombocytopenia associated with once-daily rifampin therapy. *Drug Intell Clin Pharmacol* 21:882-884, 1987
  - 21) Leggat PO : Rifampicin and thrombocytopenia. *Lancet* 2:1035-1036, 1971
  - 22) Esposito R, Vitali D : Rifampicin and thrombocytopenia. *Lancet* 2:491-492, 1971
  - 23) George JN, El-harake MA, Aster RH : Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. In Beutler E, Lichtman MA, eds. *Williams Hematology*. 5th ed. MacGraw-Hill Inc, 1995, pp1331-1334
  - 24) Warkentin TE, Trimble MS, Kelton JG : Thrombocytopenia due to platelet destruction and hypersplenism. In Hoffman R, Benz EJ, eds. *Hematology-Basic principles and practice*. 2nd ed. Churchill Livingstones Inc, 1995, pp1893-1899